

Ф. ФОГЕЛЬ

А.МОТУЛЬСКИ

ГЕНЕТИКА

Человека

Проблемы и подходы

В 3-х томах

ТОМ 3

Перевод с английского
канд. биол. наук С. В. Агеева,
Е. Я. Тетушкина
и канд. биол. наук А. Н. Чепковой
под редакцией
д-ра биол. наук Ю. П. Алтухова
и д-ра биол. наук В. М. Гиндилиса



МОСКВА «МИР» 1990

ББК 28.04
Ф74
УДК 575

Фогель Ф., Мотульски А.
Ф74 Генетика человека: В 3-х т. Т. 3: Пер. с англ.-М.: Мир, 1990.-366 с., ил.
ISBN 5-03-000286-3

Книга двух известных генетиков из ФРГ и США является фундаментальным учебником по генетике человека, охватывающим практически все основные направления этой области науки. Она может служить как учебным пособием для начинающих изучать генетику человека, так и справочным изданием для специалистов.

В томе 3 рассматриваются эволюция человека, генетика поведения, практическое применение генетических исследований в настоящем и перспективы на будущее.

Для генетиков, молекулярных биологов, антропологов, врачей, а также для студентов-медиков и биологов.

1908000000--138
Ф 041(01) 90 112 -90

ББК 28.04

Редакция литературы по биологии

ISBN 5-03-000289-8 (русск.)
ISBN 5-03-000286-3
ISBN 3-540-16411-1 (англ.)

© Springer- Verlag Berlin, Heidelberg 1979, 1982, 1986. All Rights Reserved. Authorized translation from English language edition published by Springer- Verlag Berlin Heidelberg New York Tokyo

© перевод на русский язык, «Мир», 1990

7. Эволюция человека

7.1. Данные палеоантропологии

Популяционная генетика и теория эволюции. Закономерности, открытые в популяционной генетике и в генетике человека, помогают разобраться в вопросах эволюции нашего вида, понять причины генетических различий между людьми и другими млекопитающими, особенно нашими ближайшими родственниками-крупными человекообразными обезьянами. Использование популяционно-генетических представлений способствует лучшему пониманию внутри- и межпопуляционной генетической изменчивости современного человека. Обсуждение данных в этой главе разбито на три части: в очень кратком вступительном разделе приводятся сведения об эволюции человека, полученные в палеоантропологических исследованиях. Следующая часть посвящена описанию генетических механизмов эволюции человека. В конце главы рассматриваются вопросы генетической изменчивости современных человеческих популяций.

Данные палеоантропологии [186; 1976; 1987]. В настоящее время эволюция высших приматов, включая род *Ното*, изучена довольно неплохо. Мы знаем наиболее важные анатомические особенности и отчасти географическое распространение основных предковых форм и можем реконструировать их образ жизни. Существует множество различных представлений относительно деталей эволюции человека и роли отдельных популяций в этом процессе. Однако большинство специалистов до недавнего времени соглашалось со следующими выводами: люди и крупные человекообразные обезьяны восходят к общей предковой популяции дриопитеков (*Dryopithecinae*), живших в Африке при-

мерно 15-20 млн. лет назад. Ветвь, ведущая к человеку (*Homo*), отделилась от популяции дриопитеков, породив рамапитеков (*Ramapithecines*). В последние годы тезис, что именно эта таксономическая группа является предковой для человека, стал подвергаться сомнению.

Австралопитеки (*Australopithecines* - популяция предлюдей, существовавшая в течение нескольких миллионов лет) появились в Африке после рамапитеков. Палеоантропологические данные свидетельствуют о существовании трех субпопуляций австралопитеков: массивных австралопитеков, обладавших крупными нижними челюстями и зубами и бывших по преимуществу вегетарианцами (*Australopithecus robustus*), более грацильных особей (*Australopithecus africanus*) и субпопуляции третьего типа. Особи, принадлежавшие последней, характеризовались несколько большими размерами мозга. Постепенно они приобрели способность производить орудия труда и в конечном итоге трансформировались в *Homo erectus* - таксон, считающийся на основе анализа всех имеющихся материалов разновидностью человека. *Homo erectus* сумел преодолеть пределы Африки; большие фрагменты скелетов этих существ найдены на Яве, в Китае и в Германии (Гейдельберге). Часто предпринимаются попытки дать точную оценку времени появления видов человека. Вероятно, эти виды приобретали специфически человеческие признаки постепенно в ходе эволюции (см. ниже), продолжавшейся много миллионов лет. В настоящее время считается общепринятым представление о том, что виды людей существуют на Земле в течение 2-3 млн. лет. С развитием умственных способностей эти виды постепенно завоевывали все более и более широкий ареал.

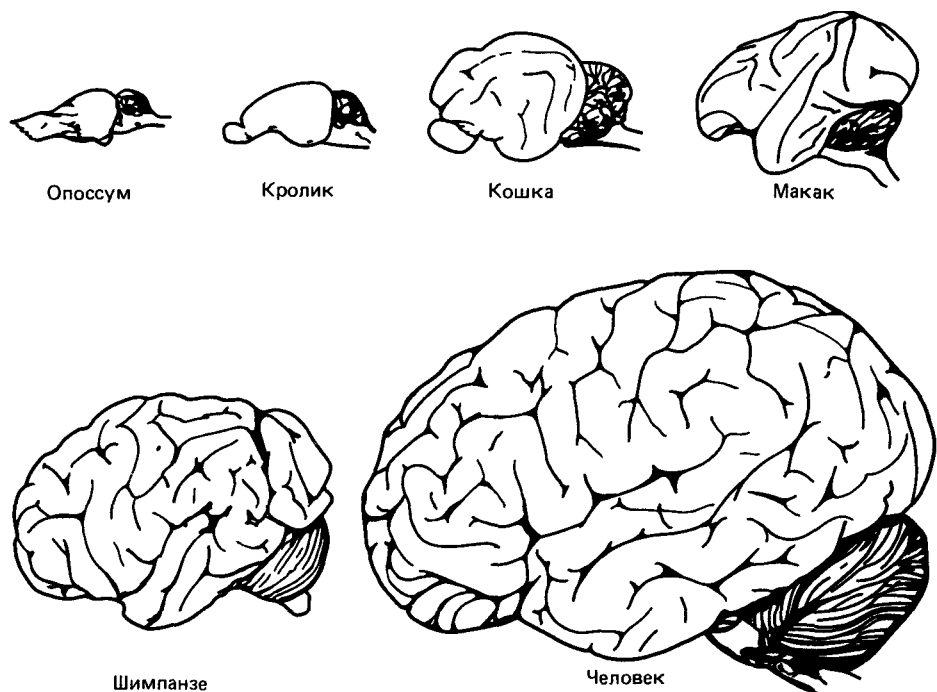


Рис. 7.1. Мозг разных видов млекопитающих. Обратите внимание на эволюционные различия в размерах и структуре коры мозга

Люди другого подтипа - *неандертальцы* - жили преимущественно в северо-западной Европе во время ледникового периода и в конечном счете были замещены особями *Homo sapiens*, завоевавшими тогда весь земной шар. Родословная *Homo sapiens* построена на основе проведенного антропологами тщательного анализа с использованием скелетных материалов. Мы не будем обсуждать здесь морфологические данные. Достаточно сказать, что самой важной особенностью эволюции в этот период явилось развитие человеческого мозга (рис. 7.1). Мы можем судить об этом по увеличению объема черепа (рис. 7.2).

С течением времени биологическая эволюция все в большей и большей степени дополнялась культурной эволюцией; именно культурная среда стала теперь главной силой, вызывающей биологические изменения внутри нашего вида. В табл. 7.1 проведено сопоставление особенностей биоло-

гической и культурной эволюции, а табл. 7.2 дает общее представление об эволюционных процессах у человека.

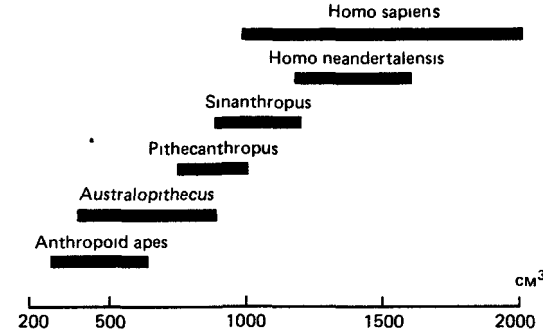


Рис. 7.2. Межиндивидуальная изменчивость объема черепа в популяциях на разных стадиях филогенеза человека [8].

Таблица 7.1. Сопоставление особенностей биологической и культурной эволюции [1968]

Биологическая эволюция		Культурная эволюция
Опосредуется	генами	идеями
Скорость	медленная	быстрая, растет экспоненциально
Факторы	случайная изменчивость (мутации) и отбор	обычно не имеет определенной цели; направленная изменчивость и отбор
Природа новых вариантов	часто вредны	часто полезны
Передача	от родителей к потомкам	широкое распространение с помощью разнообразных средств
Природа передачи	простая всем формам жизни	может быть очень сложной
Свойственна	биология человека	уникальна для человека
Взаимодействие	зависит от культурной эволюции	человеческая культура предполагает осуществление биологической эволюции, приводящей к формированию человеческого мозга
Сложность достигается посредством	редкого возникновения новых генов в результате хромосомной дупликации	частого возникновения новых идей и технологий

Обратите внимание, что эволюционная судьба всех видов зависела от взаимодействия генетической конституции и окружающей среды, которая не находится под ее контролем. Только человек располагает средствами, позволяющими осуществлять контроль как за окружающей средой, так и (до некоторой степени) за своей генетической конституцией

7.2. Генетические механизмы эволюция видов человека

Генетические механизмы, лежащие в основе эволюции видов *Homo*, можно изучать главным образом путем сравнения современного человека с его ближайшими филогенетическими родственниками-крупными человекообразными обезьянами. Наша цель двояка:

- 1. Установление степени родства сравниваемых видов и построение филогенетического древа, показывающего, в каком порядке происходила дивергенция этих видов от общих предковых популяций.
- 2. Анализ генетических механизмов эволюции и видообразования.

Для построения филогенетического древа требуются материалы о фрагментах скелетов предполагаемых предков, а также данные сравнительной анатомии и сравнительной генетики. Для анализа механизмов эволюции эти скелетные остатки ценности не представляют. Нам приходится основываться на сравнениях генетических различий между современными видами. Анализ

внутривидовой изменчивости мог бы способствовать пониманию межвидовых различий.

Мы обсуждаем эволюцию на четырех уровнях организации, основываясь на данных, полученных при изучении:

- 1) хромосом;
- 2) сателлитных ДНК;
- 3) аминокислотных последовательностей определенных белков;
- 4) поведения.

7.2.1. Хромосомная эволюция и видообразование

Число хромосом у людей и близкородственных им приматов [1912]. Главное внимание мы уделим таким видам, как шимпанзе (*Pan troglodytes*), карликовый шимпанзе (*Pan paniscus*), горилла (*Gorilla gorilla*), орангутан (*Pongo pygmaeus*). Число хромосом у всех четырех видов равно, как это было давно установлено, 48; основное различие между человеком и обоими видами шимпанзе состоит в наличии у последних дополнительной четвертой пары акроцент-

Таблица 7.2. Эволюция человека [1968]

Средний объем мозга (см³)	Временная шкала		Используемые орудия	Образ жизни	Искусство и язык
	Число прошедших лет	Число прошедших поколений			
400-550	1,7 млн.	85000	Простейшие каменные костяные орудия	Охота и собирательство	
900	600000	30000	Более совершенные каменные орудия	Тот же	
1300	50000	2500	Каменные топоры	По-прежнему охота	Пещерная живопись Древнейшие языки
	30000	1500			
	10000	500	Металлические орудия	Сельское хозяйство	Языки с иероглифической и пиктографической письменностью
	6000	300	Более сложные орудия перевозочные средства	Города и сельское хозяйство	Языки с алфавитной письменностью
	3500	175			
	300	15	Сложные механизмы	Промышленные центры	Книгопечатание
	30	1	Использование атомной энергии	Атомная эра	Радио, телевидение
	20		ЭВМ	Постиндустриаль ная эра	

Эволюционные
события

Прямохождение

Каменные орудия

Пещерная живопись

Язык

Сельское хозяйство

Организованное общество

Индустриализация

Атомная и компьютерная эры

Временная шкала

1,7 миллиона лет

50 000 лет

300 лет

рических хромосом группы D (рис. 7.3). У других двух видов-гориллы и орангутана-обнаружено еще больше акроцентрических хромосом. Выявлено убедительное сходство хромосом *Ното* и *Ран*, что подтверждает данные морфологических и биохимических исследований (разд. 7.2.3), согласно которым шимпанзе - наш ближайший из ныне живущих филогенетический родственник.

Сравнение структуры хромосом с помощью методов дифференциального окрашивания. Сравнение кариотипов двух видов должно помогать в реконструкции числа и типа хромосомных перестроек, произошедших после расхождения этих видов в ходе эволюции. Такая реконструкция стала возможной после разработки в 1970 г. методов дифференциального окрашивания (разд. 2.1.2.2). Вскоре было установлено,

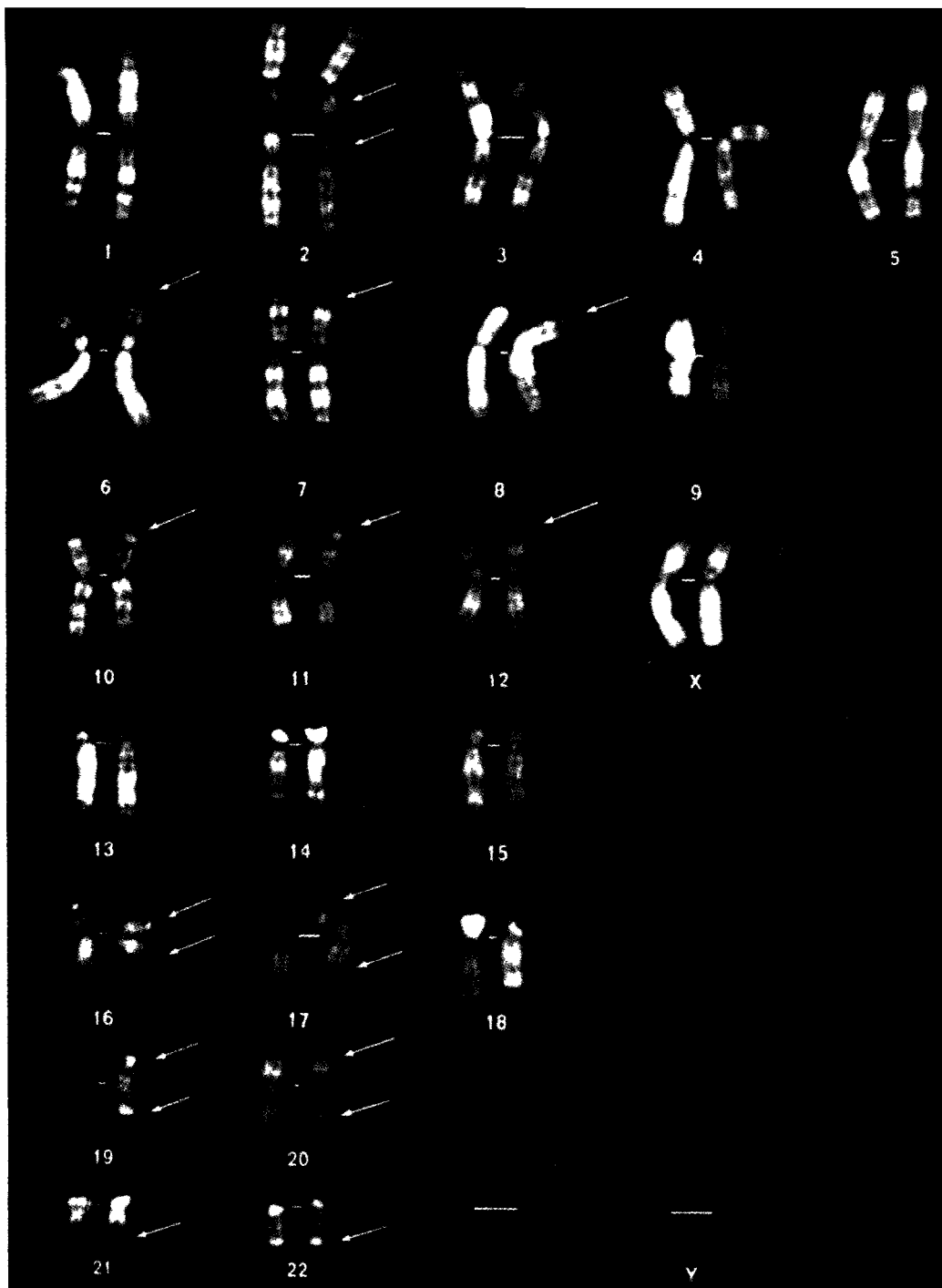


Рис. 7,3. Кариотип шимпанзе (*Pan troglodytes*), Q-окраска. Хромосома, соответствующая 2-й хромосоме человека, очевидно, отсутствует. Вместо нее имеются две дополнительные пары акроцентрических хромосом. Стрелки указы-

вают на терминальные Q-сегменты, отсутствующие у человека (и орангутана) (Courtesy of Dr B Dutrillaux, Paris). Приведенные числа соответствуют нумерации хромосом человека

что механизмы, ответственные за большинство видовых различий между человеком и человекообразными обезьянами, связаны с перичентрическими инверсиями [1929]. Различие в числе хромосом можно объяснить объединением двух различных акроцентрических хромосом, по длине примерно равных D-хромосомам. Такое событие, вероятно, привело к образованию одной длинной субметацентрической хромосомы - 2-й хромосомы человека. Хорошо известно, что объединение разных хромосом имеет место и в современной человеческой популяции: как правило, это происходит при центрическом слиянии, которое сопряжено с потерей коротких плеч хромосомы. Вполне возможно, что именно этот феномен является причиной обнаруженных видовых различий. Детальный анализ результатов дифференциального окрашивания показал, что материал коротких плеч имеется. Хромосома номер 2 человека возникла в результате теломерного слияния [1912]. Подобного рода события приводят к формированию хромосом, имеющих две центромеры (дицентриков), что в свою очередь сопровождается нарушениями митоза, аналогичными тем, которые индуцируются радиацией или являются результатами обменов, следующих за разрывами хромосом (разд. 5.2.1.1). Митоз может идти нормально только в том случае, если функционирует лишь одна из центромер дицентрика. Такой феномен действительно наблюдался в случае хромосомных aberrаций, возникающих в настоящее время.

Детальный анализ всех визуально обнаруживаемых перестроек, по которым виды антропоидов отличаются друг от друга и от человека, был проведен Дютрилло (1975) [1912]. *Пример.* На рис. 7.4 представлены фотографии гомологов 2-й хромосомы человека. Хромосомы *Pongo* и *Gorilla* отличаются инверсией в 2q, а *Gorilla* и *Pan* другой инверсией, локализованной в 2p. Теломерное слияние должно было произойти после разделения предков *Pan* и *Homo*. На некоторых препаратах 2-й хромосомы человека видна вторичная перетяжка в точке слияния (2qh). Изредка (очень редко) наблюдается эндоредупликация сегментов, соответствующих бывшей 2q-хромосоме, что свидетельствует об известной независимости партнеров, слившихся

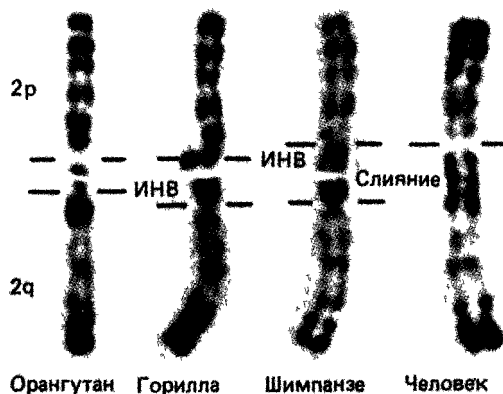


Рис. 7.4. Эволюционные преобразования - несколько инверсий и одно теломерное слияние - в ходе филогенеза 2-й хромосомы человека. G-окраска. *Pongo* и *Gorilla* отличаются инверсией (ИНВ) в 2q; *Gorilla* и *Pan* отличаются инверсией в 2p. *Homo* отличается от всех трех видов теломерным слиянием двух хромосом. (Courtesy of Dr. B. Dutrillaux, Paris.)

друг с другом. На основе этих результатов можно реконструировать ход эволюции 2-й хромосомы.

Сравнение кариотипов пяти видов. Межвидовые различия использованы для реконструкции эволюции всех хромосом. Кроме одного теломерного слияния и перичентрических инверсий было выявлено несколько парацентрических инверсий. В табл. 7.3 приведены числа хромосомных перестроек разного типа, по которым отличаются сравниваемые виды. Как и ожидалось, наибольшее сходство обнаруживают два вида шимпанзе. Ближайшим родственником *Homo* является шимпанзе, а самым далеким - *Pongo*. К такому же выводу можно прийти на основании морфологических данных.

Противоречия в полученных данных и их возможное объяснение с неортодоксальных позиций. Для каждой отдельной хромосомы можно установить эволюционные взаимосвязи между различными перестройками, имеющимися у разных видов, и выяснить их филогению. Однако, когда эти хромосомные филогении были совмещены друг с другом с целью реконструкции общей фи-

Таблица 7.3. Сопоставление количества структурных различий¹⁾ между кариотипами человека и человекообразных обезьян²⁾ (числа в скобках -вероятные, но не подтвержденные события) [81]

Сравнение	Перицентрические инверсии	Парацентрические инверсии	Теломерные слияния	Некоторые другие перестройки
<i>H. sapiens</i> - <i>P. troglodytes</i>	6	0	1	
<i>H. sapiens</i> - <i>P. paniscus</i>	6	(1)	1	
<i>H. sapiens</i> - <i>G. gorilla</i>	8	2	1	транслокация
<i>H. sapiens</i> - <i>P. pygmaeus</i>	7	3	1	сложная перестройка
<i>P. paniscus</i> - <i>P. troglodytes</i>	0	(1)	0	
<i>P. paniscus</i> - <i>G. aorilla</i>	6	2(+1)	0	транслокация
<i>P. paniscus</i> - <i>P. pygmaeus</i>	9	3(+1)	0	сложная перестройка
<i>P. troglodytes</i> - <i>G. gorilla</i>	6	2	0	транслокация
<i>P. troglodytes</i> - <i>P. pygmaeus</i>	9	3	0	1 сложная перестройка
<i>G. gorilla</i> - <i>P. pygmaeus</i>	10	3	0	1 транслокация, 1 сложная перестройка

¹⁾ Без учета добавочных полос и гетерохроматинового материала.

²⁾ По данным Дютрилло (1975) [1912].

логении, возникло неожиданное затруднение. Оказалось, что *Pan troglodytes* и *Gorilla* имеют три общие инверсии (5, 12 и 17), что свидетельствует о наличии у них общего предка, не являвшегося предком *Homo*; с другой стороны, *Homo* и *Pan* имеют две общие инверсии (2, 7), не найденные у *Gorilla*. Последний результат свидетельствует о существовании общего предка этих двух видов, не являющегося предком *Gorilla*. Как разрешить эту дилемму? Дютрилло (1975) [1912] предложил три возможных объяснения данного противоречия (рис. 7.5):

1. Общая предковая популяция, возможно, имела хромосомный полиморфизм по этим перестройкам. Однако этот полиморфизм должен был существовать в течение длительного времени, вероятно, на протяжении миллионов лет. Кроме того, мы знаем, что перицентрические инверсии, захватывающие такой большой район хромосомы, как в этом случае, могут приводить к нарушениям мейоза и, следовательно, влиять на репродукцию. Отбор против гетерозигот, который здесь действует, не приводит к стабильному генетическому равновесию (разд. 6.2.1.4). С другой стороны, в Финляндии зафиксирована высокая концентрация перицентрических инверсий, частоты которых почти удовлет-

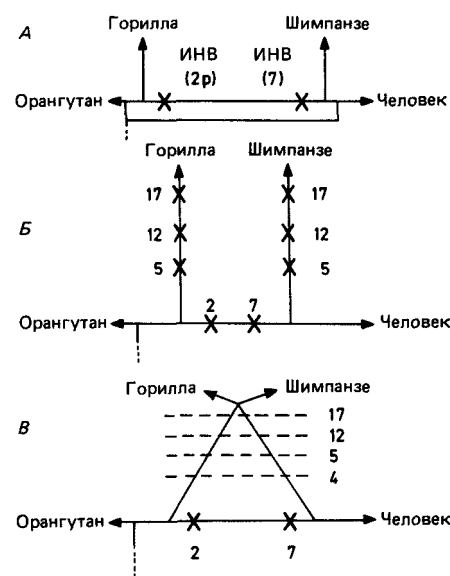


Рис. 7.5. Три гипотезы, объясняющие противоречия, возникающие при построении филогенетического древа *Homo sapiens*, *Pan troglodytes* и *Gorilla*. А. Гетерозиготность популяции по двум инверсиям. Б. Параллельная фиксация трех инверсий в филогенетических линиях *Gorilla* и *Pan*. В. Отделение линий *Gorilla* и *Pan* от линии человека; повторяющаяся гибридизация между популяциями предков *Gorilla* и *Pan*, которая делает возможной фиксацию в гибридной популяции трех хромосомных перестроек. Впоследствии эти две линии окончательно разделяются. Данная гипотеза считается наиболее вероятной [1912].

- воряют критерию полиморфизма (разд. 2.2.2).
2. Второе объяснение сводится к предположению, что в филогенетических линиях *Gorilla* и *Pan troglodytes* произошла независимая фиксация трех идентичных перестроек. Однако это событие маловероятно. Поэтому наиболее правдоподобным Дютрилло считает третье из возможных объяснений.
 3. Между популяциями предков *Gorilla* и *Pan*, после их отделения от предков человека, время от времени происходила гибридизация. Возможно, что вначале произошло разделение предков *Gorilla* и общих предков шимпанзе и человека, которое сохранялось, вероятно, благодаря экологической изоляции. Много позже разделились линии шимпанзе и человека; предки *Pan* вселились в ту же экологическую нишу, в которой уже обитала протогорилла (вероятно, эта ниша приурочена к влажным тропическим лесам). Здесь могла происходить повторная гибридизация, продолжавшаяся до тех пор, пока эти два вида не выработали, наконец, репродуктивные барьеры, чем и завершился процесс видообразования.
- Другое труднообъяснимое видовое различие-это наличие или отсутствие определенных хромосомных сегментов.

Присутствие или отсутствие определенных сегментов. Помимо описанных выше перестроек у некоторых из этих приматов регулярно выявляются определенные хромосомные сегменты, отсутствующие у других видов:

- а) терминальные Q-сегменты: после окрашивания акрихин-ипритом на концах многих хромосом *Pan* и *Gorilla* (как правило, на одних и тех же хромосомных плечах) выявляются небольшие Q-сегменты. У *Pongo* так же, как и у *Homo*, они отсутствуют. Существуют два возможных объяснения данного факта: либо эти сегменты - результат мутации de novo у общего предка *Pan* и *Gorilla*, либо они имелись у примитивного предка современных гоминоидов и были утра-

чены в ходе эволюции *Pongo* и *Homo*. Обе гипотезы кажутся маловероятными, если исходить из классических представлений о дупликациях или делециях отдельных хромосомных сегментов как изолированных и случайных событиях;

- б) гетерохроматиновые районы выявляются в коротком плече некоторых акроцентрических хромосом. Их число уменьшается в следующем ряду организмов в последовательности: *Pongo* → *Gorilla* → *Homo* → *Pan*. Повидимому, такой гетерохроматиновый материал время от времени образуется в виде мутаций de novo в непосредственной близости от центромер акроцентрических хромосом, а затем перемещается в результате случайных хромосомных перестроек в другие участки хромосом. Возможно, что подобный материал содержится во вторичной перетяжке 9-й хромосомы *Homo* (разд. 2.1.2). 9-е хромосомы человека и шимпанзе включают также гетерохроматиновый блок вблизи центромеры;
- в) существуют вариации и в локализации Т-сегментов. Единственное возможное объяснение этого факта состоит в том, что периодически материал Т-сегментов на концах хромосомы синтезируется de novo и затем распределяется по другим хромосомным участкам в результате перестроек;
- г) у горилл и человека выявлены дополнительные Q-сегменты вблизи центромер 3-й и 4-й хромосом; сходные сегменты обнаружены в хромосоме 9 гориллы, в хромосоме 13 человека и в 3-й хромосоме шимпанзе. У орангутана и гиббона их нет совсем.

Все эти три результата, полученные при изучении терминальных Q- и Т-сегментов, гетерохроматиновых районов и прицентромерных Q-областей, свидетельствуют о том, что кариотипические различия между пятью рассматриваемыми близкородственными видами обусловлены не только перестройками хромосом, которые можно объ-

яснить, используя классические принципы. По-видимому, какую-то роль в этом играют дополнительные механизмы, например синтез *de novo*, а также потеря хромосомного материала. Исследования на уровне ДНК расширяют наше представление об этих процессах.

Недавно было построено гипотетическое филогенетическое древо приматов, отражающее взаимосвязи широкого круга таксонов от полуобезьян до человека. Оно основано на результатах изучения кариотипов более чем 60 видов этого отряда, проводившегося с использованием всех имеющихся методов дифференциального окрашивания [1913]. Эухроматиновый материал, т. е. невариабельные R- и Q-сегменты (разд. 2.1.2.1), у обезьян, человекообразных обезьян и у людей, по-видимому, идентичны. Все количественные и качественные изменения связаны с гетерохроматином. Типы хромосомных перестроек, выявляемые по видовым различиям в структуре хромосом, варьируют от подгруппы к подгруппе: например, у *Lemuridae* преобладают робертсоновские транслокации (центрические слияния); у *Cercopithecinae* часто встречаются хромосомные разрывы; для эволюции *Pongidae*, а также человека обычны перицентрические инверсии.

Хромосомные перестройки в ходе эволюции и в современной популяции. Имеется существенное различие между хромосомными перестройками, зафиксированными в ходе эволюции и возникающими в современной популяции. В настоящее время наиболее распространены центрические слияния хромосом D- и G-групп, сопряженные с утратой материала коротких плеч (разд. 2.2.2). Как это ни удивительно, в ходе эволюции понгид и человека ни одно, буквально ни одно из центрических слияний не зафиксировалось. Единственное объяснение этого факта состоит в том, что хромосомные перестройки такого рода селективно вредны, что может быть связано с образованием анеуплоидов, например зигот с трисомией по длинному плечу 21q (синдром Дауна) или нежизнеспособных анеуплоидных эмбрионов. Однако, насколько нам известно, не все центрические слияния оказываются селективно вредными. (Более подробно эти вопросы обсуждаются в разд. 2.2.2.2.)

Может быть высокая частота центри-

ческих слияний и потерь зигот, к которым они приводят, - это относительно недавно возникшая генетическая адаптация к специфическим особенностям размножения и развития людей?

Селективное преимущество высокой частоты спонтанных аборт у людей [1937]. Известно, что 5-7% всех зачатий у человека приводят к образованию эмбрионов с хромосомными аномалиями (разд. 2.2.4); большинство из них нежизнеспособны и abortируются. В редких случаях рождаются дети с тяжелыми уродствами, не имеющие шансов на выживание в примитивных жизненных условиях. У выживших индивидов, основная часть которых - анеуплоиды по X-хромосоме, фертильность значительно снижена (разд. 2.2.3.2). Гибель зигот до их имплантации в большинстве случаев проходит незамеченной. На первый взгляд значительная потеря эмбрионов, обусловленная хромосомными aberrациями, свидетельствует о существенном понижении репродуктивной приспособленности вида, к которому мы принадлежим. Однако на эту проблему можно посмотреть с другой стороны. Известно, что у людей потомство на протяжении длительного времени нуждается в большой родительской заботе. Следовательно, между родами живых детей должен выдерживаться некий оптимальный интервал, максимизирующий вероятность того, что большая часть потомков доживет до репродуктивного возраста. Любой механизм, обуславливающий уменьшение числа рождений живых детей от максимального до оптимального и увеличение интервала между родами от кратчайшего до оптимального (не создающий при этом угрозы жизни матери), может давать селективное преимущество. Ранние выкидыши, обусловленные хромосомными aberrациями, при тех примитивных условиях, в которых существовали наши предки, вероятно, служили именно таким механизмом. Благодаря ему значительно увеличивалась средняя продолжительность грудного вскармливания, что, вероятно, уберегало детей от недоедания и кишечных инфекций. Высокая частота спонтанных аборт, очевидно, обуславливает уменьшение общего числа младенцев и малолетних детей, опекаемых одной матерью.

Относительно высокая частота центрических слияний может также быть связана с отбором. Этот механизм, вероятно, детерминирован ядрышковым организатором, так как участки хромосом, задействованные в процессах центрического слияния, концентрируются именно в этом районе. Из данной гипотезы следует, что у других высших приматов центрические слияния

должны встречаться реже, чем у людей. Из-за малого размера популяций всех отличных от человека приматов, изучавшихся до настоящего времени, соответствующие данные о частоте центрических слияний и хромосомных aberrаций вообще отсутствуют. С другой стороны, трисомии, являющиеся наиболее существенным источником репродуктивных потерь, обусловленных хромосомными аномалиями, у приматов, отличных от человека, несомненно имеются, о чем свидетельствует обнаружение трисомии по 21-й хромосоме у шимпанзе [1951]. Однако недостаток данных не позволяет прийти к каким-либо выводам относительно частоты этой аномалии; учитывая сравнительно малое число обследованных особей, резонно предположить, что у шимпанзе трисомия 21 встречается, возможно, не намного реже, чем у людей.

Гомология хромосом и хромосомных сегментов человека и сравнительно далеких от него видов, не принадлежащих к приматам. Гомологии в структуре хромосом и порядке генов можно обнаружить не только у различных приматов, включая человека, но и у видов, находящихся в более отдаленном родстве друг с другом. Например, локусы, сцепленные у человека, проявляют тенденцию к сцеплению и у мыши, наиболее хорошо изученного в генетическом отношении млекопитающего [1910; 1949]. Эти гомологии так сильны, что напрашивается вывод о сохранении различных групп сцепления у разных видов в результате действия естественного отбора. Такой вывод эквивалентен тезису о функциональном значении последовательности и порядка расположения генетического материала на уровнях более высоких, чем уровень отдельных генов (см. разд. 2.3 и 3.5.5). X-хромосома оставалась почти неизменной на протяжении всей эволюции млекопитающих [156]; в X-хромосомах мыши и человека обнаружены гомологичные группы, состоящие по крайней мере из десяти сцепленных локусов [1910; 1932]. Оно [156] рассматривал гипотезу» согласно которой причиной этого феномена могут быть инактивация X-хромосом и дозовая компенсация.

Для генома в целом оценка средней длины хромосомных сегментов, сохранившихся со времени расхождения предков людей и мышей, полученная, путем сравнения двух карт сцепления, составляет «8,1 сМ [1960]. Эта оценка была использована для определения числа хромосомных перестроек, зафиксированных в двух предковых популяциях за время, прошедшее после их разделения.

Как может осуществляться фиксация хромосомной перестройки в популяции?

Как показано в разд. 6.4.2, подавляющее большинство новых мутаций, возникающих в популяции, утрачивается. Такая потеря происходит не только в случае селективно нейтральных, но и в случае селективно ценных мутаций. Большинство хромосомных перестроек, как, например, перичентрические инверсии, часто оказываются селективно вредными, поскольку приводят к нарушениям мейоза. С другой стороны, Кимура (1968) [1510] показал, что скорость фиксации почти нейтральной мутации зависит только от соответствующей частоты мутирования. Частоты мутаций, приводящих к возникновению перичентрических инверсий, пока неизвестны. Не зная их, а также не имея достоверных данных о степени селективной вредности, которая может варьировать для разных перестроек, выдвигать какие-либо гипотезы относительно вероятности фиксации невозможно.

Кроме того, мы должны учитывать одну специфическую особенность отбора против инверсий. Такой отбор действует только против гетерозигот. Гомозиготы по инверсиям имеют нормальную фертильность независимо от локализации инверсии, поскольку спаривание гомологичных хромосом в мейозе протекает уже нормально. Известна ли нам какая-либо генетическая ситуация, в которой происходит быстрый выход из «опасного» состояния гетерозиготности, скажем, всего за два поколения? Такая ситуация может создаваться, когда брат и сестра наследуют от одного из своих родителей одну и ту же перестройку и производят в инцестном браке гомозиготное потомство. В этой группе гомозигот фертильность опять была бы нормальной, тогда как скрещивания в общей популяции дали бы только гетерозиготных потомков, имеющих пониженную плодовитость. Следовательно, этот механизм воздвиг бы эффективный репродуктивный барьер, что создало бы наилучшие условия для постепенного становления нового вида (рис. 7.6) [1947].

Современные приматы часто живут небольшими группами. Такой образ жизни, вероятно, вели и наши предки предлюди. Это увеличивало вероятность близкородственных скрещиваний. Однако если уже в

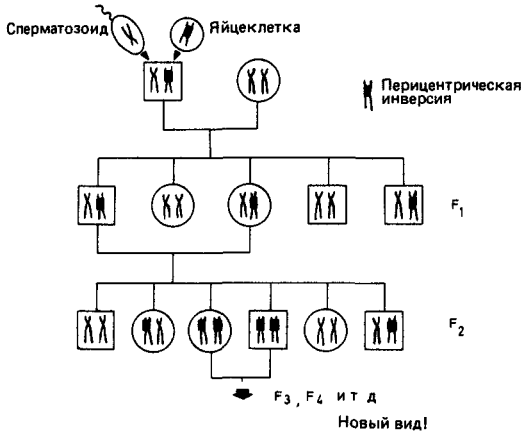


Рис. 7.6. Возможный способ образования нового вида в процессе тесного инбридинга. В половой клетке некоторой особи возникает перичесентрическая инверсия, что приводит к появлению в следующем поколении одного гетерозиготного носителя. Этот носитель может иметь несколько гетерозиготных потомков, которые будут скрещиваться друг с другом и давать гомозиготное потомство.

этих предковых группах действовало «табу инцеста», предотвращающее материнскосыновние или братосестринские браки, то до появления двух гомозигот, образовавших предковую пару, могло пройти одно или несколько большее число поколений гетерозигот. Отметим, что гомозиготность по перичесентрической инверсии была обнаружена в современной человеческой популяции у ребенка, родившегося в браке отца с дочерью [1902]. Может ли быть так, что новые виды приматов берут начало от одной пары особей? Или более конкретно: реально ли, что все человеческие существа происходят от одной предковой пары? Как это ни удивительно, миф об Адаме и Еве как паре прародителей человечества может со временем получить научное обоснование. Сравнительное изучение 1511 видов, представляющих 225 родов позвоночных, выявило сильную корреляцию между скоростью хромосомной эволюции и видообразованием и показало, что оба этих процесса протекают у приматов очень быстро [1905]. Авторы данной работы представили доказательства того, что решающим фактором, влияющим на эти про-

цессы, является, вероятно, подразделение популяций на небольшие демы. Этот вывод полностью согласуется с обсуждавшейся выше гипотезой.

7.2.2. Сравнение сателлитных ДНК разных видов высших приматов

Сателлитная ДНК (CAT) человека. Фиксация перичесентрической инверсии в популяции может происходить и без скрещивания двух гетерозигот по этой хромосомной аберрации. Другой возможный механизм фиксации - это медленное возрастание частоты такой инверсии в ограниченной по численности популяции, обусловленное случайными процессами или дрейфом (разд. 6.4.2) и происходящее даже при ее небольшой селективной вредности. Однако с точки зрения этой гипотезы трудно объяснить другой недавно открытый феномен-видовые различия по сателлитной ДНК.

О сателлитной ДНК человека говорилось в разд. 2.3.1.2. Речь шла о том, что термин сателлит применяется при описании результатов центрифугирования ДНК в градиенте плотности хлористого цезия, которое, помимо основного пика ДНК, выявляет ряд минорных компонентов, специфичных для каждого вида (рис. 2.80). Сателлитная ДНК состоит из относительно коротких, высокоповторяющихся последовательностей; их биологическая функция неизвестна, однако вполне возможно, что они оказывают влияние на кроссинговер во время мейоза [437]. У людей выявлено, выделено и охарактеризовано четыре фракции сателлитной ДНК-САТ I-IV; они составляют около 4% ДНК человека или 1/5-1/6 всей его высокоповторяющейся ДНК. Эти четыре сателлитные фракции транскрибировали для получения радиоактивных комплементарных кРНК, которые затем гибридизировали *in situ* с метафазными хромосомами людей и человекообразных обезьян (рис. 7.7) с целью выяснения их эволюционной истории. Эти исследования показывают, что неполные данные могут использоваться для построения гипотезы, хорошо вписывающейся в сложившиеся теоретические конструкции,



Рис. 7.7. Радиоавтографы хромосом человека (мужчины) (А) и шимпанзе (Б), демонстрирующие локализацию САТ III РНК человека. У человека места скопления метки обнаруживаются главным образом в прицентромерном гетерохроматине хромосомы 9 (стрелка) и Y-хромосоме (стрелка), небольшие скопления метки имеются и на некоторых других участках хромосом У шимпанзе большие количества САТ А, сходство которой с САТ III человека достаточно для образования гетеродуплексов, содержат около пяти пар хромосом [1938]

однако при появлении новых важных результатов теория должна подвергаться модификации.

Как отмечалось в разд. 2.3.1.1, различные фракции сателлитной ДНК распределяются по хромосомам человека неравномерно. Сравнение с человекообразными обезьянами показало, что межвидовые гомологии в распределении сателлитной ДНК по хромосомам меньше тех, которые характерны для сегментов, выявляемых при дифференциальном окрашивании, хотя и распределения сателлитов, несомненно, в определенной степени гомологичны. САТ III человека оказалась очень сходной с САТ А шимпанзе; кроме того, обе эти фракции гибридизовались с хромосомами гориллы и орангутана [1938]. Отсюда был сделан вывод, что САТ III получена человеком и тремя этими видами от их общего предка. САТ III не гибридизуется с ДНК ни одного из изучавшихся в этом отношении других приматов. Следовательно, САТ III появилась после дивергенции общего предка *Homo*, *Pan*, *Gorilla* и *Pongo* от предков прочих узконосых обезьян.

С другой стороны, сателлиты I и II человека не гибридизовались с хромосомами или ДНК шимпанзе. По мнению исследователей, эти фракции ДНК моложе САТ III и, возможно, появились после отделения предка человека от предков крупных человекообразных обезьян. Такой вывод подтверждался данными о параметрах процесса гибридизации.

Впоследствии сравниваемые виды подвергли более обстоятельному изучению. В анализ была включена дополнительно САТ

IV [1928]. Из рис. 7.8 видно, что для *Homo* и *Pan* общими являются САТ I, III и IV, но не САТ II. У *Gorilla* имеются все четыре фракции, а у *Pongo* по крайней мере три из них, а именно I, II и III. Следовательно, нарисованная ранее картина не противоречит этим новым данным. В настоящее время представляется, «что основные последовательности всех четырех сателлитов были у общего предка этих видов, ..., но, возможно, они имелись только в одной или в небольшом количестве копий на хромосоме. Последующая амплификация данных последовательностей могла произойти пос-



Рис. 7.9. Филогенетическое древо генов миоглобина, α -цепи и β -цепи гемоглобина. По ординате отложено приблизительное время расхождения филогенетических линий, установленное на основе палеонтологических данных. Цифры на ребрах - это числа нуклеотидных замен, по которым различаются виды. Цифры в $\square$ - это числа замен, скорректированные на многоступенчатые мутации. Последовательность миоглобина свиньи пока расшифрована неполностью, поэтому соответствующая оценка числа замен слегка занижена [81].

Похожие схемы можно построить и для других белков, а также, объединив соответствующие данные, для совокупности всех известных белков. Они могут охватывать не только позвоночных, но и более широкий круг таксонов, включающий беспозвоночных и даже (при использовании таких универсальных белков, как гистоны или цитохром С) растения, грибы и микроорганизмы.

Темпы эволюции разных белков. Можно провести сравнение числа мутаций, зафиксированных в разных белках при прохождении определенного числа этапов видообразования. Оказывается, что некоторые белки эволюционируют с гораздо большей скоростью, чем другие (табл. 7.4). Гистоны, например, удивительно стабильны, тогда как эволюция фибринопептидов шла очень быстро. Учитывая, что в ходе эволюции фиксируется лишь незначительная часть всех мутаций - приблизительно одна на 3,5 миллиона [1914], - мы можем без колебаний отвергнуть объяснение, связы-

вающее различия в скорости эволюции с различиями в частотах возникновения мутаций; по-видимому, причину правильнее искать в функциях соответствующих белков. Например, функция фибринопептидов не является очень специфичной (они отщепляются в процессе превращения фибриногена в фибрин). Этим, возможно, и объясняется высокая скорость их эволюции. С другой стороны, конформация гистонов, очевидно, подвергается очень сильным ограничениям. Они вступают в тонкое пространственное взаимодействие с ДНК. Весьма вероятно, что эти белки выполняют какую-то критическую функцию, которая нарушается даже при небольших изменениях в их молекулах.

Дупликации генов. Как отмечалось в разд. 4.3, молекула гемоглобина А (HbA) состоит из двух α - и двух β -цепей; HbF вместо β -цепей содержит γ -цепи, а HbA₂δ-цепи. Во многих гомологичных сайтах цепей всех четырех типов находятся одинаковые аминокислоты. Наиболее очевидное

Таблица 7.4. Скорость фиксации мутационных замен в ходе эволюции [51]

Белки	Число ФТМ ¹⁾ за 100 млн лет
Фибринопептиды	90
Гормон роста	37
Панкреатическая рибонуклеаза	33
Иммуноглобулины	32
κ-цепь С-области	39
κ-цепь V-областей	33
γ-цепь С-области	31
λ-цепь С-области	27
Лактальбумин	25
Гемоглобиновые цепи	14
Миоглобин	13
Панкреатический секретиримый ингибитор	11
Лизоцим животных	10
Гастрин	8
Меланотропин β	7
Энцефалитогенный белок	7
миелиновых оболочек	
Трипсиноген	5
Инсулин	4
Цитохром С	3
Глицеральдегид-3-фосфат	—
легглогеназа	2
Гистон IV	0,06

¹⁾ 1 ФТМ-1 фиксированная точковая мутация/100 аминокислотных остатков за 100 млн лет. Фиксированной точковой мутацией называется замена в данном белке одной аминокислоты на другую.

объяснение данного факта состоит в том, что все эти гены, а также ген цепи миоглобина, произошли от одной предковой последовательности. Для такой функциональной дифференциации требовалась дупликация этих генов. В результате одна из копий продолжала выступать в прежней роли, в то время как другая имела возможность приобрести новую функцию. На рис. 7.10 показаны этапы дуплицирования гемоглобиновых генов, приуроченные к стадиям эволюции и привязанные с известным приближением к временной шкале.

Дупликации генетического материала - отдельных генов, коротких участков хромосом и генома в целом (полиплоидизация) - имеют ключевое значение для эволю-

ции. В ходе эволюции млекопитающих полиплоидизация, по-видимому, уже не происходила [157]; в то же время небольшие дупликации и нехватки возникали довольно часто.

Эволюция генов, кодирующих белковые домены. До сих пор мы рассматривали только изменения в аминокислотных последовательностях. Известно, однако, что белки имеют специфическую трехмерную структуру, которая обычно создается двумя или более расположенными друг за другом «доменами», т. е. последовательностями с молекулярной массой в 20000, свернутыми таким образом, что количество контактов внутри домена оказывается намного больше, чем между последовательностями разных доменов. При сравнении доменов из разных белков обнаружилось, что конформационное сходство распространено существенно шире, чем ожидалось на основании результатов сопоставления аминокислотных последовательностей. Белковые домены могут иметь очень похожие конформации и при отсутствии сходства в аминокислотных последовательностях. В ходе эволюции фиксация мутаций происходила только в том случае, если соответствующая аминокислотная замена не нарушала конформации белка [1979]. Согласно теоретическим расчетам, всего 200-500 доменов могли послужить основными единицами, из которых составлено громадное число различных белков, имеющих у живых организмов. Как отмечалось в разд. 2.3.3, гены эукариот состоят из нескольких экзонов (экспрессируемых последовательностей ДНК), разделенных интронами (неэкспрессируемыми последовательностями). Отдельные экзоны, по-видимому, часто содержат последовательности ДНК, кодирующие такой белковый домен.

Например, можно показать, что ген фактора VIIIС (разд. 2.3.3.7) соответствует трем доменам, обозначаемым буквами А, В и С. Домен А состоит из 330 аминокислот, домен В-из 980, а домен С-из 150. Эти домены располагаются в порядке А1А2-В-А3-С1-С2. Домен А обнаруживает неожиданную, но «значительную гомологию с церулоплазмином» - медьсодержа-

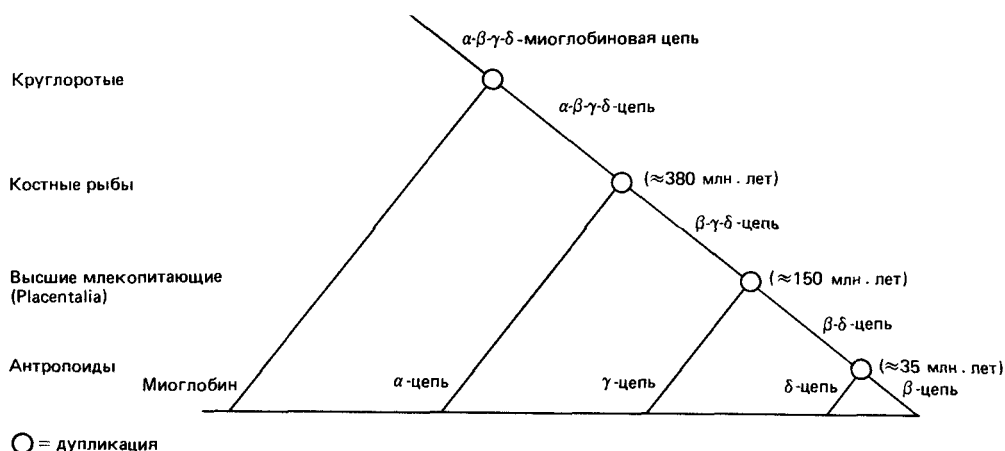


Рис. 7.10. Этапы дуплицирования гемоглобиновых генов и стадии эволюции, на которых происходили дупликации. Дополнительные дупликации привели к появлению гемоглобиновых цепей, обнаруживаемых у ранних эмбрионов. Кроме того, у человека имеется еще по две γ - и α -цепи. Информация о точном времени дупликаций в случае генов этих цепей отсутствует.

щим белком сыворотки, который также имеет три домена А, но не содержит доменов В и С (см. разд. 2.3.7).

Полезные или нейтральные мутации? Почему определенные аминокислоты в последовательности за длительный период замещаются другими? Существуют два возможных объяснения: либо эти замены приводят к усовершенствованию функциональных свойств молекулы, дающему ей селективное преимущество, либо мутации нейтральны или даже слабо вредны и фиксируются в результате генетического дрейфа или случайно (разд. 6.4). Последнее объяснение особенно ревностно отстаивает Кимура [1941; 1942].

Во введении к своей монографии [1941] Кимура пишет: «Теория нейтральности утверждает, что большинство эволюционных изменений на молекулярном уровне, выявляемых при сравнительном изучении аминокислотных последовательностей белков и нуклеотидных последовательностей ДНК, обусловлено не дарвиновским отбором, а случайным дрейфом селективно нейтральных или почти нейтральных мутаций. Эта теория не отрицает роли естественного отбора в определении направления адаптивной эволюции, однако она предполагает, что адаптивную природу имеет лишь незначительная часть эволюционных изменений первичной структуры ДНК, тогда как громадное боль-

шинство фенотипически «молчащих» замен нуклеотидов не оказывает никакого существенного влияния на выживание и воспроизведение...

В теории нейтральности утверждается также, что большая часть внутривидовой изменчивости на молекулярном уровне, проявляющейся, например, в виде полиморфизма белков, нейтральна, и поэтому большинство полиморфных аллелей, имеющих у какого-либо вида, поддерживается за счет мутационного процесса и случайной элиминации. ... (Она) трактует полиморфизм белков и ДНК как переходную фазу молекулярной эволюции и отвергает представление, согласно которому большинство таких систем полиморфизма имеет адаптивное значение и в пределах вида поддерживается одной из форм балансирующего отбора».

С другой стороны, Кимура проводит ясное различие между положительным (приспосабливающим) отбором, который, как он полагает, очень редко действует *на молекулярном уровне*, и отрицательным отбором, благодаря которому происходит элиминация большого числа вредных мутаций. Он даже дает оценку, согласно которой нейтральными (или слабо вредными) могут быть лишь $\approx 10\%$ всех новых мутаций; $\approx 90\%$ новых мутаций относятся к категории безусловно вредных и не имеют шансов зафиксироваться в популяции.

Гипотеза «нейтральности» вызвала жаркие дискуссии среди генетиков-популяцио-

вистов. Отчасти они вызваны неправильным пониманием отдельных положений данной гипотезы, что убедительно разъясняется самим Кимура [1941].

Чтобы понять эту гипотезу, необходимо уяснить два следующих момента.

1. В 1960-е годы была обнаружена громадная генетическая изменчивость на уровне белков и соответственно ДНК. С помощью методов определения аминокислотных последовательностей удалось выявить различия между гомологичными белками разных видов, а также между родственными белками одних и тех же видов. Изучение генетического кода вскрыло новые источники изменчивости, нуждающиеся в дальнейшем исследовании. Огромное количество ДНК, обнаруженное в эукариотической клетке (разд. 2.3.1.1), породило вопрос о функции избыточной ДНК и возможной причине этого феномена. Связаны ли большое количество ДНК и ее значительная изменчивость с естественным отбором, как это предполагалось неodarвиновской теорией эволюции, или же на молекулярном уровне большее значение имеют случайные процессы? Если бы решающим фактором был, как это предполагалось общепринятой синтетической теорией, отбор, то его действие испытывало бы огромное число сайтов ДНК.

2. Кимура разработал математические диффузионные модели, которые позволяют получить ответ на вопрос: «Какова вероятность того, что отдельный мутант, возникший в популяции конечного размера, рано или поздно распространится по всей популяции?» (т. е. оценить вероятность фиксации гена, разд. 6.4.1 и 6.4.2).

В своей классической работе он сформулировал эту проблему и ее решение следующим образом:

«Рассмотрим популяцию численностью в N особей. ... Если мы заглянем достаточно далеко в будущее, то увидим, что вся популяция генов данного определенного локуса происходит от одного-единственного аллеля, имеющегося в нынешнем поколении. Это результат фатального процесса

случайного генетического дрейфа¹⁾. Если в нынешнем поколении аллель A_1 имеет частоту p , вероятность того, что удачливым аллелем, от которого произойдет вся популяция генов, будет A_1 , а не какой-нибудь другой аллель, равна $\dots p$.

Теперь, если мутация возникает с частотой μ на ген на поколение, то число новых мутантов по этому локусу в нынешнем поколении составляет $2N\mu$ ²⁾. Кроме того, вероятность, что данный ген рано или поздно зафиксируется в популяции, равна $1/2N$. Таким образом, вероятность возникновения в этом поколении какого-либо мутантного гена и его фиксации в данной популяции равна

$$2N\mu \times \frac{1}{2N} = \mu,$$

т. е. независимо от размера популяции частота нейтральной генной замены равна частоте мутаций».

Позднее Кимура несколько скорректировал этот тезис, заметив, что мутант, селективно невыгодный в большой популяции, может быть нейтральным в небольшой и, таким образом, в малых популяциях скорость замен на самом деле будет выше.

В своих модельных расчетах Кимура рассматривал случайное мутирование как процесс, независимый от времени. В широко известной монографии [1941] он пишет, что основываясь на положении о случайной фиксации мутаций, зависящей только от их частоты, можно сделать предсказание о линейности накопления генетических различий с течением времени, существующей независимо от изучаемого вида, продолжительности его поколения и других параметров. Пределы скоростей фиксации замен определялись только ограничениями, налагаемыми функциональными требованиями к генам и их продуктам-белкам: «отрицательный» отбор элиминировал макромолекулы, содержащие замены оснований и аминокислот, не совместимые с нормальным выполнением

¹⁾ Это положение следует из законов, лежащих в основе процесса случайной фиксации; разд. 6.4.

²⁾ Где N = размер популяций.

функции. Различия скоростей эволюции белков (табл. 7.4) могут в полном соответствии с общепринятой теорией объясняться этим отрицательным отбором. Единственное, что она отвергает, - это объяснение существования различных последовательностей, поддерживаемых в ходе эволюции, соответствующими различиями в действии положительного отбора.

Справедливость и значение гипотезы нейтральности для понимания определенных аспектов эволюции можно оценить, выяснив, подтверждают или опровергают имеющиеся реальные данные те следствия, которые вытекают из этой теории. Они касаются эволюционных изменений на уровне аминокислотных последовательностей (т. е. аминокислотных замен в белках) и на уровне нуклеотидных последовательностей (т. е. замен оснований в ДНК).

Как уже отмечалось, одно из важнейших следствий гипотезы нейтральности это положение о линейной зависимости частоты накопленных замен от времени, т. е. предсказание существования *молекулярных часов эволюции*. Для проверки концепции эволюционных часов требовались оценки времени разделения соответствующих ветвей филогенетического древа, полученные с использованием независимой шкалы времени, основанной, например, на палеонтологических данных. Участники ведущихся в литературе дискуссий относительно рассматриваемого следствия из гипотезы нейтральности часто оперируют этими данными. Для обоснования концепции эволюционных часов приводят, например, следующий аргумент: некоторые глубоководные виды рыб с незапамятных времен обитают в океане и экологические условия их обитания должны быть очень сходны, если не одинаковы, на протяжении всего времени их существования; тем не менее эволюция белков этих рыб протекала с постоянной скоростью, α - и β -цепи гемоглобина у млекопитающих, отличных у человека, со времени разделения дивергировали в такой же степени, как α - и β -цепи гемоглобина человека и гемоглобина рыб. С другой стороны, более детальные исследования некоторых частей «филогенетических древ» выявили отклонения от ли-

нейной зависимости: например, эволюция белков приматов протекала медленнее, чем ожидалось на основании гипотезы молекулярных эволюционных часов.

Аргументы против универсальности гипотезы нейтральности. Дискуссия о гипотезе нейтральности развернулась и в теоретической популяционной генетике. Достаточно сказать, что основываясь на конкретных допущениях, можно прийти к выводам, отличным от тех, что были получены Кимура (см., например, работу Ивенса [1757]). В идеале теория и вытекающие из нее положения должны проходить экспериментальную проверку. К числу бесспорных относятся следующие тезисы:

- 1) многие виды мутаций приводят к генетическим дефектам. Однако такие мутации селективно вредны и быстро элиминируются из популяции;
- 2) другие мутации подвергаются специфическим формам отбора, поддерживающим генетический полиморфизм либо в результате гетерозиса (разд. 6.2.1.3), либо посредством частотно-зависимого отбора (разд. 6.2.1.5);
- 3) многие аминокислоты, локализованные в тех или иных сайтах белков, в современных условиях не имеют никакого ощутимого селективного преимущества по сравнению с аминокислотами, которые они заместили в ходе эволюции. Возможно, что какая-то доля мутаций в

период фиксации все же обладала слабым селективным преимуществом. Некоторые недавно полученные данные свидетельствуют о следующем:

- 1) если функция какого-либо генного продукта уже установилась, отбор будет стремиться сохранить функциональные характеристики или даже несколько их улучшить. Поэтому замена одной аминокислоты на другую, имеющую сходные конформационные и биохимические свойства, должна поддерживаться отбором [1509; 1907]. И действительно, существует сильная корреляция между биохимическим сходством аминокислот и вероятностью замещения;
- 2) если мутант возникает, скажем, в результате дупликации, то ожидается, что

отбор будет приспосабливать его к выполнению какой-то новой функции; при этом частота данной аминокислотной замены, по-видимому, будет расти. Это положение основано на данных о гемоглобинах, частота аминокислотных замен в которых после возникновения дубликаций увеличивалась [1927]. Заметим, однако, что некоторые исследователи высказывают сомнения в достоверности палеонтологических данных, на которых базируются филогенетические древа [1941];

- 3) гипотеза нейтральности утверждает, что многие (а возможно и большинство) существующие в современной популяции человека системы полиморфизма не поддерживаются отбором и представлены нейтральными аллелями, находящимися на пути к фиксации посредством случайного дрейфа.

На первый взгляд кажется, что распределение редких и обычных электрофоретических вариантов противоречит этому постулату (см. разд. 6.1.1; рис. 6.4). Наблюдаемое распределение строго бимодально; существует группа с относительно высокими (промежуточными) генными частотами, которая, вероятно, поддерживается за счет преимущества гетерозигот и частотно-зависимого отбора. Кроме того, имеется группа с низкими частотами, в нее могут входить гены, не обладающие каким-либо селективным преимуществом или вредностью и поддерживаемые посредством дрейфа. Гипотеза нейтральности предсказывает относительно высокую частоту различных редких и обычных (частота гена $>0,9$) вариантов и более низкую частоту вариантов, встречающихся с промежуточными частотами; такое распределение, очевидно, отличается от фактического, построенного на основе реальных данных. Однако пока очень трудно установить, что именно обусловило характер полученного распределения - преимущественно генетический дрейф нейтральных аллелей, сочетание различных форм отбора или же и то и другое вместе;

- 4) эта гипотеза может также обсуждаться на материале, полученном при изучении ДНК. Например, замены оснований, не

приводящие к замещениям аминокислот (особенно оснований в третьих позициях кодонов), являются, как было обнаружено, более распространенными, чем замены, вызывающие такие замещения; особенно переменными оказались

последовательности ДНК нетранскрибируемых районов. Эти положения относятся также и к внутривидовой изменчивости человека, у которого описано множество систем полиморфизма по сайтам рестрикции ДНК (разд. 2.3.3.9 и 6.1.2). Согласно недавно полученной оценке [328], средняя гетерозиготность на кодон по некодирующим последовательностям ДНК генома человека, вероятно, примерно в десять раз выше, чем по кодирующим. Кроме того, скорость замещения оснований в функционально инертных псевдогенах, например в псевдогене Hba мыши (разд. 4.3), по-видимому, выше, чем в его активных дубликатах [1953]. С другой стороны, сравнение мРНК β-цепей гемоглобинов человека, мыши и кролика не дало каких-либо указаний, свидетельствующих о случайности замен, ожидаемой на основании гипотезы нейтральности; напротив, характер распределения замен оснований был явно неслучайным [1918]. Многие данные, использовавшиеся для обоснования и опровержения гипотезы нейтральности, можно трактовать по-разному. Пока все эти вопросы не нашли однозначного ответа, попытаемся сформулировать некоторые правдоподобные выводы.

«Генетическая достаточность» [1992; 1993]. Предположим, что условия окружающей среды изменяются таким образом, что функциональная адаптация определенного полипептида становится менее эффективной. Тогда, если происходит мутация, лучше удовлетворяющая новым требованиям, ее носители будут иметь селективное преимущество. Эта новая мутация не обязательно усовершенствует данный полипептид до наиболее оптимального состояния; преимущество может оказаться совсем небольшим. Важно помнить также, что любое усовершенствование может быть обусловлено рядом различных мутаций;

природа имеет в запасе много вариантов ответа на каждое требование, не всегда оптимальных, но часто вполне адекватных. Отбирается тот мутант, который присутствует в популяции в то время, когда среда предъявила этому полипептиду свои новые требования. Наличие мутантов в свою очередь зависит от частоты возникновения мутаций (и от генетического дрейфа). По некоторым данным, мутации, зафиксировавшиеся в ходе эволюции, чаще являются результатом транзаций оснований, чем трансверсий; транзаций более распространены по-видимому, и среди новых мутаций (разд. 5.1.4) [1985]. Следовательно, элемент случайности проявляется здесь в пределах ограничений, налагаемых на данный белок требованиями, выполнение которых необходимо для его нормального функционирования, и отбором.

Смысл понятия «генетической достаточности» можно пояснить на одном примере, известном специалистам по генетике человека. Когда в местных тропических странах широко распространилась малярия, для популяций стала полезной повышенная устойчивость к этой болезни. Вскоре во всех таких популяциях возникли определенные механизмы генетической адаптации. Однако в разных популяциях конкретные способы адаптации были различными (разд. 6.2.1.6). В Африке происходил отбор HbS и HbC, а в австрало-азиатской популяции-HbE; в некоторых других популяциях повысились частоты талассемий и различных недостаточностей глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Адаптивные величины этих мутаций отнюдь не одинаковы; HbE, например, обеспечивал защиту от малярии «за значительно более низкую цену», чем β-талассемия, поскольку у гомозиготных носителей генов HbE патологические симптомы выражены слабее, чем у гомозигот по генам β-талассемий (разд. 6.2.1.7). Тем не менее обе адаптации оказались достаточными, так как эти популяции выжили. Очевидно, что возникновение той или иной адаптации зависело от типа мутации, которая имела в наличии и поэтому могла быть поддержана отбором.

Концепция «эволюционной достаточности» была выдвинута молекулярным био-

логом Цукеркандлом. Вместе с тем она очень напоминает вывод, сделанный генетиком-популяционистом Ивенсом [1757]. По его мнению, специфические требования окружающей среды могут удовлетворяться за счет различных, не обязательно «оптимальных» комбинаций генов. Идеи Кимуры, развитые им в недавнем обзоре [1941], также довольно близки к этой концепции. Основное различие между взглядами данных исследователей состоит в следующем: по Ивенсу и Цукеркандлу *положительный отбор*, т. е. отбор слабо благоприятных замен, возможно, имеет несколько большее значение, чем полагает Кимура, рассматривающий его как некое *дополнение к случайным прогрессом*. Однако эти авторы согласны в том, что в постоянной среде действует главным образом отбор отрицательного типа, т. е. отбор, стремящийся *сохранить* определенную функцию путем элиминации вредных мутантов.

Ограниченность современных представлений о естественном отборе и нейтральных заменах при эволюции белков. Как уже отмечалось, большинство исследователей придерживаются мнения, что естественный отбор обусловил замену некоторых аминокислот в белках и существование некоторых систем генетического белкового полиморфизма, выявленных в популяции человека. С другой стороны, часть межвидовой изменчивости и изменчивости внутри популяции человека, вероятно, возникла в результате случайного дрейфа, при этом селективное преимущество или вредность могут быть сравнительно небольшими или даже полностью отсутствовать. Однако имеющиеся в настоящее время данные не позволяют ответить на вопрос о том, какая доля генетической изменчивости обусловлена отбором, а какая-случайными процессами. В этом контексте следует напомнить величину генетического полиморфизма в популяции людей: геном человека, вероятно, содержит около 50000100000 структурных генов [1943], кодирующих белки. Известно несколько сотен таких генов, причем до 30% из них могут быть полиморфными.

Системы полиморфизма выявлены

главным образом при изучении белков крови. Мы уже говорили о том, что полиморфизм белков других, менее удобных для исследования тканей, возможно, намного ниже; однако важно помнить, что полиморфных локусов существует сотни и даже тысячи, а нам из них известна лишь небольшая часть. Кроме того, мы совершенно не знаем физиологической функции многих полиморфных ферментов. Вместе с тем выводы относительно естественного отбора окажутся гораздо правдоподобнее, если они будут основываться на знании физиологической функции изучаемой системы полиморфизма.

Специфическая функция большинства белков решающим образом зависит от немногих аминокислотных позиций. Функциональные ограничения носят столь общий характер, что они вполне совместимы с множеством различных аминокислот; например, трехмерная структура белка может сохраняться при самых разнообразных аминокислотных заменах. При этом в результате генетического дрейфа может происходить сдвиг частот тех или иных оснований, что в свою очередь приводит к возникновению полиморфизма на уровне белков. Системы полиморфизма детерминируют небольшие функциональные различия, не влияющие или лишь незначительно влияющие на приспособленность (разд. 6.2.1.1) их носителей, и вызывают действие естественного отбора. При изменении экологических условий полиморфные системы могут стать источником наследственной изменчивости и обеспечить быструю адаптацию. С другой стороны, тот факт, что для большинства систем полиморфизма селективные влияния пока неизвестны, не означает, что отбор отсутствовал. Просто его трудно обнаружить, особенно среди населения экономически развитых стран, где современная цивилизация значительно изменила условия жизни людей, исключив некоторые потенциально весьма существенные селективные факторы, например инфекционные болезни и недоедание. Для выяснения соответствующих селективных механизмов необходимо сформулировать специальные, обоснованные с функциональной точки зрения гипотезы. Это не означает,

что все функциональные различия между полиморфными вариантами когда-то должны были сказаться на приспособленностях. Вместе с тем, не приняв такого предположения, было бы трудно объяснить тот факт, что редкие варианты полиморфных ферментов, как правило, обладают пониженной активностью (разд. 6.1.2). Бесспорно, что для большинства полиморфных систем человека какие-либо селективные влияния в настоящее время неизвестны, однако отсюда нельзя делать вывод об отсутствии отбора; скорее этот факт свидетельствует о нашей неспособности выдвинуть и проверить обоснованные гипотезы относительно селективных механизмов. При изучении полиморфизма человека гипотеза нейтральности, возможно, играет даже отрицательную роль, поскольку она не нацеливает на выявление факторов, осуществляющих естественный отбор.

Молекулярные часы эволюции и мутации. Как уже отмечалось, существование эволюционных часов можно объяснить в том случае, если накопление мутаций зависит от времени и не зависит от вида организма и если замены фиксируются в результате случайных процессов. Из разд. 5.1.3 мы узнали, что частоты возникновения некоторых мутаций человека для мужских половых клеток выше, чем для женских, что частоты возникновения ряда мутаций увеличиваются с возрастом отцов и что многие мутации, вероятно, связаны с репликацией ДНК. Существование сильных различий в продолжительности поколений разных животных делает гипотезу о простой зависимости накопления мутаций от времени весьма маловероятной.

Для получения более реальной величины скорости мутирования было бы желательно составить для разных видов соответствующее «расписание», основанное на числе циклов репликации ДНК в единицу времени, однако мы не располагаем необходимой информацией о кинетике деления половых клеток [1985]. Если бы в замене оснований существовала регулярность, подобная той, что свойственна ходу часов (в чем мы сомневаемся), это определенно свидетельствовало бы против слу-

чайной фиксации мутаций: ведь по Кимуре скорость (частота) фиксации зависит только от частоты возникновения мутаций.

Выйти из затруднительного положения можно следующим образом. Можно предположить, что мутации, слабо вредные в больших популяциях, в малых популяциях нейтральны, и поэтому вероятность их фиксации на самом деле выше: виды с большими размерами тела (например, слоны) как правило имеют значительно большее время инерции (и, вероятно, более низкое «число циклов репликации ДНК в единицу времени»), но меньшую популяционную численность, чем виды с небольшими размерами тела (например, мыши). Можно привести и другой аргумент, например, что «частота мутаций в единицу времени», не только зависит от «числа циклов репликации в единицу времени», но что в результате естественного отбора она приблизилась к некоей оптимальной величине. Непонятно только, как это могло произойти, если большинство мутаций так или иначе нейтральны?

Предлагая свою «теорию нейтральности», Кимура выдвинул, несомненно, важное положение, подчеркнув, что эволюция на молекулярном уровне имеет некоторые особенности, не выявляемые при изучении эволюции на уровне фенотипов. Почти нет сомнений, что случайные (или почти случайные) процессы на молекулярном уровне играют гораздо большую роль, чем это думали большинство биологов. Создатели новых теоретических концепций часто склонны переоценивать их объясняющие возможности. Однако, как утверждает Поппер, наука может развиваться только путем смелого выдвижения гипотез и последующей строгой их проверки.

Эволюция путем перетасовки экзонов. Открытие экзон-интронной структуры генов (разд. 2.3 и 4.3) расширило наши представления об эволюции белков: экзоны могут разделяться и выстраиваться в каком-то новом порядке, у одного вида могут экспрессироваться только некоторые экзоны данного гена, а у другого - весь их набор. Как уже отмечалось (разд. 4.2.2.4), такие различия в использовании экзонов одного гена наблю-

дались даже между разными тканями одних и тех же особей; эти различия в транскрипции генов могут служить одним из механизмов дифференцировки.

Некоторые наборы экзонов используются при сборке разных белков. Так, например, рецептор липопротеинов низкой плотности обнаруживает гомологию с восемью экзонами, кодирующими молекулу предшественника фактора роста эпидермиса. Этот и другие результаты свидетельствуют о том, что функциональные белки представляют собой мозаику из более простых структур, подвергающихся перетасовке [1925a]. Сложную структуру белков можно объяснить комбинированием сравнительно небольшого числа маленьких генов, определяющих структуру экзонов.

Сравнение данных по белкам с данными по хромосомам и сателлитной ДНК. Данные об эволюции белков свидетельствуют, что различия между белками *Ното* и таких высших приматов, как шимпанзе и горилла, удивительно малы. Можно считать, что эти белки практически одинаковы. Например, видовые различия молекул гемоглобина с функциональной точки зрения менее значительны, чем различия между редкими вариантами, имеющимися в популяциях человека, которые, хотя и могут приводить к легкой гемолитической анемии, вполне совместимы с жизнью. Такую крайне медленную эволюцию можно объяснить, предположив, что функция этих белков осталась в основном неизменной. Если мы обратимся к кариотипам, то обнаружим, что они отличаются небольшим числом хромосомных перестроек, главным образом перичентрических инверсий. Похожие перестройки встречаются, причем не так уж редко, в современной популяции человека и совсем не влияют на фенотип. Ими можно было бы объяснить образование репродуктивных барьеров, бывших когда-то важным условием видообразования; однако они ничего не говорят нам о генетических механизмах, обусловивших формирование специфического фенотипа человека. О функциях добавочных R- и T-сегментов и о видовых различиях по гетерохроматиновому материалу и сателлитной ДНК известно

мало. Установлено, что прицентромерный гетерохроматин проявляет высокую изменчивость в современных популяциях человека. Была выдвинута гипотеза о возможном влиянии этих гетероморфизмов на фенотипы человека, например поведенческие, однако признания среди специалистов она не получила [1914].

Нам остается сделать вывод, что гены, важные для эволюции человека в течение периода, когда происходило преобразование его мозга, совершенно неизвестны. Поскольку большая часть ДНК человека не кодирует белков и либо вообще не нужна, либо участвует в регуляции генной активности (разд. 4.8), можно предположить, что соответствующие изменения локализованы именно в этой, не содержащей структурных генов ДНК [1993]. Такие изменения могли произойти в неэкспрессируемых участках ДНК, относительно которых постулируется, что они имеют регуляторные функции. Возможно, что нуклеотидные последовательности ДНК, несущественные для реализации функций структурных генов, необходимы для развития, и, следовательно, изменения таких последовательностей могли оказать особое влияние на преобразования функции мозга. Однако эта идея весьма спекулятивна и носит слишком общий характер. Чтобы сформулировать более конкретные гипотезы, необходимо больше знать о генетической детерминации эмбрионального развития и о генах, влияющих на межвидовую изменчивость поведенческих признаков (гл. 8). Даже если исключить из рассмотрения все фенотипические эффекты и ограничиться анализом таких известных генетических феноменов, как хромосомные перестройки, добавление или потеря материала хромосом, изменчивость сателлитной ДНК и аминокислотных последовательностей белков, все равно придется констатировать слабое понимание многих аспектов эволюционного процесса. Например, мы не знаем, как происходит фиксация хромосомных перестроек в популяциях. Идентичны ли механизмы их фиксации тем процессам, которые приводят к фиксации аминокислотных замен? Какие элементарные события привели к образованию разных типов сателлитной

ДНК? Можно ли говорить о специфическом значении таких событий для видообразования или для изменений в регуляции функций генов?

7.2.4. Полиморфизм длины рестрикционных фрагментов и эволюция

Системы полиморфизма по сайтам рестрикции описаны в разд. 2.3.2.7 и 6.1.2. Мы уже говорили (разд. 7.2.3), что вероятность нейтральности замен оснований, расположенных за пределами кодирующих последовательностей ДНК, выше, чем в случае систем полиморфизма, связанных с изменениями белков. Были проведены соответствующие сравнения человека и крупных человекообразных обезьян с использованием ядерной и митохондриальной ДНК. В районе альбуминовых генов человека и, например, шимпанзе обнаружены почти идентичные сайты полиморфизма [1958].

О происхождении разных кодирующих генов, содержащих идентичные повторяющиеся олигомерные последовательности. Открытие большого числа семейств повторяющейся ДНК (разд. 2.3.1.1) породило спекуляции относительно происхождения генетического кода и кодирующих последовательностей. Оно, например, провел сравнение множества нуклеотидных последовательностей ДНК и установил, что одни и те же последовательности, чаще всего длиной около 10 оснований, а иногда и до 28 оснований, имеются во многих, причем совершенно разных, генах и в различных рамках считывания [1967]. Вероятно, в ходе эволюции последовательности повторяющейся ДНК адаптировались к различным функциональным требованиям.

7.2.5. Поведение

Человек как изготовитель орудий труда. Принимая во внимание явную недостаточность наших знаний о генетической детерминации поведения человека, всякие спекуляции относительно природы наследственных изменений, обусловивших последние этапы эволюции нашего вида, представляются преждевременными. Мы вправе,

однако, предложить несколько гипотез относительно природы тех факторов, под действием которых произошли эти изменения, поскольку есть возможность реконструировать условия жизни нашего предка - австралопитека [1968]. Эти существа обитали главным образом в открытых саваннах и питались растениями и мясом. Они охотились на крупную дичь, например на антилоп, о чем свидетельствуют их орудия, часть которых изготовлена из костей животных. В течение длительного времени производство этих орудий считали наиболее значительным достижением предлюдей, а прямохождение рассматривали как необходимое приспособление, позволяющее освободить верхние конечности и использовать их для манипуляции различными предметами. Между тем наблюдения над человекообразными обезьянами показывают, что хождение на четырех конечностях не мешает им производить манипуляции с предметами: в сидячем положении эти животные активно пользуются для этого передними конечностями [1982]. Тем не менее изготовление орудий труда - это весьма важная характеристика наших предков, которая должна рассматриваться в более широком контексте.

Социальная структура групп ранних предлюдей и людей. Все виды деятельности древних форм предлюдей следует рассматривать в рамках социальной структуры групп. Охота на крупную дичь с использованием примитивных орудий требует кооперации значительного числа индивидов. Такая кооперация должна была тщательно планироваться; кроме того, она предполагает обмен информацией на определенном расстоянии. В то время, когда группа самцов охотилась, самки должны были охранять своих детей от нападений хищных животных. Все эти виды деятельности требуют объединения в довольно большие группы численностью от 20 до 50 особей.

Деятельность такой группы могла стать более эффективной при выполнении двух условий. **Первое** из них - это наличие лидера. Вполне возможно, что охоту затевал какой-то один самец, который умел заставить других членов группы следовать за ним. **Второе** условие - это существование языка. Охота, несомненно, стала

успешнее, когда члены группы научились обмениваться информацией и могли координировать свои действия с помощью акустических сигналов.

Эти простые рассуждения приводят к мысли о существовании селективных факторов, благоприятствовавших формированию в ходе эволюции двух особенностей, которыми люди отличаются от всех животных: интеллекта, дающего им возможность развивать абстрактные идеи и строить планы на будущее, и языка, который тесно связан с интеллектом.

Селективная ценность генотипа определяется превышением темпов воспроизводства особей, имеющих этот генотип, над темпами репродукции других особей. Однако вполне понятно, что самцы, доминировавшие в таких группах, - вожаки, руководившие охотой и принимавшие принципиальные решения, обладали также преимуществами в выборе самок и частоте спариваний и, следовательно, были отцами большей части потомства. Логично предположить, что они должны были быть я самыми умными и, что особенно важно, лучше всех владеть языком. Установлено, что в современной первобытной общине южноамериканских индейцев племени шавантов вожди, действительно, являются отцами большинства детей [1966]. Такая же закономерность выявлена и при изучении индейцев другого племени-яномама [1963].

Зачатки языка и культуры у человекообразных и низших обезьян. Чтобы получить представление об эволюции социальных структур, культуры и речи, было проведено много исследований на таких высших приматах, как шимпанзе, гориллы, павианы и макаки-резусы. Оказалось, что социальные структуры у разных приматов обнаруживают громадные различия; например, павианы живут группами численностью в сотни особей; у орангутанов самец, живущий в одиночку, спаривается с самками, обитающими на перекрывающихся с его территорией ареалах. Такая группа может быть открытой или закрытой; известны ситуации, когда один самец играет роль «паши», в других случаях существует подразделенность на ряд подгрупп, каждая из которых состоит из одного самца и варьирующего числа самок; в некоторых группах осуществляется промискуитет. Как правило, группы, обитающие в открытых саваннах и полупустынях, больше групп, живущих во влажных тропи-

ческих лесах, однако это правило имеет исключения. Существующие данные не позволяют сделать какие-либо прямые выводы относительно структуры групп ранних людей. Всякого рода экстраполяции используют наблюдения по крайней мере трех типов [1982].

1. Большинство групп имеют «социальную стратификацию». Одни животные занимают доминирующее положение в иерархии, а другие имеют более низкие ранги. Такая стратификация наблюдается в той или иной форме в современных популяциях людей, ведущих первобытный образ жизни. Возможно, она представляла также одну из характерных особенностей групп ранних предлюдей.
2. Низшие обезьяны демонстрируют «культурную» передачу форм поведения. Новые его формы, например обмакивание картофеля в морскую воду для улучшения их вкуса, изобретаются отдельными особями и рано или поздно перенимаются всей группой. Распространение конкретной формы поведения определяется условиями, очень напоминающими нам реалии человеческого общества. Вероятность заимствования новой формы поведения группой выше, когда изобретатель имеет высокий ранг. Молодые члены группы перенимают новые формы поведения гораздо легче, чем старые.
3. Хотя до сих пор ни один примат пока еще не научился, несмотря на предпринимавшиеся усилия, произносить звуки, похожие на человеческую речь, исследователям все же удалось обучить нескольких шимпанзе передавать подробную информацию с помощью знаков, делаемых руками (нечто похожее на язык глухонемых) или с помощью клавиатуры компьютера с рисунками на клавишах.

Установлено, что обезьяны обладают способностью собирать орудия из частей, различать такие понятия, как форма и цвет, и даже узнавать себя в зеркале. В ходе экспериментов человекообразные обезьяны проявляли удивительные умственные способности. Вопрос о том, почему они не

пользуются ими в условиях дикой природы, озадачивает многих исследователей. Вероятно, обезьяны используют свои способности не для конструирования орудий или решения головоломок, а для достижения успеха в рамках социальной структуры своей группы, что увеличивает их шансы оставить большее число потомков [1983; 1984]. В сообществах первобытных людей к аналогичному результату приводит достижение статуса вождя. Давление факторов социальной среды вело к развитию способностей индивидов и в конечном счете к становлению культуры человека.

Поведенческие характеристики, общие для людей и других видов животных. До сих пор мы рассматривали поведенческие характеристики, по которым люди отличаются от особей других видов. Однако существует также великое множество поведенческих признаков, по которым люди сходны с другими животными. Например, мы, подобно животным, переживаем испуг, если что-то угрожает нашей жизни, испытываем половое влечение, а вид врага иногда вызывает у нас такую яростную реакцию, что мы не останавливаемся перед агрессивными действиями.

Вопрос о том, является ли агрессивность врожденным свойством человека, породил много дискуссий. Согласно Лоренцу (1966) [127], «существует некая внутренняя потребность в драке. Особь ждет, когда ее спровоцируют, а если нападение в течение некоторого времени невозможно, она начинает искать удобного случая ввязаться в драку». Однако многие другие ученые считают, что драка порождается главным образом ситуацией, хотя они и не отрицают, что эмоциональный статус животного тоже играет здесь определенную роль. Как мы узнаем из разд. 8.1.2, легкость, с которой вызывается агрессивное поведение у мыши, может варьировать от одной инбредной линии к другой, и эта изменчивость коррелирует с количеством нейромедиатора адреналина.

Согласно Лоренцу, люди в отличие от других животных, ведущих внутривидовую борьбу, склонны продолжать ее до уничтожения врага. Появление оружия, пора-

жающего на большом расстоянии, применение которого не требует непосредственного контакта с противником, не дает по этой концепции выхода агрессивным устремлениям, что в итоге может привести к вспышке насилия.

Многие специалисты в области общественных наук и многие биологи считают, что такая точка зрения чересчур упрощает реальную ситуацию. Изучение агрессивного поведения животных и, в частности, приматов, отличных от человека, возможно, поможет лучше разобраться в биологических аспектах человеческого поведения.

К числу врожденных относятся и некоторые другие реакции человека, например способность улыбаться. Даже дети, родившиеся слепыми и глухими, улыбаются в ответ на ласку. Люди, принадлежащие к любой из человеческих культур, от удивления часто поднимают брови. Вполне возможно, что и эта поведенческая реакция является врожденной. Можно надеяться, что интенсивный обмен идеями и концепциями между генетикой поведения человека и этологией приведет к пониманию механизмов генетической детерминации поведения человека. Такие исследования в последние годы стали очень популярными, а область знания, в рамках которой они выполняются, в США получила название «социобиология», а в Европе – «этология человека».

Социобиология человека [129a]. Социобиология – это наука, посвященная биологическому и эволюционному изучению всех форм социального поведения. Сам термин был введен Уилсоном в его книге, опубликованной в 1975 г. [1989]. Однако эту научную дисциплину нельзя назвать совершенно новой. Она возникла на базе уже существовавших этологии и экологии социального поведения животных. Социобиология отличается от этих наук тем, что использует для объяснения и предсказания социального поведения принципы генетики и эволюционной биологии. Несмотря на то что история социобиологии насчитывает всего несколько лет, эта научная дисциплина привлекла всеобщее внимание и, можно считать, положила начало новой «парадигме». Центральная догма социобиологии такова: поведение каждой особи направлено на максимизацию ее совокупной биологической приспособленности [1899; 1989]. Поясним это на

примере. Дарвиновская теория естественного отбора не могла объяснить, почему в ходе эволюции сохранилось альтруистическое поведение, если оно уменьшает приспособленность «альтруиста». Этот факт становится понятным, если обратиться к концепции группового отбора (разд. 6.2.1.5). Альтруизм может эволюционировать под действием такого отбора, если преимущества, способствующие выживанию группы или родичей, перевешивают отрицательные последствия отбора, действующего на отдельных особей. Много лет назад аналогичную мысль сформулировал Холдейн [1930]. По его словам, свою жизнь он собирался посвятить двум братьям и восьми кузенам, поскольку имеет с ними много общих генов (половину с каждым из братьев и одну восьмую часть с каждым из кузенов). Однако в общем случае отбор родичей по сравнению с отбором особей – селективный фактор относительно слабый и может привлекаться для объяснения реальных фактов лишь в крайних случаях [1978].

Социобиологи анализируют поведение сотен видов в свете принципов эволюционной биологии, надеясь с помощью такого подхода прояснить некоторые новые аспекты поведения, которые не могли быть вполне поняты ранее. Ими предложены гипотезы относительно генетической детерминированности поведенческих репертуаров многих видов животных. Однако конкретные гены, влияющие на социальное поведение, остаются в значительной степени гипотетическими факторами. Тем не менее существование наследственных, генетически контролируемых репертуаров поведения, вроде тех, что обеспечивают навигацию при миграциях птиц, – факт бесспорный.

Распространяя эволюционно-генетический подход на человека, социобиологи пытаются объяснить эмоции, сексуальность, агрессивность и социальный статус людей [1898; 1989]. Было выдвинуто предположение о существовании биограммы человека – некоего набора потенциальных возможностей и ограничений, присущих этому виду. Гены устанавливают пределы, в которых может развиваться тот или иной репертуар поведения. Выражения лица, передающие различные эмоции, весьма сходны у представителей разных культур. Сексуальность рассматривается социобиологами как приспособление, выработанное естественным отбором для формирования брачных пар. Утверждается, что полигиния (сожительство одного мужчины с несколькими женщинами) имеет в своей основе определенные биологические причины, поскольку она дает виду объяснимые преимущества. Формы полигинии могут быть разными в обществах, имеющих разные культурные тра-

диции. Уилсон [1990] постулирует существование биологической основы религиозности и стремления передавать из поколения в поколение мифопоэтические сюжеты. Он считает их базисом, на котором происходит консолидация общества. По мнению социобиологов, преобладающее большинство известных инвариантных реалий человеческого общества имеет скорее биологическую, чем социальную детерминацию. Эти инварианты включают доминирование мужчин, разделение труда по полу, длительную заботу матерей о потомстве и продолжительную социализацию молодежи.

Некоторые этологи проявили особый интерес к биологическим законам, влияющим на индивидуальное развитие в детстве, отрочестве и юности. В связи с этим следует упомянуть о феномене «импринтинга», открытом Лоренцом еще в 1935 г. на диких гусях [1948] и изучавшемся позднее на многих других видах животных. Этот феномен оказал существенное влияние на наши представления о когнитивном и эмоциональном обучении. Гусенок следует за первым существом, которое он увидел, вылупившись из яйца, даже если это человек; чаще всего этим существом оказывается его мать. У животных существует много других поведенческих репертуаров, которые можно и должно изучать лишь на определенной стадии индивидуального развития. Есть ли импринтинг у людей - вопрос спорный, однако очевидно, что для развития речи или передачи социального и эмоционального опыта требуется взаимодействие человеческих индивидов [1934].

Уилсон допускает, что запрограммированность человеческого мозга выражена гораздо слабее, чем запрограммированность мозга других видов [1990], и поэтому поведение человека намного пластичнее поведения животных. Тем не менее данные о малой изменчивости таких признаков, как табу инцеста и отношения между родственниками в сообществах людей с разными культурными традициями, свидетельствуют, по его мнению, об их биологической обусловленности.

Самый существенный аргумент, выдвигаемый против социобиологии, - это отсутствие прямых доказательств генетической детерминированности большинства поведенческих репертуаров человека. Таких доказательств в настоящее время действительно нет, однако представляется весьма вероятным, что определенные аспекты поведения в результате действия естественного отбора генетически запрограммированы. Предположение, что человек полностью автономен в своем поведении, а работа центральной нервной системы совсем не контролируется генетически,

кажется неправдоподобным. Человек с его мозгом - это звено непрерывной эволюционной цепи. Поэтому полная независимость признаков, опосредованных центральной нервной системой, от каких-либо биологических ограничений представляется маловероятной.

Социобиология подверглась резкому осуждению со стороны многих ученых - и естественников, и гуманитариев. Они отрицают существование каких-либо ограничений, налагаемых на социальные процессы биологией человека [1898]. По их мнению, социобиология представляет собой одну из ипостасей социал-дарвинизма, использовавшегося представителями правящих классов западных стран для оправдания современного status quo. Критики социобиологии указывают на ужасные последствия, к которым уже приводило использование псевдогенетических теорий для оправдания дискриминации и социальной несправедливости (гл. 1).

Для решения вопроса о степени биологической запрограммированности социального поведения человека необходимо разложить репертуар человеческого поведения на отдельные составляющие и провести специальные, генетически ориентированные исследования, базирующиеся на посемейном анализе.

Большинство выводов и концепций социобиологии основаны на результатах сравнений человека с другими видами или базируются на выявленном *сходстве* определенных поведенческих репертуаров в разных популяциях человека, существующем, несмотря на различия в их культурных традициях. Напротив, классическая генетика использует в качестве аналитического подхода изучение *различий* между отдельными особями одних и тех же популяций. Эта разница в подходах между этологией и генетикой должна учитываться во всех дискуссиях о генетической детерминации и эволюции поведенческих признаков.

7.2.6. Изучение ныне существующих первобытных популяций

Большинство подходов к изучению эволюции человека основано на косвенных данных. Выводы относительно антропогенеза были сделаны в ходе анализа найденных скелетных остатков, изучения хромосом и белков, а также материалов сравнительных наблюдений разных видов. Существует несколько более прямой подход к изучению эволюции человека. Известно, что некоторые человеческие популяции все еще ведут образ жизни охотников и собирате-

лей, т.е. живут в условиях, не очень отличающихся от тех, в которых на протяжении многих веков обитали наши предки. В последние годы их изучению уделялось очень большое внимание. Такие исследования проводили и специалисты по генетике человека, и антропологи. Полученные результаты способствовали прогрессу в нашем понимании эволюции человека.

Проблемы, которые можно решить в ходе изучения первобытных популяций. Изучение первобытных популяций может дать ответ на целый ряд вопросов [1962].

1. *Размер популяционных групп и изоляция:* репродуктивная численность и изоляция эффективно размножающихся популяционных групп-главные факторы, определяющие величины случайных флуктуации генных частот, образование подгрупп, например рас, и в конечном счете процесс видообразования. С другой стороны, эти параметры сильно зависят от условий окружающей среды.
2. *Контроль численности популяций:* имеются данные, свидетельствующие о том, что на протяжении длительных периодов времени существовало равновесие между популяционной численностью и экологическими условиями, особенно запасами пищи. Современная цивилизация коренным образом нарушила это равновесие, породив «популяционный взрыв» - одну из самых опасных угроз будущему человечества. Хотя изучение первобытных популяций не может дать универсальных рецептов выживания современной цивилизации, все же было бы интересно выяснить, как удается первобытным племенам регулировать свой популяционный размер в соответствии с экологическими условиями.
3. *Естественный отбор, обусловленный дифференциальной плодовитостью:* естественный отбор предполагает, что разные гены из генофонда популяции имеют разные вероятности попасть в генофонд следующего поколения. Эти различия зависят от смертности и/или фертильности их носителей. Изучать дифференциальную смертность в первобытных популяциях нелегко. Поэтому в

данном случае особый интерес представляет получение данных о дифференциальной плодовитости.

4. *Болезни:* исторические данные убедительно свидетельствуют, что в течение последних столетий главной причиной смертности в период младенчества и детства (т. е. главным фактором отбора) были болезни, особенно те из них, которые вызываются инфекционными агентами. Отсюда возникает вопрос, действует ли вообще, и если да, то в какой степени, такой отбор на ныне живущих первобытных охотников и собирателей.
5. *Ослабление отбора:* произошло несомненное ослабление естественного отбора по многим признакам, которые в первобытных условиях были вредными. Существуют ли генетические различия между современными первобытными и цивилизованными популяциями, обусловленные таким ослаблением отбора?

Популяции, на которых изучались эти проблемы. Особенно информативными оказались исследования южноамериканских индейцев, живущих в джунглях Бразилии и Венесуэлы, - шавантов, яномама и макиритаре. В период проведения работ эти племена принадлежали к числу наименее цивилизованных в Южной Америке. Тем не менее их образ жизни во многом отличается от канонического образа жизни охотников-собираателей, преобладающего в течение длительного периода эволюционной истории человека. Под влиянием цивилизации жизнь современных племен значительно изменилась. Количество настоящих охотников-собираателей резко уменьшилось, и они оттеснены в такие недоступные места, что изучение достаточного числа индивидов представляется невозможным. И все-таки ныне живущие первобытные племена по своему образу жизни и брачной структуре намного ближе к охотникам-собираателям, чем к современным людям. Они живут в примитивных селениях и оттуда ходят на охоту. Прожив на одном месте несколько лет, эти люди обычно оставляют свои поселки. Земледелие (выращивание маниока, крупноплодной тыквы, батата, пизанга и маиса) у шавантов дает меньшую часть необходимой пищи, а у яномама-преобладающую ее долю [1906].

О некоторых наиболее важных результатах этих исследований будет сказано ниже.

Размер популяционных групп и изоляция. Селение-наиболее важная единица структуры первобытных племен; численность жителей в нем варьирует от ~ 40-50 до ~ 150-200 [1906]. Браки обычно заключаются внутри селений. Если популяция становится слишком большой, возникает угроза социальным устоям и может произойти отделение части сообщества, состоящей из нескольких семей. Очевидно, такой небольшой популяционный размер и сопряженная с ним тенденция к обособлению благоприятствуют образованию множества субпопуляций, имеющих разные генофонды, и тем самым способствуют быстрой эволюции.

Контроль численности популяций. Максимальная рождаемость в популяциях человека намного выше той, которая требуется для поддержания численности. Известно, что в прошлые века была высокая смертность в детском и репродуктивном возрасте. В качестве причин смерти, как правило, выступали инфекционные болезни, голод и неудачные роды.

Для ныне существующих индейских племен, ведущих первобытный образ жизни, эти причины смерти оказались менее важными; число детей, приходящееся на одну женщину, у них ограничивается. Рождаемость составляет приблизительно один живой ребенок за каждые 4 или 5 лет и сохраняется на этом уровне благодаря ряду мер, таких, как определенные табу на половые сношения, длительное грудное вскармливание (до 3 лет), прерывание беременности и инфантицид.

Инфантицид у индейцев практикуется главным образом в отношении тех детей, которые имеют грубые дефекты развития или когда роды следуют друг за другом с минимальным интервалом [1962]. Новорожденных женского пола убивают чаще, чем новорожденных мужского пола. Выживающие дети в этих племенах обладают отличным здоровьем, которое сохраняется приблизительно до 40 лет. Смертность от болезней в этом возрасте у индейцев ниже, чем в развивающихся странах и в популяциях Западной Европы 200 и более лет назад. С другой стороны, индивиды старше

40 лет крайне редки. Причиной их смерти могут быть межплеменные и внутриплеменные конфликты, а также пневмония. Однако в более молодых возрастных группах этих племен сохраняется определенная норма здоровья, которую утратили наши не столь далекие предки и которую лишь недавно удалось обрести вновь благодаря успехам медицины.

Естественный отбор, обусловленный дифференциальной плодовитостью. Наиболее важный аспект эволюции человека-совершенствование его умственных способностей. Для того чтобы этот феномен имел место, требовалось наличие репродуктивного преимущества индивидов, несущих соответствующие гены. Резонно предположить, что такие гены чаще встречаются у индивидов, занимающих высшую ступень в социальной иерархии своего селения, поскольку именно они выделяются своим умением организовать охоту, обеспечить жителей запасами пищи и уладить конфликты между членами общины.

Было показано, что племенные вожди действительно имеют по несколько жен и намного большее число детей, чем другие мужчины [1963]. Эффект их полигамии усугубляется тем обстоятельством, что новорожденные девочки гораздо чаще, чем мальчики, подвергаются инфантициду; у яномама это привело к соотношению полов в возрастном интервале 0-14 128♂/100♀. В сочетании с полигамией мужчин высокого ранга это означает, что некоторые мужчины будут полностью отстранены от деторождения.

При изучении племени шавантов оказалось, что 16 из 37 женатых мужчин состояли в полигамных браках; 65 из 89 выживших детей родились от полигамных брачных союзов. Вождь вступал в брак не менее пяти раз (больше, чем любой другой член группы) и имел 23 ребенка, т.е. доля его детей в группе составляла приблизительно одну четвертую [1966].

Если большое число детей у мужчин, имеющих высокий социальный ранг, - общая особенность популяций первобытных людей и если умственные способности, позволяющие достичь высокого положе-

ния, действительно определяются генетическими факторами (по крайней мере частично), механизм сравнительно быстрой эволюции такого специфически человеческого признака, как уникальные умственные способности, становится понятным.

Равновесие, обусловленное болезнями [1962; 1965]. В обследованных популяциях индейцев индивиды моложе 40 лет обычно имели отличное здоровье. В то же время уровни гамма-глобулинов у них были примерно вдвое выше, чем у лиц из цивилизованных популяций. Резонно предполагать, что новорожденные тоже должны вследствие трансплацентарного переноса антител иметь высокие уровни иммуноглобулинов. Вот что пишет в связи с этим Нил:

«С первых месяцев жизни дети индейцев находятся в таком тесном контакте с окружающей средой, что это привело бы в ужас мать или врача из цивилизованной страны. Они сосут липкую от грязи грудь, а вскоре после кормления ползают по загрязненной фекалиями почве и жуют множество совершенно неподходящих для этого предметов. Наша гипотеза заключается в том, что высокий уровень антител материнского происхождения, ранний контакт с патогенами, длительный период грудного вскармливания обуславливают относительно плавный переход ребенка от пассивного к активному иммунитету к тем безвредным агентам, с которыми он находится в постоянном контакте.

С другой стороны, эпидемия, вызванная патогеном, занесенным извне, может иметь катастрофические последствия, причем не столько потому, что организм людей не справляется с инфекцией, сколько потому, что в селении, когда заболевают почти все его жители, жизнь практически останавливается. Так было при эпидемии кори в общине аяномама».

Можно ли делать обобщения на основании результатов изучения нескольких индейских племен? Различные, более или менее «первобытные» популяции, которые служили объектами этнологических исследований, обнаружили громадный диапазон изменчивости по большинству аспектов социальной и культурной жизни. К сожалению, работ по медицинской генетике и даже по элементарной демографии таких популяций гораздо меньше. Причина этого, вероятно, кроется в социологии науки: как правило, большинство этнологов и специалистов по социальной антропологии, участвующих в полевых исследованиях таких популяций, имеют гуманитар-

ное образование и не ориентированы на проведение работ по биологии и медицине. Более того, некоторые из них разделяют «антибиологические» предрассудки, характерные для ряда ученых, работающих в области гуманитарных и общественных наук.

Учитывая малый объем имеющейся информации, можно предположить, что некоторые из упомянутых выше биологических особенностей являются специфическими только для изучавшихся популяций и что соответствующие экстраполяции на наших первобытных предков необоснованы. Необходимо провести междисциплинарное исследование немногих оставшихся в мире первобытных популяций, чтобы выяснить, какие аспекты их биологии уникальны, а какие могут служить предметом для обобщений. Актуальность такого исследования очевидна, поскольку популяции, ведущие первобытный образ жизни, быстро исчезают с лица Земли вследствие наступления цивилизации.

Ослабление отбора. Сравнение первобытных и цивилизованных популяций полезно и для проверки гипотезы об ослаблении естественного отбора в условиях современной цивилизации.

Вероятно, лучше всего проиллюстрировать это положение на примере X-сцепленной красно-зеленой цветовой слепоты, поскольку данная аномалия легко выявляется с помощью соответствующих таблиц. Обследование 13 выборок из первобытных популяций эскимосов, австралийских аборигенов, фиджийцев, североамериканских и южноамериканских индейцев (в общей сложности 7712 индивидов) показало, что доля лиц, проявляющих красно-зеленую цветовую слепоту составляет среди них 2%, тогда как в 99 выборках из цивилизованных популяций (436 853 индивида) таких людей около 5%. Популяции, в какой-то степени удалившиеся от статуса охотников и собирателей, обычно демонстрируют промежуточные частоты. Цветовое зрение дает очевидные преимущества его обладателю при поиске дичи или других пищевых объектов, оно облегчает обнаружение опасных для жизни животных, например змей. Если учесть краткость времени, прошедшего после зарождения неолитической культуры и введения земледелия, столь значительное увеличение доли лиц с цветовой слепотой представляется удивительным. Оно может свидетельствовать либо о довольно высокой частоте мутаций [1974], возможно обусловленной повышенной частотой неравного кроссинговера [825a], либо о селективном преимуществе индивидов с цветовой слепотой. Но нельзя полностью исключить и возможность диагностических ошибок, особенно в исследованиях на первобытных популяциях, ведь для под-

тверждения диагноза необходимо тестирование с использованием аномалоскопа, что трудноосуществимо в полевых условиях.

Аналогичные сравнения проведены по остроте зрения [1969], остроте слуха [1970], деформации перегородок носа [1972; 1973] и малого слезного протока. Во всех случаях результаты свидетельствовали о том, что небольшие дефекты чаще встречаются в цивилизованных, чем в первобытных популяциях. Хотя некоторые из этих данных поддаются критике, общий вывод, что цивилизованные популяции отличаются от первобытных и что эти различия обусловлены ослаблением отбора, вероятно, правилен.

7.3. Генетические различия между группами современных людей

7.3.1. Расы

Классификация рас. Все люди, живущие в настоящее время, принадлежат к одному виду; любые браки между ними дают плодородных потомков. Получить же достоверный ответ на вопрос о том, были ли какие-либо древние формы человека, например неандертальский человек, представителями вида *Homo sapiens*, невозможно. Вид *Homo sapiens* разделен на популяции, которые обычно называют расами. *Раса - это большая популяция индивидов, у которых значительная часть генов общая и которую можно отличить от других рас по общему для нее генофонду.* В давние времена представители одной расы часто жили вместе в сходных социокультурных условиях. Понятие «раса» перекрывается с другими понятиями, применяемыми для обозначения меньших по размеру популяционных единиц, например с понятием «дем». Классификация и история рас составили одно из основных направлений исследований в области классической антропологии, проводившихся в XIX и особенно в начале XX веков. Предлагавшиеся ранее классификации основывались на соответствующих зрительных впечатлениях и на анализе статистических распределений антропометрических признаков. По мере развития генетики человека для этого все шире стали использоваться данные о частотах полиморфных генетических маркеров. Классификации разных авторов несколько различаются в деталях [41]; однако подразделе-

ние человечества на негроидов, монголоидов и европеоидов не вызывает никаких сомнений. К этим трем большим расам нередко добавляют две меньшие группы, а именно койсанидов или капоидов (бушменов и готтентотов) и австралоидов (австралийских аборигенов и негритосов).

Генетические различия между расами. Приведенное здесь определение расы является генетическим, и поэтому было бы желательно построить расовую классификацию на основе признаков, хорошо изученных на генном уровне. Можно выделить несколько групп таких признаков.

Многие гены функционируют у всех человеческих существ, проявляя, возможно, лишь небольшие количественные различия в уровне экспрессии. Например, у каждого человека есть гены, детерминирующие структуру ферментов, необходимых для осуществления множества основных метаболических процессов. Необычные индивиды-носители редких мутаций, изменивших эти гены, страдают от врожденных ошибок метаболизма. Многие гены, принадлежащие этой группе, имеются и у других живых существ.

Есть признаки и, следовательно, детерминирующие их гены, общие для всех или почти для всех представителей какой-то одной расы; у индивидов иных рас они отсутствуют. Число таких признаков, повидимому, очень невелико; с генетической точки зрения они охарактеризованы плохо. Один из примеров признаков такого рода вертикальная складка верхнего века у монголоидов.

К третьей группе признаков следует отнести такие, которые встречаются только у одной из трех основных рас, а у представителей двух остальных отсутствуют. Эта группа включает большое число маркеров генов, составляющих множество хорошо охарактеризованных систем генетического полиморфизма (табл. 7.5). Один из таких признаков-выявляемый при анализе крови фактор *Диего* [1944-1946]. Эта группа крови была обнаружена в 1953 г. у представителей четырех поколений одной венесуэльской семьи; при этом было показано, что у большинства белых людей фактор

Таблица 7.5. Частоты генов в Атлантической и Тихоокеанской популяциях [1955]

Система	Ген	Атлантическая		Тихоокеанская	
		A ₁	A ₂	P ₁	P ₂
Se	Se	0,513	0,570	0,500	0,500
	se	0,487	0,430	0,477	0,500
Le	Le	0,816	0,660	0,758	0,545
	le	0,184	0,340	0,242	0,455
Lu	Lu	0,975	0,964	1,000	1,000
	Lu	0,025	0,036	0	0
IGHG(gm)	Glm ¹	0,196	0,204	0,674	0,775
	Glm ¹²	0,021	0,092	0,226	0,123
IGK(km)	Glm ³⁵	0	0	0,100	0,102
	Glm ⁵	0,783	0,704	0	0
	Km ²	0,907	0,900	0,698	0,693
PTC	Km ³	0,093	0,100	0,302	0,307
	t	0,548	0,506	0,292	0,207
ABO	T	0,452	0,494	0,708	0,793
	A ₁	0,182	0,236	0,170	0,256
MNSs	A ₂	0,065	0,068	0	0
	B	0,101	0,066	0,110	0,139
	O	0,652	0,630	0,720	0,605
P	MS	0,247	0,270	0,103	0,236
	Ms	0,283	0,310	0,473	0,462
	NS	0,080	0,076	0,062	0,107
K	Ns	0,390	0,344	0,362	0,195
	P ₂ +P	0,510	0,458	0,751	0,570
Fy	Pi	0,490	0,542	0,249	0,430
	k	0,961	0,952	1,000	1,000
Di	K	0,039	0,048	0	0
	Fy + Fy	0,575	0,603	0,164	0,318
Rh	Fy	0,425	0,397	0,836	0,682
	Di	1,000	1,000	0,985	0,982
HP	Di	0	0	0,015	0,018
	r	0,348	0,404	0,092	0,053
	r'	0,009	0,008	0	0
TF	r''	0	0,005	0	0,033
	r _y	0	0,001	0	0
	R ₀	0,035	0,053	0	0
G6PD	R ₁	0,498	0,415	0,665	0,602
	R ₂	0,099	0,110	0,179	0,308
	R ₃	0,011	0,004	0,064	0,004
Jk	HP ¹	0,319	0,384	0,275	0,397
	HP ²	0,681	0,616	0,725	0,603
Jk	C	0,993	0,994	0,978	0,9%
	B	0,007	0,006	0,006	0,002
Jk	D	0	0	0,016	0,002
	+	0,978	1,000	1,000	0,970
Jk	—	0,022	0	0	0,030
	Jk	0,512	0,523	0,742	0,310
Jk	Jk	0,488	0,477	0,258	0,690

Диего отсутствует. Фенотипические частоты этого фактора, полученные при изучении популяций американских индейцев, варьируют от 0,025 до 0,48. В популяциях белых и негров соответствующий аллель не обнаружен вообще. С другой стороны, у

монголоидов, например японцев и китайцев, он встречается, хотя и с более низкой средней частотой. Эти данные подтверждают предположение, выдвинутое в классической антропологии, согласно которому американские индейцы являются частью большой монголоидной расы.

Существует еще один класс признаков, которые в одних популяциях встречаются чаще, чем в других. К ним относятся признаки и аллели, имеющиеся у всех человеческих рас, но встречающиеся в них с разными частотами. К этому классу принадлежат, например, аллели большинства систем генетического полиморфизма и гены, детерминирующие количественные признаки, такие, как рост, пропорции тела и физиологические функции. Полиморфные аллели все шире используются в исследованиях, предпринимаемых с целью охарактеризовать различные популяции с генетической точки зрения. Благодаря этому появилась возможность достаточно объективно классифицировать популяции. Результаты работ, посвященных указанной проблеме, обобщены в монографии Муранта [144]. Имеющиеся данные свидетельствуют о сходстве частот некоторых гомологичных генов в разных популяциях и о том, что построение расовых классификаций - задача непростая: внутригрупповые различия между представителями любой расовой группы часто превышают различия между представителями разных больших рас (монголоидами, негроидами и европеоидами).

Как протекала эволюция, приведшая к возникновению генетических различий между расами? Главным фактором эволюции фенотипов и, в частности, главным фактором расогенеза является естественный отбор, обуславливающий адаптацию к различным условиям окружающей среды. Для того чтобы отбор, приводящий к возникновению генетических различий (например, между большими расами), был эффективным, необходима значительная репродуктивная изоляция субпопуляций. Существовал ли период в ранней истории человечества, когда популяция людей была подразделена на три более или менее изолированные субпопуляции?

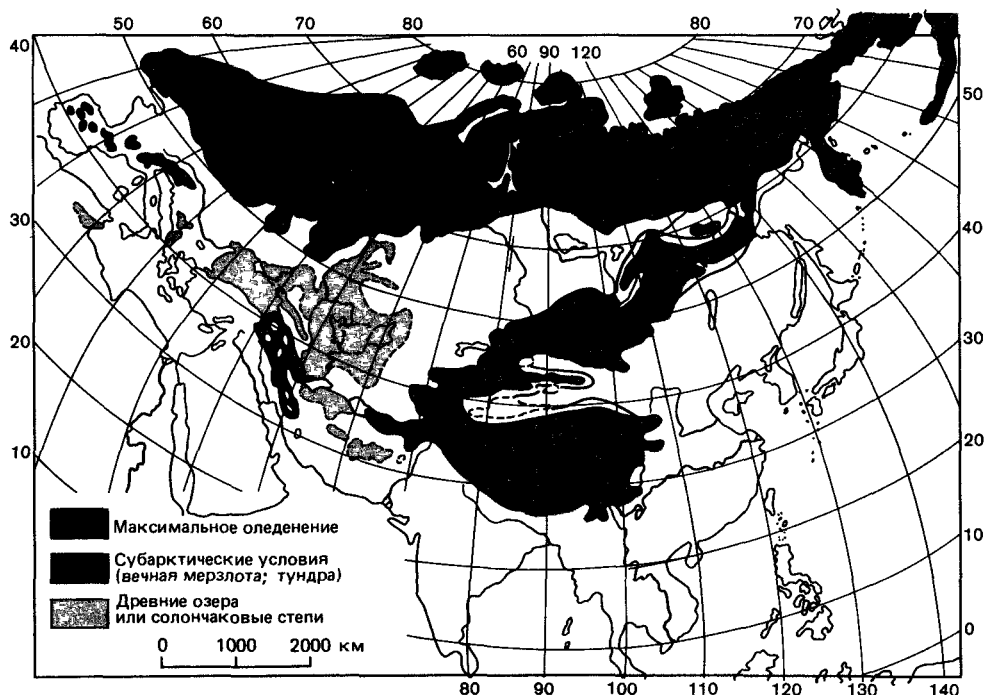


Рис. 7.11. Евразийский континент около 100000 лет назад. Видны три области, почти полностью отделенные друг от друга Гималайскими и Алтайскими горами и расположенными на них ледниками [57].

На протяжении большей части последнего ледникового периода (около 100000 лет назад) громадная площадь поверхности Земли была покрыта льдом (рис. 7.11). Гималайские и Алтайские горы с расположенными на них ледниками разделяли евразийский континент на три области, создавая тем самым условия для раздельной эволюции белых на западе, монголоидов на востоке и негроидов на юге. Современные области расселения трех больших рас не совпадают с теми областями, в которых они формировались; это несоответствие может объясняться миграционными процессами [57].

Генетические различия, обусловленные действием определенных селективных механизмов: пигментация кожи и облучение. Наиболее заметные различия между большими расами - это различия по пигментации кожи. Большинство современных приматов имеют темную пигментацию, и по-

этому есть основания предполагать, что популяции древнего человека также состояли из темнокожих индивидов, особенно если учесть, что первые люди возникли в Африке. Почему же тогда столь слабо пигментирована кожа белых и монголоидов? Согласно одной правдоподобной гипотезе, в местах расселения этих двух рас произошла адаптация людей к низкому уровню ультрафиолетового (УФ) облучения. УФ-свет участвует в происходящем в коже человека превращении провитамина D в витамин D (рис. 7.12). Витамин D в свою очередь необходим для кальцификации костей; его нехватка приводит к рахиту. Одно из наиболее опасных проявлений рахита - это деформация таза, нарушающая нормальные роды, что в условиях жизни первобытных людей часто приводило к смерти матери и ребенка. Этот эффект, очевидно, порождает сильное давление отбора. На рис. 7.13 приведена карта, отражающая степень пигментации

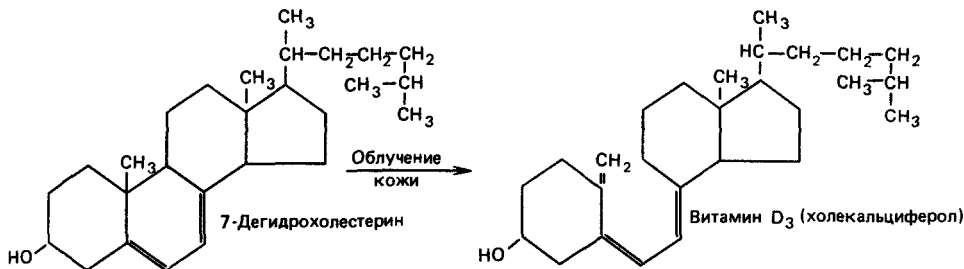


Рис. 7.12. Образование в коже активного витамина D из провитамина под действием ультрафиолетового света.

кожи людей и интенсивность облучения УФ-светом в разных районах мира [1986].

Из этой гипотезы вытекает, что в слабопигментированную кожу УФ-излучение проникает легче, чем в сильнопигментированную, и, следовательно, при одинаковых дозах УФ-облучения в светлой коже образуется больше витамина D, чем в темной. Такой вывод подтверждается данными, полученными на свиньях. Существует порода свиней, у которых средняя часть туловища сильно пигментирована, тогда как остальная кожа почти лишена пигмента. Образование витамина D после УФ-облучения *in vitro* в непигментированной коже оказалось выше, чем в пигментированных участках того же животного (рис. 7.14). Зависимость между географической локализацией популяции и пигментацией кожи ее членов не подтверждается в двух случаях-для эскимосов и африканских пигмеев. Обе популяции, особенно последняя, состоят из темнокожих

индивидов, хотя и в арктических районах, и на земле под пологом влажного тропического леса УФ-излучение сравнительно слабое. Эскимосы, по-видимому, получают нужное количество витамина D из рыбьей и тюленьей печени, а пигмеи-из личинок насекомых, составляющих часть их рациона [1917].

Частота аллеля Fy⁻ у негров. Было обнаружено, что аллель Fy⁻ очень распространен среди негров, но очень редко или совсем не обнаруживается у монголоидов и белых. Индивиды, несущие этот аллель, устойчивы к возбудителю трехдневной лихорадки *Plasmodium vivax* [1952]. Малярия данного вида сама по себе редко приводит к смертельному исходу. Следовательно, селективное преимущество носителей аллеля Fy⁻ не очевидно. Однако в

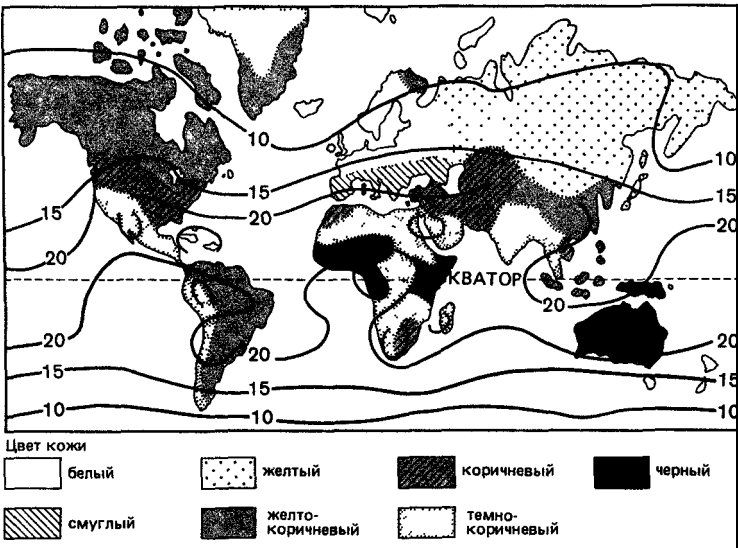


Рис. 7.13. Интенсивность ультрафиолетового света и степень пигментации кожи туземного населения в различных районах мира. Приведенные числа - это средние величины интенсивности солнечной радиации, падающей на горизонтальную плоскость на поверхности земли (средние за 24 ч годовые значения, выраженные в мВт х см⁻²) [1986; 1957].

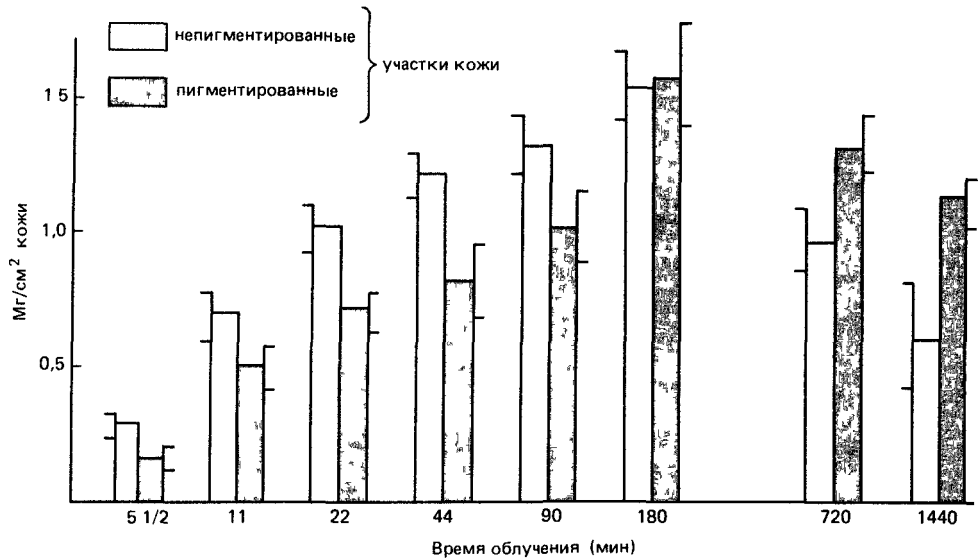


Рис. 7.14. Образование витамина D (мг/см² кожи, *ордината*) у свиней после облучения УФ-светом (S 300, расстояние 50 см). По оси *абсцисс* отложено время облучения. Скобками отмечены стандартные отклонения средних значений [1901].

первобытных условиях жизни в популяции, подвергающейся воздействию большого числа патогенных микроорганизмов и паразитов, малярийная инфекция может представлять серьезную опасность для здоровья людей.

Открытие того факта, что группа крови Даффи (Duffy) имеет отношение к функционированию рецепторов для *Plasmodium vivax*, имеет очень важное значение. В этом случае выяснение биологической роли системы эритроцитарного полиморфизма произошло уже после ее обнаружения. Практически все африканцы являются Даффи-отрицательными. Можно предположить, следовательно, что благодаря своему селективному преимуществу этот аллель распространился по всей популяции.

Недавно была разработана альтернативная гипотеза [1817]. Согласно ей, предсуществующие высокие частоты Даффи-отрицательного аллеля препятствовали тому, чтобы малярия, вызванная *P. vivax*, стала эндемичной болезнью Западной Африки. Обосновывается тезис, что малярия, вызванная *P. vivax*, появилась у предкового примата и не смогла распростра-

ниться по Африке из-за наличия у него Даффи-отрицательного аллеля.

Всасывание и нарушение всасывания лактозы. Лактоза-существенный в пищевом отношении углевод молока (рис. 7.15). Для того чтобы произошло всасывание лактозы в тонкой кишке, она должна гидролизоваться специальным ферментом лактазой, который локализуется в щеточной каемке эпителиальных клеток кишечника. Лактоза содержится в молоке почти всех млекопитающих; активность лактазы высока у новорожденных и детей грудного возраста, принадлежащих к любой популяции и расе, и понижается при отнятии от груди. В последующем же лактазная активность поддерживается на низком уровне, состав-

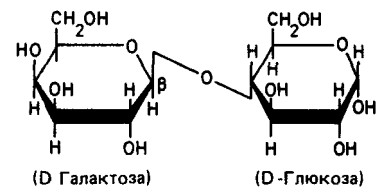


Рис. 7.15. Дисахарид лактоза.

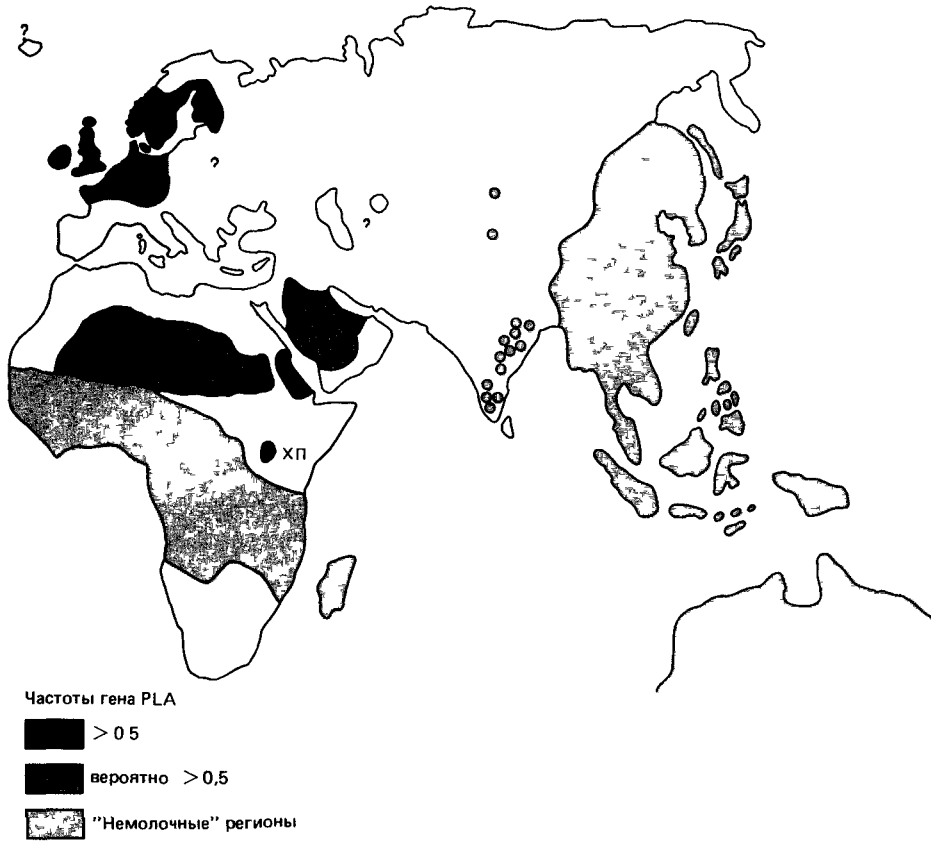


Рис. 7.16. Частоты гена постоянства лактазной активности (PLA) у населения Земли (Courtesy of G Flatz)

для обычно менее 10% активности этого фермента у новорожденного.

Еще несколько лет назад существовало представление, что у людей «в норме» высокая активность лактазы сохраняется и во взрослом состоянии. Лица с высокой лактазной активностью могут переносить большие количества лактозы; после лактозной нагрузки в их крови значительно увеличивается концентрация глюкозы и галактозы-сахаров, из которых состоит молекула лактозы.

Нарушение всасывания лактозы [1924] У лиц с низкой лактазной активностью после употребления молока увеличения глюкозы в крови либо не происходит вовсе, либо оно незначительно. У таких людей после приема 25-50 г лактозы (1 литр коровьего молока содержит 45-50 г лактозы) появляются клинические симптомы

непереносимости. Они включают диарею, схваткообразные боли в животе, метеоризм. Малые количества молока и молочные продукты, в которых большая часть лактозы гидролизована (йогурт или простокваша), переносятся без каких-либо неприятных последствий. Сравнительный анализ переносимости лактозы у черных и белых американцев показал, что негры не переносят молоко гораздо чаще, чем белые [1900]. В настоящее время в этом отношении изучено множество популяций [1924] (рис 7 16). Наиболее достоверные результаты можно получить, измеряя активность лактазы в биопсийных пробах кишечника. Вполне понятно, что такой метод не подходит для популяционных или посемейных исследований. Для них были разработаны стандартные тесты, основанные на измерении содержания H_2 в выдыхаемом воздухе после орального приема определенной дозы лактозы [1936].

В большинстве популяций монголоидов, индейцев и эскимосов сохранение лактазной активности у детей старшего возраста и у взрослых встречается очень редко или не встречается вообще. Столь же низкая частота переносимости лактозы регистрируется у большинства арабов и евреев, а также в популяциях тропической Африки, у австралийских аборигенов и меланезийцев. Значительное преобладание лиц, сохраняющих лактазную активность во взрослом состоянии ($>75\%$), характерно только для жителей Северной и Центральной Европы и для их потомков на других континентах. Заметим, однако, что высокую частоту переносимости лактозы отмечали и в ряде групп африканских кочевников-скотоводов. У населения Испании, Италии и Греции обнаружены промежуточные частоты (30-70%). Народы Южной Азии проявляют высокую изменчивость по этому признаку; возможно, что его появление у населения данного региона обусловлено миграцией. В популяции американских негров частота этого признака несколько выше, чем у африканцев.

Какое состояние следует считать нормальным? В большинстве популяций человека после отнятия детей от груди у них происходит понижение лактазной активности; эта особенность является общей для двух из трех больших рас (негров и монголоидов). Сохранение активности лактазы во взрослом состоянии характерно только для белых, причем даже у них этот признак встречается не во всех популяциях. Следовательно, для людей, как и для других млекопитающих, потеря этой специфической активности - вполне «нормальное» явление.

Однако ученые, которые проводили эти исследования, нормой считали переносимость лактозы, поскольку в европейских популяциях распространен именно этот признак. Такой вывод имел определенные гастрономические последствия. Известно, что для улучшения белкового питания детей из африканских и азиатских стран в эти регионы поставляли большое количество молочного порошка; инициаторы этой акции исходили из не лишенной логики

гипотезы, согласно которой то, что хорошо для европейских детей, должно также быть хорошо и для детей развивающихся стран. В свете наших нынешних знаний о популяционных распределениях переносимости лактозы эти программы, по-видимому, требуют пересмотра. Конечно, запретить совсем потребление лактозосодержащей пищи в популяциях, состоящих из лиц, не переносящих лактозу, неразумно, поскольку в противном случае они будут страдать от белковой недостаточности.

Индукция фермента или генетическая изменчивость? Существуют два возможных биохимических объяснения нарушения всасывания лактозы.

1. Нарушение всасывания лактозы, возможно, является следствием низкого уровня потребления лактозы большинством индивидов после прекращения грудного вскармливания. Мы знаем, что активность многих ферментов может увеличиваться при добавлении субстрата (субстрат-специфическая индукция) [1903]. Эта гипотеза вначале получила широкое признание, но ее последующая проверка на животных и людях дала отрицательные результаты [1924].
2. Семейные исследования [1915] свидетельствовали о генетической обусловленности этого признака, а точнее, об аутосомно-рецессивном типе наследования нарушения всасывания лактозы. Аутосомно-рецессивное наследование

нарушения всасывания лактозы было продемонстрировано в широкомасштабном исследовании соответствующих типов браков в Финляндии [1975]. Это результат нашел подтверждение при изучении многих других популяций. «Всасыватели» лактозы являются либо гомозиготами, либо гетерозиготами по гену всасывания лактозы, а лица с нарушением всасывания этого гена не имеют.

Множественный аллелизм? Снижение лактазной активности до определенного уровня (рецессивный признак) в разных популяциях происходит в разном возрасте. В Таиланде и у банту все дети старше 4 лет не обнаруживают повышения глюкозы крови

после лактозной нагрузки. Доля детей американских негров, неспособных усваивать лактозу, от общего числа ровесников растет с увеличением их возраста до 14 лет, а в Финляндии полная экспрессия соответствующих генов задерживается и происходит в интервале между 15 и 20 годами. Такая фенотипическая изменчивость может быть обусловлена множественными аллелями или различиями в количестве и свойствах молока, употреблявшегося в детские годы, и требует дальнейшего изучения.

Генетический механизм. Мы уже говорили, что остаточная лактазная активность присутствует и у взрослых, неспособных усваивать лактозу. До сих пор неизвестно, есть ли отличия в структуре лактазы у лиц с нарушением всасывания и у «всасывателей». Переключение с высокой на низкую активность несколько напоминает переход от продуцирования β -цепи гемоглобина к продуцированию β -цепи, сопровождающийся переходом от образования HbF к образованию HbA; сохранение лактазной активности у взрослых можно сравнить с сохранением фетального гемоглобина (разд. 4.3).

Естественный отбор. Сохранение в большинстве популяций человека лиц, способных всасывать лактозу, наличие этого признака у других млекопитающих свидетельствует, что ген, ответственный за сохранение лактазной активности, время от времени возникал в ходе эволюции человека в результате мутации и что высокие частоты данного гена в некоторых популяциях обусловлены его селективным преимуществом. Какова природа этого преимущества? На этот счет выдвинуты две основные гипотезы [1924].

1. Культурно-историческая гипотеза.
2. Гипотеза, согласно которой лактоза способствует лучшему усвоению кальция [1923].

Согласно первой гипотезе, domestикация молочного скота, происходившая в эпоху неолита (около 9000 лет назад), привела к селективному преимуществу индивидов, которые могли удовлетворять большую часть своих пищевых потребностей в

белке, употребляя молоко. Действительно, существует ряд популяций, состоящих из потребителей молока; например, упоминавшиеся выше скотоводческие племена. К ним эта гипотеза вполне приложима. Однако утверждение об ее универсальном значении вызывает определенные сомнения. Например, обращает на себя внимание отсутствие параллелизма между обычаем пить молоко и преобладанием лиц, способных всасывать лактозу. Большие популяции Африки и Азии состоят из потребителей молока, но характеризуются очень низкими частотами лиц, усваивающих лактозу. Тем не менее в любой популяции всегда существуют несколько индивидов, способных усваивать лактозу; следовательно, этот ген имелся и раньше и мог испытывать благоприятствующее действие отбора. В Европе самая высокая частота гена всасывания лактозы обнаружена на юге Скандинавии (0,7-0,75), где молочное скотоводство стало развиваться сравнительно недавно. До того как люди научились искусственно охлаждать молоко или получать его в сухом виде, лица, неспособные усваивать лактозу, без труда обнаруживали, что кислое молоко переваривается ими намного лучше чем свежее. Все сказанное убеждает нас в том, что альтернативное предположение о специфическом преимуществе молочного питания в природных условиях Северной Европы заслуживает внимания.

Известно, что дефицит витамина D в северных районах обусловлен пониженным уровнем УФ-облучения. В настоящее время предполагают, что лактоза может заменять витамин D, улучшая усвоение кальция [1923]. Для этой гипотезы ключевой проблемой является вопрос о механизме возможного противорахитического действия высокого уровня всасывания лактозы. Существует ли феномен специфического усиления поглощения кальция, сопряженного с гидролизом лактозы? Эксперименты на животных не могут дать однозначный ответ, поскольку взрослые животные неспособны всасывать лактозу. Недавние исследования на людях показали, что всасывание лактозы действительно усиливает поглощение кальция [1908].

Независимо от того, подтвердится кальциевая гипотеза или будет опровергнута, можно констатировать, что она обладает рядом особенностей, свойственных эвристическим гипотезам. Она конкретна, содержит предположение о механизме действия и дает идею экспериментов, с помощью которых ее можно проверить.

Витамин D и генетические маркеры сыворотки крови (система GC). Генетический полиморфизм фракции β_2 -белка сыворотки крови человека выявляется иммунологическими методами и известен с 1959 г. [1935]: в настоящее время описано много аллелей этой системы, но большинство популяций полиморфно только по двум из них, а именно по GC^1 и GC^2 ; у австралийских аборигенов имеется третий аллель - GC^{Ab0} , а у индейцев чиппева - четвертый - OC^{Chip} [1940]. Первые данные о частотах этих генов показали, что в очень засушливых районах аллель GC^2 встречается редко. Этот результат стал понятным, когда была установлена функция GC-белков, которые, как оказалось, переносят витамин D [1909].

Позднее появились данные, свидетельствующие о связи между интенсивностью солнечного освещения и полиморфизмом GC-аллелей; в большинстве популяций, живущих на протяжении длительного времени в районах с низкой интенсивностью солнечного света, обнаружены высокие частоты GC^2 [1957].

Такое географическое распределение свидетельствует о селективном преимуществе GC^2 . Возможно, оно обусловлено тем, что этот аллель обеспечивает более эффективную транспортировку витамина D (что особенно важно, когда запас данного витамина ограничен). Это в свою очередь может приводить к понижению частоты рахита либо у индивидов, гетерозиготных по аллелю GC^2 , либо у гомозиготных по нему индивидов, либо и у тех и других. Точный механизм отбора, действующий в данном случае, еще предстоит выяснить.

Возможные селективные механизмы в случае других расовых характеристик. Кроме

примеров, приведенных в предшествующих параграфах и использованных в главе, посвященной популяционной генетике, о селективном преимуществе или вредности расовых признаков известно очень мало.

Можно предполагать, что небольшой рост и плотное телосложение эскимосов, а также характерный для них относительно толстый слой подкожного жира дают определенные преимущества в холодном климате, а широкая грудная клетка южноамериканских индейцев, живущих высоко в Андах, связана с респираторной адаптацией к жизни в условиях высокогорья.

Представители разных расовых групп в США и других развитых странах обнаруживают различия в подверженности мультифакториальным болезням. Например, американские негры чаще страдают гипертонией, чем белые. Было также показано, что некоторые группы индейцев, например живущие в Тринидаде, имеют более высокую долю больных сахарным диабетом, чем другие популяционные группы. Несомненно, что причина таких различий станет понятной тогда, когда популяционной генетикой заинтересуются исследователи с медицинским образованием, хорошим знанием конкретных болезней.

Для объяснения существующей частоты заболеваний диабетом и атеросклерозом предложено несколько гипотез, например концепции «экономного генотипа» [1961] и быстрой мобилизации липидов. Предполагается, что в условиях голодания диабетический генотип обеспечивает более эффективную мобилизацию углеводов, а гены предрасположенности к атеросклерозу способствуют более быстрой мобилизации жиров.

Есть мнение, что такие селективные механизмы, действовавшие в прошлом, когда на протяжении многих поколений голодание было обычным состоянием человека, объясняют высокую частоту больных диабетом и атеросклерозом в настоящее время. К сожалению, ни одна из этих гипотез не согласуется с современными патофизиологическими концепциями углеводного и липидного метаболизма.

7.3.2. Будущее рас человека: смешение рас

Исчезнут ли расы? Одним из важных условий формирования рас явилась изоляция. В Азии, Африке и Европе она в какой-то степени существует и сегодня. Между тем недавно заселенные регионы, такие, как Северная и Южная Америка, можно сравнить с котлом, в котором переплавляются все три расовые группы. Хотя общественное мнение не поддерживает межрасовые браки и их частота сохраняется на низком уровне, почти нет сомнений, что смешение рас неизбежно и рано или поздно оно приведет к образованию гибридной популяции. Как долго основные расы будут сохранять в Старом Свете свое обособленное положение, зависит от развития политической ситуации и не поддается каким-либо предсказаниям. Возможно, что через какой-то длительный период времени расовоспецифические различия исчезнут в результате интербридинга.

Межрасовые браки на Гавайях [1955]. Каковы генетические последствия смешения рас? В те времена, когда биологи еще не овладели популяционным мышлением, не оперировали понятием внутривидовой изменчивости, а анализировали изменчивость людей с позиций концепции расовых «типов», смешение рас часто рассматривалось как деструктивный процесс, приводящий к появлению дисгармоничных фенотипов. Исследователи сходились во мнении, что длительное действие отбора привело к «коадаптации» определенных генов. Предполагалось, что разрушение комплексов таких коадаптированных генов в результате смешения рас должно приводить к появлению дисгармоничных фенотипов. Вот почему ученые с удивлением восприняли тот факт, что гибридные популяции, подобные тем, которые образовались при смешении готтентотов и белых в юго-западной Африке, оказались состоящими из вполне жизнеспособных индивидов с нормальным здоровьем [1916]. Однако, если не считать этого вывода, многочисленные старые работы не могли дать ответа на вопрос о возможных генетических эффектах межрасовых браков.

Согласно другой концепции, при смешении рас должен наблюдаться гетерозис, т.е. межрасовые гибриды будут иметь отменное здоровье. Ответы на некоторые вопросы удалось получить в одном тщательно спланированном исследовании, проведенном на Гавайях [1955].

Гавайские острова заселены в основном полинезийцами, европейцами, китайцами и японцами. Кроме того, там проживают корейцы, филиппинцы, пуэрториканцы и представители других народов. Популяционная статистика и медицинское оборудование, использовавшееся в этом исследовании, вполне надежны, а условия, в которых живут представители разных расовых групп, отличаются не слишком значительно и уж во всяком случае сильно перекрываются. Межрасовые браки в этом регионе весьма обычны. Тенденция к их заключению появилась относительно недавно, таким образом мы можем наблюдать результаты смешения рас в первом после начала гибридизации поколении. *Цель и материалы исследования.* В ходе исследования предполагалось ответить на следующие вопросы:

- 1) каковы генетические эффекты ауткроссинга в первом поколении гибридов?
- 2) являются ли генофонды популяций человека коадаптированными генетическими комбинациями, разрушающимися после первого поколения ауткроссинга?

Основную часть данных составляли 172448 свидетельств о рождении живых детей и 6879 свидетельств о рождении мертвых, т.е. в распоряжении ученых была информация о всех родах, зарегистрированных между 1948 и 1958 гг. Эти материалы содержали и сведения о расовой принадлежности родителей. Важно понимать, что родители не всегда были представителями «чистых рас»; как правило, они имели варьирующие по величине примеси генов других расовых групп, что оценивалось с использованием данных по генетическому полиморфизму. Популяция родителей на 62,7% состояла из тихоокеанских элементов (гавайцев и монголоидов); остальные - в основном белые. Дополнительная информация была взята из записей о росте и весе матерей, которые велись в одной из клиник.

Проведенный анализ основывался на шаговой регрессии и учитывал такие факторы среды, как социально-экономические различия и медицинская помощь. Пользуясь такими данными, можно выяснить, в какой мере различия между

определенными категориями людей объясняются сопутствующими переменными и какую часть следует считать обусловленной эффектами межрасового смешения.

Результаты и интерпретация. Основным результатом этого исследования можно суммировать очень кратко. Никаких вредных эффектов, проявляющихся в явном виде и приводящих либо к смерти на ранних или поздних стадиях эмбрионального развития, либо к смерти в постнатальном периоде в раннем детстве, не существует. Вес при рождении, а также вес и рост матери не обнаруживают значимой связи с гибридной матерью. Можно было бы ожидать проявления материнского эффекта, приводящего к осложнениям родов в тех случаях, когда матери-японки или китайки, а отцы-белые, поскольку японские и китайские женщины имеют меньшие размеры тела, чем европейские. Однако такого эффекта обнаружено не было. Как отмечалось в разд. 3.8.3, частота рождения дизиготных близнецов у женщин монголоидной расы гораздо ниже, чем у европейцев, что, вероятно, обусловлено различием в частотах полиовуляции. Этот вывод нашел подтверждение при изучении межрасовых браков; частота рождения ДЗ близнецов зависела только от расы матерей и не зависела от расовой принадлежности отцов и гибридности детей. Женщины, являвшиеся гибридами белой и тихоокеанской рас, рожали дизиготных близнецов с низкой частотой, близкой к той, которая характерна для представительниц тихоокеанской расы. Если бы генетическая предрасположенность к полиовуляции была пороговым признаком, детерминируемым генами с аддитивным действием, можно было бы ожидать, что частота рождения ДЗ близнецов окажется для этих женщин промежуточной. Согласно существующему мнению, этот результат свидетельствует, что в контроле полиовуляции участвуют рецессивные гены. Данные о врожденных пороках развития, к сожалению, не столь достоверны, как данные о смертности. Если все-таки доверять им, можно сделать вывод об отсутствии различий по общей частоте крупных пороков развития между расовыми группами, хотя частоты пороков

развития, принадлежащих к определенным категориям, обнаружили межрасовую изменчивость. Например, расщелина позвоночника у гавайских японцев встречалась чаще, чем у японцев, живущих на Японских островах, но все же значительно реже, чем у белых. Существенное значение для детерминации таких различий могут иметь как генетические, так и средовые факторы. Сильная косоплоскость широко распространена у гавайцев, но ее почти нет в других тихоокеанских группах. Аутбридинг не влиял на частоту врожденных пороков развития.

Небольшое недостоверное общее преимущество гибридных детей (если оно вообще существует) может быть обусловлено меньшим риском, что их рецессивные вредные гены окажутся в гомозиготном состоянии.

Вопросы, не получившие ответа в исследовании на Гавайях. На два вопроса, поставленных в этом исследовании, можно ответить следующим образом:

- 1) генетические эффекты ауткроссинга людей в первом поколении гибридов не приводят к каким-либо вредным эффектам, выражающимся в перинатальной и детской смертности или в возникновении крупных врожденных пороков развития;
- 2) никаких данных в пользу предположения о существовании коадаптированных генетических комбинаций, разрушающихся после первого поколения аутбридинга, не получено.

Однако эти выводы не дают ответа на все возможные вопросы. В более старой антропологической литературе тезис о возникновении дисгармоничных комбинаций челюстей и зубов выдвигался на основе анализа неадекватных данных, причем это положение подвергалось тогда сильной критике. Скрещивание пород (рас) кроликов, имеющих крайне отличающиеся размеры, не привело к появлению каких-либо подобных дисгармоний [1980]. Некоторые авторы упоминали, делая на этом особый акцент, об эмоциональных трудностях межрасовых гибридов, связанных с наличием у них таких дисгармоничных генных комбинаций; подобные спекуляции основаны-

вались на ошибочном с биологической точки зрения понимании расы, в соответствии с которым расы рассматривались как некие специфические типы, а не как популяционные группы, имеющие разные частоты генов. Роль среды обычно не учитывалась. Никаких данных в пользу предположения, что смешение рас приводит к каким-либо вредным генетическим последствиям, нет. Тезис о меньшей гомозиготности межрасовых гибридов, что благоприятно сказывается на частоте многих рецессивных забо-

леваний, представляется очевидным. На вопрос, приводит ли межрасовое смешение к возникновению гибридной силы и к большему физическому и психическому здоровью, с должной уверенностью мы ответить не можем. Для строго научной оценки возможных генетических эффектов смешения рас необходимы дополнительные сравнительные исследования физического и психического здоровья у гибридов и в предковых для них популяциях при тщательно контролируемых условиях среды.

8. Генетика и поведение человека

Сфера и концептуальные трудности генетики поведения человека. Рассматривая генетические аспекты эволюции, легко убедиться в большом сходстве между человеком и высшими приматами по хромосомам, белкам и многим другим генетически детерминированным признакам. Существенное отличие человека как вида состоит в его способности говорить и абстрактно мыслить. Ни одно другое живое существо не может заглянуть в свое прошлое и в свое будущее! Анализ различий между человеком и другими видами должен быть направлен на мозг-орган мышления и речи. Благодаря именно этим особенностям нашего вида его биологическая эволюция дополнена культурной эволюцией и созданием цивилизации (см. табл. 7.1). Уникальность человеческого мозга, лежащая в основе этого развития, является частью нашего генетического наследия. Все эксперименты с наиболее близким человеку видом-шимпанзе-показали, что попытки воспитывать этих животных вместе с детьми или так же, как детей, не приводят к развитию речи. Хотя познавательные функции шимпанзе оказались более развитыми, чем считали ранее, даже эти животные никогда не достигают уровня концептуализации детей старшего возраста.

С другой стороны, развитие типичного человеческого поведения у детей возможно лишь при взаимодействии с другими индивидами и с окружающей средой в широком смысле слова, включая сенсорные стимулы и возможности осуществления движений. Сенсорная и двигательная депривация, особенно если она имеет место в критические периоды детства, может привести даже к изменению гистологии нервных

клеток и их связей [55]. Генетика человека имеет дело преимущественно с анализом генетических механизмов, ведущих к фенотипическим различиям между членами нашего вида. То обстоятельство, что поведенческие признаки могут развиваться только при тесном и непрерывном взаимодействии с окружающей средой, делает генетический анализ концептуально очень трудным. Например, пальцы образуются в течение короткого периода эмбрионального развития. Признак брахидактилии (короткопалости) существует в течение всей последующей жизни, несмотря на изменения среды. Обычный доминантный тип наследования этого признака можно легко проследить на протяжении многих поколений (разд. 3.2.1). Наиболее серьезные дефекты в ферментных системах также ведут к формированию аномального фенотипа при всех условиях, но при помощи специфических воздействий можно сгладить патологические симптомы. Сейчас мы понимаем, что для фенотипического проявления многих простых генетических систем необходимо наличие определенных факторов среды, как это видно на примерах из фармакогенетики (см. разд. 4.5.1). С другой стороны, большинство поведенческих признаков, за исключением тяжелой умственной отсталости, следует рассматривать в контексте определенных условий среды. С момента рождения индивид не только подвергается воздействию среды, он сам активно влияет на окружающий его мир и создает целый комплекс взаимодействий. Анализ генетической межиндивидуальной изменчивости поведения труден, поскольку генетический аспект является только одной из многих, составляющих эту сложную систему частей.

Практические трудности. Кроме этих концептуальных проблем имеются также практические препятствия, которые тормозят научный прогресс в этой области. Для изучения генетической изменчивости обычно необходимо обследование значительной группы индивидов. Его легко провести, если изучаемый материал доступен в такой степени, как кровь или даже биоптат кожи. Именно в доступности крови заключена основная причина того, что наследственная изменчивость эритроцитарных ферментов (разд. 4.2.2.2) и вариантов гемоглобина настолько хорошо изучены (разд. 4.3). Исследование функций мозга человека основано преимущественно на непрямых методах, поскольку соответствующий материал возможно получить лишь в крайне редких случаях аутопсии. *Важность генетики поведения человека.* По нашему мнению, генетика поведения обещает стать наиболее интересной и важной отраслью генетики человека. Ее результаты будут иметь далеко идущие последствия. Выяснение генетической изменчивости позволит лучше понимать различные варианты человеческого поведения и эмоций. Вряд ли можно считать простым совпадением то, что исследования по генетике человека начались именно с проблемы генетики поведения (имеется в виду работа Ф. Гальтона по оценке частоты высокоразвитых индивидов среди родственников выдающихся людей).

Впоследствии главная линия исследований отклонилась от генетики поведения, так как другие области стали более доступными для генетических методов и понятий. Однако работы по генетике поведения человека постоянно проводились методами количественной генетики, которые первоначально получили свое развитие в связи с совершенно другими проблемами, такими, как разведение животных (разд. 3.6). Для анализа взаимодействия генотип-среда особенно подходит близнецовый метод, однако результаты, полученные с его помощью, часто оказываются ошибочными.

Парадигмы Менделя и Гальтона в генетике поведения. Мы полагаем, что понятия и

методы генетики человека достигли той фазы развития, в которой они могут чаще применяться для решения проблем генетики поведения. Наиболее плодотворными и наименее противоречивыми, по нашему мнению, будут исследования, проводимые в соответствии с парадигмой Менделя (концепция гена) с ее углубляющимися до молекулярного уровня следствиями. С другой стороны, большая часть результатов по генетике поведения человека получена на основе гальтоновского подхода с использованием биометрических методов анализа взаимоотношений между поведенческими фенотипами. Этот подход довольно широко распространился и достиг высокого уровня сложности. Однако страстные споры последних лет относительно генетики умственного развития заставляют думать, что гальтоновская парадигма подошла к пределу своей объясняющей способности. Биометрические методы никогда не сделают понятными генетические механизмы. По чисто практическим причинам четкие эксперименты, необходимые для получения однозначных ответов на поставленные вопросы, просто не могут быть осуществлены на человеке на основе гальтоновских подходов. По нашему мнению, путь к пониманию генетической изменчивости, лежащей в основе межиндивидуальных различий в поведении, будет определяться тем, насколько успешно мы сможем применить понятия и методы центральной парадигмы генетики, т.е. анализ действия гена, к исследованию этой проблемы. Отсюда, однако, не следует, что используемые ныне методы количественной генетики при анализе поведения человека окажутся не нужными. Они могут выполнять важные вспомогательные функции при анализе данных. Однако решающие сдвиги, по нашему мнению, должны произойти в результате менделевского анализа биологических параметров действия генов в центральной нервной системе.

8.1. Моделирование на животных

Несмотря на то что «скачок» от умственных способностей животных, эволюционно близких нам, кажется гигантским, многие

основные принципы деятельности мозга и нервной системы у человека и животных идентичны. В генетике успешно реализуется исследовательская стратегия (разд. 4.1), в соответствии с которой на простых системах разрабатываются понятия и методы, используемые в решении более сложных вопросов. Этой стратегией в настоящее время руководствуются и при изучении нервной системы. В наши намерения не входит обзор современных исследований мозга, и мы ограничимся несколькими примерами, которые по аналогии или по контрасту могут способствовать выяснению проблем генетики поведения человека.

8.1.1. Исследования на насекомых

Диалекты языка пчел [2044; 2047]. Насекомые, особенно колониальные виды, способны производить сложную последовательность движений, имеющую определенный смысл. Пчела, обнаружив пищу на ближайшем поле, информирует других рабочих пчел своего улья о находке при помощи кругового танца. Однако, если это поле слишком далеко, она исполняет танец другого типа, указывающий направление, следуя которому можно найти пищу. Этот вид поведения жестко фиксирован генетически, но его генетический механизм неясен. Эксперименты показали, что пчелы могут совершенствовать свои способности к пространственной ориентации путем обучения и что способность к обучению сама по себе является наследственным признаком, по которому могут различаться генетические линии [2111; 2112]¹⁾. На уровне формальной генетики оказалось возможным выяснить генетический механизм для другого поведенческого признака пчелы.

Американская личиночная гниль: проблема гигиены улья [2185]. Между культивируемыми линиями пчел существуют различия в поведении при очистке улья. Эти различия были обнаружены в ходе селекции по признаку, не имеющему, казалось бы, никакого поведенческого

аспекта устойчивости к бактериальной инфекции, поражающей личинок: американской личиночной гнили. Сравнивали две линии: устойчивую и чувствительную. Рабочие пчелы устойчивой линии немедленно открывали ячейки сот, содержащие пораженных личинок, и удаляли их, в то время как пчелы чувствительной линии не делали этого. При скрещивании пчел, принадлежащих двум разным линиям, оказалось, что гибриды F_1 не чистили ульев. При обратном скрещивании с устойчивыми насекомыми было обнаружено четыре типа потомства в отношении 1:1:1:1. Гибриды первой группы вели себя совершенно так же, как устойчивые пчелы: они открывали ячейки сот с пораженными личинками и удаляли погибших. Гибриды второй группы открывали ячейки, но не удаляли погибших. Гибриды третьей группы не открывали ячейки, но удаляли мертвых личинок, если ячейки открывали искусственно. Наконец, гибриды четвертой группы не открывали ячеек и не удаляли погибших личинок, т.е. вели себя подобно пчелам чувствительной линии. Такой тип поведения можно объяснить при допущении рецессивного типа наследования двух разных генов: один ген контролирует открывание сотовых ячеек, другой – удаление пораженных личинок.

Этот пример показывает, как весьма сложный, генетически фиксированный вид поведения может контролироваться различиями в единичных генах. Мы, однако, не знаем, почему пчелы ведут себя подобным образом. Нужно еще провести поэтапный анализ от наблюдаемого фенотипического (менделевского) уровня до физиологических механизмов действия генов. Обнаруживают ли устойчивые пчелы мертвых личинок с помощью обоняния? Замечают ли они легкие изменения цвета ячейки? Какой стимул запускает их поведение?

Масштабные эксперименты по выявлению генетических механизмов, детерминирующих поведенческие признаки, были проведены на другом, более знакомом генетикам насекомом – *Drosophila melanogaster*.

«Генетический анализ поведения» у дрозофилы [2004]. У дрозофилы известно огромное количество мутантов, большинство которых характеризуется по морфологическим критериям и окраске. Стертевант еще в 1915 г. [2212] показал, что фенотипическое проявление сцепленной с X-хромосомой мутации «белые глаза» (*white*) затрагивает и выбор брачного партнера. Другие мутации специфически влияют на поведение при ухаживании и копуляции или на моторную

¹⁾ Приложение терминов «язык» и «диалект» к танцу пчел семантически неадекватно, поскольку такой поведенческий паттерн совершенно отличен от человеческого языка и диалекта. Весьма различна и их нейрофизиологическая основа. Мы используем эти термины вслед за Фришем [2044] ввиду отсутствия простого описательного термина для такого поведения.

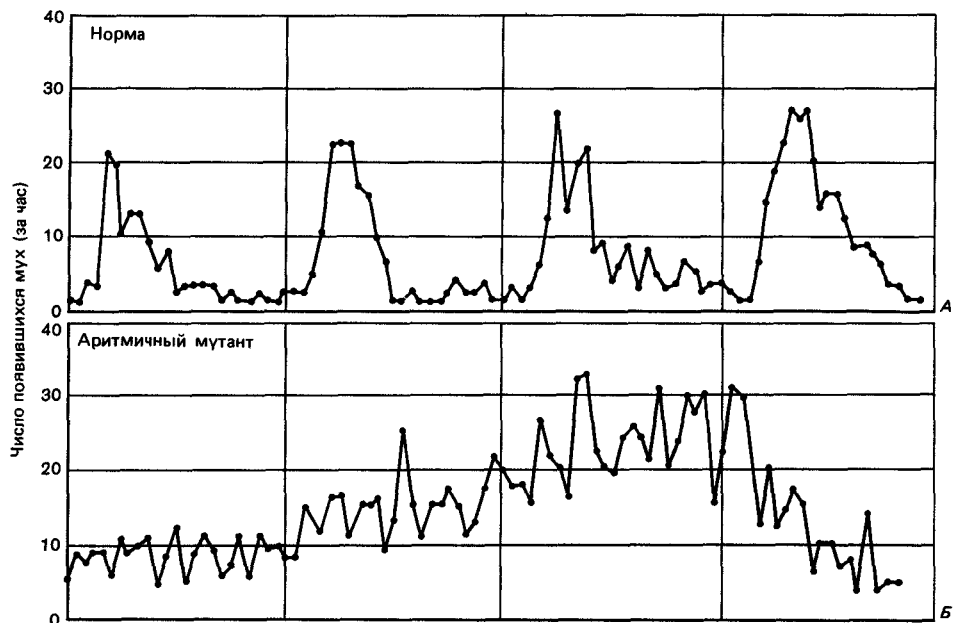


Рис. 8.1. Число мух, вылупившихся из куколок в течение 4-х дней. На ординате указано число вылупившихся мух, на абсциссе - время дня. *А.* Мухи любого типа обычно вылупляются рано утром. Одни мутантные мухи не летают, несмотря на анатомически нормальные крылья, а другие утрачивают правильный суточный ритм. На рис. 8.1 представлен график, показывающий число мух, вылупляющихся из куколки в течение 4-х дней. В норме этот процесс приурочен к рассвету, -когда воздух влажный и прохладный, и мухи имеют время, чтобы их крылья расправились и кутикула затвердела до того, как они станут жертвой хищников. Такое поведение, подобно другим признакам, например активности мух, контролируется «внутренними часами», независимыми от внешних условий. Например, эти часы могут работать даже в полной темноте.

Однако некоторые мутанты лишены внутренних часов. Мухи вылупляются на протяжении всего дня (рис. 8.1), утренний максимум полностью исчезает. Генетический анализ показал, что эта мутация сцеплена с X-хромосомой. Каков механизм такого aberrантного поведения? Для от-

утром. *Б.* Мутант, у которого утрачен нормальный суточный ритм: вылет примерно с равной вероятностью происходит в течение всего дня [2004].

вета на этот вопрос была разработана остроумная генетическая методика: интересующий нас мутантный ген с помощью рекомбинации был введен в X-хромосому, уже несущую мутации *white* и *yellow*, которые служат фенотипическими маркерами (рис. 8.2 и 8.3). Мутантного самца скрещивали с самкой, имеющей кольцевую X-хромосому (*rX*) (рис. 8.3). В разд. 2.2.2 указывалось, что кольцевые хромосомы не всегда стабильны-они могут разрываться во время митоза с утратой ацентрических фрагментов. В результате этого могут образовываться мозаичные зиготы, такие, как XrX/XO или X^Y/XO . В противоположность человеку у дрозофилы особи XO являются самцами. Тип мозаика установить легко: части тела, содержащие только отцовскую хромосому, имеют фенотип *white* и *yellow* и гемизиготны по поведенческой мутации. В частях тела, которые содержат кольцевую X-хромосому, фенотип будут определять аллели дикого типа всех трех доминантных мутаций (рис. 8.4).

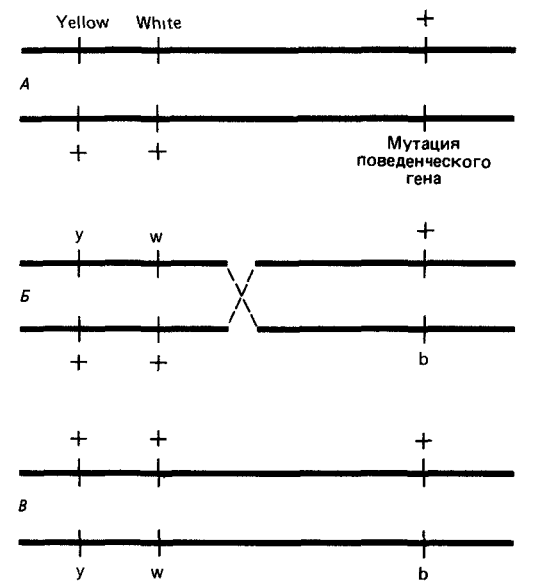


Рис. 8.2. X-хромосомы, маркированные рецессивными мутациями *white* и *yellow*, несут также тестируемую поведенческую мутацию. А. Мутант; поведенческий ген (b) находится в гомологичной X-хромосоме. Б. Кроссинговер. В. Поведенческий ген (b) локализован теперь в X-хромосоме, которая несет гены *y* и *w* [2004]

Можно сравнить поведенческие фенотипы большого числа мозаиков с различным распределением двух типов клеток. Такой анализ возможен у дрозофилы благодаря удобной особенности ее эмбрионального развития, в ходе которого миграция и перемешивание клеток незначительны. Положение клеток друг относительно друга не меняется. С помощью такой методики было обнаружено, что внутренние часы наиболее тесно связаны с головой насекомого. Среди мух с мозаичной головой у одних был нормальный, а у других - аномальный ритм. Однако у единичных особей обнаружен уникальный ритм, свидетельствовавший о том, что каждая половина мозга генерирует свой ритм независимо, но мухи отвечают на оба.

Этот метод был усовершенствован использованием в качестве маркера мутации недостаточности кислой фосфатазы, ген ко-

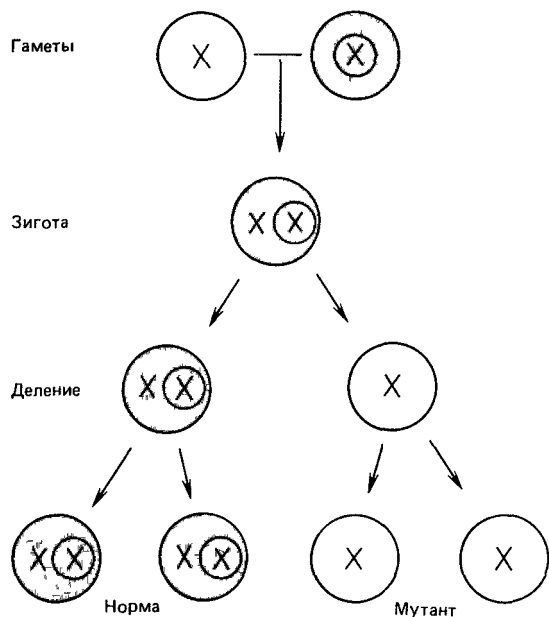


Рис. 8.3. Скрещивание самца, имеющего X-хромосому с двумя маркерами *white* и *yellow* и поведенческую мутацию, с самкой, несущей кольцевую X-хромосому (заклучена в кружок на темном фоне). Кольцевая хромосома может быть утрачена при делении клетки, что ведет к образованию клона клеток, несущих только тойкой локализован в X-хромосоме. В норме он экспрессируется во всех клетках, включая нервные, и фермент обнаруживается при помощи гистохимического окрашивания. С помощью этого биохимического маркера, а также фенотипических маркеров *white* и *yellow* можно соотнести аномальный поведенческий паттерн с определенной группой нервных клеток. Например, было показано, что фоторецепторные клетки глаза происходят из других областей эмбриональной бластодермы, нежели нейроны пластинки, на которую они проецируются. Фоторецепторные клетки образуются непосредственно в сетчатке глаза, в то время как ламинарные нейроны мигрируют сюда из мозга. Следовательно, некоторые мозаичные мухи имеют нормальную сетчатку, но мутантную пластинку, и наоборот. Оба дефекта приводят к одинаковому нарушению фототаксиса - прекрасный

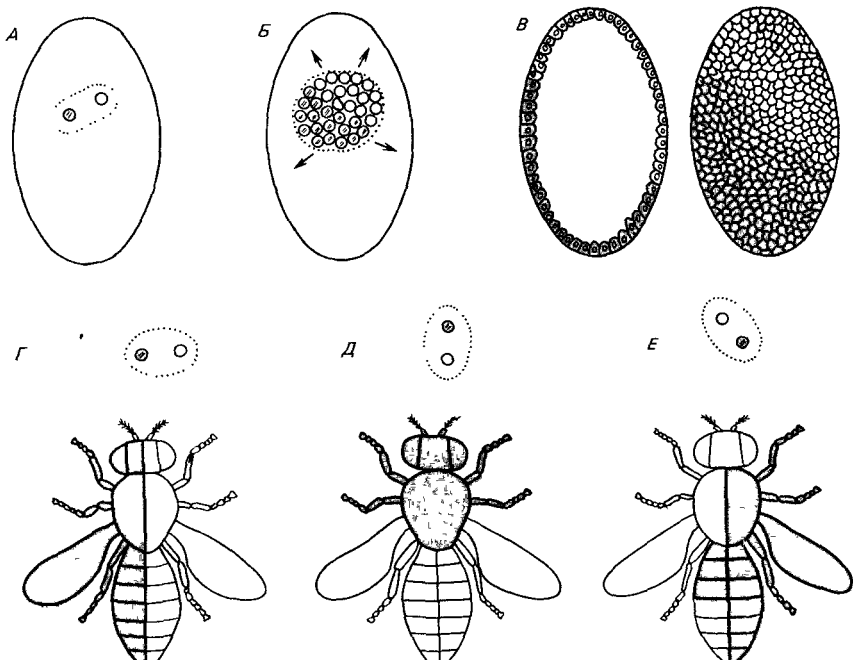


Рис. 8.4. Различные типы мозаиков в потомстве от скрещивания самцов с X-хромосомой, несущей мутантные гены *white* и *yellow* и поведенческую мутацию, и самок-носителей кольцевой хромосомы. А, Б, В. Различные пример генетической гетерогенности (разд. 3.3.5).

Большинство поведенческих паттернов у дрозофилы, проанализированных подобным образом, оказались генетически детерминированными во всех деталях. Это обстоятельство, конечно, упрощает генетический анализ, однако затрудняет сопоставление с человеком, так как самой важной особенностью нашего поведения является способность учиться на опыте. Правда, ограниченная способность к обучению обнаружена также у дрозофилы. Это позволяет надеяться, что будут найдены новые пути генетического анализа способности к обучению.

Мутантные мыши с нарушением эмбрионального развития мозга. Анализ характера фенотипических отклонений у мутантных мышей начался с выяснения механизмов нормального эмбрионального развития центральной нервной системы.

нального развития. Г, Д, Е. Положение двух клеточных клонов (с кольцевой X-хромосомой и без нее) и характер мозаичной окраски насекомых [2004].

Одним из примеров такой мутации является «*geefeg*», при которой имеются серьезные нарушения в поддержании равновесия тела. Мозг у мутантной мыши развивается нормально, за исключением коры мозжечка и гиппокамповой формации, в которых оказываются нарушенными упорядоченность в расположении клеток и распределение внутрикорковых синаптических связей. Эти области являются единственными областями мозга мыши, где клетки, которым предстоит установить друг с другом синаптические контакты, изначально расположены неправильно. Такого рода данные указывают на повреждение специфических механизмов опознавания, благодаря которым в норме достигается упорядоченное расположение клеток. Есть и другие мутации у мыши, полезные для анализа развития мозга.

Использование такого природного материала при изучении нормальной биологической функции оказывается очень эффективным. Возможно, что сходные механизмы действуют при развитии мозга человека.

Что полезного для изучения генетики поведения человека мы можем извлечь из опытов на дрозофиле и мыши? Эксперименты на дрозофиле и мыши, интересные сами по себе, к сожалению мало могут помочь нам в оценке роли генетических факторов в изменчивости поведения человека. Замысел таких экспериментов основан главным образом на особенностях дрозофилы, которые отсутствуют у человека. Например, невозможно сконструировать мозаиков человека и пометить клетки подходящими мутациями, изменяющими фенотип, а самое главное - варианты поведения человека никогда не бывают фиксированы так жестко, как у насекомых. С этой точки зрения вопросы, которые можно поставить и решить в опытах на дрозофиле, носят не столько генетический, сколько эмбриологический и отчасти нейроанатомический и нейрофизиологический характер. Эти исследования можно сравнить, например, с экспериментами на кошках, у которых разрушают определенную часть мозга или периферические нервы и анализируют функциональные последствия, выясняя, как эти части структуры соотносятся с нормальной функцией. Когда невропатолог изучает неврологические симптомы для определения мозговой локализации повреждения, то это фактически аналогично обсуждаемым исследованиям на дрозофиле. Мутанты дрозофилы, используемые в этих экспериментах, были получены искусственно при помощи химических мутагенов. Хотя они могут возникать и спонтанно, их жизнеспособность в большинстве случаев снижена. Например, мутантные личинки с отсутствием внутренних часов обычно выплываются на протяжении всего дня, это повышает для них вероятность погибнуть от высыхания или быть съеденными хищниками. Эти мутации можно сравнить с редкими наследственными болезнями, механизм которых неизвестен и которые поэтому дают мало информации о том, каким образом гены влияют на поведение в пределах «нормы». Однако вредные мутации, в том числе мутации, затрагивающие функцию определенных групп нервных клеток, известны и у человека. Для анализа аномального действия генов используются

разные методы. К сожалению, среди них почти нет тех, которые применяются на дрозофиле: в большинстве своем они непригодны.

Общий вывод таков: изменчивость поведения, как и другие составляющие фенотипического разнообразия, по крайней мере отчасти определяется генами. Для анализа возможных генетических механизмов изменчивости поведения мы должны проследить пути от генов к каким-либо поведенческим признакам. В отличие от дрозофилы, однако, мы не можем ожидать здесь однозначных, прямых взаимоотношений, необходим опосредованный подход. Есть ли у нас на самом деле какой-либо шанс обнаружить гены, влияющие на поведение? Эту проблему мы рассмотрим в разд. 8.2.3.4. А сейчас зададимся вопросом, помогут ли нам в ее решении эксперименты на млекопитающих? Наиболее детально изученным в генетическом отношении животным является мышь.

8.1.2. Эксперименты по генетике поведения мышей

В исследованиях использовали три основных подхода.

1. Изучали особенности поведения известных мутантов [2067]. Так же, как и соответствующие мутанты дрозофилы, мутантные мыши имеют низкую приспособленность и поэтому редко встречаются в естественных популяциях. Практически они не вносят вклад в генетическую изменчивость поведения в природных условиях. Такие мутации можно сравнить с тяжелыми наследственными заболеваниями у людей. Исследование мутантов вносит незначительный вклад в понимание генетических основ нормального поведения человека.
2. Сравнивали особенности поведения у различных инбредных линий по таким параметрам, как предпочтение определенной температуры, геотаксические реакции, оцениваемые по особенностям лазания по наклоненным под разными углами поверхностям, исследовательское поведение, общая двигательная активность, способность найти путь в

лабиринте и эмоциональная реактивность, оцениваемая по частоте актов дефекации. Инбредные линии часто обнаруживают различия в таких характеристиках поведения. Эти признаки затем можно подвергнуть генетическому анализу на основе межлинейного скрещивания.

3. В популяциях, где спаривание происходит случайно, можно использовать искусственную селекцию для выявления генетической изменчивости по количественно варьирующему признаку. Согласно прогнозу (разд. 6.2.1.5), популяция обычно отвечает на селекцию сдвигом средней величины признака, подвергаемого отбору, в желательном экспериментатору направлении и уменьшением его дисперсии. После ряда поколений средняя величина достигает плато. Остающаяся на этом уровне дисперсия определяется теперь исключительно факторами среды, и сохранение ответа на отбор возможно только в том случае, если мутация вновь порождает генетическую изменчивость. Эти подходы демонстрируют реальность генетической изменчивости поведенческих признаков. Однако мы остаемся в неведении относительно генов, определяющих эту изменчивость. Более определенные заключения можно сделать, если животных, ведущих себя по-разному в экспериментах, сравнить по физиологическим переменным, которые могут быть причастны к их поведению. В этом случае селекционный подход может оказаться особенно полезным. Если селекция по поведенческому признаку приведет к выявлению различий в других поведенческих и тем более анатомических, физиологических или биохимических признаках, то в качестве рабочей гипотезы можно предположить, что между этими признаками существуют причинные связи [2126].

*Один пример аномалии, связанной с единичным геном: тучная мышь [2047]. Предположения относительно тучности у людей. Мыши, гомозиготные по гену тучности *ob/ob*, при выращивании в стандартных условиях очень много едят, становятся тучными и относительно неактивными. Увеличенное потребление пищи этими*

животными обусловлено, по-видимому, повреждением механизма насыщения.

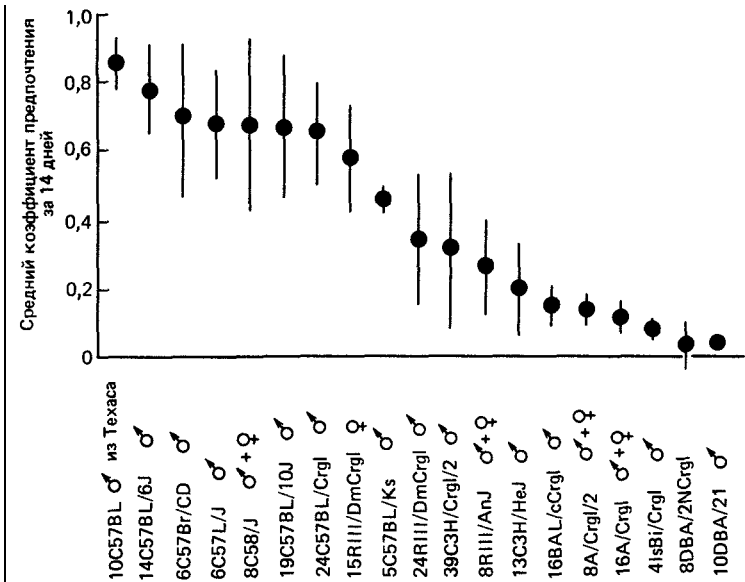
По аналогии с крысами, у которых гиперфагию вызывают разрушениями в области гипоталамуса, предположили, что первичный дефект у мышей локализован в гипоталамусе; гистологическое исследование, однако, не выявило какой-либо аномалии.

Повреждение механизма насыщения могло бы объяснять многие случаи тучности у людей. Данные по монозиготным близнецам, исследование приемных детей и накопление тучных индивидов в определенных семьях указывают на генетические факторы, хотя тип наследования до сих пор не выявлен. Однако вряд ли можно исключить из рассмотрения гипотезу о семейных традициях в отношении еды как основной причине тучности у людей.

Установлено, что тучность у мышей обусловлена мутациями в нескольких одиночных генах. Весьма вероятно, что любой из механизмов, детерминированных этими мутациями, а также их сочетание друг с другом могут лежать в основе тучности и у человека. Скорее всего в развитии данного признака у людей участвуют и отдельные гены, и их комплексы, и строго специфицированные факторы среды. Генетический анализ тучности у человека, проводимый без предварительного отбора семей и без какой-либо идеи относительно ее механизмов, столкнется, следовательно, с «окрошкой» из совершенно разных по природе вариантов тучности. Биометрический анализ таких данных даст возможность установить наследуемость тучности, но не позволит понять причины ее развития в отдельных семьях.

Генетические различия в потреблении алкоголя. Другой вид поведения, широко исследовавшийся на мышах и крысах, состоит в склонности к потреблению алкоголя и связан с чувствительностью к наркотическому действию этого вещества. Для этого признака не было обнаружено какого-либо одного гена, но сопоставление инбредных линий и эксперименты по отбору, проведенные после появления в 1949 г. пионерской работы Уильямса [2243], показали, что значительная доля изменчивости, связанной с потреблением алкоголя, имеет генетическую природу [2191]. Различия в предпочтении алкоголя у инбредных линий мышей были выявлены в ситуации, когда животным позволяли выбирать между водой и алкоголем. Животные линии C57B1 потребляют в среднем около двух третей дневной нормы жидкости из поилки с 10%-ным раствором алкоголя. Мыши некоторых линий, в особенности DBA/2, почти полностью избегают

Рис. 8.5. Различия в предпочтении алкоголя у ряда инбредных линий мышей (коэффициент предпочтения равен отношению потребляемых алкоголя и воды). Представлены средние (•) и стандартные отклонения (отрезки прямой) [2182].



алкоголя, а другие демонстрируют промежуточное поведение (рис. 8.5) [2182].

Различия между линиями обнаружены и в чувствительности к действию алкоголя. Время сна после внутрибрюшинного введения анестезирующей дозы алкоголя оказалось коротким у мышей линии C57B1, характеризующейся наиболее высокой степенью предпочтения алкоголя. Оно было намного больше у линии DBA/2, уклоняющейся от приема алкоголя, и оказалось еще большим у линии BALB/C. Интересные результаты были получены при изучении действия алкоголя на спонтанную двигательную активность. У мышей C57B1 активность существенно снижалась, у мышей BALB/C - оставалась неизменной, а активность мышей линии C3H после введения алкоголя увеличивалась [2127].

Таким образом, межлинейные различия в реакциях мозга на алкоголь носят не просто количественный характер-действие может иметь противоположный знак. Данные относительно влияния потребления алкоголя и алкоголизма у людей (разд. 8.2.3.5) позволяют сделать аналогичные выводы.

Количественные различия в исследованных параметрах, например в продолжительности сна, могут быть обусловлены либо разницей в скорости метаболизма алкоголя, либо разницей в чувствительности к нему мозга. Анализ содержания алкоголя в крови и в ткани мозга в разное время после введения, сравнение скорости выведения алкоголя показали, что эти параметры практически одинаковы у животных

двух линий C57B1 и BALB/C, наиболее отличающихся по продолжительности сна. Следовательно, обнаруженные различия по продолжительности сна должны быть связаны с разной чувствительностью мозга к алкоголю. (Аналогичные данные имеются для человека [2161].) Какие-либо сведения о соответствующих биохимических механизмах отсутствуют. Однако склонность к алкоголю зависит еще от метаболических процессов в печени: между линиями выявлены различия в активности алкогольдегидрогеназы и альдегиддегидрогеназы [2194].

При скрещивании инбредных линий, характеризующихся высокой и низкой склонностью к потреблению алкоголя (C57B1/6 и DBA/2), было установлено, что различия между линиями контролируются двумя локусами или двумя независимыми кластерами тесно сцепленных локусов. Предполагают, что низкая склонность к алкоголю линии DBA обусловлена большим накоплением ацетальдегида вследствие малой активности ацетальдегид-дегидрогеназы [2046].

Чтобы использовать эти данные для анализа проблемы алкоголизма у человека, необходимо исследовать корреляции между склонностью к алкоголю и другими характеристиками поведения. Скорее всего алкоголизм у людей является результатом сложного взаимодействия между генетически детерминированными свойствами печени, мозга и других тканей и характером

поведения, на которое влияет социальное окружение. Более подробно этот вопрос мы обсудим в разд. 8.2.3.5.

Эмоциональная реактивность у крыс и алкоголь. Путем отбора Модели вывел реактивную и ареактивную линии крыс. Критерием эмоциональной реактивности служила частота актов дефекации при помещении животных в новую обстановку, вызывающую легкий стресс. У животных двух полученных линий затем сравнили степень предпочтения 5%-ного раствора алкоголя и общее потребление алкоголя. Ареактивная линия продемонстрировала значительно более высокий средний уровень кровяного давления, чем реактивная [2007]. С наивной, антропоморфической точки зрения можно было бы ожидать противоположный эффект. Когда оказалось, что предпочтение алкоголя обусловлено главным образом его калорийностью, а не психофармакологическим действием [2182; 2115], простая экстраполяция выводов из экспериментов на крысах на человека стала невозможной.

Способность к обучению. Одна из наиболее важных способностей человека – это способность извлекать знания из жизненного опыта. Психология обучения является хорошо развитой областью современной психологии. Три примера проиллюстрируют попытки анализа проблемы взаимодействия генетических и обусловленных средой факторов изменчивости. 1. *Простой тип наследования способности к обучению условной реакции избегания.* Животных помещают в клетку с полом, через который можно пропускать электрический ток. Этот ток вызывает легкую боль, избежать которую можно, перепрыгнув в другой отсек клетки. Когда животное освоит эту реакцию, о включении тока сигнализируют вспышкой света, и животное быстро обучается перепрыгивать в безопасный отсек, как только увидит вспышку. Измеряют число вспышек, необходимое для обучения этой условной реакции.

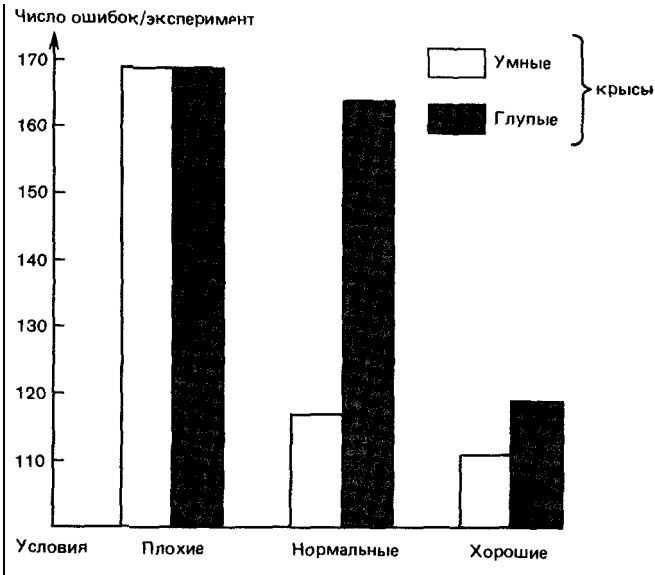
Исследование нескольких инбредных линий мышей выявило определенные различия между ними, и анализ результатов крупномасштабных экспериментов по скрещиванию линий с крайними вариантами реакций показал, что в основе этого различия лежит простой

моногенный тип наследования. Обмен новорожденными между двумя линиями сразу же после рождения не влиял на характерную для линии способность к обучению. Характер поведения нельзя было изменить даже имплантацией оплодотворенной яйцеклетки одной линии в матку животного другой линии. Два этих факта – простой тип наследования и неэффективность раннего материнского влияния – показывают, что линейные различия в обучении реакции избегания должны определяться генетически [2013].

Эти данные, однако, не означают, что влияние среды совершенно не сказывается на генетически детерминированной способности к обучению. Такие модификации возможны, и они проанализированы в специально поставленных экспериментах в лабиринте. 2. *Наследственность и среда при обучении в лабиринте.* Чтобы добраться до источника пищи, крыс заставляют пройти по лабиринту. Основываясь на скорости достижения отдельными особями этой цели и на количестве сделанных ошибок, можно отделить «умных» крыс от «глупых». В генетически гетерогенной популяции селекция в течение семи поколений приводит к выделению двух практически не перекрывающихся субпопуляций. Самые «глупые» крысы «умной» группы оказываются умнее, чем самые «умные» животные из группы «глупых». Эти данные указывают на заметную генетическую изменчивость исходной популяции по способности к обучению в лабиринте.

Одна из многих модификаций этого эксперимента особенно важна для формулирования гипотезы о способности к обучению у человека [2023]. После выведения линий «умных» и «глупых» крыс из детенышей обеих линий были сформированы три группы. Крысят одной группы выращивали в обычных условиях. Вторая группа с момента рождения имела ограниченные возможности для исследовательской и познавательной активности. Животные третьей группы росли в сенсорно обогащенной

Рис. 8.6. Результаты обучения в лабиринте «умных» и «глупых» крыс, выросших в ухудшенных, обычных и улучшенных условиях. Наблюдается четкое различие показателей обучения в случае нормальной среды. Различие почти целиком исчезает при росте крыс в ухудшенных и улучшенных условиях (данные из работы Купера и Зубека [2023]).



среде: стена клетки была расписана в модернистской манере, внутри клетки были трапы, зеркала, мячи и туннели. Результаты этого исследования представлены на рис. 8.6. Межлинейные поведенческие различия в лабиринте выявляются только в группах, которые росли в стандартной (или обычной) среде. Депривированные крысы обеих линий обнаружили большое число ошибок, а крысы обеих линий, выросшие в «роскоши», решали задачу почти одинаково хорошо.

Было бы, конечно, преждевременно делать вывод о том, что у людей соответствующее окружение может сгладить все врожденные различия в способности к обучению. Кроме того, обучение животных в лабиринте, как показывают многие эксперименты, отличается от способности к обучению у человека. Однако из опыта следует, что у крыс депривация в раннем возрасте наносит вред успешному решению задач в последующем. С другой стороны, среда, богатая возможностями приобретения разнообразного опыта, может улучшить способность к обучению. Это заключение соответствует аналогичному предположению, высказанному на основании

результатов исследования людей [168]. 3. *Психосексуальному поведению тоже нужно научиться.* У двух инбредных линий морских свинок сравнивали последовательность действий, входящих в половое поведение. Обе линии продемонстрировали более низкую половую активность, чем гетерозиготная популяция, и, кроме того, между линиями были выраженные различия. Для одной из них характерен длительный период ухаживания, тогда как особи другой приступали к копуляции практически без подготовительных действий. Чтобы решить вопрос о влиянии обучения на половое поведение, сравнили по этому признаку самцов, которые росли вместе с самками, с теми самцами, которые с 25-дневного возраста содержались в изоляции. Подопытных в возрасте 77 дней подсаживали к самкам, находящимся в периоде течки. Только 6% выросших в изоляции самцов одной из линий осуществили эякуляцию в отличие от 84% контрольных животных. Сходные результаты продемонстрировали самцы другой линии. Этот опыт показывает, как велико значение среды для развития нормального полового поведения. С другой стороны, влияние генетической

компоненты очевидно из межлинейных различий в поведении [2223; 2224].

Попытки выяснения биологических механизмов различий в поведении. Эксперименты на животных могут быть средством выяснения биологических механизмов межиндивидуальных различий в поведении [2021; 2181].

Выше упоминалось о различиях в обучении реакции избегания у мышей, наследуемых по простому менделевскому типу. Мозг использовавшихся в этих экспериментах животных был подвергнут тщательному морфологическому исследованию. Особое внимание было уделено области гиппокампа, так как более ранние исследования указывали на связь именно этих участков с определенными аспектами обучения. Оказалось, что выработка реакции избегания во многом зависит от протяженности области окончания мшистых волокон, отражающей число синапсов в системе связей между зубчатой извилиной и гиппокампом. Животные с протяженной зоной окончания мшистых волокон и, следовательно, с большим числом синапсов хуже обучались, чем животные, у которых эта особая область была менее развита. Корреляция между особенностями поведения и определенной детально морфологии мозга могла бы быть случайной и отражать два различных признака инбредных линий мышей. В пользу причинных взаимоотношений между ними говорили результаты двух других экспериментов: такую же корреляцию продемонстрировали крысы, селекционировавшиеся по различиям в обучении реакции избегания, и генетически гетерогенные мыши, у которых проверяли индивидуальные способности к обучению реакции избегания и затем исследовали мозг [2207; 2208]. Последующие биохимические исследования показали, например, что тироксин влияет как на обучение избеганию, так и на проекцию мшистых волокон [2117a]. Эти исследования не только вносят вклад в понимание биологических основ модификации поведения, но и порождают вопросы относительно понятия «обучение». Интуитивно можно было бы ожидать корреляции противоположного знака, предполагая, что много синапсов формируется для обеспечения высоких способностей к обучению. Однако на феноменологическом уровне существуют другие виды модификации поведения или обучения, которые лишь слабо коррелируют или вообще не коррелируют с обучением двусторонней реакции избегания. Хотя экстраполировать на человека результаты экспериментов на животных, особенно в области нейробиологии, следует с большой осторож-

ностью, тем не менее опыты на животных, несомненно, могут помочь при объяснении отдельных сторон обучения у человека. Предпринимались попытки установить связь между биохимическими характеристиками и поведением.

Различия были обнаружены, например, в эндокринной системе «эмоциональных» и «неэмоциональных» крыс. Эмоционально реактивные самцы имели надпочечники и щитовидные железы более крупных размеров. У человека эндокринная система оказывает на мозг одно из наиболее мощных влияний.

Попытки выявления взаимоотношений между поведенческими признаками и биохимическими характеристиками работы мозга представляют большой интерес. В этом плане особенный интерес в последнее время вызывают нейромедиаторы. Нейромедиаторы-это вещества, которые передают информацию от одного нейрона к другому через синапс (разд. 8.2.3.6). Их изменения в условиях нормального и психотического поведения у людей привлекли в последние годы большое внимание. Более ранние исследования показали, что уровень холинэстеразы в некоторых областях мозга «умных» крыс выше, чем у «глупых» [2107]. Относительно недавно [2021; 2022] обнаружены различия в поведении двух родственных между собой сублиний инбредной линии мышей-BALB/cJ и BALB/cN. Самцы сублинии BALB/cJ агрессивны и немедленно атакуют других самцов, помещаемых в их клетку, в то время как самцы BALB/cN миролюбивы. Это различие в поведении не связано с более высокой общей активностью первой сублинии, поскольку по общему уровню двигательной активности сублинии не отличаются; оно является специфичным проявлением «драчливости». Опыты с перекрестным вскармливанием показали, что влияние матери нельзя считать причиной этого вида агрессивности. В ткани надпочечников и мозга этих животных была исследована активность ряда ферментов, включенных в метаболизм важной группы нейромедиаторов - катехоламинов (разд. 8.2.3.6). Уровень трех ферментов - тирозингидроксилазы, дофамин-β-гидроксилазы и фенилэтаноламин-N-метилтрансферазы - оказался

Таблица 8.1. Уровни ферментов биосинтеза, участвующих в метаболизме катехоламинов в надпочечниках мышей сублинии BALB/c [2022]

Сублиния	Поведенческий фенотип	Количество	Тирозингидроксилаза	Дофамин-β-гидроксилаза	Фенилэтаноламин-N-метилтрансфераза
BALB/cJ	драчливы (Д)	9	8,87 ±1,19	30,23 + 2,38	0,371+0,014
BALB/cN	недрачливы (НД)	9	4,51+0,46	17,33+1,18	0,193 + 0,011
F ₁ (Д x НД)		12	6,05 + 0,40	23,82 + 1,47	0,276+0,016

Активность каждого фермента выражается в количестве продукта, образованного за 1 ч парой надпочечников. Во всех случаях различия между родителями с высокой и низкой активностью и между F₁ и любым из родителей статистически значимы.

выше в надпочечниках мышей агрессивной сублинии BALB/cJ (табл. 8.1). Различия в ткани мозга имели тот же характер, но были менее выражены и не достигали значимого уровня.

Скращивание двух сублиний продемонстрировало различие в одной паре генов: неагрессивность доминировала над агрессивностью. Активность всех трех ферментов сегрегировала вместе с поведенческим признаком. Вполне возможно, что повышение активности этих ферментов обусловлено снижением уровня их деградации. Помня о тех изменениях, которые вызывают в белках мутации, и о потенциальных последствиях таких изменений для функции фермента, предложим ряд гипотез для объяснения этих данных. Например, все три фермента могут содержать одинаковую полипептидную цепь, изменяемую мутацией; может быть уменьшена активность фермента, осуществляющего деградацию; три структурных гена могут быть тесно сцеплены между собой и, наконец, может произойти мутация регуляторного гена, который влияет на все три структурных гена. Возможно также, что тип наследования не является моногенным. В любом случае наличие корреляции между уровнем ферментов и агрессивным поведением не обязательно означает, что высокий уровень ферментативной активности и, следовательно, высокий уровень образования катехоламинов вызывают такое поведение. Поскольку, однако, другие эксперименты также указывают на возможную роль

катехоламинов в агрессивном поведении, причинные взаимоотношения представляются по крайней мере вероятными.

Поведенческие различия между инбредными линиями мышей (в отношении продолжительности каталепсии), обнаружены и после введения галоперидола-вещества, которое связывается с рецепторами к нейромедиатору дофамину. Ожидаемые различия в связывании вещества были выявлены на самом деле; они свидетельствуют о генетических различиях в регуляции ряда дофаминовых рецепторов в базальных ганглиях [2192].

Возможное значение экспериментов на мышах и других млекопитающих для генетического анализа поведения человека. Эксперименты на животных, особенно на млекопитающих, позволяют сформулировать предположения, которые можно проверить на человеке. С другой стороны, предположения, возникающие на основе определенных наблюдений над человеком, можно подвергнуть более строгой проверке в экспериментах на животных. Приведенные выше примеры уже показали два различных подхода к проблеме генетической детерминации поведения. 1. Сравнение инбредных линий и эксперименты по селекции первоначально предназначались для того, чтобы обнаружить генетическую изменчивость. Эксперименты обычно планируются так, чтобы степень изменчивости можно было выразить количественно. Этот

подход часто позволяет анализировать вклад в изменчивость генетических факторов и влияния среды. 2. Очень часто, однако, такой вид анализа оказывается неудовлетворительным, поскольку не дает конкретных ответов. Чтобы прояснить механизмы генетически определяемой изменчивости поведения, необходимо исследовать морфологические, физиологические (обычно - нейрофизиологические) или биохимические характеристики. Удовлетворительных результатов этот анализ достигает тогда, когда изменчивость можно проследить до уровня мутации одиночного гена.

8.2. Генетика поведения человека

Нормальное и аномальное поведение. Нормальное поведение изучается в основном психологами. Патологическое поведение - сфера психиатрии, но биологические основы психических заболеваний-это проблема нейробиологии. Очертить границы нормального поведения трудно, поскольку они сильно зависят от понятия «нормы» в данном обществе. Однако исследования последних лет отчетливо показали, что основные психозы типа шизофрении распространены во всех обществах, а не создаются искусственным наклеиванием ярлыков, как утверждали некоторые психиатры. Генетический анализ множества признаков убедительно продемонстрировал, что аномальные функции часто являются следствием единичных генетических дефектов, включая мутации одного гена. Но в рамках нормы механизмы изменчивости редко прослеживались до различий на уровне аллелей одного гена. Нормальная изменчивость обусловлена, вероятно, несколькими генами в совокупности с факторами внешней среды. По аналогии с животными можно предположить, что резко выраженные аномалии поведения обусловлены дефектами одного гена, тогда как нормальное поведение определяется более сложным взаимодействием генов и окружающей среды. Вследствие этого изучение генетики аномального поведения представляется более простой задачей, чем

анализ генетических основ нормального поведения.

К описанию проблем генетики поведения человека мы подойдем таким же образом, как подходили к анализу действия генов повсюду в этой книге (разд. 4). Сначала мы рассмотрим феноменологические работы, затем дадим некоторое представление об анализе причинных связей на более глубоком генетическом уровне.

Наблюдение и оценка поведения человека.

Поведение человека может описывать внешний наблюдатель или он сам; можно использовать и оба подхода одновременно. Внешний наблюдатель может отмечать, например, насколько активен данный индивид: предпочитает ли он (она) находиться в движении или довольно пассивен; нравится ли ему (ей) входить в контакт с другими людьми. Иногда исследователю бывает нужно узнать об индивиде как можно больше: его жизненный путь, как проходило детство, отрочество и юность, как и почему был выбран род занятий, достаточно ли счастлив и удачлив данный человек в своей жизни. По всем этим показателям людей можно сравнивать. Чтобы упростить задачу оценки и сравнения, необходимо стандартизировать процедуру обследования. Для этого разрабатываются специальные *психологические тесты*. Они должны обладать высокой *надежностью* (воспроизводимостью): повторное применение того же самого или аналогичного теста к данному человеку должно давать один и тот же результат. (Именно так надежность и оценивают.) Значительно труднее определить *валидность* теста, т.е. выяснить, оценивает ли этот он нечто, имеющее отношение к реальной жизни. Например, тесты, оценивающие умственные способности, должны предсказывать, насколько успешно человек будет справляться с ситуацией, в которой по нормам нашего общества требуется проявлять ум, - например, с обучением в школе или университете или с профессиональной деятельностью.

Психологам удалось разработать тесты для оценки сенсомоторной активности и совокупности способностей, которую принято называть «интеллектом». Тесты для

проверки интеллектуального развития применялись довольно широко, и эти исследования, особенно при интерпретации их результатов с генетических позиций, наделали много шума. Однако такого рода обследования и измерения представляют только одну сторону дела. Столь же важными могут быть данные, полученные в результате самонаблюдений. Мы хотим знать, как человек сам себя ощущает. Чувствует ли он (она) себя расслабленным или возбужденным, приподнятое у него настроение или подавленное - короче говоря, какое у него (нее) настроение? Ощущает ли человек желание играть в жизни активную роль или просто мирится с тем, что происходит? Как он в действительности относится к другим людям - к семье, коллегам, к своей профессии, к культурной жизни. Все эти аспекты объединяются обычно понятием «личность».

Строго говоря, психологу известна вся подноготная только одного человека - самого себя. Однако люди общаются друг с другом и невербальными способами, такими, как выражение лица, движения тела и особенно рук, но прежде всего с помощью языка-того естественного инструмента общения, который присущ только нашему виду. Исследователь использует все средства для того, чтобы собрать больше косвенной информации о настроении и мыслях других людей. Самый простой способ сбора информации - *интервью*. Другим, более тонким методом является *личностный опросник*, содержащий вопросы об ощущениях, отношении к разным проблемам и мнениям. Большинство опросников построено так, что у пробанда есть выбор из нескольких вариантов ответа. Количество ответов того или иного характера сравнивают затем со стандартными для популяции. Наиболее широко используются миннесотский многопрофильный опросник (MMPI) и 16-факторный личностный опросник (16 PF). Однако исследователь никогда не знает, насколько «честен» исследуемый пробанд, выражает ли он (она) свое истинное мнение. Поэтому опросники обычно включают специальные контрольные вопросы.

В течение какого-то времени психологи

надеялись глубже проникнуть в структуру личности с помощью регистрации реакций на задания, которые не имеют явного отношения к обычной жизни, но ответы на которые отражают подсознательные ощущения, тревоги и желания. Самый известный пример такого *проективного теста* - тест Роршаха. Многие психологи разочаровались в этом методе, поскольку ряд ранних исследований на близнецах дал неясные результаты.

Все вышеупомянутые аспекты поведения человека демонстрируют межиндивидуальную изменчивость, которую можно изучать с помощью генетических подходов.

8.2.1. Исследования с помощью классических феноменологических методов

8.2.1.1. Переоценка классических методов (см. также гл. 3)

Семейные исследования. Самый простой и прямой подход к оценке генного вклада в изменчивость определенного признака заключается в сравнении по этому признаку биологически родственных индивидов. Если альтернативные признаки, проявляющиеся по закону «все или ничего», определяются генетически, они будут чаще встречаться среди родственников. С увеличением степени биологического родства частота будет возрастать. Такими альтернативными характеристиками являются различные заболевания и общее здоровье, как их противоположность, или умственная отсталость и нормальный интеллект. Если признак определяется количественным образом, можно ожидать, что сходство между родственниками будет расти с увеличением степени родства. Одна из целей биометрического исследования состоит в том, чтобы установить вероятность развития того же состояния у родственников пробанда. Расчет *эмпирических оценок риска* был приведен в разд. 3.3.6 на примере шизофрении.

По количественным признакам сходство между родственниками обычно выражается и измеряется с помощью *коэффициентов корреляции*. Анализ в этом случае не требует какой-либо генетической кон-

цепции. Концептуальные трудности начинаются, когда мы пытаемся интерпретировать эмпирические оценки риска или корреляции между родственниками с точки зрения генетической изменчивости. Теоретически можно вывести некоторые коэффициенты корреляции из предположений относительно степени родства между двумя лицами и степени доминирования соответствующих генов. Такие расчеты можно потом сравнить с эмпирическими данными, и на основании этого сравнения оценить «наследуемость», т.е. долю изменчивости, определяемую генами. Понятие наследуемости и способы ее расчета, а также сопутствующие таким расчетам допущения были описаны в разд. 3.6.1.

Рассчитать наследуемость можно и для альтернативно изменяющихся признаков, например для заболеваний. Для этого необходимы сведения о распространенности исследуемого признака среди родственников и населения в целом. Относительно биологического значения такого расчета существует ряд гипотез. Плохо то, что большинство из них не поддается проверке по эмпирическим данным. Эта проблема обсуждалась в разд. 3.6.2.

Одно из возражений против таких расчетов приходит на ум сразу же. В большинстве случаев родственники не только имеют общие гены, но и живут в сходных условиях. Однако при оценке наследуемости предполагается, что генетический и средовой компоненты изменчивости независимы. Попытки скорректировать это смещение введением оценок параметров среды, которые можно считать существенными для исследуемого признака, имеют сомнительную ценность. Классический способ преодоления этой трудности состоит в сопоставлении монозиготных и дизиготных близнецов.

Близнецовый метод (см. также разд. 3.8). Монозиготные близнецы (МЗ), как правило, генетически идентичны. Следовательно, обнаруживаемые между ними различия не должны быть связаны с генами. Дизиготные близнецы (ДЗ) генетически сходны не более, чем нормальные сибсы. Однако, как и МЗ, они обычно воспитыва-

ются вместе, и, следовательно, внешняя среда в первом приближении оказывает на них одинаковое влияние. Вот почему, если МЗ более сходны, чем ДЗ по количественно изменяющемуся признаку, или чаще конкордантны по альтернативно изменяющемуся признаку, можно предположить наличие генетической компоненты в его изменчивости. На это предположение налагается ряд ограничений, вытекающих из того, что близнецы (особенно МЗ) во многих отношениях не являются случайной выборкой из популяции. Эти проблемы мы подробно рассматривали в разд. 3.8.4. Для планирования исследований в области генетики поведения необходимо помнить о том, что особая близнецовая ситуация ведет к определенным отклонениям от среднего развития, особенно в детстве и юности. В целом, различия окружающей среды, влияние которых испытывают близнецы, а также в несколько меньшей степени другие сибсы, вряд ли можно рассматривать в качестве репрезентативных по отношению к соответствующим различиям для всей популяции. Обычно для родственников такие различия намного меньше.

МЗ близнецы, воспитывающиеся врозь: исследования на усыновленных и приемных детях [152; 2119]. Для преодоления этих трудностей в генетике поведения существуют два подхода: первый-сравнение МЗ близнецов, которые были разделены в младенчестве или раннем периоде детства и воспитывались раздельно. Теоретически в такой ситуации влияние, обусловленное общей средой и взаимодействием между близнецами, устраняется наиболее элегантно способом.

Второй-сравнение усыновленных детей (или детей, живущих в доме приемных родителей) с их биологическими родителями; в этом случае устраняются обычно действующие на родителей и их детей общие факторы среды и взаимоотношение родитель-ребенок сводится к биологическим компонентам. Влияние общего окружения исключается.

К сожалению, реальные ситуации несколько отличаются от теоретических. Размещение разделенных близнецов или усыновляемых детей никогда не происхо-

дат случайным образом: оно обычно проводится социальными службами с учетом социоэкономического статуса и поведенческих характеристик. Пары, усыновляющие детей, не являются типичными представителями всех семейных пар. Кроме того, в домах приемных родителей условия жизни могут отклоняться от нормальных.

8.2.1.2. Задержка умственного развития и умственная отсталость

Определение. Существует множество определений умственной отсталости и задержки умственного развития. Полезное определение, не зависящее от тестов или школьных успехов, дано в British Wood Report (1929). Умственно отсталый человек был определен как «индивид, неспособный к независимой социальной адаптации». В табл. 8.2 приведена общепринятая терминология.

В последних двух колонках табл. 8.2 перечисляются количественные характеристики сле-

пени умственной отсталости. «Коэффициент интеллектуальности» (IQ), предложенный Бине и Симоном (1907) и модифицированный впоследствии, исходно предназначен для того, чтобы помочь парижским учителям правильно распределить учеников по классам школы [2157]. Детей классифицировали по годам и месяцам умственного возраста. При сравнении умственного возраста с хронологическим сразу становилось ясно, продвинут или задержан ребенок в своем умственном развитии. Например, если ребенку было 12 лет, а выполнение тестов соответствовало среднему значению, полученному для 9-летних, его IQ равнялся $9/12 = 75$. Для лиц старше 14-16 лет эта формула теряла смысл. Их IQ определяли путем сравнения со стандартным показателем для сверстников. Данную оценку следует считать весьма приблизительной, поскольку умственные способности лиц со сниженным интеллектом качественно отличны от способностей нормальных людей.

Распространенность умственной отсталости. Цифры, отражающие частоту слу-

Таблица 8.2. Традиционная номенклатура умственной отсталости

Степень дефекта	Британское наименование	Американское наименование	Французское наименование	Примерный уровень умственного развития по Бине	
				IQ (дети)	Умственный возраст в годах (взрослые)
Слабая (высокоранговая)	Feeble-minded (умственно неполноценный)	Moron (дебил)	Débile (слабоумный)	50-69	7-10
Тяжелая (среднеили низкоранговая)	Imbecile (слабоумный)	Imbecile (слабоумный)	Imbécile (слабоумный)	20-49	3-6
Тяжелая (низкоранговая)	Idiot (идиот)	Idiot (идиот)	Idiot (идиот)	0-19	0-2
Наименования для всех степеней	Mentally defective Mentally handicapped Mentally subnormal (дефектный, помешанный, отсталый)	Feeble-minded Mentally retarded (умственно неполноценный, умственно отсталый)	Arriéré Oligophrenie (отсталый, олигофрен)	0-70	0-10

В Германии используются наименования Schwachsinn (тупоумие), Geistesschwäche (слабоумие) и Oligophrenie [олигофрения].

чаев умственной отсталости, широко варьируют в зависимости от их определения. Если принять определения, данные в табл. 8.2, т. е. если нижней границей нормы считать IQ = 69 или уровень умственного развития 7- 10-летнего ребенка, то частоты группируются около 2-3% от всего населения. Подавляющее большинство случаев можно отнести к легким, только около 0,25% населения страдает тяжелой умственной отсталостью (IQ<5). Среди них количественно преобладают мальчики.

Частота выявления умственной отсталости заметно возрастает после 6-7-летнего возраста в связи с поступлением в школу, где задержки умственного развития обнаруживаются с большей вероятностью из-за трудностей в обучении. Выявляемая частота в популяции вновь снижается по окончании школьного периода, т. к. многие лица, неспособные учиться, могут все-таки достичь удовлетворительного уровня социальной адаптации. Эти данные подчеркивают значение обучения в школе для различных определений умственной отсталости.

Две биологические группы. Лица со сниженным уровнем умственного развития могут быть разделены на два класса, для обозначения которых наиболее широко используются термины «патологический» и «субкультурный» [2116]. Патологическая группа включает формы отсталости, обусловленной различными генетическими и негенетическими причинами. Одно время считалось, что многие случаи, попадающие в эту категорию, вызваны внешними об-

стоятельствами, поскольку родители этих лиц были нормальны. Сегодня мы знаем, что это не совсем верно. Хотя данная группа и включает заболевания, вызванные экзогенными воздействиями, например отсталость, обусловленную повреждением мозга или инфекциями типа менингита или энцефалита, многие случаи обусловлены генетическими причинами. Синдром Дауна длительное время был самым распространенным диагнозом в данной патологической группе (разд. 2.2.2). В этот класс включено также большинство форм умственной отсталости, связанной с врожденными ошибками метаболизма и наследуемой по аутосомно-рецессивному типу. Сюда же можно отнести и некоторые аутосомнодоминантные и X-сцепленные рецессивные состояния (табл. 8.3). Сегрегационный анализ (разд. 3.3) позволил предположить, что среди случаев этого класса, диагностируемых в настоящее время как неспецифическая умственная отсталость, могут быть скрыты другие моногенные аутосомно-рецессивные состояния.

Умственная отсталость, сцепленная с полом. Более высокая частота мальчиков среди умственно отсталых стала понятной, когда было установлено, что в ряде случаев этот признак сцеплен с X-хромосомой [2115]. По результатам исследования населения Британской Колумбии (Канада) распространенность всех типов умственной отсталости, детерминированных X-хромосомой, была оценена приблизительно в 1,8/1000 мужчин [2220]; исследования популяции умственно отсталых лиц подтвер-

Таблица 8.3. Степень умственной отсталости в соответствии с хромосомным статусом [2203]

		Нормальный кариотип	Синдром Дауна	Другие аномалии	Всего
Пограничное состояние	(IQ 68-85)	7			7
Легкая	(IQ 52-67)	65	9	2	76
Умеренная	(IQ 36-51)	116	29	3	148
Тяжелая	(IQ 20-35)	195	31	7	233
Полная	(IQ <20)	115	4	5	124

Данные собраны в Австралийском центре по изучению умственной отсталости, 588 пациентов этого учреждения были кариотипированы.



Рис. 8.7. А-Г Больной с X-сцепленной умственной отсталостью, характеризуется макроорхидизмом, типичным лицом!^ высоким сводом неба. Размер яичек сопоставлен с моделью, соответствующей средним размерам дали порядок этой величины. Следовательно, сцепленные с X-хромосомой задержки умственного развития распространены в мужской популяции так же широко, как и синдром Дауна.

Наиболее известный и распространенный среди мужчин (1 на 2000-4000) тип умственной отсталости - синдром Мартина-Белла. У больных с этим синдромом выявлена специфическая аномалия X-хромосомы приблизительно в 2-35% случаев на конце длинного плеча (Xq28) выявляется ломкий участок. Такой же маркер можно

мозому можно было обнаружить в 35% клеток. Обратите внимание, что клинические признаки не всегда столь характерны, как в этом случае Д. Фрагильная (маркерная) X-хромосома [2213].

обнаружить у некоторых носителей женского пола; он «легко идентифицируется у женщин до 25 лет, но с трудом у индивидов старшего возраста, за исключением лиц со сниженным интеллектом» [2220].

Кроме маркерной хромосомы многие больные мужчины обладают некоторыми характерными физическими признаками, такими, как большие яички, большие уши, выпуклый лоб и выступающие челюсти (рис. 8.7, табл. 8.4). При рождении некоторые имеют большую голову и немного

Таблица 8.4. Клинические признаки Х-сцепленной умственной отсталости (фрагильная Х-хромосома; синдром Мартина-Белла) [2220]

Умственное развитие	IQ в области 30-65, иногда на границе нормы или даже в нормальной области. В детстве иногда проявляется гиперактивность или аутизм; в подростковом периоде характерна общая дружелюбность, застенчивость и неагрессивность; речевые аномалии
Рост	При рождении вес в норме; обычно крупнее, чем нормальные сибсы; окружность головы больше 50-го, иногда больше 97-го размера
Лицо	Выступающий лоб и челюсти, удлинненное лицо и большие уши
Яички	Могут быть 3-4 мл в детстве (норма - 2 мл); после полового созревания -30-60 мл (норма - менее 25 мл)
Дополнительные, редко встречающиеся признаки	Эпилепсия; увеличенные рефлексы в нижних конечностях; гинекомастия; атрофические полосы кожи; тонкая кожа; утолщение мошоночного мешочка

повышенный вес. IQ может быть снижен примерно до 30, но в большинстве случаев находится в пределах 50-60. Как правило, по набору вербальных тестов стандартной батареи IQ показатели снижены в большей мере, чем по набору тестов на праксис. Речь характеризуется постоянными повторами, широко распространено заикание. Однако клинические признаки и частота выявления маркера сильно варьируют внутри и особенно между семьями [2201]. Судя по родословным, мутантный ген может иногда передаваться непораженными мужчинами; сегрегационный анализ подтвердил такую возможность: оказалось, что только у 80% гемизиготных мужчин-носителей проявляется умственная отсталость. Были выявлены отдельные случаи и родословные с умственной отсталостью и макроорхидизмом, но без маркерной хромосомы; во многих случаях физические признаки не были столь характерны, как у больного, показанного на рис. 8.7,Л. Среди гетерозиготных женщин фенотипическая изменчивость еще

шире. По некоторым данным «нарушения психики» наблюдаются примерно в 30% случаев [1619]. Существуют различные мнения по вопросу об интеллектуальном статусе тех 70%, у которых не обнаружено явных признаков отсталости. В одном из исследований [2155] большая часть испытуемых имела IQ ниже среднего уровня.

При попытке оценить частоту соответствующих мутаций популяционные генетики столкнулись с интересной проблемой. Если применить для этого непрямой метод (разд. 5.1.3.1), допустив равновесную потерю аллелей, обусловленную сниженной фертильностью умственно отсталых пациентов, мы получаем необычайно высокое значение скорости мутирования в мужских зародышевых клетках. Поэтому была рассмотрена возможная альтернатива, заключающаяся в том, что потеря генов, обусловленная сниженной фертильностью носителей, страдающих умеренной или тяжелой отсталостью, может отчасти компенсироваться повышенной фертильностью носителей генов (особенно женщин), находящихся на грани или немного ниже нормы [2230]. Существует довольно много сообщений, говорящих о повышенной репродуктивной способности лиц, находящихся в плане умственного развития на границе нормы или ниже нее.

При этом синдроме долю митозов в клеточной культуре с аномальной Ххромосомой можно увеличить удалением фолиевой кислоты. Отсюда возникли предположения о возможных патогенетических механизмах, однако исследование метаболизма фолиевой кислоты в клетках с маркером не выявило какого-либо дефекта [2237]. С другой стороны, описаны случаи довольно успешного лечения с помощью фолиевой кислоты [2202] и, более того, предложена замещающая терапия в период эмбрионального развития. Наследуемая ломкость наблюдалась и в других хромосомах больных с синдромом МартинаБелла. Большинство из них также обладало чувствительностью к фолиевой кислоте. Гетерозиготность по фрагильным участкам больше распространена среди умственно отсталых, чем в общей популяции новорожденных [192].

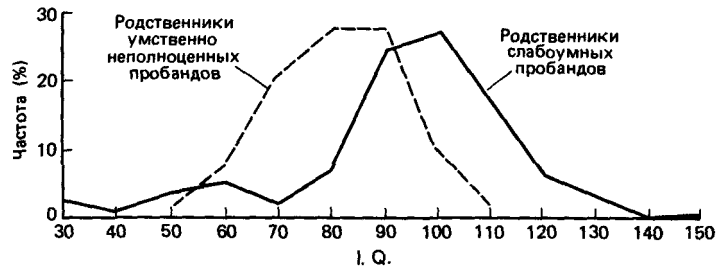


Рис. 8.8. Распределение IQ у кровных родственников пробандов с легкой (умственная неполноценность) и тяжелой (слабоумие) формами умственной отсталости. Родственники умственно неполноценных обнаруживают близкое к нормальному распределение, которое немного смещено в сторону меньших значений IQ, что указывает на мультифакториальную основу. Родственники пробандов с тяжелой формой

Кроме синдрома Мартина-Белла (мар (X)) существуют другие формы умственной отсталости, сцепленные с X-хромосомой. Опитц и Сазерленд считают, что их не менее 17. Отдельные формы столь редки или так малоизвестны, что до сих пор опубликованы данные лишь по одной или нескольким родословным. Достаточно хорошо изучена умственная отсталость, сопровождающаяся гипотонией, мышечной слабостью и признаками мозжечковых расстройств (синдром Аллена-Херндона-Дадли (30960) [1997]) и синдром Реппеннинга (30950) [2178], характеризующийся небольшим черепом и общим недоразвитием, а также особыми чертами лица, отличными от тех, которые имеют место при синдроме Мартина - Белла. Синдром Джуберг-Марсиди (30959) включает глухоту, микроцефалию, везикоуретральный рефлюкс и блефарофимоз (или птоз) [2089]. Описание других синдромов можно найти в обзоре Опитца и Сазерленда [2151].

Иная ситуация наблюдается в группе с легкой степенью умственной отсталости. Как правило, здесь намного меньше случаев экзогенного происхождения, хотя внешние факторы иногда и здесь указываются как причинные. В этой группе мало неврологических нарушений или других клинических симптомов, вместо этого наблюдается отчетливый паттерн семейного отягощения: больные тяжелой формой ум-

отсталости обнаруживают бимодальное распределение. Имеется небольшое число умственно отсталых sibсов, но распределение IQ большинства сходно с распределением в общей популяции (среднее значение близко к 100). Эти данные указывают на то, что тяжелая умственная отсталость связана с несколькими дискретными главными причинами генетического или негенетического характера (Fraser Roberts, 1952).

Родственники пробандов с легкой формой умственной отсталости обычно имеют нормальных родителей и лишь изредка пораженных тем же недугом sibсов, доля пораженных родственников в группе с легкой умственной отсталостью велика (рис. 8.8).

Величины эмпирического риска [2251]. Тяжелая умственная отсталость является типичным примером группы со смешанной этиологией. Для большого числа случаев оказалось возможным провести генетический анализ на уровне менделевских фенотипов, в результате чего были обнаружены многие мутации в отдельных генных локусах. Некоторые формы оказались связанными с аномалиями хромосом. Для остальных были рассчитаны величины эмпирического риска, которые имеют, однако, ограниченную практическую ценность. Проведение генетической консультации требует тщательного анализа каждого конкретного случая с учетом возможности экзогенного повреждения мозга. Остается еще довольно большая группа неклассифицированных патологий, относительно которых генетическая консультация затруднена.

Расчет эмпирического риска оказывается полезнее для случаев легкой умственной отсталости, особенно когда исключены формы с известными внешними причинами, составляющие в этой группе меньшую

Таблица 8.5. Распространенность умственной отсталости среди родителей и сибсов умственно отсталых пробандов [2157]

Степень умственной отсталости пробанда	<i>n</i>	Выше среднего уровня, %	Пограничное состояние или легкая отсталость, %	Тяжелая и отсталость, %	Всего отсталостью, %
<i>Родители</i>					
Пограничное состояние или легкая отсталость (627 пробандов)	1254	0,32	27,59	0,24	27,83
Тяжелая отсталость (653 пробанда)	1306	0,53	15,00	0,08	15,08
Все степени	2560	0,43	21,17	0,16	21,33
<i>Сибсы</i>					
Пограничное состояние или легкая отсталость	2321	1,21	19,52	2,50	22,02
Тяжелая отсталость	2549	1,57	12,24	4,28	16,52
Все степени	4870	1,40	15,71	3,43	19,14

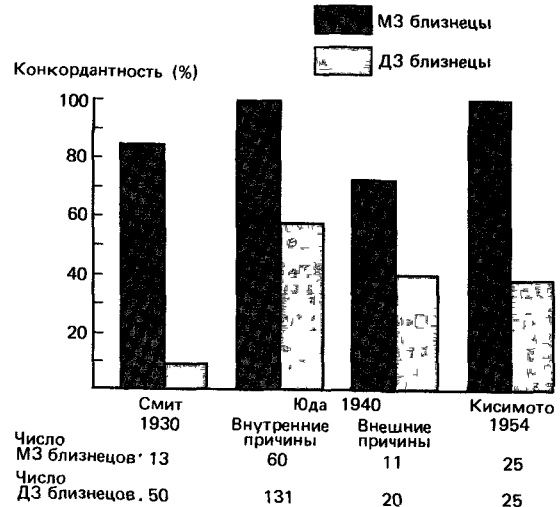
часть. В табл. 8.5 приведены величины эмпирического риска, взятые из знаменитого Колчестерского обзора Пенроуза [2156]. Заслуживает внимания различие в частоте проявления умственной отсталости в семьях между группами пробандов с тяжелой и легкой формой: последние характеризуются более высоким семейным накоплением. Другие исследователи приводили, как правило, сходные цифры [2251; 2070]. Данные, полученные разными авторами, трудно сравнивать из-за применения разных диагностических критериев. Результаты, касающиеся накопления в семьях, отсутствие ясной сегрегации нормальных и умственно отсталых согласуются с мультифакториальной моделью наследования. Если для оценки умственного развития использовать непрерывную шкалу типа той, которая применяется в системе IQ, то какой-либо порог отсутствует. Однако чтобы очертить размеры той части населения, которая неспособна с пользой для себя обучаться в нормальной школе, может оказаться полезным фиксировать искусственные пороги.

Исследования на близнецах. Оценить наследуемость признака можно при сравнении МЗ и ДЗ близнецов. Результаты трех работ на близнецах представлены на рис. 8.9.

Принимая во внимание, что в исследовании Смита дискордантность для двух пар МЗ близнецов можно было отнести за счет внешних причин, конкордантность по умственной отсталости, не вызванной внешней причиной (повреждением мозга в раннем возрасте или инфекцией), составляет 100%, и наследуемость, таким образом, оказывается равной 100%.

При более пристальном изучении этих данных закрадывается некоторое сомнение в справедливости такой интерпретации. Прежде всего заметим, что, хотя интеллект родителей этих близнецов и не отклонялся от нормы, показатели их умственного развития находились в нижней зоне соответствующего распределения. Вот почему можно с уверенностью полагать, что некоторая доля умственной отсталости этих МЗ близнецов обусловлена недостаточностью стимулов, необходимых для нормального умственного развития. Это предположение подтверждается другими интересными данными о семьях близнецов из работы Джуды: среди отцов близнецов у четверти зарегистрирована отсталость, а среди матерей более трети имели тот же дефект. Особое значение матери для умственного развития ребенка, особенно в первые три года его жизни, - бесспорный факт для современной психологии развития. Таким об-

Рис. 8.9. Конкордантность между МЗ и ДЗ близнецами в близнецовых исследованиях легкой умственной отсталости [2251]



разом, с учетом возможности других объяснений (например, гены, сцепленные с X-хромосомой) эти данные указывают на дополнительное материнское влияние.

Джуда [2090-2092] собирала свои данные, устанавливая связи с семьями всех детей, находящихся в специальных школах для умственно отсталых на юге ФРГ. Среди 18 183 учащихся она нашла 488 близнецовых пар, т.е. по 1 паре на 37,3 учащихся. В тот период времени частота рождения близнецов в Германии составляла примерно 1 пару на 84 случая родов, т.е. по одному ребенку двойни на 42 матери. Из-за более высокой смертности близнецов в младенчестве вероятность встречи с ними составляет по расчетам около 1 случая на 60 детей. Следовательно, в данных Джуды представительство близнецов завышено. Этот результат согласуется с общим мнением о том, что развитие близнецов замедлено [2078; 2079] и умственная отсталость среди них встречается чаще, чем среди населения в целом. Влияние этого обстоятельства на показатели конкордантности невозможно предсказать. Во всяком случае приведенные рассуждения показывают возможность двойственной интерпретации величин эмпирического риска и конкордантности, а также оценок наследуемости, выведенных из данных такого рода. Эта неопределенность может быть связана

с двумя причинами: с наличием корреляции между генетическими и средовыми влияниями и с отличием развития близнецовых пар от развития одиночно рожденных детей. Как неоднократно упоминалось, генетическая модель мультифакториального наследования описывает генетическую ситуацию весьма приблизительно (разд. 3.6). Возможно, в скором будущем удастся определить специфические генные причины для некоторой доли генетической изменчивости умственного недоразвития. Ими могут оказаться хромосомные aberrации (как при синдроме Мартина-Белла) или гетерозиготность по врожденной ошибке метаболизма (как при фенилкетонурии).

8.2.1.3. Интеллектуальная деятельность на нормальном и высшем уровнях

Выдающиеся достижения До сих пор наше внимание было сосредоточено на нижнем полюсе изменчивости, т.е. на тех людях, которые вследствие сниженных умственных способностей с трудом приспосабливаются к требованиям общества. В своей классической статье «Наследственность таланта и характера» (1865 [248]) и в последующей монографии «Наследственная гениальность» (1869) Ф. Гальтон впервые описал людей, чьи достижения по стандартам их общества рассматривались как выдающиеся. Эта работа представляет одну из двух парадигм генетики человека. Гальтон показал, что люди, которых в британском обществе считали вы-

дающимися, имели среди близких родственников мужского пола во много раз больше знаменитостей, чем можно было бы ожидать при случайном распределении высокой одаренности.

С тех пор неоднократно предпринимались попытки подтвердить наследование гениальности или особых талантов. Например, в качестве доказательства наследственной одаренности приводились родословные знаменитых музыкантов и ученых-Баха, Дарвина, Гальтона или Бернулли; публиковались обширные статистические данные [2093]. Во всех подобных случаях, однако, тесно переплетены наследственность и влияние окружающей среды, и нельзя сделать определенных заключений относительно роли генетических факторов.

Изменчивость в пределах нормы: природа интеллекта. Для того чтобы определить относительный вклад наследственности и среды в нормальное поведение человека, было проведено множество исследований. Жизненные успехи, несомненно, зависят от ряда факторов, которые можно разделить на интеллектуальные и личностные. В течение длительного времени основным предметом исследования в психологии были индивидуальные различия в умственных способностях. Однако не так давно это направление подверглось жесткой критике. Чтобы лучше разобраться в этой полемике, мы должны рассмотреть историю изучения интеллекта и некоторые современные представления о нем [168].

Интеллект и его исследование с помощью тестов. Умственная отсталость и выдающиеся способности были определены с использованием социальных критериев: отсталость - то, что делает индивидов неспособными к независимой социальной адаптации (разд. 8.2.1.2), а выдающиеся способности - те, которые дают возможность их обладателю считаться среди коллег по профессии лидером. Известно, что коэффициент интеллектуального развития или умственный возраст был введен Бине и использовался сначала как средство для распределения учащихся в школах и для классификации степени умственной отсталости. Таким образом, IQ представлял собой критерий для отграничения нормы от легких форм отсталости более четким, но и несколько более произвольным спосо-

бом, чем независимая социальная адаптация. Говорят, что сам Бине был недоволен тем направлением, в котором стали развиваться впоследствии исследования с IQ: акцент сместился к классификации нормальных лиц в соответствии с их IQ. Важным событием, которое способствовало этому, была первая мировая война, предоставившая американским психологам возможность проверить большое число новобранцев.

Столь широкий масштаб испытаний потребовал отбора задач и вопросов, которые могли бы заставить отвечающих давать правильные или неправильные ответы, допускающие количественную оценку. Поскольку проверяющие не вступали в непосредственный контакт с испытуемыми, причины, вызывавшие неправильные ответы, не могли быть проанализированы. Качественные различия приходилось игнорировать. Набранные баллы стали самым важным [2221]. После первой мировой войны интерес к количественной оценке сохранился, а тесты стали более тонкими. Современная система испытаний умственных способностей включает тесты, которые оценивают способность оперировать словами и вербальными конструкциями, обращаться с абстрактными понятиями и математическими задачами и исследуют пространственное воображение и память. Такие тесты оказались очень полезными: несмотря на множество критических замечаний относительно их смысла, они давали довольно надежный прогноз успехов в школе, колледже и высшем учебном заведении.

Для успешной деятельности в определенных сферах, таких, как архитектура, инженерное дело, наука и медицина, минимальный IQ должен быть выше среднего уровня. Неспособность достичь IQ выше среднего уровня обладает прогностической ценностью и означает, что такие лица, по-видимому, не будут успевать в средних и высших учебных заведениях, готовящих специалистов данной профессии. Однако познавательные способности, оцениваемые по тестам IQ, конечно, нельзя считать единственным критерием профессионального успеха.

Более ранние теоретические исследова-

ния пытались ответить на вопрос, является ли интеллект неким основным качеством, которое необходимо при выполнении всех конкретных задач, какими бы разными они ни были, или разные задачи требуют разных способностей. Одним из методов решения этого вопроса является факторный анализ. Корреляции между показателями по отдельным задачам исследовали на предмет выявления групп, которые, как предполагалось, указывают на такие основные способности. Данные устойчиво демонстрировали относительно высокие корреляции между решением отдельных задач, указывая на наличие генерального фактора «общего интеллекта» (g), влияющего на показатели выполнения всех тестов (Спирман). Многие считают, что в дополнение к этому фактору g для выполнения вербальных и математических заданий, а также для пространственного восприятия необходимы особые способности.

Растущее беспокойство психологов по поводу тестовых исследований интеллекта. Несмотря на бесспорный успех в предсказании успеваемости, метод оценки интеллекта и понятие IQ вызывают растущее беспокойство психологов. Многие из них считают, что тест измеряет способность «разгадывать загадки», т. е. решать задачи, которые неинтересны сами по себе, но требуют некоторых специальных навыков чисто формального характера. Этим навыкам придается особое значение во всех системах обучения [2143]. Они необходимы также во многих профессиональных сферах, например во всех инженерных профессиях. Высочайшее умение разгадывать загадки необходимо для решения проблем в физических, естественных и общественных науках. Кун [257] даже охарактеризовал развитие науки как последовательное разгадывание загадок (см. Введение). Между тем проблемы повседневной жизни требуют «умного поведения в естественной ситуации», которое можно определить как «согласующееся с отдаленными и близкими целями индивида реагирование на текущие события и ситуации» [168]. Способности такого рода хуже оцениваются современной системой тестов IQ. Жители Африки,

которые никогда не контактировали с Западом, будут неадекватно отвечать на многие задачи теста.

Новые подходы к более глубокому пониманию человеческого интеллекта. Попытки лучше разобраться в том, как развивается разумное поведение и как формируются индивидуальные различия, предпринимались неоднократно. Мы не знаем, например, что собой представляют основные познавательные процессы, которые позволяют нам ориентироваться в окружающей обстановке. Насколько важны для этого кратковременная и долговременная память, или такие сложные явления как язык? Можно ли узнать что-то об этом, создавая компьютерные программы? Можно ли добыть соответствующую информацию, наблюдая индивидуальное поведение в естественных условиях [2017]? Многие исследователи в настоящее время подчеркивают важность взаимодействий внутренних и внешних факторов в индивидуальном развитии; психологи теперь находятся под влиянием данных Пиаже, показывающих, как дети постепенно осваивают логические понятия. Новые представления не отрицают практической ценности тестовых исследований интеллекта для предсказания успешности обучения, они подвергают сомнению пригодность тестов для сравнения групп людей.

Исследования семей и близнецов для оценки генетического вклада в нормальную изменчивость интеллекта. Когда появились методы измерения интеллекта, первые исследователи в этой области попытались определить, влияют ли и в какой мере среда и наследственность на нормальную изменчивость. Дух времени до и после первой мировой войны во многом определялся евгеническим движением (разд. 1.8). На многих ученых произвела большое впечатление идея Гальтона о том, что интеллект можно измерить и что статистическое сравнение близких родственников может помочь разрешить старую как мир проблему взаимодействия природы и воспитания в становлении интеллекта. Когда Сименс [869; 870] в 1924 г. первым показал, как

можно легко отличить МЗ близнецов от ДЗ (разд. 3.8), близнецовый метод был быстро освоен и стал излюбленным средством для этого рода исследований.

Успехи в обучении. С точки зрения тестирования интеллекта самый доступный материал — школьные оценки. Их можно считать хорошим индикатором, поскольку обычно они показывают довольно высокую корреляцию с результатами определения IQ. Кроме того, школьные оценки обладают, возможно, даже большей валидностью, так как учителя наблюдают за учениками в течение длительного времени [2096]. Многие исследования выявляют сходство в школьных оценках учащихся, их родителей, сестер и братьев, что в целом согласуется с моделью мультифакториального наследования. Однако эти данные можно также объяснить и другим способом. Родители, которые сами хорошо успевали в школе, могут больше помочь своим детям-либо прямо, давая советы при выполнении домашнего задания и поощряя успехи в школе, либо косвенно, обеспечивая большие возможности для тренировки познавательных способностей.

При изучении близнецов рассчитывают различить влияние среды и наследственности, но эти исследования связаны с определенными трудностями (см. разд. 3.8). Рис. 8.10 демонстрирует разницу в школьных оценках 60 МЗ и 41 ДЗ близнецовых пар из Германии [2045]. Различия между МЗ близнецами вдвое меньше, чем между ДЗ. Если эти результаты соответствуют истине, следует признать существенной генетическую компоненту в определении школьных успехов. Однако даже на этом, не слишком сложном уровне анализа справедливость такого объяснения ставится под сомнение другими данными. Например, в работе, выполненной в Финляндии, различия в школьных успехах между МЗ и ДЗ близнецами были выявлены только для мальчиков, но не для девочек [2096]. Может быть учителя относятся к девочкам иначе, чем к мальчикам? По-видимому, школьные оценки как критерий все-таки недостаточно надежны. Обманывать учителя, пользуясь своим сходством, довольно

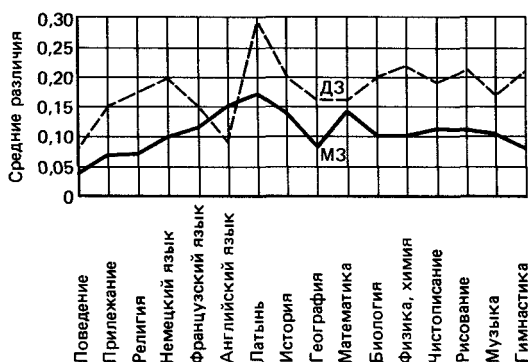


Рис. 8.10. Средние различия в школьных оценках среди 60 МЗ (32♂, 28♀) и 41 ДЗ (20♂, 21♀) близнецов из ФРГ [2096].

распространенная шутка среди МЗ близнецов. Можем ли мы с уверенностью утверждать, что они получают свои отметки независимо друг от друга? Очевидно, необходимы более объективные методы оценки.

Тестирование интеллекта в семьях и у близнецов. Генетические исследования интеллекта с помощью тестов проводились в очень широком масштабе. Бучар и Мак-Гью [2006] суммировали результаты 111 исследований, содержащих характеристики 526 испытуемых различной степени родства, среди них в 47 группах сравнивали родителей с детьми, в 71 сравнивали сибсов, в 41-ДЗ и в 37-МЗ близнецов. Мы не будем детально обсуждать эти результаты, поскольку критический анализ последних лет выявил ряд ошибок и необъективность многих данных, свидетельствующих о высоком вкладе генетической компоненты в описываемую изменчивость [104, 2214].

Самые низкие корреляции получились у несвязанных родством лиц, а самые высокие — у идентичных близнецов. Корреляции (от низких к высоким) располагались в следующем порядке: несвязанные родством лица < родители и приемные дети < родители и дети = сибсы < ДЗ близнецы < МЗ близнецы. Эти данные, несомненно, согласуются с предположением о том, что изменчивость, измеряемая показателями системы тестов IQ, имеет су-

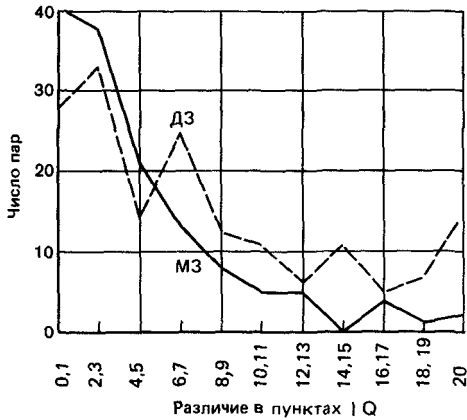


Рис. 8.11. Распределение различий в пунктах IQ между МЗ и ДЗ близнецами по трем сериям испытаний. Обратите внимание, что у некоторых МЗ пар выявляются очень большие

щественную генетическую компоненту. Вопрос состоит в том, можно ли с уверенностью исключить другие гипотезы? Прежде чем обсуждать разного рода мнения по этому вопросу, следует изучить распределение различий между МЗ и ДЗ близнецами, выявляемых обычно в таких исследованиях. На рис. 8.11 суммированы данные трех исследований. Очень сходные близнецовые пары встречаются, несомненно, чаще среди МЗ, чем среди ДЗ близнецов. Однако нельзя считать малочисленной и группу МЗ пар, партнеры в которых различаются. Эти данные показывают, что генетические факторы не могут быть целиком ответственны за обнаруживаемую в популяции изменчивость.

Оценки наследуемости. Понятие наследуемости было введено в разд. 3.6.1, где в качестве примера использован другой количественный и измеряемый признак — рост. Мы сформулировали следующие положения.

1. При определенных допущениях из законов Менделя и Харди-Вайнбера можно вывести теоретические значения корреляции между родственниками. Наследуемость оценивают, сравнивая эти теоретические корреляции с эмпирическими. Следовательно, понятие насле-

дуемости основано на менделевской генетике.

2. Оценка наследуемости представляет собой генетический анализ на фенотипическом статистическом уровне. Гены, определяющие измеряемый признак, идентифицировать нельзя, и невозможно сделать сколько-нибудь определенные заключения относительно типа наследования или способа их действия.
3. Даже точная количественная оценка наследуемости требует ряда допущений, которые в большинстве случаев не поддаются проверке по данным о человеке. К их числу относятся предположения о случайности браков по отношению к исследуемому признаку и отсутствие корреляции или взаимодействия между генетическими и средовыми влияниями. Метод можно усовершенствовать, рассматривая только подходящие браки или введя в расчет показатель, отражающий воздействие среды, — например, социоэкономический. Оценка такого показателя создает, однако, новые проблемы. Мы обсудим их подробно с учетом данных, полученных на близнецах, в приложении 6.
4. Объективная оценка наследуемости, основанная на результатах изучения близнецов теоретически невозможна. Существуют три различных способа оценки: сравнение МЗ с ДЗ близнецами (h_1^2) при этом наследуемость завышается или занижается в зависимости от некоторых допущений; сравнение МЗ близнецов с контрольными парами, взятыми из близнецовой группы и подобранными по возрасту и полу (h_2^2), этот способ переоценивает наследуемость, так как пренебрегает корреляцией, обусловленной влияниями среды на МЗ близнецов; и наконец, расчет A из коэффициента корреляции в пределах данного класса. Последний метод в большинстве случаев подходит меньше всего. Он может завышать или занижать наследуемость в зависимости от допущений относительно общих факторов среды у МЗ и ДЗ близнецов и от смещений, обусловленных распределением возрастов в близнецовой группе, различиями в социоэко-

Таблица 8.6. Оценки наследуемости и внутриклассовой корреляции у МЗ и ДЗ близнецов, воспитывавшихся вместе и раздельно

Источник	Переменная психологического теста (Л)	Число пар (n)	S.D. для 2n индивидов (σ)	Корреляция внутри пар (r _p)
Хузен (1959) группы 1949-1952 гг.	IQ по тесту на умственные способности	МЗВ 215	30,48	0,894
		ДЗВ 416	31,90	0,703
Ньюмен Фримен	Умственный возраст по Бине	МЗР 19	23,55	0,637
		МЗВ 50	29,5	0,922
Хольцингер (1937) [90]		ДЗВ 50	35,4	0,831
	IQ по Бине	МЗР 19	13,00	0,670
		МЗВ 50	17,3	0,910
		ДЗВ 50	15,7	0,640
	Баллы Отиса	МЗВ 50	20,7	0,947
		ДЗВ 50	21,3	0,800
	IQ по Отису	МЗР 19	13,58	0,727
МЗВ 50		16,0	0,922	
ДЗВ 50		15,8	0,621	
	Станфордский образовательный возраст	МЗР 19	23,47	0,502
		МЗВ 50	30,5	0,955
		ДЗВ 50	32,3	0,883
Шилдс (1962) [1651]	Тест Домино	МЗР 37	9,02	0,758
		МЗВ 34	8,33	0,735
	Словарная шкала Мак-Хилла	МЗР 38	5,75	0,741
		МЗВ 36	3,98	0,742

¹⁾ Пересчитано по формуле $V_p^w = \sigma^2(1 - r_p)$.
Пояснения к таблице
МЗР – монозиготные близнецы, воспитывавшиеся раздельно
МЗВ – монозиготные близнецы } воспитывавшиеся вместе
ДЗВ – дизиготные близнецы }
 $h_0^2 = r_{p, \text{МЗР}}$ (объективная оценка h^2 , если $r_{E, \text{МЗР}} = 0$)
 $h_1^2 = 1 - V_p^w(\text{МЗВ}) / V_p^w(\text{ДЗВ})$ S. E. (h_1^2) рассчитана по формуле П6.14

номическом статусе МЗ и ДЗ близнецов и другими факторами. К сожалению, именно этот наименее адекватный метод почти всегда применялся для оценки наследуемости по близнецовым данным. 5. Недостаток близнецового метода состоит еще и в том, что к близнецам относятся как к безупречной во всех отно-

шениях выборке из популяции, относительно которой делаются выводы. Однако беременность двойней, а также близнецовая ситуация в детстве и юности создают особые условия, которые могут влиять на результаты. Какие же можно сделать выводы из существующих данных при таких ограничениях?

Дисперсия пар (V_P^w)	Оценки				
	h_0^2	h_1^2	h_3^2	ρ_E^1	ρ_E^2
98,11 302,32	—	0,675 ±0,039	0,382 ±0,057	—	—
201,1 67,9 ¹⁾ 21 1,8 ¹⁾	0,637 ±0,136	0,679 ±0,099	0,182 +0,097	0,785 +0,100	0,662 ±0,171
55,84 26,9 ¹⁾ 88,7 ¹⁾	0,670 ±0,126	0,697 ±0,093	0,540 ±0,174	0,727 ±0,128	0,518 ±0,244
22,7 ¹⁾ 90,7 ¹⁾	— —	0,750 ±0,077	0,294 ±0,106	— —	” —
50,42 20,00 ¹⁾ 94,6 ¹⁾	0,727 ±0,108	0,789 ±0,065	0,602 ±0,179	0,714 ±0,137	0,603 ±0,201
274,1 41,9 ¹⁾ 122,1 ¹⁾	0,502 ±0,172	0,657 ±0,106	0,144 ±0,067	0,910 ±0,040	0,847 ±0,077
19,68 18,40	0,758 ±0,070	— —	— —	-0,095 ±0,454	0,065 ±0,352
8,566 4,097	0,741 ±0,073	—	—	0,004 ±0,403	0,522 ±0,176

$h_3^2 = 2(r_{P,МЗВ} - r_{P,ДЗВ})$ S. E. (h_3^2) рассчитана по формуле П6.16
 $\rho_E^{(1)} = (r_{МЗВ} - r_{МЗР}) / (1 - r_{МЗР})$ (оценка $r_{E,МЗВ}$, если $r_{E,МЗР} = 0$; сравни П6.2)
S. E. ($\rho_E^{(1)}$) = $\frac{1 - r_{P,МЗВ}}{1 - r_{P,МЗР}} \sqrt{\frac{(1 + r_{P,МЗВ})^2}{n_{МЗВ}} + \frac{(1 + r_{P,МЗР})^2}{n_{МЗР}}}$ (по Ньюмену, Фримену и Хольцингеру, 1937)
 $\rho_E^{(2)} = 1 - V_P^w(МЗВ) / V_P^w(МЗР)$ (оценка $r_{E,МЗВ}$, если $r_{E,МЗР} = 0$; сравни П6.9)
S. E. ($\rho_E^{(2)}$) рассчитана по формуле П6.14

Близнецовое исследование на шведских новобранцах. Хузен [721] обследовал все близнецовые пары Швеции мужского пола, рожденные в период между 1928 и 1933 гг. и призванные на военную службу между 1948 и 1952 гг. Таких пар оказалось 631, из них 215 МЗ и 416 ДЗ. Для обследования призывников была использована шведская серия тестов, которая включает ряд стандартных задач, таких, как поиск синонимов, различение понятий, дополнение матриц.

По группе в целом коэффициент корреляции составлял 0,90 для МЗ и 0,70 для ДЗ пар. Воспроизводимость показателей при повторном испытании составляла 0,92-0,93. Это означает, что различие между МЗ близнецами чуть больше, чем между двумя последовательными испытаниями одного и того же лица. В статье Хузена не содержится оценок наследуемости, поэтому мы даем их сами (табл. 8.6). На первый взгляд значения очень высоки. Однако корреляции между

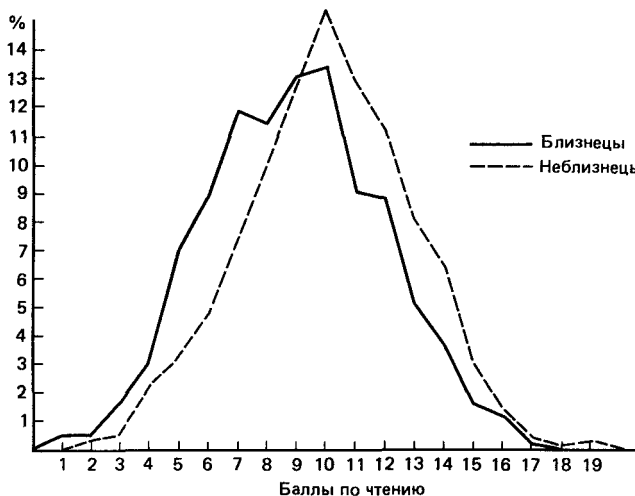


Рис. 8.12. Пример различия в показателях выполнения когнитивного теста между близнецами и неблизнецами: распределение баллов, оценивающих способность к чтению, в группах 12-13-летних шведских школьников [2079].

ДЗ близнецами тоже относительно высоки. Эти данные приводят к большому расхождению между h_1^2 , с одной стороны, и h_2^2 и h_3^2 - с другой. По результатам других авторов большинство корреляций между однополыми сибсами намного ниже. В шведской близнецовой группе, обследованной Хузенем с использованием предназначенных для школьников тестов, были получены величины корреляции между МЗ и ДЗ близнецами того же порядка, что и в исследовании новобранцев. Группа содержала 268 МЗ и 360 ДЗ пар школьного возраста.

Близнецы имеют более низкие показатели в тестах IQ, чем одиночно рожденные дети. В обоих шведских исследованиях получены и другие результаты, представляющие интерес. Средние показатели по тестам у близнецов были существенно ниже, чем у неблизнецов: у новобранцев это различие составляло около одной четверти стандартного отклонения; у школьников 12-13 лет оно было даже больше. Распределение показателей по одному из тестов (способность к чтению) у девочек представлено на рис. 8.12. В разд. 8.2.1.2 мы говорили о выявлении неожиданно высокой доли близнецов среди детей, посещающих специальные школы для умственно отсталых. Эта повышенная частота объясняется более низким средним уровнем IQ у близнецов. Отчасти это вызвано биологическими влияниями, главным образом внутриутробным «трансфузионным синдромом» МЗ близнецов (разд. 3.8.4) (его можно также об-

наружить в случае смерти одного из близнецов) [2141]. Однако в исследовании Хузена ДЗ близнецы справлялись с тестами в среднем даже хуже, чем МЗ близнецы, что противоречит предположению о биологической природе причины. Возможная социэкономическая альтернатива связана с тем, что вероятность рождения ДЗ, но не МЗ, близнецов увеличивается с возрастом матери. Возможно, что больше шансов родить ДЗ близнецов имеют не только более старые, но и более плодовитые матери (разд. 3.8.3). Хорошо известно, что в то время, когда родились исследовавшиеся Хузенем близнецы, женщины из более высоких социэкономических слоев имели, как правило, меньше детей, чем женщины из слоев более низких. Последние, очевидно, в меньшей степени использовали средства для контроля рождаемости и больше полагались на «естественную плодовитость». Отсюда следует, что у них шансы иметь ДЗ близнецов были выше. Таким образом, ДЗ близнецы могли происходить в среднем из более низкой социэкономической группы, чем МЗ близнецы и неблизнецовая популяция. Однако, какова бы ни была тому причина, индивиды из более низкого социального слоя обычно хуже справляются с IQ и когнитивными тестами. Существуют ли какие-либо объяснения для корреляций между близнецами, связанные со средой? ДЗ близнецы, будучи одного возраста, обычно проводят больше време-

ни вместе и в большей мере подвергаются одинаковым воздействиям среды, чем сибсы разного возраста. Можно предположить, что сходство их показателей объясняется именно этим. Из ряда исследований [27] мы знаем, что МЗ близнецы связаны друг с другом сильнее, чем ДЗ: «они часто стремятся делать одно и то же, помогать друг другу, быть почти во всем похожими и не вступать в соревнование». Если МЗ близнецы действительно ведут себя столь отличным от ДЗ близнецов образом и если различия в поведении между ДЗ близнецами и генетически эквивалентными сибсами разного возраста служат причиной заметных различий в корреляциях их тестовых показателей, не следует ли и меньшее различие в показателях МЗ по сравнению с ДЗ близнецами отнести к их особым условиям жизни? Ответ на этот вопрос можно было бы получить, разработав такой эксперимент, который позволит отделить генетические влияния от особого воздействия близнецовой ситуации.

МЗ близнецы, воспитывавшиеся врозь. Теоретически идеальными пробандами для таких исследований являются МЗ близнецы, которых разделили сразу после рождения и воспитывали в различных условиях. Впервые соответствующие данные были опубликованы в 1922 г. Попеное [2159]; в 1925 г. о своих наблюдениях сообщил Мюллер [2139]. Несмотря на различные условия, близнецы Джесси и Бесси были очень похожи по уровню интеллектуального развития: их показатели оказались выше средних. С другой стороны, эмоциональный настрой и темперамент близнецов различались, что вполне правдоподобно могло объясняться их жизненным прошлым.

Совершенно очевидно, что обнаружить пары монозиготных близнецов, которые были бы с детства разлучены, очень трудно. Зарегистрировано всего 3 таких случая; о них сообщили в 1937 г. Ньюмен из США [152], в 1962 г. Шилдс из Великобритании [2195] и в 1965 г. Джуэль-Нильсен из Дании [2095]¹⁾

Ньюмен с соавторами сравнили 19 МЗ пар, разделенных не позднее шестилетнего возраста, с 50 МЗ и 50 ДЗ парами, которые воспитывались вместе. Возраст испытуемых находился в пределах от 11 до 59 лет. Каждую пару подвергли тщательному биологическому и психологическому обследованию. В табл. 8.6 сопоставлены полученные оценки наследуемости с оценками из других работ (они пересчитаны из оригинальных результатов). Во всех трех группах наследуемость высока, хотя и не в той мере, как для МЗ близнецов, выросших вместе. Каковы причины этих различий? Нельзя ли связать их с известными факторами окружающей среды?

В работе Ньюмена различия в условиях воспитания близнецов оценивались пятью наблюдателями по 50-балльным шкалам, отдельным для образовательных, социоэкономических и физических (здоровье) показателей. Близнецы, которые учились дольше и имели лучшие показатели образования, имели, как правило, и лучшие показатели по тестам. Корреляция между показателями образования и IQ (+ 0,79) была значимой. Более низкая корреляция (+ 0,53) была обнаружена с социоэкономическими показателями и еще более низкая (+ 0,3) - с показателями здоровья. Рассказ об одном случае может проиллюстрировать различия, обусловленные окружающей средой. Элис и Олив родились в Лондоне и были разлучены в возрасте 18 месяцев. Приемные родители Элис жили в Лондоне; Олив взяли родственники, которые жили в маленьком канадском городке. Разлука длилась до восемнадцатилетнего возраста; исследование было проведено год спустя. Приемные родители Элис относились к нижнему уровню среднего класса; у них было четыре собственных дочери намного старше Элис. Она ходила в школу до 14 лет, а затем окончила 18-месячные курсы по делопроизводству и начала работать в конторе. Родители не могли уделять ей много внимания; качество школьного образования из-за событий первой мировой войны также было довольно низким. Иначе сложилась жизнь у Олив. Она росла единственным ребенком в более состоятельной, чем у Элис, семье. Родители баловали ее; она посещала школу, окончила двухлетние коммерческие курсы, равноценные высшей школе, и работала служащей в конторе, как и ее сестра. У них обнаружено существенное различие в IQ: у Элис коэффициент составлял 84,9, а у Олив - 96,9. Таким образом, у сестры, имевшей меньшие возможности для образования, был определенно более низкий показатель. Элис и Олив оказались очень близкими по темпераменту, хотя Олив была более активной и властной. В одной из глав своей книги Ньюмен часть различий в IQ объясняет тем, что этот тест пред-

¹⁾ В литературе обычно упоминается еще одна работа - К. Берта. Однако данные, приведенные в ней, не вызывают доверия.

назначен для американских учащихся и поэтому «не совсем адекватен для английских девочек».

В своем исследовании Шилдс [2195] использовал только два коротких теста-вербальный и невербальный¹. Расчет наследуемости (приложение 6) был затруднен отсутствием контрольных ДЗ пар; другие данные были пересчитаны.

12 близнецовых пар, исследовавшихся Джуэль-Нильсеном [2095], в период проведения работы находились в возрасте 22-77 лет. Их возраст при разлучении составлял от 1 дня до $5\frac{3}{4}$ лет. Они были протестированы с использованием I формы шкалы интеллекта Векслера-Бельвю и прогрессивных матриц Равена. Для обоих тестов между показателями близнецовых партнеров выявилось заметное сходство. Коэффициенты корреляции между показателями членов пары по шкале Векслера-Бельвю были следующими: по общему IQ = 0,62; вербальным тестам IQ = 0,78; по тестам праксиса IQ = 0,49. Показатели по Равену коррелировали с $r = 0,79$. Как объясняется в приложении 6, коэффициенты внутриклассовой корреляции являются по сути оценками наследуемости и, в частности, оценивают h_3^2 . У девяти пар проверка интеллекта была проведена повторно; время между двумя исследованиями варьировало, средний период задержки составлял 12 месяцев, минимальный - 6 месяцев для всех тестов. Корреляция между показателями первого и второго тестирования одного и того же лица (т.е. воспроизводимость при повторном тестировании) была меньше, чем различия между партнерами близнецовой пары. Это означает, что исследование выявило истинные различия в интеллекте между близнецами МЗ пары.

Вследствие дефицита информации по ДЗ контролям (такие контроли недостаточны в исследовании Шилдса и отсутствуют в работе Джуэль-Нильсена) наследуемость рассчитывали главным образом по коэффициентам внутриклассовой корреляции (h). Как объясняется в приложении 6, это может привести к завышению оценки h^2 в случае, если опытная группа МЗ близнецов

содержит пары разного возраста и если оцениваемый признак зависит от возраста. На практике, однако, это не совсем верно; кроме того, возрастные различия во всех трех группах отдельно воспитывавшихся МЗ близнецов были необычайно велики. Во всех трех исследованиях тестирование интеллекта проводилось только как часть более всесторонней оценки развития личности в связи с различиями окружающей среды. Авторы подчеркивают поразительное сходство результатов; наблюдаемые различия часто можно было достоверно объяснить соответствующей разницей в образовании.

Общие результаты исследований МЗ пар, воспитывавшихся отдельно. МЗ близнецы, воспитывавшиеся отдельно, демонстрируют сходство интеллектуальных качеств. Это сходство обнаруживается не только в детском или юношеском возрасте, но и в зрелые годы. Оно выше, чем нормальное сходство между сибсами или даже между ДЗ близнецами, воспитывавшимися вместе. Различия в социальном статусе в детском периоде, в образовательных возможностях и жизненном опыте в последующие годы до определенной степени воздействуют на интеллектуальные способности и в некоторых случаях создают заметные различия в них. В целом, однако, преобладает впечатление схождения. Заметим, что, хотя авторы всех трех работ остро осознавали недостатки своих исследований, в их статьях мы не найдем никакой озабоченности проблемами измерения наследуемости или количественной оценки относительного вклада наследственности и среды в изменчивость показателей тестов. Приведенные в табл. 8.6 оценки получены нами, а не авторами.

По нашему мнению эти работы свидетельствуют в пользу представления о том, что в современных популяциях таких стран, как Дания, Великобритания или Соединенные Штаты Америки (англоязычная популяция белых), за существенную часть вариаций в выполнении тестов систем оценки интеллекта ответственна генетическая изменчивость. Мы заявляем это, осознавая возможность целого ряда критических замечаний (см. также [2214; 2038]), в том числе следующих:

¹ Раздел синонимов (А) и словарной шкалы Милл-Хилла и тест Домини (невербальный).

- а) процесс отбора близнецовых пар в первых двух исследованиях [152, 2195] мог, с одной стороны, создавать крен в сторону большего сходства между близнецами и, с другой стороны, мог побуждать близнецов преувеличивать степень расхождения в информации, предоставляемой исследователям;
- б) некоторые из близнецовых пар, включенных в эти исследования, были разлучены так поздно, что общие влияния в раннем детстве могли сказаться на формировании их умственного склада;
- в) семьи, в которых они воспитывались, были в среднем больше похожи, чем случайные семьи;
- г) некоторые из близнецов, возможно, встречались в детстве - в школе, например. В этом случае могли сработать механизмы взаимного опознавания.

Основываясь на этой критике, некоторые исследователи до сих пор отрицают какую-либо наследуемость IQ [104]. Мы, однако, находимся под впечатлением целого ряда данных, указывающих на то, что некоторые детерминанты IQ имеют генетическую основу. К сожалению, пока нет возможности точно оценить, в какой степени разнообразие интеллектуальных способностей в популяции определяется генетическими влияниями, и в какой-негенетическими. Всегда остается один довод против обобщения результатов исследований на близнецах, который состоит в том, что близнецы не являются случайной выборкой из популяции. Следовательно, необходимы другие подходы.

Исследования на приемных детях. Альтернативный подход к проблеме корреляции между переменными, измеряющими влияние генов и внешней среды, - исследования на приемных детях. Предполагается, что для приемных детей влияния окружающей среды рандомизированы и остается только генетическая изменчивость родителей. У приемных детей можно сравнить генетическое влияние биологических родителей с влиянием среды в лице приемных родителей [2119].

Данные исследований приемных детей были рассмотрены в обзоре Лелина в 1980г. [2119].

Самые ранние сообщения появились довольно давно - в 1920-1930-х гг. Когда их результаты были суммированы, оказалось, что корреляции IQ между усыновленными детьми и их приемными родителями существенно ниже, чем между теми же родителями и их собственными детьми.

Поскольку эти данные по разным причинам подверглись критике, в 1970-х гг. были проведены три новых исследования. В них охвачено более 500 семей с приблизительно 800 приемными и 550 собственными (биологическими) детьми. Все три работы дали по существу одинаковые результаты: корреляции между усыновленными детьми и приемными родителями были ниже, чем между теми же родителями и их биологическими детьми (табл. 8.7). В целом корреляции оказались несколько ниже, чем в более ранних исследованиях; это обстоятельство убедительно объяснялось более ограниченной областью значений IQ в семьях, берущих на воспитание детей.

В одном случае приемных детей удалось сравнить с их биологическими матерями, с которыми они были разлучены после рождения. Корреляция оказалась удивительно высокой (0,32), что указывает на существенный вклад генетической компоненты.

Результаты исследований на приемных детях подвержены влиянию ряда субъективных факторов. С одной стороны, усыновление происходит отнюдь не случайным образом. Соответствующие учреждения проявляют понятную склонность помещать детей в «подходящие» дома. С другой стороны, некоторые из этих детей первый (первые) год (годы) своей жизни проводят со своими биологическими матерями или в детских домах, что снижает влияние приемных родителей. Кроме того, семейные пары, желающие усыновить детей, не являются типичным образцом всех родителей в популяции; у них не только больший IQ, но и меньшая вариация [2038]. Это может приводить к более низким корреляциям вследствие чисто статистических артефактов [104; 2119].

В целом ограниченные данные, предоставляемые исследованиями на приемных детях, можно суммировать следующим образом. Генетическая изменчивость, а также факторы окружающей среды влияют на интеллектуальное развитие ребенка. Однако вклад этих влияний оценить нельзя.

Таблица 8.7. Корреляция между родителями и детьми и между сибсами по IQ в трех недавно проведенных исследованиях на приемных детях [2119]

Исследование	Приемные дети		Биологические дети		Биологические матери и их дети, усыновленные другими родителями	Сибсы в семьях с приемными детьми	
	отцы	матери	отцы	матери		биологические приемные	биологическое-биологическое
Миннесота I [2190]	0,15	0,23	0,39	0,35		0,39 ¹⁾ , 0,30 ²⁾	0,42
Миннесота II [2100]	0,16	0,09	0,40	0,41		-0,03	0,35
Техас [2119]	0,17	0,19	0,42	0,23	0,32	0,22 ¹⁾ ; 0,29 ²⁾	0,35

¹⁾ Приемные - приемные.
²⁾ Корреляция между приемными и биологическими «сибсами».

Следует признать довольно печальным такой результат для исследований, которые потребовали так много сил, средств и времени. Они, однако, полезны в том отношении, что дают ценную информацию по социальным и психологическим аспектам усыновления.

Для того чтобы преодолеть некоторые методологические трудности и выяснить взаимодействие биологических и социальных факторов в наследовании IQ, в последние годы были выполнены две работы, основанные на разных подходах - применении более тонких статистических методов и включении в исследуемые группы родственников разной степени родства. Представители Бирмингемской школы сочли целесообразным использовать дисперсионный анализ [2087], а гавайская школа-анализ путей [139; 140] (см. также приложение 7). Оба направления подверглись суровой критике из-за множества допущений, которые были сделаны в соответствующих исследованиях.

Какие выводы относительно генетической изменчивости интеллекта в нормальных пределах можно сделать на основании имеющихся данных? Ответ короткий - почти никаких. Если учесть, что при отборе групп, статистической оценке данных и интерпретации результатов существует некоторая необъективность, если принять во внимание достаточно достоверные предположения относительно влияния среды в лице биологических и приемных родителей или МЗ близнецов друг на друга, можно прийти к выводу, что генетическая измен-

чивость вообще не влияет на выполнение IQ [104], т.е. что наследуемость равна нулю или чрезвычайно низка [2214].

Это заключение не означает, что нулевая наследуемость есть наиболее вероятное решение вопроса. Интерпретация некоторых данных с различными скидками на возможные необъективные влияния привела других авторов к выводу о том, что наследуемость IQ может достигать 0,8 [2085; 2086]. Большинство ученых на просьбу дать предположительную оценку наследуемости назовет, вероятно, какие-то промежуточные значения-не столько в силу убежденности в справедливости какихлибо положительных данных, сколько из-за нелюбви к крайним точкам зрения.

Если одни и те же данные поддаются такому диаметрально противоположному истолкованию, реально существующий признак должен быть очень «неустойчивым». Как показало предшествующее обсуждение, в большинстве случаев для человека невозможна четкая экспериментальная ситуация. Генетические и средовые влияния в семьях связаны между собой, попытки разделить оба фактора путем исследования приемных детей наталкиваются на неслучайность усыновления. Живущие вместе МЗ близнецы влияют друг на друга непредсказуемыми путями, которые изменяются в зависимости от культурного окружения. Живущие врозь МЗ близнецы часто воспитываются в сходных по сути домах.

МЗ близнецы могут демонстрировать отклонения в развитии, обусловленные особенностями беременности двойней.

Весь подход к измерению интеллектуальных способностей и к определению вклада генетических и средовых факторов в их разнообразие оставляет нас неудовлетворенными. Почему? Как генетики мы интересуемся в конечном счете анализом на уровне отдельных генов. Отсутствие таких данных выдвигает на первый план противоположность двух подходов: биометрического, основанного Гальтоном, и концепции гена, данной Менделем. В течение длительного времени генетический анализ интеллекта рассматривался многими исследователями как та область, в которой гальтоновская парадигма одержала свои наиболее впечатляющие победы, в то время как анализ, предложенный Менделем, казался обреченным на провал. Недавняя дискуссия, которая началась с работы Иенсена по групповым различиям обучаемости [2085], обнажила слабые места биометрического подхода столь беспощадно, что трудно представить, как он это выдержит. С другой стороны, исследования генетической изменчивости в других, более легко доступных областях генетики человека, а также в популяционной генетике других видов выявило поразительную важность генетической изменчивости в популяциях (разд. 6.1). Например, не менее одной трети исследованных до сих пор ферментов крови обнаруживают генетический полиморфизм, и обычно нормальные варианты демонстрируют слабые функциональные различия в пределах нормы [1787]. Исследования генетических основ обычных заболеваний, а также недавние достижения фармако- и экогенетики все чаще демонстрируют влияние такой нормальной генетической изменчивости на состояние здоровья индивида в условиях изменяющейся окружающей обстановки. Мы утверждаем, что генетическая изменчивость биологических факторов, влияющих на интеллект и другие аспекты поведения человека, по-видимому, столь же распространена. Однако фенотипическое ее выражение может быть более сложным, чем для соматических признаков. Неопределенность результатов исследований, направ-

ленных на выявление такой генетической изменчивости, может быть вызвана, по крайней мере отчасти, недостаточностью методов исследования, а не слабыми генетическими влияниями на интеллект. Сможет ли менделевский подход вознаградить нас за затраченные усилия? Обсуждение этого вопроса мы отложим до последующих разделов.

Столкновение двух концепций в психологии [2152]. Биометрический подход, связанный с именем Гальтона, отнюдь не безоговорочно принимался психологами, имеющими дело с проблемами генетической изменчивости поведения человека в общем и интеллекта, в частности. Его недостатки обсуждались десятилетиями. Более того, неоднократно предпринимались попытки идентифицировать специфические детерминанты интеллекта [2062]. Такие попытки удавались только частично, вот почему крайне необходима существенно большая работа в этом направлении.

Исследование IQ и политика. Сторонники определенной научной парадигмы часто образуют группировки, члены которой разделяют убеждения, прямо не связанные с научным содержанием этой парадигмы. Иногда они пытаются социально отделиться от членов других группировок, объединенных конкурирующими идеями. Принимая во внимание общие знания из области социальной психологии, не слишком удивляет, что такие тенденции ведут к тому, что члены своей группировки отождествляются с «хорошими парнями», а члены другой порицаются как «плохие парни»-реакционеры, сторонники авторитарной власти, антисоциальные и в общем дурные люди. Это в свою очередь приводит к предложениям ограничить определенные виды исследований, а на несколько менее «академическом уровне»-к физическим угрозам в адрес некоторых ученых или к уничтожению результатов их исследований.

Несмотря на то что в научном плане мы согласны с критикой биометрического подхода, хотим подчеркнуть, что являемся горячими противниками такой политики. Работа, которая была проделана в недавние годы по теоретическому осмыслению и эмпирическому анализу в контексте биометрической парадигмы [2086], принесла пользу. Она выяснила внутренние возможности этого подхода и (главным образом неумышленно) обнажила его ограничения.

8.2.1.4. Специальные познавательные способности и личность

Специальные познавательные способности. Большая часть споров относительно интеллекта концентрируется вокруг общего показателя теста на интеллект - IQ. Однако наиболее современные тесты состоят из ряда подтестов. Показатели этих подтестов у одного и того же лица положительно коррелируют. Однако данная корреляция далеко не полная; подтесты измеряют отчасти независимые способности. Например, векслеровский тест состоит из вербального подтеста и теста на выполнение заданий. Одной из особых способностей, показывающей низкую положительную корреляцию с другими показателями, является способность мысленно представлять пространственные взаимоотношения предметов (разд. 8.2.2; рис. 8.19). Неудивительно, что близнецовые и семейные исследования также были проведены с использованием таких подтестов [2235]. До сих пор, однако, не выявлено каких-либо устойчивых различий между ними по наследуемости. Таким образом, надежда обнаружить «основные» способности, неподвластные проблеме взаимодействия наследственности и среды, не осуществилась.

Интеллект - это еще не все. Почти в то же время, когда тест IQ приобрел популярность, стало ясно, что для успехов в школе, колледже, университете и, более того, в профессиональной области в дополнение к интеллектуальным способностям требуются другие качества. Терман [2215; 2216] осуществил «продольное» исследование лиц, показавших себя особо одаренными в школьном возрасте. Далеко не все из них стали преуспевающими людьми: в непреуспевающей группе неустойчивость как свойство личности встречалась намного чаще, чем среди лиц, добившихся успеха.

Близнецовые данные по темпераменту, сенсорным и моторным функциям и личностным особенностям. Существует обширная литература по близнецовым исследованиям темперамента, сенсорных и моторных функций и личности. Большинство методов, которые используют психологи, было

опробовано на близнецах для того, чтобы обнаружить генетическую изменчивость в этих параметрах. Почти все исследования давали постоянно повторяющийся результат: МЗ близнецы оказывались более сходными, чем ДЗ близнецы [3; 27; 2047; 2122; 2226; 2227]. Было предпринято несколько попыток классифицировать наблюдаемую изменчивость. К наиболее известным следует отнести работы Коттела [2014-2016] и Айзенка [2033-2035; 2036; 2037], использующие метод факторного анализа. Из корреляционных групп для большого числа показателей Коттелл выделил ряд факторов, которые рассматривались в качестве основных мер личности. Айзенк [2033; 2034; 2035] на основе личностного опросника предложил три главных меры: экстравертность, невротичность и психотичность. Такие исследования были полезны для создания системы понятий в психологии, кроме того, исследования Айзенка сфокусировали внимание на взаимоотношениях между поведением и функциями мозга. Однако до сих пор не появилось скольких-нибудь определенных заключений относительно генетических механизмов поведения.

«Продольное» исследование близнецов. Наиболее полную картину действия разной окружающей обстановки на генетически идентичных индивидов может дать исследование жизненного пути МЗ близнецов в сопоставлении с ДЗ близнецами. Очевидно, что ученому, задумавшему такую работу, придется заниматься ею всю жизнь. Большинство исследователей не готово к этому. Однако одно такое исследование на близнецах выполнено: оно проводилось свыше сорока лет одним и тем же человеком. Такая работа дает, несомненно, более убедительные результаты, чем традиционные исследования «поперечного» типа [2062; 2063]. Готтшальдт и сотрудники организовали два летних лагеря для близнецов в 1936 и 1937 гг. на острове Нордернай (Германия). В этих лагерях в течение нескольких недель было обследовано 136 близнецовых пар в возрасте от 4 до 18 лет. Программа состояла из большого числа систематических наблюдений и тестов, которые

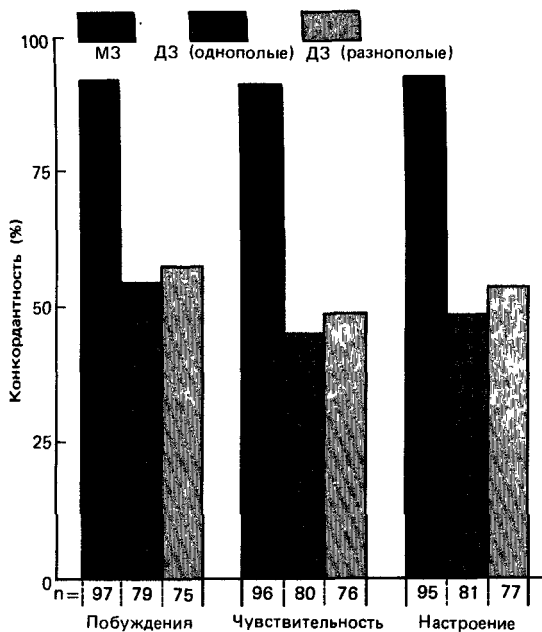


Рис. 8.13. Конкордантность и дискордантность в оценке побуждений, чувствительности и настроения у МЗ близнецовых пар юношеского возраста, ДЗ близнецов одного пола и ДЗ близнецов разного пола. Наблюдения в летних лагерях [2003].

включали не только обычные тесты на интеллект, но и тесты на сенсорные и моторные способности. Анализировалось и поведение в более сложной ситуации - например, при поиске спрятанных предметов. Исследователи очень хотели избежать типичной «тестовой ситуации» и постарались создать атмосферу свободного общения. Для каждого близнеца вели дневник. Этот подход приближается к управляемому наблюдению - методу, предложенному этологом Чарлзвортом [2017] для исследования интеллекта. Он позволяет оценить такие качества, как побуждение, чувствительность и настроение (рис. 8.13).

Представляли интерес данные, полученные при сравнении способности обучаться на опыте. Пары цветных фигур, которые появлялись в меняющемся порядке, нужно было соединить карандашом. Через 30 секунд эксперимент останавливали и подсчитывали число соединенных пар. Опыты проводили дважды в день в течение 5 не-

дель. Их результаты укладываются в типичную кривую обучения с начальным увеличением и плато, которого испытуемые достигали в разное время; эта скорость нарастания навыка характерным образом отличалась у МЗ и ДЗ близнецов (рис. 8.14). Во всех случаях данные тестов подтвердили большее сходство МЗ близнецов по сравнению с ДЗ близнецами; детальное описание экспериментов было опубликовано.

Исследователи использовали много своих собственных тестов, что затрудняет сопоставление их данных с данными других авторов. Этот подход дал, несомненно, намного более широкую, хотя и менее хорошо представленную количественно, картину развития МЗ близнецов в сравнении с ДЗ близнецами. К сожалению, такие результаты не позволяют отделить действие особых условий среды от генетических влияний. Однако многие из этих близнецов были обследованы повторно, в последний раз - в начале 1970-х годов. Вторая мировая война сильно изменила жизнь людей. Интересно было проследить, как будут вести себя МЗ близнецы в таких условиях. В табл. 8.8 представлены результаты трех исследований, проведенных в 30-х, конце 40-х и в

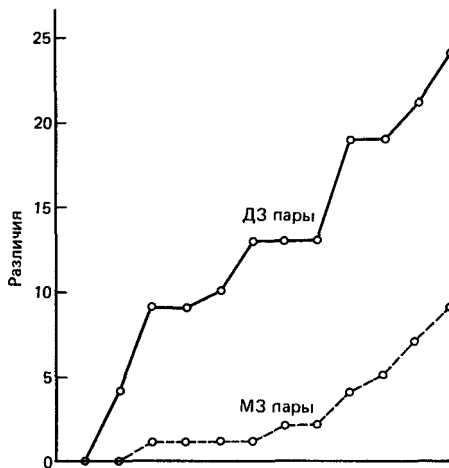


Рис. 8.14. Различия (в минутах) между МЗ и ДЗ близнецами в скорости обучения (оценивали уровень обучения, достигаемый в течение 50-минутного эксперимента; каждая точка соответствует одной близнецовой паре; см. объяснения в тексте) [2062].

Таблица 8.8. Результаты проспективного («продольного») исследования 20 МЗ близнецовых пар

Средний возраст	Первое исследование (1937) 11,7 лет	Второе исследование (1950/51) 23,3 года (20,3-31)	Третье исследование (1968) 41,5 лет (34,9-46)
Способность воспринимать информацию	++	++	++
Абстрактное мышление	++	++	++
Психический склад (область интересов, оценка собственного «Жизнеспособность»)	++	(+)	
Активность Психическая	++	+	
реактивность Контроль поведения	++	+	

++ сильная конкордантность; + более слабая конкордантность; (+) сомнительная конкордантность; — отсутствие конкордантности.

60-х гг. Две группы способностей (их обычно рассматривают как важную основу формального интеллекта), т.е. способность воспринимать информацию и абстрактно мыслить, остаются конкордантными и в среднем возрасте. Некоторое соответствие в темпераменте, которое регистрируется до 20 лет, в среднем возрасте проявляет тенденцию к исчезновению, что можно объяснить разницей в жизненном опыте. Поразительная конкордантность по трем другим характеристикам-контролю за поведением, складу ума и области интересов-постепенно ослабевала к 20 годам и полностью исчезла, когда пробанды достигли средних лет¹⁾.

Таким образом, исследование МЗ близнецов во взрослом возрасте обнаружило поразительные различия между ними. Они проявлялись не в тех способностях, которые в норме описывают как «интеллект», а в складе психики и жизненных стремлениях, в контроле за поведением и до некоторой степени даже в темпераменте. Эти несоответствия частично подтвердились в другом продольном исследовании близнецов в Германии, которое было проведено примерно в то же время (1945 г.) для лиц более старшего возраста. В этом исследовании на основании жизненного опыта

¹⁾ Это описание основано на кратком предварительном сообщении Готтшальдта [2063].

МЗ близнецов среди них можно было выделить три группы. 1. Категория особо одаренных и преуспевающих близнецов, относительно несхожих по личностным характеристикам и жизненному прошлому; по-видимому, у таких людей был широкий выбор возможных вариантов образа жизни. 2. Самая большая группа лиц со средним уровнем интеллекта и преуспевания, которые оставались относительно конкордантными по личностным характеристикам и жизненному опыту до среднего возраста, а иногда и до пожилых лет. Условности в большей степени ограничивали их выбор образа жизни. 3. Группа близнецов, чьи успехи в жизни можно оценить ниже среднего уровня; они оказались довольно несхожими по личностным характеристикам. Жизненный путь представителей этой группы в значительной степени определялся случайными обстоятельствами.

Можно было бы возразить, что эти две работы дают преувеличенную картину различий в психологическом развитии МЗ близнецов и, следовательно, преувеличивают пластичность личностных характеристик, обусловленную влияниями окружающей обстановки. Вторая мировая война и последующие годы резко изменили образ жизни населения. В ту пору люди часто переезжали с места на место, теряли близких, многим приходилось прерывать образование. Весьма вероятно, что между близ-

нецами могло бы сохраниться большее соответствие, будь условия жизни лучше. Однако эти результаты показывают, как окружающая среда может влиять и влияет на развитие личности даже при одинаковой генетической основе. Относительно недавно продольное исследование соматического и психологического развития близнецов было начато в Луисвилле (США). Близнецов изучают с рождения. Тестирование проводят через относительно короткие интервалы времени [2244]. Выяснилось, что в течение первых двух лет жизни монозиготные близнецы (но в удивительно высокой степени и дизиготные близнецы также) показывают высокую конкордантность в умственном развитии, а также в его ускорениях и задержках.

Возможные следствия для политики в области образования и воспитания. Мысли об образовании и воспитании традиционно концентрируются вокруг детей школьного возраста и молодежи. Однако исследования на близнецах показали увеличение различий в складе ума, контроле за поведением и стремлениями между МЗ близнецами в зрелом возрасте. Эти данные наводят на мысль о существовании большого потенциала для умственного и эмоционального развития, который наше общество не использует в достаточной мере. Возможно, необходимы большие средства и большая изобретательность в отношении воспитания и образования взрослых? Может ли это помочь людям достичь большей удовлетворенности и счастья? Может ли общество преодолевать некоторые свои трудности с помощью такого подхода? Мы будем с большим интересом следить за расширяющейся в США кампанией обучения взрослых. Она началась в связи с нехваткой в образовательных учреждениях молодежи, которая в свою очередь возникла из-за падения рождаемости.

Генетика различий потового запаха («ольфактогенетика») [989]. Интересный аспект человеческой индивидуальности касается запаха пота. Было установлено, что полицейские собаки не могут различить его у идентичных близнецов. Характерный для

индивида запах, вероятно, контролируется генами, которые определяют выделение кожей химических веществ. Несомненно, что на запах влияют также потребляемая пища и бактериальный состав кожи. Представляется, однако, вероятным, что микробная флора кожи в значительной степени зависит от генетически контролируемого биохимического состава различных компонентов, выделяемых с кожным потом. Было показано, что способность ощущать различия в запахе у мышей зависит от локуса *H2*-аналога *HLA*-комплекса у человека [989]. В опытах генетически идентичные (во всех отношениях, кроме локуса *H2*) мыши были способны обнаружить различия в запахе друг друга. Эти исследования показали также, что мыши предпочитают спариваться с партнером, который отличается по локусу *H2*, что представляет собой интересный стратегический ход эволюции, повышающий генетическое разнообразие. Локус *H2* (и, возможно, локус *HLA* у человека) является, по-видимому, основной генетической детерминантой, которая обеспечивает характерный запах каждого индивида. Путь от генотипа к фенотипу в этом случае неизвестен. Здесь могут представлять интерес исследования комплекса *HLA* при различных формах нечетко очерченной группы аносмий у человека (не связанных с заболеваниями нервной системы)-таких, как аносмия к изомасляной кислоте (20700) и аносмия к цианиду (30430). Утверждалось также, что предполагаемое присутствие или отсутствие запаха метаболитов спаржи в моче людей, употребивших это растение в пищу, обусловлено тем, что некоторые просто неспособны ощущать соответствующий запах [1202]. Раньше полагали, что присутствие или отсутствие запаха реально и причина этого-полиморфизм в выделении метаболита с мочой (10840).

Генетика сенсорного восприятия и поведение. Генетика сенсорного восприятия у человека только начала развиваться и потому предоставляет нам прекрасную возможность высказывать любые гипотезы. Можно предположить, например, что люди воспринимают окружающую обстановку несколько различно в зависимости от своего

генетического строения. Ощущение вкуса фенилтиокарбамида является генетически контролируемым признаком; некоторые лица не чувствуют вкус этого вещества. Цветовое зрение тоже может быть различным. При наличии особого дефекта некоторые люди неправильно воспринимают цвета или не воспринимают их вообще. Существует глухота к высоте тонов, и некоторые люди по генетическим причинам неспособны распознавать различные тоны. В таких случаях говорят о плохих музыкальных способностях [2099]. Противоположное свойство - хорошие музыкальные данные - характеризуются, по-видимому, семейным накоплением. Информационные процессы в мозге также варьируют. Дислексия является генетическим признаком и, вероятно, отражает нарушение способности центральной нервной системы обрабатывать слова [2150]. Все эти примеры и упоминавшиеся выше различия в восприятии запахов представляют собой скорее всего только «верхушку айсберга». Суще-

ствуют, несомненно, намного большие полиморфные различия в сенсорном восприятии - вкусовом, обонятельном, зрительном и слуховом. Отсюда следует, что каждый человек воспринимает свое окружение несколько отлично от другого, т. е. каждый из нас имеет свой собственный внешний мир. Наши реакции на это уникальным образом воспринимаемое окружение могут поэтому различаться, отсюда проистекает и вариабельность поведения. Выраженное сходство даже простейших поведенческих характеристик, наблюдаемое у идентичных близнецов, воспитывавшихся врозь, может быть частным следствием идентичного способа восприятия ими окружающей среды.

8.2.1.5. «Аномальное» и социально девиантное поведение

Преступность. С тех пор как Ланге в 1929 г [118] опубликовал свою монографию «Преступность как судьба», в печати появился ряд работ, в которых МЗ и ДЗ

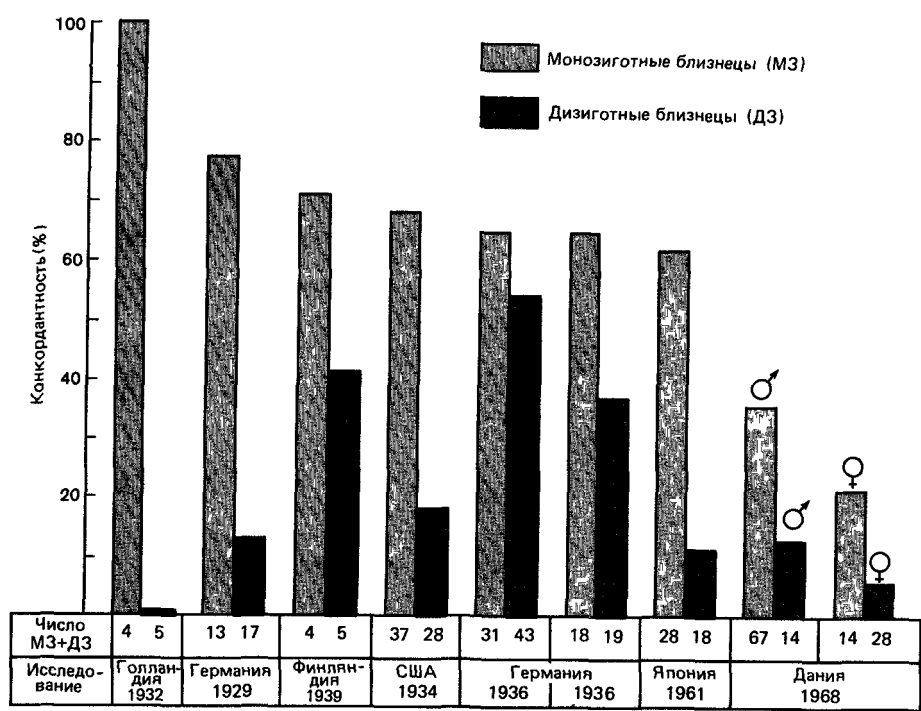


Рис. 8.15. Показатели конкордантности МЗ и ДЗ близнецов по преступности (верифицированной в судебном расследовании) По исследованиям, проведенным в разных странах [72]

близнецов сравнивали на конкордантность в отношении преступного поведения [2047]. Соответствующая информация представлена на рис. 8.15. Наиболее важные заключения можно суммировать следующим образом:

- а) конкордантность МЗ близнецов по сравнению с ДЗ близнецами выше во всех исследованиях, а во многих из них - существенно выше;
- б) абсолютная величина конкордантности МЗ близнецов в разных исследованиях различна, причем в более давних работах она выше.

Основной причиной различий в величине конкордантности является спектр преступлений, охватываемых исследованиями. Например, в исходной работе Ланге речь шла о тяжелой и рецидивирующей преступности, в то время как в относительно недавних исследованиях в Дании рассматривали все типы преступности, включая случайные и менее тяжелые преступления. Если считать, что результаты этих работ отражают действительность, можно сделать вывод, что склонность к сознательному совершению преступлений - наследственный признак. Наиболее ярко это проявляется в случае тяжелых и повторных преступлений. Данное заключение, если будет доказана его правильность, может вызвать у общества две различные реакции: желание изолировать правонарушителей как биологически иных существ или рассматривать их как больных и пытаться каким-то образом лечить. Следует, однако, остерегаться поспешной готовности объяснять конкордантность между МЗ близнецами генетическими влияниями, прежде чем будет исключено альтернативное объяснение - вовлечение в преступное поведение путем социального взаимодействия между партнерами близнецовых пар. С другой стороны, может ли такое социальное взаимодействие быть единственным важным фактором? Эта возможность тоже представляется маловероятной. И вновь данные по близнецам заставляют нас сомневаться.

Определенный интерес представляют исследования на приемных детях [2025; 2080; 2206]. В одном случае это были лица

не моложе 18 лет (самому старшему было 47), которых усыновили после признания их матерей виновными в уголовных преступлениях или проституции; об отцах не удалось получить достаточной информации. За исключением трех человек, все они были взяты на воспитание людьми, не состоящими с ними в родстве. Контрольную группу приемных подобрала по полу, расе и возрасту на момент усыновления. Наиболее важные результаты представлены в табл. 8.9. В группе пробандов наблюдается существенно более высокий риск арестов, заключений в тюрьму и регистрации в психиатрической больнице, чем в контрольной группе. Специальные беседы с психиатром, не выявившие каких-либо дру-

Таблица 8.9. Преступность среди приемных детей по следующим данным [2025]

		Пробанды ¹⁾	Контроль
		N = 37	N = 37
Данные об арестах			
арест	взрослых	7	2 1 P = =
осуждение	взрослых	7	0,03 ²⁾
		N = 42	N = 42
Заключение в тюрьму			
юноши ³⁾		3	0 0 0 P =
взрослые те		4 6	0,01
или другие			
		N = 42	N = 42
Документы психиатрических больниц			
число		7	1
госпитализированных амбулаторные пациенты		1	1
общее	число	8	2 P = 0,04
обследованных			
Число	лиц, 6		0 P = 0,01
подвергавшихся	и		
аресту,	и		
психиатрическому обследованию			

¹⁾ Матери, осужденные за уголовные преступления, проституцию, воровство и другие правонарушения.

²⁾ Вероятности оценивали по одностороннему критерию Фишера.

³⁾ Один из юношей на самом деле был выявлен по больничным документам и вскоре после этого был направлен в исправительно-трудовую колонию.

гих отличий между пробандами и контрольной группой, привели к диагнозу «антисоциальная личность» в 6 из 46 случаев в группе пробандов и только в одном сомнительном случае из 46 контрольных. С другой стороны, тщательное изучение дел свидетельствовало в пользу влияния факторов окружающей среды на проявление антисоциального поведения. Пять из шести антисоциальных пробандов провели свыше 12 месяцев в приютах для сирот и временных воспитательных домах и были определены на усыновление, когда им было уже больше 1 года. Большинство других пробандов были взяты на воспитание раньше. Социально-экономический статус домов, где жили приемные, как правило, не коррелировал с их выходными данными. Однако среди тех шести семей, в которых жили антисоциальные пробанды, две были неблагополучными. В контрольной группе в некоторых случаях также обнаруживались неблагоприятные влияния окружающей обстановки, такие, как позднее усыновление, но они не привели к аномальному поведению. С другой стороны, были сведения, что предполагаемые отцы пяти из шести лиц, диагностированных как антисоциальные личности, также совершали правонарушения.

В этом исследовании удалось относительно четко разделить генетические факторы и влияние окружающей среды. Результаты указывают на генетическую предрасположенность. Однако развитие явных отклонений в личности требует также неблагоприятных внешних условий. По-видимому, здесь важен уже первый год жизни; этот вывод совпадает с другими данными детской психологии. С другой стороны, большинство детей преодолевают неблагоприятные условия окружающей обстановки без выраженных болезненных последствий; очевидно, только генетически предрасположенная группа реагирует на них развитием отклонений от нормы в характеристиках личности. Успокаивает, что большинство усыновленных детей развивается нормально.

В другом исследовании [2080] психиатрическое обследование биологических родственников приемных, страдающих

психопатией¹⁾, выявило у них большую встречаемость психопатий, чем у приемных родственников и контрольных лиц. В третьем исследовании [2206] было обнаружено, что биологические родственники совершивших преступления усыновленных лиц характеризуются большей частотой совершения преступлений, чем приемные родственники или биологические и приемные родственники контрольных приемных. Однако преступность усыновленных независимо коррелирует с преступностью как биологических, так и приемных родителей. Таким образом, результаты этого исследования свидетельствуют о влиянии и генетических факторов, и окружающей среды. *Гомосексуальность.* В 1953 г. Кальман [2098] исследовал конкордантность гомосексуального поведения на 95 близнецовых парах мужского пола, из которых 44 были монозиготными и 51 дизиготными. Степень гомосексуальности он определял с помощью шестиранговой шкалы по Кинси. 1-4-й ранги означают низкую степень гомосексуального поведения, а 5-6-й - высокую. Группа пробандов была отобрана по судебным делам; следовательно, все они находились в конфликте с законом. Данные табл. 8.10 свидетельствуют об очень высокой конкордантности между МЗ близнецами. Нет такой пары, в которой один из близнецов был бы гомосексуалистом, а другой не проявлял никакой склонности к этому. С другой стороны, из 51 ДЗ пары 38 оказались полностью дискордантными, несмотря на то что гомосексуальное поведение низкой степени (ранги 1 - 4) довольно широко распространено в американской популяции.

Очевидный аргумент против генетической интерпретации высокой конкордантности между МЗ близнецами заключается в том, что один из близнецов может склонять другого к гомосексуализму. Однако на самом деле все близнецы упорно отрицали

¹⁾ Диагноз психопатии установлен в соответствии с американским определением понятия, которое более ограничено, чем европейское и включает главным образом антисоциальное поведение.

Таблица 8.10. Гомосексуальность среди монозиготных и дизиготных близнецов [2098]

Количество	Конкордантность (степень 5-6)	Конкордантность (степень 1-4)	Дискордантность	Конкордантность
МЗ: 44	31	13		100%
ДЗ: 51	2	11	38	25%

Обратите внимание, что при установлении гомосексуальности среди близнецов в расчет принимались только случаи с показателями степени гомосексуальности в пределах 5-6.

какие-либо сексуальные взаимоотношения между собой. Иногда действительно случалось, что один из них знакомил другого с сексуальным партнером, но судя по рассказам, гомосексуальное поведение МЗ близнецов развивалось независимо. Конкордантность между ними была намного более специфичной, чем это показывают цифры в табл. 8.10. В гомосексуальных взаимоотношениях большинство близнецовых пар играли сходную роль-активную или пассивную. Описание дискордантных по гомосексуальному поведению МЗ близнецов появилось в литературе совсем недавно. На сегодняшний день вывод таков: хотя конкордантность по гомосексуальности у МЗ близнецов выше, чем у ДЗ, она не является стопроцентной [2073; 2068a].

Неврозы. Мы не ставим своей целью проанализировать все исследования на близнецах и приемных детях, в которых изучались невротические или иные формы аномального поведения [2003; 2066; 2081; 2083; 2153; 2187; 2199; 2204]. Для нас интересны те из них, в которых близнецов, проявляющих невротическое поведение, параллельно обследуют с помощью психологических и психоаналитических тестов [2068a]. В отношении невротических симптомов конкордантность среди МЗ близнецов была выше, чем среди ДЗ. Важно отметить, что развитие аномального поведения и особенно специфической симптоматики неврозов зависело от ситуации в семье, которая могла быть совершенно различной даже для МЗ близнецов.

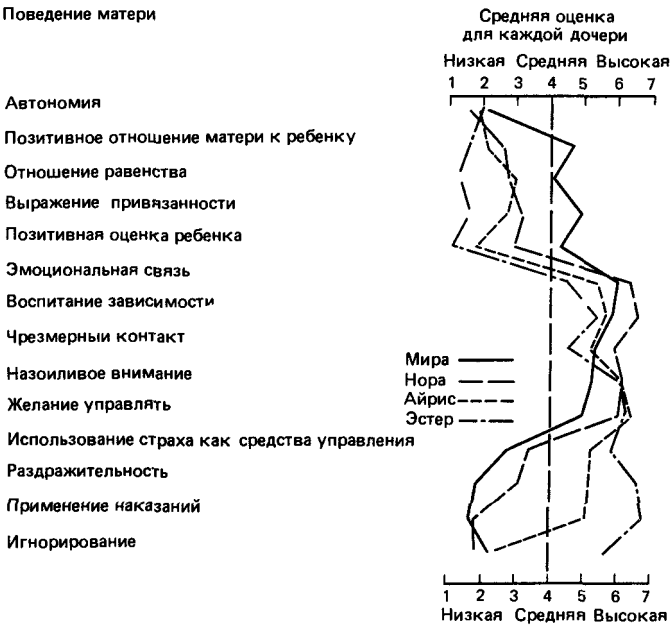
Наиболее тщательно изученным примером влияния социальных взаимодействий на личностное развитие и психические заболевания у генетически идентичных индивидов является группа из четырех монозиготных близнецов, страдающих шизофренией. Рассмотрим этот пример. (Другие генетические аспекты психозов проанализированы в разд. 8.2.3.7.)

Четверня Джениян [2183]^{1,2}. У монозиготных близнецов Норы, Айрис, Миры и Эстер был несколько примитивный, самовлюбленный отец с тяжелой психопатией и чрезмерно заботливая («трясущаяся над своими детьми») мать. Отец с трудом справлялся с тем, чтобы заработать для своей семьи достаточно денег. Близнецы росли в социально ограниченных условиях; родители делали все, чтобы оградить своих девочек от других детей, в результате они не смогли приобрести себе друзей в школе; сторонились своих сверстников и те сторонились их. С самого детства сестры развивались по-разному. Эстер, к примеру, была и осталась самой слабой. Неодинаковыми оказались и школьные успехи близнецов. Здесь Нора была впереди, Мира - второй, а Эстер после 11-го класса не смогла дальше учиться. После окончания школы состояние девочек ухудшилось, и у них развилась шизофрения. В конечном счете Мира почти полностью поправилась, Норе удалось близко подойти к восстановлению, Айрис к моменту окончания исследования все еще находилась в больнице, а Эстер была госпитализирована с диагнозом «прогредиентный гебефренический психоз». Следовательно, эта генетически идентичная группа была конкордантна по шизофрении, но дискордантна по течению и исходу заболевания. Девушки периодически проходили тщательное обследование в Национальном институте психического здоровья (шт. Мэриленд). Там же в течение длительного времени наблюдались и их родители. Различия в исходе заболевания можно было с уверенностью отнести к воздействию факторов окружающей среды, которые, как известно по данным других исследований, влияют на проявление болезни. Существовала, например, явная связь между социальными взаимодей-

¹⁾ Чтение этого раздела необязательно для понимания всей книги.

²⁾ Условная фамилия семьи с четырьмя МЗ близнецами, страдавшими шизофренией и длительно наблюдавшимися в Национальном институте психического здоровья США. - *Прим. ред.*

Рис. 8.16. Число и характер социальных контактов между матерью и четырьмя близнецами Джениян [2483]



ствиями близнецов друг с другом и с родителями и ходом болезни. Например, слабость Эстер и Айрис привела к формированию двух групп благополучные - Нора и Мира, неблагополучные Айрис и Эстер. Это группирование можно было проследить по жизнеописаниям, оно сохранялось и в больнице, о чем свидетельствовали число и род контактов, устанавливаемых в период наблюдения матерью с дочерьми (рис 8.16), а также число и интенсивность контактов между самими близнецами (рис 8.17 и 8.18). У матери наиболее положительные контакты (отношение на равных, выражение привязанности) были с самой самостоятельной дочерью - Мирой, а отрицательные (пренебрежение, склон-

ность наказывать, использование страха для контроля над поведением) чаще всего имели место с самой слабой дочерью - Эстер. Интенсивность контактов между самими близнецами показывает ту же картину: двое более сильных общаются друг с другом, предоставляя более слабым самим себе.

Большую роль в развитии девочек, сыграли такие факторы, как поддержка со стороны отца и матери и способность устанавливать контакты с внешним миром. Документация, бесконечно более богатая, чем то, что можно представить здесь, показывает, какому давлению в процессе развития однородного психического заболевания подвергалась общая генетическая предрасположенность девочек со стороны иногда сходных, но преимущественно различных влияний окружения. Этот случай может помочь читателю отчетливо представить себе те особые аспекты человеческого поведения, которые связаны с абстрактными терминами, используемыми для описания генетических изменений и изменений окружающей среды или взаимодействия между генотипом и средой.

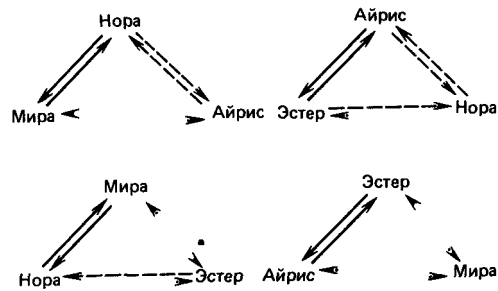


Рис. 8.17, 8.18 Интенсивность социальных контактов между четырьмя близнецами Лжениян [2183]

8.2.2. Хромосомные aberrации и психические расстройства

Обсуждавшиеся в разд. 8.2.1 исследования были проведены с использованием классических методов сравнения между

близнецами и другими родственниками. В таких исследованиях влияние генетических факторов и окружающей среды можно дифференцировать с трудом и всегда неоднозначно даже в ситуации, когда близнецы воспитывались врозь или когда изучали приемных детей. Генетический анализ проводится на фенотипическом статистическом уровне; нельзя определить действие отдельных генов, остаются не выясненными биологические механизмы генетической изменчивости, которая служит причиной отклонений в поведении. Этот подход можно сравнить с попыткой понять работу часов путем статистического исследования движений их стрелок [2039]. Чтобы разрешить загадку работы часов, нужно открыть их и исследовать часовой механизм. Как можно это сделать?

Хромосомные aberrации у человека и поведение: возможности и ограничения. У больных с хромосомными aberrациями среди многих прочих дефектов (разд. 2.2.2) обычно выявляются отклонения в поведении, которые могут носить умеренный или тяжелый характер и затрагивать всех носителей aberrаций или только некоторых из них. Такие больные предоставляют уникальную возможность связать аномалии поведения с установленной независимым образом, бесспорной и четко определенной причиной. При нынешнем состоянии наших знаний более тонкий анализ, к сожалению, невозможен. Хромосомные aberrации влияют на эмбриональное развитие множественными и плохо определенными путями. Эти влияния нельзя отнести к функциональным аномалиям единичных генов; наиболее вероятным объяснением является нарушение регуляторных процессов. К сожалению, эта фраза мало о чем говорит, потому что регуляторные механизмы остаются в значительной степени неизвестными (разд. 4.7). Есть надежда, что, как только регуляторные механизмы и способы их нарушения при хромосомных aberrациях станут лучше известны, мы сможем тщательнее разобраться в поведенческих аномалиях, вызываемых ими [2205]. Пока это не произошло, можно поработать на промежуточных уровнях. Например, мож-

но изучить влияние на поведение изменений в морфологии мозга, эндокринных отклонений и более опосредованных социальных и психологических факторов.

8.2.2.1. Аутосомные aberrации

Синдром Дауна. Большинство несбалансированных аутосомных aberrаций приводит к множественным и тяжелым порокам развития (разд. 2.2.2), которые затрагивают также мозг, вызывая тяжелую умственную отсталость. Синдром Дауна - наиболее распространенная аномалия этого типа, регистрируемая сразу после рождения ребенка. IQ лиц с синдромом Дауна находится в пределах 20-60. Среднее значение IQ составляет 40-50. Многих больных можно научить читать и писать, но лишь единицы в состоянии как-то приспособиться к социальным взаимодействиям; подавляющее большинство неспособно жить самостоятельно.

В целом, по-видимому, нет различий между профилями интеллекта, выявляемыми по тестам у лиц с синдромом Дауна, и у других индивидов с сопоставимой степенью умственной отсталости. Синдром Дауна не приводит к каким-либо особым дефектам, например, в лингвистических способностях, психомоторной координации, скорости восприятия или пространственной ориентации [2027]. В 1962 г. Пенроуз [2157] описал этих больных как «бодрых и дружелюбных людей. Можно констатировать, что способность к подражанию, память на людей, музыку и сложные ситуации сильно превосходят у них прочие способности». Взрослые больные, однако, иногда бывают довольно мрачными и замкнутыми, кроме того, по мере взросления интеллектуальные способности часто снижаются [2106]. Один из больных - сын учителей - сумел написать автобиографию [2077], которая представляет интерес для понимания внутреннего мира таких людей. Некоторые ситуации описаны весьма живо и даже с определенным чувством юмора, но малейшие попытки к абстрагированию отсутствуют. Отец в его двух социальных ролях - отца и учителя - не

идентифицируется у больного как одно и то же лицо.

Социальные проблемы. Люди с синдромом Дауна живут теперь дольше, чем в те времена, когда нельзя было лечить инфекционные заболевания. Многие из них достигают зрелого возраста, и их нужно приучить к определенной самостоятельности. Если предоставляется возможность выбрать партнера другого пола, они могут даже развивать стабильные и удовлетворяющие друг друга отношения.

8.2.2.2. Аберрации X-хромосомы

Численные и структурные аберрации X и Y хромосом обычно приводят к намного более мягким нарушениям эмбрионального развития, чем аберрации аутосом (разд. 2.2.3). Многие соматические отклонения, выявляемые при этих синдромах, связаны с аномальным половым развитием. Расстройства психики не столь тяжелы и иногда могут иметь особый характер.

Синдром Клайнфельтера. Стандартный для синдрома Клайнфельтера кариотип-XXY; иногда встречаются другие кариотипы, возможен и мозаицизм (разд. 2.2.3.1). Взрослые больные в среднем примерно на 6 сантиметров выше, чем их нормальные братья, главным образом за счет большей длины ног. Эту аномалию роста можно заметить уже в детстве; в периоде половой зрелости становится очевидным недоразвитие половых органов: яички имеют небольшие размеры, и больные бесплодны в результате аспермии. Они способны, однако, осуществлять половой акт. Многие патопсихологические симптомы у таких больных можно объяснить уменьшенной продукцией андрогенов, которые необ-

ходимы для нормального развития специфической психики у мужчин.

Больные могут демонстрировать немного сниженный интеллект, при этом особые трудности у них связаны с обучением чтению и письму. Часто они обладают пониженной жизнеспособностью и способностью устанавливать социальные контакты. В табл. 8.11 приведены некоторые данные значения IQ у больных с синдромом Клайнфельтера и лиц с другими аномалиями половых хромосом. Среднее значение сдвинуто ниже нормы; данные для случайно взятых пробандов находятся в пределах 88-96. Однако нередко встречаются значения IQ и выше нормы. С другой стороны, известно, что больных с синдромом Клайнфельтера чаще выявляют среди лиц с умственным развитием немного ниже нормального. В литературе отсутствуют сообщения, однозначно свидетельствующие о наличии хорошо отграниченного, специфического дефекта умственных способностей у мужчин с синдромом Клайнфельтера. Согласно одной из работ, у 7 из 30 таких больных наблюдалась тяжелая дислексия, а у 3 других были обнаружены остаточные признаки дислексии [235].

Трудности в школе у мальчиков с генотипом XXY встречаются чаще, чем можно ожидать по их интеллектуальным способностям. Причины этого, как правило, поведенческие. Взрослые больные заняты обычно неквалифицированным трудом; были сообщения и о больших профес-

Таблица 8.11. IQ у пациентов с аномальным количеством половых хромосом [121]

IQ	XXY	XXX	XXXX	XXYY	XXYY	XXX	XXXX, XXXXX
19	—	1	4	—	—	1	—
20-39	-	1	16	-	4	4	1
40-59	5	5	6	1	12	16	7
60-79	32	5	3	10	8	14	5
80-99	23	-	-	8	2	1	2
100-119	12	-	-	1	1	-	1
120-	—	—	—	—	—	—	—
Всего	72	12	29	20	27	36	16

сиональных успехах, однако эти случаи, по-видимому, представляют собой исключения.

Сообщения психиатров о личностных характеристиках больных с синдромом Клайнфельтера говорят о ряде отклонений от нормы [235]. Есть даже мнение, что все больные ненормальны в том или другом отношении. Поведение мужчин с синдромом Клайнфельтера некоторые описывают как пассивно-агрессивное, замкнутое, самопогруженное и инфантильное, однако часть ученых характеризует таких больных как спокойных, законопослушных граждан, не привлекающих к себе внимания.

Состояние 32 больных юношеского возраста и 52 взрослых, не находившихся в психиатрических учреждениях, можно описать следующим образом: как правило, у них имеют место эрекции, эякуляции и мастурбации; иногда присутствует интерес к женщинам. Довольно часто наблюдаются сексуальные грезы, в то время как реальные сношения редки. Либи́до в большинстве случаев понижено и может отсутствовать полностью, но иногда либи́до нормальное. Если половая активность присутствует, она обычно рано затухает-примерно в возрасте около 40 лет. С другой стороны, многие больные живут в стабильном браке.

Типичный больной с синдромом Клайнфельтера-несчастный, по-видимому, человек, с трудом справляющийся с требованиями жизни; его способность устанавливать нормальные социальные и половые отношения снижена. Иногда он выражает протест против этой ситуации вспышками агрессии. Неудивительно поэтому, что больные чаще обнаруживаются среди правонарушителей, чем в общей популяции [2140; 2144; 2219]. Табл. 8.12 демонстрирует частоту их выявления в двух группах правонарушителей [2247]. Преступная деятельность не имеет специфического характера, однако из-за пониженного уровня интеллекта практически отсутствуют «интеллектуальные» преступления. В недавно проведенном исследовании на небольшом, но корректно собранном материале оказалось, что больные с синдромом Клайнфельтера среди правонарушителей встречаются не чаще, чем среди мужчин с нормальным

Таблица 8.12. Распространенность синдрома Клайнфельтера (ХХУ) среди лиц, содержащихся в тюрьмах и колониях для малолетних преступников

Автор	Вид учреждения	Распространенность
Тсубои, 1970 [2219]	Два учреждения для содержания правонарушителей-психопатов (Дания)	5/480 $\approx 1\%$
Муркен, 1973 [2140]	Четыре учреждения для содержания преступников и агрессивных психопатов (Германия)	7/728 $\approx 1\%$

Обратите внимание на то, что частота синдрома в 7-10 раз выше, чем в общей популяции (см табл 5 1)

кариотипом ХУ, характеризующихся аналогичным уровнем интеллекта и образования [2247].

Варианты синдрома Клайнфельтера. Варианты синдрома Клайнфельтера, характеризующиеся наличием более двух Х-хромосом или более одной Y, были рассмотрены в разд. 2.2.3 2. Многие больные, описанные в литературе, обследовались в учреждениях для умственно отсталых лиц. В табл. 8.11 приведены некоторые данные по IQ: степень тяжести умственной отсталости пропорциональна увеличению числа Х-хромосом. Данные о психических отклонениях у больных с мозаичным вариантом весьма скудны. По-видимому, заметных отличий по сравнению с носителями стандартного кариотипа в этих случаях нет.

Лечение и профилактика. Терапия с помощью мужских половых гормонов приводит к увеличению потенции и повышению либи́до [235]. Благоприятное психологическое действие, возможно, обусловлено увеличением потенции, но не исключено также прямое действие гормонов на функции мозга. Почти исчезают симптомы, которые можно охарактеризовать как «климактерические» - плохое настроение, нервозность и психастения. Однако в некоторых случаях гормональная терапия усиливает беспокойство и агрессивные наклонности. Когда личность многие годы развивалась в столь ненормальных внутренних условиях, прос-

Таблица 8.13. Распределение IQ у 72 пациенток с синдромом Тернера [235]

IQ	<51	51–70	71–90	91–110	111–130
Количество пациенток	3	19	28	14	8

тая серия инъекций гормонов не может нормализовать длительно вырабатывавшиеся психологические и социальные характеристики. Во многих случаях может принести пользу сочетаемая с лечением психотерапия. Психиатр или психотерапевт, наталкивающийся на больного с описанным психопатологическим синдромом, должен учитывать возможность наличия у него синдрома Клайнфельтера и исключить ее с помощью исследования хромосом.

Синдром Тернера. Результаты клинического обследования и анализа хромосом описаны в разд. 2.2.3.2; стандартная форма имеет кариотип XO, однако наблюдается много структурных вариаций и мозаицизм. В табл. 8.13 в качестве примера представлено распределение IQ у 72 больных с этим синдромом. Такие девочки часто хорошо успевают в школе [235]. Из 126 женщин с синдромом Тернера, о которых сообщается в одной из работ, 2 получили университетское образование, 10 закончили европейские школы, аналогичные американской средней школе, 93 посещали начальную школу (при этом у 21 из них были трудности в учебе) и 21 посещала специальную школу для умственно отсталых. Расхождение между количественной оценкой интеллекта и школьными успехами можно объяснить разными причинами:

- а) распределение IQ в табл. 8.13 может быть не совсем объективно, если в каких-то случаях психологическое обследование было спровоцировано впечатлением о сниженном интеллекте;
- б) больные с синдромом Тернера-спокойные, маленькие девочки, они прилежны и хорошо себя ведут. Это может заставлять учителей переоценивать их интеллект и школьные успехи. Облик таких больных следует сопоставить с обликом

больных с синдромом Клайнфельтера, имеющих тот же IQ: это несколько вялые мальчики выше среднего роста, необщительные и угрюмые, не слишком прилежные и склонные к периодическим вспышкам агрессивности; в) кроме того, интеллектуальные способности больных с синдромом Тернера развиваются неодинаково, о чем речь пойдет ниже.

Дефекты интеллекта при синдроме Тернера. У 20 больных с синдромом Тернера (возраст от 5,8 до 30,9 лет, средний возраст 15,9 лет) Шаффер [2193] выявил расхождение между показателями IQ, определяемыми по вербальной и невербальной частям шкалы интеллекта для взрослых и детей Векслера. Способности, определяемые по вербальной части, находились в пределах нормы, а выполнение действий было ухудшено.

Можно полагать, что недостатки, выявляемые тестами, имеют соответствующие аналоги в повседневной жизни. Почти все без исключения испытуемые говорили, что им было трудно понимать математику, особенно алгебру. Одна девочка чрезвычайно плохо чувствовала направление и поэтому часто терялась. Для другой уборка кухонной посуды представляла собой тщательно разработанный ритуал, и любое отклонение в этой процедуре приводило ее в полное замешательство.

Шаффер указал на сходство этих результатов с теми, которые часто получаются в случаях определенного рода органических поражений мозга. Наличие особого дефекта впоследствии было подтверждено [1995; 2133; 2134; 235]. Больные плохо справляются с заданиями, связанными с восприятием пространственной организации (составление композиций из кубиков, сборка предметов; рис. 8.19). Может присутствовать также нарушение счета, но, как правило, не слишком тяжелое. Пространственная слепота приводит также к трудностям в различении правого и левого направлений. Больные, например, очень плохо выполняют тест с дорожной картой, который требует ориентации в правых и левых поворотах (рис. 8.20 [1996]). Мани [2133] предположил наличие у больных функционального

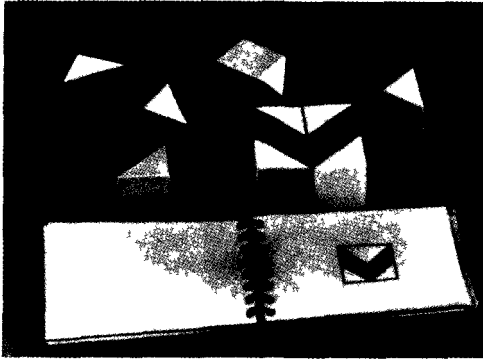


Рис. 8.19. Конструкция из кубиков, один из тестов шкалы Векслера для исследования интеллекта

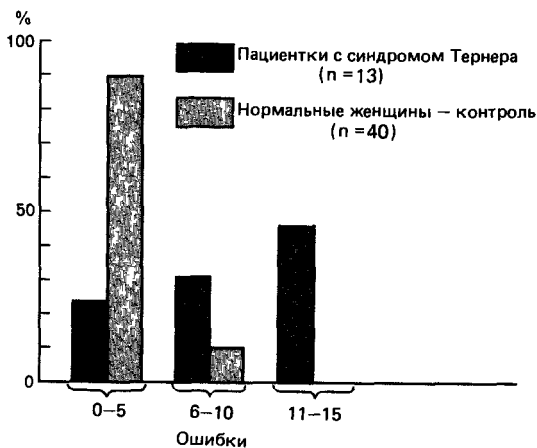


Рис. 8.20. Тест с дорожной картой; число ошибок в группе из 13 пациенток (левые столбики) с синдромом Тернера по сравнению с группой из 40 медсестер (правые столбики) [2193].

дефекта в теменной доле, связанного в большей мере с недоминантным полушарием. Другими часто описываемыми симптомами являются общая задержка психического развития и инфантильность психики у взрослых. Интересы больных часто ограничены банальнейшими вещами; в своих социальных взаимоотношениях они играют подчиненную роль. Среди более развитых больных описана компенсирующая активность, направленная преимущественно на спорт и учебу. Антисоциальное поведение отсутствует или слабо выражено в противоположность больным с ХХУ и ХYY. Сек-

суальные влечения обычно недоразвиты; однако больные часто состоят в браке. В общем и целом они, по-видимому, больше страдают из-за своего малого роста, чем от сексуального недоразвития. Лечение эстрогенами обычно приводит к лучшему развитию вторичных половых признаков, появлению менструальных выделений и в некоторых случаях к повышению сексуальной активности. Оно, однако, не влияет на пространственную слепоту; прочие влияния на свойства личности имеют сомнительный или во всяком случае несистематический характер.

Синдром утроенной X-хромосомы (синдром трипло-X). Этот синдром описан в разд. 2.2.3.1. Многие женщины с кариотипом XXX нормально развиты и имеют детей. У 12 из 119 описанных в литературе больных были эпилептические припадки; в госпитале для больных эпилепсией две пациентки из 209 имели кариотип XXX [2075]. Их интеллект значительно ниже среднего (табл. 8.11); они чаще встречаются в учреждениях для умственно отсталых, чем в общей популяции. Соматические симптомы лишь изредка дают повод для медицинского обследования, и многие из описанных больных были выявлены при проверке контингента психиатрических учреждений. Нельзя точно определить, насколько XXX-кариотип повышает предрасположенность к психозам, но, по оценкам некоторых авторов, частота шизофреноподобных психозов может увеличиваться втрое [2164]. Недавно во многих странах были проведены исследования хромосом у новорожденных, которые показали, что частота появления XXX-кариотипа составляет примерно 1:1000 рождений. Вот почему исследование индивидов с XXX-кариотипом крайне необходимо.

Отклонения в ЭЭГ. Среди женщин с XXX эпилепсия встречается, по-видимому, намного чаще, чем в общей популяции. Возможно, это справедливо и для мужчин с ХХУ. Отклонения от нормы в ЭЭГ часто описывались у ряда больных с тремя синдромами - XXX, ХХУ и ХО. ЭЭГ одного и того же больного, регистрируемая в

разное время, может изменяться от нормальной до аномальной. Отклонения от нормы носят обычно диффузный характер. Сходный характер ЭЭГ часто находят у индивидов с расстройствами поведения, особенно при психопатии [235]. Однако большинство исследований было проведено на больных, содержащихся в различных заведениях, и на других не вполне случайно подобранных группах. Следовательно, все эти описания следует рассматривать как предварительные.

5.2.2.3. Синдром ХУУ

Соматические симптомы. Этот синдром цитогенетически описан в разд. 2.2.3. Средний рост больных с генотипом ХУУ заметно выше среднего в популяции, из которой они происходят. Многие из них имеют нормальное половое развитие и способны иметь детей. Распределение IQ сдвинуто к более низким значениям; некоторые больные показывают средний уровень интеллекта, но среднее значение IQ находится в пределах 80-88 (табл. 8.12).

Более высокая распространенность среди преступников. Синдром ХУУ приобрел широкую известность после того, как Джейкобе в 1965 г. провел обследование лиц со сниженным интеллектом, находящихся под наблюдением в специальном учреждении вследствие их «опасной склонности к насилию и преступлениям» [394]. 12 из 196 пробандов имели аномальный кариотип; семь-ХУУ и один -ХХ Y Y, т.е. частота намного превышала ожидаемую. Вскоре эти результаты были подтверждены рядом других авторов при обследовании лиц со сниженным интеллектом и агрессивным поведением (главным образом мужчин особо высокого роста). На основании полученных данных был сделан вывод о том, что антисоциальное поведение мужчин с генотипом ХУУ обусловлено присутствием дополнительной Y-хромосомы. Объяснение представлялось простым. Известно, что мужчины более агрессивны, чем женщины, при этом у мужчин есть одна Y-хромосома, а у женщин ее нет. Можно предположить, что если в генотипе две Y-хромосомы,

такой «супермужчина» будет вдвое агрессивнее нормального и сможет совершить акт насилия.

Примерно в то же самое время некто Р. Спек совершил убийство восьми медсестер в Чикаго, и на основании его физических данных (высокий рост, прыщи на лице, умеренной степени умственная отсталость) было высказано предположение о том, что он является носителем ХУУ-кариотипа. (В действительности его кариотип оказался нормальным [2005].)

Родилась идея о «хромосоме убийцы». В обществе начались дискуссии о том, «можно ли ограничивать свободу лиц с ХУУ-кариотипом до того, как они преступили закон. Ведь эти лица представляют собой постоянную угрозу, поскольку в любой момент они могут столкнуться с ситуацией, в которой не смогут управлять своим поведением». В тот же период времени во время суда над Дэниелем Хьюгоном, совершившим убийство проститутки в Париже, адвокат защиты заявил, что его клиент не должен отвечать перед законом за свой поступок, потому что он обладает лишней Y-хромосомой. Убийце вынесли менее строгий приговор, чем полагалось. Вслед за этим последовали и другие сходные случаи.

Постепенно ученые пришли к осознанию необходимости ответа на следующий вопрос: а как часто встречается кариотип ХУУ в общей популяции не привлекавшихся к суду лиц? Соответствующие исследования выявили среди новорожденных мужского пола частоту около 1:1100, сходную с частотой синдрома Клайнфельтера (разд. 5.1.2). Хотя данные о распространенности кариотипа ХУУ в популяции взрослых мужчин до настоящего времени отсутствуют, логично предположить, что соответствующие частоты не слишком сильно отличаются от наблюдаемых при рождении, поскольку избирательная смертность носителей этого кариотипа маловероятна. Отсюда следует, что подавляющее большинство мужчин, имеющих дополнительную Y-хромосому, не входят в конфликт с законом. Другой вопрос состоял в том, присущ ли преступлениям, совершенным носителями, определенный характер, точ-

нее, преобладают ли среди них акты насилия и, как предполагали, сексуальной агрессии. Этого не наблюдалось: характер преступлений был таким же, как у правонарушителей с аналогичной степенью недостаточности интеллекта и, в частности, у мужчин с синдромом Клайнфельтера [2005; 2140; 2219]. Наиболее часто встречались преступления против права собственности, а так называемые интеллектуальные преступления отсутствовали, вероятно, вследствие низкого среднего уровня интеллекта пробандов. Эти данные разрушили образ свирепого «супермужчины». Более того, оказалось, что заключенные с кариотипом ХУУ часто более дружелюбны, чем другие правонарушители, и имеют в среднем лучшие отношения с тюремной администрацией [2210]. Были проведены многие психологические и психиатрические исследования. Различаясь в деталях, в целом они рисовали облик, не отличающийся от облика других обитателей того же заведения, имеющих нормальный набор хромосом и сходный уровень интеллекта.

Все эти результаты говорили о необходимости другого объяснения факта более высокой частоты пробандов с ХУУ-кариотипом среди правонарушителей, особенно в тех заведениях, где заключены преступники, страдающие умственным недоразвитием, психопатией и отклонениями в поведении.

Дисфункция интеллекта или просто рост? Проведено много исследований правонарушителей. Обычно их средний IQ ниже нормы. Люди с интеллектом ниже нормы чаще вовлекаются в преступную деятельность или имеют большую вероятность быть разоблаченными в ходе следствия. Они не могут привлечь к своей защите хорошего адвоката и потому имеют более низкие шансы избежать тюремного заключения. Не является ли предположительно более высокая частота преступлений среди мужчин с ХУУ-кариотипом лишь следствием сниженного среднего уровня их интеллекта?

Представляется также вероятным, что на частоту задержаний таких мужчин влияет их рост. Огромный и сильный

человек может возбуждать у многих судей или присяжных желание поскорее посадить его в тюрьму в интересах безопасности окружающих.

Исследования на случайно подобранных группах. Для того чтобы установить действительные пределы вариаций в фенотипическом проявлении, для того чтобы определить характер взаимодействия между кариотипом и преступным поведением и для того чтобы исследовать влияние социоэкономических факторов и образования на эти процессы, нужны были исследования на случайно подобранном материале.

1. При кариологическом скрининге новорожденных (разд. 5.1.2.1) выявлено значительное число мальчиков с ХУУ-кариотипом. Тщательное наблюдение за их развитием должно обеспечить в конце концов наиболее достоверную информацию. В такого рода исследованиях уже получены интересные сведения, которые будут обсуждаться ниже.

2. Теоретически ответы на наши вопросы могли бы дать одновременное исследование хромосом и оценка поведения в достаточно большой и случайным образом сформированной выборке взрослых мужчин. Принимая во внимание частоту кариотипа при рождении (1:1100), такое исследование потребовало бы обследования чрезвычайно большой группы людей.

Однако мужчины с ХУУ-кариотипом выделяются своим ростом. Следовательно, большинство из них будет находиться в верхней области диапазона величин роста, что облегчает отбор.

Такого рода исследование было проведено в Дании [2247]. Базовая популяция, из которой отбиралась исследуемая группа, состояла из всех датских граждан мужского пола, рожденных между 1 января 1944 года и 31 декабря 1947 года женщинами, постоянно проживавшими в Копенгагене. Таких мужчин оказалось 31437. Их адреса были установлены по Национальной описи населения Дании. Когда исследование начиналось, этим мужчинам было по крайней мере 26 лет; отделы вербовки военнослужащих обеспечили информацию о

росте 28884 мужчин; остальные либо умерли, либо эмигрировали, либо были недоступны по другим причинам. При формировании группы высоких мужчин, которых предполагалось исследовать на аномалии половых хромосом, было проведено усечение выборки за счет тех, кто ниже 184 см; получившаяся в результате группа состояла из 4591 человека. После общей предварительной подготовки населения с помощью средств массовой информации с этими мужчинами установили связь и взяли, когда это оказалось возможно, мазок из ротовой полости для выявления X- и Y-хроматина (разд. 2.1.2.3) и кровь для определения кариотипа. Исследователям удалось заручиться согласием 4139 мужчин (90,8% из отобранных); остальные отказались от сотрудничества, эмигрировали или не были найдены.

Для группы в целом имелись, хотя и ограниченные, но вполне надежные данные об относящихся к делу характеристиках поведения: привлечение к уголовной ответственности регистрировалось в полиции; отделы вербовки на военную службу проверяют познавательные (когнитивные) способности всех новобранцев с помощью так называемого ВРР-теста. Этот тест охватывает лишь ограниченное число когнитивных характеристик. В качестве дополнительного показателя развития интел-

лекта был использован уровень образования. Для этого подсчитывали число выдержанных школьных экзаменов, которые проводятся в Дании в конце 9-, 10- и 13-го года обучения. Показатель получали простым подсчетом числа выдержанных экзаменов.

Результаты исследования. В обследованной группе было обнаружено 12 носителей ХYY-набора и 16 носителей набора ХХY. Поиск, проведенный по карточкам уголовных преступников, показал, что 5 из 12 индивидов ХYY (41,7%), 3 из 16 мужчин ХХY (18,8%) и 9,3% обладателей нормального генотипа были осуждены по одному или большему числу уголовных преступлений (табл. 8.14). Различия между ХYY и ХY статистически значимо; различия между ХХY и ХY недостоверно. Обе группы лиц с aberrантным кариотипом (ХYY и ХХY) продемонстрировали существенно сниженные показатели интеллектуального развития, несмотря на то что социоэкономический статус их родителей не отличался от такого в контрольной группе.

Были исследованы три предположения относительно связи переменных, отражающих взаимоотношения между aberrантным кариотипом и преступностью: является ли агрессивность тем фактором, который приводит этих людей к конфликту с законом, является ли этим фактором сниженный

Таблица 8.14. Доля преступников и средние значения основных переменных среди мужчин с кариотипами ХY, ХYY и ХХY. Уровни значимости определены по отношению к контрольной группе (ХY) с использованием двустороннего критерия. Для оценки преступности применяли биномиальный критерий, для всех других переменных - критерий *t* [2247]

Группа	Преступники		Проверка при отборе в армию			Образовательный индекс ¹⁾			СЭС ²⁾ родителей		
	Доля, %	N	среднее	SD	N	среднее	SD	N	среднее	SD	N
ХY	9,3	4096	43,7	11,4	3759	1,55	1,18	4084	3,7	1,7	4058
ХYY	41,7 ³⁾	12	29,7 ⁴⁾	8,2	12	0,58 ³⁾	0,86	12	3,2	1,5	12
ХХY	18,8	16	28,4 ⁴⁾	14,1	16	0,81 ³⁾	0,88	16	4,2	1,8	16

¹⁾ Относится к уровню образования, полученного при успешном посещении школы определенного типа (максимум – 3)

²⁾ Социоэкономический статус.

³⁾ *P* < 0,01.

⁴⁾ *P* < 0,001.

⁵⁾ *P* < 0,05.

SD – стандартное отклонение; N – количество мужчин.

уровень интеллекта или просто высокий рост. Ответ на первый вопрос дал анализ характера преступлений, совершенных пятью осужденными с ХУУ-кариотипом. Только один из них совершил нападение на человека. Остальные преступники обвинялись в воровстве, поджоге, краже со взломом, сводничестве. Все меры наказания, за одним исключением, были достаточно мягкими, соответствующими мелким преступлениям. Упомянувшееся нападение было исключительным происшествием в долгой уголовной карьере единственного мужчины, которого можно отнести к «типичным» преступникам. Диапазон преступлений, совершенных тремя обладателями кариотипа ХХУ, не отличался от контрольного. Таким образом, у мужчин с набором половых хромосом ХХУ и ХУУ характер совершенных преступлений был сходен с характером преступлений в контрольной популяции.

Несмотря на небольшой размер выборки ХУУ, эти данные в совокупности с упоминавшимися выше позволяют сделать заключение, что предположение об агрессивности мужчин с таким генотипом является скорее всего ложным. Служат ли причиной повышенной склонности пробандов к правонарушениям их сниженные интеллектуальные способности?

Установлено, что мужчины из контрольной группы с нормальным кариотипом ХУ, не связанные с преступлениями, имеют интеллектуальный показатель (иной чем IQ), равный 44,5, в то же время у совершивших одно или более преступлений он составляет 35,5. Сходная тенденция обнаружена для показателя уровня образования (1,62 для не совершавших преступлений, 0,74-для преступников). Может ли высокая доля преступников среди мужчин с ХУУ и ХХУ целиком объясняться дисфункцией интеллекта? Чтобы ответить на этот вопрос, выборку мужчин с аномальным генотипом по половым хромосомам сравнили с контрольной группой после предварительной статистической коррекции основных переменных, таких, как интеллектуальные функции, социэкономический статус родителей и рост. На первом этапе определили вероятность, с которой муж-

чина с ХУ-кариотипом и определенным значением основных переменных может оказаться преступником; затем для каждого мужчины ХУУ и ХХУ подсчитали вероятность, с которой он мог бы стать преступником, если бы он имел ХУ-набор и те же значения основных переменных; на третьем этапе наблюдаемую частоту преступников в группе пробандов сопоставили с предсказанной на предыдущем этапе. Этот анализ показал следующее:

1. Некоторая доля различий в преступности между группами с ХУУ и ХУ объясняется основными переменными, т.е. сниженным интеллектом и социэкономическим статусом родителей. Однако даже после выравнивания этих факторов степень преступности среди носителей ХУУ остается повышенной. Различие достоверно с уровнем значимости 5%.
2. После выравнивания основных переменных между носителями ХХУ и контрольной группой ХУ значимых отличий в преступности не выявлено.

Итак, интеллект можно считать важной переменной, опосредующей взаимодействие между aberrантным кариотипом ХУУ и повышенной склонностью к криминальному поведению. Однако полностью это поведение таким способом объяснить нельзя. Можно предположить, что использованные показатели (ВРР-тест и показатель образования) неполно отражали дефект познавательных способностей или что здесь вносил свой вклад дополнительный «личностный» фактор. Последнее мы считаем более вероятным; точно ответить на этот вопрос поможет психологическое исследование пробандов ХУУ, не отбавившихся по особым признакам. Отклонения от нормы в ЭЭГ у таких групп больных ХУУ указывают на наличие «органического» компонента расстройства.

Итак, мы с уверенностью можем отвергнуть гипотезу об агрессивности; предположение о том, что рост увеличивает мужчинам ХУУ вероятность быть осужденными тоже не удалось подтвердить. Оказалось, что пробанды с ХУУ без криминального прошлого даже немного выше, чем правонарушители.

Это исследование в совокупности со

многими другими работами приводит к следующим заключениям:

- а) мужчины с ХУУ-набором половых хромосом относительно чаще, чем нормальные (ХУ) индивиды, проявляют антисоциальное поведение и входят в конфликт с законом;
- б) часть этого риска, вероятно, определяется нарушением интеллектуальных функций;
- в) многие мужчины с генотипом ХУУ, по-видимому, страдают дополнительными, более специфичными нарушениями личностных характеристик, которые мешают им приспособиться к социальному окружению. Возможно, что осуждение за совершенное преступление является только «верхушкой айсберга»; трудности социальной адаптации, не приводящие к конфликту с законом, могут быть распространены намного шире.

Вывод о том, что мужчины ХУУ отличаются психологически, подтверждается исследованием, проведенным с помощью двойного слепого метода на семи случайно отобранных из одной и той же популяции молодых людей с генотипом ХУУ и 28 нормальных мужчинах [2148]. Их можно было отличить друг от друга на основании психологических данных. Изучение 14 мужчин ХУУ (в дополнение к ранее исследованным) с помощью ряда психологических тестов (тест Роршаха; тематико-ассоциативный тест; интервью) обнаружило повышенную импульсивность при эмоциональной стимуляции, преобладание реакций, сопровождающихся немедленным вознаграждением, и неуправляемость эмоций. У некоторых пробандов эта неустойчивость сдерживалась жестким самоконтролем. Защитные механизмы против тревоги были слабыми, представление о себе - неразвитым, фрагментированным и часто инфантильным. Такие личностные характеристики могли, конечно, составить основу повышенной вероятности антисоциального поведения. В противоположность большинству других работ средний IQ в этом случае не был ниже нормы.

Исследование ЭЭГ у восьми мужчин с генотипом ХУУ (из описанной выше датской

работы) обнаружило, что замедленный альфаритм в состоянии спокойного бодрствования является, по-видимому, довольно постоянной характеристикой этой группы. Частотный максимум в альфа-диапазоне у этих лиц был ниже частотного минимума у 16 контрольных испытуемых с ХУ [2234a]. Эти данные в совокупности с рядом других приводят к предположению (очень общего плана) о том, что у некоторых мужчин с ХУУ поведенческие проблемы отчасти связаны с «нервными факторами» [2076].

Социальные и терапевтические последствия. Данные показывают, что юридические санкции, направленные на предотвращение преступлений мужчинами с дополнительной Y-хромосомой, совершенно излишни. И все же проблемы остаются. Если ХУУ-статус выявлен у новорожденного, следует ли сообщать об этом родителям? Принимая во внимание широкую известность, которой пользуется гипотеза, не может ли такая информация обрести силу пророчества в том смысле, что родители начнут по-другому обращаться со своим сыном, и это может усугубить его склонность к аномальному поведению? Мы за то, чтобы давать полную информацию; однако сообщение фактов родителям требует особой осторожности и должно проводиться в такой форме, чтобы свести к минимуму неприятные последствия. Родителям надо дать понять, что их ребенку понадобится большая помощь во время обучения, но если обеспечить ему хорошую обстановку и окружить заботой, он сможет нормально приспособиться к жизни в обществе. Какое-либо эффективное соматическое лечение отсутствует; уровень андрогенов в крови имеет нормальное среднее значение и несколько большую, чем в норме, дисперсию.

Программа, реализующаяся в настоящее время в Дании, показывает, как могли бы быть решены многие из этих проблем [2146; 2147]. Работа началась с исследования хромосом у 11 148 новорожденных (разд. 5.1.2.1). В этой выборке было обнаружено 25 случаев анеуплоидии, включающей половые хромосомы. Так же, как в исследовании 1981 г. [2147], пациенты были под наблюдением до 7-10 лет. За это время их четыре раза обследовали. Результаты сопоставили с соответствующими данными по их сибсам и с двумя большими по размеру груп-

пами датских детей. В выборке оказалось 8 мальчиков с синдромом Клайнфельтера (включая двух мозаиков); 5 с ХУУ-кариотипом (1 мозаик); 7 девочек с набором трипло-Х; 4 девочки и 1 мальчик с дополнительной клеточной линией 45ХО.

Родителям 23 детей этой группы сообщили об аномалии, когда их дети достигли 1-2 лет; родители остальных детей узнали об этом, когда детям было уже 3 и 5 лет соответственно. Специальное внимание при обследовании уделяли двигательной координации, интеллекту, психологическим аспектам дисфункции мозга, школьной успеваемости и поведению. Дети проявили небольшие, но явные отклонения от нормального поведения в младенчестве. Например, матери каждого из 16 детей говорили, что в первые 12-18 месяцев ребенок был спокойным и не доставлял особенных хлопот, много спал - намного больше, чем сибсы или другие дети. В более поздний период у многих детей с дополнительными Х- и Y-хромосомами, особенно у девочек с XXX, была обнаружена плохая координация движений. По мнению авторов, «неуклюжесть многих из этих детей..., наиболее вероятно, будет усугублять их склонность к самоизоляции..., было бы желательно стимулировать улучшение общей двигательной функции с помощью занятий гимнастикой и другими видами спорта. Уменьшение тонкой двигательной координации может вызывать трудности при письме..., учителям следует обратить особое внимание также на этот момент».

Снижение уровня интеллекта по вербальным показателям наблюдалось у девочек с тремя Х-хромосомами, у мальчиков с ХХУ- и в меньшей степени с ХУУ-кариотипом. Задержка умственного развития сказывалась на школьной успеваемости; кроме того, учителя отмечали более низкий уровень активности, выносливости и уверенности в себе этих детей. По мнению педагогов, дети с лишними Х- и Y-хромосомами нуждаются в особом поощрении и поддержке во время обучения чтению и письму. «Детей следует поощрять к групповой активности в школе и вне ее, для того чтобы преодолеть проблемы в их взаимоотношениях с другими детьми. Это, возможно, усилит их уверенность в себе, их побуждения и активность, поможет им стать более независимыми». Андрогенную терапию мальчиков с ХХУ рекомендовали начинать с 12 лет. Терапевтические меры оказываются полезными, особенно при позитивном отношении родителей; было несколько случаев, когда пассивные дети с генотипом XXX или ХХУ, характеризующиеся задержанным развитием, продемонстрировали выраженное улучшение после соответствующего лечения [2170; 2171]. Об этом

обязательно следует сообщить будущим родителям, если пренатальное обследование выявляет aberrацию половых хромосом и супружеская пара обсуждает вопрос о прерывании беременности.

У нескольких исследованных девочек с ХО большой задержки в общем развитии не наблюдалось, но хорошо известная слабость пространственного восприятия (см. выше) выявлялась у них с помощью психологических тестов даже в детстве. Это было подтверждено и в другой работе на 24 пациентах в возрасте от 9 месяцев до 18 лет; кроме того, описаны некоторые трудности с кормлением и сном, в отдельных случаях имела место небольшая задержка развития двигательной активности. Однако во всех случаях девочки с генотипом ХО прекрасно умели общаться с людьми [2018].

Результаты исследований по психологическому развитию детей с гоносомной анеуплоидией (ХХУ, ХХХ, ХУУ), проведенных в Дании, подтверждаются выводами авторов из Эдинбурга и Колорадо [2174-2176].

Распространение пренатальной диагностики дает возможность родителям узнавать об аномалии по половым хромосомам у ребенка (ХУУ, ХХУ и ХХХ) до его рождения. Надо ли в этом случае прерывать беременность? Рекомендации со стороны генетиков не должны иметь директивного характера, решение может быть принято только родителями. Генетику-консультанту трудно и практически невозможно сохранить полную объективность в интерпретации данных, касающихся последствий таких аномалий. При теперешнем состоянии знаний некоторые родители без колебаний сохраняют беременность, в то время как другие предпочитают ее прервать.

Чему может научить история с синдромом ХУУ? Выявление удивительно высокой частоты мужчин с ХУУ среди определенных групп осужденных совпало с растущим беспокойством общественности относительно увеличения жестокости и насилия. В этой ситуации некоторые ученые, а также средства массовой информации повели себя неразумно. Преждевременные заключения и широкие обобщения делались на основании явно необъективных результатов. Основной причиной для такого рода неверных выводов, возможно, являлось то,

что первоначально над проблемой ХУУ работали цитогенетики, а их опыт говорил о довольно простой связи между причиной (аномалия кариотипа) и следствием (определенный фенотип). Эта тенденция играла на руку тем, кто предпочитал сложным объяснениям упрощенные толкования. Хотя мы не считаем биометрический анализ сложных фенотипических взаимоотношений полностью адекватным, чтобы оценить влияние какого-либо генетического механизма на фенотип, необходимы совместные усилия общественных наук, эпидемиологии и статистики.

Хромосомные aberrации и поведение: некоторые общие выводы. Хромосомные aberrации, особенно те, которые затрагивают X- и Y-хромосомы, дают нам пример того, как могут взаимодействовать генетическая изменчивость и среда в формировании психологического фенотипа; они указывают также, какие промежуточные переменные следует рассматривать: аномалии в физиологии или биохимии мозга и в эндокринной системе. Анализ aberrации половых хромосом позволил разработать стратегию исследования: необходимо сначала установить вариант генотипа, затем исследовать его влияние на фенотип, учитывая попутно внутри- и межиндивидуальные различия, связанные со средой. Эта стратегия диаметрально противоположна обычному подходу, который начинается с исследования фенотипа. Она уже привела к успеху при генетическом анализе мультифакториальных заболеваний (разд. 3.7). С другой стороны, еще недостаточно понятны нарушения в эмбриональном развитии и физиологии, вызываемые хромосомными aberrациями. Было бы большой удачей, если бы этот подход удалось применить при исследовании генетической изменчивости локусов отдельных генов с известными физиологическими механизмами.

Морфология мозга и хромосомные aberrации. Поскольку хромосомные aberrации часто приводят к снижению интеллектуальных функций и учащению поведенческих отклонений и поскольку ЭЭГ в случае этих расстройств указывает на аномалии в раз-

витии и созревании мозга, мы могли бы рассчитывать, что морфологические исследования предоставят нам данные относительно механизмов, с помощью которых такие aberrации повреждают функции мозга. Однако таких данных мало, хотя число подходящих для анализа эмбрионов увеличилось [2064] (прерывание беременности после выявления аномалий с помощью пренатальной диагностики). При исследовании 274 плодов и детей с трисомией по 13-, 18- и 21-й хромосомам и некоторыми другими aberrациями более чем в двух третях случаев больших нейropатологических изменений не нашли. Наиболее общими формами патологии оказались: недоразвитие передних отделов мозга

(голопрозэнцефалия/аринэнцефалия), оно характерно главным образом при трисомии 13, но обнаружено и в одном случае трисомии 18; дефекты мозолистого тела, их выявляют обычно при трисомии по хромосоме 18, но иногда даже при трисомии 13 и 21; нейроны, не занявшие своего нормального положения в период эмбрионального развития (гетеротопия и микродисплазия), обнаруживаются главным образом для трисомии 21, но их присутствие зафиксировано и в случае других aberrаций. Следует отметить, что такие аномалии встречаются с более низкой частотой у плодов и детей без каких-либо хромосомных aberrаций: например, приблизительно в одной трети случаев голопрозэнцефалии не было обнаружено никаких хромосомных aberrаций. Кроме того, гетеротопию нервных клеток мозжечка часто обнаруживают у новорожденных (главным образом недоношенных) с нормальным набором хромосом; с увеличением возраста она исчезает. Недавно была описана сложная форма гетеротопии нейронов коры, включающая изменение ориентации пирамидных клеток на 180° и отсутствие мозговых извилин, в случае частичной делеции/дупликации участка 17p [2004a]. Существуют отдельные сообщения о связи аномалий в строении мозга с aberrациями половых хромосом; например, о дисплазии коры, нарушении миграции клеток и задержке их созревания в случае 45XO [2009] или о нарушении организации извилин во фронтальных от-

делах коры мозга у двух пациентов с ХУУ [2001]. Значение этих данных останется неясным до тех пор, пока не будет твердо установлена частота таких аномалий среди индивидов с нормальным хромосомным набором. На наш взгляд применение тонких нейрпатологических методов к исследованию плодов и новорожденных с абберациями хромосом (при постоянном учете изменчивости в пределах нормы) может открыть новые подходы к исследованию биологических механизмов, влияющих на генетико-поведенческую изменчивость. Например, существует ли морфологический субстрат для неполноценности пространственного восприятия при синдроме Тернера? На основании других данных, результатов исследования афазии можно предполагать, что он локализован в теменно-затылочной области коры мозга.

8.2.3. Новые подходы, предложенные для исследования генетики поведения человека

Большая часть материала, охватываемого в разд. 8.2.3, относится к возможному применению генетических понятий к поведенческим явлениям. Основные генетические понятия были раскрыты в предшествующих главах, особенно в гл. 3 и 4. Для анализа проблем генетики поведения до сих пор они не использовались в полную силу. Вполне возможно, однако, что для удовлетворительного объяснения генетической детерминированности поведения человека этих понятий окажется недостаточно и мы не сумеем это сделать так же успешно, как, например, в случае серповидноклеточной анемии.

Во введении к этой книге мы говорили о том, что генетический подход к биологическим явлениям является «редукционистским»: генетический анализ считается успешным, если наследуемое различие можно проследить до различия в состоянии гена. В большинстве случаев - например, когда мы хотим понять природу недостаточности фермента, этот подход приводит к удовлетворительным результатам. Его ограничения становятся очевидными, когда мы пытаемся анализировать генетическую

изменчивость при нормальном эмбриональном развитии или отклонения, которые ведут к врожденным порокам развития. В этой ситуации сложная система механизмов обратной связи, по-видимому, регулирует активность генов в различных группах клеток и в разные фазы развития. Развитие поведения человека не заканчивается никогда, оно продолжается в течение всей его жизни. Включенные в него механизмы обратной связи, вероятно, более сложны, чем механизмы, действующие во время эмбрионального соматического развития. Возможно, что для некоторых психических функций в ходе эволюции появились новые принципы действия генов. Таким образом, современные генетические подходы, которые оказались столь плодотворными в других областях, при анализе генетики поведения могут не принести успеха. И все-таки мы должны попробовать применить их, поскольку это единственный способ выявить их ограничения. Не исключено, что в будущем возникнут новые идеи, с помощью которых удастся преодолеть теперешние трудности.

8.2.3.1. Генетическая изменчивость, которая может влиять на поведение человека

В настоящее время данных о генетической изменчивости, влияющей на поведение человека, мало. Мы довольно детально описываем возможные подходы к изучению этой проблемы потому, что считаем необходимым дальнейшее ее развитие [1968] (рис. 8.21).

Общий метаболизм. Грубые нарушения метаболизма приводят к затемнению сознания и остановке психических процессов. Примерами таких нарушений, не обусловленных генетически, являются недостаточность функции печени, приводящая к печеночной коме, и почечная недостаточность, вызывающая уремию. Механизмы развития обоих состояний представляются ясными по крайней мере в общих чертах. Организм теряет способность правильно метаболизировать или выделять определенные соединения, их концентрация нарастает,

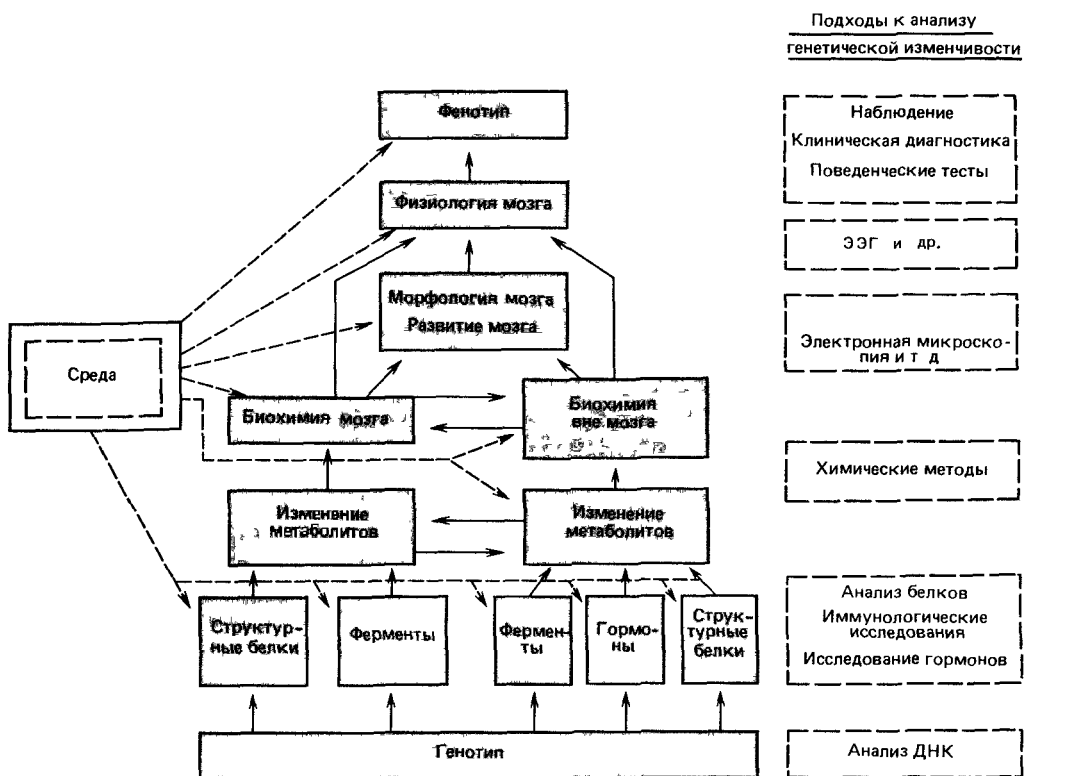


Рис. 8.21. Возможные уровни исследования генетической изменчивости функции мозга. Сплошной контур - уровень, на котором может наблюдаться генетическая изменчивость, пунктирный контур - метод исследования

они взаимодействуют с метаболитами мозга, нарушая идущие в норме процессы, и если эти нарушения достаточно тяжелы, то развивающаяся в итоге интоксикация уничтожает психическую деятельность.

Интоксикация может изменять функции мозга не только когда токсическое вещество образуется в процессе метаболизма в организме, но и тогда, когда оно поступает извне. Изменения сознания и восприятия, которые наступают после приема пищи, содержащей природные яды, наблюдались довольно рано в истории развития человеческого рода. В современном обществе наркомания представляет собой грозную социальную проблему. С другой стороны, сегодняшняя медицина научилась широко использовать действие веществ, влияющих на нервную систему, от общей анестезии до лечения больных психическими заболева-

ниями. Прежде чем проникнуть в мозг и изменить его работу, вещества подвергаются метаболизму, изменяющему их химический состав и модифицирующему их действие. Эти метаболические изменения опосредованы главным образом различными ферментами. Ферменты в свою очередь могут демонстрировать генетическую изменчивость, которая влияет на их активность, специфичность к субстрату и другие характеристики (разд. 4.2). Вытекающие отсюда различия в действии веществ, а также в побочных эффектах являются предметом исследования фармакогенетики (разд. 4.5.1). Генетическая изменчивость характерна для ферментов, метаболизирующих соединения, содержащиеся в потребляемой нами нормальной пище и необходимые для определенных метаболических процессов. В некоторых случаях генетическое изменение

молекулы фермента может быть столь основательным, что его активность полностью или почти полностью исчезает. В качестве примера такого изменения, затрагивающего развитие и функции мозга, можно привести недостаток фенилаланингидроксилазы при фенилкетонурии, который приводит к «наводнению» мозга фенилаланином и другими токсичными метаболитами. Другой пример - состояние хронической аммиачной интоксикации, обусловленное ферментативными нарушениями в цикле мочевины. Многие врожденные ошибки метаболизма связаны с умственной отсталостью, детерминированной аналогичными механизмами.

Изменчивость гормонов. Многие процессы в организме человека опосредованы гормонами (разд. 4.7.). Известно большое число количественных и качественных генетических дефектов гормональных функций. Большинство из них затрагивает самочувствие человека и его поведение. Наглядным примером является недостаточность функции щитовидной железы, которая приводит к гипотиреозу с типичным для него отсутствием жизненного тонуса. Половые гормоны также обладают сильным действием на эмбриональное и постнатальное развитие, на поведение и психическое состояние взрослых людей. При поиске генетических механизмов, которые могли бы влиять на поведение человека, эндокринные железы будут, следовательно, основным кандидатом на проверку их генетической изменчивости.

Генетическая изменчивость внутри мозга. Генетические различия в количестве производимых гормонов или в их молекулярной структуре являются только одним из возможных источников генетической изменчивости гормональной функции. Второй источник такой изменчивости-действие гормонов на органы-мишени. В этом процессе важными посредниками являются рецепторы гормонов. Некоторые генетически обусловленные дефекты, которые в настоящее время классифицируют как рецепторные заболевания (разд. 4.6.4), затрагивают функции мозга. Существует гипотеза, согласно которой генетическая изменчи-

вость гормональных рецепторов в мозге может влиять на функции мозга и служить, таким образом, причиной генетической изменчивости поведения.

Это только один пример того, как генетическая изменчивость структуры и функции самого мозга может влиять на изменчивость поведения. Чтобы раскрыть другие возможные механизмы, мы должны обследовать все уровни, на которых может изучаться структура и функция мозга - от анатомии и гистологии до электрофизиологии и основных биохимических процессов, включенных в возбуждение и торможение нервных клеток. Во всех этих областях накоплено гигантское количество информации, однако поразительно мало сделано для того, чтобы «просеять» эту информацию для выявления генетической изменчивости. В какой-то степени это объясняется методическими трудностями. Оценка генетической изменчивости обычно требует исследования довольно больших групп индивидов. Для признаков крови это вполне реально.

Если бы пробы ткани мозга можно было брать так же легко, как пробы крови, наши знания о генетической изменчивости, которая влияет на поведение человека, были бы полнее. Следует, однако, отдавать себе отчет в том, что даже успехи в изучении генетического полиморфизма, влияющего на мозг, вряд ли позволят объяснить поведение человека, поскольку детерминанты поведения гораздо сложнее, чем, например, функции эритроцитов. Вот почему необходимы разнообразные подходы.

1. Один из них связан с поиском генетической изменчивости в физиологических характеристиках, которые можно измерять прямо с помощью неинвазивных методов. Наибольшие возможности до сих пор предоставлял генетический анализ нормальной электроэнцефалограммы (ЭЭГ) [921]. Недостатком этого подхода является непрямая связь между действием гена и физиологическим фенотипом. Она, несомненно, больше подвержена возмущающим воздействиям со стороны промежуточных переменных, чем, например, фермент.
2. Можно искать генетическую изменчивость, которая выражается не только в

мозговой, но и в других тканях (лучше всего в различных типах клеток крови, в которых может выявляться действие генов, активных в мозге). Ограничения этого подхода связаны с биохимической дифференцировкой во время эмбрионального развития, которая уменьшает возможность экстраполяции данных, полученных на одной ткани, на другую. Есть основания полагать, что дифференцировка и функциональная специализация могут быть более всего развиты в центральной нервной системе, что делает экстраполяции с других тканей особенно рискованными. Все же этот подход дал ряд многообещающих результатов при исследовании, например, тромбоцитов и ферментов сыворотки крови у больных аффективными психозами. В некоторых случаях гены, не проявляющие своего действия в доступной для анализа ткани, в других тканевых системах могут быть даже активированы. 3. Генетическую изменчивость и ее связь с поведением можно исследовать в мозге экспериментальных животных. Этот подход опирается на известную гомологию между человеком и другими млекопитающими во многих физиологических процессах, которая основана на их общем происхождении в филогенезе. Животные как модельная система широко используются для генетического анализа в ситуации, когда исследование на человеке не может быть проведено по этическим причинам, например при исследовании индуцированного мутагенеза [2142]. Очевидным преимуществом этого подхода для генетики поведения является прямой доступ к мозгу. Его недостаток определяется существованием межвидовых различий и уникальной ролью человеческого мозга. Данный подход, таким образом, помогает сформулировать модели механизмов, с помощью которых различия в физиологии мозга приводят к различиям в поведении. В процессе анализа таких моделей могут возникнуть идеи о том, где локализуются соответствующие различия. При дальнейшем обсуждении вопроса мы будем опираться главным образом

на результаты экспериментов с животными.

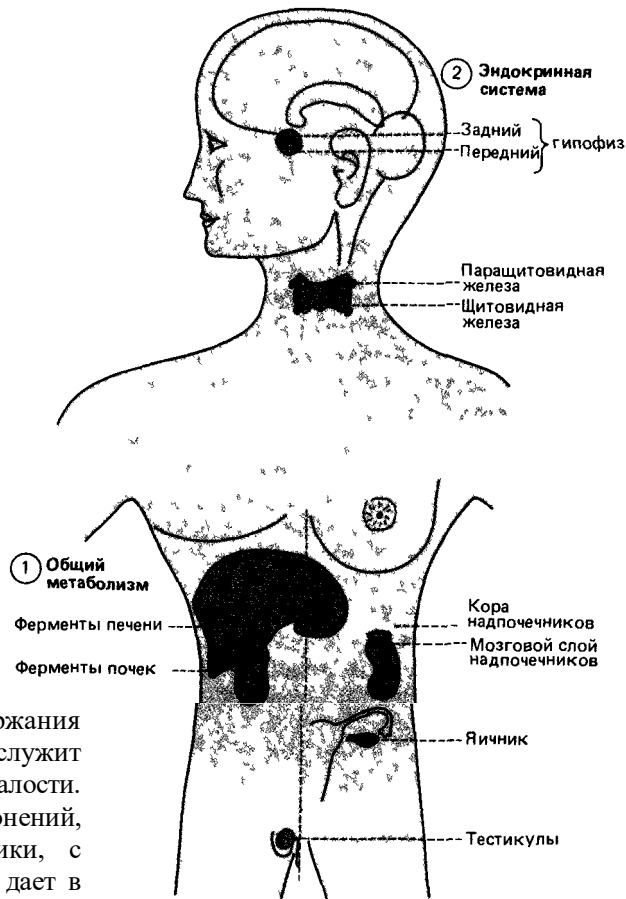
Популяции экспериментальных животных обычно формируются из инбредных линий и по структуре воспроизводства они радикально отличаются от человеческих популяций. Животные инбредных линий генетически идентичны. Их можно сравнить с монозиготными близнецами у людей. Результаты, полученные на одной инбредной линии, следует сопоставлять с результатами, полученными на других линиях и даже в естественных популяциях.

Перечисленные подходы к изучению генетической изменчивости мозговых функций корректны, если принципиальные положения генетики, т.е. понятие гена, регуляции действия гена, генетически определяемых ферментов и рецепторов, справедливы для мозговых функций. Вполне возможно, что понимание сложного, разумного поведения потребует дополнительных знаний об основах обработки и организации информации. На рис. 8.21 дана общая схема тех уровней, на которых генетическая изменчивость функций мозга может вызывать соответствующую изменчивость поведения.

8.2.3.2. Генетическая изменчивость вне мозга, влияющая на поведение человека

Дефекты ферментных систем, которые приводят к умственной отсталости (рис. 8.22). Многие из известных дефектов ферментных систем у человека приводят к умственной отсталости и другим аномальным проявлениям. Человеческий мозг особенно чувствителен к разного рода нарушениям метаболизма (табл. 8.15), однако для понимания нормальной работы мозга эти наблюдения до сих пор дали очень мало. Вполне вероятно, например, что нервные клетки не могут полноценно работать, если они «перенаселены» промежуточными метаболитами типа тех, которые обнаружены при мукополисахаридозах [1240] или муколипидозах. По-видимому, развитие и деятельность мозга особенно чувствительны к изменениям биохимической среды. Врожденные ошибки метаболизма могут приводить

Рис. 8.22. Генетическая изменчивость вне мозга, которая может оказывать влияние на поведение человека. В общем плане наиболее существенны метаболические влияния ферментов печени и почек. Источником других воздействий могут быть железы внутренней секреции, такие, как передний и задний отделы гипофиза, надпочечники, половые железы, щитовидная и паращитовидная железы.



к увеличению или снижению содержания множества веществ, что часто служит причиной умственной отсталости. Сопоставление наследственных отклонений, не вызывающих патологию психики, с теми, которые ее вызывают, хотя и дает в руки исследователей кое-какую информацию, но не объясняет нормальную работу мозга.

Генетически определяемые аномалии метаболизма могут приводить не только к умственной отсталости, в некоторых случаях они вносят свой вклад в подверженность таким психическим заболеваниям, которые объединяются понятием «шизофрения».

Членовредительство при синдроме Леша-Найхана мочевая кислота. Синдром Леша-Найхана был описан в разд. 4.2.2.6 как синдром, вызванный недостаточностью фермента гипоксантин—гуанин—фосфорибозилтрансферазы. Этот фермент необходим для использования гипоксантина в синтезе гуанина. При его недостатке большое количество гипоксантина превращается в мочевую кислоту. Больные страдают повышенной возбудимостью, приводящей к ги-

Таблица 8.15. Отдельные типы врожденных нарушений метаболизма, ведущих к умственной отсталости

Вид нарушения	Метаболические заболевания (примеры)
Метаболизм аминокислот	Фенилкетонурия Болезнь кленового сиропа
Метаболизм углеводов	Гипепаммония
Эндокринные расстройства	Галактоземия Типы кретинизма с зобом
Нарушения связывания кофакторов (витаминов)	в Зависимость от пиридоксина
Лизосомальные расстройства	Мукополисахаридозы Ганглиозидозы

перрефлексии, для них характерны почти постоянно совершаемые движения, а также компульсивное стремление к членовредительству. Несмотря на боль, они кусают свои пальцы и губы и калечат себя. Эта склонность к самокалечению не имеет никаких аналогий в нормальной или патологической психологии человека. Нам известны и другие типы компульсивных неврозов. Некоторые больные, например, характеризуются навязчивым стремлением без конца мыть руки. Среди родственников больных компульсивными неврозами шизофреноподобные психозы, по-видимому, встречаются чаще, чем в общей популяции [2187]. Возможно, анализ специфического повреждения, вызываемого недостатком гипоксантин-гуанин—фосфорибозилтрансферазы в мозге, мог бы дать кое-какие сведения относительно нейрональных механизмов импульсивного поведения. Кроме того, было бы интересно выяснить, имеются ли у гетерозиготных по этому дефекту индивидов какие-либо странности в поведении, особенно когда они достигают среднего или пожилого возраста.

Давно описана и неоднократно подтверждалась положительная корреляция между уровнем мочевой кислоты в крови и IQ. Многие исторические личности страдали подагрой. Можно предположить, что мочевая кислота немного увеличивает возбудимость нейронов и эта неспецифическая стимуляция положительно влияет на интеллект. Однако проведенное недавно Проппингом исследование на близнецах не обнаружило корреляции между уровнем мочевой кислоты и интеллектом.

Гетерозиготы по рецессивным заболеваниям. Активность ферментов у лиц, гетерозиготных по врожденным расстройствам метаболизма, обычно вдвое ниже нормальной. Поэтому неудивительно выявление фенотипических нарушений, по крайней мере в случае, если специфические метаболические пути находятся в постоянном напряжении или по мере старения организма. Однако систематические исследования таких гетерозигот, особенно исследования их психического состояния, чрезвычайно малочисленны (см. также разд. 4.2.2.8). Имею-

щиеся в литературе данные недавно проанализированы одним из нас в обзорной статье [1340]. Наиболее обстоятельные исследования были выполнены на больных фенилкетонурией (ФКУ). Несмотря на недостатки эпидемиологических методов, использовавшихся в некоторых из этих работ, можно сделать ряд выводов. 1. Гетерозиготы по ФКУ имеют более низкие показатели по ряду пунктов IQ в сравнении с показателями контрольной группы. Показатели по вербальному набору теста снижаются, по-видимому, в большей степени, чем по тестам праксиса. 2. Некоторые исследования указывают на несколько повышенный риск психотических расстройств и психозов, имеющих позднее начало, злокачественное течение и включающих симптомы депрессии. 3. У некоторых гетерозигот по данным ЭЭГ обнаружен повышенный уровень возбудимости коры. 4. Эти небольшие аномалии могли быть вызваны (по крайней мере частично) увеличением уровней внутриклеточного фенилаланина и тирозина, поскольку было обнаружено, что содержание этих аминокислот увеличено в лимфоцитах (более доступные клетки).

Другие аутосомные рецессивные расстройства, при которых были описаны небольшие фенотипические отклонения, включают несколько форм липидозов, таких, как метахроматическая лейкодистрофия позднего детского возраста (25010), глобоидно-клеточная лейкодистрофия Краббе (24520). Отклонения обнаружены и у гетерозигот по генам болезни Зандхоффа (26880), болезни Нимана-Пика (25720) и болезни Вольмана (27800). В этих случаях небольшие отклонения выявлены главным образом в тестах IQ, связанных с выполнением действий, особенно в тестах на пространственное восприятие. Кроме того, были увеличены показатели по личностным опросникам, тестирующим психосоматические расстройства, депрессию и эмоциональную лабильность. И снова причиной отклонений могло быть накопление аномальных метаболитов, так как некоторое увеличение содержания муколипидов обнаруживается не только у гомозигот, но и у гетерозигот (рис. 8.23).



Рис. 8.23. Лимфоциты гетерозигот по юношеской амавротической идиотии. В клетках выявляются похожие на вакуоли структуры с липидными включениями [1060].

В двух исследованиях аутосомных рецессивных микроцефалии (25120), проведенных в разных частях света (в Канаде и Советском Союзе), было обнаружено, что около одной трети гетерозигот с нормальным мозгом имеют сниженный интеллект. По мнению Квази и Рида [2172], авторов работы, проведенной в Канаде, такие гетерозиготы могут составлять ощутимую долю всех лиц, страдающих умственной отсталостью «неизвестной природы». По их представлению гомозиготы встречаются с частотой 1:40 000, а частота гетерозигот примерно 1:100 (разд. 3.2.1). Если одна треть из них страдает умственной отсталостью, это означает, что примерно одна треть от 1 % всего населения является умственно отсталой, потому что несет один ген микроцефалии. Распространенность умственной отсталости в Соединенных Штатах и Англии при использовании в качестве порога величины IQ, равной 69, была оценена приблизительно в три процента [2157]. Таким образом, один из девяти умственно отсталых индивидов из общей популяции может быть гетерозиготным по гену микроцефалии. Конечно, эта оценка сугубо приближительна; в других популяциях рецессивная микроцефалия может быть более редкой, и, кроме того, возможно существование генетической гетерогенности. Важно, однако, что в принципе этот вывод вполне реален. Его можно сформулировать таким образом: если одна треть таких гете-

розигот страдает умственной отсталостью, другие две трети, вероятно, будут иметь IQ у нижней границы нормы. Кроме того, примерно 1 из 50 членов нашей популяции гетерозиготен по ФКУ (принимая частоту гомозигот приблизительно за 1:10000). Небольшое снижение IQ описано и для гетерозигот по другим заболеваниям. Следует помнить, что многие формы умственной отсталости, связанной с аутосомно-рецессивными или X-хромосомными генами, пока неполностью охарактеризованы. Если учесть также, что довольно распространенные формы умственной неполноценности, связанные с X-хромосомой, могут выражаться не в отсталости в полном смысле, а в снижении IQ, то можно утверждать, что значительная часть «нормальной» генетической изменчивости IQ в области низких значений может быть обусловлена гетерозиготностью по аутосомным и сцепленным с X-хромосомой рецессивным заболеваниям.

8.2.3.3. Действие гормонов

Как действуют гормоны? Известно, что гормоны обычно действуют на специальные клетки, которые имеют рецепторы, связывающие гормоны. Это запускает в клетках синтез специфических белков; роль посредника в данном процессе играет циклический АМР. У человека описаны некоторые «рецепторные расстройства»; наиболее известные из них: семейная гиперхолестеринемия и тестикулярная феминизация (разд. 4.7.5). В последнем случае нечувствительность рецепторов к андрогенам приводит к развитию женского фенотипа у индивидов, имеющих XY-кариотип и, следовательно, семенники.

Рецепторы к гормонам присутствуют и на клетках ЦНС; на их развитие и функции могут оказать влияние по крайней мере три фактора: метаболические процессы, вызванные гормонами в других тканях, которые влияют на функции мозга непрямым способом, аномальное снабжение гормонами в количественном или качественном отношении, индивидуальные различия в рецепторах. Например, действие тироксина на психическую и нервную активность (ко-

торое производит большое впечатление, когда видишь, как больной гипотиреозом отвечает на гормональную терапию) является, вероятно, непрямым, так как тироксин увеличивает базальную скорость метаболизма во всех тканях, кроме мозговой [120].

С другой стороны, половые гормоны, по-видимому, прямо влияют на развитие мозга [138]. Это влияние начинается уже в эмбриональном периоде, о чем свидетельствуют наблюдения над девочками, которые подверглись маскулинизации вследствие введения матерям синтетических прогестинов.

Томбойизм (мальчишеские повадки) у девочек, подвергавшихся действию маскулинизирующих веществ в пренатальный период [138]. Томбойизм можно охарактеризовать следующим образом.

1. Эти девочки любят играть с мальчиками в спортивные игры, особенно в игры с мячом, и предпочитают те же игрушки, что и мальчики.
2. Их уверенность в себе и настойчивость в борьбе за лидерство достаточно высоки для того, чтобы успешно конкурировать с мальчиками. При этом они не агрессивны.
3. Эти девочки обычно предпочитают носить брюки и шорты, хотя в особых случаях и не прочь одеться по-женски.
4. Они, как правило, не играют в куклы, не любят нянчиться с детьми.
5. Желание иметь друга появляется у такой девочки позже, чем у большинства ее ровесниц. Любовь и замужество находятся на втором плане по сравнению с личными достижениями и карьерой. У них, однако, нет никакой склонности к лесбианству.

Получены данные о том, что томбойизм может быть обусловлен действием гормонов в период эмбрионального развития. Прогестины — это стероиды, родственные по химической структуре андрогенам. В функции сохранения беременности они могут замещать прогестерон. Когда прогестины впервые использовали в терапевтических целях, маскулинизирующее действие этих гормонов не было известно. В 1950-х годах у некоторых женщин родились дочери, нормальные во всех отношениях, за исключением маскулинизации клитора. Маскулинизирующее действие гормона прекращалось в момент рождения, и такие дети развивались и созревали как девочки. К другой группе девочек с признаками маскулинизации относятся больные с адреногенитальным синдромом, обусловленным аутосомно-рецессивным дефектом 21-гидроксилазы одного

из ферментов, необходимых для синтеза кортизола (разд. 4.2). Это состояние корректируется с помощью введения кортизола, который, снижая выделение гипофизом АКТГ, резко уменьшает синтез предшественников кортизола, имеющих андрогеноподобное действие.

В табл. 8.16 сопоставлены характеристики поведения дочерей тех женщин, которым вводили прогестин во время беременности, пациенток с адреногенитальным синдромом с соответствующими характеристиками пациенток с тестикулярной феминизацией и с синдромом Тернера. Последние не подвергаются действию половых гормонов в период эмбрионального развития, так как у них нет гонад. В момент исследования самой старшей девочке из группы, подвергшейся действию прогестина, было 16 лет; возраст пациенток с синдромом Тернера колебался в пределах от 8 до 16,5 лет. Томбойизм в той форме, как описано выше, был выявлен у 9 из 10 девочек, испытавших действие прогестина, у 11 из 15 девочек с адреногенитальным синдромом, но практически отсутствовал у пациенток с синдромом Тернера и с тестикулярной феминизацией. Соответствующим образом было модифицировано отношение всех этих девочек к их будущей роли замужней женщины и матери.

Полученные результаты подтверждались данными экспериментов на самках макаков-резусов, которых искусственно андрогенизировали в период эмбрионального развития и которые в детском периоде демонстрировали поведение, сходное с поведением самцов того же возраста [138]. Все это говорит о том, что специфические для каждого пола системы мозга оказывают влияние на формирование отношения детей и подростков к выполнению своей роли в качестве представителя определенного пола.

Тестикулярная феминизация. Синдром тестикулярной феминизации (31370) обусловлен нечувствительностью к андрогенам. Если в мозге тоже отсутствуют функциональные рецепторы к андрогенам, можно ожидать от таких индивидов «типично женского» отношения к браку и материнству. Оно действительно было выявлено у большинст-

Таблица 8.16. Томбойизм (мальчишеское поведение) среди девочек с разными генетическими аномалиями [138]

	Дочери матерей, лечившихся прогестином	Адреногенитальный синдром	Синдром Тернера	Тестикулярная феминизация
Мальчишеское поведение	9	11	0	(1?)
Поведение, соответствующее половой роли в традиционном смысле	1	4	15	9
Всего	10	15	15	10

ва пациенток, которых удалось обследовать [138]. Однако интерпретация результатов здесь не столь однозначная, как в случае девочек, подвергавшихся пренатальным маскулинизирующим воздействиям. Пациенты с тестикулярной феминизацией почти ничем не отличаются по внешнему виду от девочек и также развиваются; следовательно, их идентификацию с женской ролью можно объяснить с чисто психологических позиций.

После появления этих сообщений вопрос неоднократно исследовали на животных и человеке, но результаты не всегда были однозначными (см., например, [2030; 2128]). Однако при знакомстве с литературой у нас сложилось впечатление, что пренатальное воздействие андрогенами все-таки влияет на развитие мозга.

Гомосексуальность и гормоны. Исследования на близнецах, рассматривавшиеся в разд. 8.2.1.5, указывали на генетическую компоненту в гомосексуальном поведении мужчин. Предполагалось, что искажение схемы сексуальной разрядки у мужчин-гомосексуалистов может быть вызвано патологически низким содержанием андрогенов. Чтобы, проверить это, измеряли уровень стероидных гормонов в моче и сыворотке крови [138]. Выяснилось, что соотношение определенных метаболитов половых гормонов, обнаруживаемых в моче, отличается от нормального; однако в этих исследованиях недостаточно тщательно были учтены другие факторы-возраст, степень половой активности и общее состоя-

ние здоровья. Кроме того, колебания уровня этих метаболитов в моче контрольных лиц довольно значительны, и диапазон колебаний перекрывает те изменения, которые обнаруживаются у гомосексуалистов.

Даже мужчины, которым предстояло лечение эстрогенами и хирургическое вмешательство по половым показаниям, имели нормальный уровень андрогенов [2028].

Эти данные демонстрируют отсутствие прямой зависимости между выработкой андрогенов и гомосексуальностью. Но они не исключают возможной связи гомосексуальности с небольшими различиями в рецепторах к андрогенам. Чтобы подтвердить или отвергнуть эту гипотезу, еще предстоит поработать. Новые и независимые данные о половых различиях в функциях мозга получены в исследованиях, в которых применяется неинвазивный метод, позволяющий следить за функциональным состоянием центральной нервной системы-электроэнцефалограмма (ЭЭГ).

8.2.3.4. Физиология мозга: генетика ЭЭГ

Прямое исследование генетической изменчивости работы мозга связано с методическими трудностями. Вот почему необходимы косвенные методы. Некоторые из них были уже упомянуты: прямое изучение физиологии мозга, исследование генетической изменчивости вне мозга, потенциально связанной с его работой, эксперименты на животных. При изучении физиологии мозга

использовалась главным образом электроэнцефалограмма (ЭЭГ).

ЭЭГ человека. Наиболее важные характеристики ЭЭГ человека были описаны в разд. 3.6.1, где на примере низковольтной ЭЭГ обсуждались критерии простого аутосомно-доминантного наследования количественного признака с непрерывной изменчивостью. Речь шла о том, что ЭЭГ покоя, имеющая в детстве нерегулярный характер с относительно медленными волнами, развивается в течение детского и юношеского периода и приобретает законченный, стабильный характер к 19 годам. В ЭЭГ взрослого человека преобладают α -волны (частота 8-13/с) с различной долей β -волн (> 14 /с) и θ -волн (4-7/с); α -волны обычно в наибольшей степени выражены в затылочной области мозга. В нормальных условиях у здоровых людей различия между отведениями, сделанными в разное время, невелики у одного и того же человека; различия между разными людьми-весьма существенны.

Исследования на близнецах. ЭЭГ представляет собой очень сложный признак со многими переменными, в числе которых распределение частот и амплитуд в одном отведении, колебания между отведениями от различных областей головы и форма волн. Чтобы узнать, какова роль генетических факторов в этой изменчивости, разумно сравнить МЗ и ДЗ близнецов. Поскольку ЭЭГ по мере взросления меняется, самыми подходящими пробандами были близнецы в период первого и второго десятилетий их жизни и несколько молодых совершеннолетних лиц. Оказалось, что в отсутствие тяжелой усталости, болезней мозга типа эпилепсии или опухоли или тяжелой патологии метаболизма характер мозговых волн в стандартных условиях (расслабленное состояние с закрытыми глазами) практически полностью определяется генетически. Это заключение справедливо также для скорости созревания мозга, о которой свидетельствует развитие ЭЭГ [2228].

Можно было бы предположить, что причина конкордантности заключается в общей среде развития близнецов. Однако исследование ЭЭГ у 8 пар взрослых близнецов из Дании, которые воспитывались раздельно, выявило такую же степень конкордантности [2095]. Сильное сходство в ЭЭГ сохраняется до старости. Дискордантными могут быть только те аномалии в ЭЭГ, которые вызваны болезнью типа небольшого инсульта [2074]. Характер взрослой ЭЭГ идентичен даже у близнецовых пар с довольно разными эмоциональными переживаниями в прошлом, например когда один из близнецов страдал тяжелым неврозом. С другой стороны, органи-

ческие заболевания мозга, такие, как эпилепсия, могут быть причиной четких и постоянных различий в ЭЭГ даже между МЗ близнецами.

Как уже упоминалось, развитие ЭЭГ в детском возрасте обнаруживает выраженную межиндивидуальную вариабельность и определяется, по данным близнецовых исследований, генетическими факторами. Психологическое созревание у разных индивидов тоже протекает с разной скоростью. Кроме того, у детей, которых психологи относят к незрелым или обнаруживающим аномалии поведения, часто наблюдался нерегулярный характер ЭЭГ. Данные такого рода позволяют предположить, что характер созревания ЭЭГ может быть связан с различиями психологического созревания в пределах нормы, которые определяются с помощью специальных тестов. Это предположение подтвердилось для α -частоты ЭЭГ [2233]. Следовательно, частота ЭЭГ служит мерой части генетической изменчивости, влияющей на индивидуальные различия в нормальном психологическом развитии. Эта связь заслуживает более детального изучения.

Семейные исследования. Результаты исследований на близнецах стимулировали поиск более четких свидетельств в пользу генетических механизмов. Если предполагается моногенный тип наследования, для анализа следует взять альтернативные признаки. Такие признаки действительно существуют, и наиболее явный из них-это так называемая низковольтная ЭЭГ с маловыраженной или отсутствующей α -активностью в затылочной области. Характер наследования оказался аутосомно-доминантным (разд. 3.6.1; рис. 3.54) со слабым перекрытием между двумя классами фенотипов.

В другом наследственном типе ЭЭГ преобладают мономорфные α -волны. Средний α -ритм имеет максимум в затылочной области коры головного мозга и становится более нерегулярным и смешанным с другими волнами в передних отделах. При мономорфном типе α -волн очень регулярные α -волны высокой амплитуды обычно регистрируются по всей коре головного мозга. Близнецовые и семейные исследования не оставляют никаких сомнений в том, что этот тип является наследственным так же, как и низкоамплитудная ЭЭГ. Семейные данные указывают на простое доминирование [921]. Однако ограничить этот тип от средней ЭЭГ труднее, чем низкоамплитудную ЭЭГ.

В определенном смысле этот тип ЭЭГ можно рассматривать как «контртип» низкоамплитудной ЭЭГ; в то время как последняя имеет слабый α -ритм, в мономорфной α -ЭЭГ этот ритм представляется особенно сильным.

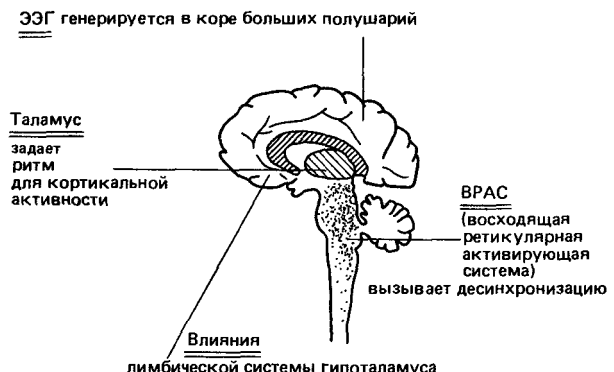
Существуют и другие признаки с простым доминантным наследованием-например, варианты, в которых затылочные α -волны замещены волнами, имеющими частоту 16-19/с и общие с α -волнами свойства (блокада при открывании глаз и при других видах стимуляции). В других семьях были обнаружены генетические варианты быстрого компонента- β -волн. В отличие от α -волн β -волны в большинстве случаев концентрируются во фронтальной и прецентральной областях коры; в некоторых семьях эти β -волны образуют характерные веретенообразные группы. Различают два аутосомно-доминантных типа

Половые различия в структуре ЭЭГ. Большинство видов ЭЭГ с β -волнами обнаруживает выраженное накопление в определенных семьях; эти данные не согласуются с моделью простого моногенного наследования. Проще всего их объяснить с помощью мультифакториального наследования в сочетании с пороговыми эффектами (разд. 3.6.2). Кроме того, распространенность ЭЭГ с β -волнами (главным образом диффузными) увеличивается с возрастом, и по этому признаку существуют определенные половые различия. Во всех возрастных группах, за исключением детской, распространенность ЭЭГ с быстрыми волнами среди женщин выше, чем среди мужчин. Это различие между полами часто связано с немногочисленностью α -волн в затылочном отведении [2043].

Как мозг генерирует ЭЭГ? Наследственные разновидности ЭЭГ указывают на различия в физиологических функциях человеческого мозга. Для понимания природы этих различий и их возможного влияния на поведение, необходимо знать, каким образом генерируется ЭЭГ. В этом отношении, данные экспериментальной нейрофизиоло-

гии рисуют относительно ясную картину [1998]. Волны ЭЭГ, особенно α -волны, образуются благодаря взаимодействию нейрофизиологических процессов на нескольких, по крайней мере трех-четырех, уровнях (рис. 8.24). «Батарея» ЭЭГ размещена в коре больших полушарий; расположенные здесь группы нейронов разряжаются в определенном ритме. Их активность, однако, координируется водителем ритма (точнее, группой связанных между собой водителей), расположенным в таламусе. Активность таламуса в свою очередь находится под влиянием входов от структур мозга, расположенных на более низких уровнях. Восходящая ретикулярная активирующая система (ВРАС) локализована в ретикулярной формации, главным образом в области вароливого моста и продолговатого мозга. ВРАС играет ведущую роль в организации, например, сна и сновидений. В состоянии бодрствования она поддерживает определенный уровень «тонической активации», на который оказывают влияние входы от специфических, афферентных путей, возбуждаемых сенсорной стимуляцией. Высокий уровень активации вызывает десинхронизацию ЭЭГ. На ЭЭГ оказывают влияние также входы от лимбической системы функциональной единицы, включающей гиппокамп, миндалину, мамиллярные тела и связанные с ними структуры. Лимбическая система вовлечена в организацию жизнедеятельности, эмоциональных реакций и мотивации. Нейрофизиологические исследования позволили также кое-что узнать относительно физиологической роли α -активности [1998]: α -ритм, по-видимому, мо-

Рис. 8.24. Очень упрощенная схема человеческого мозга, показывающая структуры, участвующие в генерации ЭЭГ.



дулирует и избирательно усиливает афферентные стимулы.

Влияние наследственных вариаций ЭЭГ на личность. Личностные свойства и поступки индивида зависят от того, как справляется его мозг с информацией и насколько он спонтанно активен. Отсюда следует, что индивидуальные различия в нейрофизиологических параметрах такого рода должны приводить к психологическим различиям. Принимая во внимание нейрофизиологические данные, обрисованные в предыдущем параграфе, какое влияние на «личность» и умственную деятельность будут оказывать описанные выше варианты ЭЭГ? Можно предположить, что пробанды с мономорфными α -волнами являются «сильными модуляторами и усилителями», в то время как пробанды с низкоамплитудной ЭЭГ-слабыми. Считается общепринятым, что β -волны, особенно при их диффузном распределении (этот вариант, по-видимому, результат мультифакториального наследования) возникают вследствие высокого уровня тонической активации во ВРАС. Следовательно, у пробандов с этим вариантом ЭЭГ можно ожидать нарушения в модулирующей функции α -активности.

Результаты, полученные при обследовании 298 пробандов с различными вариантами ЭЭГ, вполне согласуются с этими предположениями [2231-2234].

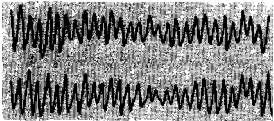
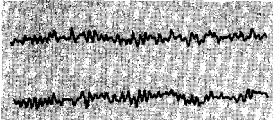
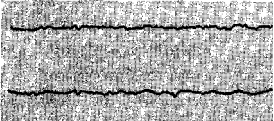
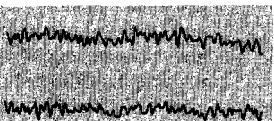
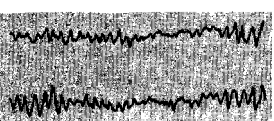
1. Лица с мономорфными α -волнами в среднем проявляют себя активными, стабильными и надежными людьми. Пробанды с высокой вероятностью обнаруживают признаки высокой спонтанной активности и упорства; точность в работе, особенно в условиях стресса, и кратковременная память-самые сильные их качества. С другой стороны, переработка информации протекает у них не очень быстро.
2. Категория лиц с низкоамплитудной ЭЭГ демонстрирует низкую спонтанную активность; пробанды склонны быть экстравертами и ориентироваться на окружающих. Особенно хорошо развита у них пространственная ориентация. Недавно предполагавшиеся различия в переработке информации между группами 1 и 2 были прямо показаны при изучении усреднен-

ных вызванных потенциалов в ЭЭГ [2230]. 3. В тестах, оценивающих концентрацию внимания и аккуратность, лица с диффузными β -волнами делают большое число ошибок, несмотря на низкую скорость работы. Устойчивость к стрессу представляется низкой. Нарушение амеханизма высокой тонической активацией ведет к нарушению выполнения тестов на интеллект, особенно тестов, оценивающих способность к пространственной ориентации.

Сильно упрощенная картина предполагаемых взаимоотношений между вариантами ЭЭГ и свойствами личности представлена в табл. 8.17. В ней перечислены и некоторые дополнительные варианты. Например, пробанды с быстрым вариантом затылочного α -ритма (16-19/с), по-видимому, превосходят других в абстрактном мышлении и в ловкости движений. Вероятно, они способны быстро перерабатывать информацию. В литературе по ЭЭГ есть сообщения о положительной корреляции между α -частотой и умственной деятельностью [2231].

Другой, очень редкий вариант ЭЭГ, не представленный в табл. 8.17, отличается от сходных на первый взгляд типов рядом свойств: например, волны частотой 4-5/с блокируются при открывании глаз и немедленно, после минутного перерыва, замещаются α -волнами. Генетическая основа этого варианта не совсем понятна; два случая конкордантных пар МЗ и небольшое число семей, имеющих более одного члена с такой ЭЭГ, указывают на генетические факторы, но большинство пробандов являются единственными носителями отклонения в своих, нормальных во всех других отношениях, семьях. Многие пробанды с этим вариантом ЭЭГ обнаруживают нарушения в сфере эмоций и в автономной нервной системе; среди психически больных людей этот вариант встречается намного чаще, чем в общей популяции [2138]. Все это можно объяснить аномалией функций лимбической системы.

Связь между α -волнами и пространственной ориентацией. В тестах, требующих зрительной ориентации в пространстве

Вид ЭЭГ и тип наследования	Генетическая ЭЭГ	изменчивость	Функциональные последствия	Психологические последствия
Мономорфные α-волны (предположительно аутосомно-доминантный)			Сильный отбор и большое усиление	Стеничность, стабильность, устойчивость к стрессу
Быстрые варианты α-активности (16-19/с) (аутосомно-доминантный)			Быстрая обработка информации	Высокий интеллект и хорошая моторика
Низкоамплитудная ЭЭГ (аутосомно-доминантный)			Слабое усиление	Расслабленность, низкая активность, конформизм
Низкоамплитудная пограничная (смешанная группа)			Слабое усиление, нарушенное	(Смешанная группа)
Группы с лобно-прецентральной β-активностью (аутосомно-доминантный)			?	(Не привлекает внимания, спокойный)
Диффузные β-волны (полигенный)			Нарушенная обработка информации в связи с высокой тонической активацией	Напряженность, нарушение пространственной ориентации, чувствительность к стрессу
Нормальный (полигенный)				

(разд. 8.2.2.2), средние показатели у женщин хуже, чем у мужчин. На рис. 8.19 показана одна стандартная задача, предназначенная для проверки пространственного восприятия. Было обнаружено, что эта способность особенно неразвита у больных с синдромом Тернера. Поскольку в зрительном восприятии участвует теменно-затылочная область коры, вполне возможна связь между α-активностью в затылочной области и выполнением заданий в тестах на пространственное восприятие. Некоторые

исследования говорили о снижении пространственных способностей с уменьшением α- и увеличением β-активности, как это предполагалось на основании половых различий в этих характеристиках. Однако, четких доказательств пока нет.

Усредненные вызванные потенциалы в ЭЭГ. Мозг отвечает на стимул генерацией определенного вида волны. Реакция, однако, так слаба, что теряется в «шуме», производимом ЭЭГ покоя. Это препятствие можно преодолеть путем многократного повторения стимула (т.е. вспышки

света или звука) и суммации реакций. При этом фоновый шум сглаживается и остается усредненный вызванный потенциал (УВП). Было обнаружено, что его характерная форма конкордантна у МЗ близнецов [2001], а некоторые свойства коррелируют с показателями интеллекта [2069], свойствами личности и подверженностью психическим болезням [2011]. Заметим, однако, что в использованных методиках и полученных результатах имеется много противоречий. Недавно в обстоятельной работе Фогеля (Vogel et al., в печати) корреляции свойств УВП с интеллектом подтвердить не удалось.

8.2.3.5. Генетика алкоголизма

Алкоголизм определяется как зависимость от алкоголя, которая приводит к потере трудоспособности. Превратится или не превратится пьющий человек в алкоголика, во многом зависит от окружающей среды. Если в обществе отсутствуют напитки, содержащие алкоголь, никто не сможет стать алкоголиком. Но даже в западных странах, где такие напитки имеются в изобилии, люди, которые становятся алкоголиками, часто страдают личностными расстройствами, не имеющими ни психологических, ни социальных объяснений. В склонности к алкоголизму существуют индивидуальные различия, которые могут быть детерминированы генетически.

Модели на животных. Влияние генетической изменчивости на восприимчивость к алкоголю продемонстрировано в экспериментах на мышах и крысах. В предпочтении алкоголя были обнаружены четкие различия между инбредными линиями [2182]. Показано, что эти различия связаны не только с особенностями метаболизма алкоголя, но и с количественными и качественными различиями в реакциях мозга на алкоголь. Эти результаты наводят на мысль о том, что генетические различия между людьми также следует искать на двух уровнях - в метаболизме алкоголя и в воздействиях на физиологию мозга.

Исследования с помощью классических методов: работы на близнецах и приемных детях. При изучении привычки к потреблению алкоголя у 174 близнецовых пар в Швеции (среди них 48 МЗ пар) между МЗ близнецами была обнаружена более высокая конкордантность, чем между ДЗ парами.

Она распространялась и на характер потребления (систематическое или в виде «кутежей») и на количество принимаемого алкоголя [2097]. Сходные данные получены на МЗ близнецах, воспитывавшихся раздельно [2195].

Исследования с помощью классических методов: исследование семей, близнецов и приемных детей. Изучение семей пробандов, страдающих алкоголизмом, проводилось довольно часто. Несколько лет назад Коттон [2024] проанализировал результаты 27 работ, опубликованных на английском языке, в которых представлены данные обследования семей 6251 алкоголика и 4803 неалкоголиков. Несмотря на то что не все эти работы равноценны, так как не всегда исследовался контроль, можно сделать некоторые общие заключения: почти у одной трети всех алкоголиков по крайней мере один из родителей страдал тем же пороком; в большинстве случаев (25%; в различных исследованиях значения колебались от 2,5 до 50%) алкоголиком был отец. По данным большинства авторов, родственники женщин-алкоголичек поражены в большей мере, чем родственники алкоголиков-мужчин. Это может свидетельствовать о том, что женщины чаще становятся алкоголиками по причинам внутреннего порядка, а у мужчин непосредственная причина алкоголизма нередко связана с окружающими обстоятельствами. Среди членов семей больных шизофренией и аффективными расстройствами алкоголизм встречался намного реже, чем в семьях алкоголиков. Отсюда следует, что повышенная склонность к алкоголизму не является общим признаком больных, страдающих основными психическими заболеваниями. Среди алкоголиков не удалось обнаружить какого-либо особенного типа личности.

Амарк [1997] исследовал в Швеции родственников 645 алкоголиков. Помимо алкоголизма он выявил также повышенный риск «психопатии» и «психогенных психозов» и не обнаружил случаев умственной отсталости, эпилепсии или эндогенных психозов.

Разумеется, само по себе скопление алкоголиков в определенных семьях нельзя рассматривать как показатель генетической предрасположенности. Поэтому изучение семей было дополнено исследованием близнецов и приемных детей. Имеются три обстоятельные работы на близнецах: две выполнены в Швеции [2097; 2088] и одна в Финляндии. Кроме более высокой конкордантности МЗ, чем ДЗ близнецов, данные этих исследований позволили сделать несколько более конкретные выводы. Например, по результатам, полученным в Финляндии, МЗ близнецы

Таблица 8.18. Сопоставление проблем, связанных с пьянством, и характера пьянства в двух группах лиц, воспитывавшихся приемными родителями [2057; 2058]

	Пробанды ¹⁾ (N = 55)	Контроль (N = 78)
Галлюцинации ²⁾	6	0
Потеря контроля ³⁾	35	17
Амнезия	53	41
Тремор	24	22
Похмелье ³⁾	29	11
Делирий	6	1
Необычные припадки	2	0
Общественное осуждение	6	8
Сложности в личной жизни	18	9
Неприятности на работе	7	3
Задержания в пьяном виде за рулем	7	4
Другие неприятности с полицией	15	8
Какое-либо лечение по поводу пьянства ²⁾	9	1
Госпитализация по поводу пьянства	7	0
Характер пьянства		
умеренно пьющий	51	45
сильно пьющий	22	36
на грани алкоголизма	9	14
алкоголик ³⁾	18	5

¹⁾ Взрослые мужчины, воспитывавшиеся приемными родителями: по крайней мере один из биологических родителей госпитализировался по поводу алкоголизма.

²⁾ $P < 0,05$.

³⁾ $P < 0,02$.

определенно чаще конкордантны по частоте злоупотреблений алкоголем и количеству выпитого, чем ДЗ близнецы; до тридцатилетнего возраста (но, не позже) они более конкордантны по степени потери контроля над собой. При рассмотрении социальных последствий алкоголизма между МЗ близнецами не наблюдалось более тесного сходства, чем между ДЗ близнецами. Вопреки ожиданиям сравнение жизненных обстоятельств дискордантных МЗ пар не дало какой-либо информации о специфических факторах окружения как причине дискордантности.

Недостатки близнецового метода уже не раз обсуждались (разд. 3.8.4). Их можно избежать в исследованиях на приемных детях. Ряд таких исследований был выполнен в Дании [2229].

В табл. 8.18 сопоставлены результаты обследования 55 усыновленных датчан в

возрасте от 20 до 40 лет, у которых по крайней мере один из биологических родителей был госпитализирован по поводу алкоголизма, и 78 контрольных лиц [2057; 2058]. Все обследованные входили в группу из 5483 приемных детей, исходно предназначенную для изучения шизофрении. Между приемными семьями пробандов и контрольных лиц различий в социоэкономических данных и в отношении к алкоголю не было. У сравниваемых групп не совпадала частота разводов, в то время как другие типы психопатологии были сходными. В отношении алкоголизма выборки различались только в том случае, если алкоголизм определять как расстройство, вызывающее трудности в социальных взаимодействиях и работе, связанное с потерей контроля, с абстинентным синдромом, включающим галлюцинации, и с психиатрическим лечением. Люди, просто много пьющие, встречались среди контрольных лиц примерно с такой же частотой. Это исследование было дополнено другим, в котором сравнили 20 сыновей алкоголиков, взятых на воспитание с 30 их родными братьями, которые росли в домах их собственных родителей [2057]. Как и ожидалось, социоэкономические условия в этих домах в среднем были хуже, чем в семьях приемных родителей. Результаты исследования, однако, оказались неожиданными: среди воспитывавшихся в собственных домах братьев доля алкоголиков была примерно такой же, что и в группе усыновленных. Если бы окружающая среда играла причинную роль в возникновении алкоголизма, можно было бы ожидать намного больше алкоголиков в группе неотданных на воспитание лиц. Эти данные говорят о том, что в обществе, в котором алкогольные напитки общедоступны, преимущественно генетические факторы определяют, станет данный индивид алкоголиком или нет. В аналогичном исследовании сравнивали дочерей алкоголиков, отданных на воспитание, с их сестрами, остававшимися с родителями-алкоголиками. Несмотря на выраженное различие в семейном окружении, алкоголизм в обеих группах встречался примерно одинаково часто и был более распространен, чем в популяции женщин в целом [2059].

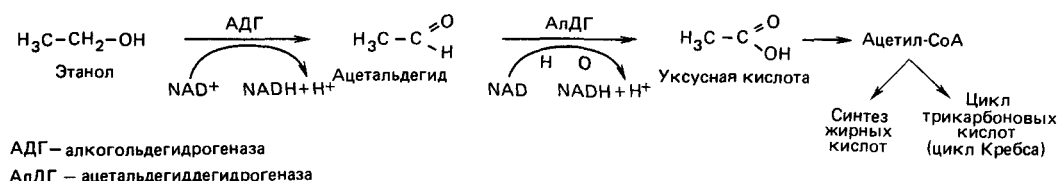


Рис. 8.25. Два последовательных этапа в деградации алкоголя. Первый этап находится под контролем алкогольдегидрогеназы, второй - под контролем ацетальдегиддегидрогеназы

Генетическая изменчивость метаболизма алкоголя. Если генетическая изменчивость в предрасположенности к алкоголизму существует, то каков ее механизм? Ответ можно искать на двух уровнях: метаболизм алкоголя и действие алкоголя на мозг.

В исследованиях на близнецах было обнаружено существенное генетическое влияние на метаболизм алкоголя [2162]. На рис. 8.25 показаны два наиболее важных этапа в окислении этанола. Ключевыми ферментами в этих случаях являются алкогольдегидрогеназа (АДГ) и альдегиддегидрогеназа (АЛДГ). Оба фермента синтезируются в печени. АДГ определяется тремя аутосомными локусами (*ADH1*, *ADH2*, *ADH3*). Гены *ADH1* и *ADH3* активны преимущественно в период внутриутробного развития; у взрослых за большую часть активности фермента в печени и почках отвечает *ADH2*. У 5-20% индивидов европейского происхождения и у 90% японцев был обнаружен атипичный вариант фермента. Поскольку при физиологическом значении pH он демонстрирует намного более высокую активность, чем обычный, было высказано предположение, что у его носителей окисление алкоголя происходит значительно быстрее. Кроме того, известно, что многие японцы «вспыхивают» после приема относительно небольшого количества алкоголя; лицо заливается краской, частота пульса возрастает, становится дурно. Аналогичный эффект можно вызвать у носителей более распространенного варианта алкогольдегидрогеназы, если вместе с алкоголем дать им дисульфирам (антабус). Известно, что это вещество увеличивает уровень ацетальдегида путем торможения активности фермента альдегиддегидрогеназы (АЛДГ) (рис. 8.25), отсюда следует, что причиной прилива крови мо-

жет быть повышение уровня ацетальдегида. АЛДГ тоже обнаруживает в японской популяции генетический полиморфизм при частоте каждого из аллелей около 50%, в то время как у лиц европейского происхождения генетические варианты редки. Распространенный среди японцев полиморфизм связан с уменьшением активности АЛДГ и, видимо, ответствен за часто наблюдающийся феномен «вспыхивания». Сочетание быстрого образования альдегида со сниженным его расщеплением служит, вероятно, причиной вспыхивания после приема алкоголя.

Как отражается генетическое различие в метаболизме алкоголя на склонности к его употреблению? Как говорилось выше, прилив крови к лицу вызывает учащение пульса и определенный дискомфорт. Все это может удерживать носителя варианта АЛДГ от слишком обильных возлияний и таким образом защитить от алкоголизма. Было показано, что среди японских алкоголиков этот вариант встречается намного реже, чем в других популяциях [2250].

Реакция мозга на алкоголь по показателям ЭЭГ. Гипотеза о том, что в основе алкоголизма лежат генетические факторы, появилась, когда реакции мозга на алкоголь стали исследовать с помощью ЭЭГ [2161; 1270]. Такая характеристика ЭЭГ, как амплитудно-частотные распределения в группах близнецов, показала высокую степень наследуемости: после приема алкоголя ЭЭГ МЗ близнецов становились еще более сходными. Еще важнее были различия в реакциях, обнаруживаемые при рассмотрении ЭЭГ покоя. Лица с выраженным и стабильным α -ритмом в состоянии покоя демонстрировали небольшие изменения после приема алкоголя (рис. 8.26). С другой стороны,

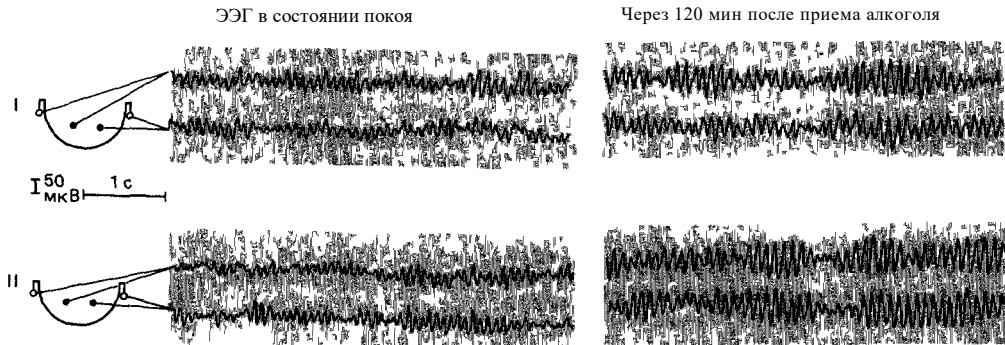


Рис. 8.26. Взрослые мужчины - члены МЗ близнецовой пары с хорошо развитым затылочным α -ритмом. Введение алкоголя в дозе 1,2 г/кг веса приводит к относительно небольшому увеличению α -активности через 120 мин [2161]

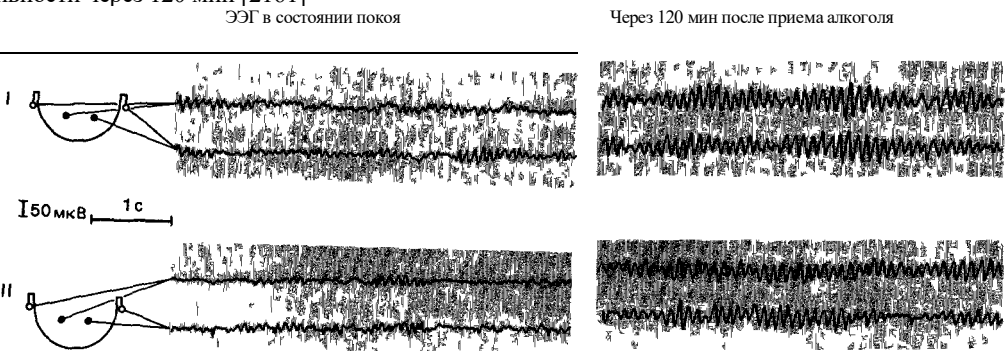


Рис. 8.27. Взрослые монозиготные близнецы мужского пола с относительно плохо выраженными α -волнами в ЭЭГ покоя, через 120 мин после приема 1,2 г/кг этанола α -ритм поразительно усилился [2161]

лица, ЭЭГ которых в состоянии покоя характеризовалась менее развитыми α -волнами, обнаруживали более сильные реакции после приема алкоголя: их α -волны становились более выраженными и стабильными, чем в ЭЭГ покоя (рис. 8.27). Эти реакции у МЗ близнецов имели высоко конкордантный характер, но ДЗ близнецы по этому признаку иногда бывали дискордантны. Некоторые близнецы демонстрировали качественно иные реакции, например β -волн. Индивиды с низкоамплитудной ЭЭГ, доминантно наследуемым вариантом ЭЭГ (разд. 36.1), не реагировали на алкоголь увеличением генерации α -волн. Вероятно, существуют сильные, генетически определяемые различия между людьми в реакциях мозга на алкоголь. Эти различия не связаны с соответствующей изменчивостью метаболизма алкоголя. Корреляция между

уровнем алкоголя в крови и реактивностью ЭЭГ отсутствовала. Еще более существенно то, что вызываемая алкоголем модификация структуры ЭЭГ сохраняется относительно долго и поддерживается после того, как метаболизм в основном завершен. Очевидно, генетически контролируемые различия характерны для реакции самого мозга.

Могут ли нейрофизиологические механизмы ЭЭГ объяснить различные реакции на алкоголь? Механизмы генерации ЭЭГ, которые были разобраны в разд. 8 2.3.4, помогают понять, как алкоголь изменяет работу мозга. У лиц с хорошо развитым α -ритмом его водитель ритма довольно слабо реагирует на воздействие. С другой стороны, у лиц, спонтанный α -ритм которых в норме склонен к десинхронизации, синхронизирующая функция водителя улучшается. Тенденция к

десинхронизации может быть вызвана более сильным влиянием ретикулярной системы. Как связать эти факты?

Уже говорилось о том, что у некоторых алкоголиков α -ритм выражен плохо [2161]. Точнее, их α -ритм часто характеризовался параметрами, сходными с параметрами α -ритма близнецов, демонстрирующих сильные реакции на алкоголь (рис. 8.27). Не вполне ясно, была ли эта структура ЭЭГ причиной алкоголизма или следствием действия алкоголя на мозг-прямого или опосредованного повреждением печени. Известно, что приемы медитации типа трансцендентальной медитации облегчают α -активность. Субъективным следствием медитации является чувство расслабленности и умиротворенности. Такого же результата можно иногда добиться путем увеличения α -активности через биологическую обратную связь. Можно соединить ЭЭГ с устройством, которое будет издавать звук до тех пор, пока генерируются α -волны. Пробанду предлагают удерживать этот звук как можно дольше. Таким способом можно на ограниченное время усилить α -активность. Пробанды часто описывают свои ощущения при этом как расслабление, граничащее со счастьем; это состояние, по-видимому, похоже на то, которое достигается при медитации [16].

Полученные результаты позволяют сформулировать предположение о нейрофизиологических и генетических основах некоторых случаев алкоголизма. Склонность к алкоголизму высока у лиц, обладающих в норме высоким уровнем тонической активации или слабой устойчивостью таламического водителя ритма. Уровень активации снижается под действием алкоголя, и человек чувствует себя лучше. Таким образом, потребление алкоголя сопровождается положительным подкреплением, что может приводить к алкоголизму. Это предположение было подтверждено в исследованиях ЭЭГ членов семей алкоголиков, которые не страдали алкоголизмом [2167; 2158]. Некоторые из них продемонстрировали сходную структуру ЭЭГ; отсюда следует, что ЭЭГ не могла быть результатом хронического злоупотребления алкоголем. В одной работе, однако, снижение среднего уровня α -активности было выявлено только у женщин и отсутствовало у мужчин, страдающих алкоголизмом. Согласно психиатрическим данным, алкоголизм этих женщин

по большей части не связан с внешними обстоятельствами, в то время как большинство мужчин стало алкоголиками в результате социального давления и других внешних факторов [2167].

Этот пример показывает, как в зависимости от социокультурных условий окружающей среды генетически контролируемая восприимчивость может иметь разные фенотипические проявления. В западном обществе, где алкоголь считается обязательным фоном для общения, генетически восприимчивый индивид рискует стать алкоголиком. В буддистском окружении тот же человек, вероятно, целиком посвятил бы себя медитации.

Ослабление активации, вызываемой ретикулярной системой, не единственное следствие действия алкоголя на мозг. Исследования на близнецах говорят о том, что генетическая изменчивость может характеризовать и другие аспекты мозговой деятельности. Этот пример был описан столь подробно потому, что он представляет собой один из первых случаев, когда нейрофизиологические данные были использованы для развития генетической гипотезы. Нейрофизиология до сих пор не испытывала серьезного влияния со стороны генетики человека. В свою очередь ученые, занимающиеся проблемами генетики человека, очень редко предпринимали попытки включить в ход своих размышлений представления нейрофизиологии. Причина этого заключена в изолированности разных научных дисциплин. Основанием для особой изоляции физиологии может быть то, что она в большей мере, чем все другие биологические науки, имеет дело с объяснением работы интегрированных систем и механизмов обратной связи и редукционизм присущ ей в меньшей степени [267].

8.2.3.6. Физиология мозга: генетическая изменчивость нейромедиаторов

Анализ на биохимическом уровне: синапсы. Генетический анализ на уровне ЭЭГ вряд ли будет успешным, несмотря на то что концептуально он более удовлетворителен, чем анализ поведенческих фенотипов. Проблему необходимо решить на уровне ферментов и белков. Зададимся вопросом, генетическая изменчивость каких ферментов

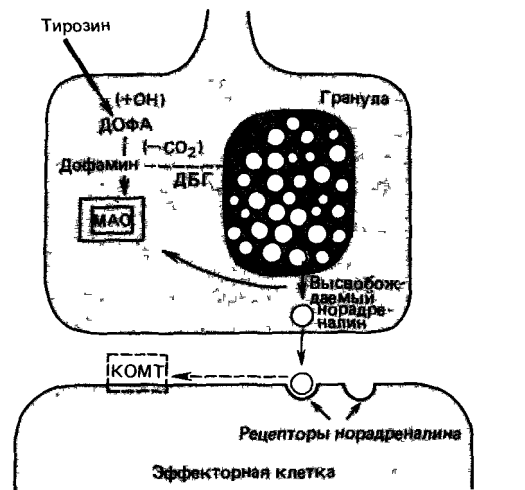


Рис. 8.28. Схематическое изображение адренергического синапса с его наиболее важными органеллами. Норадреналин синтезируется из тирозина, хранится в гранулах, высвобождается в синаптическую щель и связывается с рецептором эффекторной клетки на постсинаптической мембране (объяснения см. в тексте). МАО - моноаминоксидаза; КОМТ - катехоламин-О-метилтрансфераза; ДБГ - дофамин-β-гидроксилаза.

и белков может влиять на деятельность мозга? Известно, что основными функциональными компонентами нервной системы являются нейроны [55]. Нейрон представляет собой клетку с одним ядром, одним длинным отростком, который называется нейритом или аксоном и служит эффекторным органом нейрона, и рядом сложно ветвящихся дендритов, образующих контакты с другими нервными клетками посредством так называемых синапсов. Рис. 8.28 демонстрирует основные органеллы синапса. Пресинаптическое окончание и постсинаптическая мембрана полностью изолированы друг от друга узкой синаптической щелью. Когда нервный импульс достигает пресинаптического окончания, передача через синапс осуществляется не электрическим, а химическим способом. Особые вещества, служащие передатчиками (медиаторами), упакованы порциями из нескольких тысяч молекул в пузырьках пресинаптического окончания. Прибывающий импульс приводит к тому, что один или несколько пузырьков высвобождают молекулы передатчика (медиатора) в синаптическую щель. Таким образом, медиатор может подействовать на особые рецепторные участки постсинаптической мембраны. Это взаимодействие приводит к диффузии ионов Na^+ через мембрану, что вызывает изменение электрического потенциала. Существо-

ют два типа синапсов - возбуждающие и тормозные. Когда нейрон получает достаточное количество импульсов через возбуждающие синапсы, его аксон «срабатывает», т.е. генерирует импульс. С другой стороны, тормозные синапсы могут вызвать гиперполяризацию постсинаптической мембраны, которая не позволяет деполяризации достичь критического уровня, выше которого нейрон начинает генерировать импульсы. Таким способом возбуждающий импульс может передаваться другим возбуждающим нервным клеткам, число которых постоянно нарастает; «цепная реакция» не переходит во «взрыв», благодаря вставленным в цепочки тормозным нервным клеткам [55].

Именно в этой последовательности событий возможна генетическая изменчивость. Например, ферменты синтеза и расщепления молекул медиаторов могут обладать различной активностью, мембраны могут иметь структурные отличия, сказывающиеся на их проницаемости для молекул нейромедиаторов или ферментов, могут существовать различия в рецепторах и, наконец, на функции синапса могут оказывать влияние внешние регулирующие воздействия на разных уровнях. Самая простая возможность состоит в изменении количества молекул медиатора. В самом деле, некоторые результаты исследования психических заболеваний указывают на аномалии нейромедиаторной функции.

Химические типы нейромедиаторов (рис. 8.29). В качестве нейромедиаторов в мозге используется несколько соединений; синапсы специализируются на одном типе медиатора. Наиболее изученные на сегодняшний день медиаторы - норадреналин (адренергические синапсы) и ацетилхолин (холинергические синапсы). Этот факт можно объяснить чисто методическими причинами: указанные медиаторы можно исследовать в клетках периферической нервной системы. Например, нейроны симпатической нервной системы являются адренергическими, нейроны парасимпатической нервной системы - холинергическими. Однако в мозге эти два типа синапсов вместе принадлежат лишь небольшой части всех нейронов; в качестве нейромедиаторов здесь действует ряд аминокислот (гистамин, глутаминовая кислота, аспарагиновая кислота, глицин и другие). Существенным для синаптической активности является не только синтез, но и процесс инактивации медиатора. На рис. 8.29 представлены основные их типы.

$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_3\text{C} - \text{C} - \text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \end{array}$	Ацетилхолин
$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{HO} - \text{C} - \text{H} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2 \end{array}$	Норадреналин
$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2 \end{array}$	Дофамин
$\begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{H}_2\text{N} - \text{CH}_2 \end{array}$	Г А М К Гаммааминомасляная кислота
$\begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{H}_2\text{N} - \text{CH}_2 \end{array}$	Глицин
$\begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{H}_2\text{N} - \text{CH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{COOH} \end{array}$	L-глутаминовая кислота
$\begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{H}_2\text{N} - \text{CH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{COOH} \end{array}$	L-аспарагиновая кислота
$\text{NH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{C}_4\text{H}_7\text{N}_2$	Гистамин
$\begin{array}{c} \text{HO} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{C}_3\text{H}_3\text{N} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{NH}_2 \end{array}$	Серотонин

Рис. 8.29. Основные группы нейромедиаторов.

Особый интерес вызывают два класса веществ, которые, по-видимому, изменяются при аффективных расстройствах и психотических психозах: катехоламины - норадреналин и адреналин с их предшественниками; индоламины - особенно 5-окситриптамин (серотонин). Мы ограничимся рассмотрением только одной группы катехоламинов.

Катехоламины. Адреналин и норадреналин образуются из тирозина. Деятельность адренергического синапса представлена на рис. 8.28. Мы используем этот пример для демонстрации возможных мишеней генетической изменчивости и одновременно для демонстрации экспериментальных подходов к анализу этой изменчивости. В контексте нашей книги мы можем представить только очень упрощенную картину. Норадреналин, не использующийся как медиатор или уже выполнивший свою роль, должен быть инактивирован. Неоднократно изучалось участие двух ферментов в этом процессе - катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ) и моноаминоксидазы (МАО). Путем изменения синтеза или деградации норадреналина его концентрация может быть повышена или снижена вплоть до полного исчезновения норадреналина в синапсах.

Генетический анализ изменчивости этих и других ферментов мозга трудно осуществить, так как человеческий мозг недоступен для прямого исследования. Есть два пути для преодоления этой трудности:

- 1) эксперименты на животных;
- 2) изучение аналогичных ферментов в других, более доступных тканях.

Эксперименты на животных по изучению генетической изменчивости метаболизма катехоламинов [2002; 2021; 2022]. Было обнаружено, что в надпочечниках мышей линии BALB/c активность ферментов тирозингидроксилазы, дофамин-β-гидроксилазы и фенилэтанол-амин-N-метилтрансферазы примерно вдвое выше, чем у другой инбредной линии-BALB/cN. При исследовании F₁, F₂ и потомства от возвратного скрещивания было выяснено, что активность этих ферментов контролируют единичные гены; это означает, что либо структурные гены этих ферментов тесно сцеплены, либо они находятся под общим регуляторным генетическим контролем.

Установлено, что превращение норадреналина в адреналин зависит от уровня стероидов, на него влияя гипоталамическая или холодовой стресс. Период времени, за который соответствующий фермент осуществляет расщепление, неодинаков у разных линий. Кроме того, межлинейные различия у мышей могут существовать даже в механизмах контроля [2002].

Другим источником генетической изменчивости служит сАМР, который, как было обнаружено, действует в качестве вторичного посредника для различных гормонов и нейромедиаторов [120; 220]. Установлено, что содержание сАМР в мозге четырех инбредных линий мышей различается.

Эти эксперименты говорят о том, как сложна регуляция количества норадреналина в адренергических синапсах мозга; уместно напомнить, что связанные с этим различия в адренергической активности коррелируют с различиями в поведении (разд. 8.1.2). Учитывая всю сложность этих процессов, трудно представить себе, каким должен быть подход к исследованию ферментов мозга у человека и как на основании определения активности ферментов у животных делать выводы о возможных различиях нейромедиаторной функции в человеческом мозге. И все же есть надежда, что эксперименты на животных приведут нас к открытию генетической изменчивости и, следовательно, помогут разобраться в генетике нормального и отклоняющегося от нормы поведения.

Психотропные вещества [2169].

Психофармакологические препараты могут оказывать влияние на симптомы аффективных расстройств и психических заболеваний. Это обстоятельство стимулирует исследование механизмов психических болезней. Было обнаружено, что указанные вещества влияют на медиаторную функцию в синапсах, особенно на функцию норадреналина. Отмечалось, например, что одни больные депрессией лучше реагируют на ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), а другие - на трициклические антидепрессанты типа имипрамина. Более того, родственники пробанда, которые страдали депрессией, положительно реагировали на то же самое вещество, что и сам пробанд. Эта семейная тенденция отвечать на вещества преимущественно одного класса говорит о наличии генетической детерминированности. Оба соединения оказывают влияние на функцию норадреналина в адренергических синапсах;

ингибиторы МАО ослабляют деградацию адреналина, увеличивая тем самым его количество в синапсах. Трициклические антидепрессанты, такие, как имипрамин, угнетают обратный захват адреналина выделившим его нейроном, увеличивая таким образом пригодное для нейротрансдачи количество адреналина. Семейные различия в терапевтической эффективности этих веществ могли бы указывать на разного рода генетические аномалии на уровне синапсов. Определенные заключения на этот счет сделать, однако, трудно, поскольку между людьми существуют генетические различия в метаболизме данных веществ и, следовательно, в уровне их содержания в крови. Такие различия особенно тщательно были исследованы для трициклического антидепрессанта нортриптилина, который лишь немного отличается от имипрамина [2169]. При объяснении психофармакологических реакций с точки зрения генетических различий всегда нужно рассматривать оба аспекта-метаболизм вещества и мишень его действия-главным образом мозг. Крайне необходимы эксперименты, в которых уровень биосинтеза и концентрация в крови поддерживались бы постоянными с тем, чтобы можно было исследовать эффекты на уровне мозга. Исследования такого рода на людях необходимы не только для более глубокого понимания генетических основ аффективных и других психических заболеваний, но и для рационального их лечения с помощью фармакологических препаратов.

8.2.3.7. Аффективные расстройства и шизофрения

Генетическое изучение аффективных расстройств и шизофрении. Аффективные расстройства и шизофрения-это заболевания с ясно различимыми в большинстве случаев клиническими признаками. Генетические исследования этих состояний имеют длинную историю. После простого описания множества случаев заболеваний в предменделевский период в 1916 г. появилась классическая статья Рюдина [2186] (своей статистической основой обязана сотрудничеству с Вайнбергом из знаменитой пары

Харди-Вайнберг), которая стала образцом фенотипически-биометрического подхода к исследованию заболеваний такого рода. Следуя этому образцу, были проведены многие исследования на семьях и близнецах. С их помощью было четко показано, что генетическая предрасположенность занимает основное место среди причин аффективных расстройств и шизофрении (рис.8.30 и 8.31). Кроме того, эта работа внесла существенный вклад в разработку более тонких статистических методов определения величин эмпирического риска, необходимых для генетических рекомендаций [744]. Однако многих исследователей эти эмпирические данные не удовлетворили, был предпринят целый ряд попыток, по большей части тщетных, продвинуть генетический анализ ближе к уровню действия генов, для того чтобы раскрыть биологические основы этих заболеваний.

Аффективные расстройства включают маниакально-депрессивные или биполярные заболевания и униполярную депрессию. Другая большая группа широко распространенных психозов обычно классифицируется как шизофрения. Аффективные расстройства характеризуются главным образом циклическими изменениями настроения (депрессия или мания), в то время как при шизофрении основными симптомами являются отклонения в характере мышления и потеря связи с реальностью.

Близнецовые и семейные исследования при аффективных расстройствах [2252, 2051]—В более ранних исследованиях группу аффективных расстройств рассматривали как единое целое. Исследования на близнецах и семьях, направленные на определение величин эмпирического риска для родственников разной степени родства, начались с изучения случайно подобранных групп больных и близнецов (разд.3.3.6). На рис. 8.30) представлены опубликованные данные по близнецам. Очевидно, что конкордантность между МЗ близнецами намного выше, чем между ДЗ близнецами, что указывает (при условии простой интерпретации данных) на вклад генетических факторов. Особенно важно то, что величина конкордантности для 12 МЗ пар, воспитывавшихся раздель-

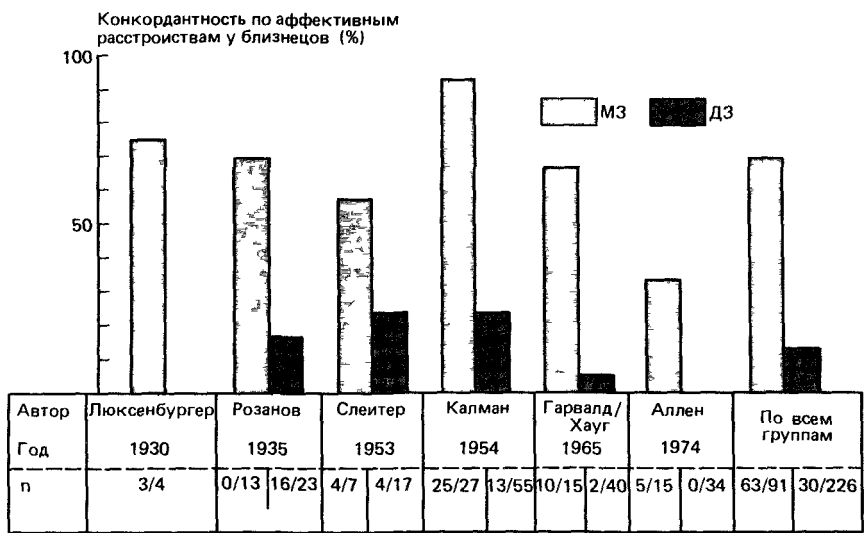


Рис. 8.30. Конкордантность и дискордантность по аффективным расстройствам у МЗ и ДЗ близнецов. Цифры 3/4 и т д обозначают соотношение общего числа близнецовых пар и числа конкордантных пар

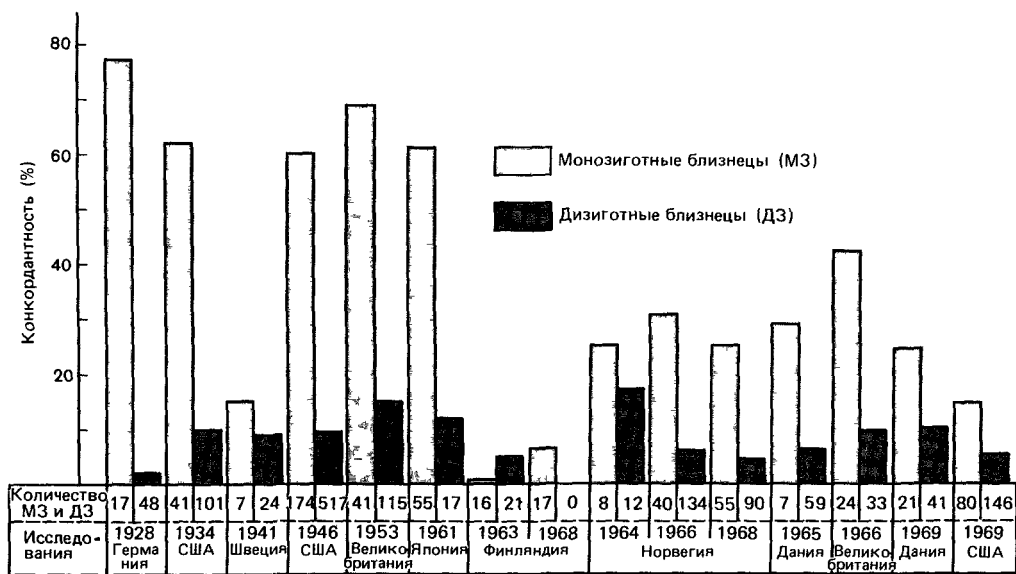


Рис. 8.31. Конкордантность и дискордантность по шизофрении у МЗ и ДЗ близнецов из разных стран

но, составляла 67%, т.е. имела тот же порядок, что и конкордантность у МЗ близнецов, воспитывавшихся вместе [2252]. Но даже у МЗ близнецов конкордантность далека от полной, что свидетельствует о важности факторов окружающей среды. К сожалению, величины конкордантности на рис. 8.30 были подсчитаны без поправки на возраст. Поэтому не исключено, что некоторые из дискордантных пар со временем станут конкордантными.

Биполярный и униполярный типы: величины эмпирического риска. В близнецовых и семейных исследованиях больных с биполярными расстройствами, т.е. больных с чередующимися фазами мании и депрессии, не отделяли от больных, страдающих только депрессией (униполярные случаи). Леонгард [2114] впервые предположил, что с генетических позиций эти два расстройства могут отличаться. Последующие исследования подтвердили, что у биполярных пробандов родственники, страдающие биполярными расстройствами, встречаются чаще, чем у монополярных пробандов. Однако распространенность униполярной депрессии среди родственников биполярных больных намного выше, чем в общей популяции. Эти выводы были сделаны при сравнительном изучении биологических и приемных родителей биполярных больных [2131]. Установлено, что психопатология и особенно аффективные расстройства среди биологических родителей пробандов с биполярным психозом, воспитывавшихся приемными родителями, выражены в той же мере, что и среди родителей пробандов, воспитывавшихся в их родных семьях, тогда как частота психических расстройств у приемных родителей пробандов с маниакально-депрессивным психозом сходна с таковой у приемных родителей здоровых контрольных лиц.

Аналогичное исследование в случае депрессивных расстройств главным образом униполярного типа дало совершенно иной результат [2105]. Количество зарегистрированных психических заболеваний у приемных отцов было примерно в пять раз выше, чем в контроле (приемные отцы тщательно подобранных контрольных психически здо-

ровых людей). С другой стороны, у биологических матерей пробандов женского пола было обнаружено только трехкратное увеличение частоты психических заболеваний. Эти данные указывают на важный вклад семейных экзогенных факторов в развитие униполярного аффективного заболевания. Кроме того, среди родственников больных аффективными расстройствами чаще наблюдались и некоторые другие психические нарушения, такие, как необычные колебания настроения, небольшая или умеренная депрессия, алкоголизм и острый нерацидивурующий психоз. Другой интересный аспект - половые различия. У биполярных пробандов близкие родственники женского пола в 1,5-2 раза чаще страдают психическими расстройствами, чем близкие родственники мужского пола. Среди близких родственников униполярных пробандов не было выявлено столь выраженных половых различий. В табл. 8.19 приведены наиболее важные величины эмпирического риска.

Недавно были предприняты попытки дальнейшего подразделения аффективных расстройств на биологически более однородные подгруппы. В замечательной работе Ангста [2000] выделены три подгруппы биполярного психоза в зависимости от того, преобладает ли депрессивная или - маниакальная фаза или обе возникают примерно с одинаковой частотой. Самый высокий риск заболевания для близких родственников был обнаружен в последней группе. Кроме того, генетический риск возрастает с увеличением в семье пораженных заболеваниями родственников.

Простые типы наследования. На первый взгляд имеющиеся данные об эмпирическом риске несовместимы с простым типом наследования. Однако наблюдения довольно определенно говорят об участии, по крайней мере в некоторых случаях, главных генов. Описаны родословные, прямо указывающие на аутосомно-доминантный тип наследования. Есть такие, которые свидетельствуют о доминантном наследовании, сцепленном с X-хромосомой; эти случаи характеризуются, по-видимому, ранним началом и хорошей реакцией на лечение литием [2245]. В таких семьях наблюдались биполярные и униполярные психозы как в тяжелой, так и в легкой, сомнитель-

Таблица 8.19. Величины эмпирического риска для аффективных расстройств (шесть групп) [2051]

а) Влияние возраста пробанда при начале заболевания								
Тип заболевания	Возраст в начале заболевания		Количество ближайших родственников		Больные, %			
Биполярный	<40		561		19,9			
	>40		276		11,2			
Униполярный	<40		886		16,7			
	>40		933		9,5			
б) Влияние пола пробанда (пробанды с биполярным расстройством)								
Пол пробанда	Сибсы				Дети			
	n ^a		Больные, %		n ^a		Больные, %	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
	♂	146,9	135,1	12,3	15,5	115,9	122,2	8,6
♀	136,9	137,3	11,0	19,7	179,0	167,8	13,4	16,7
в) Влияние пола пробанда (пробанды с униполярным расстройством)								
	Сибсы				Дети			
	n ^a		Больные, %		n ^a		Больные, %	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
	♂	296,6	307,0	16,2	12,1	305,5	335,8	10,5
♀	743,9	789,1	7,8	13,6	717,4	755,2	7,8	15,2

а) Поправка на возраст может привести к десятым долям в числе родственников с повышенным риском.

ной форме. Отличить сцепленное с Х-хромосомой доминантное наследование от аутосомно-доминантного трудно (см. ~~разд. 3.1.4~~).

Доводом в пользу локализации главного гена в Х-хромосоме могло бы стать обнаружение сцепления с Х-маркером, таким, как неспособность различать красный и зе'лeный цвета. Были приведены данные как в пользу сцепления с этим маркером, так и против него [2053]. Некоторое сомнение порождалось Тем обстоятельством, что Хd-локус тоже обнаруживал сцепление, несмотря на то что он расположен далеко от локусов, определяющих неспособность различать красный и зеленый цвета (~~разд. 3.4.3~~). Относительно недавнее исследование продемонстрировало в некоторых родословных тесное сцепление с дефектами цветового зрения при отсутствии сцепления с Хd [2189]. Доля семейств с

Х-сцепленным наследованием, по-видимому, невелика, так как в случайных сериях семей не было обнаружено уменьшения передачи от отца к сыну [2000].

Нет никаких данных о сцеплении с Хмаркерами в семьях, где обнаруживаются только униполярные психозы. Кроме того, в этой группе женщины страдают психическими расстройствами намного чаще, чем мужчины. Болезнь у них начинается обычно в более позднем возрасте, депрессии возникают в периоды гормональной нестабильности, характерной для беременности, послеродового периода и особенно для менопаузы. Таким образом, данные семейных исследований аффективных расстройств, подтверждая предположение о значимом генетическом вкладе в развитие этих заболеваний, указывают на их генетическую гетерогенность и различные биологические механизмы.

Близнецовые и семейные исследования при шизофрении [173; 2061; 2060; 2252].

Результаты близнецовых исследований шизофрении суммированы на рис. 8.31. Демонстрируя в целом более высокую конкордантность между МЗ близнецами по сравнению с ДЗ, эти данные обнаруживают значительную степень статистической гетерогенности в конкордантности МЗ пар. Относительно недавние исследования выявляли, как правило, меньшую конкордантность, чем более давние работы. Это расхождение отчасти обусловлено способом оценки. Более ранние исследования основывались на сильно смещенных выборках (разд. 3.8.6). Пробандов выбирали из случайных групп больных; авторы выясняли, имеют ли эти пробанды близнецов и страдают ли эти близнецы психическими расстройствами. С другой стороны, исследования, выполненные недавно в скандинавских странах [2042; 2108; 2217], основаны на репрезентативных выборках из общей популяции. Сначала в популяции выявляли все близнецовые пары. Затем все пары, в которых по крайней мере один из близнецов страдал шизофренией, включали в исследование. Этот метод позволяет охватить пробандов с менее тяжелыми расстройствами, которые могут вообще не попасть в исследование, основанное на госпитальных выборках. Низкие величины конкордантности в таких работах не удивительны. О низких величинах конкордантности для МЗ близнецов с мягкой клинической симптоматологией неоднократно сообщали и другие авторы [2236].

Анализ дискордантных МЗ пар выявил межличностные различия в преморбидном периоде -у детстве и юности [2217, 2218]. В табл. 8.20 представлены некоторые факторы окружающей среды, исследованные в работе на близнецах, проведенной в Финляндии. Описание четырех идентичных близнецов Дженьян (разд. 8.2.1.5) иллюстрирует, как, несмотря на идентичную генетическую конституцию, различия в состоянии здоровья близнецов, в отношении к ним родителей и сибсов, в сочетании с внешним стрессом приводят к тяжелым психозам одних, тогда как другие либо остаются здоровыми, либо страдают менее сильным

Таблица 8.20. Факторы среды для 16 МЗ близнецов, дискордантных по шизофрении [2217]

	Близнецы, страдающие шизофренией	Нормальные близнецы (не страдающие психическими заболеваниями)
Рожден первым	10	6
Более низкий вес при рождении	8	6
Более трудные роды	5	2
Крупнее в детстве	7	9
Доминирующее положение в детстве	1	14
Более веселый в детстве	6	8
Более разговорчивый в детстве	4	12
Более приспособленный в детстве	8	—
Более чувствительный в детстве	5	—
Более робкий в детстве	8	4
Лучше успевал в школе	3	10
Раньше начал работать	1	6
Раньше покинул родительский дом		6
Раньше вступил в брак	1	10
В браке не состоит (другой близнец состоит)	7	
Более низкий социальный статус	6	—
Более замкнутый	7	—
Чаще болел в детстве	3	2
Физически более крепкий в детстве	7	9

расстройством. Один из аргументов против генетической интерпретации конкордантности между МЗ близнецами, выросшими вместе, основан на их тесном социальном взаимодействии, которое могло бы усиливать шизофреническую симптоматику у второго близнеца при наличии заболевания у первого (разд. 3.8.4). Однако существуют данные по меньшей мере по 12 близнецовым парам, воспитывавшимся раздельно, в которых по крайней мере один

из близнецов заболел шизофренией; в 7 парах другой близнец тоже был шизофреником [2061]. Эта цифра хорошо соответствует величинам, приводимым в исследованиях

МЗ близнецов, воспитывавшихся вместе (рис. 3.3.1). Другим аргументом мог-

ло бы быть то, что родители, страдающие шизофренией, создают особенно плохие условия для умственного развития ребенка и тем самым увеличивают для него риск тоже стать шизофреником. Ответ на этот вопрос можно получить при сравнительном исследовании детей дискордантных МЗ. Если присутствие или отсутствие родителя, страдающего шизофренией, является существенным фактором, то детей клинически здорового близнеца болезнь будет поражать реже, чем детей близнеца с шизофренией. Исследование, проведенное в Дании, не обнаружило такой закономерности и, следовательно, подтвердило справедливость генетической интерпретации [2040]

Анализ характера взаимодействий между родителями и близнецами показал, что в отношении МЗ близнецов их родители ведут себя, как правило, не более сходно, чем родители ДЗ близнецов, по отношению к своим детям. Это касается спонтанного поведения, но их реакции на МЗ близнецов похожи в большей мере, потому что эти близнецы ведут себя в большей степени одинаково [2102]. -

Величины эмпирического риска. Величины эмпирического риска для шизофрении предполагают следующие заключения (см. также табл. 3.3.7, разд. 3.3.6)

1. У близких родственников шизофреников риск развития болезни в 10-20 раз выше, чем в общей популяции. Абсолютная величина риска составляет около 1015%.
2. У родственников пробандов с кататонической или гебефренической симптоматологией риск выше, чем у родственников пробандов с параноидной, а также простой шизофренией.
3. Внутри семей существует корреляция клинических форм заболевания. Родственники больных с кататонической формой имеют больший риск заболеть кататонической шизофренией, чем родственники

больных параноидной шизофренией. Однако у родственников больных кататонической и гебефренической формами риск заболеть параноидной шизофренией также увеличен по сравнению со средней величиной в популяции.

4. У сибсов пробандов риск минимален (около 10%), если оба родителя пробанда здоровы; он повышается до 15%, когда болен один из родителей, и становится еще выше (40-60%), когда больны оба.
5. Среди родственников шизофреников часто наблюдается тип личности, хотя и не явно патологический, но отклоняющийся от нормы и классифицируемый как шизоид [19].

Характерный пример величин риска представлен в табл. 3.3.4, разд. 3.3.6. Накопление в семьях психических расстройств не обязательно означает участие генетических факторов. К сходному результату могла бы привести патогенная семейная обстановка. Психиатры активно ищут такие семейные факторы. Результаты исследований на близнецах дают более веские свидетельства в пользу генетически контролируемой подверженности. Однако полезность данных по близнецам, особенно в области генетики поведения, по нашему мнению, можно оспаривать (см. разд. 3.8.4).

Наилучший способ разделения вклада генетических и средовых влияний состоит в исследовании приемных детей в сопоставлении их с биологическими и приемными родителями

Исследование шизофрении у лиц, воспитывавшихся приемными родителями. Первое исследование такого рода по шизофрении было опубликовано Хестоном в 1966 году [2072]. Он исследовал взрослых, которые в детстве были отданы на воспитание и биологические матери которых страдали шизофренией. Пробанды были отделены от больных матерей, не имели с ними никаких контактов и не жили с родственниками по материнской линии.

Пятеро из 47 исследованных потомков были поражены шизофренией. Такая же частота наблюдается у детей, живших со своими родителями, которые страдали

шизофренией. С другой стороны, ни один из 50 индивидов, составлявших соответствующую контрольную группу усыновленных лиц с родителями, не болевшими шизофренией, не стал шизофреником. Та половина детей (от матерей с шизофренией), которые не были больны в явной форме, обнаружили высокую психосоциальную неполноценность; другую половину составляли весьма преуспевающие взрослые люди.

Более тщательные исследования были выполнены коллективом американских и датских ученых в Дании. В этой стране хорошо поставлен учет, и можно получить надежные данные по усыновлению и шизофрении. Было обнаружено, что частота шизофрении среди биологических родственников приемных пробандов - шизофреников примерно в три раза превышает частоту заболевания среди их приемных родственников, тогда как у приемных родителей пробандов шизофрения наблюдалась не чаще, чем у приемных родителей здоровых приемышей (они чаще демонстрировали другие типы психологических отклонений). Кроме того, риск заболеть шизофренией для детей, биологические родители которых страдают шизофренией, оказался одинаковым независимо от того, воспитывались ли они своими родными или были усыновлены в раннем детстве. Внутриутробные и перинатальные влияния от биологических матерей больных были исключены путем исследования усыновленных, которые были полусибсами шизофреников по отцовской линии и, следовательно, имели общую наследственность только с отцом. В этой группе шизофрения также наблюдалась чаще, чем в контрольной (приемыши, не имеющие больных шизофренией полусибсов или других родственников) [2104; 2184; 2241; 2242].

Биологические гипотезы шизофрении. Несмотря на все усилия, которые предпринимались исследователями в течение многих десятилетий, успехи в биологическом изучении шизофрении невелики. Анализировать данные трудно, потому что отсутствуют качественные или количественные критерии, по которым можно диагности-

ровать шизофрению; более того, диагностические стандарты часто различаются у разных психиатров и в разных странах.

Все данные, полученные в исследованиях шизофрении на близнецах, в семьях и у приемных лиц, самым простым способом можно объяснить с помощью модели мультифакториального наследования в сочетании с пороговым эффектом. Эта формулировка не исключает возможности того, что в некоторых семьях в генетическую предрасположенность вносят свой вклад главные гены, так как вероятно генетическая гетерогенность между семьями. На предварительном уровне генетического анализа определяющую роль играет гипотеза о предрасположенности к стрессу [19; 2060]: стрессовые ситуации, которые преодолеваются большинством индивидов или приводят у них к «невротическим» симптомам, у людей, предрасположенных генетически, могут вызывать шизофренический психоз. Это объяснение, однако, не совсем удовлетворительно. Вопрос состоит в том, какие генетически определяемые физиологические изменения увеличивают риск заболевания шизофренией? Как и в случае аффективных расстройств, имеющиеся в настоящее время гипотезы сконцентрированы на аномалиях в метаболизме нейромедиаторов [2200]. Например, метионин может вызывать у хронических шизофреников острые психотические реакции. Известно, что психотомиметическое вещество мескалин является метилированным производным дофамина-предшественника норадреналина. Возможно, что у некоторых больных шизофренией патологически повышено метилирование дофамина и метионин усиливает эту патологию, являясь источником металльных групп. Другими возможными кандидатами на роль эндогенных психотоксинов являются метилированные производные серотонина (5-окситриптамин). Метаболизм индолов в целом и серотонина, в частности, находится в настоящее время в центре внимания многих работ в этой области. Например, может быть снижено поглощение мозгом предшественника серотонина триптофана; такая гипотеза согласуется с эффектом метионина, поскольку метионин конкурентно блокирует поглощение трип-

тофана. Другая возможность заключается в нарушении баланса между дофаминовой системой, активность которой повышена, и серотониновой системой, активность которой снижена. Это нарушение аналогично тому, которое наблюдается при болезни Паркинсона, когда повышенная активность ацетилхолиновой системы сочетается со сниженной активностью дофаминовой системы (см. перечень нейромедиаторов на рис. 8-29). Комбинированное введение триптофана с ингибиторами МАО (для предотвращения деградации серотонина) действительно приводит к улучшению состояния у некоторых больных шизофренией.

Эти примеры показывают, в каком направлении развивается мысль и идут эксперименты. Однако на сегодняшний день мы не располагаем какими-либо убедительными данными относительно биологических механизмов шизофрении. В настоящее время обсуждаются и другие гипотезы, например, затрагивающие свойства мембран и аномальные иммунные процессы. Результаты исследования близнецов и семей убедительно свидетельствуют о мультифакториальной генетической модели и генетической гетерогенности. Следовательно, во многих случаях подталкивать индивида к порогу психотического состояния и к психозу может не одна крупная биохимическая аномалия, а сумма нескольких или даже сумма нескольких небольших отклонений в сочетании с внешним стрессом. В других случаях решающей может быть одна крупная аномалия. История соматических теорий шизофрении не внушает оптимизма [2103]. Напрашивается простой вопрос: «Что такое шизофрения? Действительно ли она существует как единое заболевание?»

«Шизофрения» в свете генетики человека. Известно, что диагностика шизофрении крайне трудна и часто диагноз основан на довольно спорных критериях. В разд. 3-8-14 обсуждался вклад генетики человека в теорию болезней в более общем плане. Речь шла о том, что представление о единой основной причине заболевания возникло в последние десятилетия девятнадцатого столетия, когда ведущей областью медицинской науки была бактериология. Эта

концепция продемонстрировала свою силу, когда удалось открыть микроорганизмы, вызывающие туберкулез и сифилис. Без представления о главной причине болезни успех специфической терапии с помощью химических препаратов или антибиотиков был бы невозможен.

Диагноз раннего слабоумия по Крепелину (названного впоследствии Блейлером шизофренией) в свете такой концептуальной модели основывался на комбинации ряда клинических симптомов с постепенным ухудшением состояния больного, выявляемым при длительном наблюдении. Это диагностическое понятие безоговорочно подразумевало одну главную общую причину. Генетики интуитивно симпатизируют такой идее, потому что их идеальное представление о болезнях базируется на «врожденных ошибках метаболизма» Гэррода [75] или, еще конкретнее, на гемоглобинопатиях, где одна специфическая мутация определяет одно отклонение в белке, которое ведет к одной характерной болезни (разд. 4-3-2). Мыслящие психиатры, такие, как Джаспер или Блейлер, понимали, что слишком прямолинейное применение такой модели к этой группе заболеваний может привести к ложным заключениям. Однако крепелиновское представление о болезни оказалось удивительно живучим. Его не поколебали открытия последующих десятилетий. Выяснилось, что у многих больных не наблюдается ухудшения, а значительная часть случаев ухудшения (но не все) представляет собой артефакт, вызванный длительной госпитализацией [19]. Сохранение этого диагностического понятия было обеспечено, по крайней мере отчасти, интересной стратегией: всякий раз, когда характерные для шизофрении симптомы наблюдались вместе с признаками органического заболевания, от диагноза шизофрении воздерживались и вместо него ставили такой диагноз, как «шизофреническая реакция». Когда все больные с шизофреническими симптомами, проявлявшие вдобавок признаки определенного органического заболевания, были исключены, осталась группа болезней, для которых не смогли обнаружить специфических причинных факторов.

В значительной части случаев органического поражения мозга шизофреноподобные симптомы описывались чаще, чем можно было ожидать на основе простой вероятности [2104]. Кроме того, существует много сообщений об атрофии мозга у хронических шизофреников. Правда, во многих из этих случаев при обследовании семей не обнаружили генетической предрасположенности к «истинной» шизофрении и настоящей причиной этого состояния было развитие иной болезни. С другой стороны, трудно не сделать вывода, что «... если бы диагноз органического поражения не был поставлен независимо от пси-

хиа трической симптоматиологии, большинство случаев, несомненно, было бы отнесено к шизофрении» [2162].

Существует также ряд вполне определенных генетических состояний, которые сопровождаются шизофреноподобными психозами (табл. 8.21) К ним относятся 45,ХО- и ХУУ-кариотипы, различные липидозы взрослых, врожденная гиперплазия надпочечников, гомоцистинурия, болезнь Вильсона и некоторые другие [2164]. Некоторые случаи позволяют даже предположить вероятные биологические механизмы; например, снижение поступления фолиевой кислоты или изменение метаболизма и функции сульфатированных аминокислот типа метионина. Такие больные имеют, возможно, аномально высокую способность метилирования дофамина, и метионин, являясь общим источником метильных групп, может усиливать это действие.

Большинство шизофреников нельзя отнести к разряду больных, имеющих ясно очерченное органическое поражение генетической или негенетической природы. Однако во многих случаях были описаны легкие функциональные отклонения, такие, как уменьшение активности МАО и других ферментов, «рваный» ритм в сочетании с некоторым уменьшением α -активности в ЭЭГ или небольшими отклонениями в ЭЭГ-потенциалах, вызванных зрительными или слуховыми стимулами. Однако ни одно из этих отклонений нельзя найти у всех шизофреников, и потому их причинная связь с заболеванием всегда остается под вопросом. Дополнительное осложнение вносит тот факт, что большинство больных, исследуемых впервые, лечились психотропными препаратами, которые могли изменить многие из представляющих интерес параметров.

Возникает и другой вопрос: некоторые из состояний, перечисленных в табл. 8.21, характеризуются аутосомно-рецессивным типом наследования, в доминантных заболеваниях типа порфирии клинические симптомы проявляются только при особых стрессовых условиях. Не может ли быть так, что гетерозиготы (по метахроматической лейкодистрофии) или гомоцистинурии в большей мере подвержены заболеванию шизофренией, в особенности если эта генетическая «слабость» сочетается со склонностью к другим заболеваниям или если к ней добавляются стрессорирующие факторы соматической или психологической природы? Возможное небольшое увеличение риска в отношении психозов у гетерозигот по фенилкетонурии отмечалось в разд. 8.2.1.3. Результаты семейных и близнецовых исследований шизофрении согласуются с мультифакториальной моделью наследования (разд. 3.6), включающей стрессорные факторы окружающей среды. Такая генетическая модель пригодна только

Таблица 8.21. Генетические расстройства, сопряженные с повышенным риском развития шизофреноподобных психозов (по [2164] с сокращениями)

Состояние	Описанные данные
XXY (синдром Клайнфельтера)	Вероятность развития шизофреноподобных психозов увеличивается с коэффициентом 3
XXX	Вероятность развития шизофреноподобных психозов увеличивается с коэффициентом 3
18q~ или r(18)	Умственная отсталость умеренной степени, замедленное развитие, психотические эпизоды (шизофреноподобного или маниакально-депрессивного типа) в детстве или юношестве
Болезнь Гентингтона	Шизофреноподобные психозы в начальных фазах заболевания
Острая перемежающаяся порфирия	Часто описываются различные психиатрические симптомы, включая «шизофрению»
Мозаичная порфирия	Сообщение об одном случае шизофреноподобного психоза; нагрузка серином вызывала психотические симптомы
Метахроматическая лейкодистрофия, зрелый тип	Многочисленные сообщения о психозах, представляемых как шизофрения; больные выявлялись случайно или в результате систематического поиска психотических расстройств
Семейная кальцификация базальных ганглиев	Конкордантные шизофреноподобные психозы в парах идентичных близнецов и распространение в семьях

для описания данных на предварительном уровне: она скорее ставит вопросы, чем отвечает на них. В случае шизофрении ответы будут проще, если представление о единой причине заболевания, введенное Крепелином и его последователями, заменить представлением о многопричинности этой болезни. Человеческий мозг является сложной системой, в которой взаимодействует великое множество структурных и биохимических подсистем. Его реакция на экзогенные и эндоген-

ные стрессорные факторы зависят от индивидуальных, генетически контролируемых отклонений в пределах этих подсистем, от анамнеза жизни индивида, от вида и локализации стресса. Многие комбинации внешних и внутренних стрессорных факторов могут привести к одному и тому же или к похожему конечному результату: по-видимому, мозг обладает лишь ограниченным набором способов реагирования на такой стресс, а реакция зависит от специфических подсистем, на которые направлен стресс, и от их врожденной чувствительности.

От вопроса о причинах шизофрении следует перейти к вопросу о ее патогенезе. Какой из функциональных механизмов мозга изменится при этом заболевании и каким образом изменения вызывают клинические проявления и симптомы? До сих пор ни одна из более или менее стройных теорий не завоевала симпатий большинства специалистов. Однако многие полагают, что общий конечный путь, в котором объединяются все этиологические факторы, мог бы иметь что-то общее с дисфункцией внимания или «ошибочной фильтрацией информации» [2124]. Стоит только возникнуть отклонению от нормы, включается в дело врожденная склонность к сохранению приобретенного. Эволюция снабдила человеческого мозг способностью «учиться» (разд. 7.2.4). Это означает, что характер функции изменяет структуру связей между нейронами таким образом, что повторение этой функции будет проходить легче. В нормальных условиях эта способность приносит определенную пользу, она помогает индивиду справиться с требованиями множества разнообразных обстоятельств окружающей среды. Но, подобно многим другим биологическим приспособлениям, она может стать губительной при особых условиях, т. е. когда функция, предложенная для «изучения», имеет разрушительный характер.

Сходный механизм достаточно убедительно продемонстрирован для другой болезни мозга (или группы болезней)-эпилепсии. Каждый судорожный приступ в этом случае можно рассматривать как вспомогательный процесс при подготовке следующего. По-видимому, эпилептический приступ-еще один из очень немногих способов нашего мозга отвечать на различные стимулы. Большую часть принципов, достаточно подробно обсуждавшихся в этом разделе по шизофрении, можно было бы сформулировать сходным образом и при использовании в качестве примера этиологии и патогенеза эпилепсии [1999].

Стратегия исследований, направленных на выяснение генетических основ шизофрении. Как говорилось выше, понятие о шизофрении как заболевании является феноменологическим. В отличие от туберкулеза или фенилкетонурии оно не подразумевает единственной главной причины, что вовсе не умаляет значение этого понятия для диагностики. Анализ накопления в семьях, а также полезность этого понятия при генетическом консультировании способствуют лучшему пониманию причин заболевания. Для дальнейшего изучения генетики шизофрении целесообразна следующая стратегия. 1. Исследование «мультиплексных семей» (семей с несколькими пораженными болезнью членами). Такие исследования предоставляют наилучшую возможность открыть главные гены и, следовательно, главные биохимические аномалии.

2. Долговременные исследования детей группы высокого риска (т. е. детей, имеющих родителей шизофреников) обещают дать ценную информацию. Они уже осуществляются рядом авторов [2032; 2049; 2084; 2130].

3. Следует изучать нормальную генетическую изменчивость тех параметров, которые предположительно могут иметь важное значение для шизофрении.

4. В некоторых семьях неблагоприятная комбинация небольших количественных отклонений в биохимических и структурных показателях может вызывать заболевание приблизительно тем же способом, как было описано для косоглазия (разд. 3.6.2.7).

Ферменты нейромедиаторов и генетическая изменчивость нормального поведения. Нейромедиаторные ферменты обнаруживают отклонения в активности не только при аффективных расстройствах и психозах; изменчивость в заметных пределах существует также между нормальными индивидами. Близнецовые исследования показали, что эта изменчивость в значительной мере определяется генетически [2246; 2029]. Для одного из ферментов, дофамин-β-гидроксилазы, на основе семейных данных удалось продемонстрировать единый генетический вариант с нулевой активностью в сыворотке [2238; 2240]. Однако до сих пор не было сообщений о его корреляциях с поведенческими показателями или с функцией автономной нервной системы (синапсы симпатической нервной системы являются адренергическими).

Нейромедиаторы, подобно многим другим биологически активным молекулам, должны прореагировать с рецепторами (обычно на поверхности клеток), для того чтобы выполнить свою биологическую функцию. Эти рецепторы, как и ферменты, могут

характеризоваться генетической изменчивостью. Большинство из известных до сих пор заболеваний, связанных с рецепторами, возникают из-за снижения рецепторной активности почти до нуля (разд. 4.6.4), но с помощью близнецовых исследований для адренергических рецепторов тромбоцитов человека [2165] и для рецепторов липопротеинов низкой плотности была установлена генетическая изменчивость в нормальном диапазоне. Рецепторы так же, как ферменты, можно изучать с помощью различных физико-химических методов. Вполне возможно, что именно такой путь исследований откроет новый, функционально важный тип генетической изменчивости.

Другие параметры биохимии мозга, которые могли бы влиять на его функции и поведение человека. Мозг обладает очень высокой потребностью в энергии. Он использует около 20% всего поглощаемого кислорода. Кроме того, мозг чрезвычайно чувствителен к отсутствию кислорода: достаточно нескольких минут для того, чтобы вызвать его необратимое повреждение. В связи с этим было бы разумно ожидать наличия генетической изменчивости у гликолитических ферментов ткани мозга человека [2149]. Однако полиморфизма у гликолитических ферментов обнаружено не было.

Критическая оценка попыток связать поведенческую изменчивость с биохимическими различиями в функции мозга. Несмотря на интересные предположения, попытки объяснить нормальное или патологическое поведение с помощью какого-либо биохимического механизма, детерминируемого генетически, пока не удалось. Нет ни единой модели, на которой можно было бы выяснить цепь событий от генетического варианта до поведенческого признака. И все-таки этот подход заслуживает внимания. Учитывая нынешнее состояние исследований, можно предположить, что прорыв произойдет в области изучения аффективных расстройств.

Напомним, что норадреналин, дофамин и серотонин составляют только часть всех нейромедиаторов; для других соединений этого класса генетических исследований выполнено мало или они вообще не проводились. Нейромедиаторы представляют только один из аспектов мозговой функции,

между тем индивидуальные различия вполне возможны и в развитии мозга, и в количестве нервных клеток, и в числе связей между ними. Например, число апикальных дендритов в зрительной зоне коры мозга мышей уменьшается, если животное растет в темноте [56; 2225]. Затылочный α -ритм в ЭЭГ в среднем хуже развит у взрослых людей, родившихся слепыми [16]. Как отмечалось выше, в нормальных условиях межиндивидуальная изменчивость ЭЭГ и особенно развитие α -ритма определяются исключительно генетическими факторами [921]. Однако структуры мозга, продуцирующие ЭЭГ зрительной коры, могут адекватно развиваться, только если они получают соответствующий сенсорный вход. Генетическая программа развития мозга может быть выполнена только при взаимодействии с окружающей средой. Сравнивая наши попытки проникновения в суть генетической изменчивости функции мозга, влияющей на поведение человека, с нашими знаниями о генетическом аппарате эритроцитов (разд. 4.2, 4.3), мы ясно понимаем, насколько фрагментарна информация относительно поведения. Если для гена гемоглобина мы можем шаг за шагом проследить, как определенное изменение в последовательности ДНК трансформируется в изменение фенотипа, в области генетики поведения у нас в руках только измерения и сравнение фенотипических показателей, которые далеки от действия генов. Мы делаем всего лишь первые шаги в анализе промежуточных переменных. Не окажется ли так, что участвующие здесь механизмы более сложны и запутанны, а взаимодействие со средой более существенно для адекватного развития функции мозга и даже его структурных элементов? В этом не было бы ничего удивительного, поскольку человеческий мозг является самым поздним и самым сложным продуктом эволюции. Немногие имеющиеся на сегодня данные, поддерживают такое предположение [11].

В начале этой главы мы отметили, что генетика поведения представляет собой концептуально самое важное направление генетики человека. Однако наши знания в этом вопросе все еще в высшей степени неудов-

летворительны и фрагментарны, теоретические позиции наименее продуманы, а у научных гипотез мало объективных оснований. Ученые - это люди со своими предубеждениями и эмоциями; когда нет разработанной теории и прочного эмпирического фундамента, они в большей мере подвержены влиянию своих личных симпатий. Наиболее ожесточенные споры породила проблема существования генетически детерминированных различий поведения различных этнических групп.

8.2.4. Различия в IQ и достижениях между этническими группами

Существуют ли групповые различия в поведении? Человеческая популяция делится на субпопуляции. Они называются расами, несут определенное количество общих генов, по которым отличаются от других субпопуляций. Термин «этническая группа» обычно используют в том случае, когда в критерии классификации включают исторические и культуральные аспекты. Однако группы, связанные генетически, имеют также склонность к общим традициям и социальным системам, поэтому понятия «раса» и «этническая группа» сильно перекрываются (разд. 7.3.1). Генетическая структура рас различна, поскольку они развивались в условиях репродуктивной изоляции, которая могла вызвать случайные флуктуации в частоте генов и главным образом случайную фиксацию аллелей. Кроме того, существовали, возможно, различные условия для отбора. В настоящее время миграции с сопровождающим их распространением генов приводят к уменьшению различий между группами. В разд. 7.3.1 уже говорилось о том, что генетическая подверженность диабету и способность усваивать определенные компоненты пищи (такие, как лактоза) обнаруживают различное распределение по расовым группам. Можно предположить, что разные условия среды, в которых существовали из поколения в поколение разные группы людей, предъявляли различные требования к их поведению, отбирая таким образом комбинации генов, влияющих на этот признак. Вот по-

чему генетические различия в поведении групп вполне возможны.

Заметим, однако, что более конкретные предсказания, выходящие за рамки этого очень общего положения, делать рискованно. Ведь нам неизвестны какие-либо гены человека, которые оказывают влияние на поведение в нормальных пределах; мы очень мало знаем о тех способностях человеческих групп, которые были необходимы им, чтобы выжить в суровых условиях, воздействию которых они подвергались в прошлом. Нужно ли было людям, живущим в холодных краях с длинными зимами, лучше уметь заранее организовывать запасы продовольствия? Требовалась ли охотникам и собирателям во влажных тропических лесах большая осторожность и подвижность для того, чтобы справиться с внезапной опасностью? Приобретали ли люди, жившие в саваннах и полупустынях, привычку собираться в большие социальные группы, а обитатели влажных тропических лесов - в меньшие по размеру, как у человекообразных обезьян? Мы просто не знаем. Этологи отмечали громадные, а в некоторых случаях выраженные в крайней степени различия в характере поведения групп одной расы, живущих в условиях, которые выглядят очень похожими. Эти различия в свою очередь могут влиять на генетическую структуру популяций, особенно в отношении генов, которые оказывают влияние на характер поведения. Следовательно, очень опасно делать заключения о характере поведения наших предков на основе изучения современных примитивных популяций, которые живут предположительно в таких же условиях. Тем не менее такие заключения делаются весьма часто. Следует помнить, что результаты подобных исследований существенно зависят от того, мирно или агрессивно настроена интересующая нас популяция, ограничены или свободны в ней половые связи, проявляет ли она эгоизм или готова к сотрудничеству. Перечисленные различия в поведении ясно указывают на то, что упрощенные генетические толкования здесь неприемлемы.

Чтобы обнаружить генетическую изменчивость поведения между расами или

этническими группами современных «цивилизованных» популяций, следовало бы ограничить сравнение группами, живущими в идентичных условиях, т. е. имеющими одинаковые семьи, образование, возможности заниматься различного рода профессиональной деятельностью и т. д. В концептуально более простых ситуациях, например при разведении животных, нам и в голову не придет делать выводы о селекции пород животных, если не поддерживается постоянство окружающих условий. Но ведь у людей сопоставимые условия едва ли существуют. Эта трудность делает все заключения спорными. Документально подтверждены два случая различий между группами: более высокие значения IQ у евреев ашкенази по сравнению с нееврейским населением Европы и Северной Америки, среди которого они живут, и более низкий средний IQ негритянского населения Америки по сравнению с группами населения восточного происхождения и белыми жителями Соединенных Штатов.

Евреи ашкенази в течение многих столетий жили в условиях тяжелой дискриминации. Места их проживания были ограничены определенными кварталами городов, которые назывались гетто; им не позволяли владеть собственностью и запрещали многие виды занятий. Ситуация изменилась в девятнадцатом - начале двадцатого столетия. Хотя во многих странах Западной Европы социальная дискриминация по отношению к евреям в разной степени сохранялась и дольше, теперь для них стала доступной профессиональная карьера во многих областях; в результате число евреев среди представителей профессий, требующих высоких интеллектуальных способностей, увеличилось.

В 1907 году, например, евреи составляли около 1% населения Германии, но при этом 6% врачей и 15% адвокатов были евреями [2113]. Среди профессоров университетов доля евреев (включая крещеных - обычное требование для такой должности) в 1900/1910 годах составляла на юридических факультетах - 14,2%; на факультетах искусств и науки - 12%; на медицинских факультетах - 16,8%. Во время зимнего семестра 1924/1925 годов среди студентов университетов евреи встречались примерно в шесть раз чаще, чем среди населения в целом. Имеются сопоста-

вимые и более свежие данные по Соединенным Штатам Америки. Например, 27% американцев, получивших Нобелевские премии в период с 1901 по 1965 год, были еврейского происхождения, между тем евреи составляют только около 3% американского населения [2065]. Многие согласятся с тем, что среди людей, оказавших наиболее глубокое влияние на развитие цивилизации в последнем столетии, были Маркс, Фрейд и Эйнштейн. Все трое по происхождению - евреи. Проведенное в Соединенных Штатах Америки и Канаде тестирование различных этнических групп показало, что среднее значение IQ для испытуемых еврейской национальности (группа почти целиком состояла из евреев ашкенази) на 5-10 единиц выше, чем среднее значение для белых неевреев, особенно в вербальной части системы IQ [2120].

Как объяснить этот факт? Несомненно, причины некоторых или даже всех различий можно найти в сфере культуры. В социоэкономическом отношении эта группа в течение столетий жила в таких условиях, в которых только ум мог обеспечить выживание. Особенностью культурного климата было большое внимание к умственным способностям. Сильное желание добиться успеха, поощрение лучших поступков и интеллектуально богатая среда благоприятствуют умственному развитию. Дополнительным фактором в последние десятилетия может быть относительно небольшое число детей в еврейских семьях: у детей, имеющих мало братьев и сестер, и особенно у перворожденных детей часто наблюдались большие достижения [2249]. Отбор в еврейских общинах благоприятствовал «ученым», т.е. тем, кто был образован и мог толковать традиционные тексты, такие, как Талмуд. Общины поддерживали своих ученых членов и давали им возможность жениться на самых богатых девушках. Поскольку они жили в более благоприятных экономических условиях, чем большинство евреев, которые в Польше и России были довольно бедны, смертность среди их детей была, возможно, ниже, чем среди еврейского населения в целом. Действительно, по данным середины восемнадцатого столетия в Польше в бедных еврейских семьях число выживающих детей составляло 1,2-2,4 на семью, тогда как более преуспевающие евреи име-

ли по 4-9 детей, достигавших взрослого возраста. Возможно, что более сообразительной и находчивой молодежи чаще удавалось избежать насильственной смерти и передать впоследствии свои гены потомкам. Эффект такой «зависимой от IQ» смертности может быть весьма существенным [2135; 2136]. В отсутствие определенных знаний о генетических механизмах, которые могут лежать в основе индивидуальных различий в умственной деятельности, мы не в состоянии решить, вносят ли генетические факторы вклад в интеллектуальные достижения еврейской группы. Средства решения этой проблемы в настоящее время не существует, и, следовательно, мы не можем пока однозначно ответить на этот вопрос.

Различия в средней величине IQ между белым и негритянским населением США. Проблема интерпретации различий в средней величине IQ между этническими группами в США вызвала небывалый общественный интерес и полемику [2186; 2188]. Читатель, внимательно следивший за нашими рассуждениями относительно генетики человека и особенно за обсуждением понятия наследуемости и его применения к показателям выполнения тестов системы IQ, мог бы уже теперь дать свои собственные ответы. Необычайно трудно разработать надежные эксперименты для оценки причинных связей такой переменной, как IQ, которая

определяется сложным взаимодействием генетической предрасположенности с влиянием факторов окружающей среды. Проблема вызвала большую полемику. Коротко охарактеризуем наиболее существенные факты и некоторые аргументы за и против генетического толкования [2085; 2086; 2120; 2188a]. С тех пор как проверка умственных способностей была впервые проведена среди новобранцев армии США в первой мировой войне, американские негры довольно стойко демонстрировали более низкие средние значения IQ, чем белые американцы. На рис. 8.32 показан один типичный пример. Представляются бесспорными следующие факты:

- а) в большинстве опытов между черными и белыми американцами регистрируется различие между средними значениями IQ примерно в 15 единиц;
- б) распределения IQ негров и белых сильно перекрываются; различия между членами каждой группы могут быть намного больше, чем различия между средними по группам величинами. Некоторые негры достигают самого высокого уровня; чернокожее население в целом охватывает весь спектр человеческих талантов [2085];
- в) средние величины и распределения значительно варьируют между подгруппами белого и черного населения в зависимости от того, на ком проводилось исследование - на выходцах с юга или

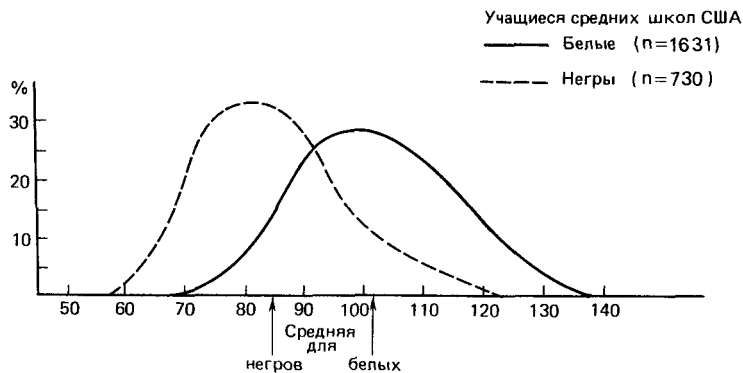


Рис. 8.32. Распределение IQ в группах учащихся американских средних школ - белых и негров. (Данные из работы Roland, Swan, 1965. См. Н. Walter, Grundris der Anthropologie. München, BLV 1970.) В других группах встречались негры, показатели которых были равны самым лучшим показателям белых.

севера, из города или из сельской местности, на детях или взрослых и т.д.[2120].

Объяснение - генетическое или социэкономическое? Для объяснения различия между неграми и белыми США были предложены две гипотезы: генетическая и социэкономическая. Некоторые аргументы сторонников каждой из них будут противопоставлены друг другу в следующей таблице.

Генетическое объяснение	Негенетическое объяснение
IQ характеризуется высокой наследуемостью в белой популяции [2085; 2086]	Оценки наследуемости в пределах популяции [2214] (см. разд. 3.6, 3.8, приложение 6). Информация часто основана на политически тенденциозных научных данных, а некоторые данные просто фальсифицированы [2039; 2054; 2055; 2117]
Возможна осторожная экстраполяция наследуемости внутригрупповых различий на наследуемость межгрупповых [2086]	Экстраполяция данных по наследуемости внутригрупповых различий на межгрупповые различия требует слишком многих непроверяемых допущений и потому научно необоснована (см. разд. 3.8.10, данные по росту)
Социокультуральные различия могут объяснить меньшую долю различий: а) другие группы населения, дискриминировавшие я равным образом (американские индейцы, например), не обнаруживают различий по IQ того же порядка, что и негры; б) различия наиболее выражены в тестах, где разница в культурном уровне не должна сказываться; в) различия по стандартным системам проверки интеллекта более выражены в тестах на выполнение действий, чем в вербальных тестах	Для объяснения существующих расхождений по IQ между белыми и неграми вполне точно социокulturальных и образовательных различий между ними Так называемые независимые от культуры тесты на самом деле таковыми не являются. Выполнение тестов зависит от: а) умственной тренировки; б) активного интереса к решению загадок, которые не связаны с повседневными проблемами

Генетическое объяснение	Негенетическое объяснение
Различия в IQ не устраняются, если применяют тесты с использованием особого языка американских негров	Тест IQ основан на я средних классов бе населения. Те использующие а американских негров, д лучшие результаты
Несмотря на плохое выполнение тестов (и соответственно неважные успехи в школе), негритянские дети часто обнаруживают замечательный практический ум в повседневных жизненных ситуациях. Этот контраст можно объяснить существованием двух разных уровней умственной деятельности: уровень 1 характеризуется способностью обрабатывать информацию простым прямым способом, достаточным для большинства целей повседневной жизни; уровень 2 характеризуется способностью обрабатывать и организовывать информацию более сложным образом, необходимым для абстрактного мышления	Различие ме практическим умом абстрактным мышлением негров можно объяс социопсихологическими факторами: а) негры счит абстрактное мышление м интересным занятием; б) н воспринимают школу как н навязанное извне, в чем он принимают актив участия; в) негры-родители пробуждают и поддерживают в своих д стремления интеллектуальным достижениям
Снижение показателей у большинства негров относится к уровню 2, а не к уровню 1 [2086]	Тесты IQ в большин случаев проводились бел инструкторами, поэ мотивация со стор негритянских детей б снижена
Лишь небольшая часть различия в IQ может быть устранена, если испытания проводятся инструкторами неграми	Черные дети, которые б усыновлены бел родителями, обнаружил значение IQ, превышае средний уровень б популяции. Это демонстри мощное влияние окружае среды, весьма благоприятн семьях, усыновляющих д [2190]. Различия в IQ меж
Если среднюю величину IQ детей-негров и можно повысить воспитанием в особо благоприятных условиях белыми приемными родителями, отличия в IQ у них остаются, и по этому показателю дети располагаются в следующем порядке (от высоких к низким): белые дети биологиче-	

Генетическое объяснение	Негенетическое объяснение
ских родителей/белые приемные дети/приемные черные дети с более высокой долей «белых» генов/приемные черные дети с более низкой долей «белых» генов [2190]	приемными черными детьми с более высокой и более низкой долей белых генов можно целиком объяснить определенными различиями окружающей обстановки [2190]
Из-за низких показателей при испытаниях интеллектуальных способностей армия США отвергла и детьми намного больше негров, чем белых. Черные отцы немецких детей (смотри справа) были отобраны вследствие более высокого IQ	Между немецкими отцами, которые были американские негры, воевавшие в Германии, и детьми соответствующих немецких родителей нет различия в IQ [2120]
Различия в белой примеси между исследовавшимися детьми [2188 а, 2189] так малы, что ожидаемую корреляцию с IQ можно было бы обнаружить только в значительно больших по размеру группах. Корреляция цвета кожи и негритянских генов-маркеров была в этом исследовании настолько низкой, что отсутствие корреляции между IQ и белой примесью трудно интерпретировать	Нет корреляции между IQ и величиной белой примеси у черных детей [2188 а, 2189]
Те, кто не считают, что различия в IQ между американскими неграми и белыми имеют генетическую основу, настолько поглощены своей либеральной идеологией, что потеряли способность ясно мыслить и смотреть в лицо фактам	Те, кто считают, что различия в IQ между американскими неграми и белыми имеют генетическую основу, являются расистами и реакционерами, которые сознательно или бессознательно хотят дискриминации этнических меньшинств для того, чтобы поддерживать своего собственного класса или этнической группы. Кроме того, они - плохие ученые

Эти доводы показывают, как мало может помочь в получении убедительных данных даже очень изощренная, основанная на биометрических исследованиях аргументация,

пока ничего не известно о причастных к явлению биологических механизмах. Принимая во внимание нынешнее состояние наших знаний о причинах различий интеллекта в пределах нормы, попытки выяснить возможные генетические основания для групповых различий в умственной деятельности, в особенности различия в IQ между американскими неграми и белыми, представляются тщетными

Есть ли какая-нибудь польза от всех исследований, выполненных в этой области, с научной и социальной точек зрения? Работу, которая была проделана в этой области, мы не считаем бесполезной. Исследования по наследуемости помогли обнажить серьезные внутренние недостатки этого понятия, касающиеся возможности его применения к человеческим популяциям. Мы считаем также, что, как только будет установлена четкая генетическая изменчивость на физиологическом и биохимическом уровнях, многие методы и соображения окажутся полезными. Опыт изучения численных хромосомных аберраций, например ХУУ-кариотипа, показал уже, до какой степени можно усовершенствовать биологические исследования с помощью тонких статистических, биометрических и эпидемиологических методов

Многие результаты этих исследований интересны сами по себе, хотя с их помощью и невозможно достигнуть главной цели — объяснить причины групповых различий. Полезно, например, знать, насколько можно повысить IQ и успеваемость приемных детей при благоприятных условиях усыновления. Представление о двух уровнях обработки информации, даже если с биологических позиций оно ложно в своей основе, может быть полезно в развитии стратегии обучения, лучше приспособленной к различным требованиям разных детей, чем современные системы школьного образования. С этой точки зрения некоторые из попыток, представлявшихся бесполезными для генетического анализа, могут обрести новый смысл

Если генетические различия между группами действительно существуют, следуют ли

из этого какие-либо выводы для социальной политики? Предположим, дискуссии ради, что доля различий в IQ между неграми и белыми на самом деле определяется генетически. Какие выводы мы должны сделать для социальной политики?

Все рассуждения на эту тему должны начинаться с утверждения, что в центре социальной политики стоит не какая-то этническая группа, а человек. Цель общества, несомненно, заключается в создании условий, дающих возможность каждому развить свои таланты и способствующих процветанию общества в целом. Один из способов достижения такой цели - предоставление возможностей и создание условий для получения образования. Эти условия включают методы обучения, которые оптимально воздействуют на индивидуальные способности независимо от того, в какой степени они детерминированы генетически. Весь опыт современной генетики учит нас, что фенотип - это результат взаимодействия генотипа и среды и что определенные генотипы для оптимального развития нуждаются в соответствующих, во многих случаях тоже довольно определенных условиях внешней среды. Задача генетики поведения в том, собственно, и состоит, чтобы определить эти условия и дать совет, как разработать индивидуально ориентированную стратегию образования, наилучшим образом приспособленную к сильным и слабым сторонам личности ребенка, определяемым генетически. В качестве примера такого подхода можно привести педагогические приемы, используемые при дислексии, которая часто определяется генетическими факторами [2071]. Должна ли такая стратегия включать программы компенсирующего развития для детей, проявляющих определенные затруднения? Для ответа на этот вопрос необходим опыт. Однако в любом случае ответ на данный вопрос не зависит от того, влияет ли и в какой мере генетическая изменчивость на указанные недостатки, а также от того, принадлежит или нет индивид к меньшинству, которое отличается по средней величине от большинства популяции. Должны ли мы «проталкивать» через все уровни образования умственно недоразвитого ребенка только

потому, что он принадлежит к субпопуляции, характеризующейся высоким средним уровнем достижений? Это явный абсурд. Столь же абсурдно отказываться от компенсирующего развития чернокожего ребенка, которое могло бы увеличить его шансы на успехи в жизни, по той причине, что он принадлежит к меньшинству, в котором более высокая доля детей нуждается в компенсирующих мерах. Однако принятие таких мер иногда вызывает негативную реакцию у негров, они чувствуют себя оскорбленными.

Мы хорошо понимаем, что хотя теоретически особое внимание к возможностям оптимального развития и индивидуальным способностям, невзирая на этническую принадлежность, основано на разумных принципах, практически оно может вызвать в настоящее время массу проблем. Какой метод обучения следует использовать учителю в классе, включающем много рас или этнических групп и широкий диапазон способностей? Должен ли он больше внимания уделять группе с самыми низкими способностями? Или со средними? У нас нет готовых ответов. Желательно ли равное представительство всех меньшинств, если некоторые этнические группы в определенных сферах превосходят другие? Должны ли существовать различные стандарты для представительства меньшинств в разных профессиональных группировках? По нашему мнению, идеальное общество может обеспечить каждого индивида, невзирая на его происхождение, возможностями максимального развития его способностей. Не исключено, что такая схема привела бы к увеличению представительства одних расовых или этнических групп и уменьшению других по генетическим или культуральным причинам. В разд. 3.8.10 мы говорили об увеличении роста в течение последнего столетия. Рост характеризуется высокой наследуемостью в разнообразных условиях окружающей среды. Несмотря на высокую наследуемость, лучшее питание привело к весьма существенному увеличению среднего значения в общей популяции.

Из этого, однако, не следует, что любое изменение в среде вызовет последствия; изменения должны иметь соответствующую-

щий характер. Компенсирующие программы могут потерпеть неудачу не из-за высокой наследуемости признака, на который они предположительно влияют, а из-за их недостаточности для компенсации того, что отсутствует. У генетика нет никаких оснований отговаривать от составления любых таких программ; он должен всемерно поддерживать все попытки социологов и психологов исследовать особые условия, которые заставляют одних людей преуспевать меньше других, и попытаться изменить эти условия.

Смешанные браки. Брак - это вопрос, касающийся не этнических групп, а отдельных людей. Члены двух разных этнических групп могут быть намного больше похожи в генетическом плане, т. е. иметь намного больше общих генов, чем случайно взятые индивиды одной этнической группы. Это заключение справедливо и для генов, которые могут оказывать влияние на поведенческую изменчивость. Все данные по расовым примесям показывают, что у детей от межрасовых браков не наблюдается

никаких вредных биологических последствий (разд. 7.3.2). В современных обществах, где супружеские пары подбираются самостоятельно и браки не устраиваются семьями, сильно выражен подбор пар, похожих по такому фенотипическому признаку, как интеллект (разд. 6.3; рис. 6.35). Такой подбор сохранится независимо от того, станут ли браки между представителями разных групп заключаться чаще или нет.

В отличие от большинства европейских государств общества двух мировых держав - Соединенных Штатов Америки и Советского Союза - состоят из большинства, принадлежащего одной этнической группе, и нескольких меньших, но устойчивых групп. Существование национальных меньшинств создает напряженность и конфликтные ситуации. Самым простым способом разрешения этих конфликтов могло бы быть поглощение большинством групп, составляющих меньшинство. Однако для сохранения культурного наследия страны гораздо лучше, если национальные меньшинства сохраняют свою биологическую и культурную индивидуальность.

9. Практические аспекты генетики человека и биологическое будущее человечества

В большинстве стран за последние несколько поколений условия жизни населения сильно изменились и продолжают меняться в нарастающем темпе. Благодаря успехам гигиены и медицины значительно улучшилось здоровье человека и возросла продолжительность его жизни. Эти обстоятельства должны сказаться на репродуктивности и смертности и, следовательно, на генетической структуре будущих поколений. Кроме того, развитие генетики человека привело к более широкому практическому применению знаний, особенно в области генетического консультирования и скрининга наследственных заболеваний. Эти направления развиваются не столько во имя улучшения будущих поколений, сколько для того, чтобы избавить от страданий сегодняшние семьи. Однако надо понимать, что широкое использование генетического консультирования и генетического скрининга повлияет и на генетическую структуру будущих поколений. В последние годы в молекулярной биологии разработаны эффективные методики для генетической диагностики. Специалистам еще предстоит разобраться в том, принесут они пользу или нет. Каково будет воздействие всех этих нововведений на человеческий вид? Эти проблемы будут рассмотрены в следующих разделах.

9.1. Применения генетики человека

9.1.1. Генетическое консультирование [71; 90; 101; 129; 136; 149; 205; 2258; 2293; 2323а; 2351]

Генетическое консультирование стало важной областью прикладной генетики человека: все больше людей обращается за советом к генетикам, и врачи все чаще по-

сылают своих пациентов на консультацию по поводу диагноза наследственной болезни, её характера и риска рецидива. Поскольку средства массовой информации и медицинская литература распространяют все больше новых сведений по генетике, общественный и медицинский интерес к наследственным болезням постоянно нарастает. Что собой представляет генетическое консультирование? К генетическому консультированию относят следующие виды деятельности: а) установление диагноза; б) оценка риска повторных случаев; в) сообщение пациенту и его семье о вероятности повторных случаев; г) предоставление информации и благожелательное консультирование по многим вопросам, возникающим в связи с заболеванием, включая медицинский, экономический, психологический и социальный аспекты; д) предоставление информации, на основании которой консультируемому предстоит решить вопрос о целесообразности родов (включая результаты пренатальной диагностики).

Круг вопросов, подлежащих выяснению при генетическом консультировании, охватывает широкую область. Хотя в случае некоторых заболеваний экспертиза может иметь особенности, как правило, она стандартна. Оказывается, что только 30-50% обращающихся за консультацией семей имеют нарушения классического типа (моногенные болезни или хромосомные aberrации). Гораздо чаще консультации касаются различных врожденных пороков, умственной отсталости, задержанного развития, дизморфий, низкорослости и других отклонений, которые могут и не иметь генетической этиологии.

Генетическое консультирование обычно проводится врачами-специалистами. Многие врачи во всем мире специализируются

теперь по медицинской генетике. В Соединенных Штатах Америки возникла новая профессия - «ассистент-генетик». Как правило, это женщины, которые обучались по специализированной двухгодичной университетской программе. Они работают вместе с врачами в медико-генетических клиниках и проводят большую часть до- и послеклинических посещений для сбора информации, консультирования и последующего наблюдения. Их участие в деятельности генетических служб приносит большую пользу.

Генетическое консультирование не преследует «евгенических» целей, оно имеет строго медицинскую направленность. Большинство исследователей считает, что нельзя давать супружеским парам советы относительно рождения детей, основанные на евгенических соображениях, даже в том случае, если результатом принятого ими решения может стать увеличение генетического бремени популяции. У пар, обращающихся за советом, поддерживают решимость сделать выбор самостоятельно; их решение никак не должно зависеть от возможных вредных последствий для генофонда популяции. Такой порядок твердо определяет место генетического консультирования в медицинской практике, для которой центром внимания, объектом советов и лечения являются отдельный человек и его семья, а не популяция в целом. К счастью, большинство пар выбирает тот путь, который соответствует благоприятному воздействию на генофонд популяции (т.е. предпочитает отказаться от деторождения в случае высокого риска).

Диагноз. Важно установить точный диагноз наследственного заболевания, используя все средства современной медицины. Точной постановке диагноза придается особое значение потому, что сходные фенотипы могут характеризоваться разными типами наследования или даже не быть врожденными. В случаях когда окончательный диагноз не вполне ясен, важную роль может сыграть семейный анамнез, поскольку четкий тип наследования, характерный, например, для аутосомно-доминантных признаков, может обеспечить основу для кон-

сультирования. При установлении точного диагноза часто оказываются полезными медицинские данные, зарегистрированные ранее. Поскольку многие наследственные болезни связаны с характерными чертами лица, может оказаться полезным знакомство с фотографиями членов семьи. Для диагностики сложных врожденных пороков (см. разд. 2.2.2) часто бывает необходимо исследование хромосом. Из-за того, что многие наследственные дефекты встречаются редко, даже специалистам в данной области медицины иногда трудно поставить точный диагноз. Диагностика и лечение генетических и связанных с ними заболеваний стали теперь новой отраслью - клинической генетикой. Одинаково хорошо знать все наследственные заболевания в каждом разделе медицины очень трудно, поэтому специалисты должны знакомиться с современными монографиями и руководствами [13; 85; 133; 187; 231], помогающими поставить соответствующий диагноз. В этом плане полезен «Каталог менделевских признаков человека», составленный Мак-Кьюсиком [133], однако этот материал необходимо дополнить обзорами, посвященными заболеваниям, наследующимся не по менделевским законам. Для клинической генетики особенно важна хорошая библиотека и умение работать с текущей литературой. Из-за быстрого роста знаний изучение журнальных статей, а не учебников и монографий для клинической генетики много важнее, чем для других областей медицины.

Родители, у которых дети рождаются мертвыми или умирают в младенческом возрасте, часто обращаются за генетической консультацией по поводу риска повторных случаев. О специфической патологии обычно в случае мертворождений мало что известно, так как патологоанатомическое или другие диагностические исследования часто не проводятся. Рекомендуются во всех случаях мертворождений или ранних неонатальных смертей проводить как минимум аутопсию, фотографирование, рентгенографию и бактериальный посев для установления диагноза, поскольку он необходим для генетического консультирования [71]. Если макроскопическая аутопсия не выявляет отклонений от нормы, патогистологическое или хромосомное исследование вряд ли даст сведения, имеющие диагностическое значение. Однако такие исследования

Таблица 9.1. Повторный риск для родственников пробандов в случае редких менделирующих заболеваний

Тип наследования	Родственники 1-й степени	Величина риска	Другие родственники	Величина риска
Аутосомно-доминантный	Сибсы, родители, дети (обоих полов)	50%	Дяди, тети, племянники, племянницы, двоюродные братья и сестры	25% 12,5%
Аутосомно-рецессивный	Сибсы (обоих полов), дети	25% } Незначительный ¹	Дяди, тети, племянники, племянницы, двоюродные братья и сестры	Незначительный
Сцепленный с X-хромосомой рецессивный	Х, Братья, сестры как носители	50% ²	Дяди и тети (как носители) по материнской линии	50% ²

¹) Риск для детей пробандов с распространенными аутосомно-рецессивными заболеваниями зависит от частоты гена (самый высокий риск (4%), характерен для серповидноклеточной анемии (0,08 x 0,5)).

²) Риск незначительный, если заболевание вызвано новой мутацией. Недавно проведенное исследование указывает на то, что доля новых мутаций может быть намного меньше, чем ожидаемые 33% при сцепленных с X-хромосомой заболеваниях с летальным исходом (за исключением миопатии Дюшенна) [2396]. (Оценки риска для сцепленных с X-хромосомой рецессивных заболеваний используются, только если болезнь семейная, и не относятся к тем случаям, когда статус носительства у матери обусловлен новой мутацией.)

оказываются необходимыми, если на аутопсии обнаруживаются множественные аномалии.

Даже опытные специалисты часто не могут поставить окончательный диагноз. Причина этого-необыкновенная сложность развития и его возможные нарушения за счет известных или по большей части неизвестных генетических, эпигенетических и средовых факторов. Диагностика моногенных заболеваний сопряжена с меньшей неопределенностью, чем различные врожденные пороки. Однако и в этой области, если судить по расширению каталога МакКьюсика за последние годы (от 866 специфицированных локусов в 1971 г. до 1826 в 1985 г.),¹⁾ сведения накапливаются очень быстро.

Чтобы не отставать от бурного роста знаний, несколько исследовательских групп ввели информацию о клинических данных при генетических заболеваниях и врожден-

ных пороках в компьютеры и разработали программы, позволяющие поставить диагноз с использованием этой информации. Хотя такой подход и оказался полезным в некоторых случаях, не все клинические генетики убеждены в преимуществах компьютерной диагностики. Ведь многие клинические признаки почти неуловимы и с трудом описываются словами. Однако разработки в этой области продолжаются, и со временем компьютерные программы, вероятно, будут пригодны для клинической работы.

Риск повторных случаев. Риск для заболеваний, наследующихся по Менделю, четко определяется и зависит от специфического типа наследования (табл. 9.1). Фактический риск для пациента при аутосомно-доминантном наследовании, например, зависит от степени пенетрантности и экспрессивности и от времени проявления многих заболеваний. Однако пациенты больше интересуются фактическим риском болезни с

¹⁾ И до 4000 в 1988 г. - Прим. ред.

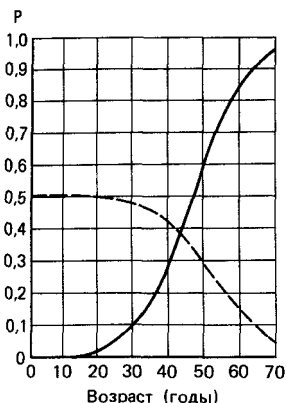


Рис. 9.1. Кумулятивные кривые возраста начала (—) и риска проявления (— — —) заболевания для еще не заболевших сына или дочери пробанда с болезнью Гентингтона

клиническими симптомами, чем формально-генетическим риском как таковым. Для заболеваний со сниженной пенетрантностью фактический риск будет меньше, чем формальный риск наследственной передачи. Например, при аутосомно-доминантном заболевании с 70%-ной пенетрантностью риск для потомства составит 35% ($0,5 \times 0,7 = 0,35$), а не 50%. Для заболеваний с поздним проявлением риск уменьшается в случае, если человек здоровым переживает тот возраст, в котором должны обнаруживаться первые признаки болезни. Исчерпывающие данные относительно начала заболевания существуют, например, для хорей Гентингтона (14 310), и их можно использовать для более точной оценки специфического риска [878] (см. рис. 3.4 и 9.1, приложение 8). По мере расшифровки генетической карты человека все большее число генетических дефектов можно будет диагностировать путем исследования расщепления тесно сцепленных генов-маркеров. Изменения ДНК, в особенности некодирующей ее части, происходят, по-видимому, по всему геному, и мутантная ДНК почти всегда обнаруживается с помощью генно-специфических зондов (разд. 2.3). Применение этого метода требует знаний о молекулярной структуре мутантного гена, вызывающего заболевание (табл. 9.2, А). Было обнаружено также сцепление локусов, определяющих болезни,

Таблица 9.2. Диагностика (включая пренатальную) генетических заболеваний с помощью тесно сцепленных ДНК- (и других) маркеров

А. Определение с помощью ген-специфичных зондов ¹
Серповидноклеточная анемия (АР)
α- и β-талассемия (АР)
Гемофилия А (сХР)
Гемофилия В (сХР)
Синдром Леша-Найхана (сХР)
Семейная гиперхолестеринемия (АД)
Фенилкетонурия (АР)
Недостаточность α-антитрипсина (АР)
Недостаточность антитромбина III (АР)
Недостаточность гормона роста (АР)
Б. Определение с помощью «анонимных» ДНК-маркеров, сцепленных с геном заболевания ²
Хорея Гентингтона (АД)
Миопатия Дюшенна и Беккера (сХР)
Миотоническая дистрофия (АД)
Гемофилия А (сХР)
Умственная отсталость, сцепленная с X-хромосомой (сХ)
Ретиносшизис (сХР)
Поликистоз почек (АД)

АД-аутосомно-доминантный; АР-аутосомно-рецессивный; сХР- сцепленный с X-хромосомой, рецессивный; сХ-сцепленный с X-хромосомой.

¹ Кроссоверы крайне маловероятны, т. к. маркеры ДНК, обнаруживаемые специфичными для гена зондами, тесно сцеплены и чрезвычайно близко расположены к участку мутации внутри или в окрестностях мутантного гена.

² Рекомбинация между маркерами ДНК и геном заболевания зависит от расстояния между ДНК-маркером и локусом болезни (см. разд. 3.4).

с «анонимными» ДНК-маркерами, что может оказаться полезным для клиники (табл. 9.2, Б). Попытка установить сцепление «анонимного» ДНК-маркера с геном болезни не требует знания сущности мутации, вызывающей наследственное заболевание. Однако если местоположение локуса болезни на хромосоме не определено и невозможно выявить ДНК-маркер этого участка, то шанс обнаружить такое сцепление невелик. Однако по мере все большего насыщения генной карты человека различными ДНК-маркерами, этот подход будет приносить все больше успехов.

Применение для диагностики метода сцепленных маркеров вместе с ДНК-зон-

дами, специфичными для гена или хромосомы, предполагает, что мутантная ДНК присутствует в исследуемой семье и что число членов семьи, доступных для анализа, достаточно для того, чтобы четко установить, в каком положении (*цис*- или *транс*-) находится локус болезни по отношению к гену-маркеру и нормальному аллелю. Здесь может встретиться ряд трудностей. Например, было показано, что структура семей с болезнью Гентингтона [2307] в большинстве случаев не позволяет поставить преглинический диагноз на основе метода сцепленных маркеров, поскольку подходящих носителей мутации либо уже нет в живых, либо они еще слишком молоды для проявления заболевания, и поэтому их невозможно использовать для определения взаимного расположения гена-маркера и гена болезни.

Метод сцепления полезен только в тех случаях, когда диагноз невозможно поставить с помощью традиционных методов или когда они не дают определенного диагноза. Так, этот метод неоптимален для пренатальной диагностики, для преглинического диагноза заболеваний с поздним началом или для определения носителей сцепленных с X-хромосомой болезней и (в меньшей степени) носителей аутомно-рецессивных патологий. Напротив, анализ ДНК-маркеров не используется при постнатальной диагностике таких заболеваний, как серповидноклеточная анемия, гемофилия или фенилкетонурия, при которых можно сделать соответствующий биохимический анализ крови на наличие генных продуктов и не нужно проводить семейного исследования. Изредка, в тех случаях, когда известна природа мутации, можно поставить диагноз с помощью прямого анализа ДНК. Вследствие генетической гетерогенности, т. е. из-за того, что одно и то же заболевание могут вызывать разные мутации, этот подход ограничен и не может применяться, пока исследуемая мутация точно не определена. Мы уже знаем, что со многими мутациями связаны, например, гемофилия А и семейная гиперхолестеринемия [685], но не серповидноклеточная анемия или недостаточность а-антитрипсина [43].

Генетическое консультирование при мульт

тифакториальных заболеваниях (МФЗ), таких, как врожденные пороки развития, широко распространенные заболевания среднего возраста и эндогенные психозы, остается недостаточно точным (по сравнению с менделирующими заболеваниями), так как число генов и их относительный вклад в случае МФЗ обычно неизвестны. Для консультирования необходимо использовать величины эмпирического риска, основанные на частоте повторных случаев заболевания во многих пораженных семьях. Эти величины обычно ниже величин риска для заболеваний, наследующихся по менделевским законам, и находятся в пределах 3-5% для многих частых врожденных пороков типа дефектов нервной трубки, заячьей губы и расщелины неба. Для широко распространенных заболеваний среднего возраста, таких, как гипертензия, шизофрения и аффективные расстройства, риск для близких родственников (сисов, родителей и детей) находится в пределах 10-15%. Следует всегда помнить о тщательном отграничении редкой моногенной формы заболевания, которое в общем случае наследуется мультифакториально. Так, некоторые больные подагрой являются носителями сцепленного с X-хромосомой дефекта, обусловленного недостаточностью гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы (30800); причиной их подагры может быть и аутомно-доминантная недостаточность фосфорибозилпирифосфат-синтазы (13894). Среди мужчин в возрасте до 60 лет с ишемической болезнью сердца около 5% страдают семейной гиперхолестеринемией-аутомно-доминантный признак (14440) (см. разд. 4.6.4).

Наследуемые аномалии хромосом, такие, как транслокации, часто не сегрегируют строго в соответствии с менделевскими соотношениями, и консультирование в этих случаях должно быть основано на величинах риска, полученных эмпирически (разд. 3.3.6; приложение 3).

Абсолютный риск (в %) является для семьи более важной величиной, чем информация об относительном риске, где частота заболевания сопоставлена с частотой в общей популяции. Для состояния, которое в популяции встречается с частотой 1:100000,

стократное увеличение дает фактический риск, равный лишь 1:1000, т. е. риск повторного случая с практической точки зрения пренебрежимо мал. Для менделирующих заболеваний рекуррентный риск является постоянной величиной и не зависит от того, сколько пораженных родилось прежде-несколько или ни одного. У случая нет памяти! Напротив, для мультифакториальных заболеваний, таких, как врожденный порок сердца, расщелина губы или нёба, наличие в семье двух или более пораженных близких родственников означает, что в данной семье накоплено больше вредных генов и риск для будущих поколений становится выше обычных 3-5% [71]. Подробное обсуждение подходов к генетическому консультированию и оценке величин риска для многих типов заболеваний можно найти в недавно опубликованных книгах [71; 91].

Информация. О значении генетического риска больному нужно сообщать в форме, понятной для него. Следует информировать о том, что вероятность проявления серьезных пороков развития, наследственных заболеваний или умственной отсталости у детей нормальных родителей составляет 3-4% и эта величина является исходной мерой для оценки дополнительного риска. Могут возникнуть проблемы при сообщении о степени неопределенности. Например, при спорадическом случае порока развития, причины которого не установлены, риск может быть нулевым, если порок негенетического происхождения, и составлять 2-3% в случае мультифакториальной этиологии или даже 25%, если порок вызван аутосомно-рецессивной мутацией. Суммарный эмпирический риск, основанный на вероятности разных вариантов, часто представляется как эмпирический риск. В нашем примере такой риск может составлять 5% при допущении, что моногенные рецессивные разновидности этого порока развития встречаются редко. Однако многие консультируемые предпочитают, чтобы им говорили о неопределенности все, а не предлагали одну цифру риска [2265]. Необходимо четко объяснить тяготы, связанные с заболеванием. Очень тяжелые патологии со

смертельным исходом в раннем детстве являются для семьи менее тяжким бременем, чем болезни, связанные с хронической инвалидностью. Нужно обсудить различные варианты при решении вопроса о целесообразности рождения ребенка. Поскольку обсуждаемая проблема может быть для консультируемого сложной и трудной в эмоциональном плане, иногда оказывается необходимым провести несколько бесед. В любом случае консультант должен дать письменное заключение, написанное понятным для непрофессионала языком.

Кровное родство. Двоюродные братья и сестры и более отдаленные родственники, собирающиеся вступить в брак, иногда обращаются за консультацией по поводу риска иметь детей с наследственными заболеваниями. Более чем в половине штатов США существуют законы, которые запрещают браки между двоюродными братьями и сестрами. Родство, несомненно, увеличивает риск заболевания, причиной которого служит гомозиготность по рецессивным генам (разд. 6.3), но абсолютный риск остается довольно низким. По приблизительным подсчетам вероятность различных заболеваний, пороков развития и случаев умственной отсталости среди потомства от браков двоюродных сестер и братьев превышает тот уровень, с которым сталкивается любая пара, не более чем вдвое. Таким образом, вероятность рождения в таком браке нормального ребенка будет около 93-95%. Для более отдаленных родственников величины риска еще ниже, и их трудно отличить от фоновой вероятности для такого рода расстройств. Какой-либо дополнительный риск для потомства нормального лица, состоящего в браке с неродственным, при условии, что родители одного из партнеров были кровными родственниками, отсутствует. С другой стороны, для детей от incestных браков между братом и сестрой или отцом и дочерью (разд. 6.3.2.4), риск значителен. Вероятность того, что ребенок будет страдать тяжелой патологией, умственной отсталостью или умрет в детстве, составляет почти 50% (разд. 6.3.2.4). Поэтому рекомендуется, чтобы дети от incestных браков, которых

предполагается отдать на усыновление, наблюдались в течение примерно 6 месяцев до завершения процедуры усыновления. За это время большинство потенциальных дефектов должно проявиться. Заслуживает внимания тот факт, что дефекты, обнаруживаемые у потомства близкородственных браков, в большинстве случаев принимают форму неспецифических врожденных пороков развития, детской смерти и умственной отсталости, а не строго очерченных аутосомно-рецессивных заболеваний. Однако тщательный поиск различных врожденных ошибок метаболизма, связанных с рецессивными мутациями, в этих случаях не проводился, и вполне вероятно, что значительная часть детской смертности в инцестных браках обусловлена невыявленными врожденными ошибками метаболизма.

Возможно, что в обществах, где инбридинг практиковался в течение многих поколений (как в Индии, например), риск для потомства от близкородственных браков ниже, поскольку селекция против гомозиготных комбинаций генов должна была бы устранить многие такие гены через несколько поколений (разд. 6.3).

Выявление гетерозигот. Обнаружить гетерозиготность особенно важно у сестер мальчиков, страдающих сцепленными с X-хромосомой заболеваниями типа гемофилии (30670) и миопатии Дюшенна (30670). Независимо от генотипа мужа риск поражения тем же заболеванием сыновей гетерозиготных женщин составляет 50%. Аутосомно-рецессивные заболевания, напротив, проявляются в том случае, если оба родителя гетерозиготны; гетерозиготный брат или сестра больного должны вступить в брак с другим гетерозиготным лицом для того, чтобы у их детей заболевание проявилось. Вероятность того, что лицо, не являющееся близким родственником своего супруганосителя аутосомно-рецессивного заболевания, тоже окажется носителем, обычно довольно низка.

Для выявления гетерозиготности могут быть полезны специальные лабораторные исследования, такие, как определение активности фермента креатинфосфокиназы при миопатии Дюшенна и определение

свертывания крови с помощью антител к гемофилическому глобулину в сочетании с определением антигенной активности - при гемофилии А (30670) [2302; 2254].

Такие тесты, прежде чем применять их для идентификации отдельных носителей, требуют тщательной отработки и стандартизации на нормальных индивидах и облигатных гетерозиготах [2254]. Легко и просто гетерозиготность выявляется при гемоглобинопатиях.

Появляется возможность идентифицировать носительство по большому числу различных аутосомных ферментативных дефектов, таких, например, как недостаточность гексозаминидазы при болезни Тея-Сакса (ранняя детская амавротическая идиотия) [2320]. Если данные лабораторных испытаний перекрываются в области низких значений для нормы и высоких значений для носителей, то смысл одинаковых данных у разных индивидов можно трактовать по-разному в зависимости от априорной вероятности носительства у тестируемого лица. Тесты, которые прекрасно служат для обнаружения носительства у сестер мужчин, страдающих X-сцепленными заболеваниями, могут давать слишком много «ложноположительных» ответов при обширных скрининговых исследованиях родственников и особенно населения в целом [2300; 2349]. Например, при использовании тех же стандартов, которые с высокой вероятностью обнаруживают гетерозиготность у сестер мальчиков, страдающих гемофилией, 5% женщин нормальной популяции были бы идентифицированы как носители гемофилии. В табл. 9.3 перечислены болезни, для которых возможно и необходимо определять носительство.

В некоторых ситуациях для уточнения генетического прогноза могут оказаться полезными дополнительные статистические методы. Например, брат женщины и ее дядя по материнской линии страдают сцепленным с X-хромосомой заболеванием. Она, следовательно, имеет 50%-ный риск быть гетерозиготой. Предположим, что у нее уже есть два здоровых сына и что тест для обнаружения гетерозиготности выполнить невозможно. Сведения о том, что два ее сына нормальны, уменьшают вероятность того, что она является носителем. С другой

Таблица 9.3. Наследственные болезни: выявление гетерозиготного носительства¹⁾, при решении вопроса о целесообразности рождения детей

Заболевание	Тип наследования	Методы диагностики носительства	Превентивные меры для носителей	Этническое происхождение пораженных
Миопатия Дюшенна	Сцепленный с X	уровень креатинфосфокиназы; ДНК-маркеры	Амниоцентез	Любое
Гемофилия	Сцепленный с X	уровень антигемофилического глобулина и кросс-реактивного материала; ДНК-маркеры	Амниоцентез	»
Синдром ЛешаНайхана	Сцепленный с X	определение активности гипоксантингуанин фосфорибозил трансферазы ДНК-маркеры	амниоцентез: определение активности гипоксантин-гуанин — ДНК-фосфорибозилтрансферазы	»
Транслокационный синдром Дауна	Используют величины эмпирического риска	исследование хромосом для выявления сбалансированного носительства	амниоцентез: исследование хромосом	»
Серповидноклеточная анемия	Аутосомно-рецессивный	электрофорез гемоглобина	генетическое консультирование, пренатальная диагностика	Негры
β-талассемия (большая талассемия)	Аутосомно-рецессивный	Аномалии эритроцитов, увеличение количества гемоглобина А2	генетическое консультирование, пренатальная диагностика	Население средиземноморского бассейна и тропической зоны
Болезнь Тея-Сакса	Аутосомно-рецессивный	определение активности гексозаминидазы А	амниоцентез, определение активности гексозаминидазы	Евреи ашкенази

¹⁾ Ограничено транслокационным синдромом Дауна, X-сцепленными и распространенными аутосомно-рецессивными заболеваниями. Определение гетерозиготности по генам, обуславливающим недостаточность ферментов, возможно, но для нормальных носителей большой риск иметь пораженное потомство очень мал, поскольку для таких врожденных ошибок метаболизма частота состояния носительства в популяции чрезвычайно низкая.

стороны, тест, который выявляет 90% гетерозигот, может дать для этой женщины отрицательный результат. В этом случае ее риск оказаться носителем очень низок. В приложении 8 и в книге Мерфи и Чейза [149] даются статистические принципы расчета точных величин риска повторных случаев в таких ситуациях.

Увеличивающееся разнообразие и доступность ДНК-маркеров дают возмож-

ность более эффективно диагностировать носительство для сцепленных с X-хромосомой заболеваний (табл. 9.2). Уже существует несколько зондов (как X-хромосом специфичных, так и ген-специфичных), которые распознают варианты ДНК, связанные с генами гемофилии А и Б. Если использовать несколько зондов для гемофилии А, все женщины оказываются гетерозиготными по тому или другому из этих вариантов. Поэтому диагноз носительства, как прави-

ло, можно устанавливать в тех семьях, где ген гемофилии А сегрегирует. Для миопатии Дюшенна ситуация аналогичная: здесь также имеются ДНК-маркеры, тесно сцепленные с геном миопатии. Информацию, полученную с помощью ДНК-маркеров, можно дополнить данными тестирования на креатинкиназу и сведениями о родственниках (см. приложение 8 для примера подробных расчетов). В настоящее время ведется интенсивная работа, цель которой получить ДНК-зонды для X-сцепленной умственной отсталости, что даст возможность выявлять носителей и этой патологии.

Принятие решения и альтернативы. Если супруги решают, что риск иметь больного ребенка слишком велик, нужно обсудить с ними несколько вариантов кроме контрацепции. Усыновление практикуется все реже из-за небольшого числа подходящих для такого шага детей. Можно предложить кому-то из супругов стерилизацию, но необходимо подчеркнуть, что эта процедура имеет необратимый характер и потому нежелательна. Ведь после возможного развода или смерти одного из супругов повторный брак может практически полностью устранить риск, если партнер по второму браку не является носителем. Еще одна возможность, которую следует обсудить, - это искусственное оплодотворение. Понятно, что этот вариант подходит только для тех случаев, когда опасность аутосомнорецессивного или аутосомно-доминантного заболевания исходит от мужа.

Выявление генетических заболеваний у родственников. Оптимальное генетическое консультирование при некоторых заболеваниях должно включать проверку родственников с повышенным риском (табл. 9.4). При некоторых состояниях выявление латентной формы заболевания у родственников может спасти жизнь, если сопровождается соответствующим лечением. Близкий родственник пациента с болезнью Вильсона имеет 25%-ную вероятность развития того же заболевания, но может быть слишком молод для проявления клинических симптомов. Сибсы больного наследственным по-

липозом (17510) [2391] имеют 50%-ную вероятность заболевания и определенный риск злокачественной трансформации одного или нескольких полипов при этом состоянии. В общем, нужно принимать решительные меры для обследования родственников, если генетическое состояние связано с серьезными заболеваниями, которые можно предотвратить или лечить. Например, обследование родственников совершенно необходимо при заболевании типа поликистоза почек (17390) [2276; 2369a]. Раннее выявление этой патологии у кого-то из них дает возможность разумно выбрать профессию, определить подходящий образ жизни, решить вопрос о целесообразности рождения детей и, наконец, привыкнуть к мысли о необходимости в будущем пересадки почки или диализа. Нужно искать в семьях возможных носителей серьезных заболеваний, сцепленных с X-хромосомой (гемофилия, миопатия Дюшенна, например), и хромосомного статуса (типа синдрома Дауна, связанного с транслокацией) для предотвращения с помощью пренатальной диагностики (см. ниже).

Директивное и недирективное генетическое консультирование. После проведения генетической консультации, которая включает оценку рекуррентного риска (см. ниже), родителям нужно решить, иметь им еще детей или нет. Многие врачи склонны давать директивные советы в отношении будущей беременности (за или против). Напротив, в практике медицинской генетики довольно сильна тенденция не давать определенных указаний. Отчасти это связано с социологическими причинами. В Соединенных Штатах Америки, где генетическое консультирование впервые появилось около 30 лет тому назад, оно обычно проводилось генетиками, не имевшими профессиональной медицинской подготовки и привычки к предписаниям. Подобного рода недирективность генетического консультирования хорошо соответствует возникшей недавно тенденции предоставить большую самостоятельность пациенту в принятии решения. Поскольку каждая семья единственна в своем роде и отличается по реакции на риск, недирективность благоприятствует приня-

Таблица 9.4. Наследуемые по аутосомно-доминантному типу генетические заболевания зрелого возраста, поддающиеся лечению и предупреждению, для которых обязателен поиск среди членов семьи больного

Заболевание	Методы диагностики	Лечение	Преимущества ранней диагностики и лечения
Эмохроматоз (аутосомно-рецессивный)	Определение насыщения трансферина, ферритина, надежный - биопсия печени	Веносекция	редотвращает заболевание печени, сердца и поджелудочной железы
Наследственный полипоз	Колоноскопия	Колектомия	предупреждает рак толстой кишки
Наследственный сфероцитоз	пределение осмотической резистентности эритроцитов	Удаление селезенки	редотвращает анемию и камни желчного пузыря; предупреждает разрыв селезенки
Синдром Гарднера	олоноскопия, доброкачественные кисты, липомы, фибромы при физическом обследовании	Колектомия	предупреждает рак толстой кишки
Семейный гиперпаратиреоз	пределение кальция, фосфора, паратиреоидного гормона в сыворотке	Операция	редотвращает повреждение почек и другие последствия гиперкальцемии
Полизендокринный аденоматоз	пределение кальция и фосфора в сыворотке, сахара в крови, рентгеноскопия желудочно-кишечного тракта и черепа	Операция	редотвращает последствия гиперпаратиреоза, гипогликемию, язву желудка
Мультикулярный рак щитовидной железы, синдромы феохромоцитомы	пределение кальцитонина, измерение кровяного давления	Операция	редотвращает карциному щитовидной железы и последствия гипертензии
Семейная гиперхолестеринемия	пределение сывороточного уровня холестерина и рецепторов липопротеинов низкой плотности	Диета, лекарства?	предупреждает раннее развитие сердечно-сосудистых заболеваний
Локальная гипертермия	ывороточный уровень креатинфосфокиназы	Избегать общего наркоза	предупреждает случаи с летальным исходом во время общего наркоза
Острая перемежающаяся порфирия	пределение активности порфобилиногендезаминазы в эритроцитах	Избегать лекарств, вызывающих преципитацию	редотвращает абдоминальные и неврологические симптомы

тлю зрелого решения. Однако абсолютно нейтральное консультирование вряд ли возможно, да и нежелательно. Любой человек (или семья), который обращается за консультацией, хочет большего и нуждается в большем, нежели в похожем на компьютер профессионале, выдающем только факты. Консультирующий может сделать акцент на более обнадеживающих или, наоборот, на более негативных аспектах данного заболевания. Эти настроения прямо или косвенно будут влиять на ход мыслей в процессе генетического консультирования. Чаша может быть наполовину полной или наполовину пустой - все зависит от отношения: можно более решительно подчеркивать либо позитивные, либо негативные аспекты ситуации. Далеко не все пары име-

ют уровень образования, достаточный, чтобы принять обдуманное решение. Они рассчитывают, что специалист по медицинской генетике, имеющий необходимый опыт и знания, поможет им принять решение. «Что бы Вы сделали на моем месте?» - такой вопрос часто задают консультируемые независимо от их биографических данных. Однако в силу того, что жизненные обстоятельства, религиозные и культурные традиции супружеских пар и консультанта могут быть совершенно разными, предпочитаемый консультантом выбор не обязательно адекватен для супругов. Пары часто принимают разные решения относительно рождения ребенка, даже если генетические данные и суть заболевания идентичны. При некоторых заболеваниях, например при хорее Гентингтона, прогноз такой мрачный, что многие консультанты занимают весьма твердую позицию и убеждают тех, чей риск составляет 50%, воздерживаться от потомства. Кроме того, разные страны отличаются по своим культурным традициям. По нашим представлениям, директивное консультирование более характерно для Центральной Европы и социалистических стран, нежели для англоязычного мира.

Оценка генетического консультирования и психологические аспекты [2289; 2332; 2382]. Генетическое консультирование является относительно новым направлением, и его практика еще не устоялась окончательно. Большинство специалистов в этой области согласны с тем, что консультируемые должны хорошо понять медицинское и социальное значение заболевания, чтобы иметь возможность принять решение о целесообразности рождения детей. Некоторые исследователи определяли эффективность генетического консультирования путем оценки последующего поведения супругов. Генетическое консультирование считалось успешным, если число пар, воздерживающихся от рождения детей, было большим среди пар с высоким (более 10%) риском, чем среди пар с низким. В нескольких исследованиях действительно отмечен такой результат [2271]. Однако столь узкую задачу нельзя считать истинной целью генетического консультирования. Было бы лучше

выяснить, достигнуто ли полное понимание природы болезни и все ли требования, касающиеся информации, психологической и социальной поддержки, были удовлетворены. Различные исследования, посвященные генетическому консультированию, сходятся в том, что и после консультирования многие пациенты толком не понимают сути заболевания и путаются в понятии повторного риска. Самое большое исследование, которое охватывало 205 консультантов и свыше 1000 консультируемых женщин, было проведено группой социологов в конце 70-х гг. на базе 47 клиник по генетическому консультированию в США [2382]. Исследование включало много разных генетических состояний и консультантов. Пациентов просили дать оценку процессу консультирования и рассказать о своих переживаниях. Результаты показали, что во время консультации врачи-генетики склонны делать акцент на вероятности повторных случаев в семье, тогда как консультируемых больше интересуют причины, прогноз и лечение заболевания - вопросы, которые, по их мнению, часто не обсуждаются в той мере, в какой хотелось бы. В процессе консультации речь идет о генетических аспектах болезни, между тем пациентов обычно беспокоят психосоциальные проблемы, которыми медицинская генетика не занимается.

Это исследование показало, что 54% консультируемых, которым сообщили о риске, и 40% консультируемых, которым поставили диагноз, были неспособны рассказать об этом вскоре после консультации. Это обстоятельство не было связано с тем, кто конкретно проводил консультацию - доктор медицины или генетик-ассистент, и не зависело от опыта консультанта. У консультантов с многолетним опытом работы результаты были не лучше, чем у недавних выпускников. В нескольких других исследованиях результаты в плане понимания риска были существенно лучшими, но никоим образом не совершенными [2289]. Как правило, но не всегда, уровень понимания положительно коррелировал с образованием пациента.

Семьи с высоким уровнем образования более интенсивно используют службы генетического консультирования, чем группы

населения, имеющие более низкий образовательный ценз. Пары, которые заинтересованы в том, чтобы разобраться в природе заболевания и оценить повторный риск, с большей вероятностью окажутся при выборе решения под влиянием полученной информации, чем те, которых на консультацию прислали и которые так и не поняли цель этого мероприятия. Таким образом, пациенты, обращающиеся за генетической помощью самостоятельно, как правило, лучше понимают сообщаемую им информацию. В другом исследовании изучали характер восприятия информации при консультировании [2334; 2335]. Оказалось, что пациенты часто не воспринимают степень риска, представляемую цифрами, в вероятностном смысле. Их одолевает множество сомнений, касающихся того, как сделать правильный выбор, как окружающие отнесутся к их решению, что значит иметь больного ребенка и смогут ли они хорошо исполнить по отношению к нему свои родительские обязанности. Эти данные показывают, что ход мыслей консультанта и консультируемых часто не совпадает: консультируемым оказывается трудно иметь дело с вероятностной информацией. Перекинуть мост через эту пропасть – проблема нелегкая.

Генетическое консультирование в том виде, в котором оно практикуется в настоящее время в большинстве стран, меньше уделяет внимания эмоциональным аспектам по сравнению с консультированием, осуществляемым в других областях, например в области психологических и брачносемейных отношений. Некоторые исследователи полагают, что необходимо обращать больше внимания именно на психодинамические аспекты наследственной патологии [2325; 2270; 2287]. Наш собственный опыт, однако, говорит о том, что психологически ориентированное генетическое консультирование, при котором значительное время уделяется психологии и психодинамике, требуется нечасто. Лучшим выходом из ситуации, когда имеются серьезные психологические проблемы, является направление на консультацию к психиатру или психотерапевту.

Хотя генетику-консультанту и нет не-

Таблица 9.5. Пренатальный диагноз наследственных болезней и пороков развития

<i>Амниоцентез или взятие пробы эпителия хориона</i>
Хромосомные нарушения
Определение пола плода
Врожденные ошибки метаболизма
Все заболевания, выявляемые методами рекомбинантных ДНК
Дефекты незаращения нервной трубки (только амниоцентез)
<i>Ультразвуковая эхография</i>
Дефекты нервной трубки
Структурные пороки развития
<i>Эндоскопия плода</i>
Взятие крови
Коагулопатии
Недостаточность иммунной системы
Синдром fragile X-хромосомы
<i>Обследование</i>
Крупные видимые пороки развития (дефекты конечностей)
<i>Биопсии</i>
Врожденный буллезный эпидермолиз и другие
Биопсия печени
<i>Исследование крови матери</i>
Дефекты нервной трубки

обходимости проводить развернутое психологическое консультирование (оно потребовало бы более интенсивной стажировки в клинической психологии, чем дается в настоящее время), он должен помнить, что его роль не сводится к равнодушной выдаче информации.

Пренатальная диагностика [2312; 2357; 2373; 2286]. В последние годы область пренатальной диагностики бурно развивалась, что во многом изменило практику генетического консультирования. В ходе беседы консультант теперь сообщает о возможности дородовой диагностики. Вполне понятно, что прямой ответ на вопрос о здоровье будущего ребенка гораздо более ценен, чем сведения о вероятности повторного случая. Дородовая диагностика включает ряд методов, среди которых чаще всего используются амниоцентез (пункция околоплодного пузыря) и ультразвуковое обследование.

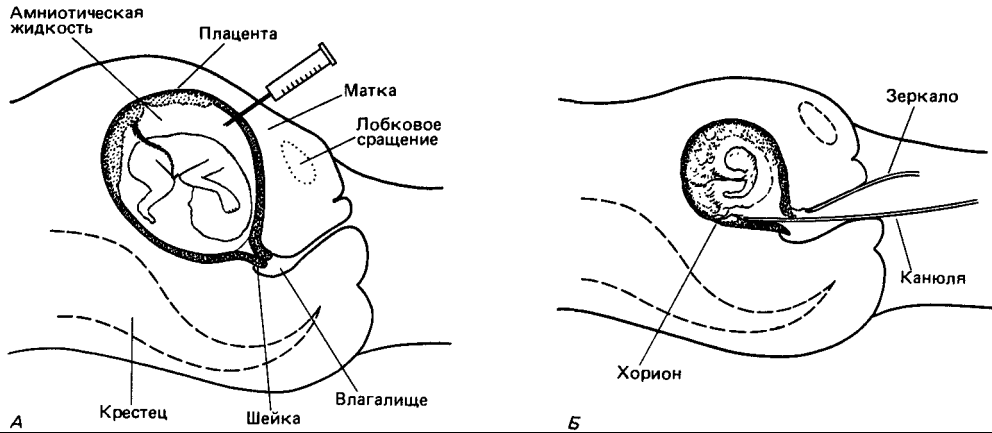


Рис. 9.2. А. Амниоцентез. Пункция околоплодного пузыря через брюшную стенку. Б. Взятие пробы эпителия ворсинок хориона. В матку проникают через влагалище и шейку матки.

Пункция околоплодного пузыря (рис. 9.2). Пункция проводится в начале второго триместра беременности (15-17 нед) через брюшину. Эта процедура оказалась безопасной в руках опытных акушеров, но она безвредна не на 100%. Есть небольшой риск потери плода (0,5%). Инфекция и гематома случаются намного реже; еще более редки другие осложнения. Процедура проводится в амбулаторных условиях в сочетании с ультразвуковым обследованием, которое уменьшает долю неудач и возможность появления окрашенной кровью жидкости и кровоизлияния у плода и матери. Обычно проводится исследование хромосом, которое требует культивирования отсосанных из пузыря клеток, принадлежащих плоду, поэтому результаты получают через 2-3 недели. Кроме хромосомных aberrаций в амниотических клетках можно обнаружить дефекты многих ферментных систем (табл. 9.6). Поскольку недостаточность некоторых ферментов встречается редко, а биохимический анализ сопряжен со значительными методическими трудностями, соответствующее исследование в идеале должно проводиться специализированными лабораториями, куда отсылается материал. Биохимическое исследование (в отличие от поиска aberrантных хромосом у пожилых матерей) в целях пренатальной диагностики проводится не в обязательном порядке, а только по специальным показа-

ниям при беременности, сопряженной с высоким риском (т. е. при наличии уже одного больного ребенка).

Исследование ворсинок хориона [2267; 2318; 2323; 2346; 2379; 2399]. В течение последних нескольких лет в практику пренатальной диагностики было введено взятие пробы ворсинок эпителия хориона. Эту процедуру проводят под ультразвуковым контролем и получают ткань хориона (происходящую из трофобласта плода) для цитогенетического, биохимического исследований и анализа ДНК. Процедуру можно проводить между 8-й и 10-й неделями беременности, поэтому для пациентки она имеет психологические преимущества перед амниоцентезом, который проводится на 15-17-й неделе беременности.

Результаты цитогенетического исследования можно получить сразу или в течение одного дня (благодаря наличию делящихся клеток). Риск, связанный с этой процедурой, до конца еще не выяснен, и в настоящее время проводятся интенсивные клинические исследования, направленные на его оценку. Особенно тщательно исследуется проблема риска аборт и диагностических ошибок, обусловленных мозаицизмом по хромосомным aberrациям.

Ультразвуковая эхография [2268]. Широкое использование неинвазивного ультра-

Таблица 9.6. Пренатальная диагностика врожденных наследственных ошибок метаболизма [308]

Нарушение	Характерная ферментативная недостаточность	Примечания
Недостаточность фосфатазы (лизосомальной)	Кислая фосфатаза	
Недостаточность аденозиндезаминазы (комбинированный иммунодефицит)	Аденозиндезаминаза	
Адреногенитальный синдром	21 -гидроксилаза	анализ околоплодной жидкости; непрямой метод -сцепление с HLA-генами
Адренолейкодистрофия	Дефект длинноцепочечных жирных кислот	
Аргинин-янтарная ацидурия	Аргининосукциназа	уровень аргинин-янтарной кислоты повышен также в око-
Цитруллинемия	Аргининосукцинатсинтетаза	лоплодной жидкости
Цистиноз	Неизвестна	Накопление меченного по ³⁵ S цистина в клетках
Болезнь Фабри	α-галактозидаза	сцеплена с X-хромосомой, варьирующая экспрессивность
Болезнь Фарбера	Керамидаза α-L-	
Фукозидоз	фукозидаза	
Галактоземия (классическая)	Галактозо- 1 -фосфат уридилтрансфераза	— Возможно лечение
Галактоземия (недостаточность галактокиназы)	Галактокиназа	Относительно доброкачественное и поддающееся лечению заболевание
Болезнь Гоше	Глюкоцереброзидаза	Гетерогенное заболевание
Генерализованный ганглиозидоз	β-галактозидаза	
Недостаточность глюкозо-6-фосфат — дегидрогеназы	Глюкозо-6-фосфат дегидрогеназа	— Часто легкая форма. Много вариантов фермента, сцеплена с X-хромосомой
Глутаровая ацидурия	Глутарил-СоА-дегидрогеназа	
Гликогеноз I типа (болезнь Гирке)	Глюкозо-6-фосфатаза	Возможна биопсия печени плода
Гликогеноз II типа (болезнь Помпе)	α- 1,4-глюкозидаза	Гетерогенное заболевание
Гликогеноз III типа	Амило- 1 -6-глюкозидаза	
Гликогеноз IV типа (болезнь Андерсен)	Фермент расщепления	
Гомоцистинурия	Цистатионинсинтетаза	Гетерогенное заболевание
Гипераммониемия, сцепленная с X-хромосомой	Орнитин-карбамилтрансфераза	сцеплена с X-хромосомой; варьирующая экспрессивность у женщин. Биопсия печени плода
Гиперхолестеринемия, семейная	Рецепторы липопротеинов низкой плотности	Обнаруживаются только гомозиготы; выявление гетерозигот возможно с помощью генного зонда
Гипофосфатазия	Щелочная фосфатаза	Обнаруживается только тяжелая форма детского возраста
I-клеточная (муколипидоз II)	Дефект лизосомальной мембраны?	увеличение активности многих лизосомальных ферментов
Болезнь Краббе	β-галактозидаза	

Нарушение	Характерная ферментативная недостаточность	Примечания
Синдром Леша-Найхана	Гипоксантин-гуанин фосфорибозилтрансфераза	— сцеплен с X-хромосомой; гетерогенный
Маннозидоз	α -маннозидаза	
Болезнь кленового сиропа	Декарбоксилаза а-кетокислот	
Болезнь Менкеса	Нарушен метаболизм меди	сцеплена с X-хромосомой. Нарушено поглощение меди
Метахроматическая лейкодистрофия	Арилсульфатаза А	Гетерогенное заболевание
Метилмалоновая ацидурия	Метилмалонил-CoA — мутаза	Метилмалоновая кислота может обнаруживаться в околоплодной жидкости. Можно лечить внутриутробно. Гетерогенное
Мукополисахаридоз I типа (синдром Хурлера)	α -L-идуронидаза	Мукополисахаридоз IS (синдром Шейе) характеризуется той же ферментативной недостаточностью. Полезно определять уровень мукополисахаридов в околоплодной жидкости при болезнях I, II и III типов
Мукополисахаридоз II типа (синдром Гунтера)	Идуронатсульфатаза	сцеплен с X-хромосомой; ферментативная диагностика возможна как в околоплодной жидкости, так и в клетках
Мукополисахаридоз III А типа (синдром А Санфилиппо)	Гепарансульфат-сульфатаза	
Мукополисахаридоз III Б типа (синдром Б Санфилиппо)	α -N-ацетилгексозаминидаза	Носительство можно выявлять по сыноворотке
Мукополисахаридоз IV типа (синдром Моркио)	Хондроитинсульфат-сульфатаза	
Мукополисахаридоз VI типа (синдром Марото-Лами)	Арилсульфатаза Б	
Болезнь Ниманна-Пика	Сфингомиелиназа	Гетерогенное заболевание В некоторых семьях возможна диагностика с помощью ДНКзондов
Фенилкетонурия (классическая)	Фенилаланингидроксилаза	Желтое заболевание, плохо поддающееся лечению
Фенилкетонурия (дигидроптеридинредуктазного типа)	Как указано	
Порфирия, острая перемежающаяся	Порфобилиноген-деаминаза	Аutosомно-доминантное заболевание
Порфирия, врожденная эритропоэтическая	Уропорфириноген-косинтаза	
Пропионовая ацидемия	Пропионил-CoA — карбоксилаза	Прямо обнаруживается при анализе околоплодной жидкости
Болезнь Рефсума	Оксидаза фитановой кислоты	Определение возможно, но не подтверждено в действительности
Болезнь Зандхоффа	β -N-ацетилгексозаминидаза (А и Б)	
Болезнь Тея-Сакса	β -N-ацетилгексозаминидаза А	Можно определять носительство и обследовать популяцию с высоким риском
Болезнь Волмана	Кислая липаза	
Пигментная ксеродерма	Фермент репарации (эндонуклеаза)	ДНК Гетерогенное заболевание

Таблица 9.7. Ультразвук в пренатальной диагностике

<i>Акушерские показания</i>		
Точное	определение	срока
беременности		
Множественная беременность		
Локализация плаценты		
<i>Нарушения ЦНС</i>		<i>Дефекты скелета</i>
Анэнцефалия		Тяжелые костные
Гидроцефалия	Грыжа	дисплазии
головного	мозга	Врожденные типы
Спинномозговая		несовершенного
грыжа	Расщелина	остеогенеза
позвоночника		Дефекты
Голопрозэнцефалия		конечностей
Микроцефалия		<i>Дефекты грудной</i>
		<i>клетки</i>
<i>Абдоминальные</i>		<i>Диафрагмальная</i>
<i>(желудочно-кишечные)</i>		грыжа
<i>нарушения</i>		Внутригрудная
Гастрошизис		киста
Эмбриональная грыжа		Гипоплазия
Дуоденальная атрезия		легких
Атрезия пищевода		Небольшая
		грудная
		клетка
		(разные
		скелетные
		синдромы)
		<i>Почечные /мочеполовые</i>
		<i>дефекты</i>
		Агенезия
		почек
<i>Различные опухоли у</i>		Поликистоз
<i>плода</i>		почек
		(детский)
		Тяжелые
		обструктивные
		уропатии

звукового обследования плода позволяет в настоящее время проводить пренатальную диагностику многих аномалий развития. В табл. 9.7 перечислены различные заболевания, которые можно диагностировать этим способом. Существенное улучшение оборудования для эхографии, которое имеет место в последние годы, дает возможность лучше различать детали морфологии плода. Однако в диагностике многое зависит от знаний и опыта операторов, проводящих ультразвуковое обследование.

Все современные исследования указывают на то, что ультразвук не вредит развивающемуся плоду, однако применение этого метода без разбора вызывает некоторое беспокойство: ведь абсолютных доказательств его безвредности не получено. Различные авторитетные учреждения (Национальный институт здоровья, США, Всемир-

ная организация здравоохранения) советуют соблюдать осторожность и использовать ультразвуковую эхографию только при наличии определенных показаний со стороны матери или плода. Между тем в некоторых странах повторное ультразвуковое обследование стало частью рутинного наблюдения за ходом беременности. Надо признать, что это позволило диагностировать многие пороки развития, о существовании которых ранее не подозревали.

Эндоскопия плода [2342, 2374] Эндоскопия плода обычно проводится между 18-й и 22-й неделями беременности с помощью миниатюрных волоконно-оптических инструментов, вводимых в полость амниона. Проводимая даже опытными руками эта процедура в 5-10% случаев влечет за собой выкидыш. Из-за узкого поля зрения обследование плода с целью выявления дефектов развития ограничено. Под прямым визуальным контролем можно взять пробу крови плода, и это используется для диагноза талассемий, а также гемофилии и синдрома fragile X-хромосомы. Можно диагностировать любой генетический дефект, который проявляется в клетках крови. Можно взять биопсию кожи плода или даже биопсию печени, что применялось для диагностики заболеваний, которые проявляются только в патологии печени.

Взятие крови у плода. Для получения клеток крови плода с целью анализа на гемоглобинопатию раньше применяли пункцию плаценты, однако из-за относительно высокой доли кровоизлияний у плода и необходимости повторять процедуру такое исследование теперь проводится довольно редко.

Взятие проб крови матери [216, 2274, 2298, 2342] В качестве скринингового метода для выявления дефектов нервной трубки и некоторых других аномалий плода (табл. 9 8) во многих центрах проводилось исследование проб крови матери (взятых с помощью венопункции) на повышенное содержание альфа-фетопroteина. Поскольку дефекты нервной трубки в большинстве стран встречаются все реже, а возможность их выявления с помощью ультразвуковой эхографии растет, трудно с определенностью говорить о целесообразности повсеместного применения такого скрининга. Скрининг альфа-фетопroteина может оказаться полезным при выявлении синдрома Дауна, поскольку плоды с трисомией по 21-й хромосоме имеют уровень альфа-фетопroteина более низкий, чем нормальные (примерно 0,7 от нормального) [2261, 2275]. Было показано, что

Таблица 9.8. Нарушения, которые увеличивают и уменьшают уровень альфа-фетопротеина в околоплодной жидкости

Повышенный уровень АФП	Пониженный уровень АФП
Дефекты нервной трубки	Синдром Дауна
Спонтанная внутриутробная смерть	
Эмбриональная грыжа	
Гастрошизис	
Нефроз (финского типа)	
Крестцово-копчиковая тератома	
Экстрофия мочевого пузыря	
Некоторые дефекты кожи	
Синдром Меккеля	

если бы амниоцентез и хромосомное исследование проводились всем женщинам с уровнем альфа-фетопротеина в крови выше определенной величины (скажем, 0,5 от среднего уровня), то выявилось бы 20-40% случаев синдрома Дауна в дополнение к тем, которые обнаруживаются современными методами, использующими амниоцентез у пожилых беременных женщин. Однако на каждый случай выявляемой таким способом трисомии по 21-й хромосоме нужно было бы провести 150-200 дополнительных амниоцентезов при нормальной беременности.

В процессе исследования находятся и другие методы, например выявление клеток плода в системе кровообращения матери. Успешное применение такого метода было бы полезным при скрининге материнской крови на содержание клеток плода с хромосомными и биохимическими аномалиями. Однако, даже если клетки плода присутствуют в крови матери, предстоит преодолеть многие технические трудности, прежде чем эту процедуру можно будет применять в обычном порядке.

Показания для пренатальной диагностики. Для относительно новых видов пренатальной диагностики существует больше показаний, с ее помощью можно диагностировать все большее число дефектов. Исследование ворсинок эпителия хориона проводится по тем же показаниям, что и амниоцентез, но имеет то преимущество, что может проводиться на существенно более ранних сроках беременности. 1. *Возраст матери.* Амниоцентез чаще всего проводят для того, чтобы исключить

синдром Дауна и другие хромосомные aberrации у женщин «пожилого» для материнства возраста. В большинстве стран этот возраст несколько произвольно определен в 35 лет. Риск для синдрома Дауна в этом возрасте составляет около 1/400, к 40 годам он возрастает до 1/100 и к 44 годам - до 1/40 (табл. 5.4). При амниоцентезе синдром Дауна и другие хромосомные aberrации встречаются значительно чаще, чем при родах, так как многие анеусомики abortируются до рождения (табл. 5.4).

2. *Предшествующий анеусомик.* Предыдущий ребенок с синдромом Дауна или трисомией по другой хромосоме несколько увеличивает риск повторного случая. Для синдрома Дауна риск составляет в этом случае около 1/250 для матерей в возрасте менее 35 лет, а для тех, кому больше 35 лет, примерно вдвое превышает риск, специфичный для возраста.
3. *Перестройки родительских хромосом* [310; 334]. Носительство транслокаций или перичентромерных инверсий увеличивает риск несбалансированной транслокации и аномального плода (т.е. транслокационного синдрома Дауна) (разд. 2.2.2). Риск не соответствует величинам, ожидаемым по сегрегации хромосом, возможно из-за селекции, направленной против несбалансированных гамет, и базируется на эмпирических данных. Риск для транслокационной трисомии 21 составляет около 15%, если носителем является мать, и только 3%, если носителем является отец (t14q21 и t21q22q).

При реципрокных транслокациях риск поражения будущего потомства существенно выше (около 20%), если он определяется через живых пораженных потомков, а не по рецидивам выкидышей (5%-ный риск) (подробно об этом см. разд. 2.2.2.2). Более обширные несбалансированные дупликации/делеции (3-6 хромосомных сегментов из общего их числа около 200) связаны с меньшим риском рецидива (9-16%), чем транслокации с дупликациями/делециями, затрагивающими только 1-2 сегмента (34%). Возможно, эмбрионы с более крупными дефектами часто нежизнеспособны и спон-

танно абортируются еще до проведения амниоцентеза.

4. *Риск для дефектов, сцепленных с X-хромосомой.* В том случае, если плод мужского пола у данной матери имеет 50%-ный риск серьезного X-сцепленного заболевания, проводят определение пола эмбриона. В этой ситуации для большинства родителей биопсия ворсинок хориона на ранних сроках беременности более приемлема, чем амниоцентез. Усовершенствование методов анализа ДНК даст возможность не использовать пол плода в качестве диагностического критерия.
5. *Синдром fragile X-хромосомы.* Диагностика этого синдрома общей умственной отсталости (разд. 8.2.1.2) требует взятия пробы крови плода при эндоскопии, поскольку с помощью амниотических клеток этот дефект пока еще нельзя диагностировать надежно.
6. *Гемоглобинопатии [2345].* До недавнего времени для выявления различных талассемий анализировали клетки крови плода, полученные с помощью эндоскопии. В настоящее время этот метод замещается ДНК-диагностикой с использованием клеток плода, получаемых при биопсии ворсинок эпителия хориона. Для серповидноклеточной анемии возможно прямое выявление мутации (см.-разд. 4.3), тогда как для диагностики талассемий выявляют сцепление с различными ДНК-маркерами.
7. *Врожденные ошибки метаболизма.* Чтобы обнаружить врожденные ошибки метаболизма, необходимо провести анализ ферментных систем клеток плода. Перечень таких состояний приведен в табл. 9.6. При классической фенилкетонурии, при которой фермент не выявляется в амниотических клетках, возможна диагностика с помощью метода гибридизации ДНК (метод сцепления с ДНК-маркерами).
8. *Различные наследственные заболевания, диагностируемые методом сцепления с ДНК-маркерами.* Перечень этих заболеваний приведен в табл. 9.2, а обсуждение-в разд. 2.3. Этот список растет.
9. *Дефекты нервной трубки.* У женщин с высоким риском, т. е. уже имеющих боль-

ных детей или обнаруживающих высокий уровень альфа-фетопротеина в крови, следует проводить амниоцентез (но не биопсию ворсинок хориона) для определения уровня альфа-фетопротеина в амниотической жидкости. Кроме того, в этом случае очень полезно ультразвуковое обследование. Пренатальная диагностика довольно широко используется в развитых странах, хотя во многих регионах значительная доля беременных женщин в возрасте свыше 35 лет не обследуется. В Дании широкая информация общественности через женские журналы была воспринята наилучшим образом: 80% пожилых беременных проходят обследование. Доступность пренатальной диагностики часто побуждает родителей, которые воздерживались от рождения детей из-за страха иметь больного ребенка, сделать такую попытку. Хотя во многих странах стали благосклонно относиться к искусственному прерыванию беременности из-за выявленного у плода дефекта, значительная доля населения Соединенных Штатов и других стран по религиозным и другим причинам настроена против аборта в этих случаях. Они считают, что такая практика является началом «скольжения по наклонной плоскости», которое неминуемо приведет к стремлению отвергнуть относительно небольшие дефекты в поиске «совершенного» ребенка и возрождению евгенических и расистских проектов. Высказываются опасения, что общество не захочет заботиться о детях с наследственными заболеваниями в ситуации, когда аборт мог бы предотвратить их рождение. Однако, поскольку в настоящее время большинство генетических дефектов предотвратить не в наших силах, такую опасность нельзя считать реальной. Более того, против этих опасений говорит тот факт, что в большинстве стран в последние годы финансовая и социальная помощь страдающим этими недугами людям увеличилась.

9.1.2. Генетический скрининг [2256; 2344; 2350]

По мере углубления наших представлений о природе наследственных заболеваний,

расширяются возможности практического здравоохранения. Обоснована программа обязательного обследования всех членов популяции с повышенным риском для выявления дефекта в случае, если возможно лечение или профилактические меры. Рекомендовано проводить скрининг носительства определенных генетических дефектов, который позволит осуществлять генетическое консультирование или внутриутробную диагностику до рождения больного ребенка. Эти программы отличаются от обычного ретроспективного генетического консультирования, где пациенты или семьи обращаются за советом к консультанту-генетику уже тогда, когда один из членов семьи имеет генетический дефект.

Скрининг фенилкетонурии: предотвращение умственной отсталости [2256; 2333]. Фенилкетонурия (26160) - одна из наиболее распространенных врожденных ошибок метаболизма, которая в популяциях европейского происхождения встречается с частотой около 1/10000 рождений. Этот дефект наследуется как аутосомно-рецессивный признак и обусловлен мутацией, затрагивающей фермент фенилаланингидроксилазу (она лишается способности метаболизировать фенилаланин). Накапливающиеся в результате этого метаболиты повреждают развивающийся мозг, что приводит к выраженной умственной отсталости. Около 1 % постоянных обитателей учреждений для умственно отсталых лиц страдают фенилкетонурией. Если это состояние диагностировано вскоре после рождения, диета, ограничивающая потребление фенилаланина, может предотвратить умственную отсталость. Чтобы выявить это, необходимо провести несложный анализ крови, взятой из пятки младенца с помощью укола. В большинстве развитых стран скрининг фенилкетонурии обязателен для всех новорожденных. Положительный результат анализа не обязательно означает наличие у ребенка фенилкетонурии, поскольку существуют варианты гиперфенилаланинемии, которые могут не вызывать умственной отсталости. Такой ребенок должен находиться под наблюдением опытных врачей-биохимиков и педиатров. Они назначат ему лечение толь-

ко в том случае, если оно действительно необходимо, поскольку ограниченная по фенилаланину диета сама по себе может принести вред.

Кроме того, классическую фенилкетонурию с помощью соответствующих тестов следует отличать от дефектов, которые вызывают злокачественную гиперфенилаланинемию, связанную с недостаточностью дигидроптеридинредуктазы или ошибками в синтезе кофактора биоптерина [1290]. При этих дефектах ограниченная по фенилаланину диета не оказывает влияния на клинические проявления болезни.

Успех программы по фенилкетонурии породил новые проблемы, связанные с беременностью женщин, которые в детстве успешно лечились от фенилкетонурии и впоследствии не нуждались в диете. У таких беременных уровень фенилаланина повышен, что оказывает повреждающее действие на развивающийся плод. При этом возможны выкидыши, микроцефалия с умственной отсталостью, пороки сердца и задержки внутриутробного развития. Восстановление ограниченной по фенилаланину диеты до начала беременности должно предотвратить эти аномалии. Учитывая сложность выявления всех матерей, имевших фенилкетонурию, и случаи незапланированных беременностей, трудно определить всех женщин, которым во время беременности следует возобновить ограниченную по фенилаланину диету.

По крови, взятой для анализа на фенилкетонурию, можно также проверить наличие многих других врожденных ошибок метаболизма, которые поддаются лечению. Все эти состояния - болезнь кленового сиропа (24860), гомоцистинурия (23620) и галактоземия (23040) - распространены намного меньше, чем фенилкетонурия [2333]. В настоящее время усилия ученых направлены на разработку четких тестов, позволяющих выявить эти состояния.

Для того чтобы оправдать высокую стоимость скрининговых программ для врожденных ошибок метаболизма, ее обычно сравнивают с затратами на уход за больными детьми. Однако при этом совершенно не учитывается гуманистический аспект этой проблемы. С нашей точки зре-

ния, неправомерно при организации скрининговых программ анализировать только расходы.

Скрининг матерей с повышенным риском аномалии хромосом. Ввиду того, что многие дефекты хромосом зависят от возраста матери, желательно у пожилых матерей проводить поиск таких аномалий. В настоящее время всем беременным женщинам в возрасте свыше 35 лет советуют делать амниоцентез, так как риск трисомии 21 для их детей очень высок (разд. 5.1.2.2). Из-за небольшого размера семьи в США большинство случаев трисомии 21 приходится на более молодых женщин [2313], и воздействие амниоцентеза на популяцию меньше идеального. И все-таки эту процедуру очень рекомендуется проводить беременным женщинам старше 35 лет.

Скрининг аутосомно-рецессивных признаков. В тех случаях, когда существует возможность выявить гетерозиготность по аутосомно-рецессивным болезням, это делать необходимо. Скрининг носителей позволил бы определить пары, которые имеют 25%-ную вероятность рождения пораженных детей.

Лица, гетерозиготность которых не вызывает сомнений, должны быть информированы относительно генетического и медицинского риска заболевания и альтернатив, связанных с рождением детей. Они должны знать, что им не стоит: 1) вступать в брак с другим носителем; 2) иметь детей при супружестве с другим носителем и 3) в случае такой беременности необходим амниоцентез для выявления тех состояний, которые можно обнаружить с помощью пренатальной диагностики. Вступление гетерозиготы в брак с человеком, который не является носителем, конечно, не имеет неблагоприятных медицинских или генетических последствий. Однако легко понять, что альтернатива отказа от брака с человеком, оказавшимся носителем идентичного генетического признака, с целью предотвращения рождения дефектных детей не очень популярна.

Программы скрининга наиболее успешно проводились в хорошо информирован-

ных популяциях в отношении признаков, доступных для внутриутробной диагностики. Состояние носительства для болезни Тея-Сакса (27280) встречается в популяции евреев ашкенази с частотой около 4%. Характерную для дефекта недостаточность гексозаминидазы можно обнаружить в сыворотке носителей-гетерозигот. Плоды с болезнью Тея-Сакса легко выявляются с помощью определения активности фермента в клетках, полученных при амниоцентезе и культивированных *in vitro*. Скрининг болезни Тея-Сакса проводился во многих столичных городах Соединенных Штатов Америки, в результате были идентифицированы и абортированы многие пораженные плоды [2320; 2321]. Семьи, в которых имелись случаи болезни Тея-Сакса, пройдя через процедуру внутриутробной диагностики, могли теперь иметь здоровых детей. Без амниоцентеза такие пары практиковали бы контрацепцию. Осуществление программы потребовало довольно высокого уровня гласности для того, чтобы привлечь к обследованию людей с повышенным риском. Даже при относительно высокой частоте гетерозигот, составляющей 4%, только 1 из 2000 детей евреев ашкенази будет поражен заболеванием ($0,04 \times 0,04 \times 0,25$) и только рожденный в браке, где оба родителя имеют предков ашкенази. Большинство акушеров не знакомы с этим заболеванием и поэтому не проверяют своих пациентов еврейского происхождения на этот признак. Одна община отказалась проводить скрининг на том основании, что частота заболевания не оправдывает возможной моральной травмы у тех лиц, которые окажутся носителями мутаций. Однако в целом при соответствующем образовании и воспитании реакция общества на программы была положительной.

До недавних пор скрининг серповидноклеточной аномалии эритроцитов был менее успешным [2256; 2288; 2347]. Негритянские популяции, среди которых этот признак распространен, характеризуются, как правило, меньшей образованностью, поэтому не всегда удавалось разъяснить цель обследования. Люди с повышенным риском часто не понимали разницы между безвредной разновидностью серповидных

клеток и анемией. Носители признака серповидных клеток стали в некоторых случаях подвергаться дискриминации в отношении рода занятий, страхования жизни и даже в выборе супруга. Эти последствия иллюстрируют важность широкого информирования общественности как предварительного условия для организации программы скрининга.

Хотя наличие серповидных клеток можно легко проверить, для серповидноклеточной анемии до недавних пор отсутствовали методы внутриутробной диагностики. В настоящее время такую диагностику можно осуществить с помощью эндоскопии плода и еще легче с помощью прямого исследования ДНК [2322]. Это заболевание, однако, менее серьезно, чем болезнь Тея-Сакса или тяжелая талассемия (см. ниже). В клиническом выражении оно очень разнообразно и некоторые пациенты чувствуют себя неплохо. Поэтому для серповидноклеточной анемии внутриутробная диагностика предлагается реже, чем для более тяжелых генетических заболеваний.

Скрининг β -талассемии для выявления супружеских пар, нуждающихся в пренатальной диагностике, очень успешно прошел в нескольких средиземноморских районах - на Кипре, в Ферраре (Италия), в Сардинии и Греции. Частота этого заболевания резко упала с конца семидесятых годов после введения процедуры эндоскопии плода и анализа полученной при этом крови [966; 2269]. Скрининг β -талассемии выполнить сложнее, чем скрининг серповидноклеточной аномалии эритроцитов, поскольку для нее отсутствует единый анализ. Тем не менее результаты, достигнутые в средиземноморских странах, показывают, что скрининг и пренатальную диагностику талассемии осуществить можно, и это оказывает благотворное влияние на здоровье населения.

Многие исследователи отстаивали программу скрининга серповидноклеточной анемии при рождении для выявления пораженных детей и определения супружеских пар с повышенным риском рождения детей с этой анемией. Целесообразность таких программ, на наш взгляд, сомнительна, поскольку для данного заболевания нет специфической терапии. Консультирования

гетерозигот в таких случаях обычно не проводится. Последующие наблюдения и исследования встречаются редко.

Во многих странах достаточно упрочился скрининг врожденного гипотиреоза среди новорожденных. Он основан на анализе крови на тироксин (Т4). В случае повышения уровня Т4 с помощью радиоиммунологического метода проводят измерение уровня тиреотропного гормона. Лечение является высоко эффективным и предотвращает развитие умственной отсталости и других признаков и симптомов гипотиреоза. Частота врожденного гипотиреоза составляет около 1/4000, он встречается в два-три раза чаще фенилкетонурии. Этиология врожденного гипотиреоза обычно не связана с наследованием по менделевским законам и часто не связана с генетическими факторами. В настоящее время для рутинного скрининга среди всех новорожденных можно определенно рекомендовать фенилкетонурию и врожденный гипотиреоз.

Скрининг дефектов нервной трубки [216, 2260; 2274; 2298]. Дефекты нервной трубки имеют мультифакториальную этиологию. Генетические факторы, по-видимому, тоже играют какую-то роль, но специфическая их природа неизвестна. Частота дефектов варьирует от 1/200 в юго-восточной Англии до 1/1000-1/1500 в Германии. Более низкие цифры характерны и для Соединенных Штатов Америки. В последние годы частота этих заболеваний снижалась. Скрининг соответствующих дефектов среди населения можно провести с помощью определения уровня альфа-фетопротеина (АФП) в сыворотке крови матери на 16-18-й неделе беременности. Большинство матерей, вынашивающих плод с дефектом нервной трубки, будут демонстрировать сильное повышение уровня АФП (табл. 9.8; см. [71]). Повышение уровня, однако, может быть вызвано и другими заболеваниями плода, а также множественной беременностью, внутриутробной гибелью плода или недооценкой срока беременности. Значения для нормы и патологии перекрываются. Программы скрининга позволяют обнаруживать 80-90% открытых дефектов нервной трубки. Если уровень АФП по-

вышен, проводятся повторные анализы и ультразвуковое обследование для того, чтобы исключить возможность двойни, подтвердить срок беременности и выявить признаки пороков развития нервной трубки. Если повышение уровня АФП в крови подтверждается, то проводят амниоцентез для определения уровня АФП в околоплодной жидкости. Такие скрининговые программы сложны для проведения и не совсем бесспорны, так как большинство женщин с повышенным уровнем АФП рожают нормальных детей, и оказывается, что им не нужно было подвергаться повторным анализам и волноваться. Чем ниже частота пороков развития нервной трубки в данной популяции, тем выше будет число «ложноположительных» результатов анализа АФП без дефектов нервной трубки. Скрининг уровня АФП полезен в тех популяциях, в которых частота пороков развития нервной трубки выше 1/1000, имеются хорошие лаборатории и опытный персонал, что позволяет проводить широкое консультирование и необходимые исследования с помощью ультразвука [2260].

Необходимы ли в будущем обширные исследования всех новорожденных для выявления полиморфизма? До сих пор речь шла о скрининге определенных наследственных заболеваний. Однако, как отмечалось при обсуждении генетических основ широко распространенных заболеваний (разд. 3.8.13), генетического полиморфизма (разд. 3.7), а также вопросов фармакогенетики и экогенетики (разд. 4.5), некоторые «нормальные» гены, продукты которых можно обнаружить, способны влиять на чувствительность к мультифакториальным заболеваниям во взаимодействии с определенными условиями среды. Встает вопрос, не могло бы в будущем оказаться полезным обследовать каждого новорожденного для выявления полиморфизма с тем, чтобы дать индивидуальный прогноз риска заболеваний. В зависимости от конкретных результатов такого обследования можно было бы рекомендовать превентивные меры типа отказа от определенных видов пищи, курения, алкоголя и наркотиков или устранения от связанных с

ностью воздействий определенных условий среды, таких, как пыль или химические вещества. Таким образом удалось бы уменьшить риск определенных заболеваний, к проявлению которых более подвержены определенные генотипы.

Однако на эту проблему можно посмотреть и с другой стороны. Как реагировало бы общество на сведения о том, что некоторые из его членов имеют неплохой шанс достигнуть пожилого возраста в достаточно добром здравии, другим для увеличения продолжительности жизни необходима защита от некоторых распространенных влияний внешней среды, а жизнь третьих относительно коротка при самых лучших условиях? Кто должен иметь доступ к такой информации? Как можно обеспечить секретность при хранении сведений в компьютере? Одержит ли верх общечеловеческая солидарность над этим видом генетического неравенства или группы с разными генотипами вступят в борьбу? Как повлияет на судьбу человека и его личное счастье *детальное знание о присущей ему склонности к какому-то заболеванию?* Это лишь некоторые из этических проблем, возникающих в связи с развитием генетики человека и, в частности, перспективами генетического скрининга. По-видимому, человечество нравственно еще не готово к решению таких проблем.

9.2. Манипуляции генами

В течение нескольких тысяч лет, занимаясь окультуриванием растений и одомашниванием животных, люди, сами того не зная, манипулировали их генами. Развитие сельского хозяйства является, стало быть, формой генной инженерии. Точно также выведение различных пород собак представляет собой пример манипуляции генами, влияющими на поведение [72].

Изменяя среду обитания человека и воздействуя на заболевания, имеющие генетическую природу, мы постоянно и во все большей мере косвенно воздействуем на генетический фонд человека как вида. Лечение и профилактика заболеваний влияют на генетический пул человека, сохраняя вредные гены, которые в отсутствие таких мер

были бы элиминированы. Весьма вероятно, например, что из-за широкого применения антибиотиков в двух последних поколениях частота генов, участвующих в формировании предрасположенности к различным инфекциям, возрастет. В прежние времена такие гены исчезали вместе со смертью больного. Другой пример: при свободном выборе брачного партнера в брак вступают обычно люди, сходные по интеллектуальному развитию, поэтому распределение генов, влияющих на умственные способности (данные о существовании таких генов см. в разд. 8.2.1.3) будет неравномерным: большая часть генов, определяющих высокий уровень интеллекта окажется сконцентрированной среди потомков одаренных пар. Однако, если люди обсуждают вопрос о манипуляции генами, они обычно имеют в виду нечто совершенно иное, например создание человека по генетической инструкции в лабораторных условиях или что-нибудь не менее причудливое. Такие предположения высказывались уже давно, однако с Того момента, как Уотсон и Крик расшифровали структуру ДНК, эти предсказания обрели квазинаучную основу. В начале 60-х гг. перспективы развития генетики обсуждались на многих симпозиумах. Самым примечательным из них был симпозиум «Человек и его будущее» (1963) [308], где видные ученые обсуждали перспективы свободной манипуляции генами. Быстрое развитие молекулярной биологии за последние несколько лет снова привело к многочисленным дискуссиям относительно геной инженерии. Хотя мы еще далеки от возможности изменять гены человека, общественность сильно обеспокоена деятельностью «сумасшедших ученых», «вмешивающихся» в геной пул человека для модификации его свойств. Поскольку генетическая детерминация свойств личности, интеллекта, роста остается малопонятной и осуществляется многими генами, такими признаками пока невозможно манипулировать. Возможно, однако, что в отдаленном будущем мы будем знать больше о генетике человека и разработаем технологию прямого воздействия на некоторые его признаки. Поэтому важно рассматривать эти вопросы сейчас.

Представляется полезным разделить методы манипуляции генами на две группы: более консервативные, которые используют устоявшиеся биологические принципы и нуждаются лишь в некоторых технических усовершенствованиях, и более революционные методы, связанные с крупными достижениями в области молекулярной биологии.

«Консервативный» подход: гаметический выбор [2358]. Главным пропагандистом гаметического выбора был Г. Дж. Мёллер. Он неоднократно говорил о том, что будущие родители не должны полагаться только на собственные зародышевые клетки, а должны свободно выбирать между зародышевыми клетками многих индивидов, отбирая будущий фенотип своих детей на основе знаний о личности и достижениях тех индивидов, от которых берутся зародышевые клетки. По мнению Мёллера,

«...настоящего выбора нет до тех пор, пока нет многих возможностей; выбор проводится при наличии максимума знаний о возможных последствиях, и насколько это возможно, ему не должны мешать причины иррационального характера. ... Кроме того, ... окончательное решение относительно предстоящего выбора должно быть прерогативой заинтересованной пары. Все эти условия могут быть соблюдены только после создания богатого банка зародышевого материала, представляющего тех, кто оказался выдающимся в отношении ценных характеристик ума, души и тела. Следует вести каталоги, содержащие данные о результатах исследований физических и психических характеристик всех доноров, а также соответствующие факты из их жизни и жизни их родственников. .. Лучше использовать зародышевый материал, который хранился по крайней мере 20 лет... (очевидно, что достижения донора окончательно можно оценить только через такое время). Для пары такое предприятие принимало бы характер высокоморального действия, акта служения обществу, что само по себе является наградой».

С технической точки зрения это предложение осуществимо уже теперь; сохранение человеческой спермы возможно. Искусственное осеменение хранившейся в специальных условиях спермой в широких масштабах используется при разведении крупного рогатого скота. У людей искусственное оплодотворение (обычно свежей спер-

мой, полученной от здоровых доноров) довольно часто применяется в тех случаях, когда женщина не может забеременеть из-за бесплодия мужа. Врачи, которые осуществляют искусственное оплодотворение, как правило, не проводят генетического исследования донора. Учитывая важность проблемы, недавно были изданы директивы, касающиеся генетического скрининга среди доноров для искусственного оплодотворения [2295]; их выполнение обеспечивается в нескольких центрах. Такой генетический скрининг основан в значительной мере на тщательном сборе семейного анамнеза путем опроса. Исследование хромосом обычно не проводится, а выявление гетерозигот осуществляется только по признакам, встречающимся с высокой частотой в определенных этнических группах (т. е. скрининг болезни Тея-Сакса среди евреев ашкенази; скрининг серповидноклеточной аномалии эритроцитов среди негров и т. д.). С определением критериев непригодности спермы по данным семейного анамнеза о четких моногенных заболеваниях практически нет проблем, но установить такие критерии для широко распространенных мультифакториальных полигенных заболеваний труднее. По результатам скрининга потенциальный донор может быть отвергнут по генетическим причинам.

В некоторых крупных городах США организованы банки спермы, в особенности для хранения спермы тех мужчин, которые подверглись вазэктомии в связи с нежеланием иметь детей, но хотят обеспечить себе такую возможность на случай, если их взгляд на эту проблему изменится. Такие банки спермы могут также помочь иметь потомство мужчинам, страдающим неопластическими заболеваниями и подвергающимся лечению высокими дозами цитостатических агентов или облучения, что приводит к бесплодию или повреждению генетического аппарата. Банк спермы в Калифорнии был учрежден промышленником-миллионером, который сумел получить образцы спермы от признанных лидеров в области точных наук (например, от лауреатов Нобелевской премии и других знаменитостей) для искусственного оплодотворения женщин, выразивших на это

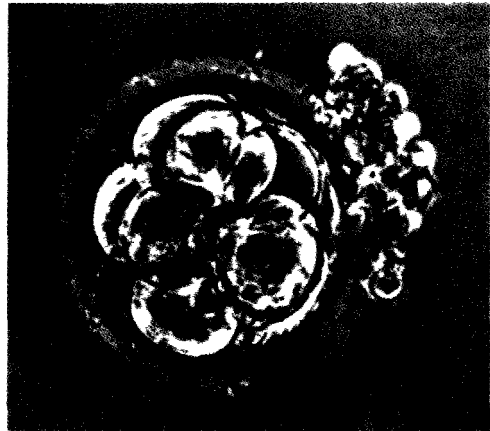


Рис. 9.3. Яйцеклетка человека после оплодотворения *in vitro* и культивирования в среде F10. [2327].

добровольное согласие. В результате такой процедуры родилось несколько младенцев. Предполагали, что дети доноров с большой вероятностью будут проявлять высокие умственные способности. Однако трудно себе представить, что у такого ребенка генетические и средовые детерминанты окажутся аналогичными тем, которые сделали его отца выдающейся творческой личностью. Это начинание справедливо получило довольно неблагоприятную оценку в массовой печати. Банки спермы в США рассылают врачам список потенциальных доноров с их социальными и профессиональными характеристиками и этнической принадлежностью. В соответствии с выбором супружеской пары образец спермы отправляется врачу для проведения процедуры искусственного оплодотворения. Искусственное оплодотворение возможно также и *in vitro*. Яйцеклетки извлекают из яичников с помощью лапароскопии. Заметим, однако, что оплодотворение *in vitro* осуществляется труднее. Правда, в последние годы в этой области достигнуты большие успехи [2369]. Родилось много детей, зачатых таким способом. После медикаментозной и гормональной стимуляции яичника с помощью лапароскопии собирают множество яйцеклеток и оплодотворяют их спермой *in vitro*. В матку помещают несколько яйце-

клеток, прошедших несколько делений, в надежде на то, что по крайней мере одна из них имплантируется и разовьется в плод [2259]. В результате такой методологии часто рождается несколько детей. Ряд клиник в разных частях света теперь предлагает этот метод супружеским парам, в которых женщина до сих пор была бесплодна из-за непроходимости фаллопиевых труб. Технически процедура очень сложна и требует тщательного соблюдения всех тонкостей. В результате искусственного оплодотворения *in vitro* беременность часто не развивается, но по мере развития этого метода вероятность успеха растет.

Описанная методика дает возможность вынашивать ребенка не биологической матери, а «подставной» [2299]. По поводу такой практики и возникающих в связи с этим проблем было много дискуссий так же, как относительно правомочности замораживания и хранения оплодотворенных яйцеклеток [2257; 2259]. Некоторые исследователи критиковали практику имплантации нескольких зигот в одну матку, поскольку каждая отдельная зигота при этом подвергается высокому риску ранней гибели. С другой стороны, эта практика привела к относительно частым случаям рождения нескольких детей со всеми сопутствующими дополнительными осложнениями (разд. 3.8.4). Итак, воспроизведение человека теперь может подвергаться манипуляциям на разных уровнях. Трудно предсказать, как это скажется на будущих поколениях.

Не придется ли нам столкнуться с крупномасштабными попытками размножения людей такими методами? В намерении Мёллера входило не только предотвращение редких наследственных заболеваний с помощью искусственного оплодотворения, но и улучшение человеческой природы путем селективного размножения. Придется ли нам столкнуться с такими попытками в будущем? Будут ли они успешными?

Невозможно представить, чтобы селективное размножение стало когда-нибудь популярным в открытом демократическом обществе. Оно ограничится, вероятно, незначительным меньшинством населения. Высказывалось предположение, что какой-

нибудь диктаторский режим может вознамериться размножить, например, физиков-ядерщиков, используя сперму лауреатов Нобелевской премии в этой области. Вполне возможно, что многие дети, произведенные таким способом, достигнут в науках уровня выше среднего, а некоторые при соответствующих обстоятельствах смогут даже стать выдающимися учеными. И все же опасность того, что такой проект попытаются реализовать, относительно мала. Даже у диктаторов есть более насущные заботы; вряд ли такие государства станут вкладывать свои неизбежно ограниченные ресурсы в предприятие, которое не даст результатов в течение по крайней мере 20-30 лет.

Молекулярная биология и будущее генной инженерии. Будущее генной инженерии зиждется на следующих достижениях молекулярной биологии:

- а) мутагенную активность определенных химических соединений (разд. 5.2.2) можно использовать для того, чтобы вызывать специфические мутации в определенных генных локусах;
- б) у микроорганизмов возможен перенос генетической информации неполовым путем (трансформация или трансдукция). Аналогичные попытки можно предпринять для эукариот, включая человека;
- в) дефектные гены можно заменить, используя вирусные гены в качестве переносчиков;
- г) в геном человека можно включить искусственно синтезированные гены.

Индукция специфических мутаций. Большинство генных мутаций состоит в замене одного основания в последовательности ДНК на другое. Такое замещение нуклеотида может привести к замене аминокислоты в специфическом белке, который в результате может утратить функциональное значение (разд. 5.1.4). Некоторые химические мутагены избирательно атакуют определенные основания и вызывают такие же точковые мутации. Еще несколько лет назад попытки воздействовать на определенные единичные специфические участки с помощью мутагена казались обреченными

на неудачу: в человеческом геноме присутствует слишком много идентичных участков. Однако недавно удалось решить эту задачу, при этом ДНК сначала обрабатывали специфической рестрицирующей эндонуклеазой (разд. 2.3), затем некоторые основания удаляли энзиматическим способом и, наконец, воздействовали мутагеном, который в уникальной последовательности ДНК реагирует лишь с одним определенным основанием [117]. Следовательно, проблема направленного (локального) мутагенеза теперь в принципе разрешима, хотя практические трудности еще велики.

Перенос и экспрессия генов у эукариот. Для микроорганизмов известны два основных способа введения чужеродного генетического материала в клетку. При трансформации чистая ДНК при некоторых, не до конца ясных условиях проникает в микробную клетку и встраивается в генетический материал. При трансдукции генетическая информация от одной бактериальной клетки к другой передается с помощью бактериофага. Эксперименты по трансформации бактерий сыграли важную роль в истории генетики: с их помощью установили, что именно ДНК является генетически активным материалом [220].

В литературе имеются сообщения о трансформации и трансдукции у эукариот. Такие примеры есть как для растений [2315], так и для культивируемых клеток животных. В некоторых случаях удавалось достигнуть экспрессии генов прокариот в клетках эукариот. ДНК прокариот в большинстве случаев принадлежала вирусам, но иногда была бактериального происхождения. Наиболее известный пример - перенос и экспрессия Gal-оперона *E. coli* в фибробласты человека, осуществленный в 1971 г. [2341]. У человека галактоза метаболизируется так же, как у *E. coli*, и известны мутации, связанные с недостаточностью каждого из трех участвующих в метаболизме ферментов. Самой распространенной является галактоземия (23040), обусловленная дефектом P-gal-уридилтрансферазы. Инкубация таких клеток *in vitro* с лямбда-фагами, несущими Gal-one-

рон *E. coli*, приводила к образованию трансферазы в этих клетках.

Однако попытки воспроизвести этот результат в последующие годы оказались неудачными. Лишь разработка новых методов встраивания ДНК (разд. 2.3) позволила сильно продвинуться в этом направлении. Теперь можно считать, что практическое применение переноса генов для генной терапии соматических заболеваний вполне реально.

Искусственные гены [114]. Синтез генов *in vitro* представляет собой одну из самых захватывающих страниц в истории молекулярной биологии. Группа Кораны синтезировала ген транспортной РНК для аланина. Точная последовательность нуклеотидов была известна заранее, ген синтезировали чисто химическими методами, начиная с отдельных фрагментов. Через несколько лет после того, как ген был синтезирован, группе Кораны удалось заставить его работать в синтезе тРНК. Следовательно, был создан не только сам ген, но и все соседние регуляторные области, необходимые для его активации(рис. 9.4).

До недавних пор создание искусственного гена химическими методами было очень трудным делом. В настоящее время синтез искусственных олигонуклеотидов вполне обычен. Таким образом, технология для конструирования человеческих генов у нас в руках, и можно считать вполне реальным в будущем синтез генов с любой желаемой последовательностью нуклеотидов и информационным содержанием. С помощью упоминавшихся выше ферментов-рестриктаз такие гены можно затем встраивать по желанию в любой геном.

Перспективы генной терапии у человека. Состояние дел на 1984 год было рассмотрено в обзоре Френч-Андерсена [2296]. Необходимо четко различать две разные цели генной терапии-коррекцию генетических дефектов в соматических клетках и коррекцию в зародышевых клетках или на самых ранних стадиях развития зиготы. До сих пор первая цель практически не вызывала сомнений, тогда как вторую большинство исследователей либо отвергают, либо

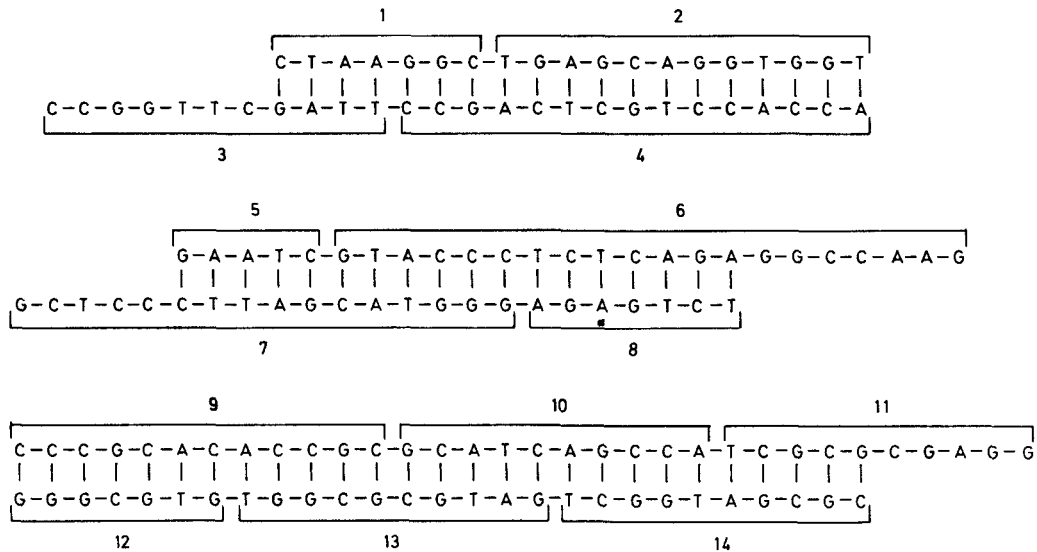


Рис. 9.4. Создание гена тРНК для аланина из искусственно синтезированных фрагментов ДНК (обозначены 1-14). Щели замыкаются ферментативно вводимыми нуклеотидами в комбинации с лигазой [114].

относятся к ней весьма скептически.

Однако и соматическую генную терапию стоит применять только при определенных условиях. Они не отличаются от условий для любого другого лечения. Вслед за Френч-Андерсоном [2296] мы коротко их обсудим под тремя заголовками: доставка, экспрессия и меры безопасности.

Доставка и экспрессия. В настоящее время единственными клетками человека, кото-

рые можно использовать для переноса генов, являются клетки костного мозга или фибробласты. Никакие другие клетки нельзя извлечь из тела, вырастить в культуре для того, чтобы перенести ген и снова ввести пациенту. Для переноса клонированных генов в такие клетки существуют четыре метода: а) вирусный (с помощью РНК-ретровирусов и ДНК-вирусов) (рис. 9.5); б) химический (с помощью фосфата кальция); в) метод слияния (с помощью слияния клеток с нагруженными

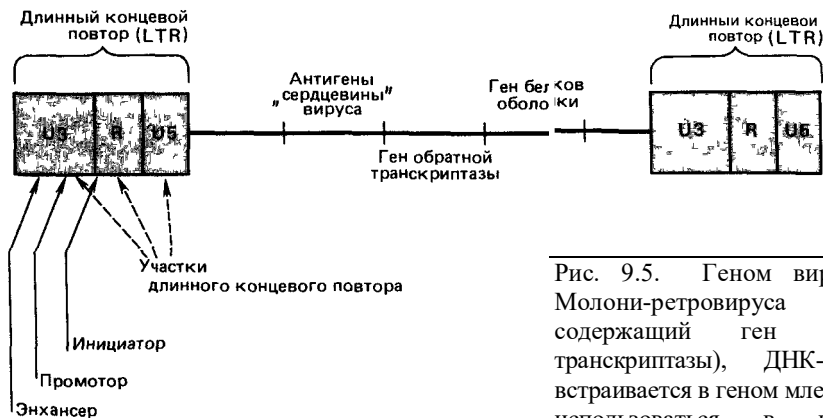


Рис. 9.5. Геном вируса лейкоза мышей Молони-ретровируса (РНК-вирус, содержащий ген фермента обратной транскриптазы), ДНК-транскрипт которого встраивается в геном млекопитающего и может использоваться в качестве вектора для переноса генов млекопитающих в клетку [2296].

ДНК липосомами, тениями эритроцитов или протопластами); г) физический (с помощью микроинъекций или электропорации). Метод слияния развит в настоящее время недостаточно хорошо. Микроинъекции ДНК использовали во многих экспериментах в биологии развития позвоночных [535], но при этом, как правило, нужно вводить очень большое и трудно контролируемое количество материала. В настоящее время наиболее перспективным представляется перенос, связанный с использованием ретровирусов: единичные копии можно включить в один (хотя и случайный) участок почти в 100% клеток-мишеней. Кроме того, в этом случае известна структура встраиваемой последовательности. На рис. 9.5 показана одна из используемых систем-вирус Молони (вирус лейкемии мышей). На рис. 9.6 представлена схема эксперимента.

Ген устойчивости к неомицину вводили в кроветворные клетки взрослых мышей [2402], и человеческий ген фермента гипоксантин-гуанин— фосфорибозилтрансферазы (*HPRT*) (см. разд. 4.2.2.6) переносили и активировали в клетках линии с недостаточностью этого фермента [2343]. Эксперимент вселяет надежду на возможность генной терапии при синдроме Леша-Найхана (30800; см. разд. 4.2.2.6). Все другие способы лечения данной болезни не эффективны. Почему именно в этом случае генная инженерия может принести успех? Потому что ген *HPRT*, по-видимому, работает по принципу «всегда включен»; даже небольшое количество продуцируемого фермента могло бы дать улучшение, а небольшое перепроизводство не было бы особенно вредным. С другой стороны, есть сомнения в том, что введением генов *HPRT* в клетки костного мозга можно будет повлиять на тяжелые нарушения поведения при этом синдроме, вызванные недостаточностью фермента в клетках головного мозга. Однако *in vitro* наблюдали метаболические взаимодействия: продуцирующие фермент клетки могут «питать» им или его предшественниками те, в которых он отсутствует (разд. 4.2.2.6). Это могло бы происходить и *in vivo* и улучшать работу нервных клеток. Еще лучшим кандидатом для ген-

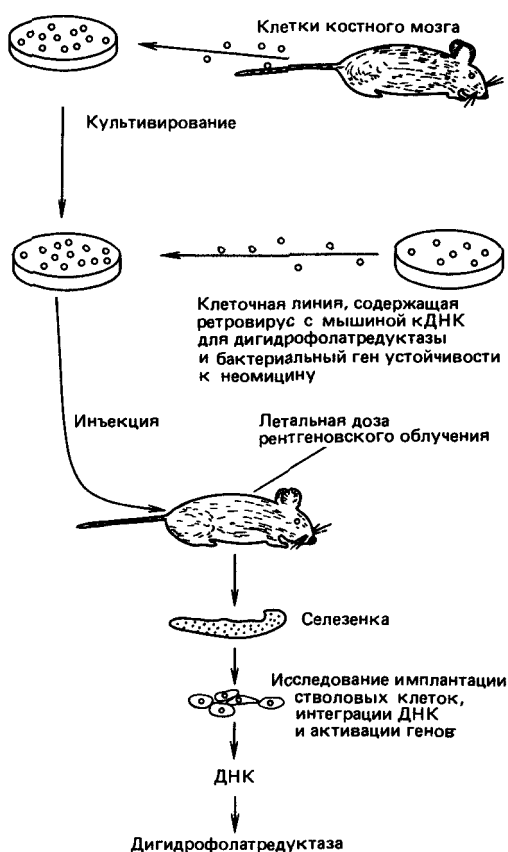


Рис. 9.6. Схема переноса генов животному-реципиенту с помощью ретровируса с встроенной кДНК мышинного гена после разрушения собственного костного мозга реципиента с помощью рентгеновского излучения [2296].

ной терапии является недостаточность адениндезаминазы, ведущая к дефектам иммунной системы (разд. 4.2.2.6; см. [2363]). В этом случае, по-видимому, функциональный дефект локализован преимущественно или исключительно в костном мозге, и на него, следовательно, можно воздействовать *in vitro*, а затем ввести клетки обратно в ткань.

Меры безопасности. Чтобы применять на практике методы генной инженерии, нужно быть уверенным в их безопасности. Например, человеческие онкогены (разд. 5.1.6.5)

по структуре отчасти гомологичны ретровирусам. При заражении таким вирусом, который может модифицироваться путем, например, рекомбинации, необходимо иметь гарантии, что это не произойдет. Существуют опасности, связанные и с другими системами переноса. Устранить их (насколько это возможно) помогут эксперименты, проводимые на нескольких уровнях - на клетках костного мозга человека *in vitro* и на мышцах и приматах *in vivo*. Для очень тяжелых и до сих пор не поддававшихся лечению болезней требования к безопасности менее строги, чем для более легких заболеваний или заболеваний, для которых существуют другие виды терапии. Ситуация, следовательно, не слишком отличается от той, с которой мы сталкиваемся в других, более традиционных областях медицинской терапии.

Перенос генов в яйцеклетки или зиготы на ранних стадиях. Общественность обеспокоена не столько переносом генов в соматические клетки, сколько манипуляцией ими в зародышевых клетках и зиготах с целью изменения генетической конституции будущих поколений. Безответственные спекуляции некоторых молекулярных биологов и журналистов вызвали в обществе тревогу относительно мотивации и намерений ученых. Многие люди опасаются, что честолюбие молекулярных биологов не остановит их перед жестокими экспериментами на человеке.

Тем временем «генная терапия» на уровне зародышевых клеток была осуществлена у мышей: введение генов гормона роста крыс в оплодотворенные яйцеклетки мышей приводило к поразительному росту некоторых из подвергшихся воздействию животных. Из экспериментальных яйцеклеток развилась 21 мышшь; слияние генов произошло в семи случаях, из них в шести размер животных существенно превышал размер остальных мышей в помете [2365]. В последующих экспериментах этой группы [2304] использовались карликовые мыши линии *little (lit)*. Причина карликовости у них заключена в недостаточности гормона роста. Эта линия используется в качестве модели при изучении аутосомно-рецессив-

ной недостаточности гормона роста (тип I) у человека (26240). При введении с помощью микроинъекции генов гормона роста в яйцеклетки мышей карликовой линии удалось получить 41 животное, 7 мышей оказались носителями чужеродных генов и 6 из них продемонстрировали поразительное увеличение размеров тела; размер не просто восстановился - карликовый фенотип изменился на гигантский.

Терапия оплодотворенных яйцеклеток у людей. Из результатов опытов на мышцах следует, что генная терапия увенчалась успехом лишь у некоторого числа животных. В большинстве случаев она оказалась неудачной. Можно, однако, ожидать, что эффективность переноса генов со временем возрастет. Больше беспокоит чрезмерный эффект воздействия у тех животных, у которых перенос удался. Представьте себе человека, который в результате такой терапии достигает роста, скажем, в три метра! Очевидно, что вновь встроенные гены не подвергались нормальной регуляции. Возможно, использование регуляторных последовательностей поможет решить эти проблемы. Однако до сих пор не удавалось внедрить гены в места их обычной локализации в хромосоме. Встраивание происходит в случайном порядке, в некоторых случаях это вызывало у мышей-реципиентов серьезное нарушение (в результате мутации) работы нормальных генов в участках встраивания.

По мнению медицинских генетиков, метод генной терапии не следует в обозримом будущем применять к оплодотворенным яйцеклеткам человека. Опасность слишком велика и долго останется таковой. Кроме того, существуют другие способы достижения той же цели. Например, карликовость гипофизарного происхождения можно с успехом лечить гормоном роста человека, продуцируемым клонируемыми в бактериях генами. Еще важнее то, что для генной терапии нет медицинских показаний: большинство метаболических заболеваний наследуется по рецессивному типу. Соотношение между пораженными и непораженными детьми гетерозиготной пары составляет 1:3. Конечно, яйцеклетку сразу после

оплодотворения (которое должно было бы происходить *in vitro*) можно было бы обработать. Но прежде следовало бы установить гомозиготность мутантного аллеля. Поскольку гены еще неактивны, это невозможно сделать на уровне продукта и нужно выполнить на уровне ДНК. Однако клетка не переживет диагностической процедуры, пока не разделится на две: тогда на одной проводится диагностика, а другая сохраняется для переноса гена. Очень сложная и опасная процедура! Если гомозиготное состояние в самом деле могло бы быть диагностировано на такой ранней стадии, не лучше ли было бы отказаться от этой зиготы и посоветовать паре попробовать еще раз?

В заключение заметим, что, по нашему мнению, нет никаких оснований для генной терапии яйцеклеток или ранних зигот и следует воздерживаться от попыток ее применения.

Реакция общества на новые достижения и перспективы молекулярной биологии. Достижения молекулярной биологии в последнее десятилетие и в еще большей мере ее перспективы вызвали чрезвычайно сильную реакцию общественности и в особенности тех кругов, которые формируют общественное мнение (теологи, философы, журналисты). Генетики и врачи подверглись яростным нападкам. Их благие намерения истолковывались многими совершенно неправильно. В массовой печати был сформирован образ честолюбивого и жестокого ученого, который вскоре, если не будет остановлен общественностью, начнет со злым умыслом производить манипуляции над человеческим родом. Однако мы не должны забывать о том, что именно ученые одними из первых «забили тревогу», когда обнаружилась опасность экспериментов с рекомбинантными ДНК. Правда, эта тревога оказалась напрасной, опасности вполне можно избежать при продуманных действиях.

Молекулярные биологи, которые участвовали в начальных этапах исследования рестриктаз, были обеспокоены потенциальной опасностью этих ферментов, позволяющих случайным образом расщеплять и

объединять гены от различных организмов и использовать вездесущую *E. coli* для их передачи. Они создали конференцию для обсуждения предполагаемой опасности неконтролируемых инфекций и распространения рака в связи с использованием рекомбинантных ДНК [2264]. Общественность была сильно встревожена создавшимся положением. В Соединенных Штатах были быстро приняты законы, регулирующие работу с новыми методами. Вскоре, однако, выяснилось, что опасность сильно преувеличена. Штаммы *E. coli*, которые использовались в этих опытах, имели настолько низкую жизнеспособность, что не могли вызвать эпидемий. Стало ясно и другое: перенос ДНК между видами в природе происходил в течение тысячелетий. Данные лабораторных экспериментов, а также столетний опыт клинической микробиологии и эпидемиологии убеждают нас в том, что выраженные ранее опасения неоправданны. Тем не менее ряд видных ученых продолжают беспокоиться по поводу возможных опасностей, связанных с межвидовым переносом ДНК.

Спекулятивные гипотезы относительно будущего генной инженерии. Некоторые биологи выдвигали претенциозные цели манипуляции генами. По их мнению, следовало бы создать людей с новыми свойствами. Если, например, заменить кожу головы или спины тканью, содержащей хлорофилл, это дало бы индивиду способность к фотосинтезу и частично решило бы проблему нехватки пищи в мире с нарастающим перенаселением.

Путем введения в энуклеированные яйцеклетки лягушек ядер кишечных клеток удалось добиться вегетативного размножения животных. Генетическая информация ядра оказалась способна обеспечить нормальное развитие лягушки при соответствующих условиях. Возможность на основе аналогичных принципов клонировать человека увлекла некоторых ученых. Хотя, насколько нам известно, исследовательская работа в этом направлении не проводится, очень многих увлекла такая фантазия. В книге, изданной в 1978 г. [2375], авторы утверждали, что вегетативное размножение чело-

века достигнуто. Никаких доказательств приведено не было, но это утверждение способствовало популяризации книги, и средства массовой информации заполнили рассказы о возможностях вегетативного размножения. Одни писали, что вегетативное размножение людей позволит воспроизводить выдающихся творческих личностей типа Эйнштейна или Моцарта, забывая при этом, что генетический материал одного Эйнштейна вовсе не гарантирует развития другого Эйнштейна. Другие фантазировали, что диктаторские режимы будут клонировать военных ученых или жестоких солдат. Если бы это даже стало возможным, маловероятно, что какая-либо страна согласилась на подобное предприятие. Чтобы клоны полностью реализовали свой потенциал, требуется целое поколение; скорее всего диктаторы будут искать более быстрые способы достижения политического и военного успеха.

Еще один план подразумевал создание человекоподобных существ путем введения в энуклеированные яйцеклетки генетического материала, полученного при слиянии клеток человека и человекообразной обезьяны. Такие гуманоиды предназначались для выполнения скучной однообразной работы, не представляющей интереса для нормальных людей. Мы далеки от возможности реализации и таких планов тоже. В рамках более «традиционных» направлений Ледерберг [2330] предложил воздействие на центральную нервную систему с помощью несуществующих пока химических или ростовых факторов с целью повышения эффективности работы человеческого мозга. В таком проекте генетический материал, конечно, не подвергается изменению, и в отличие от евгеники это направление назвали «эвфеникой».

Конечно, высказывание различных гипотез и обсуждение «отдаленных» планов [2303] полезно для выявления возможных новых путей исследования. Но еще важнее то, что они предупреждают нас об опасности возможных злоупотреблений достижениями науки [2329].

Необходимость диалога по этическим вопросам. В различных областях

генетики - от цитогенетической диагностики до генетического консультирования - уже используется феномен полиморфизма длины рестрикционных фрагментов ДНК. Почти на пороге перенос генов в соматические клетки. Мы уже упоминали и о более претенциозных целях некоторых мечтателей; создавать людей по генетическим инструкциям, увеличить эффективность работы человеческого мозга, улучшить здоровье и продлить жизнь человека. Учитывая несовершенство наших сегодняшних знаний молекулярной биологии высших организмов и генетики нормальной изменчивости морфологии человека, эти идеи аналогичны идее о том, что мальчик, впервые получивший в подарок к Рождеству электронный прибор, мог бы усовершенствовать компьютер фирмы IBM последней модели. Можно также утверждать, что даже если технические условия для реализации некоторых из этих фантазий станут доступными, практическое воплощение будет невозможным по социологическим причинам. Однако полностью отбрасывать возможность злоупотреблений нельзя. Поэтому мы должны приветствовать широкое обсуждение этих проблем, даже если большая часть участников дискуссии не разбирается в технических тонкостях, а имеет лишь общие представления. Мы должны вступать в открытый диалог с общественностью и пытаться поднять уровень ее научных и этических знаний. Это поможет и нам стать более критичными по отношению к себе и своим идеям. Новые методы ставят множество новых этических проблем. Один пример: при хорее Гентингтона (14310) можно провести пренатальную диагностику в некоторых семьях с использованием ДНК-маркера. При этом иногда будет выявляться наличие заболевания у родителя, который прежде знал только, что он может заболеть с вероятностью 50%. Некоторые медицинские генетики считают, что нужно обязательно сообщить об этом пациенту при условии, что он был прежде информирован о возможных последствиях. Другие придерживаются мнения, что не следует говорить об этом, даже если консультируемые настаивают. Не всякий человек способен справиться с такой тяжелой

психической травмой, он может покончить жизнь самоубийством.

В попытках помочь пациентам и их семьям медицинские генетики сталкиваются с этической дилеммой, которую иногда трудно разрешить. Необходим постоянный диалог с общественностью по этическим вопросам. Оба автора этой книги неоднократно участвовали в таких дискуссиях [2258; 2354; 2396a].

9.3. Биологическое будущее человечества

Человеческая эволюция не закончена [2395]. Эволюция человеческого вида не ограничена прошлым. Механизмы, которые вызывают изменения в частоте генов от поколения к поколению, все еще работают. Знание этих механизмов должно помочь в определении тенденций развития генетической структуры человеческих популяций в будущем. Чтобы понять эти предсказания и использовать их соответствующим образом, нам следует помнить об ограничениях, присущих всем таким попыткам.

1. Мы можем экстраполировать только те тенденции, которые заметны уже в настоящее время; человеческая история, однако, часто формировалась непредвиденными событиями. Такая оценка справедлива и для биологической истории нашего вида, которая теперь неразрывно переплетена с культурной, социальной и политической историей, а также с будущим развитием биологии и медицины, которые могут активно влиять на эволюцию человечества.
2. Документально подтвержденным следует считать тот факт, что признаки будущих революционных направлений в науке, которые с легкостью выявляются ретроспективно, современникам часто не видны. Было бы нескромно со стороны авторов думать, что уж они-то не ошибаются. Возможно, в будущем коллеги процитируют эту книгу в качестве примера того, как были упущены из виду важные тенденции развития.
3. Все наши предсказания основаны на том, что современная цивилизация продолжит свое существование и что забота о здоровье и медицина в будущих об-

ществах сохранят свое лидирующее положение.

Если допустить, что отношение к этим проблемам будет все более рациональным, можно предположить, что достижения медицинской генетики и генетики человека найдут широкое применение. Здесь нужна одна оговорка. Это предположение справедливо лишь в том случае, если человеческие сообщества научатся охранять свои социальные и технологические структуры от разрушения. Ведь невозможно гарантировать, что рано или поздно не произойдет ядерная катастрофа. Важно помнить также, что в развивающихся странах, где ключевыми проблемами еще долго будут оставаться перенаселенность, недостаточное питание и инфекционные болезни, приоритетность многих из выраженных здесь проблем существенно ниже.

Последующие экстраполяции исходят из предположения, что социальный прогресс, которого хотят и капиталистические, и социалистические страны, будет продолжаться.

Главные силы, определяющие эволюцию. Основные механизмы, которые определяют эволюцию, обсуждались в главе, посвященной популяционной генетике (гл. 6). Их влияние на развитие современных человеческих популяций было рассмотрено в гл. 7. Какие предсказания можно сделать?

Дрейф генов. Случайные флуктуации частоты генов могут привести к заметным генетическим различиям между субпопуляциями при условии, что эти популяции почти полностью изолированы друг от друга, в результате чего поток генов между ними поддерживается на очень низком уровне. Этот эффект усиливается с уменьшением размера эффективно размножающейся популяции и сопровождается даже снижением изменчивости, обусловленным случайной потерей аллелей для некоторой доли генов. В современных популяциях людей мы наблюдаем сильно выраженную тенденцию к разрушению изоляции и увеличению числа смешанных браков между членами разных популяций. По-видимому, нет оснований предполагать, что в обозримом буду-

щем эта тенденция сменится на противоположную, и будут сформированы новые небольшие изолированные группы. Таким образом, в будущем случайные флуктуации будут играть существенно меньшую роль в отличие от бесспорно важной их роли для эволюции человека в прошлом. Если эта тенденция в структуре воспроизведения человека сохранится, нового вида человека не возникнет, так как непременным условием видообразования является репродуктивная изоляция популяционной подгруппы (разд. 7.2). Писатели-фантасты иногда обсуждают создание нового, подобного человеку, вида. Существующая в настоящее время генетическая изменчивость в сочетании с селективным размножением не смогла бы привести к его формированию. Нужно было бы создать новые генетические комбинации, для чего в настоящее время нет методов, и в принудительном порядке ввести селективное размножение. Подобные возможности, следовательно, являются чрезвычайно отдаленными. Для сдвигов в частоте генов внутри нашего вида в будущем остаются два фактора, вызывающих систематические изменения в частоте генов и генотипов-мутация и отбор.

Мутация. Современные знания о спонтанных и индуцированных мутациях обсуждались в гл. 5, а проблема генетического груза, обусловленного мутациями, рассматривалась в разд. 6.3.2. Мы можем с достаточной уверенностью полагать, что практически все aberrации хромосом и многие мутации генов неблагоприятны как для индивида, так и для популяции; большинство хромосомных aberrаций губит зиготу в период эмбрионального развития, меньшая часть таких зигот переживает до рождения и продолжает существовать дальше, но пораженные пациенты страдают тяжелыми врожденными пороками. Генные мутации часто ведут к врожденным заболеваниям с простым типом наследования или к дефектам в мультифакториальных генетических системах (разд. 3.6.2). Очень большая часть точковых мутаций ведет к изменениям аминокислотной последовательности белков и не вызывает явной функциональной недостаточности,

примером чему служат варианты гемоглобина. Доля благоприятных мутаций в лучшем случае очень незначительна.

Совокупность этих данных дает основание сделать вывод об увеличении общей частоты мутаций в будущем.

Тенденции в частоте спонтанных мутаций: хромосомные aberrации. Частота численных aberrаций хромосом увеличивается с возрастом матери, поэтому любой сдвиг в материнском возрасте приведет к соответствующему изменению в общей распространенности таких хромосомных мутаций. Во многих современных популяциях существует тенденция к уменьшению числа детей в семье и к концентрации деторождения в возрастной группе с наименьшим риском (женщины в возрасте от 20 до 30 лет). Было подсчитано, что в западных странах и в Японии эта тенденция должна была уменьшить число детей с синдромом Дауна на 25-40% [2338; 2371; 2394]. Сохранится ли эта тенденция? Ряд относительно недавних данных показывает, что склонность многих современных женщин откладывать рождение ребенка на несколько более поздний возраст легко может привести к изменению этой тенденции на противоположную.

Известно, что самое эффективное средство обнаружения аномалий хромосом - это пренатальная диагностика (разд. 9.1.1). Во многих странах эту диагностическую процедуру предлагают проводить всем женщинам старше 35 лет. Если бы все пожилые беременные женщины действительно через нее проходили, частота синдрома Дауна безусловно бы снизилась. Можно предположить, что с увеличением безопасности пренатальной диагностики для матери и ребенка, амниоцентез станет обычным для большинства беременностей в развитых странах. В таких условиях можно будет почти полностью избежать аномалий, обусловленных численными или структурными aberrациями хромосом.

Генные мутации. Для многих генов частота мутаций увеличивается с возрастом отца [2367] (разд. 5.1.3.3), поэтому любой сдвиг в возрастной структуре отцов соответству-

ющим образом повлияет на частоту мутаций. Для редких аутосомно-доминантных состояний изменения под действием возраста отца не будут столь крупными, как для численных хромосомных aberrаций; влияние возраста отца на частоту мутаций доминантных и сцепленных с X-хромосомой генов меньше влияния возраста матери на частоту численных аномалий хромосом. С медицинских позиций общее воздействие отцовского возраста представляется относительно небольшим, и практически не принимается в расчет фактический риск поражения доминантной мутацией ребенка, имеющего пожилого отца.

Ионизирующая радиация и химические мутагены. В разд. 5.2.1.5 было показано, что любой возможный подъем уровня радиации, любое облучение может на несколько процентов увеличить частоту мутаций. Принимая во внимание флуктуации «спонтанной» частоты мутаций, обусловленной например, изменениями возрастной структуры родителей, какое-либо увеличение, связанное с радиацией, может оказаться даже незамеченным без применения тонких эпидемиологических методов. Все же эффект имеет место. Следовательно, одной из основных задач профилактической медицины будущего является поддержание радиации на как можно более низком уровне. Кое-что в этом отношении дает усовершенствование технологии, поскольку основным источником радиации в настоящее время является медицинская диагностическая аппаратура. Что касается профессионального и общего фонового облучения, то можно только надеяться, что в будущем будет разработана технология долговременного энергоснабжения за счет иных, чем ядерная энергия, источников.

О воздействии химических мутагенов на нашу популяцию известно слишком мало (разд. 5.2.2), чтобы отважиться на какие-либо предсказания. Можно только утверждать, что нам, вероятно, придется смириться с определенным числом химически индуцированных мутаций, поскольку человеческое общество вряд ли откажется от тех преимуществ, которые дают нам некоторые химические вещества. Можно наде-

яться, что когда мы больше узнаем о химическом мутагенезе и канцерогенезе, современные, часто истерические реакции на возможную опасность для здоровья химических препаратов сменятся более адекватными.

Итак, в будущем нам придется столкнуться с увеличением частоты спонтанных мутаций. Оно приведет к соответствующему увеличению численных и структурных хромосомных aberrаций и наследственных заболеваний, связанных с доминантными и X-сцепленными генами (разд. 5.2.2). Вполне вероятно, что в будущем возрастет число неопластических заболеваний, поскольку соматические мутации, вызываемые агентами внешней среды (разд. 5.1.6), часто служат причиной рака. Но как показывает происшедшее по неизвестным причинам уменьшение частоты рака желудка и предсказанное заранее снижение числа случаев рака легких в результате уменьшения курения сигарет, какие-то общие благотворные тенденции могут компенсировать некоторые из неблагоприятных.

Отбор: заболевания, связанные с доминантными и X-сцепленными генами. Широко распространено мнение о том, что благодаря современной медицине действие естественного отбора ослабло. Однако это утверждение справедливо лишь отчасти. Никаким лечением, например, до сих пор не удавалось предотвратить выкидыши, вызываемые aberrациями хромосом. Почти неспособны к продолжению рода больные с синдромом Дауна или синдромом Клайнфельтера. Для этих состояний действие естественного отбора не изменилось.

Отбор действительно ослаблен для некоторых патологических признаков с аутосомно-доминантным или X-сцепленным рецессивными типами наследования. Существуют наследственные заболевания, которые сохранились до сих пор благодаря генетическому равновесию между мутацией и отбором. Один из примеров - гемофилия А, при которой заместительная терапия с помощью фактора VIII теперь позволяет больным вести почти нормальный образ жизни. Значительно возросла продолжи-

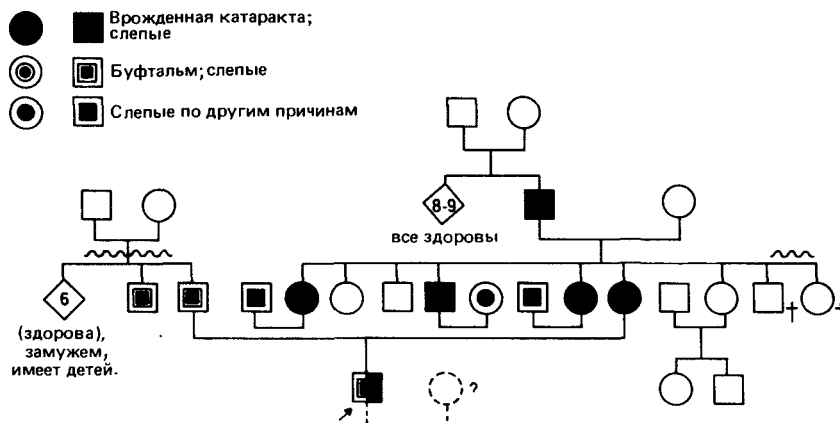


Рис. 9.7. Родословная с врожденной катарактой, демонстрирующая ассортативные браки между слепыми (по разным причинам) лицами и добровольный отказ от деторождения. Слепота деда семейства была обусловлена врожденной катарактой; из девяти родившихся в его семье

детей, четверо оказались слепыми. Все они вступили в брак со слепыми партнерами (ассортативные браки!). Лишь одна из пар имела единственного сына, который, будучи слепым, обратился за генетической консультацией (данные Ф. Фогеля).

тельность жизни, увеличилась возможность иметь детей. Для таких состояний можно дать количественный прогноз увеличения распространенности в пределах нескольких поколений, если известны частота на данное время, коэффициент селекции до и после ослабления отбора и тип наследования. Для ретинобластомы [2393] такой расчет был приведен в разд. 6.2.1.2 (рис. 6.9).

Существуют, однако, многие другие доминантные и X-сцепленные состояния, для которых удовлетворительной терапии нет, и естественный отбор действует еще в полную силу. В качестве примера можно привести нейрофиброматоз, туберозный склероз и миопатию Дюшенна. По мере того как эффективность лечения этих болезней будет увеличиваться, отбор в отношении их будет ослабевать. С другой стороны, целая группа доминантных заболеваний является легкой «мишенью» для генетического консультирования, а состояний, сцепленных с X-хромосомой, можно избежать путем пренатальной ДНК-диагностики. Следовательно, есть все основания надеяться, что пациенты, пораженные такими заболеваниями, будут все чаще добровольно отказываться от рождения детей. При таких обстоятельствах искусственный отбор заменит естественный и частота в попу-

ляции окажется близкой к частоте соответствующих мутаций.

На рис. 9.7 эта тенденция продемонстрирована в виде схемы. У слепого в результате врожденной катаракты мужчины было семеро выживших детей, четверо из которых были тоже слепыми. Все четверо женились на женщинах, которые тоже не видели, но по другим причинам (иллюстрация к подбору пар по сходству). Замечательно здесь то, что три из этих пар добровольно и без генетического консультирования воздержались от рождения детей. У четвертой пары был только один сын, который еще до вступления в брак обратился с просьбой о генетическом консультировании. Мы видим, что мутация, размножавшаяся не менее четырех раз в то время, когда меры контрацепции не были так широко распространены, в двух последующих поколениях была уничтожена добровольным решением ее носителей. Каждый медицинский генетик с опытом генетического консультирования знает такие примеры.

Естественный отбор: рецессивные заболевания. Наиболее заметный успех в терапии наследственных заболеваний был достигнут по отношению к рецессивным дефектам ферментных систем (разд. 4.2.2.7). Лечение позволяет лицам, пораженным некоторыми из этих заболеваний, вырасти здоровыми настолько, что они могут иметь детей.

Более того, можно предсказать, что если генная терапия достигнет успеха в обозримом будущем, то это произойдет скорее всего в отношении некоторых дефектов ферментных систем. Воспроизведение аномальных зигот, однако, ведет лишь к очень медленному увеличению частоты вредных генов (разд. 6.2.1.2). Увеличения частоты рецессивных заболеваний можно не бояться еще и по другой причине, в настоящее время большинство популяций не находятся в равновесии по рецессивным генам. Разрушение изоляции и резкое уменьшение числа близкородственных браков создали ситуацию, в которой общее число гомозигот намного ниже расчетного равновесного значения. В отсутствие других факторов, которые могли бы изменить известные преимущества гетерозигот в плане отбора, эта тенденция должна привести к медленному увеличению числа гомозигот через сотни будущих поколений (разд. 6.3.1.2). Поскольку 100 поколений соответствуют периоду времени в 2500-3000 лет, нет нужды волноваться по этому поводу уже теперь. За такой долгий период времени условия жизни могут измениться совершенно непредсказуемым образом.

Таким образом, в популяциях индустриальных стран Европы и в США, где браки заключаются случайным образом, можно ожидать очень медленного увеличения частоты рецессивных заболеваний по сравнению с современным уровнем. Однако это предсказание не принимает в расчет искусственного отбора, осуществляемого путем генетического консультирования, пренатальной диагностики и, возможно, реализации скрининговых программ для гетерозигот. Если пренатальная диагностика станет обычной процедурой, то в программу скрининга можно будет, вероятно, включить самые частые рецессивные заболевания, например β -талассемию для населения средиземноморского бассейна и юго-восточной Азии или кистозно-фиброзную дегенерацию для населения СевероЗападной Европы и белого населения Северной Америки. Более редкие дефекты включить в скрининг вряд ли удастся.

Совокупность всех данных по четко определенным генетическим аномалиям, та-

ким, как хромосомные аберрации, доминантные и X-сцепленные болезни и аутосомно-рецессивные заболевания, позволяет нам с достаточной уверенностью предсказать, что современная цивилизация не вызовет существенного увеличения частоты этих аномалий. Будет ли вообще увеличиваться эта частота, останется на близком к современному уровню или даже снизится - это в значительной степени зависит от обстоятельств жизни нашего общества. Сможем ли мы сохранить в разумных пределах воздействие мутагенных факторов, о чем говорилось выше? Насколько эффективно в плане уменьшения наследственных заболеваний будет работать искусственный отбор в форме генетического консультирования и пренатальной диагностики? И еще одно обстоятельство - как долго общество будет проявлять готовность платить за «роскошь» разработки планов предотвращения и лечения редких заболеваний? В настоящее время мы не можем сделать сколько-нибудь точных предсказаний.

Постепенная утрата функций, которые обеспечиваются мультифакториальными генетическими системами. В популяции существует изменчивость не только для четко определенных генетических дефектов, о которых шла речь до сих пор, но и для функциональных систем, которые зависят от сложного, но упорядоченного взаимодействия различных генов в период эмбрионального развития. Сердце, глаза и иммунная система являются примерами таких систем. Эволюционно эти системы развивались под постоянным и интенсивным давлением отбора. Как только это давление снижается, начинают накапливаться мутации, которые приводят к небольшим функциональным недостаткам, и в течение очень долгих эволюционных периодов эти системы медленно, но неуклонно «отмирают». У животных самые известные примеры обнаружены среди видов, которые в течение многих поколений жили в полной темноте пещер или на больших глубинах океана, где интактная зрительная система не дает никаких преимуществ в плане отбора. Как правило, сначала увеличивается изменчивость глаз, особи с небольшими

дефектами начинают встречаться все чаще. Затем у большинства животных глаза оказываются больше или меньше поврежденными, и, наконец, возникает безглазый вид. В цивилизованном обществе небольшие дефекты зрительной системы не ставят их носителей в невыгодное положение перед отбором. Это уже привело к значительному увеличению изменчивости в зрительной активности: такие состояния, как близорукость, дальновзоркость или астигматизм, встречаются, вероятно, чаще, чем в примитивных популяциях, которые до недавнего времени жили в условиях сурового отбора (разд. 7.2.5). Будет ли этот процесс развиваться в том же направлении? С такой тенденцией можно было бы смириться - просто будет больше людей, которые носят очки. Их «дефект» обеспечивает средства к существованию людям других профессий - офтальмологам и оптикам - и создает производство по изготовлению очков.

Более опасные последствия может иметь медленное повреждение иммунной системы. В разд. 6.2.1.6 говорилось о высокой смертности среди младенцев и детей до недавнего времени, которая обусловлена главным образом инфекционными заболеваниями. Сложная система обнаружения и уничтожения инфекционных агентов эволюционировала под влиянием сильного отбора (разд. 4.4). Нам известно множество генетических дефектов, которые снижают эффективность этой системы. Раньше такие дефекты приводили, как правило, к смерти индивида от инфекции; теперь при наличии антибиотиков многие из этих пациентов выживают и дают потомство. При крайне тяжелых случаях поражения иммунной системы можно надеяться на терапию с помощью пересадки костного мозга, при которой в организм вводятся нормально функционирующие иммунные клетки. Однако мутации могут вызывать намного более тонкие изменения в белковых молекулах, которые лишь незначительно ослабляют их функцию. Исследования молекулы гемоглобина показали, что такие мутации встречаются очень часто. Приведет ли ослабление отбора против таких вариантов к медленному повреждению всей системы? Будут ли наши потомки постепенно стано-

виться все более чувствительными к инфекции разного рода, с которой нужно будет бороться с помощью более сложного сочетания антибиотиков и иммунной терапии? И еще более важный вопрос - будет ли это повреждение иммунной системы увеличивать частоту различных типов рака, поскольку потенциально злокачественные клоны клеток удерживаются от пролиферации системами иммунного надзора.

Ослабление отбора против мультифакториальных признаков может привести к увеличению их частоты. Например, против расщелины нёба и заячьей губы в прошлом был направлен довольно сильный отбор. В настоящее время вследствие эффективного хирургического лечения такие дети без труда выживают и в будущем имеют детей. Вполне вероятно, следовательно, что частота этого признака в следующих нескольких поколениях возрастет. Точную степень этого увеличения трудно предсказать. Аналогичные рассуждения применимы к врожденным порокам сердца.

Будет ли увеличиваться число лиц со сниженным интеллектом? Как отмечалось выше, сознательное планирование семьи является одним из основных факторов, который следует принимать в расчет при любой оценке. Этот фактор, однако, может иметь как благоприятные, так и неблагоприятные последствия. В популяциях существует подгруппа со сниженной способностью планировать свое собственное будущее - группа лиц с легкой степенью умственной отсталости. Средняя величина их воспроизведения действительно превышает среднее значение для популяции. Хотя хорошо известно, что факторы внешней среды могут способствовать возникновению умственной отсталости, есть данные о том, что для групп со слабой степенью отсталости особое значение имеет генетическая изменчивость (разд. 8.2.1.2). Следовательно, постоянное, более высокое воспроизведение лиц со слабой умственной отсталостью может увеличить их частоту в популяции. Пенроуз [2157] подверг сомнению справедливость этого заключения на том основании, что в семьях с легкой степенью умственной отсталости обычно выделяется определенная

доля лиц, страдающих более тяжелой формой отсталости, которые вообще не способны иметь детей. Это противодействие может удерживать частоту генов на низком уровне, несмотря даже на более высокое воспроизведение состоящих в браке умственно отсталых лиц. Всесторонние исследования, проведенные супругами Рид [167] в 1965 г., казалось бы, подкрепили этот довод; число неженатых и незамужних, бездетных умственно отсталых членов семьи действительно было повышено в семьях со сниженным интеллектом. Мы, однако, не можем быть уверены в том, будет ли эта компенсация достаточна в будущем; слишком многое зависит от непредсказуемых социальных условий-умственно отсталые женщины могут научиться регулярно принимать противозачаточные таблетки и в этом отношении могут быть даже более надежны, чем женщины со средним или выше среднего уровнем умственного развития.

Возможно все же, что число генов умственной отсталости будет увеличиваться, и хотя число умственно отсталых лиц может возрасти, средние способности остальной части популяции не изменятся. Интеллектуальное сходство является серьезным фактором при подборе супружеских пар, и его действие распространяется как на нормальных, так и в особенности на умственно отсталых лиц. Эта тенденция может породить ряд социальных проблем, поскольку современное общество с его возрастающими требованиями к техническому мастерству будет все меньше обеспечивать работой умственно отсталых лиц.

Благоприятная в плане отбора тенденция: сочетание генетической приспособленности с последствиями, неблагоприятными в других отношениях. До сих пор мы рассматривали преимущественно неблагоприятные тенденции, и единственным полезным направлением был искусственный отбор, осуществляемый с помощью генетического консультирования. Ниже будет рассмотрена другая благоприятная тенденция, которая, вероятно, сможет намного быстрее усовершенствовать генетическую структуру, чем большинство неблагоприятных тен-

денций вызвать ее повреждение. В тропических странах широко распространены некоторые аномалии и заболевания эритроцитов, несмотря на то что гомозиготы по этим признакам страдают тяжелыми за-

Таблица 9.9. Благоприятные и неблагоприятные факторы (без учета генной инженерии), влияющие на генетическую структуру будущих популяций людей)

Неблагоприятные	Возможное значение
Увеличение частоты мутаций, обусловленное ионизирующей радиацией	Не очень существенное
Увеличение частоты мутаций, обусловленное химическими мутагенами	Неизвестно
Большая репродуктивность пробандов с врожденными заболеваниями	Вероятно, не очень существенное
Увеличение частоты рецессивных заболеваний (более высокий уровень равновесия)	Несущественное в следующих нескольких столетиях
Повреждение нормальных функций вследствие «ослабления отбора»	Может быть существенным в конечном итоге

Благоприятные	Возможное значение
Элиминация генетических адаптации, сопряженных с неблагоприятными в других отношениях последствиями (инфекции или недостаточное питание)	Возможно, существенное
Уменьшение частоты мутаций (хромосомных и точковых) вследствие уменьшения возраста родителей	Существенное
Добровольный отказ от деторождения в семьях с наследственными заболеваниями	Неизвестно; может стать очень важным в будущем
Генетическое консультирование, включающее пренатальную диагностику	Важное, проявляющееся уже через короткое время

болеваниями крови типа серповидноклеточной анемии или талассемии (разд. 4.3). Гетерозиготы по соответствующим генам имеют преимущества в плане отбора по отношению к трехдневной малярии, которая для этих областей до недавних пор была эндемичным заболеванием (разд. 6.2.1.6). До тех пор пока малярия не появится снова в будущем, отбор против пораженных дефектом гомозигот будет уменьшать частоту генов.

Природа в этом случае предложила компромисс: увеличение устойчивости против малярии должно быть оплачено ценой многих случаев наследственных заболеваний. Как только малярию искоренили, этот компромисс стал ненужным, и вредный ген постепенно исчезает (разд. 6.2.1.6).

Сходный механизм может существовать для групп крови А, В и О (разд. 6.2.1.8). Возможно, что этот генетический полиморфизм возник как приспособление к многочисленным и разнообразным инфекционным агентам и что отбор зависел от их частоты. Ценой, которую следовало заплатить, была утрата зигот, обусловленная серологической несовместимостью матери и ребенка. Если бы отбор, связанный с инфекцией, исчез и остался бы только отбор по несовместимости, произошло бы постепенное и медленное уничто-

жение редких аллелей А и В и закрепление самой частой группы - О. Сходные «компромиссы» могут также существовать для других генетических систем.

Человеческий вид в будущем. Из этих рассуждений возникает следующая картина будущей генетической структуры человека как вида: общий состав генов будет похож на тот, который существует в настоящее время. Сохранится, вероятно, тенденция к уменьшению расовых и этнических различий. Генетические дефекты, возможно, будут встречаться чаще или реже, чем в настоящее время, но они будут находиться под эффективным контролем генетического консультирования и пренатальной диагностики. Могут стать редкостью люди с аутосомными aberrациями. Вследствие терапевтического и хирургического лечения и других факторов, ведущих к ослаблению отбора, увеличится, вероятно, число заболеваний, вызываемых полигенными факторами. К сожалению, степень этого увеличения точно оценить невозможно из-за отсутствия знаний о конкретных генетических системах подверженности при этих заболеваниях. В табл. 9.9 сопоставлены благоприятные и неблагоприятные тенденции в развитии генетической структуры будущих популяций.

Приложение 1

Методы подсчета генных частот

В этой книге рассматриваются лишь основные принципы подсчета частот генов (разд. 3.2). Более подробно эти вопросы изложены в работах Рэйса и Сэнгера [166], Муранта [144] и других. Мы начнем с простейшего примера.

Одна пара аллелей: все три генотипа имеют разное фенотипическое выражение. В этом случае можно идентифицировать каждый отдельный аллель (M или N), и частота гена подсчитывается прямо. В качестве примера можно привести изоантигены группы крови MN:

$$\hat{p} = \frac{2\overline{M} + \overline{MN}}{2(\overline{M} + \overline{MN} + \overline{N})} = \frac{\overline{M} + \frac{1}{2}\overline{MN}}{\overline{M} + \overline{MN} + \overline{N}};$$
$$\hat{q} = 1 - \hat{p}. \tag{П.1.1}$$

Можно вычислить и дисперсию

$$V = \frac{\hat{p}\hat{q}}{2(\overline{M} + \overline{MN} + \overline{N})}. \tag{П.1.2}$$

Генные частоты p и q используют для тестирования соответствия наблюдаемых фенотипических частот их ожидаемым значениям по закону Харди-Вайнберга. Применяя следующую формулу, можно избежать вычисления ожидаемых значений

$$\chi^2 = \frac{(\overline{M} + \overline{MN} + \overline{N})(\overline{MN}^2 - 4 \times \overline{M} \times \overline{N})^2}{(2\overline{M} + \overline{MN})^2(\overline{MN} + 2\overline{N})^2}.$$

Этот метод подсчета пригоден и в том случае, когда имеется больше двух аллелей и каждому генотипу соответствует определенный фенотип; например, для полиморфных вариантов кислых фосфатаз эритроцитов.

Одна пара аллелей: по фенотипу можно определить только два разных генотипа.

Проблема усложняется, если один из двух аллелей доминирует, т.е. гетерозигота фенотипически совпадает с одной из гомозигот. В этом случае по частоте рецессивных гомозигот можно судить о частоте соответствующего гена. Частота гомозигот составляет q^2 . Примером может служить группа крови Диего (Diego) (разд. 7.3.1). У американских индейцев и в монголоидных популяциях имеются два фенотипических класса: обнаруживающие положительную реакцию агглютинации с сывороткой анти-Di³ и не обнаруживающие таковой. Семейные исследования показали, что отрицательный тип реакции является рецессивным признаком

$$q \text{ (частота гена } Di^a) = \sqrt{\frac{Di(a-)}{Di(a+) + Di(a-)}},$$
$$V = \frac{1 - q^2}{4[Di(a+) + Di(a-)]}.$$

В этом случае не остается ни одной степени свободы для тестирования равновесия Харди-Вайнберга. Если имеется анти-Di^b сыворотка, то можно идентифицировать гетерозигот и вычислить частоту гена тем же способом, что был описан выше для групп крови MN.

Более двух аллелей: не все генотипы можно различить по фенотипу. Специальный случай групп крови АВ0 уже обсуждался в разд. 3.2.2.

Метод подсчета, основанный на принципе максимального правдоподобия. Мы сталкиваемся с общей проблемой оценки априорно неизвестного параметра по эмпирическим данным. Согласно Фишеру, оценка должна удовлетворять следующим условиям:

а) она должна быть состоятельной. Это означает, что с увеличением числа наблюдений оценка сходится стохастически (по вероятности) к параметру;

б) оценка должна быть достаточной. Это означает, что из имеющихся данных нельзя извлечь дополнительное знание о параметре с помощью вычисления других статистик;

в) оценка должна быть эффективной, т. е. извлекать из данных максимально возможное количество информации. Дисперсия должна быть минимальной.

Обычно проблема оценки лучше всего решается на основе принципа максимального правдоподобия, предложенного Фишером. Рассмотрим сначала простой пример.

Вероятность наступления n_1 событий, каждое из которых имеет вероятность p , и $n - n_1$ событий, каждое из которых имеет вероятность $1 - p$, в соответствии с биномиальным распределением равна

$$L = \frac{n!}{n_1!(n - n_1)!} p^{n_1} (1 - p)^{(n - n_1)}.$$

Чтобы найти значение p , для которого эта вероятность максимальна, следует приравнять нулю первую производную L по p . Для удобства вместо L обычно максимизируют ее логарифм

$$\log L = \log \frac{n!}{n_1!(n - n_1)!} + n_1 \log p +$$

$$+ (n - n_1) \log (1 - p),$$

$$\frac{d(\log L)}{dp} = \frac{n_1}{p} - \frac{n - n_1}{1 - p} = \frac{n_1 - np}{p(1 - p)},$$

$$\frac{d(\log L)}{dp} = 0.$$

Следовательно, $p = n_1/n$ - результат, который интуитивно очевиден. Это означает, что $n_1 = np$, т. е. для биномиального распределения наиболее вероятное значение параметра есть такое, для которого ожидаемое значение совпадает с наблюдаемым. Приведем без вывода формулу для дисперсии (в случае больших выборок) этой оценки параметра p , которая получается подстановкой оценки максимального правдоподобия параметра p в выражение для

отрицательной обратной второй производной L по p . В нашем случае

$$\frac{d^2(\log L)}{dp^2} = \frac{n_1}{p^2} - \frac{n - n_1}{(1 - p)^2},$$

$$\frac{1}{s^2} = I = \frac{n^2}{n_1} + \frac{n^2}{n - n_1}, \quad s^2 = \frac{n_1(n - n_1)}{n^3}.$$

Это выражение для s^2 можно получить более удобным способом. Подстановка $p = n_1/n$ и $1 - p = (n - n_1)/n$ в общую формулу для дисперсии биномиального распределения $V = p(1 - p)/n$ дает тот же самый результат.

Рассмотрим теперь более общий случай [150]. Пусть χ будет случайной переменной, распределение которой зависит только от p . Тогда функцию плотности вероятности для χ можно записать как $f(\chi; p)$. Пусть имеются n реализаций (выборка объема n) $x_1, x_2, \dots, x_n$ переменной χ . Тогда вероятность такой выборки можно записать следующим образом:

$$L = f(x_1; p)f(x_2; p)f(x_3; p) \dots$$

$$\dots f(x_n; p) = \prod_{i=1}^n f(x_i; p).$$

Если в это выражение подставить конкретные наблюдаемые выборочные значения и рассматривать его как функцию от p , то получится функция правдоподобия данной выборки. Оценка максимального правдоподобия находится путем решения относительно p следующего уравнения:

$$\frac{d(\log L)}{dp} = 0.$$

Дисперсию этой оценки получают путем вычисления второй производной и взятия отрицательной обратной величины ее математического ожидания (математическое ожидание обычно обозначается символом E)

$$s^2 = -1/E\left(\frac{d^2 \log L}{dp^2}\right).$$

$1/s^2$ называется также информацией о p или I_{pp} .

Простой метод подсчета генов, представленный выше на примере групп крови MN, как раз и дает оценку максимального

правдоподобия. Вычисления становятся несколько сложнее, когда имеется более двух аллелей и по фенотипу нельзя идентифицировать все генотипы, как, например, для системы групп крови АВО. В этом случае многими авторами были предложены разные формулы для получения оценок максимального правдоподобия. Однако метод Бернштейна с поправками оказался практически эквивалентным. Следовательно, формулы, полученные из уравнений максимального правдоподобия, можно использовать для вычисления дисперсий оценок по Бернштейну;

$$Vp = \frac{p}{8n} \left(4 - 3p + \frac{pr}{pq + r} \right),$$

$$Vq = \frac{q}{8n} \left(4 - 3q + \frac{qr}{pq + r} \right),$$

$$Vr = Vp + Vq - \frac{pq}{4n} \left(4 - \frac{pq}{pq + r} \right).$$

Здесь n означает объем выборки (для всех четырех групп крови вместе).

Вычисление частот аллелей групп крови системы АВО по методу Бернштейна. Бернштейн при исследовании генетической основы системы АВО (разд. 3.2) разработал метод оценки частот аллелей групп крови этой системы. Затем он усовершенствовал свой метод, получая сначала предварительные оценки частот p' , q' , r' , а затем поправляя их для вычисления точных генных частот p , q , r :

$$p' = 1 - \sqrt{(\overline{B} + \overline{O})/n}, \quad p = p' (1 + D/2),$$

$$q' = 1 - \sqrt{(\overline{A} + \overline{O})/n}, \quad q = q' (1 + D/2),$$

$$r' = \sqrt{\overline{O}/n}, \quad r = (r' + D/2)(1 + D/2),$$

где $D = 1 - (p' + q' + r')$. Было показано, что оценки, получаемые с использованием этого усовершенствованного метода Бернштейна, практически идентичны оценкам максимального правдоподобия.

Пример: оценка генных частот с помощью подсчета генов. Рэйс и Сэнгер [166] привели следующие фенотипические частоты для жителей Лондона, Оксфорда и Кембриджа:

$\overline{M}$	$\overline{MN}$	$\overline{N}$	общая сумма
363	634	282	1279

Следовательно, в соответствии с уравнением (П. 1.1) частота p аллеля M и частота q аллеля N равны:

$$p = \frac{363 + \frac{1}{2} \times 634}{1279} = 0,5317,$$

$$q = \frac{282 + \frac{1}{2} \times 634}{1279} = 0,4683.$$

Отсюда вытекает $p^2 = 0,2827$; $2pq = 0,4980$; $q^2 = 0,2193$.

Чтобы вычислить ожидаемые генотипические частоты (E), эти цифры следует умножить на 1279 - общее число обследованных жителей

$$E(\overline{M}) = 361,6,$$

$$E(\overline{MN}) = 636,9,$$

$$E(\overline{N}) = 280,5.$$

Теперь сравним эти ожидаемые значения с наблюдаемыми

$$\begin{aligned} \chi_1^2 &= \frac{1279 \times [634^2 - (4 \times 363 \times 282)]^2}{[(2 \times 363) + 634]^2 [634 + (2 \times 282)]^2} = \\ &= 0,027; \end{aligned}$$

$$P \gg 0,05.$$

В данном случае нет статистически значимого различия между наблюдаемыми и ожидаемыми генными частотами.

Пример: оценка частот аллелей системы АВО [711]. Для 21104 жителей Берлина было найдено следующее распределение по группам крови:

$$\overline{A} = 9123,$$

$$\overline{B} = 2987,$$

$$\overline{O} = 7725,$$

$$\overline{AB} = 1269.$$

В соответствии с усовершенствованным

методом Бернштейна это дает следующие результаты (подробнее в разд. 3.2.2):

$$p = 0,287685 \pm 0,002411,$$

$$q = 0,106555 \pm 0,001545,$$

$$r = 0,605760 \pm 0,002601.$$

Было показано, что метод максимального правдоподобия приводит к точно таким же результатам [711]. Дисперсии по методу максимального правдоподобия получились следующими:

$$Vp =$$

$$0,000005811, Vq$$

$$= 0,000002386, Vr$$

$$= 0,000006763.$$

Для получения стандартных отклонений нужно извлечь квадратные корни из этих дисперсий.

Точно так же, как было показано для групп крови MN, по частоте аллелей A, B и O можно вычислить ожидаемые генотипические частоты и сравнить их с наблюдаемыми частотами по критерию хи-квадрат.

Еще более сложные проблемы возникают при анализе групп крови Rh и вообще при анализе всех систем, в которых вместе

наследуется много разных комбинаций антигенов. Для этих случаев опубликованы или упомянуты в публикациях компьютерные программы. Для системы Rh можно воспользоваться публикациями [585; 586]. Рядом авторов предложены правила вычисления частот аллелей и гаплотипов для системы HLA [554; 738; 779; 805; 962]. Находит свое применение также система ALLTYPE [789].

Однако неадекватность составления выборки не компенсируется обработкой на компьютере. Все упомянутые до сих пор методы основаны на предположении, что выбор индивидов проводился независимо, т.е. выбор какого-либо одного индивида не увеличивает и не уменьшает шанс быть выбранным для любого другого индивида в популяции. Это правило нарушается, например, при сборе данных о родственниках. Однако нельзя сказать, что выборки, содержащие родственников, всегда бесполезны для вычисления генных частот. Но включение родственников в выборку должно быть обязательно отмечено вместе со степенью их родства, и для анализа должны использоваться специальные статистические методы [211].

Приложение 2

Анализ сегрегации распространенных признаков: отсутствие смещений вследствие регистрации, доминирование [876; 877]

Если тип наследования кодоминантный, так что каждый генотип соответствует своему, отличному от других фенотипу, и если анализируемые семьи выбирались из популяции независимо от генотипов их членов, то анализ сегрегационных отношений проводится непосредственно. В этом случае число индивидов в каждом генотипическом классе следует сравнивать с числом, ожидаемым из распределения на основе менделевского закона, с помощью критерия хи-квадрат, как показано в разд. 3.3.3 и табл. 3.7.

При доминировании сегрегационный анализ сложнее, чем при кодоминантном наследовании. В фенотипическом браке $\bar{A} \times \bar{a}$ содержатся два генотипических брака $AA \times aa$ и $Aa \times aa$. Фенотипический брак $\bar{A} \times \bar{A}$ охватывает типы $AA \times AA$, $AA \times Aa$ и $Aa \times Aa$. Оригинальный метод сегрегационного анализа был разработан Смитом [876].

Тип брака $A \times a$. В этой группе представлены два генотипических брака $AA \times aa$ и $Aa \times aa$. Первый дает только детей с генотипом Aa и с фенотипом A , а второй - детей Aa и aa в соотношении 1:1. Для иллюстрации используются данные по группам крови (табл. П.2.1, П.2.2). Ниже приводятся численности семей по крайней мере с одним рецессивным ребенком (аналог регистрации семей по «пораженным» потомкам)

s	1	2	3	4	5	6	всего
n _s	2	12	7	0	1	1	23

Ожидается, что в этих семьях число детей с рецессивным фенотипом подчиняется «усеченному биномиальному распределению» Например, ожидаемое соотношение двухдетных семей с 0, 1 или 2 рецессивными

детьми должно быть равным 1:2:1. Однако класс с нулем рецессивов отсутствует в силу способа регистрации. Следовательно, с вероятностью 2/3 двухдетная семья будет иметь одного рецессивного потомка и с вероятностью 1/3 - двух. Ожидаемое число рецессивных детей в двухдетных семьях равно $1 \times 2/3 + 2 \times 1/3 = 4/3 = a_2$,

а дисперсия

$$1^2 \times 2/3 + 2^2 \times 1/3 - a_2^2 = 2/9 = b_2.$$

В принципе те же рассуждения можно использовать для семей с 3, 4 и большим числом детей и вычислить $a_3, a_4 \dots$ и $b_3, b_4 \dots$. В общем случае вероятность того, что семья из s детей по крайней мере с одним рецессивным ребенком имеет точно r рецессивных детей, равна

$$P(s, r) = \binom{s}{r} \left(\frac{1}{2}\right)^s / \left[1 - \left(\frac{1}{2}\right)^s\right] = \binom{s}{r} 2^{-s} / (1 - 2^{-s})$$

(ср. с биномиальным распределением, разд. 3.3.2). Отсюда вытекает, что

$$a_s = \frac{s}{2(1 - 2^{-s})};$$
$$b_s = \frac{s}{2(1 - 2^{-s})} \left[\frac{1+s}{2} - \frac{s}{2(1 - 2^{-s})} \right]. \quad (\text{П.2.1})$$

Ожидаемое общее число детей с рецессивным фенотипом в выборке составит

$$E_1 = 2a_1 + 12a_2 + 7a_3 + a_5 + a_6 = 35,623$$

(используя данные Смита, приведенные здесь в табл. П.2.3). Дисперсию этой величины можно вычислить из аналогичной

r – число де- тей с рецес- сивным фено- типом $\bar{a}$	s – общее число детей в семье						Всего
	1	2	3	4	5	6	
0	7	5	3	2	0	0	17
1	2	7	2	0	0	0	11
2	0	5	5	0	0	0	10
3	0	0	0	0	1	1	2
Всего	9	17	10	2	1	1	40
Всего (ис- ключая $r = 0$)	2	12	7	0	1	1	

линейной комбинации значений b
 $V_1 = 8,555$. Общий вид формул
следующий:

$E_1 = \sum n_s a_s,$ (П.2.2)

$V_1 = \sum n_s b_s.$ (П.2.3)

Наблюдаемое число рецесивов (из табл.
П.2.1) равно
 $O_1 = 11 \chi 1 + 10 \chi 2 + 2 \chi 3 = 37$.

Соответствие можно проверить сравнением
разности $O - E_1 = 1,377$ с ее стандартной
ошибкой $s_1 = \sqrt{V_1} = 2,925$. Поскольку $\chi^2 =$
 $= (O_1 - E_1)^2 / V_1 = 0,222$, то имеется превос-
ходное согласие.

Этот метод можно применить к фено-

Таблица П. 2.2. Фенотипический брак $\bar{A} \times \bar{A}$

r – число детей с рецессивным фенотипом $\bar{a}$	s – общее число детей в семье							Всего
	1	2	3	4	5	6	8	
0	20	15	10	3	1	1	1	51
1	2	5	1	1	0	0	0	9
2	0	0	0	0	0	1	0	1
Всего	22	20	11	4	1	2	1	61
Всего (иск- лючая $r = 0$)	2	5	1	1	0	1	0	10

типическому браку $A \times A$ (табл. П.2.2) с
той лишь разницей, что в браке $Aa \times Aa$
дети с фенотипами A и a ожидаются в
соотношении 3:1. Ожидаемые средние
значения A_s и дисперсии B_s можно взять из
табл. П.2.3. В 10 семьях по крайней мере с
одним ребенком наблюдались 11 таких
детей. Сравнивая эту величину с ожидаемым
средним значением $E_2 = 12,3$ и дисперсией V_2
 $= 2,069$, получаем

$\chi^2 = \frac{(O_2 - E_2)^2}{V_2} = 0,817.$

Снова наблюдаемые значения превосходно
соответствуют ожидаемым.

До сих пор мы не использовали генные
частоты. Наблюдаемые численности семей
по крайней мере с одним рецессивным
ребенком нужно сравнить с ожидаемыми
численностями таких семей, рассчитанными
из общего количества семей в выборке. Для
этого необходимы надежные оценки генных
частот. Их можно получить, имея большую
выборку случайных индивидов из
популяции. Фенотипический брак $Aa \times Aa$,
например, может включать два
генотипических $AA \times aa$ и $Aa \times aa$. Их
ожидаемая частота

Таблица П.2.3. Ожидаемые средние значения a_s ,
дисперсии b_s и величины d_s для фенотипического
брака $A \times a$. Ожидаемые средние значения A_s ,
дисперсии B_s и величины D_s для фенотипического
брака $A \times A$ [876]

s	a_s	b_s	d_s	A_s	B_s	D_s
1	1,000	0,000	0,500	1,000	0,000	0,250
2	1,333	0,222	0,750	1,143	0,122	0,438
3	1,714	0,490	0,875	1,297	0,263	0,578
4	2,133	0,782	0,938	1,463	0,420	0,684
5	2,581	1,082	0,969	1,639	0,592	0,763
6	3,048	1,379	0,984	1,825	0,776	0,822
7	3,528	1,667	0,992	2,020	0,970	0,867
8	4,016	1,945	0,996	2,223	1,172	0,900
9	4,509	2,215	0,998	2,433	1,380	0,925
10	5,005	2,478	0,999	2,649	1,592	0,944
11	5,503	2,737	1,000	2,871	1,805	0,958
12	6,001	2,992	1,000	3,098	2,020	0,968
13	6,501	3,245	1,000	3,329	2,234	0,976
14	7,000	3,497	1,000	3,563	2,446	0,982
15	7,500	3,748	1,000	3,801	2,658	0,987
16	8,000	3,999	1,000	4,040	2,867	0,990

$2 \times p^2 \times q^2 + 2 \times 2pq \times q^2 = 2p^2q^2 + 4pq^3$. В то же время это значение является вероятностью того, что случайно выбранный брак будет иметь фенотип А х а. На самом деле семья может иметь рецессивного ребенка, только если генотипический брак будет Аа х аа. Даже в этом случае вероятность иметь по крайней мере одного рецессивного ребенка среди s детей равна $1 - (1/2)^s$, т. к. с вероятностью $(1/2)^s$ будут появляться только доминантные дети.

По этой причине вероятность π того, что семья типа АхА с s детьми будет иметь по крайней мере одного рецессивного ребенка, составит

$$\pi = \frac{4pq^3 \left[1 - \left(\frac{1}{2} \right)^s \right]}{2p^2q^2 + 4pq^3} = ud_s,$$

(П.2.4)

где

$$u = \frac{2q}{1+q}, \quad d_s = 1 - \left(\frac{1}{2} \right)^s.$$

Значения d_s приведены в табл. П.2.3, и когда известны генные частоты, то легко вычислить ud_s . Если имеется n_s семей размера s ($s = 1, 2, \dots$), то ожидаемые среднее значение и дисперсия числа семей по крайней мере с одним рецессивным ребенком составят

$$E_3 = \sum n_s u d_s; \quad V_3 = \sum n_s u d_s (1 - u d_s).$$

(П.2.5)

Таблица П.2.4. Ожидаемые и наблюдаемые частоты семей с рецессивными детьми, фенотипический брак А х а

Число детей s	Общее число семей n_s	Число семей по крайней мере с одним рецессивным ребенком m_s	Ожидаемое значение $n_s u d_s$	V
1	9	2	3,038	2,012
2	17	12	8,606	4,249
3	10	7	5,906	2,418
4	2	0	1,266	0,465
5	1	1	0,654	0,226
6	1	1	0,664	0,223
Всего	40	23	$E_3 = 20,134$	$V_3 = 9,593$

Таблица П.2.5. Ожидаемые и наблюдаемые частоты семей с рецессивными детьми, фенотипический брак А х А

Число детей s	Общее число семей N_s	Число семей по крайней мере с одним рецессивным ребенком M_s	Ожидаемое значение $N_s U D_s$	V
1	22	2	2,508	2,222
2	20	5	3,995	3,197
3	11	1	2,899	2,135
4	4	1	1,248	0,858
5	1	0	0,348	0,227
6	2	1	0,750	0,469
8	1	0	0,410	0,242

Всего 61 10 $E_4 = 12,158$ $V_4 = 9,350$

Например, генная частота q рецессивного аллеля ρ в системе P равна 0,51. Следовательно, $u = 0,675$. Дальнейшие вычисления приведены в табл. П.2.4.

В принципе те же расчеты можно выполнить для А х А семей с u^2 и $D_s = 1 - (3/4)^s$ вместо u и d соответственно; значения D_s приведены в табл. П.2.5.

Все сравнения собраны вместе в табл. П.2.6, где приведена также сумма всех сравнений. В первых двух строках таблицы представлены значения критерия хи-квадрат для сравнения с ожидаемыми сегрегационными отношениями, а в следующих двух - наблюдаемые частоты разных типов брака сравниваются с ожидаемыми на основе закона Харди-Вайнберга, при этом используются генные частоты. Такое четкое разделение делает метод более понятным.

Таблица П.2.6. χ^2 -сравнения

Критерий	Тип брака	χ^2	Степени свободы
Число рецессивных детей, m_s задано	$\bar{A} \times \bar{a}$	0,222	1
Число рецессивных детей, M_s задано	$\bar{A} \times \bar{A}$	0,817	1
$\sum m_s, n_s$ задано	$\bar{A} \times \bar{a}$	0,856	1
$\sum M_s, N_s$ задано	$\bar{A} \times \bar{A}$	0,498	1
Всего		2,393	4

Приложение 3

Формулы и таблицы для коррекции регистрационных смещений, а также для тестирования и оценки сегрегационных отношений. Другие статистические проблемы и вычислительный пример

В приложении 2 описан метод тестирования сегрегационных отношений широко распространенных признаков (например, полиморфных вариантов). Приложение 3 содержит методы сегрегационного анализа редких признаков (в частности, моногенных заболеваний), включая коррекцию смещений, возникающих вследствие особенностей регистрации семей. Как объяснялось в разд. 3.3, сегрегационный анализ можно проводить двумя разными способами: путем тестирования эмпирических данных на соответствие заданному теоретическому сегрегационному отношению и с помощью оценки сегрегационных отношений.

В обоих случаях необходима коррекция смещений, обусловленных способом сбора данных. Следует различать два типа регистрации семей: единичный отбор ($k = 0$) и полный или усеченный отбор ($k = 1$). При единичном отборе ($k = 0$) каждая семья регистрируется через единственного пробанда. Примерами могут служить семейные исследования, основанные на больных в стационарах. При полном или усеченном отборе ($k = 1$) регистрируются все пораженные индивиды в популяции. Коррекция сегрегационных отношений необходима потому, что в выборку не попадут сибства, в которых нет пораженных детей, хотя при гетерозиготности одного (в случае доминантного или Х-сцепленного рецессивного признака) или обоих (в случае рецессивного признака) родителей это принципиально возможно.

Ниже описываются методы тестирования соответствия теоретически ожидаемых и наблюдаемых сегрегационных отношений, а также методы оценки сегрегационных отношений. В основном мы следуем Кэлину (1955) [729]. Рекомендуемый здесь метод подразумевает использование калькулятора, предпочтительно программируе-

мого, в противном случае следует иметь таблицы Кэлина. Сначала будут описаны методы сегрегационного анализа. Затем мы обсудим некоторые проблемы, возникающие вследствие генетической гетерогенности и примеси спорадических случаев. Кроме того, мы рассмотрим, как изучаются эффекты порядка рождения, и продемонстрируем соответствующие методы на примере опубликованного популяционного исследования глухонемых в Северной Ирландии. Наконец, мы проанализируем некоторые более сложные проблемы регистрации, возникающие в связи с миграцией семей, а также в случаях, когда семьи охватывают более одного сибства.

На первый взгляд рекомендация следовать принципу «сделай сам», игнорируя существующие методы сегрегационного анализа, многие из которых уже реализованы в виде компьютерных программ (например, программа Мортонa SEGRAN), может показаться старомодной. Однако исследователь, который берет на себя труд самостоятельно пройти все этапы такого анализа, будет вознагражден способностью критически оценить получаемые результаты с учетом особенностей и возможных изъянов своих данных. Те читатели, которые имеют доступ к персональному компьютеру (PC) и знакомы с алгоритмическим языком BASIC, могут легко написать программу в соответствии с описываемыми ниже методами.

Тестирование эмпирических семейных данных на соответствие заданному сегрегационному отношению. В этом подходе наблюдаемые численности r пораженных в сибствах размера s сравниваются с их ожидаемыми значениями $E_s(r)$. Ожидаемые значения вычисляют по формулам $sp/(1 - q^s)$ (для полного или усеченного отбора, $k = 1$)

и $(s - l)p + 1$ (для единичного отбора, $k = 0$) с помощью нескольких программных операций карманного калькулятора. Здесь s — количество детей в sibстве, n , — число sibств размера s , r — число пораженных sibсов, p — тестируемое сегрегационное отношение, $q = 1 - p$. Чтобы вычислить ожидаемое значение $\Sigma E_s(r)$ для всего набора имеющихся sibств, нужно просуммировать соответствующие ожидаемые значения $E_s(r)$. Например, если семейные данные содержат 5 sibств размера 6 с двумя пораженными sibсами и одно sibство размера 8 с тремя пораженными sibсами, если каждое из этих sibств имеет одного пробанда (единичный отбор, $k = 0$) и если ожидаемое сегрегационное отношение равно 0,25 (рецессивное наследование), то ожидаемая численность пораженных для всего набора sibств получается следующим образом:

$\Sigma E_s(r) = 5 \times 2,25 + 1 \times 2,75 = 14,00.$

Наблюдаемое число пораженных sibсов равно $5 \times 2 + 1 \times 3 = 13$. Теперь эти два значения можно сравнить друг с другом, используя формулу $\chi = (O - E)/V$, дисперсия вычисляется по формуле $V_s(r) = (s - 1)pq$, если $k = 0$,

$V_s(r) = spq \frac{1 - q^s - spq^{s-1}}{(1 - q^s)^2}$, если $k = 1$.

Дисперсия одного sibства составит

$V = \Sigma V_s(r) = 5 \times 0,9375 + 1 \times 1,3125 = 6,0000,$

$\sqrt{V} = 2,4494,$

$\chi = \frac{1,0000}{2,4494} = 0,4082, \quad P > 0,05.$

В табл. П. 3.1 представлен пример вычислений, связанных с генетическим анализом глухонемоты.

Оценка сегрегационного отношения в семейных данных. Описанный выше метод тестирования отвечает лишь на вопрос, согласуется ли имеющийся набор эмпирических численностей с их значениями, ожидаемыми на основе конкретной генетической гипотезы. Однако чаще такая гипотеза неочевидна. Следовательно, целесообразнее

Таблица П.3.1. Тестирование сегрегационного отношения для глухонемоты в соответствии с априорным методом: предполагается, что брак между фенотипически непораженными генотипически представляет собой брак гетерозигот $Aa \times Aa$

Сиб-ства разме- ра s	Число сibств	Число пораженных		V
		ожидаемое	наблю- даемое	
2	35	$35 \times 1,143 = 40,005$	40	4,270
3	39	$39 \times 1,297 = 50,583$	50	10,257
4	34	$34 \times 1,463 = 49,742$	41	14,280
5	35	$35 \times 1,639 = 57,365$	48	20,720
6	49	$49 \times 1,825 = 89,425$	68	38,024
7	34	$34 \times 2,020 = 68,680$	57	32,980
8	33	$33 \times 2,223 = 73,359$	69	38,676
9	15	$15 \times 2,433 = 36,495$	32	20,700
10	6	$6 \times 2,649 = 15,894$	10	9,552
11	3	$3 \times 2,871 = 8,613$	6	5,415
12	4	$4 \times 3,098 = 12,392$	10	8,080
13	1	$1 \times 3,329 = 3,329$	1	2,234
288		505,882	432	205,188

оценивать сегрегационное отношение. Первыми такими методами были вайнберговские "Geschwistermethode" (сibсовый метод) и "Probandenmethode" (пробандовый метод). Сибсовый метод применяется тогда, когда все пораженные sibсы являются одновременно и пробандами, т.е. когда $k = 1$. В этом случае для каждого пораженного sibса подсчитывают число его непораженных и пораженных sibсов. Например, sibство может содержать 6 членов, из которых трое поражены, а трое здоровы. Сибсовый метод дает следующий результат: пораженных будет $3 \times 2 = 6$ sibсов, а непораженных $-3 \times 3 = 9$ sibсов (у каждого из трех пораженных имеем по два пораженных и три непораженных sibса). Оцениваемое сегрегационное отношение равно

$\hat{p} = \frac{3 \times 2}{3 \times 2 + 3 \times 3} = \frac{6}{15} = 0,4.$

Если не все пораженные sibсы зарегистрированы в качестве пробандов, то упомянутая выше процедура преобразуется так, чтобы подсчет вести только для пробандов. Преобразованная процедура получила название пробандового метода. Если каждое

сибство было зарегистрировано через одного пробанда, то подсчет осуществляется только один раз. Для упомянутого выше сибства это означает $p = 2/5 = 0,4$ (случай $k = 0$). Для одного-единственного сибства две оценки для $k = 1$ и $k = 0$ идентичны. Однако они могут различаться, если выборка содержит много сибств разного размера. В этом случае оценка для $k = 1$ дает наибольшее значение p , а для $k = 0$ - наименьшее. Позже были разработаны более сложные методы оценки. Один из них предложил Финна [663]. Мы опишем его в версии Кэлина [729]. Для каждого сибства вычисляется взвешенный шанс

$$W_s Y_s = \frac{r - e}{pq} - B_s, \quad (\text{П.3.1})$$

здесь s — число всех сибсов, а r — число пораженных сибсов соответственно, и

$$e = 1, \quad B_s = 0, \quad W_s = \frac{s - 1}{pq} \quad \text{для } k = 0,$$

$$e = 0, \quad B_s = \frac{s^2 pq^{s-2}}{(1 - q^s)^2},$$

$$W_s = \frac{s}{pq} \frac{1 - q^s - spq^{s-1}}{(1 - q^s)^2} \quad \text{для } k = 1.$$

Взвешенные шансы $W_s Y_s$ и сами веса W_s суммируются по отдельности для всех сибсов. То значение p , для которого частное

$$\text{суммы шансов и суммы весов } \frac{\sum W_s Y_s}{\sum W_s} \text{ равно}$$

p , и есть оценка p истинного сегрегационного отношения. Кроме случаев единичного отбора ($k = 0$), значение p можно вычислить лишь итеративно. Начинают с первого приближения p_1 оценки p , в качестве которого можно принять оценку, получаемую по пробандовому методу Вайнберга

(см. выше), затем, используя p_1 , вычисляют новое приближение $p_2 = \sum W_s Y_s / \sum W$ и заменяют p_1 на p_2 . Эта процедура повторяется до тех пор, пока p_2 не становится практически равным p_1 . Описанное вычисление можно упростить следующим образом. Если p_2 больше p_1 (это означает, что $p_1 < \hat{p}$), то вычисление повторяется с большими значениями p_1 , пока p_2 не станет меньше, чем p_1 . Наоборот, если p_2 исходно меньше, чем p_1 (это означает, что $p_1 > \hat{p}$),

то p_1 уменьшается до тех пор, пока p_2 не станет больше, чем p_1 . Если в процессе вычисления p оказывается между p_1 и p_2 , то оно вычисляется с помощью линейной интерполяции. Значение p можно представить как результат пересечения двух прямых линий

$$y = x, \quad y = \frac{\bar{p}_2 - p_2}{\bar{p}_1 - p_1}(x - \bar{p}_1) + \bar{p}_2.$$

Правые части этих двух уравнений приравниваются, и полученное уравнение решается относительно x , что дает p . Дисперсию вычисляют следующим образом:

$$\frac{1}{V(\hat{p})} = W(\hat{p}) = \frac{(\hat{p} - p_1)\bar{W} + (\bar{p}_1 - \hat{p})\underline{W}}{\bar{p}_1 - p_1} \quad (\text{П.3.2})$$

(линейная интерполяция между весами $\underline{W}$ и $\bar{W}$, соответствующими p_1 и p_1). Эта процедура будет продемонстрирована ниже на практическом примере. Для $k = 0$ окончательная оценка p равна

число пораженных сибсов (без пробандов)

число всех сибсов (без пробандов)

(пробандовый метод Вайнберга) и достигается уже на первом шаге итераций.

Давайте снова рассмотрим наш пример: сибство с $s = 6$ детьми, из которых $r = 3$ поражены. При полном отборе ($k = 1$) следующий шанс вычисляется, начиная с предварительной оценки $p_1 = 0,45$,

$$\begin{aligned} W_s Y_s &= \frac{3}{0,45 \times 0,55} - 1,568 = \\ &= 12,1212 - 1,568 = 10,5532, \\ \hat{p}_1 &= \frac{W_s Y_s}{W_s} = \frac{10,5532}{21,448} = 0,4920. \end{aligned}$$

Здесь численные значения B_s и W_s вычисляются в соответствии с уравнениями П.3.1. Поскольку вычисленное значение p_1 выше первоначального значения 0,45, то вычисление повторяется с $p_2 = 0,5$:

$$\hat{p}_2 = \frac{W_s Y_s}{W_s} = \frac{10,839}{22,059} = 0,4913.$$

Истинное значение p находится между этими двумя оценками, оно может быть найдено с помощью интерполяции.

До сих пор мы рассматривали только два предельных случая $k = 1$ (полный отбор) и $k = 0$ (единичный отбор). Однако существуют методы и для неполного множественного отбора, т. е. для любого числа пробандов в sibстве. Мортон и др. [800; 802; 954; 963] усовершенствовали этот метод, приняв в расчет количество регистрации, приходящихся на одного пробанда. В ходе популяционного исследования пробанды могут быть зарегистрированы не один раз, а несколько. Теоретически такая множественная регистрация действительно позволяет оценивать реальную частоту признака в популяции, когда регистрация неполная. Предположим для простоты, что регистрация проходит в два этапа, что вероятность регистрации на каждом этапе равна π и шансы быть зарегистрированным для любого индивида на первом и втором этапах независимы друг от друга. Тогда вероятность быть зарегистрированным дважды равна π^2 , а вероятность быть зарегистрированным один раз (либо на первом этапе, либо на втором) равна $2\pi \times (1 - \pi)$. Отношение

$$\frac{\text{дважды зарегистрированные}}{\text{однажды зарегистрированные}} = \frac{\pi^2}{2\pi(1 - \pi)}$$

позволяет вычислить π . Однако это вычисление подразумевает выполнение очень существенного условия. Разные регистрации пробанда должны быть независимыми друг от друга. В разд. 3.3.4 объяснялось, что даже единичные регистрации разных пробандов в одной семье почти никогда не являются независимыми. Из всех медицинских и эпидемиологических исследований ясно, что, какие бы практические пути ни были выбраны для сбора семейного материала, регистрации пробандов никогда не будут независимыми. Возьмите два крайних примера: врач, страдающий наследственной болезнью, легко будет зарегистрирован несколько раз в разных больницах, где он консультирует, поскольку они специализируются на его болезни, тогда как сезонный сельскохозяйственный рабочий, весьма вероятно, не будет зарегистрирован ни разу при любом способе обследования.

По нашему мнению, эти усовершенствованные методы анализа неадекватны для большинства семейных исследований. Мы думаем также, что методы, учитывающие множественный или пробандовый отбор, не должны использоваться, потому что регистрация пробандов внутри одной и той же семьи не является независимой (см. разд. 3.3.4). Более того, мы считаем опасным применять эти методы к выборкам семей, для которых строго не обоснована независимая регистрация. В свете всех предложенных усовершенствований статистического анализа нам кажется корректной следующая рекомендация Кэлина [729] и Смита [878].

На практике генетик, исследующий редкий признак, находится в затруднительном положении. Он может лишь высказывать определенные утверждения о сегрегационных отношениях, только если он точно знает, каковы статистические свойства его метода сбора данных. Однако если признак редкий, то исследователь будет стремиться собрать столько случаев, о скольких он сможет узнать по обращениям в больницы, к семейным врачам и т.д., но со статистической точки зрения это не даст хорошо определенной выборочной схемы. Практически неизбежно в таких случаях возникнут некоторые сомнения относительно точного значения p . Обычно предполагают, что ситуация будет промежуточной между усеченным и единичным отбором, так что простейший метод тестирования, по-видимому, должен показать, что число пораженных не больше, чем можно было ожидать при гипотезе полного отбора, и не меньше, чем можно было ожидать при гипотезе единичного отбора [878].

По нашему мнению, единственным исключением из этого правила является полная регистрация всех семей с пробандами в одной популяции при полном или усеченном отборе, когда семьи регистрируются через поколение родителей. Следовательно, эпидемиологические исследования редких наследственных болезней должны основываться, когда это возможно, на полной регистрации всех случаев в определенной популяции и для заданного периода времени.

Не следует переоценивать статистические методы коррекции плохих исходных данных. Даже превосходный повар не способен приготовить отменного жареного

зайца из дохлой кошки. (Между прочим, один большой секрет французской кухни заключается в настойчивом требовании использовать только очень хорошие ингредиенты.)

Проблемы, связанные с тестированием статистических гипотез

Генетическая гетерогенность. Описанные выше методы дают удовлетворительные результаты, когда изучаемый признак генетически гомогенен и тип наследования простой. При этих условиях метод тестирования обнаруживает согласие между ожидаемыми и наблюдаемыми значениями и дает оценку p , близкую к ожидаемому сегрегационному отношению (25% в случае рецессивного наследования). Но даже в этом случае остается открытым вопрос о количестве вовлеченных генов с одинаковым типом наследования, т.е. вопрос о том, существует ли генетическая гетерогенность. Чтобы ответить на него, надо обследовать детей от брака двух гетерозигот. Если все их дети поражены, можно сделать вывод об участии одного и того же локуса.

При рецессивном наследовании о генетической гетерогенности можно судить, исходя из относительных частот близкородственных браков (особенно браков двоюродных братьев и сестер) среди родителей пробандов и в общей популяции (разд. 3.6.1). Это отношение возрастает с уменьшением частоты гена. Следовательно, если уровень родства намного выше, чем ожидается на основе генной частоты, вычисленной из наблюдаемой частоты признака в предположении одного рецессивного гена, то можно заключить, что существует более одного рецессивного гена. Частоты отдельных генов будут ниже, чем их суммарная частота, что и объясняет более высокий уровень родства.

Хотя теоретически такой аргумент убедителен, на практике его следует использовать очень осторожно, поскольку он предполагает случайное распределение близкородственных браков в популяции. Но семьи с рецессивными болезнями часто будут попадать в выборку из полуизолятов, в которых доля близкородственных браков

обычно выше, чем в общей популяции. Следовательно, этим аргументом можно пользоваться только вместе с другими фактами.

Примесь спорадических случаев. Другая проблема возникает, когда реальное сегрегационное отношение оказывается ниже, чем ожидаемое. Здесь наиболее очевидное объяснение - примесь спорадических случаев (ненаследственных вариантов или новых доминантных мутаций). Тогда количество sibств только с одним пораженным должно быть выше его ожидаемого значения (E), которое в соответствии с биномиальным распределением равно

$$E = \sum_{s=2}^{\infty} E_s = \sum_{s=2}^{\infty} n_s \frac{spq^{s-1}}{1-q^s} \text{ (полный отбор), (П.3.3)}$$

$$E = \sum_{s=2}^{\infty} E_s = \sum_{s=2}^{\infty} n_s q^{s-1}, \text{ (единичный отбор), (П.3.4)}$$

где n_s - число sibств размера s . Это ожидаемое значение можно вычислить, если подставить вместо p оценку $\hat{p}$, а затем сравнить его с ожидаемой частотой O , подсчитав

$$\chi = \frac{O - E}{\sqrt{V}},$$

который распределен приблизительно нормально,

$$V = \sum_{s=2}^{\infty} V_s, \text{ где } V_s = \frac{E_s(n_s - E_s)}{n_s}. \quad (\text{П.3.5})$$

Пример приводится в конце данного приложения. Эта проблема не имеет практического значения в условиях полного доминирования: случай классифицируется как спорадический (ненаследственный или новая мутация), если оба родителя здоровы. Иная ситуация имеет место при неполной пенетрантности. Здесь этот метод может помочь провести различие между случаями, в которых ген присутствовал у одного из родителей, но не проявился, и реальными спорадическими случаями с генотипически нормальными родителями, т.е. новыми мутациями. Это особенно важно, когда у нас есть основания предполагать рецессивное наследование, а оценка p меньше 0,25. В такой ситуации, когда анализ показывает, что число sibств только с одним пораженным возросло, нам может понадобиться оценка истинного сегрегационного отношения. Существуют два способа получения таких оценок. Во-первых, анализ может быть ограничен sibствами по крайней мере с двумя пораженными. Во-вторых, sibствами, в которых роди-

Таблица П.3.2. Вычисление эффектов порядка рождения. Среднее значение (жирный шрифт) и дисперсия величины *бА* в полном sibстве [698]

x	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
7	9 9	18 0																	
3	12 24	24 24	36 0																
4	15 45	30 60	45 45	60 0															
5	18 72	36 108	54 108	72 72	90 0														
6	21 105	42 168	63 189	84 168	105 105	126 0													
7	24 144	48 240	72 288	96 288	120 240	144 144	168 0												
8	27 189	54 324	81 405	108 432	135 405	162 324	189 189	216 0											
9	30 240	60 420	90 540	120 600	150 600	180 540	210 420	240 240	270 0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
10	33 297	66 528	99 693	132 792	165 825	198 792	231 693	264 528	297 297	330 0	—	—	—	—	—	—	—	—	—
11	36 360	72 648	108 864	144 1008	180 1080	216 1080	252 1008	288 864	324 648	360 360	396 0	—	—	—	—	—	—	—	—
12	39 429	78 780	117 1053	156 1248	195 1365	234 1404	273 1365	312 1248	351 1053	390 780	429 429	468 0	—	—	—	—	—	—	—
13	42 504	84 924	126 1260	168 1512	210 1680	252 1764	294 1764	336 1680	378 1512	420 1260	462 924	504 504	546 0	—	—	—	—	—	—
14	45 585	90 1080	135 1485	180 1800	225 2025	270 2160	315 2205	360 2160	405 2025	450 1800	495 1485	540 1080	585 585	630 0	—	—	—	—	—
15	48 672	96 1248	144 1728	192 2112	240 2400	288 2592	336 2688	384 2688	432 2592	480 2400	528 2112	576 1728	624 1248	672 672	720 0	—	—	—	—
16	51 765	102 1428	153 1989	204 2448	255 2805	306 3060	357 3213	408 3264	459 3213	510 3060	561 2805	612 2448	663 1989	714 1428	765 765	816 0	—	—	—
17	54 864	108 1620	162 2268	216 2808	270 3240	324 3564	378 3780	432 3888	486 3888	540 3780	594 3564	648 3240	702 2808	756 2268	810 1620	864 864	918 0	—	—
18	57 969	114 1824	171 2565	228 3192	285 3705	342 4104	399 4389	456 4560	513 4617	570 4560	627 4389	684 4104	741 3705	798 3192	855 2565	912 1824	969 969	1026 0	—
19	60 1080	120 2040	180 2880	240 3600	300 4200	360 4680	420 5040	480 5280	540 5400	600 5400	660 5280	720 5040	780 4680	840 4200	900 3600	960 2880	1020 2040	1080 1080	1140 0
20	63 1197	126 2268	189 3213	252 4032	315 4725	378 5292	441 5733	504 6048	567 6237	630 6300	693 6237	756 6048	819 5733	882 5292	945 4725	1008 4032	1071 3213	1134 2268	1197 1197

тели состоят в родстве, поскольку большинство из этих больных будут рецессивными гомозиготами. Можно оценить число спорадических случаев, снова используя биномиальное распределение (пример приведен ниже).

Порядок рождения и возраст матери. Гипотеза простого типа наследования предсказывает также, что последовательность пораженных и непораженных sibсов случайна и что нет влияния порядка рождения или возраста отца или матери. Наиболее общие критерии случайности последовательностей базируются на теории случайных процессов и адаптированы к использованию в анализе родословных человека. Старое утверждение, что при анемии Фанкони sibсы, пораженные рецессивной болезнью крови (разд. 5.1.6) образуют кластеры внутри sibств, недавно было опровергнуто тестом, основанным на теории случайных процессов [895].

Примеры эффектов возраста отца и матери приведены в гл. 5. Весьма полезным подходом следует считать исследование порядка рождения. Очевидно, что порядок рождения коррелирует с возрастом отца или матери и может исследоваться сам по себе по семейным данным без обращения к контрольной популяции. Был табулирован полезный критерий [698]. Пусть A — сумма порядков рождения пораженных sibсов, s — число всех sibсов и r — число пораженных sibсов в sibстве. Тогда математическое ожидание и дисперсия величины $6A$ (которую проще табулировать, чем A), когда можно классифицировать всех sibсов, равны $E(6A) = 3r(s + 1)$, $V(6A) = 3r(s + 1)(s - r)$. При неполной классификации (см. оригинал) формулы сложнее. Математические ожидания и дисперсии приведены в табл. П.3.2.

Практический пример сегрегационного анализа с использованием большой выборки: полная глухонмота

Здесь мы рассмотрим на конкретном примере некоторые методы, описанные в разд. 3.3.6 и приложении 3. Стевенсон и Чизмен (1955) [899] собрали все случаи

полной глухонмоты в Северной Ирландии. На момент обследования были живы 613 глухих, которые родились с этим дефектом или очень рано потеряли слух. Кроме того, у авторов имелись дополнительные данные о 85 лишенных слуха людях, которых уже не было в живых.

Регистрация семей. Сведения о глухонемых хранятся в архивах благотворительных или медицинских учреждений. Поскольку исследователи наладили контакт со всеми врачами в Северной Ирландии, регистрацию можно считать достаточно полной. Хотя несколько пробандов были зарегистрированы косвенно через пораженных родственников, даже в этих случаях в архивах были найдены записи одного или другого типа. А это означает, что в соответствии с данным выше определением, все пораженные могут считаться пробандами. Поскольку индивиды регистрировались по крайней мере двумя способами, можно предположить полный или усеченный отбор.

Семейные данные собирали в процессе личных визитов одного из авторов или их сотрудников. Их дополняли, насколько это возможно, физическими обследованиями и другими объективными данными. Здесь оказывались полезными записи, производимые в специальных школах относительно пораженных родственников, родство родителей и другие подобного рода данные. Частота признака составила 45 случаев на 100000 жителей.

Клинические аспекты. Клиническое обследование больных проводили для того, чтобы расширить знание о патогенезе и симптомах и исключить те средовые агенты, которые могли вызвать глухонмоту в раннем детстве (например, краснуха, эритроblastоз, ототоксичные лекарства, перинатальная травма, энцефалит, менингит и отит). Однако часто на основе только клинических и аудиометрических данных невозможно было поставить диагноз. Результаты обследования в сочетании с историей болезни позволили исключить из выборки 183 живущих и 2 умерших больных.

Генетический анализ. Отдельно анализировали следующие три типа семей:

- 1) родители Г х Г,
- 2) родители Г х Н,
- 3) родители Н х Н

(Г -наследственная глухонмота, Н - непораженный).

Данные для третьей группы (Н х Н) приведены в табл. П.3.1. Предварительное исследование и большое число непораженных sibсов предполагают аутосомно-рецессивный тип наследования. Следовательно, используется описанный выше метод тестирования и наблюдаемые частоты сравнивают с их ожидаемыми значениями при полном отборе. Однако полученный результат не совместим с генетической гипотезой. Имеется высоко значимый недостаток пораженных ($\chi^2 = 26,60$ с 1 ст. св.).

Этот результат показывает несовершенство метода тестирования по сравнению с методом оценки. Если в первом случае мы просто получаем отрицательный ответ, то во втором мы оказываемся в состоянии оценить сегрегационное отношение в этих семьях.

Таким образом, целесообразно использовать метод оценки с исходными значениями $p = 0,20$ и $q = 0,80$ (уравнение П.3.1)

$$\sum W_s Y_s = \frac{\sum r}{pq} - \sum B_s = \frac{432}{0,2 \times 0,8}$$

$$\begin{aligned} &- 35 \times 6,173 - 39 \times 6,047 - 34 \times 5,875 - \\ &- 35 \times 5,664 \\ &- 49 \times 5,417 - 34 \times 5,142 - 33 \times 4,845 - \\ &- 15 \times 4,532 \\ &- 6 \times 4,211 - 3 \times 3,887 - 4 \times 3,566 - \\ &- 1 \times 3,251 = 1127,554, \end{aligned}$$

$$\sum W_s = 35 \times 3,858 + 39 \times 8,188 + 34 \times 12,967 +$$

$$\begin{aligned} &+ 35 \times 18,163 \\ &+ 49 \times 23,739 + 34 \times 29,651 + 33 \times 35,856 + \\ &+ 15 \times 42,308 \\ &+ 6 \times 48,962 + 3 \times 55,775 + 4 \times 62,706 + \\ &+ 1 \times 69,721 = 6301,800. \end{aligned}$$

Это дает

$$\hat{p} = \frac{1127,554}{6301,800} = 0,17893.$$

Это значение намного ниже исходного 0,20, поэтому вычисление повторяется с $p = 0,15$ и $q = 0,85$. В результате получаем

$$\sum Y_s W_s = 1290,674, \quad \sum W_s = 7197,210,$$

$$\hat{p} = \frac{\sum Y_s W_s}{\sum W_s} = 0,17933.$$

Интерполяция имеет вид

$$y = x, \quad y = \frac{0,17893 - 0,17933}{0,20 - 0,15} \times$$

$$\times (x - 0,15) + 0,17933.$$

Приравнивая правые части, получаем $x = p = 0,1791$.

Это значение можно использовать для вычисления дисперсии (уравнение П.3.2)

$$\frac{1}{V} = W =$$

$$\begin{aligned} &= \frac{(0,20 - 0,1791) \times 7197,210 + (0,1791 - 0,15) \times 6301,800}{0,05} \\ &= 6676,081, \end{aligned}$$

$$V = 0,00014979, \quad s = \sqrt{V} = 0,01224.$$

Оценка равна $\hat{p} = 0,1791 \pm 0,01224$. И это значение отличается от ожидаемого при рецессивном наследовании. Кроме того, известно, что в достаточном количестве случаев признак имеет экзогенную природу. Возможно, авторам не удалось исключить все такие случаи из своих данных. Следовало бы выделить их как спорадические, которые увеличивают число семей только с одним пораженным (табл. П.3.3).

Ожидаемое значение этой величины, вычисленное из табл. П.3.3, равно 181,56, а реально наблюдаемое - 198. По формуле П. 3.5 дисперсия получается 59,052. Сравнение дает $\chi^2 = (198 -$

Таблица П.3.3. Ответ на вопрос: чаще ли встречаются sibства с одним пораженным, чем можно ожидать?

Размер сибства s	Число сибств с						Общее
	1	2	3	4	5	>1	— число сибств n_s
пораженными детьми							
2	30	5				5	35
3 4	30	7 3	2 2			9 5	39
5 6	29	5 9	4 5			9 14	34
	26						35
	35						49
7	18	11	3	2		16	34
8	15 7	9 4	3	3	3 2	188	33
9	4	1	1	1		2	156
10				1			
11	1	1	1			2	3
12	2 1		1		1	2 0	4 1
13							
Всего	198	55	22	7	6	90	288

– 181,56)/√59,052 = 2,139, $P < 0,05$ (одно-
сторонний критерий), т.е. спорадических случаев
слишком много, поэтому полагаем $r_{\min} = 2$.
Теперь, используя формулы для B_s и W_s из
уравнения П.3.1, получаем для $k = 0$: формулы
для $r_{\min} = 1$, $k = 1$, где s заменено на $s - 1$;

$$\text{для } k = 1: B_s = \frac{s(s-1)pq^{s-3}(sp+q^s-1)}{(1-q^s-spq^{s-1})^2}, \text{ (П.3.6)}$$
$$W_s = \frac{s(1-q^{s-1})^2 - (s-1)^2 p^2 q^{s-2}}{pq(1-q^s-spq^{s-1})^2}.$$

Следовательно, определение p нужно повторить,
используя только сибства по крайней мере с
двумя пораженными (90 сибств с 234 сибсами).
Наша предварительная оценка P составляет 0,25.
Расчет дает

$$\frac{\sum Y_s W_s}{\sum W_s} = \frac{385,993}{1428,131} = 0,27028.$$

Затем расчет, повторенный для $p = 0,30$, дает

$$\frac{\sum Y_s W_s}{\sum W_s} = \frac{389,955}{1439,769} = 0,27084.$$

Окончательную оценку получаем путем
интерполяции. Стандартное отклонение можно
вычислить по формуле (П. 3.2):

$$p = 0,27051 \pm 0,02642.$$

Полученная теперь величина очень хорошо
согласуется с ожидаемым сегрегационным
отношением 0,25. На ее основе можно оценить
число спорадических случаев, не наследующихся в
семьях по крайней мере с двумя пораженными, а
только в семьях с одним пораженным.

Из всех $n = \sum n_s$ семей в $\sum n_{s,h}$ будут на-
следуемые случаи. Значение $n_{s,h}$ можно получить
из биномиального распределения, используя ве-
личину p и число семей по крайней мере с двумя
пораженными детьми $n_{s,r} > 1$ по следующим
формулам:

$$n_{s,r} > 1 = \frac{1 - q^s - spq^{s-1}}{1 - q^s} \times n_{s,h}$$

или

$$n_{s,h} = n_{s,r} > 1 \frac{1 - q^s}{1 - q^s - spq^{s-1}}.$$

В нашем случае

$$\hat{p} = 0,27051, \hat{q} = 0,72949, \sum n_{s,h} = 180,03.$$

Конечно, можно спорить, что в этом случае
предпочтительнее использование теоретического
сегрегационного отношения 0,25. Имеются
аргументы как за, так и против этого. Однако разли-

Таблица П.3.4. Сибства из близкородственных браков

Размер сибства s	Число сибств с пораженными детьми					Общее число сибств n_s	Число детей		
	1	2	3	4	5		Пораженных	здоровых	всего
1	4					4	4	0	4
2	4	1				5	6	4	10
3	3	1				4	5	7	12
4	1	1				2	3	5	8
5	1	1	1			3	6	9	15
6		2	1			3	7	11	18
7	1	4		1		6	1	29	42
8		1	2		1	4	1	22	32
9			1	1		2	5	13	18
10		1			1	2	5	15	20
12		1				1	1	11	12
Всего	17	13	3	2	1	36	6	12	191
							5	6	

чие мало. В случае теоретического
сегрегационного отношения было бы
получено $\sum n_{s,h} = 193,08$ семей. На самом деле их
оказалось 288. Это означает, что среди
спорадических случаев в среднем должно быть
107,97 ненаследственных. Помимо этого имеется
21 случай, для которого нет такой информации,
поскольку это одиночные дети. Если мы
предположим, что среди них существует та же
доля ненаследственных случаев, т.е. $21 \times$
 $108/432 = 5,25$ случаев, то в сумме получим
113,22 ненаследственных случая (= 24,99%) из
 $432 + 21 = 453$ случаев, где оба родителя
непоражены.

Альтернативный способ изучения проблемы
ненаследственных случаев заключается в оценке
сегрегационного отношения только среди детей
из близкородственных браков (табл. П.3.4). В
этом случае величина равна $p = 0,269 + 0,038$,
т.е. совпадает с оценкой, полученной для семей
по крайней мере с двумя пораженными детьми.

До сих пор мы анализировали только брак
двух здоровых людей. Исследуем теперь браки
между двумя пораженными (табл. П.3.5). Этот
тип брака весьма распространен: ассортативное
скрещивание предопределяется системой
образования, которая создает «социальный изолят»
для глухонемых. Если бы глухонемота всегда
вызывалась одним и тем же рецессивным геном,
то все дети в этих браках были бы лишены
слуха. Такая ситуация имеет место только в 5
сибствах, тогда как в 6 браках наблюдаются как
поражен-

Таблица П.3.5. Сибства из браков типа глухонемой х глухонемой по крайней мере с одним пораженным ребенком

Размер сибства s	Число сибств с					Общее число сибств n_s	Число детей		
	1	2	3	4	5		пораженными детьми	пораженных здоровых	всего
1	2					2	2	2	
2	3	1				4	3	5	
3	1		1			2	2	4	
4				1	1			4	
7					1	1	2	5	
9					1	1	4	5	
Всего	6	1	1	1	2	11	1	2	
							1	5	

ные, так и непораженные дети. Помимо этого авторы зарегистрировали не менее 21 брака между глухонемыми партнерами, чьи дети (всего 53) были здоровы. Анализируя эти данные, можно было бы сделать вывод, что существует генетическая гетерогенность, в основе которой лежит ряд разных рецессивных генов. Однако необходимо учитывать и другую возможность: глухонемота может иметь экзогенную природу. Свидетельства этому были обнаружены в семьях с двумя пораженными супругами в 12 случаях и в семьях с одним пораженным супругом в 5 случаях.

Информация, которую можно получить из браков двух пораженных, многообразна. Рассмотрим те из них, в которых имеются как пораженные, так и непораженные дети (не менее 6 браков с 11 здоровыми и 14 больными детьми). Такие браки нельзя объяснить ни генетической гетерогенностью, ни экзогенными факторами. Наиболее очевидное объяснение состоит в том, что помимо рецессивных мутаций, детерминирующих глухонемоту, имеются также доминантные.

Проанализируем теперь третий тип брака: глухонемой х здоровый (табл. П.3.6). Обследовано 45 таких браков по крайней мере с одним ребенком. В 39 из них наблюдались только здоровые дети, общим числом 102. Очевидно, эта ситуация не противоречит гипотезе о том, что пораженный родитель страдает рецес-

сивным типом заболевания. Однако имеется 6 браков по крайней мере с одним пораженным ребенком. В соответствии с уравнениями П.3.1 и П.3.2 для случая $k = 1$ оценка сегрегационного отношения равна $p = 0,548 \pm 0,119$.

По-видимому, такие браки можно трактовать как браки между гетерозиготами и гомозиготами. В этом случае имеются две возможности: либо мутации, обуславливающие патологию - доминантные (в этом случае пораженный родитель гетерозиготен, а непораженный гомозиготен), либо рецессивные (в этом случае непораженный родитель гетерозиготен, а пораженный гомозиготен). Имеющиеся 6 браков не позволяют дискриминировать эти две возможности. На первый взгляд кажется невероятным, что 6 из 45 пораженных случайно имели супруга гетерозиготу. Однако этот аргумент снимается высоким уровнем ассортативности браков в семьях глухонемых, которая, естественно, приводит не только к бракам между пораженными, но также между пораженными и гетерозиготами, например сибсами и другими близкими родственниками глухонемых.

Популяционная генетика глухонемоты. Авторы сравнивали репродуктивные способности больных с таковыми в общей популяции того же возраста (который, кстати, был очень высоким). Доля вступивших в брак и среднее число детей были несколько снижены. Этот результат подтверждает вывод о том, что среди «ненаследственных случаев» могут встретиться лица с новыми доминантными мутациями. Однако их чис-

Таблица П.3.6. Сибства из браков типа глухонемой х здоровый по крайней мере с одним пораженным ребенком

Размер сибства s	Число сибств s					Общее число сибств n_s	Число детей		
							пораженных	здоровых	всего
	1	2	3	4	5				
	пораженными детьми								
2	2					2	2	2	4
3	1					1	2	1	3
4	2					2	6	2	8
7	1					1	3	4	7
Всего	2	1	3			6	13	9	22

ло невозможно оценить даже приблизительно. Кроме того, важно помнить, что существование доминантных типов точно не доказано. Следовательно, оценка уровня соответствующих мутаций, основанная на таких данных, некорректна. Для рецессивных типов также нельзя получить оценки мутационного уровня (разд. 5.1.3.1).

Как указано в табл. П.3.5, многие браки между здоровыми, в которых обнаруживаются дети с дефектами слуха, это браки близкородственные. Теоретически такие наблюдения можно использовать для дальнейшего анализа генетической гетерогенности. Пусть q будет частотой рецессивного аллеля, а c - частотой браков двоюродных братьев и сестер. Тогда относительная частота g браков двоюродных братьев и сестер среди родителей гомозигот зависит от q . Она вычисляется по формуле (разд. 6.3.1.2)

$$g = \frac{c \frac{1}{16} q (1 + 15q)}{(1 - c) q^2 + c \frac{1}{16} q (1 + 15q)} = \frac{c (1 + 15q)}{16q + c (1 - q)}.$$

В этой выборке $q^2 = 0,00027$. При $c = 0,1\%$ g будет 0,47%, если предположить наличие только одного рецессивного гена. Для $c = 1\%$ g равно 4,57%. Реальная доля c для североирландской популяции того же возраста оценивалась авторами величиной 0,1% - 0,4%, 6,8% близкородственных браков среди проанализированных семей несовместимы с предположением об одном рецессивном гене, этот результат свидетельствует о генетической гетерогенности.

Однако сам этот аргумент следует рассматривать осторожно. Изоляты внутри популяции могут вызвать тот же эффект. А социальная группа, образуемая глухонемыми и их семьями, обладает многими свойствами социального изолята. Нет необходимости добавлять, что выяснение числа вовлеченных рецессивных генов (хотя бы формальное, если частоты этих генов предполагать идентичными) потребовало бы так много нетестируемых и нетестируемых предположений, что такое вычисление просто неоправданно.

Выводы. Рассматриваемая выборка включает все случаи врожденной и рано начавшейся глухоноты в Северной Ирландии.

На основе клинических обследований несколько случаев были диагностированы как экзогенные и исключены из дальней-

шего анализа. Однако клинические данные не позволили выявить всех больных, глухота которых была связана с экзогенными причинами, и их анализировали вместе с больными, имеющими дефект наследственного происхождения.

Соотношение различных типов потомства в браках анализировали статистически. Браки между непораженными дали значимо меньшую оценку сегрегационного отношения p , чем ожидаемое при рецессивном наследовании значение 0,25. Как показал дальнейший анализ, эта более низкая оценка является следствием примеси спорадических случаев. Ограничение статистического анализа сибствами по крайней мере с двумя пораженными детьми или детьми из близкородственных браков дает оценки, согласующиеся с ожидаемыми при аутосомно-рецессивном наследовании. Была оценена доля спорадических случаев во всех сибствах только с одним пораженным ребенком и непораженными родителями. Оказалось, что многие из этих спорадических случаев, очевидно, имеют ненаследственное происхождение, подтверждая клинический опыт, свидетельствующий о роли экзогенных факторов. Однако некоторые из них могут быть следствием доминантных мутаций, особенно потому, что браки глухонемых с непораженными или друг с другом приводили к существенно меньшему количеству случаев, которые наилучшим образом соответствуют критерию доминантного наследования.

Внутри аутосомно-рецессивной группы генетическая гетерогенность подтверждалась тем, что в большинстве браков двух пораженных дети имели нормальный слух. В пользу этого вывода говорило наличие относительно большого числа близкородственных браков среди непораженных родителей глухонемых. По нашему мнению, никаких других выводов из этого исследования сделать нельзя.

Почему так подробно обсуждался этот пример? Чтобы показать, что сегрегационный анализ, использующий рекомендуемые здесь методы, может быть проведен самим исследователем. На регистрацию и обследование семей, как правило, он тратит много месяцев и даже лет. Важно отвести

необходимое время и на статистический анализ. Проведение его исследователем, собравшим данные, дает одно большое преимущество. Каждый шаг такого анализа можно оценивать в свете уже собранной информации, клинических результатов и предварительного знания популяции. Никто не «чувствует» данные лучше, чем тот, кто их собирал. Следовательно, для критического осмысления материала больше всего подходят те исследователи, которые его собирали. Конечно, здесь необходим совет статистически образованного коллеги. Сбор материала должен планироваться и проводиться в соответствии с хорошо определенными строгими правилами, от которых нельзя отступать в ходе исследования.

Большинство статистических ошибок в генетике человека и вообще в науках о жизни вызваны не тем, что статистические методы неадекватны сами по себе, а тем, что эти методы неправильно используются. Нужно подходить критически к взаимоотношению между сбором материала и его анализом.

Данные по глухонемоте были подвергнуты статистической обработке с использованием сложных методов. Из этого анализа сделаны выводы, касающиеся многих параметров, например частоты доминантных и рецессивных мутаций, количества вовлеченных рецессивных генов. Мы считаем полученные выводы недостаточно обоснованными.

Та же группа исследователей предлагает пакет программ для «сегрегационного анализа», включая оценивание частот, разграничение типов наследования, оценивание числа рецессивных генов и уровня мутаций [800]. Конечно, хорошо иметь данные, проанализированные статистически безупречным способом. Однако необходимо осознавать неизбежные изъяны своего материала и не считать компьютерный анализ панацеей от всех бед.

Генетическая гетерогенность глухонемоты. С момента публикации исследования Стевенсона и Чизмена была проведена большая работа по изучению этого признака. В ходе ее подтвердилась генетическая гетерогенность и существование доминант-

ных типов. Несколько наследственных типов удастся теперь идентифицировать на основе клинических и биохимически распознаваемых симптомов [825; 669]. Развитие слуха у человека - сложный процесс, в нем участвует множество генов. Нарушение в любом из них может привести к глухоте.

Поправка на смещения вследствие регистрации в семьях по крайней мере с двумя сибствами и с разными типами пробандов. Часто обследуются семьи, которые содержат более одного сибства. Кроме того, могут существовать разные типы пробандов. Например, семьи с реципрокными транслокациями могут быть зарегистрированы через носителя несбалансированной транслокации, в большинстве случаев ребенка с множественными уродствами. Пробанд может быть носителем сбалансированной транслокации, он может быть зарегистрирован в ходе хромосомного скрининга, такого, например, который проводится во взрослых нормальных популяциях, в популяциях новорожденных, среди лиц с задержкой умственного развития, среди любых индивидов, обладающих определенными уродствами, или при изучении спонтанных абортот. Семьи, зарегистрированные по спонтанным абортам, будут исследованы корректно, только если произошло по крайней мере два аборта. Кроме того, результаты будут зависеть от того, основывался ли анализ на данных одного автора или они получены в ходе совместного исследования. Последний случай предпочтителен, поскольку существует меньшая опасность комбинации «интересных случаев». Шафер [501a] в своем исследовании по сегрегации транслокаций обсуждал эти проблемы и высказал предложение относительно поправок для наиболее важных смещений.

При сборе семейных данных обязательно должен определяться тип регистрации. Большинство опубликованных случаев обычно зарегистрировано через ребенка с несбалансированной транслокацией. На первый взгляд, по-видимому, подходит статистическая коррекция в соответствии с моделью единичного отбора ($k = 0$) в сибстве этого ребенка-пробанда. Можно

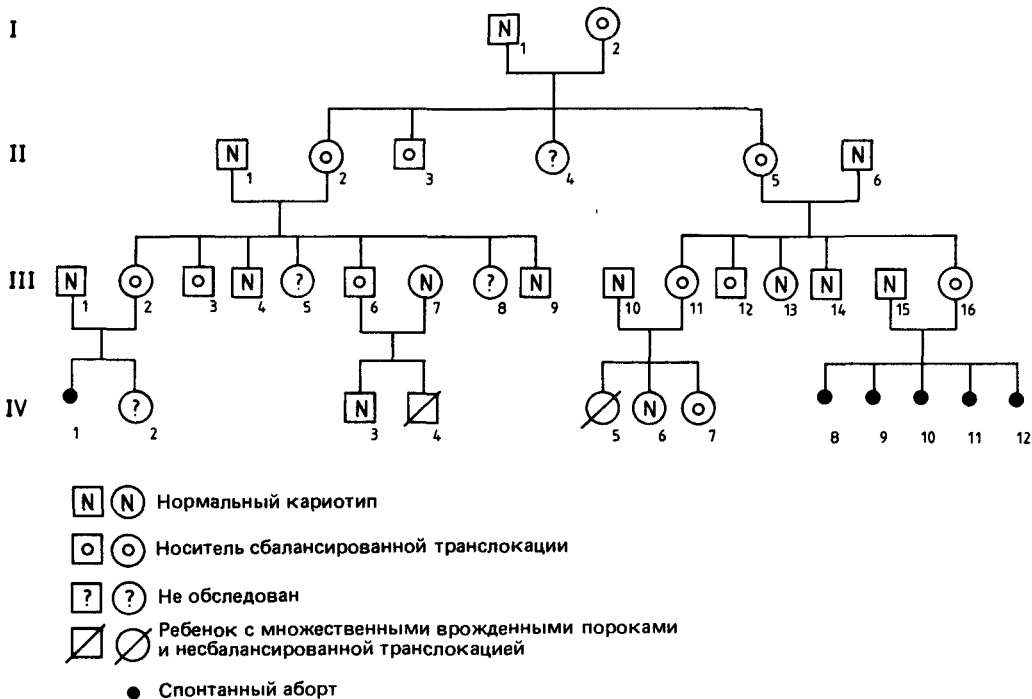


Рис. П.3.1. Модельная родословная с транслокациями. Анализ приведен в табл. П.3.7 [501a].

спорить о том, что регистрация таких семей зависит от клинического статуса других родственников, поэтому разумно повторить вычисления, используя модель усеченного отбора. Истинное сегрегационное отношение может оказаться ближе к результату, полученному на основе модели единичного отбора. Однако это справедливо только в том случае, если анализ основывается на семьях, зарегистрированных через клинически пораженного индивида. В будущем все больше и больше семейных исследований будут включать длительное и полное наблюдение всех новорожденных с врожденными пороками в целой популяции, как это уже делается, например, в Венгрии [616; 617]. В таких случаях адекватна модель усеченного отбора.

По-видимому, эти родословные будут состоять по крайней мере из двух sibств и характеризоваться наличием дополнительных (вторичных или даже третичных) пробандов. Все индивиды, побудившие исследователя расширить свои изыскания и обследовать другие поколения или sibства, должны рассматриваться в

качестве пробандов. Объясним это на примере модельной родословной (рис. П.3.1, табл. П.3.7 [501a]).

Семья зарегистрирована через носительницу 111,16. Она была кариотипирована, поскольку страдала невынашиванием беременности. Процедуру кариотипирования обычно проводят для женщин, у которых произошло два спонтанных аборта; два абортуса рассматриваются в качестве пробандов среди ее детей и исключаются из процедуры вычисления риска для абортусов. 111,16 является «вторичным пробандом». Кроме того, если бы ее мать (11,5) имела нормальный кариотип, то 111,16 можно было бы считать носительницей транслокации de novo и sibство, к которому принадлежит 11,5, не нужно было бы обследовать. Следовательно, 11,5 является другим вторичным пробандом и должна быть исключена из процедуры вычисления риска для ее sibства. 11,4 не была кариотипирована. Поскольку у нее нет детей, то неизвестно, является ли она носителем или нет. Следовательно, и ее следует исключить из процедуры вычисления риска. Будучи сестрой пробанда, 11,11 должна быть обследована в любом случае, независимо от наличия детей. Следовательно, она не учитывается в качестве пробанда и должна быть

Таблица П.3.7. Данные для вычисления риска в семьях (см. рис. П.3.1)

Сибство, для которого вычисляется риск	Число детей (включая пробандов и неклассифицированных лиц)	Пробанды	Несбалансированные случаи	Носители сбалансированных транслокаций	Аборты	Норма
II, 2-5	2	1	0	2	0	0
III, 2-9	5	0	0	3	0	2
III, 11-16	5	1	0	3	0	2
IV, 1,2	1	0	0	0	1	0
IV, 3,4	2	0	1	0	0	1
IV, 5-7	3	0	1	1	0	1
IV, 8-12	3	2	0	0	3	0

учтена в процедуре вычисления риска для детей носителей транслокации. У нее трое детей, которых необходимо обследовать в любом случае, независимо от их фенотипов. Следовательно, поправка не нужна: они могут быть включены в процедуру вычисления риска.

Следует тщательно провести следующий этап анализа. Поскольку представителей II поколения обследовали в любом случае, 11,5 является единственным пробандом в этом поколении, а всех других сибсов можно использовать в процедуре вычисления риска (исключая, конечно, 11,4). Кроме того, сибства 111,2, .9, IV, 1,2 и IV,3,4 были зарегистрированы через пораженного родителя, поэтому коррекция не нужна. Однако если, например, сибство IV,3,4 было обследовано лишь потому, что 111,11 сообщила исследователю, что у ее двоюродного брата тоже есть ребенок с врожденными пороками (и если это сибство иначе не было бы обследовано), то ребенок IV,4 с несбалансированной транслокацией является (третичным) пробандом и должен быть исключен из процедуры оценивания риска. Этот пример показывает, насколько важно точное и полное описание процесса регистрации. Далее предполагается, что сибства в левой части рис. П.3.1 на самом деле зарегистрированы через пораженного родителя. Результат приведен в табл. П.3.7. Получены следующие оценки риска:

- а) для больных с несбалансированной транслокацией 2/21,
- б) для абортусов 4/21,

в) для носителей сбалансированных транслокаций 9/21,

г) для нормальных детей 6/21.

Для получения этих оценок были просто объединены единичные случаи из всех сибств (= предварительное накопление). Эту процедуру можно подвергнуть критике на том основании, что сибства большего размера имеют намного больший вес, чем сибства меньшего размера. Можно, конечно, получить оценки риска для каждого сибства отдельно, а уже затем их объединить (= последующее накопление). Однако большинство исследований по транслокациям было выполнено с использованием предварительного накопления. Эта процедура оказывается оправданной, если сибства принадлежат родословным большего размера, поскольку можно предполагать, что в такой родословной реальные риски будут одинаковыми во всех сибствах. С другой стороны, такие вычисления риска необходимо провести отдельно 1) для семей, которые были зарегистрированы через абортусов и 2) которые были зарегистрированы через носителей сбалансированных транслокаций, поскольку лишь у некоторых из обладателей несбалансированных транслокаций могут родиться дети также с несбалансированными транслокациями (лишь немногие зиготы с несбалансированной транслокацией способны развиваться). По существу те же правила вычисления риска следует применить к большим родословным с аутосомно-доминантными или Х-сцепленными болезнями.

Приложение 4

Мультифакториальное наследование и главные гены

Анализ сегрегационных отношений в их непосредственном выражении возможен в случае качественно различимых фенотипов (разд. 3.6.1.3), поскольку в этом случае простой менделевский тип наследования можно предположить и обосновать четко распознаваемыми фенотипами. Однако для многих признаков человека такой анализ еще невозможен. Их наследование необходимо моделировать с помощью биометрического анализа количественных признаков (разд. 3.6.1.4). К ним относятся такие нормальные признаки, как рост и IQ, а также физиологические и биохимические характеристики, такие, как уровень холестерина в сыворотке. В эту же категорию признаков включают большинство широко распространенных болезней. Некоторые подходы к анализу количественных признаков описаны в разд. 3.6.1. Было дано обоснование концепции наследуемости и предложены стратегии пошагового анализа в соответствии с моделью мультифакториального наследования с пороговым проявлением или без такового. Среди этих стратегий мы обсуждали поиск фенотипических подклассов, а также анализ физиологических маркеров или ассоциаций с различными системами генетического полиморфизма.

В последние годы несколько авторов предложили статистические методы более строгого тестирования мультифакториальной модели против моногенной и идентификации эффектов главных генов на мультифакториальном фоне [139; 140; 646; 647]. В общем случае эти методы включают два этапа. Сначала формулируются предположения относительно типа наследования изучаемого признака, а затем на основе этих предположений рассчитываются частота (для альтернативно распределенных признаков) или распределение (для непрерывно распределенных признаков) в кон-

кретных группах родственников. Так создается предварительная «модель» конкретного типа наследования. Потом с помощью статистических методов проверяется соответствие выборки эмпирических данных и значений, получаемых на основе построенной модели. Следовательно, этот подход к анализу принципиально не отличается от описанных в разд. 3.3.3 и 3.3.4 для тестирования соответствия семейных данных простому менделевскому типу наследования. Иногда формулируют несколько альтернативных моделей, а затем сравнивают их с реальными данными.

Модели нельзя сконструировать без упрощающих допущений. Это неизбежно и не влечет серьезных последствий при условии, что все допущения четко сформулированы. Важно понимать, что, если набор данных соответствует ожидаемым значениям, вытекающим из определенной модели, это еще не доказывает, что построенная модель адекватно описывает реальную ситуацию. Должны быть исключены все другие возможные модели. Очень часто такое исключение оказывается невозможным для моделей, типичных в генетике человека, например, когда Мультифакториальное наследование тестируется против аутосомнодоминантного наследования с неполной пенетрантностью. Генетики, которые обычно работают с простыми менделевскими моделями, «избалованы»: имеется лишь ограниченное число ситуаций, хорошо имитирующих моногенный тип наследования без дополнительных предположений. Как правило, в этих случаях они находятся на твердой основе надежных фактов. Однако при использовании мультифакториальных моделей дело обстоит иначе.

Ниже мы будем сравнивать две модели, которые имеют практическое значение для анализа генетической предрасположенно-

сти широко распространенных заболеваний: мультифакториальная модель с порогом и модель простого доминантного типа наследования с неполной пенетрантностью. Мы будем следовать в основном анализу, проведенному Крюгером [746], поскольку этот автор четко изложил предположения и упрощения модели. О некоторых других, сходных подходах мы упомянем лишь кратко (детальное обсуждение было проведено в разд 3.6.2.2).

Простой диаллельный тип наследования с неполной пенетрантностью. Пусть пенетрантности генотипов AA и Aa будут w_1 и w_2 соответственно, а индивиды с генотипом aa всегда здоровы. Тогда частота признака в популяции равна

$$P = p^2 w_1 + 2pq w_2 = p^2 (w_1 - 2w_2) + 2pw_2$$

(p - частота аллеля A). Реалистическим упрощением этой модели для практических ситуаций будет предположение $w_1 = 1$ (полная пенетрантность гомозигот AA).

Мультифакториальное наследование с пороговым эффектом. Обозначим через x фенотипическое значение подверженности заболеванию [654]. Это значение можно разбить на две компоненты, как показано в разд. 3.6.1. Предполагается, что средовое значение E не коррелирует с генотипическим значением G :

$$V_x = V_G + V_E$$

и что генотипическое значение не содержит эпистатическую компоненту. G представляет собой сумму вкладов независимо действующих генов, и его распределение в популяции стремится к нормальному при увеличении их числа. Логично предположить, что G нормально распределено в популяции и что средовое отклонение E имеет нормальное распределение. При этих условиях фенотипическое значение x также будет распределено нормально.

Поскольку подверженность является гипотетической переменной, ее можно определить так, чтобы x , G и E имели среднюю 0, а фенотипическое значение x имело дисперсию 1. Тогда порог однозначно опреде-

ляется популяционной частотой P , как та точка, которая делит стандартизованное нормальное распределение (нормальное распределение со средней 0 и дисперсией 1) на две части с частотами $1 - P$ и P . Рассмотрим двух родственников определенной степени родства, выбранных из популяции случайным образом. Пара их подверженностей (x_1, x_2) является случайной величиной, которая имеет двумерное нормальное распределение. Когда задан коэффициент корреляции двух подверженностей r_{x_1, x_2} , это распределение полностью определено, и можно вычислить вероятность того, что какой-то один или оба родственника поражены. При описанных выше условиях коэффициенты фенотипической, генотипической и средовой корреляций подверженностей двух родственников связаны соотношением [488]:

$$r_{x_1 x_2} = r_{G_1 G_2} H^2 + r_{E_1 E_2} E^2,$$

где $H^2 = V_G/V_x = V_G$ - наследуемость (в широком смысле) и $E^2 = 1 - H^2 = V_E$. В большинстве случаев корреляцию между средовыми компонентами E_1 и E_2 двух родственников нельзя определить, поэтому предположим, что она равна 0. Кроме того, будет исследоваться только специальный случай $H^2 = h^2$ (т. е. $V_G = V_A$) в соответствии с опытом количественной генетики, согласно которому неаддитивная компонента H^2 — h^2 обычно очень мала. Тогда справедливо следующее уравнение:

$$r_{x_1 x_2} = r h^2,$$

где $r = r_{G_1 G_2}$ имеет фиксированное значение, зависящее только от типа родства, а модель зависит только от параметров h^2 и P . Дополнительное рассмотрение средовой компоненты E (что эквивалентно $h^2 < 1$) опровергает нереалистическое предположение о четком пороге. Он заменяется «пороговой областью», ширина которой задается с помощью V_E . Предполагают, что внутри этой пороговой области вероятность проявления заболевания непрерывно увеличивается от 0 до 1.

Сравнение моногенной и мультифакториальной моделей. Ниже мы сравним эти модели для ряда значений популяционной ча-

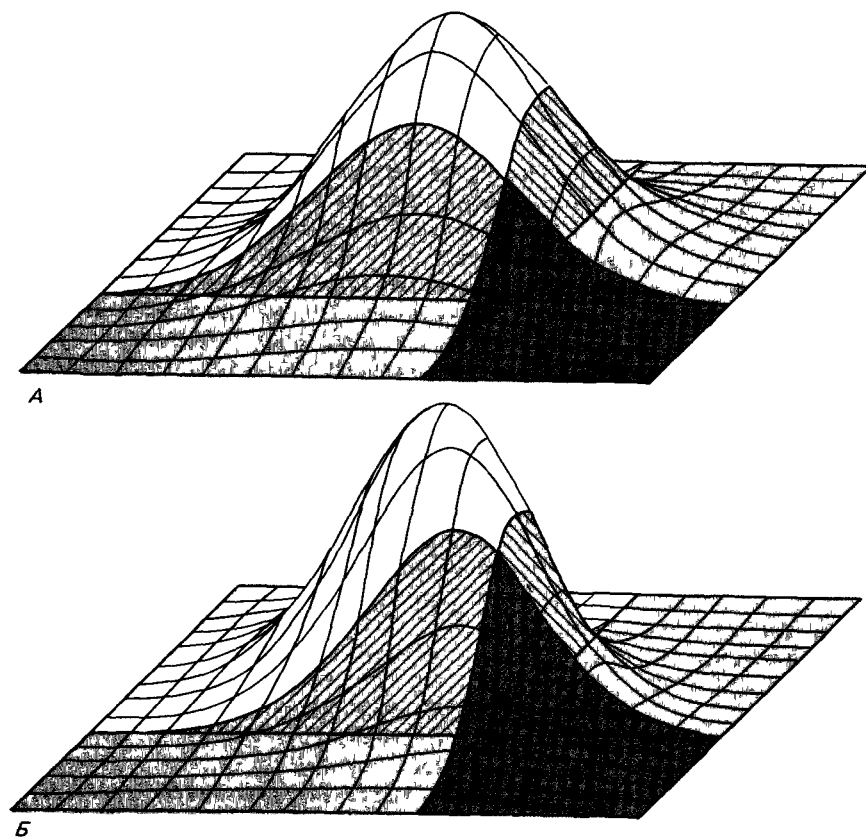


Рис. П.4.1. Поверхность двумерного нормального распределения подверженностей заболеванию двух индивидов. Два порога обозначены штриховыми плоскостями. Темные закрашенные области в переднем правом углу указывают вероятность Q того, что оба индивида поражены. А Два неродственных индивида в панмиксной

стоты P , для ряда значений пенетрантностей w в диаллельной модели и для различных предположений, касающихся h^2 , в мультифакториальной модели. Для диаллельной модели вычисление проводят непосредственно, когда предполагается, что регистрация проводилась в соответствии с единичным отбором (разд. 3.3). В случае мультифакториальной модели $r = h^2/2$ для родителей, сибсов и детей, $r = h^2$ для монозиготных близнецов. Исходя из этого и используя двумерное нормальное распределение подверженностей двух родственников I_1 и I_2 , можно получить условную вероятность Q того, что I_2 поражен, если поражен

популяции B . Два родственника первой степени родства. Интенсивно окрашенная область намного больше, чем на A , что указывает на возрастание риска для родственника быть пораженным, если пробанд страдает тем же заболеванием.

I_1 , Q равно отношению вероятности того, что оба родственника поражены, к вероятности P_1 , что поражен I_1 . Q соответствует темно-серой области под поверхностью плотности нормального распределения на рис. П.4.1, тогда как области, имеющие светло-серый цвет, соответствуют вероятностям событий. I_1 поражен, I_2 нормальный и I_1 нормальный, I_2 поражен. На рис. П.4.1, А представлен случай двух неродственных индивидов. Риск каждого из них не зависит от риска другого: $Q = P$. Это находит свое отражение в центральной симметрии поверхности плотности распределения. На рис. П.4.1, Б показано совмест-

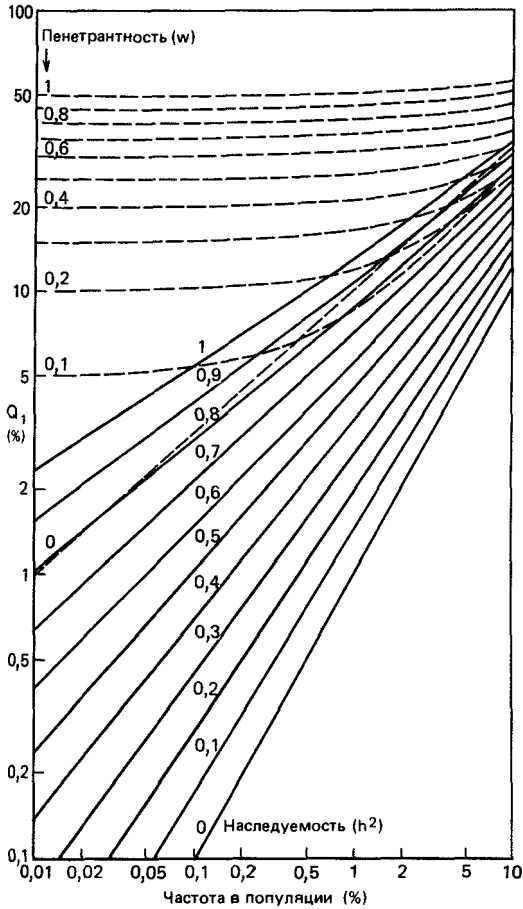


Рис. П.4.2. Частота признака среди детей (или родителей) пробандов (Q_1) в диаллельной (штриховые линии) и мультифакториальной (сплошные линии) моделях [746].

ное распределение подверженностей для родственников первой степени родства. В этом случае предполагается, что $h^2 = 1$ (и таким образом $r = 1/2$). Следствием этого является тот факт, что поражение I_1 увеличивает риск быть пораженным для родственника I_2 : $Q > P$. Объемы закрашенных участков под поверхностью плотности распределения можно вычислить с помощью численного интегрирования, на чем подробно мы останавливаться не будем (тетракорические функции Пирсона, которые используются некоторыми авторами, обладают недостатками. Обсуждение этой проблемы см. в [746]).

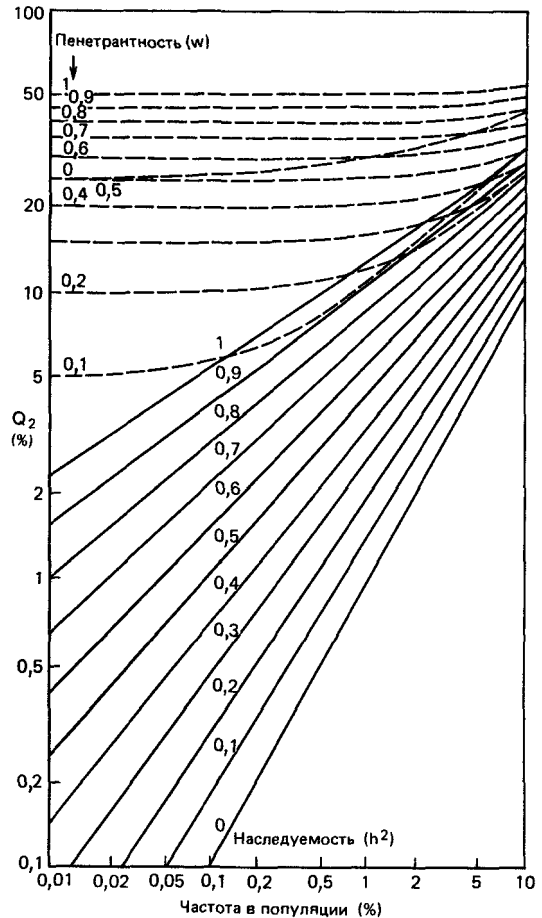


Рис. П.4.3. Частота признака среди sibсов пробандов (Q_2) в диаллельной (штриховые линии) и мультифакториальной (сплошные линии) моделях [746].

На рис. П.4.2 и П.4.3 приведены результаты сравнения моделей. Используются следующие обозначения: Q_1 - частота признака у детей или родителей пробандов, Q_2 - частота среди sibсов или дизиготных близнецов пробандов, Q_3 - частота среди монозиготных близнецов пробандов, $Q_{1,1}$ - частота среди sibсов пробандов с двумя здоровыми родителями, $Q_{2,1}$ - частота среди sibсов пробандов, один из родителей которых поражен, $Q_{2,2}$ - частота среди sibсов пробандов, оба родителя которых поражены.

Диаграммы на рис. П.4.2 и П.4.3 очень просты. Они демонстрируют частоты в

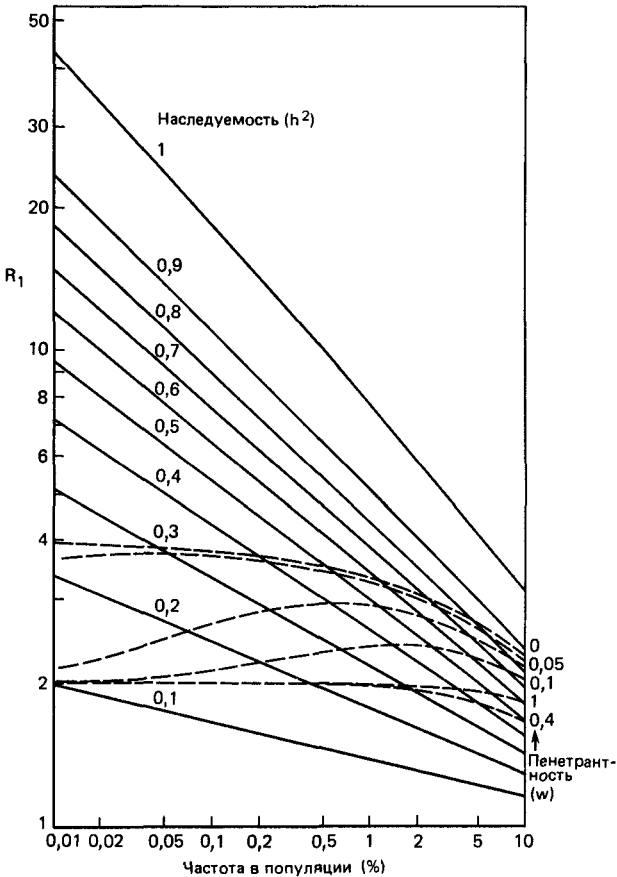


Рис. П.4.4. Частота признака среди монозиготных и дизиготных близнецов ($R_1 = Q_3/Q_2$) в диаллельной (штриховые линии) и мультифакториальной (сплошные линии) моделях [746].

двух моделях для детей (или родителей) и для sibсов безотносительно к типам брака родителей. Кривые обнаруживают определенное перекрытие для высокой частоты P (частота = 0,2-0,5% и выше) между доминантным наследованием с низкой пенетрантностью и мультифакториальным наследованием с высокой наследуемостью. С другой стороны, разделение двух моделей наследования признака с низкой частотой очень хорошее. Для монозиготных близнецов (на рисунке не показано) мультифакториальная модель всюду может имитировать поведение диаллельной модели. Однако противоположное, т.е. имитирование поведения мультифакториальной модели с помощью диаллельной, возможно только при высоких значениях h^2 , но не при низких.

Следовательно, имитирование возможно не только отдельно для монозиготных и дизиготных близнецов, но и одновременно на обеих выборках. Для исследования этой проблемы изучалось отношение

$$R_1 = \frac{Q_3}{Q_2}$$

частот среди МЗ и ДЗ близнецов (рис. П.4.4). И в этом случае не всякая мультифакториальная модель имитируется, но модели с высокими наследуемостями можно дифференцировать от моногенной модели. Для последней верхний предел R_1 (для разных значений пенетрантностей) монотонно стремится к 4, когда популяционная частота приближается к 0 (и практически равен 4 для $P < 0,01\%$). Это подтвержда-

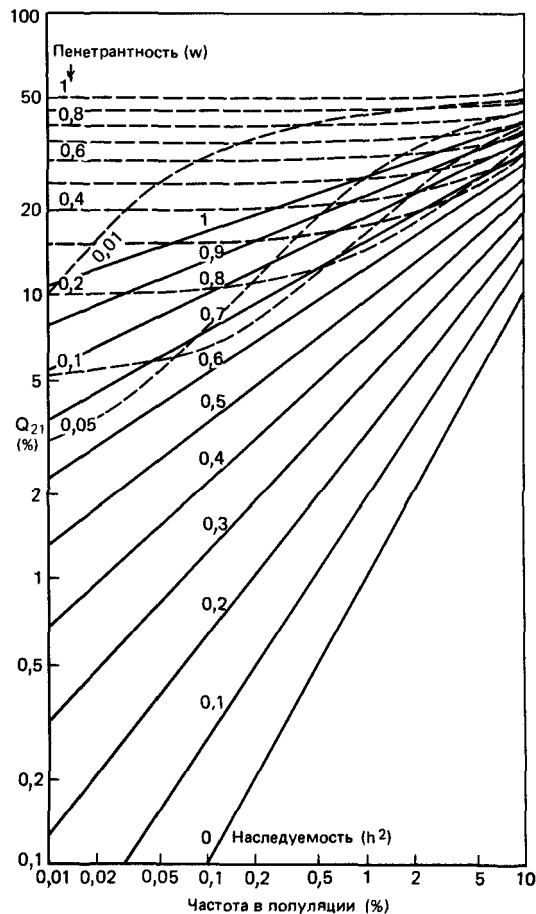
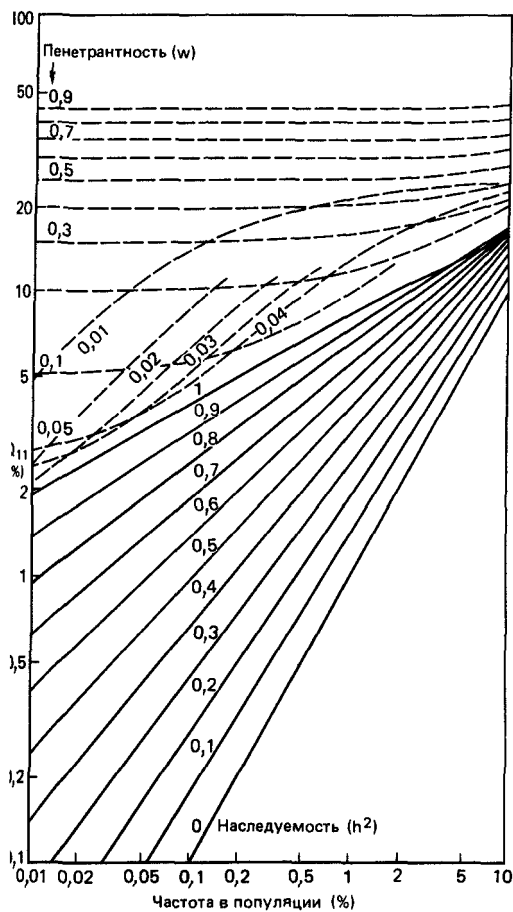


Рис. П.4.5. Частота признака среди sibсов пробандов в браках здоровый x здоровый ($Q_{1,1}$) в параллельной (штриховые линии) и мультифакториальной (сплошные линии) моделях [746].

ет близнецовый критерий Пенроуза [837]: если конкордантность монозиготных близнецов более чем в четыре раза превышает конкордантность дизиготных близнецов, то однолокусную модель можно исключить в пользу мультифакториальной. С другой стороны, значение $R_I < 4$ не исключает мультифакториальную модель.

На рис. П.4.5-П.4.7 показаны частоты $Q_{1,1}$, $Q_{2,1}$ и $Q_{2,2}$ среди sibсов и родителей ря типов брака непораженный x непораженный, пораженный x непораженный, пораженный x пораженный. В семьях с двумя непораженными родителями нет перекры-

Рис. П.4.6. Частота признака среди sibсов пробандов в браках пораженный x здоровый ($Q_{2,1}$) в параллельной (штриховые линии) и мультифакториальной (сплошные линии) моделях [746].

вания в частотах $Q_{1,1}$. Частоты для мультифакториального наследования даже с высокими наследуемостями ниже, чем при доминировании с неполной пенетрантностью, даже когда пенетрантность очень низка. С другой стороны, для $Q_{2,1}$ (рис. П.4.6) имеется значительное перекрытие: в семьях с одним пораженным родителем мультифакториальную модель можно отличить от моногенной только при очень низкой наследуемости. Частота $Q_{2,2}$ (тип брака плюс x плюс) обнаруживает принципиально те же цифры.

До сих пор в анализе мы пренебрегали

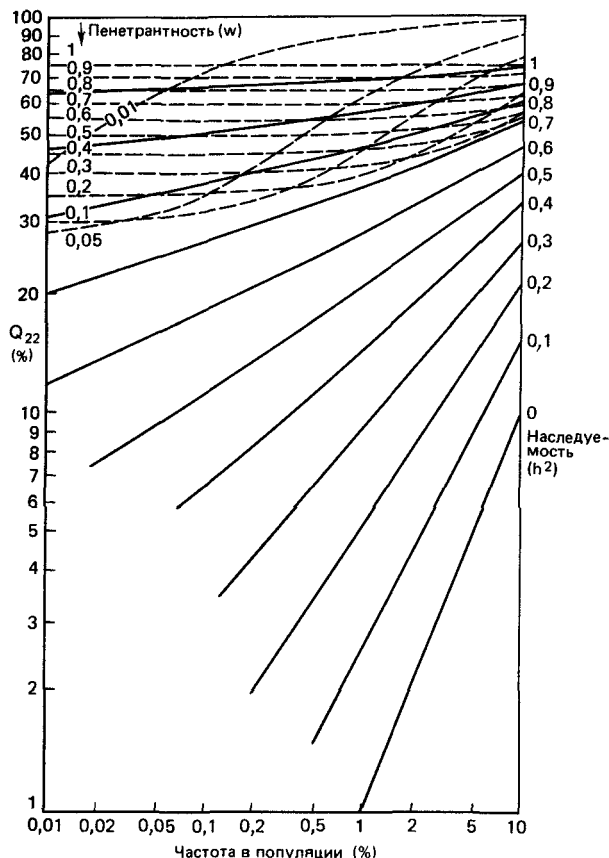


Рис. П.4.7. Частота признака среди сибсов пробандов в браках пораженный χ пораженный (62,2) в диаллельной (штриховые линии) и мультифакториальной (сплошные линии) моделях [746].

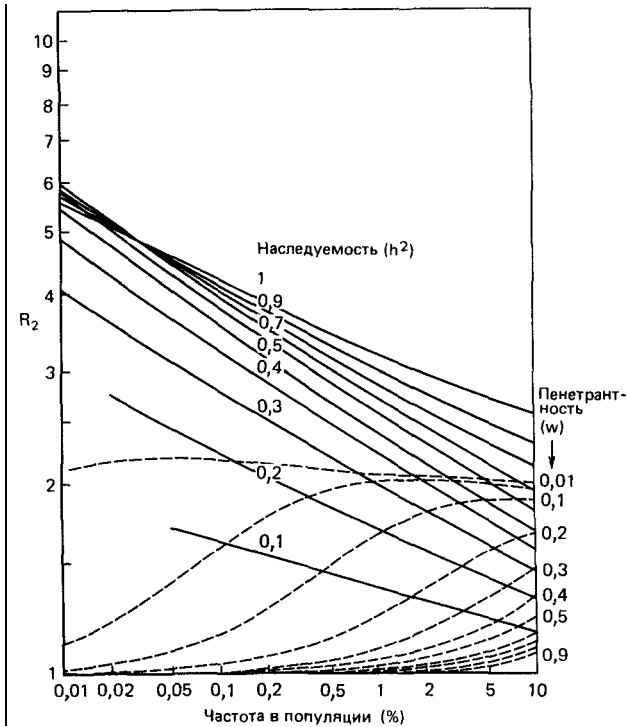
эффектами доминирования. Все исследования мультифакториальной модели были проведены в предположении $h^2 = h^2$. Однако было показано, что влияние эффектов доминирования принципиально сходно с влиянием средовых эффектов (т. е. понижение h^2).

В общем, области всегда перекрываются. Учитывая тот факт, что мультифакториальная модель является абстракцией и что данные, обычно имеющиеся для такого анализа, подвержены выборочным ошибкам, эти результаты не следует считать вполне удовлетворительными. В качестве критерия, который бы лучше дискриминировал обсуждаемые модели, предлагалось отношение

$$R_2 = \frac{Q_{2,1}}{Q_{1,1}},$$

т.е. отношение ожидаемой частоты среди детей одного пораженного родителя ($Q_{2,1}$) к ожидаемой частоте среди детей двух непораженных родителей ($Q_{1,1}$). Но как показывает рис. П.4.8, для высокой частоты P перекрывание все еще ощутимо, хотя для более низких P разделение действительно намного лучше. Мультифакториальную модель можно отличить от моногенной, если $R_2 \geq 2,5$. Если частота среди сибсов пробандов в браке с одним пораженным родителем в 2,5 раза выше, чем среди сибсов с двумя непораженными родителями, то вряд ли следует считать адекватной диаллельную модель. Этот критерий можно сравнить с близнецовым критерием Пенроуза [837]: здесь, как и в ситуации с $R_2 < 2,5$, также возможен неопределенный вывод, если $R_1 < 4$. Интересно, что оба критерия, которые были установлены в

Рис. П.4.8. Отношение частот среди сибсов пробандов в браках пораженный х здоровый и здоровый х здоровый ($R_2 = Q_{2,1}/Q_{1,1}$) в диаллельной (штриховые линии) и мультифакториальной (сплошные линии) моделях [746].



основном на интуитивной основе, совместимы при анализе.

Важным параметром является наследуемость h^2 . Ее следует оценить прежде всего. На практике это можно сделать двумя независимыми способами: используя уровни конкордантности МЗ близнецов или сравнивая частоту Q среди родственников пробандов с популяционной частотой P . Первый метод дает H^2 , а не h^2 , но можно надеяться, что разность незначительна. Этот аспект обсуждается в разд. 3.8 и приложении 6. Второй метод зависит от свойств мультифакториальной модели, которые не всегда реалистичны и контролируемы.

Фолконер [654; 655] предложил принцип, который формально аналогичен проведению селекционного эксперимента в количественной генетике. Пусть G будет средней подверженностью в популяции, A — средней подверженностью пораженных, R — средней подверженностью родственников (данной степени родства) пораженных. Тогда отношение разностей $R - G$ («ответ»)

и $A - G$ («селекционный дифференциал») равно коэффициенту регрессии b подверженности родственников на подверженность пробандов

$$b = \frac{R - G}{A - G}.$$

При указанных выше предположениях о подверженности (нормальное распределение со средней 0 и дисперсией 1) левая часть равна коэффициенту корреляции подверженностей

$$b = r = h^2,$$

совпадающему с коэффициентом родства (например, $b = 1/2$ для родственников первой степени родства). Знаменатель правой части можно вычислить из (стандартного) нормального распределения, используя расстояние между популяционной средней и пороговым значением, соответствующим популяционной частоте P признака. Фолконер предложил получать значение числителя как разность между пороговым зна-

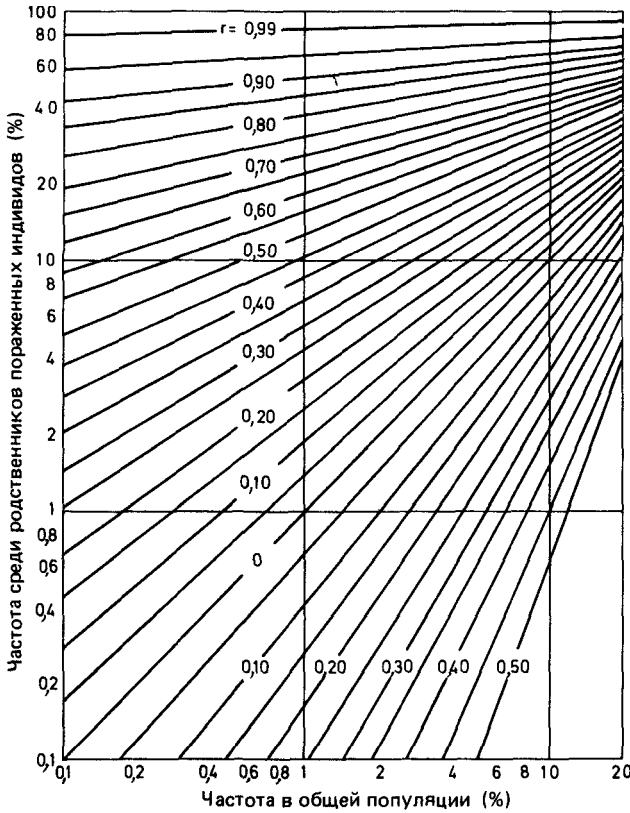


Рис. П.4.9.. Таблица для получения оценки h^2 из частоты (в %) признака в общей популяции и среди родственников пробандов первой степени родства. Например, если частота заболевания составляет 0,2% в общей популяции и 4% среди детей пробандов, то это соответствует коэффициенту корреляции $r = 0,40$, и поскольку $h^2 =$

чением, соответствующим частоте Q признака среди родственников, и пороговым значением для популяции. Улучшенная номограмма (рис. П.4.9) с коэффициентом корреляции r подверженностей пробанда и родственника вместо h^2 была опубликована Смитом [880]. Эта номограмма охватывает также отрицательные значения h^2 (ниже и справа от нулевой линии на рис. П.4.9). Отрицательные значения биологически бессмысленны, но, будучи следствием малого объема выборки, могут использоваться в случае объединения нескольких выборок для получения обобщенной оценки.

$= 2 \times r$, то наследуемость $h^2 = 0,8$. Обычно применяется формула $h^2 = r/R$. Здесь R - мера родства, которую можно получить из формул для h^2 в разд. 3.6.1.5. Например, $R=1/2$ для родственников первой степени родства, $R = 1/4$ для родственников второй степени родства и $R = 1$ для МЗ близнецов [875a].

Сравнение значений, ожидаемых на основе этих моделей, с наборами реальных данных. Номограммы на рис. П.4.1-П.4.8 можно использовать для сравнения реальных семейных и близнецовых данных с ожидаемыми на основе двух моделей. Часто такое оценивание несет на себе интуитивный отпечаток того, какая модель рассматривается априори как более близкая к истине. Заметим, что сравнения неэффективны, если проводятся отдельно для родственников разных степеней родства: даже если каждое из них не позволяет отвергнуть какую-либо одну из двух моделей, то на основании общей картины частот среди родственников разной степени родства иногда все же можно отдать предпочтение одной из альтернатив. Кроме того, до сих пор молчаливо предполагалось, что популяционная часто-

известна. Однако это почти всегда не так: правило, p нужно оценить из популяционной борки. На практике оценивание p , которое необходимо для определения величины h^2 , например используя табл. П.4.9, часто бывает некой проблемой. Если можно, то оценки p должны быть получены для тех же популяций, в которых регистрируются семьи для анализа, поскольку многие мультифакториальные признаки, такие, как врожденные пороки или широко распространенные заболевания, обнаруживают высокую межпопуляционную вариабельность.

Метод, позволяющий сравнивать общую частоту наблюдаемых частот с модельными, основывается на принципе максимального правдоподобия. Мы опишем его, сравнивая две ожидаемые нами модели. Частоты изучаемого признака для разных категорий родственников пробандов назовем $Q_1, Q_2, Q_3, \dots, Q_u$ (в нашем случае $u = 6$). Для каждой частоты Q_i ($i = 1, \dots, u$) берется реальное значение $\hat{Q}_i = k_i/n_i$, определяемое из выборки n_i родственников определенной степени родства, k_i из которых поражены изучаемым заболеванием. Кроме того, из исследования популяционной выборки n_0 индивидов может быть известно наблюдаемое значение частоты в общей популяции $Q_0 = k_0/n_0$ для оценивания P . Если предположить, что выборки для распределения Q_i содержат для каждого пробанда только одного родственника определенной степени родства, то вероятность всех этих наблюдаемых значений вместе дается формулой

$$= \prod_{i=0}^u \left(\frac{n_i}{n_k} \right) Q_i^{k_i} (1 - Q_i)^{n_i - k_i} \quad (\text{П.4.1})$$

где Q_i обозначает (неизвестное) ожидаемое значение «реальной» частоты в i -й категории родственников. Возвращаясь к двум описанным ранее моделям, можно сказать, что Q_i представляет собой функцию параметров либо простой доминантной модели с неполной пенетрантностью, либо мультифакториальной модели с порогом (параметры: $\tau_1 = P$, $\tau_2 = w$ — пенетрантность в однолокусной модели; $\tau_1 = P$, $\tau_2 = h^2$ — в мультифакториальной модели). В этом случае уравнение становится функцией правдоподобия наблюдаемых значений $\hat{Q}_1, \dots, \hat{Q}_u$ в соответствии с гипотезой, что эмпирически найденные частоты среди различных категорий родственников определяются типом наследования, предполагаемым одной из этих двух моделей. Для каждой из них вычисляются два значения параметров τ_1 и τ_2 , для которых функция правдоподобия максимальна. Обозначим эти оценки максимального правдоподобия (МП-оценки) параметров τ_1 и τ_2 через $\hat{\tau}_1, \hat{\tau}_2$, а $\hat{Q}_i = Q_i(\hat{\tau}_1, \hat{\tau}_2)$ будут соответствующими МП-оценками Q_i ($\hat{Q}_0 = \hat{\tau}_1$). Эти оценки лучшие в

рамках конкретной модели. Теперь их нужно сравнить с действительно наблюдаемыми частотами. Точность, с которой модель описывает наблюдения, можно тестировать с помощью выражения

$$\chi^2 = \sum_{i=0}^u \frac{(k_i - n_i \hat{Q}_i)^2}{n_i \hat{Q}_i (1 - \hat{Q}_i)} = \sum_{i=0}^u \frac{(\hat{Q}_i - \hat{Q}_i)^2 n_i}{\hat{Q}_i (1 - \hat{Q}_i)} \quad (\text{П.4.2})$$

Когда справедлива нулевая гипотеза, т.е. когда распределение частот среди различных категорий родственников соответствует предполагаемому типу наследования, это выражение распределено приблизительно как χ^2 с $u - 1$ степенью свободы. Следовательно, если найденное значение выражения (П.4.2) больше табличного значения χ^2 , то нулевая гипотеза отвергается. Когда таким способом тестируются обе модели, то возможны четыре исхода:

- 1) нет различия между эмпирическими данными и какой-либо моделью: никакую модель нельзя исключить;
- 2) можно исключить только моногенную модель;
- 3) можно исключить только мультифакториальную модель;
- 4) исключаются обе модели.

Необходимо помнить, что даже альтернативы 2 и 3 не доказывают справедливость какой-либо одной из двух моделей. Одинаково хорошо эти данные можно объяснить многими другими моделями. На практике часто используется выражение

$$L = \sum_{i=0}^u [k_i \ln Q_i + (n_i - k_i) \ln (1 - Q_i)], \quad (\text{П.4.3})$$

которое равно (за исключением дополнительной константы, не зависящей от параметров модели) натуральному логарифму выражения в уравнении П.4.1. Кроме уравнения П.4.2 для тестирования вполне пригодна формула

$$\chi^2 = 2 \sum_{i=0}^u \left[k_i \ln \frac{\hat{Q}_i}{Q_i} + (n_i - k_i) \ln \frac{1 - \hat{Q}_i}{1 - Q_i} \right]. \quad (\text{П.4.4})$$

Мы не станем здесь описывать методы вычисления (они стандартны для математиков [746; 804]) МП-оценок параметров τ_1 и τ_2 , т.е. тех значений параметров, для которых функция логарифма правдоподобия (уравнение П.4.3) принимает максимальное значение.

Как мы поступаем на практике? Анализ широко распространенного заболевания — дело непростое и обычно требует помощи со стороны специалиста по статистической генетике. Иногда бывает трудно констатировать простые менделевские типы насле-

дования из-за высокой частоты признака и сниженной пенетрантности. Однако даже искушенный специалист часто оказывается не в состоянии отличить моногенный признак с низкой пенетрантностью от мультифакториального признака.

Существенное значение имеет тщательный анализ гетерогенности. В этой группе широко распространенных признаков за диагнозом одной болезни часто могут скрываться несколько заболеваний с разными генетическими и негенетическими причинами. Кроме того, часто имеет место генотип-средовое взаимодействие, которое трудно оценить. Передачу признака в очень большой моногенной родословной можно легко разъяснить генетически, но результаты, полученные для этой группы родственников, могут оказаться неприменимыми к другим индивидам и их семьям. Прежде чем проводить генетический анализ, необходимо стандартизовать данные по возрасту начала, полу и другим факторам. Как правило, наиболее эффективным оказывается сравнение данных исследователя с различными генетическими моделями. Для большого числа моделей разработаны компьютерные программы. С их помощью можно определить соответствие реальных данных тому или иному типу наследования. Среди наиболее распространенных моделей – простое доминантное наследование, рецессивное наследование, полигенное наследование, полигенное наследование в комбинации с главным геном, негенетическая семейная агрегация. Однако даже при столь «исчерпывающей» обработке данных необходимо проявлять осторожность и не спешить с окончательными выводами.

Иногда незначительные изменения данных существенно их меняют. Вот почему надо с опаской относиться к принятию модели одного гена на основе такого анализа. С другой стороны, неудача при поиске моногенного наследования не обязательно означает, что нет главного гена. Важно, чтобы исследователь был осведомлен о биологическом, биохимическом и патофизиологическом фоне изучаемого заболевания. Применение новейших методов лабораторных исследований дает возможность выявить гетерогенность и приблизиться в познании конкретной патологии к генному уровню. Это намного более эффективно, чем использовать «фенотипические» диагнозы, которые на самом деле скрывают гетерогенность. Конечно, для многих болезней мы в настоящий момент можем удовлетвориться только этим. В общем случае наше проникновение в суть генетического механизма передачи таких болезней (например, шизофрении) будет полным, хотя на основе других факторов мы можем быть убеждены, что ключевую роль в их этиологии играют именно генетические факторы. Во всех случаях необходимы совместные усилия генетиков, статистиков и специалистов по изучаемой болезни.

Тестирование различных генетических моделей было проведено для ряда широко распространенных патологий, таких, как эпилепсия [611, 793], катехол-О-метилтрансферазная активность эритроцитов [666], гиперхолестеринемия [794], коронарная болезнь сердца [847] и гиперлипидемия [954]. Некоторые обобщения можно найти в [819-822].

Приложение 5

Диагностика зиготности

Диагностика зиготности с помощью систем генетического полиморфизма. Очевидно, что между МЗ близнецами не должно быть никаких различий по полу или какому-либо иному генетическому маркеру. Следовательно, если исключить лабораторные ошибки, любое различие между близнецами по генетическим маркерам (группам крови, белкам сыворотки или изоферментам) доказывает их дизиготность. С другой стороны, ДЗ близнецы, даже если различия между ними очевидны, могут оказаться идентичными по какому-либо маркеру чисто случайно, что легко показать, когда родительские генотипы известны. Например, отец близнецов может иметь группу крови М, а мать – MN. Тогда ДЗ близнецы с вероятностью 1/4 будут совпадать по группе крови М, с вероятностью 1/4 – по MN или иметь генотипы М, MN с вероятностью 1/2. Итак, можно ожидать, что в половине случаев ДЗ близнецы окажутся идентичными по группам крови, а в другой половине случаев их группы крови будут разными. Тестируя дополнительные генетические маркеры, можно увеличить вероятность того, что ДЗ пара будет различаться по крайней мере по одному из них. Исходя из этого и используя математический принцип условных вероятностей, предложенный Байесом еще в 1793 году, можно вычислить «обратную» вероятность для конкордантных близнецов быть дизиготными, этот принцип оказывается полезным не только для диагностики зиготности близнецов, но и при медико-генетическом консультировании (приложение 8) [881].

Байесовский принцип условных вероятностей. Рассмотрим одну близнецовую пару, для которой нужно определить вероятность монозиготности или дизиготности. Точнее, наш вопрос заключается в следую-

щем: какая доля всех близнецовых пар с одинаковой комбинацией генетических маркеров у самих близнецов и их родителей будет дизиготной? Или иначе: если предположить, что все близнецовые пары монозиготные, то как часто это предположение будет ошибочным? Общая формула Байеса имеет вид

$$P(A_1/B) = \frac{P(A_1) \times P(B/A_1)}{P(A_2) \times P(B/A_2) + P(A_1) \times P(B/A_1)}, \tag{П.5.1}$$

где A_1 и B – разные события, а A_2 обозначает событие «не A_1 ».

В нашем случае $P(A_1/B)$ может быть вероятностью монозиготности среди всех близнецовых пар с идентичными группами крови. Тогда $1 - P(A_1/B)$ – вероятность близнецовой пары быть дизиготной или вероятность ошибки, когда близнецовая пара классифицирована как монозиготная. $P(A_1)$ – априорная вероятность МЗ близнецов среди всех близнецов в популяции. Это около 30% в европейских популяциях. $P(A_2)$ – априорная вероятность близнецовой пары быть дизиготной. $P(A_2) = 1 - P(A_1) = 0,7$. Уравнение П.5.1 можно упростить

$$P(A_1/B) = \frac{1}{1 + (Q \times L)}. \tag{П.5.2}$$

Здесь Q – отношение ДЗ/МЗ в популяции (если 30% всех близнецовых пар это МЗ, то $Q = 2,33$). L – отношение условных вероятностей ДЗ и МЗ близнецов оказаться идентичными по данной комбинации генетических маркеров. Его значение можно вычислить путем перемножения L_i для различных маркерных систем

$$L = L_1 \times L_2 \times \dots \times L_n. \tag{П.5.3}$$

	Отец	Мать	Оба близнеца
Пол	♂	♀	♂
Группы крови	A ₂	0	A ₂
	MS/Ms	MS/Ms	MS/MS
	Kk	kk	Kk
	Fy (a + b+)	Fy (a - b +)	Fy (a - b +)
	R ₁ r	R ₂ r	rr
Сывороточные белки	Glm (-1)	Glm (-1, -2)	Glm (-1, -2)
	Km (-1)	Km (-1)	Km (-1)
	HP 2-2	HP 2-2	HP 2-2
	GC 2-2	GC 2-1	GC 2-1
Изоферменты	ACP B	ACP AB	ACP AB
	PGM1 2 - 1	PGM1 2 - 1	PGM1 1 - 1
	AK1 1 - 1	AK1 1 - 1	AK1 1 - 1

Пример. В табл. П.5.1 и П.5.2 представлен пример. Просматривая список генетических маркеров, можно убедиться, что некоторые из них неинформативны: родители и дети оказываются генетически идентичными (IGHG(Gm), IGHG(Km), HP, AK). Для большинства других маркеров типы брака и, следовательно, ожидаемые сегрегационные отношения среди детей очевидны. Например, в системе GC отец гомозиготен 2-2, мать гетерозиготна 2-1, поэтому ожидаемое сегрегационное отношение среди детей составляет 1:1. Если близнец 1 имеет тип 2-1 и близнецы дизиготные, то вероятность для близнеца 2 быть 2-1 также составляет 0,50. Для групп крови ABO положение не столь очевидно, поскольку отец (с фенотипом A₂) может иметь генотипы A₂A₂ или A₂0. Если он A₂A₂, то оба близнеца должны иметь фенотип A₂, даже если они дизиготные. Если он A₂0, то вероятность, что второй близнец тоже A₂, равна 0,50. Иногда можно установить генотип родителя, например, если у другого ребенка группа крови 0. В остальном систему групп крови ABO можно считать неинформативной и не рассматривать. Два возможных генотипа следует ожидать в пропорции p_2 : 2r, где p_2 и r-частоты аллелей A₂ и 0 в популяции. Тогда условная вероятность, что близнец имеет генотип A₂, может быть получена так

$$(p_2 \times 1 + 2r \times 1/4)/(p_2 \times 1 + 2r \times 1/2) = \frac{p_2 + 1/2r}{p_2 + r}.$$

Однако это распределение генотипов является смещенным из-за исключения тех, кто однозначно идентифицирован на основании генотипа другого ребенка, имеющего группу крови 0. Для других систем крови вычисление производится следующим об-

Таблица П.5.2. Расчеты по данным таблицы П.5.1

	$P_{дз}$	$P_{мз}$
Априорная вероятность	0,70	0,30
Условные вероятности ¹⁾		
Пол	0,50	1,00
ABO	0,50-1,00	1,00
MNSs	0,25	1,00
Kell (K)	0,50	1,00
Duffy	0,50	1,00
Rh	0,25	1,00
GC	0,50	1,00
ACP	0,50	1,00
PGM1	0,25	1,00

¹⁾ Условная вероятность того, что фенотип второго близнеца совпадает с фенотипом первого, если фенотип первого близнеца задан

Априорная пол MNSs K Fy Rh GC ACP PGM1
вероятность
$$l = \frac{0,7}{0,3} \times 0,5 \times 0,25 \times 0,5 \times 0,5 \times 0,25 \times 0,5 \times 0,5 \times 0,25 = 0,0011,$$

$P(A_1/B) = 0,9989.$

Следовательно, вероятность того, что близнецовая пара дизиготна, несмотря на ее конкордантность по всем информативным маркерным системам, крайне низка. Для всех практических целей предполагается монозиготность. Включение в анализ дополнительных менделевских маркеров повысит вероятность утверждения, что близнецовая пара монозиготна. Особенно эффективно для диагностики зиготности использование HLA-маркеров из-за огромной вариабельности этой системы. Заметим, что в нашем примере знаменатели в уравнении П.5.3 всегда были равны 1, т.е. МЗ близнецы всегда идентичны по всем своим маркерам. В принципе метод допускает также включение количественных признаков, по которым МЗ близнецы могут различаться, но в среднем более сходны, чем ДЗ близнецы. В этом случае знаменатель в уравнении П.5.3 отличается от 1. Однако на практике такое расширение метода имеет небольшое значение.

Генотипы родителей могут быть неизвестны. В описанном выше примере генетические маркеры были известны не только в близнецовой паре, но и у родителей. Однако во многих случаях нет возможности обследовать родителей. При таких обстоятельствах для вычисления можно использовать известные генные частоты маркерных систем в популяции. Правила были сформулированы Смитом и Пенроузом (1955) [881]. Условная вероятность $P_{i,дз}$ того, что близнец 2 имеет тот же фенотип, что и близнец 1, если фенотип последнего i , вычисляется из частот типов брака в популяции (табл. П.5.3) и из относительного количества детей с разными генотипами, ожидаемого в этих браках (табл. П.5.4 и П.5.5). В табл. П.5.6-П.5.21 приведены

значения для $P_{i,дз}$ и обычно используемых полиморфных генетических систем. Эти генные частоты взяты главным образом из данных для популяций Северо-Восточной Европы.

Методы классической антропологии. Еще до того, как были открыты широко известные ныне системы генетического полиморфизма, для диагностики зиготности использовался довольно надежный метод, предложенный в 1924 г. Сименсом. Он основан на сравнении большого числа антропоскопических признаков; среди них цвет, форма и плотность волос, черты лица, детальная структура ряда лицевых областей (глаза, брови, цвет и структура радужной оболочки), детали области носа и рта, подбородок, уши, форма кистей и стоп, дерматоглифика, цвет и структура кожи (включая веснушки). Полезны также различные антропометрические характеристики тела, головы и лица. В антропологической литературе имеется список информативных признаков. На практике исследователь основывает свой диагноз не столько на сравнении отдельных черт, сколько на целостном об-

Таблица П.5.3. Таблица случайных браков для системы двух аллелей [881]

Брак	Частота	Дети		
		AA	Aa	aa
AA × AA	p^4	p^4	—	—
AA × Aa	$4p^3q$	$2p^3q$	$2p^3q$	—
AA × aa	$2p^2q^2$	—	$2p^2q^2$	—
Aa × Aa	$4p^2q^2$	p^2q^2	$2p^2q^2$	p^2q^2
Aa × aa	$4pq^3$	—	$2pq^3$	$2pq^3$
aa × aa	q^4	—	—	q^4
Всего	1	p^2	$2pq$	q^2

Таблица П.5.4. Частоты сибс — сибс для системы двух аллелей [882]

Генотип первого сибса	Генотип второго сибса			Всего
	AA	Aa	aa	
AA	$\frac{1}{4}p^2(1+p)^2$	$\frac{1}{2}p^2q(1+p)$	$\frac{1}{4}p^2q^2$	p^2
Aa	$\frac{1}{2}p^2q(1+p)$	$pq(1+pq)$	$\frac{1}{2}pq^2(1+q)$	$2pq$
aa	$\frac{1}{4}p^2q^2$	$\frac{1}{2}pq^2(1+q)$	$\frac{1}{4}q^2(1+q)^2$	q^2
Всего	p^2	$2pq$	q^2	1

Фенотип первого сибса	Фенотип второго сибса		
	$\bar{A}$	$\bar{a}$	Всего
$\bar{A}$	$p(1+q) - \frac{1}{4}pq^2(3+q)$	$\frac{1}{4}pq^2(3+q)$	$p(1+q)$
$\bar{a}$	$\frac{1}{4}pq^2(3+q)$	$\frac{1}{4}q^2(1+q)^2$	q^2
Сумма	$p(1+q)$	q^2	1

Таблица П.5.5. Относительные шансы в пользу дизиготности близнецовых пар в системе двух аллелей [882]

Генотип		Фенотип	
Оба близнеца	Относительный шанс в пользу ДЗ близнецов	Оба близнеца	Относительный шанс в пользу ДЗ близнецов
AA	$\frac{1}{4}(1+p^2)$	$\bar{A}$	$1 - \frac{1}{4}q^2(3+q)/(1+q)$
Aa	$\frac{1}{2}(1+pq)$		
aa	$\frac{1}{4}(1+q^2)$	$\bar{a}$	$\frac{1}{4}(1+q)^2$

Таблица П.5.6. Система ABO (3459 лиц из Англии [211])

Частоты аллелей $A_1 = 0,208959$ $A_2 = 0,069649$ $B = 0,061166$ $O = 0,660226$			
Фенотип близнецов	Частота	L-отношение правдоподобия ДЗ/МЗ	Log (1/D)
O	0,435898	0,68909	0,16173
A ₁	0,348692	0,64697	0,18912
A ₂	0,096819	0,48236	0,31663
B	0,084508	0,47407	0,32415
A ₁ B	0,025562	0,32392	0,48956
A ₂ B	0,008520	0,28483	0,54541

Таблица П.5.7. Система MNSs (1419 лиц из Англии [211])

Частоты аллелей $MS = 0,247172$ $Ms = 0,283131$ $NS = 0,080208$ $Ns = 0,389489$			
Фенотип близнецов	Частота	L-отношение правдоподобия ДЗ/МЗ	Log (1/D)
MS	0,201058	0,51614	0,28723
Ms	0,080163	0,41161	0,38552
MNS	0,277611	0,50438	0,29724
MNs	0,220553	0,47329	0,32487
NS	0,068914	0,41379	0,38322
Ns	0,151702	0,48267	0,31635

Таблица П.5.8. Система Резус (Rh): фенотипы обозначены по реакциям с антисыворотками + W^w, с, D, E, C^w, е (2000 лиц из Англии)

Частоты генов			
DE 0,0024	cDe 0,0257		
De 0,4076	cdE 0,0119		
e 0,0098	cde 0,3886		
DE 0,1411	C ^w De 0,0129		
Фенотип близнецов	Частота	L-отношение правдоподобия ДЗ/МЗ	Log (1/L)
+- - - +	0,151010	0,4821	0,31691
++ - - +	0,020635	0,3683	0,43384
++ - + -	0,009249	0,3524	0,45292
++ - - -	0,000142	0,2560	0,59178
+++ - -	0,023267	0,3319	0,47901
+++ - +	0,117527	0,4179	0,37890
+++ - +	0,007617	0,3515	0,45407
++ - - +	0,338241	0,5400	0,26757
++ - + +	0,010689	0,3595	0,44433
++ - + +	0,000233	0,2555	0,59264
+++ - +	0,129480	0,4241	0,37250
+++ - -	0,000734	0,2890	0,53905
+++ + +	0,003947	0,2925	0,53393
- - - - +	0,000096	0,2549	0,59359
- + - - +	0,174127	0,5021	0,29919
- + - + +	0,010935	0,3651	0,43756
- + + - +	0,002004	0,3555	0,44922
- + + - -	0,000006	0,2512	0,59998
- + + + +	0,000062	0,2538	0,59544

Таблица П.5.9. Система Р (2345 лиц из Швеции)

Частоты аллелей			
= 0,5401 P ₂ = 0,4599			
Фенотип близнецов	Частота	L-отношение правдоподобия ДЗ/МЗ	Log (1/L)
	0,78849	0,8747	0,05815
	0,21151	0,5328	0,27341

Таблица П.5.10. Система Келл (Kell) (1 108 лиц из Англии [211])

Частоты аллелей			
= 0,0457 k = 0,9543			
Фенотип близнецов	Частота	L-отношение правдоподобия ДЗ/МЗ	Log (1/L)
	0,08931	0,5393	0,26814
	0,91069	0,9548	0,02008

Таблица П.5.11. Система Даффи (Duffy) (1944 лиц из Англии)

Частоты аллелей			
Fy ^a = 0,4213 Fy ^b = 0,5787			
Фенотип близнецов	Частота	L-отношение правдоподобия ДЗ/МЗ	Log (1/L)
Fy (a + b -)	0,1775	0,5050	0,2967
Fy (a + b +)	0,4876	0,3326	0,4781
Fy (a - b +)	0,3349	0,6231	0,2055

Таблица П.5.12. Система Кидд (Kidd) (4275 лиц со всего света)

Частоты аллелей			
Jk ^a = 0,5142 Jk ^b = 0,4858			
Фенотип близнецов	Частота	L-отношение правдоподобия ДЗ/МЗ	Log (1/L)
Jk (a + b -)	0,2644	0,5732	0,2417
Jk (a + b +)	0,4996	0,6249	0,2042
Jk (a - b +)	0,2360	0,5519	0,2581

Таблица П.5.13. Система Лютеран (Lutheran) (1373 лиц из Англии)

Частоты аллелей			
Lu ^a = 0,039 Lu ^b = 0,961			
Фенотип близнецов	Частота	L-отношение правдоподобия ДЗ/МЗ	Log (1/L)
Lu (a + b -)	0,0015	0,2699	0,5688
Lu (a + b +)	0,0750	0,5187	0,2851
Lu (a - b +)	0,9235	0,9614	0,0171

Таблица П.5.14. Секреторы и несекреторы (1118 лиц из Ливерпуля)

Частоты аллелей $Se = 0,5233$ $se = 0,4767$			
Фенотип близнецов	Частота	L-отношение правдоподобия ДЗ/МЗ	Log(1/D)
Секреторы	0,77276	0,8662	0,06236
Несекреторы	0,22724	0,5452	0,26348

Таблица П.5.15. Система Hp

Частоты аллелей $HP^1 = 0,396$ $HP^2 = 0,604$			
Фенотип близнецов	Частота	L-отношение правдоподобия ДЗ/МЗ	Log(1/D)
HP1-1	0,1568	0,4872	0,31229
HP2-1	0,4784	0,6196	0,20789
HP2-2	0,3648	0,6432	0,19165

Таблица П.5.16. Система GC (678 лиц из ФРГ)

Частоты аллелей $GC^1 = 0,7367$ $GC^2 = 0,2633$			
Фенотип близнецов	Частота	L-отношение правдоподобия ДЗ/МЗ	Log(1/D)
GC1-1	0,54273	0,7540	0,12261
GC2-1	0,38795	0,5970	0,22404
GC2-2	0,06933	0,3990	0,39905

Таблица П.5.17 Система IGHG (Gm) (1234 лиц из ФРГ)

Частоты аллелей $GIM^1 = 0,2787$ $GIM^{ne1} = 0,7213$			
Фенотип близнецов	Частота	L-отношение правдоподобия ДЗ/МЗ	Log(1/D)
G1M1 (1)	0,47937	0,7188	0,14339
G1M1 (-1)	0,52027	0,7407	0,13035

Таблица П.5.18. Система IGKC (Km) (1234 лиц из ФРГ)

Частоты аллелей $Km^1 = 0,0710$ $Km^{ne1} = 0,9290$			
Фенотип близнецов	Частота	L-отношение правдоподобия ДЗ/МЗ	Log(1/D)
Km (1)	0,13696	0,5605	0,25139
Km (-1)	0,86304	0,9303	0,03140

Таблица П.5.19. Система AK (108 лиц из ФРГ)

Частота аллелей $AKI^1 = 0,972$ $AKI^2 = 0,028$			
Фенотип близнецов	Частота	L-отношение правдоподобия ДЗ/МЗ	Log(1/D)
AK1 1-1	0,9448	0,9722	0,01225
AK1 2-1	0,0544	0,5136	0,28937
AK1 2-2	0,0008	0,2642	0,57807

Таблица П.5.20. Система ACPI (528 лиц из ФРГ)

Частоты аллелей $A = 0,320$ $B = 0,626$ $C = 0,054$			
Фенотип близнецов	Частота	L-отношение правдоподобия ДЗ/МЗ	Log(1/D)
A	0,1024	0,4356	0,36091
BA	0,4006	0,5867	0,23161
CA	0,0346	0,3521	0,45328
B	0,3919	0,6610	0,17982
CB	0,0676	0,4369	0,35962
C	0,0029	0,2777	0,55638

Таблица П.5.21. Система PGM1 (68 лиц из ФРГ)

Частоты аллелей $PGM_1^1 = 0,754$ $PGM_1^2 = 0,246$			
Фенотип близнецов	Частота	L-отношение правдоподобия ДЗ/МЗ	Log(1/D)
PGM1 1-1	0,5685	0,7691	0,11400
PGM1 2-1	0,3710	0,5927	0,22713
PGM1 2-2	0,0605	0,3881	0,41102



Рис. П. 5.1. Трое МЗ близнецов (анфас и профиль) в возрасте 10 лет

ике («гештальте»). Результаты, полученные с помощью антропологических и серологических методов, оказались идентичными [893].

Однако это не означает, что диагностика зиготности, основанная на анализе физических признаков, всегда проста. В силу разных жизненных условий МЗ близнецы иногда могут выглядеть столь разными, что непрофессионал не смог бы увидеть в них даже сибсов, и только тщательное антропологическое обследование идентифицирует их как монозигот. С другой стороны, ДЗ близнецы, подобно другим сибам, иногда могут быть очень похожими. На рис. П.5.1 – П.5.5 можно увидеть сходство, а в некоторых случаях различия, найденные у МЗ близнецов.

Как мы поступаем на практике? Из предшествующего обсуждения может показаться, что исследование генетических маркерных систем является наиболее подходящим, а также достаточным методом для надежной диагностики зиготности. Однако этот вывод нуждается в некоторых пояснениях. Ошибка в определении только одной системы только у одного из двух близнецов приведет к ошибочной классификации МЗ пары как dizygотной, поэтому исследователь должен проверить вывод своими глазами. Если, несмотря на дискордантность, по маркерной системе при физиономическом сравнении близнецы кажутся монозиготными, необходимо настоять на повторном серологическом обследовании. Помимо возможности лабораторных ошибок изу-

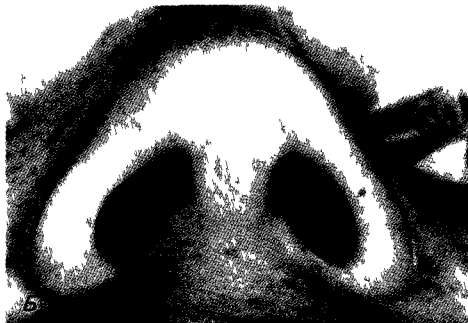


Рис. П.5.2. и П.5.3. Физиономические детали трех МЗ близнецов с рис П 5 1

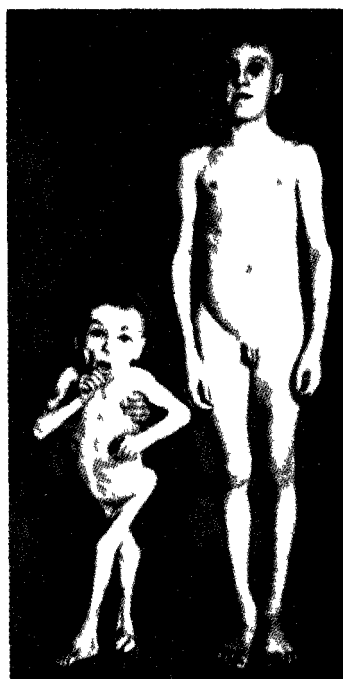


Рис. П.5.4. МЗ близнецы в возрасте 10 лет
Дискордантность по росту (по карликовости)
низкорослый близнец, рожденный вторым,
никогда не умел ходить и говорить У него
обнаружено неспецифированное прогрессивное
нарушение скелета Он умер вскоре после
обследования У его брата-близнеца нормальный
рост, но наблюдается билатеральное расщепление
радужной оболочки глаз, которое отсутствует у
близнеца-карлика [687]



рис. П.5.5. ДЗ близнецы в возрасте 19 лет. Следует отметить заметное внешнее сходство

ение серологических и ферментативных систем имеет и два других недостатка. Оно стоит больших денег и предполагает наличие специально оборудованной лаборатории. Антропологическое сравнение близнецов можно провести очень быстро, и, кроме того, оно намного дешевле. В связи с этим исследователи, занимающиеся близнецами, должны обязательно наладить сотрудничество с антропологами. Они научат однозначно классифицировать большинство близнецовых пар. Обычно считают, что если близнецов можно перепутать по внешнему виду, то с большой долей вероятности они МЗ. В этом случае необходимо серологическое обследование. Такой подход целесообразен, особенно при обследовании больших близнецовых выборок в нескольких пар. Антропологический диагноз требует большого опыта и поэтому более

субъективен. Серологический диагноз, наоборот, более объективен, но всегда возможны лабораторные ошибки.

В идеале близнецовое обследование должно всегда включать описание плаценты и плодных оболочек. ДЗ близнецы чаще всего имеют две плаценты, два амниона и два хориона, тогда как МЗ близнецы могут иметь одну плаценту, один хорион и даже один амнион. Как уже упоминалось в разд. 384, наличие только одного хориона может быть важным свидетельством монозиготности близнецов. Однако на практике редко имеется надежная информация об этом, и, кроме того, плацента ДЗ близнецов может слиться воедино, имитируя тем самым МЗ близнецов. Включение таких данных в диагностику зиготности может приводить к ошибочным выводам.

Приложение 6

Вычисление коэффициента наследуемости по близнецовым данным

Понятие наследуемости было введено в разд. 3.6.1.5 и разд. 3.6.2. Там же описаны методы получения оценок наследуемости пороговых признаков. Критерием служило отношение между частотой среди близких родственников пробандов и в общей популяции. Для непрерывно распределенных признаков, таких, как рост, наследуемость оценивали из сравнения родителей и детей. В качестве альтернативного способа получения оценок наследуемости можно использовать близнецовые данные. В разд. 3.6.1.5 наследуемость была определена как

$$h^2 = \frac{V_A}{V_P},$$

т.е. отношение аддитивной генетической дисперсии (V_A) к общей фенотипической дисперсии (V_P). Отмечалось также, что в генетике человека h^2 часто называется «наследуемостью в узком смысле» в противоположность $H^2 = V_G/V_P$ (наследуемость в широком смысле, называемая также степенью генетической детерминации), где V_G - общая генотипическая дисперсия, включающая доминирование, эпистаз и дисперсию взаимодействия.

В этом приложении получение оценок наследуемости h^2 будет ограничено близнецовыми данными. Из одних лишь близнецовых данных невозможно оценить V_D , дисперсию доминирования. Кроме того, по данным Фолконера V_D обычно незначима по сравнению с V_A [63]. Таким образом, ошибка, вытекающая из предположения о совпадении общей генотипической дисперсии (V_G) и аддитивной дисперсии (V_A), по-видимому, мала. Если сделать предположение о $V_G = V_A$, формула примет вид

$$h^2 = \frac{V_G}{V_P}. \quad (\text{П.6.1})$$

Как показано в разд. 3.6.1,

$$V_P = V_A + V_D + V_E + V_I + V_M + Cov_{GE}.$$

Здесь V_E - средовая дисперсия, V_I - дисперсия вследствие взаимодействия наследственности и среды и V_M - дисперсия измерений одного и того же признака, отражающая либо истинно разные значения (такие, как давление крови в разные дни), либо ошибки измерений. Cov_{GE} - ковариация между генетической и средовой компонентами фенотипического значения. Получение оценки наследуемости из близнецовых данных требует, чтобы V_I и Cov_{GE} были равны 0. Это предположение в большинстве случаев нереалистично, особенно в генетике поведения, но если параметры V_I и Cov_{GE} отличаются от нуля, получение их оценок представляет собой невероятно трудную задачу. Следует учитывать дисперсию измерений V_M , хотя во многих близнецовых исследованиях ее не рассматривают. Уравнение П.6.1 принимает вид

$$h^2 = \frac{V_G}{V_G + V_E + V_M}.$$

Биологический смысл имеет и альтернативное определение

$$h^2 = \frac{V_G}{V_G + V_E}.$$

Здесь рассматривается только постоянная часть фенотипической дисперсии, а не та, которая изменяется ото дня ко дню.

Если $Cov_{GE} = 0$, то справедливо следующее соотношение между коэффициентом корреляции $r_{P_1 P_2}$ фенотипических значений P_1 и P_2 двух родственников, коэффициентом корреляции $r_{G_1 G_2}$ генотипических значений G_1 и G_2 и коэффициентом

корреляции $r_{E_1 E_2}$ средовых значений E_1 и E_2 :

$$r_{P_1 P_2} = r_{G_1 G_2} h^2 + r_{E_1 E_2} E^2,$$

где

$$E^2 = \frac{V_E}{V_P}.$$

Коэффициенты корреляции можно определить как внутрипарные корреляции, если два родственника являются близнецами:

$$r_{P, M3} = h^2 + r_{E, M3} E^2 \text{ для МЗ близнецов,} \quad (\text{П.6.2})$$

$$r_{P, ДЗ} = r_{G, ДЗ} h^2 + r_{E, ДЗ} E^2 \text{ для ДЗ близнецов.} \quad (\text{П.6.3})$$

Здесь используется теоретическая генотипическая корреляция $r_{G, M3}$, которая равна 1 для МЗ близнецов (разд. 3.6.1.5).

Если предположить, что средовая корреляция между близнецами МЗ совпадает со средовой корреляцией между близнецами ДЗ пар, то

$$r_{P, M3} = \frac{r_{P, M3} - r_{P, ДЗ}}{1 - r_{G, ДЗ}}. \quad (\text{П.6.4})$$

Это выражение известно как индекс H Кольцингера). Коэффициент фенотипической внутрипарной корреляции равен

$$r_{\text{близнецы}} = \frac{V_P^B}{V_P^B + V_P^W},$$

где V_P^B — фенотипическая дисперсия между парами и V_P^W — фенотипическая дисперсия внутри пар.

Компоненты дисперсии V_P^B и V_P^W можно оценить из фенотипических значений $p_{i1}, p_{i2} = 1, 2, \dots, n$, наблюдаемых в n парах:

$$\begin{aligned} V_P^W &= DQ_W, \\ V_P^B &= (DQ_B - DQ_W)/2. \end{aligned} \quad (\text{П.6.5})$$

Здесь DQ_W и DQ_B — внутрипарные и межпарные средние квадраты

$$DQ_W = \frac{1}{2n} \sum_{i=1}^n (p_{i1} - p_{i2})^2, \quad (\text{П.6.6})$$

$$DQ_B = \frac{2}{n-1} \sum_{i=1}^n (\bar{p}_i - \bar{\bar{p}})^2, \quad (\text{П.6.7})$$

где

$$\bar{p}_i = \frac{p_{i1} + p_{i2}}{2} = \text{среднее фенотипическое значение } i\text{-й пары,}$$

$$\bar{\bar{p}} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \bar{p}_i = \text{общая средняя всех измерений в близнецовой выборке.}$$

Для расчетов вместо уравнения П.6.7 можно использовать

$$DQ_B = \frac{1}{2(n-1)} \left[\sum_{i=1}^n y_i^2 - \frac{1}{n} \left(\sum_{i=1}^n y_i \right)^2 \right], \quad (\text{П.6.7'})$$

где $y_i = p_{i1} + p_{i2}$ ($i = 1, 2, \dots, n$).

Компоненту дисперсии V_P^W можно разложить следующим образом:

$$\begin{aligned} V_P^W &= \\ &= V_G(1 - r_{G, \text{близнецы}}) + V_E(1 - r_{E, \text{близнецы}}) + V_M. \end{aligned} \quad (\text{П.6.8})$$

Это уравнение применимо к МЗ парам, ДЗ парам или неродственным контрольным парам из общей популяции (СР):

$$V_P^W(\text{МЗ}) = V_E(1 - r_{E, \text{МЗ}}) + V_M, \quad (\text{П.6.9})$$

$$V_P^W(\text{ДЗ}) = V_G(1 - r_{G, \text{ДЗ}}) + V_E(1 - r_{E, \text{ДЗ}}) + V_M, \quad (\text{П.6.10})$$

$$V_P^W(\text{СР}) = V_G + V_E + V_P = V_M. \quad (\text{П.6.11})$$

Наш дальнейший анализ будет состоять из двух этапов. На первом из них нужно исследовать, отклоняется ли h^2 значимо от нуля. Затем нужно оценить h^2 . *Тестирование нулевой гипотезы* ($h^2 = 0$). Если предположить, что $r_{E, \text{МЗ}} = r_{E, \text{ДЗ}}$, то из уравнений П. 6.2 и П. 6.3 следует, что гипотеза $h^2 = 0$ эквивалентна гипотезе

$$r_{P, \text{МЗ}} = r_{P, \text{ДЗ}}.$$

Для тестирования этой последней гипотезы используется тот факт, что в данном случае

$$z = \frac{1}{2} \ln \frac{1 + \hat{r}_{P, \text{МЗ}}}{1 - \hat{r}_{P, \text{МЗ}}} - \frac{1}{2} \ln \frac{1 + \hat{r}_{P, \text{ДЗ}}}{1 - \hat{r}_{P, \text{ДЗ}}}$$

и имеет приблизительно нормальное распределение со средней 0 и дисперсией

$$\frac{1}{n_{\text{МЗ}} - 3/2} + \frac{1}{n_{\text{ДЗ}} - 3/2}.$$

Здесь $\hat{r}_{P,M3}$ и $\hat{r}_{P,D3}$ — оценки $r_{P,M3}$ и $r_{P,D3}$, полученные из n_{M3} МЗ пар и n_{D3} ДЗ пар.

Получение оценок h^2 (и h'^2).

$$h_1^2 = \frac{V_P^W(D3) - V_P^W(M3)}{V_P^W(D3) - V_M}, \quad (П.6.12)$$

$$h_2^2 = \frac{V_P^W(CP) - V_P^W(M3)}{V_P^W(CP) - V_M}. \quad (П.6.13)$$

Чтобы оценить h^2 (или h'^2), внутрипарные дисперсии заменяются их оценками из дисперсионного анализа. Точной формулы стандартной ошибки этих двух оценок h^2 нет. Если V_M можно пренебречь по сравнению с V_P^W , то приближенно справедлива следующая формула:

$$S.E.^2 = 2F^2 \frac{n_1^2(n_1 - 1)(n_1 + n_2 - 4)}{n_1^2(n_2 - 3)^2(n_2 - 5)}, \quad (П.6.14)$$

где F означает наблюдаемое значение отношения $V_P^W(M3)/V_P^W(D3)$ или $V_P^W(M3)/V_P^W(CP)$ соответственно, а n_1 и n_2 — количество пар, по которым оцениваются дисперсии числителя и знаменателя. Следует учесть, что помимо выборочных ошибок оценки в уравнениях П.6.12 и П.6.13 смещены.

Уравнение П.6.12: если предполагается, что средовые корреляции между МЗ и ДЗ идентичны, т.е. $r_{E,M3} = r_{E,D3}$, то из уравнений П.6.9 и П.6.10 вытекает, что

$$\begin{aligned} h_1^2 &= \frac{V_G(1 - r_{G,D3})}{V_G(1 - r_{G,D3}) + V_E(1 - r_{E,D3})} \\ &= h'^2 \frac{1 - r_{G,D3}}{1 - r_{G,D3} + (1 - h'^2)(r_{G,D3} - r_{E,D3})}. \end{aligned}$$

Следовательно, $h_1^2 \leq h'^2$, если $r_{E,D3} \leq r_{G,D3}$.

В силу этого h_1^2 завышает h^2 , если $r_{E,D3} > r_{G,D3}$, потому что всегда $h^2 \leq h'^2$. В других случаях предсказание смещения h_1^2 при оценке h^2 невозможно.

Уравнение П.6.13: из уравнений П.6.9 и П.6.10 вытекает, что

$$\begin{aligned} h_2^2 &= \frac{V_G + V_E r_{E,M3}}{V_G + V_E} \\ &= h'^2 + (1 - h'^2) r_{E,M3} \geq h'^2 \geq h^2. \end{aligned}$$

Здесь предполагается, что $r_{E,M3} \geq 0$.

Следовательно, h_2^2 будет обычно завышать h^2 . В этих двух оценках h^2 использовались исключительно внутрипарные дисперсии. Часто h^2 оценивается также из коэффициентов внутрипарной корреляции, которые вычисляют с использованием дисперсии всей выборки МЗ и ДЗ близнецов, т.е. дисперсии между близнецовыми парами. Из уравнения П.6.4 можно получить следующую формулу для оценивания:

$$h_3^2 = 2(r_{P,M3} - r_{P,D3}). \quad (П.6.15)$$

Эта формула содержит предположение $r_{G,D3} = 1/2$, которое справедливо, только если брак панмиксный и нет ни доминирования, ни эпистаза. На практике это условие выполняется в лучшем случае прибли-

женно. Кроме того, неизвестно $r_{G,D3} > 1/2$ или $r_{G,D3} < 1/2$. Следовательно, смещение в оценке h^2 из уравнения П.6.15 нельзя предсказать.

Коррекция возможна, если $r_{G,D3} > 1/2$ вследствие ассортативного скрещивания и нет ни доминирования, ни эпистаза. Стандартную ошибку оценки h_3^2 можно вычислить лишь очень приближенно

$$S.E.^2(h_3^2) \approx 4 \left[\frac{(1 - r_{P,M3}^2)^2}{n_{M3}} + \frac{(1 - r_{P,D3}^2)^2}{n_{D3}} \right]. \quad (П.6.16)$$

Замечания к изложенным методам получения оценки наследуемости. Из выше сказанного следует, что несмещенная оценка h^2 по близнецовым данным невозможна, даже если пренебречь такими компонентами, как ковариация между наследственностью и средой ($Cov_{G,E}$) и дисперсия взаимодействия (V_I), и сделать маловероятное предположение об идентичности средовых корреляций $r_{E,M3}$ и $r_{E,D3}$, т.е. об идентичности общесредовых факторов для МЗ и ДЗ пар. И при таких сильно упрощающих предположениях остаются систематические ошибки, которые невозможно проконтролировать полностью.

Эмпирический способ преодоления этих трудностей заключается в вычислении альтернативных оценок из одних и тех же данных и в сравнении, насколько хорошо они совпадают. Три предложенные выше

Альтернативные оценки можно охарактеризовать следующим образом: h_3^2 получается из классического сравнения МЗ и ДЗ близнецов. Смещение этой оценки включает генотипическую корреляцию между sibсами $r_{G,ДЗ}$. Это значение равно 1/2 при панмиксных браках. Однако для многих признаков с известными оценками наследуемости (например, IQ или рост) показано, что браки в отношении их ассортативны. Направление и степень смещения зависят от разности генотипической и средовой корреляций между sibсами, которая обычно не известна. Следовательно, полезной может оказаться оценка наследуемости (h_3^2), основанная на лицах контрольной выборки, хотя из-за зависимости от средовых корреляций $r_{E,МЗ}$ и $r_{E,ДЗ}$ она систематически завышает h^2 .

Дополнительное сравнение контрольных пар было предложено Фогелем и Вендом в 1956 г. [926], но с тех пор никогда не использовалось. Аналогичная процедура теперь предложена Каминым (1974) [104]. Контрольные пары из близнецовых выборок легко могут быть подобраны по возрасту и полу (тем самым исключаются компоненты дисперсии, содержащиеся в большинстве близнецовых выборок).

Эта «досадная» дисперсия служит основным аргументом против использования оценки, получаемой из коэффициентов интраклассовой корреляции (h_3^2), которая содержит указанные компоненты дисперсии, если близнецовые выборки недостаточно гомогенны (как в случае выборки военнослужащих). Эта проблема разбирается в разд. 8.2.1.3.

Наследуемость IQ в качестве примера. Близнецовая выборка состояла из 50 близнецовых пар немцев мужского пола в возрасте от 23 до 30 лет; 25 МЗ и 25 ДЗ пар. Все близнецы были военнослужащими, и поэтому их выборку можно считать несмещенной относительно общественно-экономического статуса и образования. Интеллектуальное развитие оценивали по суммарному показателю Амфайера с поправкой на возраст [2234]; этот показатель пропорционален IQ. Для составления групп контрольных пар с наименьшими внут-

Таблица П.6.1. Показатель интеллектуального развития в близнецовых парах

МЗ пары				ДЗ пары			
Номер пары				Номер пары			
(i)	p_{i1}	p_{i2}	$ p_{i1} - p_{i2} $	(i)	p_{i1}	p_{i2}	$ p_{i1} - p_{i2} $
1	107	10	2	1	86	98	12
2	88	80	8	2	112	100	12
3	89	10	13	3	89	84	5
4	96	11	14	4	125	128	3
5	84	84	0	5	105	99	6
6	100	89	11	6	90	84	6
7	87	78	9	7	103	98	5
8	79	87	8	8	91	102	11
9	96	97	1	9	94	84	10
10	111	11	2	10	97	107	10
И	114	11	0	11	112	109	3
12	106	11	5	12	106	110	4
13	114	11	1	13	90	85	5
14	120	11	3	14	98	100	2
15	110	10	3	15	116	104	12
16	87	87	0	16	78	79	1
17	92	93	1	17	104	115	11
18	103	10	2	18	95	113	18
19	107	99	8	19	113	115	2
20	83	84	1	20	84	83	1
21	99	10	6	21	110	109	1
22	86	95	9	22	98	93	5
23	107	10	6	23	77	85	8
24	122	11	5	24	76	86	10
25	118	11	3	25	117	117	0
				26	117	ПО	7
$\sum y_i$				5,009			
$\sum y_i^2$				1,017,589			
$\sum (p_{i1} - p_{i2})^2$				1,005			
				5,180			
				1,048,268			
				1,628			

рипарными возрастными различиями использовали следующую процедуру. Все близнецовые пары независимо от зиготности классифицировали по возрасту (от меньшего к большему). Затем первую и вторую, третью и четвертую пары и т.д. объединяли в четверки, из которых путем случайного обмена соблизнецами формировали новые пары. Наблюдаемые значения показателя интеллектуального развития (p_{i1} , p_{i2}), а также полученные на их основе величины $\sum y_i$, $\sum y_i^2$ и $\sum (p_{i1} - p_{i2})^2$ (обозначения описаны ниже) приведены в табл. П.6.1 для близнецовых пар и в табл. П.6.2 для контрольных пар. Из этих таблиц получаем а) для МЗ пар в соответствии с уравнением

$$\hat{V}_P^W = 1005/50 = 20,100,$$

(П.6.6)

Таблица П.6.2. Показатель интеллектуального развития в контрольных парах

Номер пары				Номер пары			
(i)	p ₁₁	p ₁₂	p ₁₁ - p ₁₂	(i)	p ₁₁	p ₁₂	p ₁₁ - p ₁₂
1	89	88	1	26	113	78	35
2	102	80	22	27	94	89	5
3	106	114	8	28	84	84	0
4	114	110	4	29	90	100	10
5	96	114	18	30	112	84	28
6	97	113	16	31	110	109	1
7	125	86	39	32	112	107	5
8	128	95	33	33	103	76	27
9	77	83	6	34	101	86	15
10	85	84	1	35	99	117	18
11	78	101	23	36	120	105	15
12	107	79	28	37	96	87	9
13	104	93	11	38	НО	87	23
14	92	115	23	39	122	105	17
15	84	99	15	40	117	99	18
16	107	83	24	41	117	ИЗ	4
17	103	110	7	42	111	117	6
18	98	109	11	43	98	86	12
19	91	97	6	44	93	98	5
20	102	107	5	45	84	106	22
21	98	115	17	46	84	111	27
22	118	100	18	47	107	104	3
23	95	100	5	48	116	105	11
24	113	89	24	49	90	110	20
25	87	115	28	50	117	85	32
Σy_i				10,023			
Σy_i^2				2,024,211			
$\Sigma (p_{11} - p_{12})^2$				16,659			

$$DQ_B = (1017589 - 5009^2/25)/48 = 291,370, \quad (\text{П.6.7})$$

$$\hat{V}_P^B = (291,370 - 20,100)/2 = 135,635, \quad (\text{П.6.8})$$

$$\hat{r}_{P,МЗ} = \frac{135,635}{135,635 + 20,100} = 0,871.$$

Доверительный интервал (99%) для $\frac{1}{2} \ln \frac{1 + r_{P,МЗ}}{1 - r_{P,МЗ}} = \frac{1}{2} \ln \frac{1 + 0,871}{1 - 0,871} \pm 2,58 \frac{1}{\sqrt{25 - 1,5}} = 0,805$ и $1,869$, что соответствует доверительному интервалу

$$\frac{e^{2 \times 0,805} - 1}{e^{2 \times 0,805} + 1} = 0,667, \quad \frac{e^{2 \times 1,869} - 1}{e^{2 \times 1,869} + 1} = 0,954$$

для $r_{P,МЗ}$;

б) для ДЗ пар

$$\hat{V}_P^W = 1682/52 = 31,308,$$

$$DQ_B = (1048268 - 5180^2/26)/50 = 325,052,$$

$$\hat{V}_P^B = (325,052 - 31,308)/2 = 146,872,$$

$$\hat{r}_{P,ДЗ} = \frac{146,872}{146,872 + 31,308} = 0,824.$$

Доверительный интервал (99%) для

$$\frac{1}{2} \ln \frac{1 + r_{P,ДЗ}}{1 - r_{P,ДЗ}} \text{ равен}$$

$$\frac{1}{2} \ln \frac{1 + 0,824}{1 - 0,824} \pm 2,58 \frac{1}{\sqrt{26 - 1,5}} = 0,648 \text{ и } 1,690,$$

что соответствует доверительному интервалу от 0,570 до 0,934 для $r_{P,ДЗ}$;

в) для контрольных пар

$$\hat{V}_P^W = 16659/100 = 166,590,$$

$$DQ_B = (2024211 - 10023^2/50)/98 = 153,066,$$

$$\hat{V}_P^B = (153,066 - 166,590)/2 = -6,762,$$

$$\hat{r}_{P,CP} = \frac{-6,762}{166,590 - 6,762} = -0,042.$$

Полученные выше доверительные интервалы для $r_{P,МЗ}$ и $r_{P,ДЗ}$ показывают, что коэффициент внутриспарной корреляции по IQ значимо отклоняется от 0 ($P < 0,01$) для обоих типов близнецов. Это означает, что близнецы независимо от их зиготности более сходны по IQ, чем неродственные индивиды. Этот результат вполне закономерен, если IQ имеет генетическую основу, но все же не исключает возможность и чисто негенетического объяснения, поскольку близнецы имеют общую среду. Для исследования этой возможности мы тестируем гипотезу $r_{P,МЗ} = r_{P,ДЗ}$ (нулевая гипотеза).

$$z = \frac{1}{2} \ln \frac{1 + \hat{r}_{P,МЗ}}{1 - \hat{r}_{P,МЗ}} - \frac{1}{2} \ln \frac{1 + \hat{r}_{P,ДЗ}}{1 - \hat{r}_{P,ДЗ}} = 0,168,$$

$$\text{var } z = \frac{1}{25 - 1,5} + \frac{1}{26 - 1,5} = 0,0834,$$

$$z/\sqrt{\text{var } z} = 0,582.$$

При нулевой гипотезе вероятность того, что значение z окажется больше найденного, превышает 10%. Это означает, что на основании сравнения коэффициентов внутриспарной корреляции в двух наших выборках близнецов нельзя отвергнуть гипотезу $h^2 = 0$, т. е. гипотезу об отсутствии генети-

ческого вклада в изменчивость IQ в популяции. Следовательно, оценку h^2 в соответствии с уравнением П.6.15

$$h_3^2 = 2(r_{P,МЗ} - \hat{r}_{P,ДЗ}) = 2 \times (0,871 - 0,824) = 0,094$$

тоже нельзя считать значимо отличной от 0, что подтверждается рассмотрением стандартной ошибки оценки h_3^2 , которая приблизительно равна 0,159 (в соответствии с уравнением П.6.16). Возможно, что разность внутрипарных корреляций МЗ и ДЗ близнецовых пар по IQ смещена, причем внутрипарная дисперсия IQ по неизвестной причине меньше у ДЗ близнецов, чем у МЗ. В этом случае следует использовать только две оценки h^2 , основывающиеся лишь на внутрипарных дисперсиях. Но даже если нет смещения, что очевидно для наших данных, все равно рекомендуется вычисление других оценок (уравнения П.6.12 и П.6.13). В нашем случае

$$h_1^2 = \frac{V_P^W(ДЗ) - V_P^W(МЗ)}{V_P^W(ДЗ)} = \frac{31,308 - 20,100}{31,308} = 0,358,$$

$$h_2^2 = \frac{V_P^W(СР) - V_P^W(МЗ)}{V_P^W(СР)} = \frac{166,590 - 20,100}{166,590} = 0,879.$$

(Компонента V_M в знаменателе, представляющая собой дисперсию повторных измерений IQ, была опущена; здесь можно вста-

вить надежность теста I - S - T.) Стандартные ошибки этих оценок можно вычислить по уравнению П.6.14

$$S.E.(h_1^2) = 0,301, \quad S.E.(h_2^2) = 0,045,$$

что дает (почти) 95%-ный доверительный интервал от — 0,23 до 0,95 для h_1^2 и от 0,79 до 0,97 для h_2^2 . Эти два интервала частично перекрываются, но их пересечение отстоит от h_3^2 более чем на две стандартные ошибки последней оценки. Таким образом, три оценки h^2 оказываются несовместимыми. С другой стороны, h_2^2 , обычно завышает h^2 : предположение о том, что средовые внутрипарные различия совпадают для близнецов и неродственных контрольных пар, некорректно. Следовательно, различие между тремя полученными оценками можно объяснить этим смещением совместно с выборочными ошибками, которые велики из-за малого размера наших близнецовых выборок. В любом случае эти результаты трудно совместить с высокими значениями наследуемости, сообщаемыми для IQ некоторыми авторами [2086]. Приведенный нами пример иллюстрирует проблемы получения оценок наследуемости по близнецовым данным человека и заставляет проявлять осторожность в выводах, сделанных на основании этих оценок.

Для тех, кто интересуется использованием тонких генетических моделей для изучения количественных признаков у близнецов, рекомендуется работа Ивса [634]. Упомянем также, что для такого анализа необходимы выборки огромного размера.

Приложение 7

Метод путевых коэффициентов

Основные понятия. Концепция наследуемости базируется на корреляциях между родственниками. Впервые корреляции стали вычислять биометрики. Позже Фишер показал, что определенные корреляции следуют из законов Менделя. Наличие корреляций можно трактовать по-разному. Если А и В коррелируют, то А может быть частичной причиной В, В может быть частичной причиной А или А и В могут выступать в качестве общей причины С. Однако в генетике последовательность событий часто однозначна: корреляция между родителем и ребенком обусловлена тем фактом, что ребенок наследует свои гены от родителей и живет в среде, созданной ими же. Райт [961] предложил статистический метод, учитывающий это последовательное отношение.

«Качественную интерпретацию системы переменных ... удобно представить диаграммой, на которой стрелки используются для указания переменных, трактуемых как функции других переменных... . Неанализируемые корреляции можно представить двунаправленными стрелками для указания связи через общие факторы (рис. П.7.1). Удобно измерять каждую переменную в терминах ее стандартного отклонения. Полагая

$$x_0 = \frac{X_0 - \bar{X}_0}{\sigma_0} \text{ и т. д. } ^1),$$

мы можем записать наилучшее линейное выражение для отклонений в терминах тех переменных, из которых стрелки выходят, и представить в виде

$$x_0 = p_{02}x_2 + p_{03}x_3.$$

¹⁾ $X_0, X_2, X_3, \dots$ обозначают переменные, $\bar{X}_0, \bar{X}_2, \bar{X}_3, \dots$ — их средние значения, $\sigma_0, \sigma_2, \sigma_3, \dots$ — их стандартные отклонения и $x_0, x_2, x_3, \dots$ — соответствующие стандартизованные переменные.

Коэффициенты p_{02}, p_{03} и т. д. - абстрактные числа, которые я назвал путевыми коэффициентами, связаны с коэффициентами частной регрессии, точно так же, как коэффициент корреляции связан с общей регрессией. Они отличаются от коэффициентов корреляции, однако, тем, что имеют направление Для любых двух переменных такой системы корреляция может быть представлена в виде суммы вкладов в одну из них. Пусть s обозначает факторы переменной x_0 , а t - переменной x_1 . Тогда

$$r_{01} = \sum p_{0s}r_{1s} = \sum p_{1t}r_{0t}.$$

Дальнейший анализ компонентов корреляции приводит к легко запоминаемому принципу: любая корреляция может быть представлена в виде суммы вкладов всех путей на диаграмме (прямых или через общие факторы), которыми связаны две переменные, а каждый из этих вкладов представляет собой произведение коэффициентов, относящихся к элементарным путям. В каждом случае один из этих элементарных путей может быть неанализируемым двунаправленным путем, измеряемым коэффициентом корреляции».

Дальнейшее можно разъяснить на примере (рис. П.7.1). Справедливы следующие формулы (эти формулы получаются на основе теории частных корреляций и регрессий; элементарное объяснение см. в работе

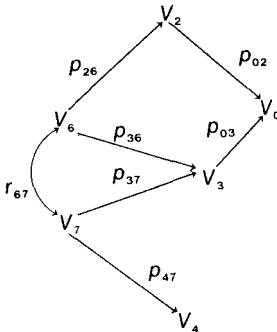


Рис. П.7.1.

Лк [124]):

$$\begin{aligned} r_{04} &= p_{02}r_{24} + p_{03}r_{34} = p_{47}r_{07} = \\ &= p_{02}p_{26}r_{67}p_{47} + p_{03}p_{36}r_{67}p_{47} + p_{03}p_{37}p_{47}. \end{aligned}$$

Здесь p_{ij} - путевой коэффициент от переменной V_j к переменной V_i , а r_{ij} — коэффициент корреляции между V_i и V_j ($i, j = 0, 2, 3, 4, 6, 7$).

Применение к данным по IQ человека. Чтобы объяснить суть подхода путевых коэффициентов, Райт использовал данные, собранные Бурксом (разд. 8.2.1.3), о корреляциях между родителями и приемными детьми, с одной стороны, и биологическими детьми - с другой. Две группы родителей были очень сходны. Помимо определения значений IQ для родителей и детей Бурке построил для каждой семьи «культуральный индекс», оценивающий, насколько благоприятна для развития интеллекта обстановка в семье. Затем для обеих групп родителей Бурке вычислил корреляции между IQ детей и культуральным индексом (r_{CE}) и между IQ детей и средним родителей (r_{CP}). Кроме того, была вычислена корреляция r_{EP} между IQ среднего родителя и средой. Теперь мы снова следуем анализу Райта, используя принцип путевых коэффициентов (рис. П.7.2).

Приемные дети (в этих формулах r всегда обозначает коэффициент корреляции, а p - путевой коэффициент. Индексы имеют следующий смысл: Р - IQ среднего родителя, С - IQ ребенка, Е - культуральный индекс)

$$\begin{aligned} r_{CE} &= p_{CE} = +0,29, \\ r_{CP} &= p_{CE}r_{EP} = +0,23, \\ p_{CE}^2 + p_{CH}^2 &= 1,00. \end{aligned}$$

Это так называемая теорема полной причинной детерминации. Она следует из того факта, что корреляция переменной с самой собой равна 1.

Собственные дети

$$\begin{aligned} r_{EP} &= +0,86, \\ r_{CE} &= p_{CE} + p_{CH}r_{HE} = 0,49, \\ p_{CP} &= p_{CE}r_{EP} + p_{CH}r_{HP} = +0,61, \end{aligned}$$

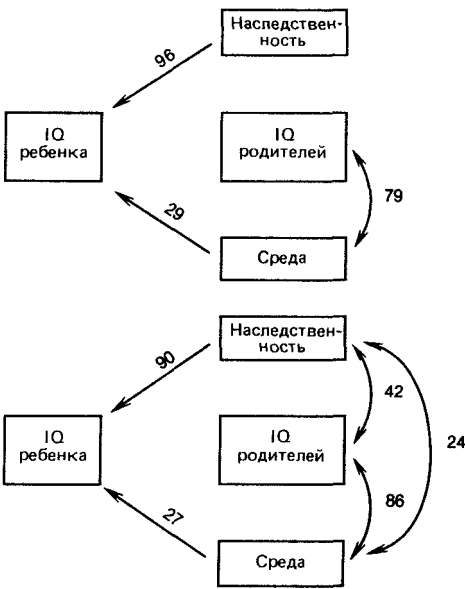


Рис. П.7.2.

$$\begin{aligned} p_{CE} &= \frac{0,29}{0,96}p_{CH}, \\ p_{CE}^2 + p_{CH}^2 + 2p_{CE}p_{CH}r_{HE} &= 1,00. \end{aligned}$$

«Если IQ воспитывающих родителей связан с IQ детей только через корреляцию с домашней средой, то корреляция родитель-ребенок должна быть произведением двух промежуточных коэффициентов. Соответствующий подсчет дает значение корреляции между средним родителем и средой (+ 0,79), очень близкое к наблюдаемому в контроле (+ 0,86). Это указывает на отсутствие иного влияния родителей, кроме как через общую среду, измеренную реально (в биологических семьях). Только 9% детерминации дисперсии обусловлены домашней средой (= 0,29²), что дает в качестве остатка 91% детерминации и путевой коэффициент 0,96. В какой степени это относится лишь к наследственности, а в какой - к неизмеряемым средовым факторам, судить нельзя, но, поскольку домашняя среда, вероятно, наиболее важный средовый фактор ..., можно предположить, что остаточная часть высоко наследуема. В других группах ситуация сложнее. Мы можем сразу выписать три уравнения,

представляющие разложение трех известных корреляций (r_{EP} , r_{CE} и r_{CP}). Если предположить, что единственным фактором, влияющим на IQ детей, помимо среды является наследственность, то мы сможем выписать четвертое уравнение, выражающее полную детерминацию. Но в этом случае надо определить пять коэффициентов. По данным контрольной группы это сделать невозможно. Однако у нас есть другой источник информации. Контрольная группа родителей была тщательно отобрана для сравнения с воспитывающей группой. Предположительно домашняя среда обладает очень похожими эффектами в этих двух случаях. Мы должны суметь извлечь средовые коэффициенты из данных о воспитывающих родителях».

Путевой коэффициент p_{CE} нельзя перенести прямо, потому что в контрольных данных на него влияет корреляция между наследственностью и средой. Однако «можно заключить, что отношение $p_{CE} : p_{CN}$ должно быть одинаковым в этих двух случаях, что дает пятое уравнение». Эти уравнения были решены, результаты приведены на рис. П.7.2.

В общем случае количество уравнений должно быть по крайней мере равно числу путей или коэффициентов корреляции, которые нужно определить. Можно математически показать, что путевые коэффициенты эквивалентны стандартизованным коэф-

фициентам регрессии, т.е. коэффициентам регрессии, которые относятся к стандартизованным переменным, а не к переменным в исходных физических единицах. Дело исследователя, проводить ли анализ, используя методы стандартной частной регрессии или частной корреляции, или же воспользоваться путевыми коэффициентами.

Преимущество последнего метода состоит в том, что диаграмма дает прямой и убедительный способ визуализации компонент, которые влияют на признак.

Последующее развитие метода. В последние годы Мортон [803] усовершенствовал этот подход, введя ряд дополнительных корреляций. На рис. П.7.3 показана путевая диаграмма для корреляции между сибсами. Здесь предполагается, что фенотипы двух детей X и Y являются «результатом действия четырех аддитивных факторов: общей среды (C), случайной среды (E), генотипа среднего родителя (G) и сегрегации генотипа среднего родителя (S). Генотип среднего родителя и общая среда коррелируют (r), а общая среда (почти) линейно измеряется индексом (I), основанным на таких переменных, как общественно-экономическое положение, доход, образование родителей, соседство, школьный район, культурный уровень родителей, психологическая обстановка в семье».

Используя метод путевых коэффицен-

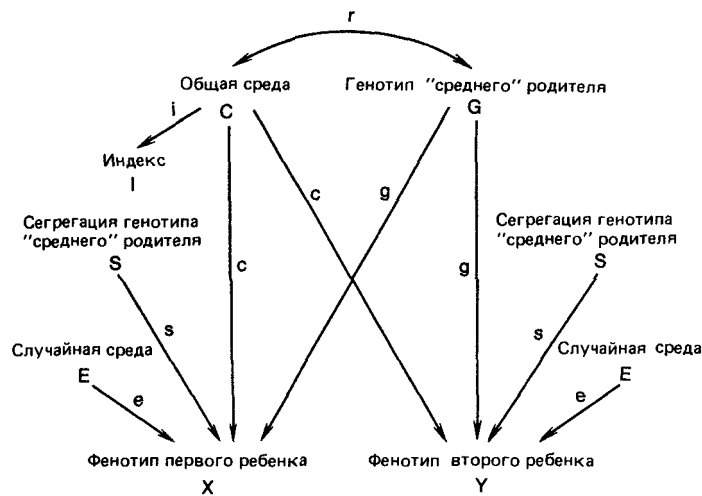


Рис. П.7.3. Путевая диаграмма для корреляции между сибсами [803].

ТОВ, Мортон и коллеги пытались ответить на вопрос, являются ли различия в средних уровнях IQ у черных и белых американцев следствием генетических причин или они - результат действия социальных факторов. Авторы пришли к выводу, что основную роль в снижении IQ играют именно социальные факторы (V Международный конгресс по генетике человека, 1976).

Вероятно, такой вывод, в известной степени справедлив, но методологическая основа, на которой он базируется, была подвергнута суровой критике (Голдбергер [683], Тейлор [2214]). Серьезным недостатком метода путевых коэффициентов, по их мнению, является то, что он не обеспечивает количество уравнений, достаточное для оценки необходимых параметров, поэтому некоторые из них по предположению должны быть равны 0. Весьма сомнитель-

ным представляется и оперирование предполагаемыми факторами. Общественноэкономическое положение и образование, например, которые учитываются при оценке влияния «общей среды», могут иметь генотипические компоненты. Мы также не уверены в том, что этот метод биометрического анализа внесет существенный вклад в наше понимание влияния генетических факторов.

Сам Райт «никогда не выступал с нелепой претензией, что теория путевых коэффициентов дает общую формулу для вывода причинных отношений». Наоборот, априорное знание причинных отношений является предварительным требованием для применения этого метода, и результаты, полученные с его использованием, зависят от корректности предполагаемых причинных отношений.

Приложение 8

Медико-генетическое консультирование: использование условных вероятностей

Проблема оценки генетического риска. Как отмечалось в разд. 9.2.1, получение оценки генетического риска основывается либо на сегрегационных отношениях в случае менделирующих заболеваний, либо на цифрах эмпирического риска, если тип наследования сложен. При отсутствии дополнительной информации такие цифры прямо используются для расчета конкретного риска для определенного пробанда или семьи. Например, каждый будущий ребенок пораженного члена большой родословной, собранной Фараби (разд. 3.2.1, рис. 3.2), будет обладать 50%-ным риском иметь брахидактилию. Однако существует немало ситуаций, в которых для получения оценки риска может оказаться полезной дополнительная информация.

Пример: наследственная и спорадическая ретинобластома. Как отмечалось в разд. 5.1.6, ретинобластома, врожденная глазная опухоль у маленьких детей, проявляется либо как доминантное заболевание примерно с 90%-ной пенетрантностью, либо как спорадический случай, вероятно, вследствие соматической мутации. В последнем случае оба родителя (и все другие члены семьи) не поражены, и генетический риск для ребенка не выше, чем частота в общей популяции, т. е. около 1:15 000 - 1:25 000. Кроме того, соматическая мутация всегда приводит к односторонней ретинобластоме. Однако среди всех спорадических случаев примерно 10% вызываются мутацией, возникшей в гаметах одного из родителей. В таких случаях родители и другие члены семьи также не поражены, но для каждого ребенка пробанда со спорадической односторонней ретинобластомой риск иметь опухоль составляет уже около 45% (90%ная пенетрантность при 50%-ном сегрегационном отношении). Рассмотрим

следующую ситуацию: больной со спорадическим односторонним поражением спрашивает о генетическом риске для своих детей. Если нет другой информации, то риск составляет $0,9 \times 0\%$ (для спорадических соматических случаев) + $0,1 \times 45\%$ (для спорадических гаметических случаев) = 4,5%. Однако ситуация становится сложнее, если пробанд уже имеет по крайней мере одного здорового ребенка. Если бы его болезнь была вызвана доминантной мутацией, то каждый из его детей имел бы 45%-ный риск быть пораженным. Наличие по крайней мере одного здорового ребенка увеличивает вероятность, что у пробанда на самом деле имеется ненаследственная форма болезни, а это снижает риск для его будущих детей. Как вычислить этот риск?

Вероятность иметь наследственную форму болезни [2393]. Как уже отмечалось, априорная вероятность того, что наш пробанд имеет наследственную форму, равна $P(H) = 0,1$. Если он имеет наследственную форму, то условная вероятность, что его первый ребенок окажется непораженным (событие U), т. е. вероятность, что он не поражен, несмотря на тот факт, что пробанд несет этот ген, равна $P(U/H) = 0,55$. С другой стороны, априорная вероятность того, что пробанд имеет ненаследственную форму, равна $P(\text{не } H) = 0,9$. В этом случае условная вероятность того, что его ребенок окажется непораженным, будет $P(U/\text{не } H) = 1$, потому что риска (почти) нет. Отсюда можно получить формулу для его апостериорной вероятности иметь наследственную форму

$$P(H/U) =$$

$$= \frac{P(H) \times P(U/H)}{P(H) \times P(U/H) + P(\text{не } H) \times P(U/\text{не } H)} \quad (\text{П.8.1})$$

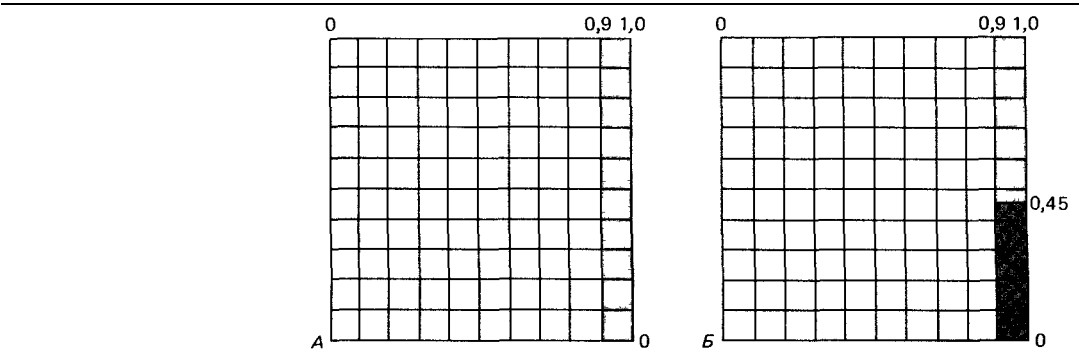


Рис. П. 8.1. Графическое представление процедуры расчета риска для детей, родители которых страдают односторонней ретинобластомой. А Светло-серая область представляет родителей с наследственной ретинобластомой (примерно 10% всех односторонних спорадических случаев). Б. После рождения первого ребенка 45% этих родителей (= 4,5% всех родителей) оказываются носителями наследственной формы. Только 5,5/95,5% остатка (что соответствует нормальному первому ребенку) будут носителями генов наследственной формы.

Подстановка значений из нашего примера дает

$$P(H/U) = \frac{0,1 \times 0,55}{0,1 \times 0,55 + 0,9 \times 1} = \frac{0,055}{0,955} = 0,0625.$$

Следовательно, один непораженный ребенок снизил нашему пробанду вероятность иметь наследственную форму с 0,1 до 0,058. Риск быть пораженным для его следующего ребенка равен теперь $R_2 = 0,058 \times 0,45 = 0,0261$ или снизился с 4 до 2,6%. При двух непораженных детях условная вероятность $P(U/H)$ становится $0,55^2 = 0,3025$. Подстановка в уравнение П.8.1 приводит к $P(H/U) =$

$= 0,0325$, $R_2 = 0,015$. Для n детей $P(U/H)$ становится равной $0,55^n$. Суть этого принципа легко уловить из рис. П.8.1.

Удобная система обозначений и форма графического представления. Мерфи [149] предложил ясную и удобную систему записи, которая делает описанное выше вычисление более очевидным, особенно для медиков-профессионалов, которые, как правило, испытывают трудности при оперировании абстрактными математическими понятиями. Конструируется таблица, в которой визуализируется пошаговое вычисление. В табл. П.8.1 приведено описанное выше вычисление для ретинобластомы. Исходя из апостериорной вероятности для нашего пробанда иметь наследственную форму

Таблица П.8.1. Вычисление вероятности для ретинобластомы

Вероятность	У консультируемого	
	наследственный	ненаследственный
	случаи	
а) априорная (принадлежность консультируемого какой-либо группе)	0,1	0,9
б) условная (первый ребенок окажется непораженным, если больной принадлежит заданной группе)	0,55	1,0
в) совместная (наступление событий а и б)	$0,1 \times 0,55 = 0,055$	$0,9 \times 1,0 = 0,9$
г) апостериорная (консультируемый имеет нормального ребенка и наследственную или ненаследственную форму)	$\frac{0,055}{0,055 + 0,9} = 0,058$	$\frac{0,9}{0,055 + 0,9} = 0,942$

(0,58), вероятность того, что первый ребенок будет поражен, можно вычислить так, как было показано в предыдущем пункте:

$0,58 \times 0,45 = 0,0261$ или 2-3%.

Принцип вычисления можно представить также графически (рис. П.8.1). В изображенном на рисунке квадрате неокрашенная область представляет группу ненаследственных случаев, а слабо окрашенная область - наследственные случаи. После того как первый ребенок пережил опасный период (первые несколько лет жизни), родители пораженного ребенка (а именно 45% наследственных случаев, рис. П.8.1, темная область) исключаются из группы больных спорадической односторонней ретинобластомой. Эти 45% четко установлены как наследственные с соответствующим 45%-ным риском для последующих детей. Риск для пробандов со здоровыми детьми следует вычислять на основе общей области, за исключением темной части. Теперь наследственные случаи представлены не более чем 10/100 квадратов (5,5/95,5).

Пример: хорей Гентингтона. Здоровый мужчина в возрасте 35 лет обратился в медико-генетическую консультацию. Его отец и бабушка страдают хореей Гентингтона. Он интересуется риском заболеть для себя и своих будущих детей. Хорея Гентингтона - это аутосомно-доминантное заболевание с полной пенетрантностью. Возраст начала варьирует от 20 до 70 лет (разд.

3.1.2, рис. 3.4). Если бы у пробанда были обнаружены признаки болезни, то проблема была бы простой: каждый из его детей имел бы 50%-ный риск. Если на самом деле он еще не достиг возраста манифестации, то проблема также была бы простой: он имел бы 50%-ный риск, а его дети - 50% от 50%, т. е. 25%-ный. Однако реально он уже прожил часть периода манифестации и остался здоровым. Этот факт увеличивает его шанс быть гомозиготой по нормальному аллелю и оставаться непораженным. Как эта ситуация влияет на риск для его детей? В возрасте 35 лет примерно 30% всех гетерозигот уже обнаружили клинические признаки болезни. Это ведет к следующим расчетам:

Вероятность	Консультируемый	
	гетерозигота	нормальная гомозигота
Априорная		
Условная	0,5	0,5
Совместная	0,7	1,0
Апостериорная	$0,5 \times 0,7 = 0,35$	0,5
	$\frac{0,35}{0,5 + 0,35} = 0,412$	$\frac{0,5}{0,5 + 0,35} = 0,588$

Риск для ребенка $0,412 \times 0,5 = 0,206$
Следовательно, риск для ребенка снизится с 0,25 до 0,206.

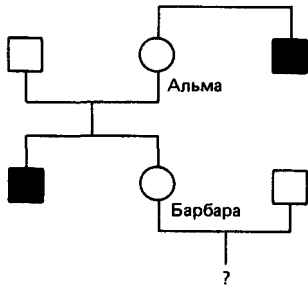


Рис. П.8.2. Барбара является носителем : 0,5
Риск для сына: $0,5 \times 0,5 = 0,25$

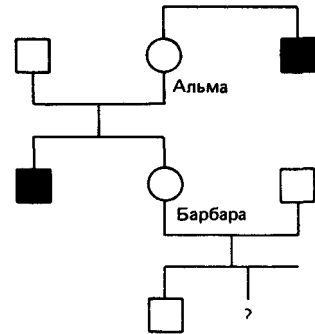


Рис. П.8.3.

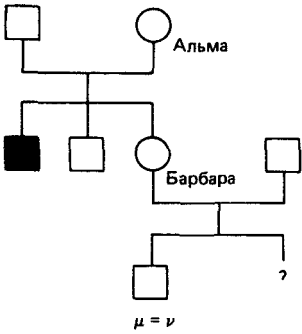


Рис. П.8.4.

Такие расчеты можно провести для многих других конкретных ситуаций при аутосомно-доминантных и рецессивных заболеваниях (детальное обсуждение см. в [71]).

Гетерозиготы по X-сцепленным рецессивным заболеваниям. Этот тип вычислений наиболее важен при консультировании женщин, для которых существует риск оказаться гетерозиготами по X-хромосомному рецессивному признаку и иметь пораженных сыновей. Обратимся к родословной на рис. П.8.2. В сущности Альма определенно является гетерозиготой, поэтому ее дочь Барбара имеет априорную вероятность 50% также быть гетерозиготой. Это означает $0,5 \times 0,5 = 0,25$ -риск для любого ее сына проявить признак. Если нет другой информации, то приведенные выше значения формируют основу для консультирования.

В родословной на рис. П.8.3 ситуация иная. В этом случае у Барбары уже имеется нормальный сын. Условная вероятность иметь нормального сына для гетерозиготной Барбары равна 0,5. Вычисления выполняются следующим образом:

Вероятность	Барбара	
	носитель	неноситель
Априорная		
Условная	0,5	0,5
Совместная	0,5	1,0
Апостериорная	$0,5 \times 0,5 = 0,25$ 0,25	$0,5 \times 1,0 = 0,5$ 0,5
	$\frac{0,25}{0,5 + 0,25} = 0,333$	$\frac{0,5}{0,5 + 0,25} = 0,667$

Риск, что сын будет поражен $0,333 \times 0,5 = 0,167$

Вычисление производится точно так же, если родословная сложнее, т.е. если у Барбары есть дочь и она захотела узнать риск для своих сыновей и т.д. В этом случае апостериорную вероятность Барбары нужно использовать для получения априорной вероятности ее дочери. Ряд конкретных примеров можно найти в [71].

Ситуация оказывается существенно иной, когда случай болезни рассматривается как спорадический (рис. П. 8. 4). Больной может быть либо носителем новой мута-

ции, когда его мать -нормальная гомозигота, и риск для сыновей ее сестер не увеличивается, либо мать гетерозиготна и ее сестры также имеют априорную вероятность 0,5 быть гетерозиготами. Как упоминалось в разд. 5.1.3.4, доля новых мутантов среди носителей (редкого) X-сцепленного рецессивного признака равна

$$m = \frac{(1 - f)\mu}{2\mu + v}$$

(f — относительная плодовитость носителей признака по сравнению с общей популяцией, μ - уровень мутаций в женских клетках, v - уровень мутаций в мужских гаметях). Когда уровни мутаций равны у двух полов и $f = 0$, то $m = 1/3$. Это означает, что мать имеет априорную вероятность $2/3$ быть гетерозиготой. Это ведет к следующему расчету риска для сына Барбары:

Вероятность	Барбара	
	носитель	неноситель
Априорная		
Условная	$2/3 \times 1/2 = 1/3$	$2/3$
Совместная	$1/2$	1
Апостериорная	$1/3 \times 1/2 = 1/6$ $1/6$	$2/3$ $2/3$
	$\frac{1/6}{1/6 + 2/3} = 1/5$	$\frac{2/3}{1/6 + 2/3} = 4/5$

Риск, что сын будет поражен $1/5 \times 1/2 = 1/10$

Такое простое вычисление справедливо только, если выполняются упомянутые выше два условия ($\mu = v$, $f = 0$) и существует генетическое равновесие между мутационным процессом и отбором. Так бывает при мышечной дистрофии Дюшенна - наиболее распространенной X-сцепленной рецессивной болезни во многих популяциях. Для других заболеваний, таких, как гемофилия А и недостаточность

гипоксантинфосфорибозил-трансферазы, частоты мутаций оказываются намного выше в мужских гаметях, чем в женских (разд. 5.1.3.4). Здесь долю m нужно вычислять на основе эмпирических данных. Приемлемой аппроксимацией будет $v = 10 \times \mu$, поскольку уровень мутаций в мужских гаметях примерно в 10 раз выше, чем в женских. При отсутст-

вии каких-либо определенных данных можно принять априорную вероятность 1 для Альмы и 1/2 для Барбары (рис. П.8.4), что немного завышает риск.

Ниже мы приведем более сложный пример, другие аналогичные можно найти в [149; 71; 205]. Родословная изображена на рис. П. 8. 5. У Барбары два брата: один поражен, а другой - нет. Кроме того, у нее имеется сестра Беттина, у которой двое здоровых сыновей. Беттина является либо нормальной гомозиготой (1/2, если Альма гетерозиготна), и в этом случае следует ожидать нормальных сыновей, либо она гетерозиготна, и в этом случае условная вероятность иметь двух нормальных детей составляет 1/4. Эта оценка $(1/2 + 1/4 \times 1/2 = 5/8)$ включается в вычисление условной вероятности для Альмы, причем учитывается также ее условная вероятность иметь непораженного сына, если она гетерозиготна. Вычисление проводится следующим образом (снова $\mu = \nu, f = 0$):

Вероятность	Альма	
	носитель	неноситель
Априорная	$2/3$	$1/3$
Условная	$1/2 \times 5/8 = 5/16$	1
Совместная	$2/3 \times 5/16 = 5/24$	$1/3 \times 1 = 8/24$
Апостериорная	$5/13$	$8/13$

Вероятность	Барбара	
	носитель	неноситель
Априорная	$5/13 \times 1/2 = 5/26$	$21/26$
Условная	$1/2$	1
Совместная	$5/26 \times 1/2 = 5/52$	$21/26 \times 1 = 42/52$
Апостериорная	$5/47$	$42/47$

Риск для сына Барбары	$5/47 \times 1/2 = 5/94$

Все приведенные расчеты рисков (быть носителем) основывались только на информации о родословной. На практике для уточнения риска следует использовать дополнительные данные, которые можно получить из биохимических и молекулярных исследований. При мышечной дистрофии Дюшенна иногда повышается уровень креа-

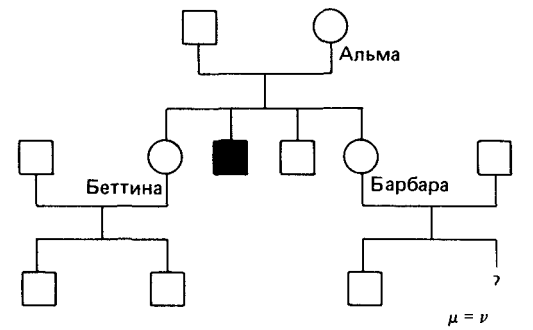


Рис. П.8.5.

тинкиназы у гетерозигот, но однозначно дифференцировать гетерозигот и нормальных гомозигот на основе соответствующих значений невозможно (обсуждение тестов на гетерозиготность при этом заболевании можно найти в разд. 4.2.2.8). Подобный подход применяется при диагностике носительства по гемофилии. В этом случае используются иммунологический тест и анализ на присутствие фактора свертывания крови VIII.

В идеале в каждом регионе должна существовать одна лаборатория, которая занимается проведением анализов, направленных на выявление носителей. Важно помнить, однако, что эта информация сама по себе недостаточна для генетического консультирования, поскольку окончательный риск существенно зависит от конкретной родословной. Необходимы оба этапа этой процедуры, что нередко упускается из виду теми, кто для генетического консультирования использует только лабораторную информацию. Одно и то же отклонение от нормы, выявленное при лабораторной диагностике, можно трактовать поразному в зависимости от вероятности носительства, установленной по родословной.

На практике сначала определяют вероятность носительства на основе информации о родословной. Полученное значение выражают в форме шансов или отношения правдоподобий (шансы = $p:(1 - p)$, где p - вероятность. Пример: если $p = 1/4$, то шансы будут $0,25 : 0,75 = 1:3$). На основе эмпирической информации о значениях креатинкиназы у носителей и в норме (таких, как в табл. П.8.2) устанавливаются шансы носительства при данном значении лабораторного теста. Шансы, полученные на ос-

нове обследования родословной и на основе лабораторной информации, перемножаются и превращаются в действительную вероятность или риск.

Пример: сестра больного мужского пола с мышечной дистрофией Дюшенна, у которого поражен дядя (рис. П. 8. 2). Среднее значение креатинкиназы сестры на основе трех измерений составляет 100 ед./л (95% от нормы для взрослых женщин).

Шансы	Носитель	Неноситель
Обследование родословной	1	1
Лабораторные тесты ¹⁾	3,28	1 (из табл. П.8.2.)
Совместные	3,28	1

¹⁾ Шансы основываются на реальных лабораторных данных.

Вероятность носительства = $a/(a + b) = 3,28/(3,28 + 1) = 3,28/4,28 = 0,77 = 77\%$,

где а -шансы носительства,

б- шансы неносительства.

Шансы, что эта женщина является носителем, увеличились с 50 до 77% за счет данных по креатинкиназе. Отметим, что вероятность женщине быть носителем при этом же самом значении фермента (=100) составила бы лишь 14%, если ее генетический риск (вычисленный на основе информации из родословной) был 1 : 20. Этот риск все же намного выше, чем если бы семейных данных не было вовсе. В этом случае риск носительства равен 1/2000 (частота носителей в общей популяции), а действительный риск (основанный на лабораторном значении 100) составил бы 0,0016 или 1/628.

Как отличить здоровых людей от носителей с помощью лабораторных тестов? Поскольку с помощью лабораторного показателя мы не можем это сделать однозначно (т. е. не существует такого значения, выше или ниже которого мы могли бы с уверенностью говорить о норме или носительстве), следует учитывать, что, например, в случае мышечной дистрофии Дюшенна около одной трети носителей имеют «нормальный» уровень креатинкиназы (т.е. ниже двух стандартных отклонений от популяционной средней). Так, если из данных по родословной риск быть носителем составляет 1/2, а уровень креатинкиназы «нормальный», то суммарный риск можно оценить как 1/4, т.е. 25% (рис. П.8.6):

	Носитель	Неноситель
Вероятность по данным родословной	1/2	1/2
Вероятность на основе значений креатинкиназы в норме	1/3	1
Совместная вероятность	1/6	1/2 = 3/6
Относительный риск	1	3
Окончательный риск	1/4 = 25%	3/4

Наоборот, окончательный риск носительства можно вычислить как апостериорную вероятность: $1/6/0/6 + 3/6) = 1/4$ (см. также рис. П.8.6). Действительный риск может оказаться ниже, если значения креатинкиназы располагаются в более низкой области нормального диапазона. Риск может быть оценен выше, если соответствующие показатели относятся к области более высоких значений. На определенном уровне креатинкиназы (где шансы носитель/неноситель равны 1:1) этот показатель не будет влиять на риск быть носителем.

Таблица П.8.2. Вероятность носительства по гену мышечной дистрофии Дюшенна при разных уровнях сывороточной креатинкиназы ¹⁾

Уровень креатинкины	Отношение правдоподобий (шансы)	Уровень креатинкины	Отношение правдоподобий (шансы)
< 40	0,12	12 0 1 3	12,79
40 5 0 6 0	0,12	0 1 4 0 1	25,12
7 0 8 0 9	0,16	5 0 1 6 0	49,02
0 1 0 0 1 1	0,27	1 7 0 1 8	94,34
0 -	0,46	0 1 9 0 +	180,9
	0,86		342,5
	1,67		641,0
	3,28		<1000
	6,49		

¹⁾ Приведенные в таблице данные основываются на верхнем пределе (95% от нормы 100 ед./л среди взрослых женщин) Отношение правдоподобий представляет вероятность того, что данный показатель креатинкиназы для взрослой небеременной женщины получен из популяции точно установленных носителей против контрольной популяции (100 ед./л), где шансы носительства 3,28 : 1 . Отметим, что при составлении этой таблицы тестировались равные по численности группы нормальных женщин и очевидных носителей. Действительный риск зависит от генетического риска, рассчитываемого по родословной (см текст).

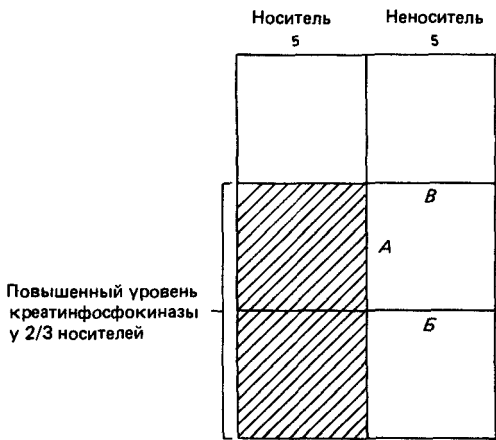


Рис. П.8.6. Уровень креатинкиназы при мышечной дистрофии Дюшенна. Пример: информация из родословной дает риск носительства 0,5 и неносительства 0,5. Линия (А) делит общее «пространство» вероятностей на две равные по размеру части. Поскольку две трети носителей имеют повышенный уровень креатинкиназы, то вероятностное пространство делится линиями (В) и (В) на три равные части. Носители, которые имеют аномальный уровень фермента, локализируются в области с косой штриховкой (это 2/3 носителей). Среди тех, кто имеет нормальные уровни креатинкиназы, один из четырех (белые квадраты) будет носителем.

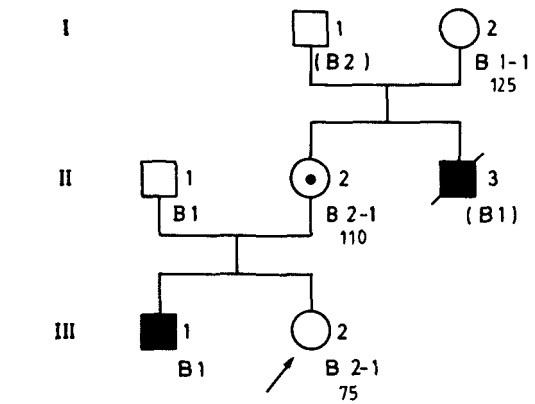


Рис. П.8.7. Родословная, информативная в отношении ПДРФ при мышечной дистрофии Дюшенна. В1 относится к более частому аллелю, а В2 - к более редкому аллелю этого локуса. (В2) и (В1) указывают на генотип. Числа под символами относятся к уровням креатинкиназы. Больной III, 1 получил аллель В1 от матери-носительницы (II,2), которая получила его от своей матери (I,2). III,2, которая имеет 50%-ный риск носительства, получила нормальный аллель В2 от матери и нормальный аллель В1 от отца. Следовательно, III,2 не унаследовала аллель мышечной дистрофии, если только в результате кроссинговера мутантный ген не попал в хромосому, несущую аллель В2 (вероятность 15%).

Использование информации о ПДРФ. Окончательную оценку риска можно еще улучшить, если использовать феномен полиморфизма по длине рестрикционных фрагментов (ПДРФ). Три соответствующих сайта расположены со стороны 5'- и 3'-концов гена мышечной дистрофии Дюшенна. Известно, что 45% британских женщин гетерозиготны по крайней мере по одному из них. Поскольку каждый из этих ДНК-маркеров расположен далеко от гена дистрофии (13-20 сМ), то кроссоверы между маркерным геном и геном мышечной дистрофии Дюшенна будут относительно частыми. Добавление данных по ПДРФ к информации, получаемой из родословной и при определении уровня креатинкиназы, часто снижает риск.

Пример использования всей информации приведен на рис. П.8.7. У женщины III, 2 имеется брат и умерший дядя, страдавший при жизни мышечной дистрофией Дюшенна. Она хочет знать, является ли она носителем. Показатель креатинкиназы 75 ед./л, тогда как у ее матери и бабушки со стороны матери эти значения равны 110 и 125 ед./л соответственно. Ее риск

быть носителем, рассчитанный по родословной, составляет 50 : 50. Исходя из уровня креатинкиназы, ее шансы быть носителем равны 0,46 : 1 (табл. П.8.2). Сначала вычисляется вероятность носительства по родословной и исходя из показателя креатинкиназы

	Носитель	Неноситель
Вероятность по данным родословной	1/2	1/2
Вероятность на основе значения креатинкиназы в норме	0,46	1 (из табл. П.8.2)
Совместная вероятность	0,23	0,5
Окончательная вероятность	$= 0,23/0,73 = 0,31 = 31\%$	

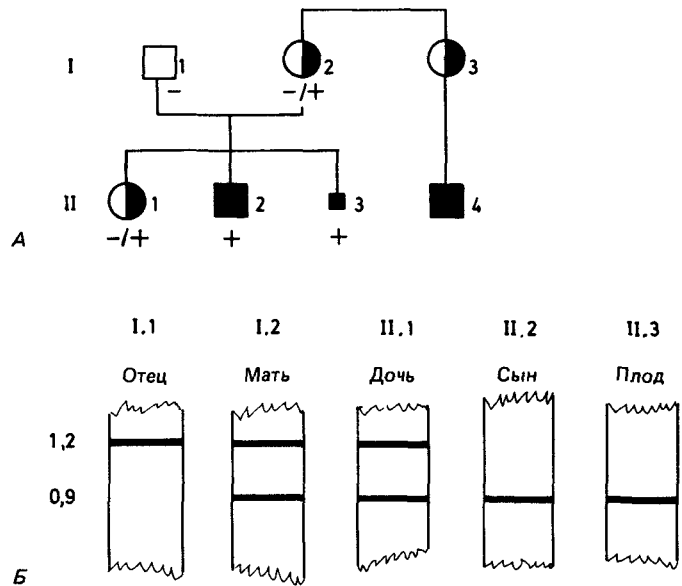


Рис. П.8.8. А. Принцип идентификации (= фаза притяжения, разд. 3.4). Поскольку дочь гетерозигот и пренатальная диагностика (II,1) гетерозиготна +/-, она унаследовала гемофилию А. Мать (I,1) является двойной хромосоме, содержащую маркер + и ген гемофилии, от матери; она должна быть гетерозиготой по гемофилии. Плод (II,3) имеет маркер +, он должен унаследовать ту же гемофилию и маркер + от матери, то маркер + должен располагаться на той же хромосоме, что и аллель гемофилии

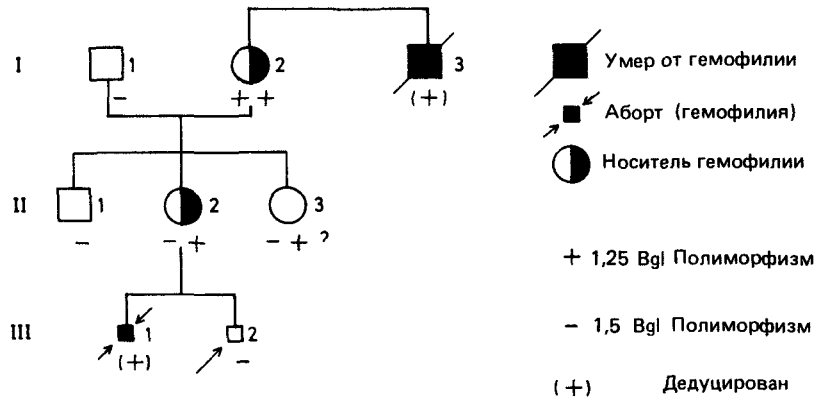


Рис. П.8.9. Родословная с гемофилией А (Din et al., 1985). Отметим, что гемофилию А можно было выявить у плода (III,2) посредством пренатальной диагностики, используя пробу фактора VIII и рестриктазу Bgl, без тестирования ДНК-фенотипов двух гемофиликов (III, 1 и 1,3). ДНК-вариант у плода (III, 2) идентичен таковому у здорового деда по материнской линии (I,1), что свидетельствует о том, что плод нормален. Отметим, что на основании анализа ДНК-варианта нельзя установить носительство сестры (II,3).

Данные о ПДРФ ее семьи (рис. П.8.7) свидетельствуют о том, что эта женщина (III, 2) унаследовала нормальную X-хромосому (B2) от матери, хотя наблюдаемая картина могла быть следствием кроссинговера. С учетом расстояния между маркером и соответствующим геном ее шанс быть носителем (если основываться лишь на информации о ПДРФ) составляет 15%, т.е. шанс кроссовера. Объединение всей информации снижает риск носительства для нее до 1,4%, а риск иметь пораженного сына до 0,7%.

Появляется все больше данных о ПДРФ для гемофилии А и В. Оказалось, что практически все женщины гетерозиготны по пробе (специфической к гену или сегменту X-хромосомы) для гемофилии А. Если по структуре родословной мы не можем сделать какого-либо вывода, вполне корректна постановка диагноза носительства гемофилии А с помощью ПДРФ (рис. П.8.8, П.8.9).

Повторный риск для детей непораженных носителей гена при аутосомно-доминантном наследовании. Иногда клинически непораженный индивид, у которого есть родственники с аутосомно-доминантным заболеванием со сниженной пенетрантностью, хочет получить совет относительно риска заболевания для своих детей. Независимо от точного значения пенетрантности было показано, что риск для детей индивида с 50%-ным риском никогда не превысит 9% [2366]. Причина этого заключается в том, что непораженный родитель вряд ли является носителем гена заболевания с высокой пенетрантностью. Наоборот, для болезней с низкой пенетрантностью, даже если родитель является носителем гена, вероятность для ребенка быть клинически пораженным мала.

Приложение 9

Примеры расчета сцепления

В разд. 3.4.2 были описаны методы обследования родословных на предмет выявления сцепления. Таблицы и формулы для реальных расчетов можно найти в работах [882; 796; 797; 798].

Мы приведем два примера расчета сцепления: в одном устанавливается не очень тесное сцепление двух признаков, детерминируемых X-хромосомными генами, а в другом - тесное сцепление двух аутосомных признаков.

Пример: сцепление между X-хромосомными генами глазного альбинизма и группы крови Хd [661]. На рис. П.9.1-П.9.3 представлены три большие родословные, в которых сегрегируют X-сцепленные гены глазного альбинизма и группы крови Хg. Информацию о сцеплении дают 25 сыновей 11 матерей, о которых известно, что они гетерозиготны как по главному альбинизму, так и по антигену Хg. В табл. П. 9.1 приведена классификация sibств трех родословных в соответствии с их типами в таблицах [882; 796; 797; 798] и распределением логарифмических шансов. Отношение правдоподобий $P(\theta)$ родословной для частоты рекомбинации θ вычисляется следующим образом:

$$\log P(\theta) = z(\theta),$$

$$P(\theta) = 10^{z(\theta)},$$

где $z(\theta)$ – табулированный логарифмический шанс.

На рис. П.9.4 приведены логарифмические шансы и их интерполяция. Вероятность сцепления ($\theta = 0,175$) в 18 раз выше, чем вероятность отсутствия сцепления.

До сих пор 11 sibств оценивались независимо друг от друга, т.е. не учитывался тот факт, что они принадлежат трем большим родословным. Рассмотрение этого ас-

пекта может помочь извлечь значительно больше информации. Это требует составления индивидуальных уравнений для трех родословных. Имеются компьютерные программы для обсчета таких больших родословных [831]. Результаты подобного машинного расчета приведены в табл. П.9.2. На рис. П.9.5 сравниваются распределения логарифмических шансов при различных частотах рекомбинации для машинного расчета и для раздельного расчета по И sibствам. И в этом случае частота рекомбинации оказывается равной $\approx 0,175$, но вероятность сцепления при этом теперь в 470 раз больше. Как и ожидалось, при компьютерном анализе удалось извлечь значительно больше информации из имеющихся данных.

В 1980 г. Конейлли и Ривас [612a] сформулировали несколько полезных правил для изучения сцепления. Обычно выбирается главный локус, например локус редкого заболевания с аутосомно-доминантным типом наследования, и исследуется наличие сцепления с несколькими другими тестовыми локусами, ответственными за наиболее распространенные системы генетического полиморфизма. Один из родителей должен быть гетерозиготным как по тестовому локусу, так и по главному. Следовательно, тестовые локусы следует выбирать таким образом, чтобы максимизировать информативность браков. Наибольшее количество гетерозигот по тестовому локусу можно ожидать, если частоты двух кодоминантных маркерных аллелей равны или если рецессивный аллель встречается немного чаще доминантного. Изучение сцепления - процедура трудоемкая и дорогостоящая. Иногда можно сохранить время и деньги, если анализ начать со скринирования, используя предварительную инфор-

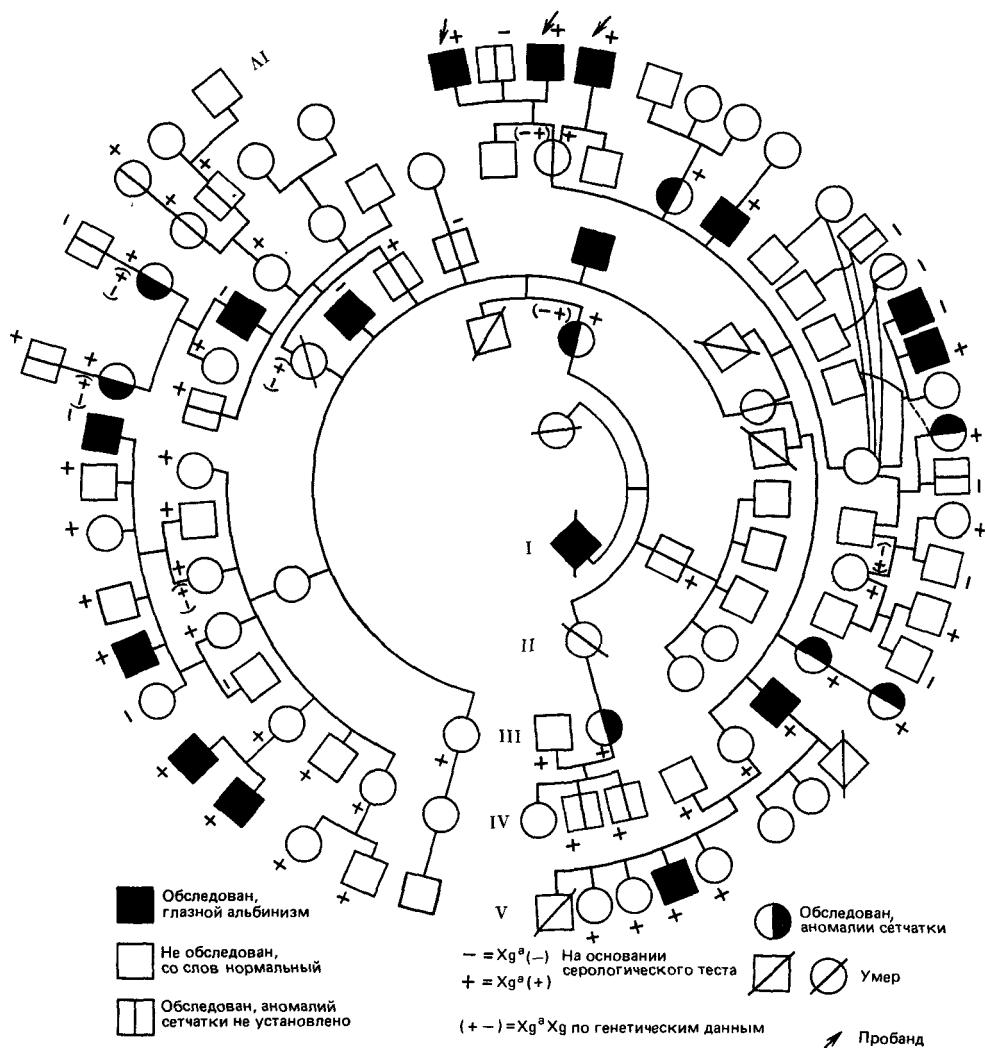


Рис. П.9.1. Семья с X-сцепленным глазным альбинизмом (семья М из табл. П.9.1) [661].

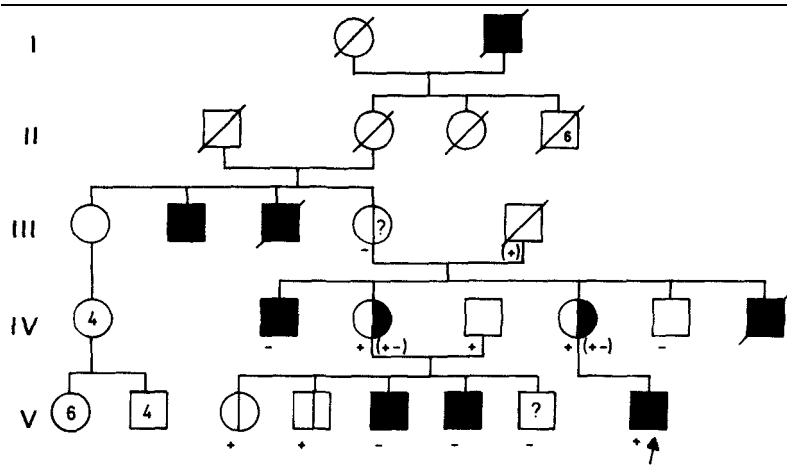


Рис. П.9.2. Семья с X-сцепленным глазным альбинизмом (семья W из табл. П.9.1; обозначения такие же, как и на рис. П.9.1) [661].

Рис. П.9.3. Семья с X-сцепленным глазным альбинизмом (семья L из табл. П.9.1; обозначения такие же, как и на рис. П.9.1) [661].

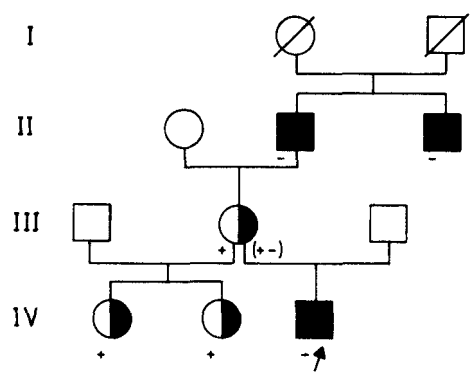


Таблица П.9.1. Логарифмические шансы сцепления глазного альбинизма и группы крови Xg [661]

Семья	Мать	Дети	Частота рекомбинации, θ									
			0,05	0,10	0,15	0,20	0,25	0,30	0,35	0,40	0,45	
М (рис. П9.1)	II-3	Z ₁ 3:1, e ₁ 3:1	-0,483	-0,241	-	-	-	-	-0,003	-0,001	0,000	
	III-10	Z ₁ 2:0, e ₁ 1:1	0,154	0,131	0,107	0,085	0,062	0,041	0,024	0,011	0,003	
	IV-12	Z ₁ 3:1, e ₁ 3:1	-0,483	-0,241	-0,126	-	-	-	-0,003	-0,001	0,000	
	IV-19	Z ₁ 4:0, e ₁ 3:1	0,795	0,708	0,614	0,513	0,407	0,297	0,190	0,094	0,025	
	IV-30	Z ₁ 2:0, e ₁ 1:1	0,154	0,131	0,107	0,085	0,062	0,041	0,024	0,011	0,003	
	IV-31	Z ₁ 1:1, e ₁ 2:0	-0,584	-	-0,215	-	-	-	-0,028	-	-0,003	
	V-34	1 нерекомбинант	0,279	0,255	0,230	0,204	0,176	0,146	0,114	0,079	0,041	
	V-35	1 нерекомбинант	0,279	0,255	0,230	0,204	0,176	0,146	0,114	0,079	0,041	
W (рис. П9.2)	IV-2	3 нерекомбинанта	0,837	0,765	0,690	0,612	0,528	0,438	0,342	0,237	0,123	
L (рис. П9.3)	IV-4	1 рекомбинант	-1,000	-0,699	-0,523	-	-0,301	-	-0,155	-	-0,046	
	III-2	1 нерекомбинант	0,279	0,255	0,230	0,204	0,176	0,146	0,114	0,079	0,041	
Сумма логарифмических шансов Антилогарифм			0,277	0,979	1,218	1,243	1,139	0,957	0,733	0,479	0,041	
			1,687	9,528	16,52	17,5	13,77	9,057	5,408	3,013	1,690	

Рис. П.9.4. Относительная вероятность сцепления между геном глазного альбинизма и группой крови Xg на основе логарифмических шансов (табл. П.9.1). Отметим, что относительная вероятность сцепления ($\theta = 0,175$) в 18 раз выше, чем вероятность отсутствия сцепления [661].

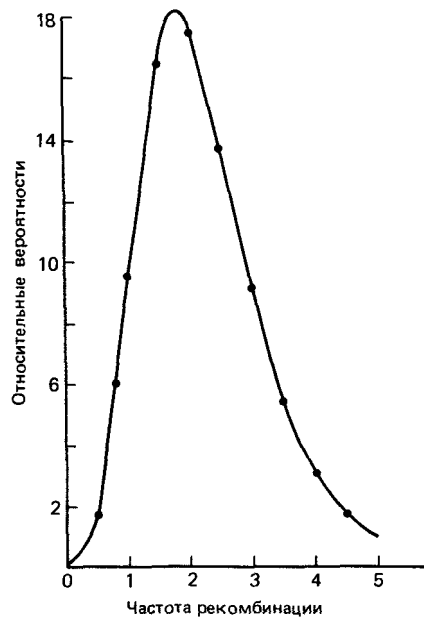


Таблица П.9.2. Логарифмические шансы (при компьютерном анализе) сцепления глазного альбинизма и группы крови Xg

Семья	Частота рекомбинации, θ								
	0,05	0,10	0,15	0,20	0,25	0,30	0,35	0,40	0,45
М (рис. П.9.1)	0,8960	1,8371	2,1277	2,1369	1,9811	1,7139	1,3662	0,9579	0,5008
W (рис. П.9.2)	-0,1637	0,0668	0,1685	0,2144	0,2272	0,2165	0,1869	0,1406	0,0784
L (рис. П.9.3)	0,4264	0,3759	0,3256	0,2760	0,2272	0,1796	0,1331	0,0878	0,0436
Сумма логарифмических шансов		2,2798	2,6218	2,6273	2,4355	2,1100	1,6862	1,1863	0,6228
Антилогарифм	144,1	190,5	418,6	423,9	272,6	128,8	48,6	15,4	4,2

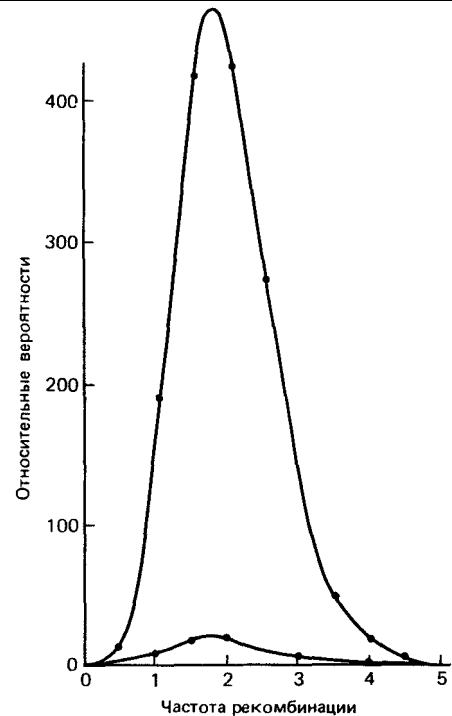


Рис. П.9.5. Относительная вероятность сцепления между геном глазного альбинизма и группой крови Xg. Данные получены с использованием компьютера (*верхняя кривая*) и с помощью описанного варианта метода логарифмических шансов (*нижняя кривая*). Нижняя кривая совпадает с приведенной на рис. П.9.4, но вычерчена на другой шкале. Отметим, что компьютер извлек значительно больше информации из этих данных. Частота рекомбинации остается 0,175, но относительная вероятность сцепления в 470 раз выше, чем вероятность отсутствия сцепления [661].

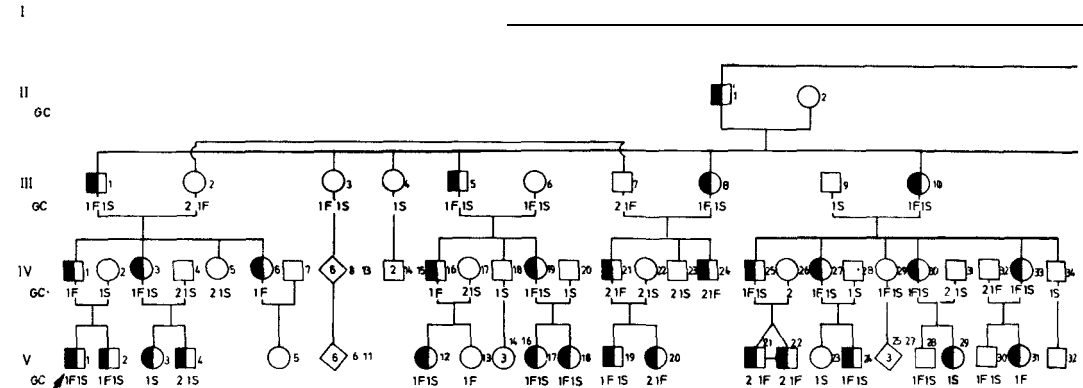


Рис. П.9.6. Родословная, в которой сегрегируют аутосомно-доминантный ген несовершенного ретиногенеза и ген специфического фактора крови GC [559]. Объяснения и анализ сцепления приводятся в тексте.

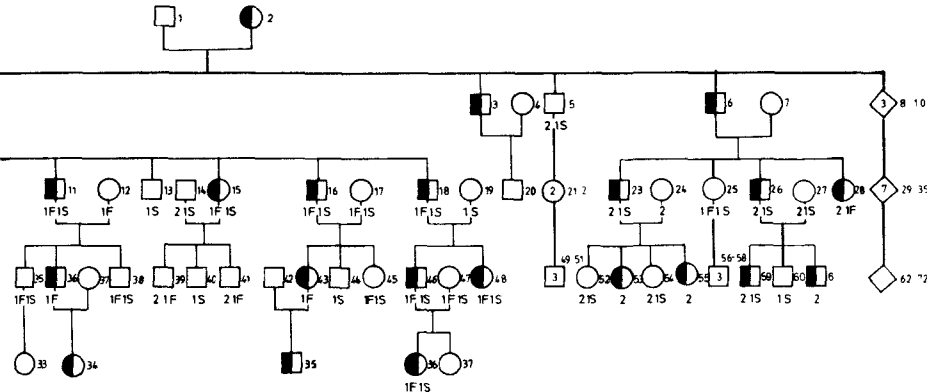
мацию для отбора тестовых локусов, а уже затем проводить более детальный анализ. Если известно, что два тестовых локуса относительно тесно сцеплены, то следует изучать только один из них. Например, HLA-тестирование требует много времени и средств. Между тем локус *Bf* тесно сцеплен с *HLA*, но его протестировать намного легче. Следовательно, для скринирования следует использовать именно этот локус.

При увеличении числа локусов, которые можно включить в анализ сцепления, шансы установления сцепления возрастают. Например, если локусы равномерно распределены по геному и если анализ сцепления указывает на $\theta = 0,4$ как на максимальное значение частоты рекомбинации, вероятность выявления по крайней мере одного сцепления равна 0,35 при 20 маркерах и 0,5 при 30 маркерах. Дополнительную информацию дает знание о принадлежности маркеров конкретным хромосомам. Например, обнаружение сцепления с редкой кожной аномалией (акрокератозластоидоз) дает положительные, но статистические незначимые логарифмические шансы для двух маркеров; остальные маркеры дают отрицательные шансы. Обычно больше никаких выводов сделать нельзя. Однако, поскольку ранее для этих двух локусов была установлена принадлежность хромосоме 2, то главный локус также можно приписать этой хромосоме и предположить сцепление с маркерным локусом [688 a].

Как упоминалось в разд. 3.4.2, реальное расстояние по карте между двумя локусами можно получить на основе оценки θ по рис. 3.26. С увеличением плотности генетической карты человека все чаще будет устанавливаться сцепление трех и более локусов. Для оптимального картирования целого района следует объединить оценки частот рекомбинации между парами таких локусов. Правила и формулы для такого многоточечного картирования можно найти в работе [612 a].

В последние годы в анализ сцепления вовлекается все большее количество полиморфных систем по сайтам рестрикции (разд. 2.3.3.9). Этот анализ приобретает поэтому все большую ценность в медицинской генетике. При использовании полиморфных сайтов многоточечное картирование станет скорее правилом, чем исключением.

На рис. П.9.6 приведена большая родословная, в которой аутосомно-доминантное заболевание-несовершенный дентиногенез (12550) сегрегирует вместе с GC-типами белка [559]. Имеются три аллеля *GC1S*, *GC1F* и *GC2*. Полный анализ родословной подразумевает вычисление вероятностей генотипов индивидов, которые не могли быть типированы по маркеру (I.1,2; II. 1,2). Тогда можно подсчитать шансы всей родословной. Этот подсчет труден, но, к счастью, имеется компьютерная программа (LIPED), и детальное описание ее работы можно получить у автора, д-ра Отта [831].



В табл. П.9.3 приведены логарифмические шансы для θ_M (частота рекомбинации у мужчин) и θ_F (частота рекомбинации у женщин). Максимальный логарифмический шанс составляет 7,9238 при $\theta_M = 0,05$ для

мужчин и $\theta_F = 0,25$ для женщин. В табл. П.9.4 представлены более подробные расчеты для «критической» области табл. П.9.3: наилучшие оценки $\theta_M = 0,05$ и $\theta_F = 0,24$, логарифмический шанс $z = 7,9277$.

Таблица П.9.3. Родословная с несовершенным дентиногенезом и типами крови GC

Ом	θ ,									
	0,05	0,10	0,15	0,20	0,25	0,30	0,35	0,40	0,45	0,50
0,05	5,7385	7,0780	7,6460	7,8825	7,9238	7,9286	7,6263	7,3316	6,9506	6,4831
0,10	5,4992	6,8370	7,4048	7,6418	7,6841	7,5906	7,3908	7,0997	6,7240	6,2639
0,15	4,9709	6,3028	6,8690	7,1058	7,1488	7,0569	6,8596	6,5723	6,2019	5,7492
0,20	4,3034	5,6209	6,1826	6,4177	6,4605	6,3697	6,1747	5,8911	5,5262	5,0811
0,25	3,5484	4,8381	5,3897	5,6203	5,6613	5,5704	5,3772	5,0971	4,7376	4,3001
0,30	2,7353	3,9794	4,5123	4,7332	4,7690	4,6761	4,4831	4,2057	3,8512	3,4214
0,35	1,8921	3,0723	3,5733	3,7754	3,7997	3,6999	3,5039	3,2269	2,8764	2,4540
0,40	1,0653	2,1707	2,6243	2,7935	2,7940	2,6774	2,4705	2,1884	1,8390	1,4252
0,45	0,3170	1,3584	1,7647	1,8954	1,8641	1,7217	1,4957	1,2033	0,8581	0,4764
0,50	0,2835	0,7003	1,0796	1,1946	1,1545	1,0094	0,7890	0,51%	0,2383	0,0000

Таблица П.9.4. Часть табл. П.9.3 с более точными делениями

θ_M	θ_F										
	0,20	0,21	0,22	0,23	0,24	0,25	0,26	0,27	0,28	0,29	0,30
0,01	7,1367	7,1579	7,1721	7,1797	7,1813	7,1771	7,1676	7,1529	7,1334	7,1092	7,0807
0,02	7,5746	7,5958	7,6100	7,6177	7,6193	7,6152	7,6057	7,5911	7,5716	7,5475	7,5190
0,03	7,7649	7,7862	7,8005	7,8082	7,8098	7,8058	7,7963	7,7818	7,7624	7,7384	7,7100
0,04	7,8524	7,8737	7,8880	7,8957	7,8974	7,8934	7,8840	7,8695	7,8502	7,8263	7,7979
0,05	7,8825	7,9038	7,9182	7,9260	7,9277	7,9238	7,9144	7,9000	7,8807	7,8569	7,8286
0,06	7,8757	7,8970	7,9114	7,9193	7,9211	7,9171	7,9079	7,8935	7,8743	7,8505	7,8223
0,07	7,8427	7,8642	7,8786	7,8865	7,8883	7,8844	7,8752	7,8609	7,8418	7,8181	7,7900
0,08	7,7902	7,8117	7,8261	7,8341	7,8360	7,8321	7,8230	7,8087	7,7897	7,7660	7,7380

Таблица П 9.5 Методы картирования генов человека и их стандартные обозначения

1. F	нализ расщепления и сцепления признаков в семьях (family studies); так были картированы, например, локусы группы крови АВО и ногте-надколенного синдрома,
FC	включение в семейный анализ вариантов хромосомного полиморфизма, например, гетерохроматинового района длинного плеча 1-й хромосомы при картировании локусов групп крови Даффи, (Duffy).
2. S	нализ совместной сегрегации клеточных признаков и хромосом в клонированных in vitro гибридных соматических клетках.
3. M	перенос генов в составе микроклеток (microcell mediated), например, при картировании локуса коллагена (COLA1) в хромосоме 17.
4. C	перенос генов в составе хромосомных фрагментов (chromosome mediated), например, при картировании гена галактокиназы с маркером-сопереносчиком- геном тимидинкиназы.
5. R	радиационное облучение клеток человека с последующим «спасением» их от гибели путем гибридизации с необлученными клетками других видов (метод радиационно-индуцированной сегрегации генов в клеточных культурах Госса-Харриса); с помощью этого метода был подтвержден порядок генов в длинном плече X-хромосомы.
6. A	гибридизация ДНК-РНК или ДНК- ДНК на хромосомах in situ; например, при картировании генов рибосомных РНК в акроцентрических хромосомах и генов легкой каппа-цепи в хромосоме 2.

Продолжение табл. П.9.5

7. HS ДНК/кДНК гибридизация в растворе («кот-анализ»), например, картирование бета-глобинового гена в хромосоме 11 на основе анализа ДНК, выделенной из клонированных гибридных клеток.
 8. RE - рестрикционный анализ и реконструирование физической карты района, например, в случае кластера бета-глобиновых генов (*HBBC*) в хромосоме 11p или в участке физического сцепления трех фибриногеновых генов в 4q или в случае кластера аполипопротеиновых генов *APOA1*, *APOC3* и *APOA4* в 11 q:
 - а) в комбинации с методом гибридизации соматических клеток, например, в случае *HBBC* в 11p;
 - б) в комбинации с сортировкой изолированных хромосом, например, в случае картирования гена инсулина в районе 11p; (включая методику LEBO с использованием двулучевого лазерного сортера хромосом и дот-блот-гибридизации как при картировании гена М-фосфоорилазы гликогена (*PYGM*) в 11q).
 9. D - картирование с помощью делений (сочетание хромосомной делении и фенотипических признаков гемизиготности), с помощью трисомий (наличие трех аллелей высокополиморфного локуса) и эффекта дозы гена (корреляция трипликации части или всей хромосомы с 50%-ным или большим увеличением активности генного продукта); примеры картирования: кислая фосфатаза-1 (*ACP1*) в 2p; глутатион-редуктаза (*GSR*) в 8p. (Метод включает также анализ копийности ДНК как, например, в случае фибриногеновых генов, картированных в сегменте 4q2.)
 10. AAS- на основе сравнения аминокислотных последовательностей белков; например, предположение о сцеплении дельта- и бета-глобиновых генов следует из данных по аминокислотной последовательности гемоглобина Лепоре (*Lepore*), содержащего фрагменты обоих полипептидов; (метод может включать также анализ «гибридной» структуры белка с помощью моноклональных антител; так, вывод о тесном сцеплении локусов *MN* и *Ss* был сделан также и на основе изучения лепоре-подобного варианта антигенов группы крови *MNSs*).
 11. LD - установление факта неравновесия по сцеплению, например, в случае бета- и дельта-глобиновых генов (*HBB*, *HBD*).
 12. V - индукция аденовирусом визуально явного изменения морфологии определенного участка хромосомы (изменения, вероятно сходного по феноменологии с «пуффингом» в политемных хромосомах у насекомых и сопровождаемого активацией киназ); таковы примеры сайтов модификации на хромосомах 1 и 17 аденовирусом 12.
 13. CH - изменение морфологии хромосомного участка в сочетании с характерным фенотипом, но при неустановленном сцеплении (метод FC) или невыявленных делениях (D) и вирусных модификациях (V); например, отсутствие сегмента 13q14 в некоторых случаях ретинобластомы. К этой группе методов относится и анализ «ломких» (фрагильных) сайтов в хромосомах. Например, фрагильный сайт в сегменте Xq27 является специфическим маркером одной из форм X-сцепленной умственной отсталости. Фрагильные сайты полезны как маркеры в семейных исследованиях сцепления, например, FS16q22 и гаптоглобина.
 14. OT - центромерное картирование, например, по данным о сцеплении фосфоглюкомутаза-3 (*PGM3*) с центромерой хромосомы 6.
 15. EM - исключающее картирование, т.е. сужение возможной области локализации генов путем исключения районов генома, покрываемых картированными делециями. Исключить какие-то районы можно и на основе данных об отрицательных величинах лод-баллов, полученных при анализе сцепления в семьях с маркерными хромосомами и другими картированными локусами; так, например, были получены данные в пользу локализации генов *MNSs* в районе 4q.
 16. H - на основе установленной гомологии (или эволюционной консервативности) групп генной синтении; правда, в ряде случаев это может привести к ошибочным предположениям как, например, в случае вывода о локализации гена С-полипептида лактатдегидрогеназы (*LDHC*) в 12p, позже картированного в 11-й хромосоме.
- Степень надежности установленной региональной локализации генов в хромосомах или сцепления между двумя локусами оценивается по четырем градациям: С - (confirmed) «подтверждено»: т.е. наблюдалось по крайней мере в двух лабораториях или в нескольких семьях из разных источников; Р - (provisional) «предварительно» («пока условно»): т.е. установлено по данным из одной лаборатории или об одной семье;
- I - (inconsistent) «противоречиво»: т.е. результаты разных лабораторий не согласуются; Т, L- и т.п. - (tentative, in limbo) «сомнительно», «в архив»: т.е. установлено менее надежно, чем в случае (Р), но регистрируется по эвристическим соображениям.

Литература

1. Hirschhorn K. (ed.) 1970-1986. Advances in human genetics, Vol. 1-15, Harris H., New York, Plenum.
2. Alberts B., Bray D., Lewis J., Raff M., Roberts K., Watson J.D. (1983). Molecular biology of the cell, Garland Publ., New York, London.
3. Anastasi A. (1958). Differential psychology, 3rd ed. McMillan, New York.
4. Anderson T. W. (1958). An introduction to multivariate statistical analysis, Wiley, New York, London, Sindey.
5. Applebaum E. G., Firestein S. K. (1983). A genetic counseling casebook, The Free Press, New York.
6. Baraitser M. (1982). The genetics of neurological disorders, Oxford Univ. Press, Oxford etc.
7. Barthelmess A. (1952). Vererbungswissenschaft, Alber, Freiburg, München.
8. Becker P. E. (ed.). Humangenetik, ein kurzes Handbuch in fünf Bänden, Vol. I/1 (1968), Vol. 1/2 (1969), Vol. 1/3 (1975), Vol. 1/4 (1972), Vol. II (1964), Vol. II-I/1 (1964), Vol. III/2 (1972), Vol. HI/3 (1976), Vol. IV (1964), Vol. Vß (1966), Vol. V/2 (1967), Thieme, Stuttgart.
9. Becker P.E. (1977). Topics in human genetics, Vol. III, Myotonia congenita and syndromes associated with myotonia, Becker P. E., Lenz W., Vogel F., Wendt G.C. (eds.), Thieme, Stuttgart.
10. Berg K. (1979). Genetic damage in man caused by environmental agents, Academic Press, New York etc.
11. Berg K. (1979). Inherited variation in susceptibility and resistance to environmental agents. In: Berg K. (ed.). Genetic Damage in Man Caused by Environmental, Academic Press, New York.
12. Berg K. (ed.) (1985). Medical Genetics; present, past, future, Alan R. Liss, New York.
13. Bergsma D. (1979). Birth Defects Compendium, 2nd ed., An encyclopedic guide to birth defects, Alan R. Liss, New York.
14. Bickel H., Guthrie R., Hammersen G. (eds.) (1980). Neonatal screening for inborn errors of metabolism, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York.
15. Bickel H., Hudson P.P., Woolf L.I. (eds.) (1971). Phelylketonuria and some inborn errors of amino acid metabolism, Biochemistry, genetics, diagnosis, therapy, Thieme, Stuttgart.
16. Birbaumer N. (1975). Physiologische Psychologie, Springer, Berlin, Heidelberg, New York.
17. Birth Defects (1972). Part XV, The cardiovascular system, Williams and Wilkins, Baltimore 8 (5).
18. Birth Defects (1974). Part XVI, Urinary system and others, Williams and Wilkins, Baltimore 10 (4).
19. Bleuler M. (1972). Die schizophrenen Geistesstörungen, Thieme, Stuttgart.
20. Bodmer W.F., Cavalli-Sforza L.L. (1976). Genetics, evolution, and man, Freeman, San Francisco.
21. Bond D.J., Chandley A.C. (1983). Aneuploidy, Oxford University Press, Oxford etc.
22. Bora K. C., Douglas G. R., Nestmann E. R. (eds.) (1982). Chemical Mutagenesis, Human Population Monitoring and Genetic Risk Assessment, Progress in Mutation Research, Vol. 3, Elsevier Biomédical Press, Amsterdam etc.
23. Borgeonkar D. S. (1980). Chromosomal variation in man. A catalogue of chromosomal variants and anomalies, 2nd ed. Liss, New York.
24. Boveri T. (1889). Ein geschlechtlich erzeugter Organismus ohne mütterliche Eigenschaften, Sitzungsber Morphol. Physiol. (Munich) 5.
25. Biveri T. (1888). Zellstudien II. Die Befruchtung und Teilung des Eies von Ascaris megalocephala, Z. Naturwiss., 22, 685-882.
26. Bowman J.E. (ed.) (1983). Distribution and Evolution of Hemoglobin and Globin Loci, Eisevier, New York.
27. Bracken H. von (1969). Humangenetische Psychologie. In: Becker P.E. (ed.). Humangenetik, ein kurzes Handbuch, Vol. 1/2, pp. 409 562, Thieme, Stuttgart.
28. Brock D.J.H. (1982). Early Diagnosis of Fetal Defects, Churchill Livingstone, Edinburgh.
29. Brown M.S., Goldstein J.L. (1976). New directions in human biochemical genetics: understanding the manifestations of receptor deficiency states, Prog. Med. Gehet. /New Series/, I, 103-119.
30. Buhner M. G. (1970). The biology of twinning in man, Clarendon, Oxford.
- 30a. Bunge M. (1967). Scientific Research, Vols I, II, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York.
31. Bunn H.F., Forget B.S., Ranney H.M. (1977). Human hemoglobins, Saunders, Philadelphia, London, Toronto.
32. Burgio G. R., Fraccaro M., Tiepolo L, Wolf U. (eds.) (1981). Trisomy 21, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York.
33. Butterworth T., Ladda R.L. (1981). Clinical genodermatology, Vol. 1, 2, Praeger, New York.
34. Calabrese E.J. (1984). Ecogenetics, Genetic Variation in Susceptibility to Environmental Agents, John Wiley and Sons, New York.
35. Carter C. O., Fairbank T.J. (1974). The genetics of locomotor disorders, Oxford University Press, London.
36. Cavalli-Sforza L.L., Bodmer W.F. (1971). The

- genetics of human populations, Freeman, San Francisco. 36a. *Scary S.* (1981). Race, social class, and individual differences in I.Q. Erlbaum, Hillsdale.
37. *Cherfas J.* (1982). Man-made life, Blackwell, Oxford.
38. *CIBA Found Symp.* (1963). Man and his future, Wolstenholme GEW (ed.), Churchill, London.
39. *CIBA Found Symp. /new series/* (1976). Embryogenesis in mammals, Elsevier Excerpta Medica, North-Holland 40.
40. *Cohen B. H., Lilienfeld A. M., Huang P. C.* (1978). Genetic issues in public health and medicine, Thomas, Springfield III.
41. *Coon C.S.* (1965). The living races of man, Knopf, New York.
42. *Court Brown W.M.* (1967). Human population cytogenetics, North-Holland, Amsterdam.
43. *Cox D. W., Woo S.L. C., Manfield T.* (1985). DNA restriction fragments associated with *tj*-antitrypsin indicate a single origin for deficiency allele PIZ, *Nature*, 316, 79-81.
44. *Creutzfeldt W., Kobberling J., Neel J. V.* (eds.) (1976). The genetics of diabetes mellitus, Springer, Berlin, Heidelberg, New York.
45. *Crow J.F., Kimura M.* (1970). An introduction to population genetics theory, Harper and Row, New York.
46. *de la Cruz F.F., Gerald P.S.* (eds.) (1981). Trisomy 21 (Down syndrome), University Park Press, Baltimore.
47. *Current developments in anthropological genetics* (1982). Mielke J.H., Crawford M.H. (eds.). Theory and Methods, Vol. I, Crawford M.H., Mielke J. H. (eds.), Lxology and population structure, Vol. 2, Plenum Publ. Corp, New York.
48. *Dausset J., Svejgaard A.* (eds.) (1977). HLA and disease, Munksgaard, Copenhagen.
49. *Davidson E.H.* (1976). Gene activity in early development, 2nd ed., Academic Press, New York, San Francisco, London.
50. *Davies K.E.* (1981). The application of DNA recombinant technology to the analysis of the human genome and genetic disease, *Hum. Genet.*, 58, 351.
51. *Dayhoff M.O.* (1972). Atlas of protein sequence and structure, Vol. 5, National Biomedical Research Foundation (Suppl. 1973), Washington (DC).
52. *Der Kaloustian V.M., Kurban A.K.* (1979). Genetic diseases of the skin, Springer, Berlin, Heidelberg, New York.
53. *Drake J.W.* (1969). The molecular basis of mutation, Holden Day, San Francisco.
54. *Dutrillaux B.* (1975). Sur la nature et l'origine des chromosomes humaines, Monographies des Annales de Génétique, L'expansion scientifique, Paris.
55. *Eccles J. C.* (1970). Facing reality, Springer, New York, Heidelberg.
56. *Ehrman L., Parsons P.A.* (1976). The genetics of behavior, Sinauer, Sunderland (Mass.).
57. *Eickstedt E.* (1934). Rassenkunde und Rassengeschichte der Menschheit, Enke, Stuttgart.
58. *Emery A. E. H.* (1976). Methodology in medical genetics, Churchill Livingstone, Edinburgh, London, New York.
59. *Emery A. E. H.* (1973). Antenatal diagnosis of genetic disease, Williams and Wilkins, Baltimore.
60. *Emery A. E. H.* (1984). An Introduction to Recombinant DNA, John Wiley and Sons, Chichester.
61. *Emery A.E.H., Rimoin D.L.* (1983). Principles and practice of medical genetics, 2 vols, Churchill Livingstone, Edinburgh etc.
62. *Efroimson V.P.* (1964). Introduction to medical genetics (in Russian), Government Medical Publishers, Moscow.
63. *Falconer D.S.* (1981). Introduction to quantitative genetics, 2nd ed., Oliver and Boyd, Edinburgh, London.
64. *Ferguson-Smith U.A. (ed.)* (1983). Early prenatal diagnosis, Churchill Livingstone, London.
65. *Fischer R.A.* (1930). The genetical theory of natural selection, Oxford University Press, Oxford.
66. *Fox S. W. (ed.)* (1984). Chemical and Biological bases, Plenum, New York.
67. *Franser G. R.* (1976). The causes of profound deafness in childhood, The Johns Hopkins University Press, Baltimore/London.
68. *Fräser G. R., Friedmann A. I.* (1967). The causes of blindness in childhood, The Johns Hopkins Press, Baltimore.
69. *Fraumeni J.F.Jr. (ed.)* (1975). Persons at High Risk of Cancer, Academic Press, New York etc.
70. *Friedberg E. C.* (1984). DNA repair, Freeman W. H., New York.
71. *Fuhrmann W., Vogel F.* (1983). Genetic counseling, 3rd ed., Heidelberg Science Library 10, Springer, New York.
72. *Fuller J.L., Thompson W.P.* (1978). Foundations of behavior genetics, Mosby, St. Louis.
73. *Galjaard H.* (1980). Genetic metabolic diseases, Early diagnosis and prenatal analysis, Elsevier/North Holland, Amsterdam etc.
74. *Gardner L.I. (ed.)* (1975). Endocrine and genetic diseases of childhood and adolescence, Saunders WB, Philadelphia etc.
75. *Garrod A.E.* (1963). Inborn errors of metabolism, Henry Frowde, London (1923), Reprinted by Oxford University Press, London.
76. *Gedda L. (ed.)* (1961-1962). De genetica medica, Vols I-VI, Orrizonte Medico, Roma.
77. *German J.* (1974). Chromosomes and cancer, John Wiley and Sons, New York, London, Sidney, Toronto.
78. *Giblett E.R.* (1969). Genetic markers in human blood, Blackwell, Oxford Edinburgh.
79. *Giblett E.R., Palmar S.H.* (1979). Inherited immunodeficiency diseases: relationship to lymphocyte metabolic dysfunction, *Prog. Med. Genet. N.S.*, 3, 117-219.
50. *Goldschmidt R.B.* (1955). Theoretical genetics, University of California Press, Berkeley.
51. *Goodman M., Tashian R.E. (ed.)* (1976). Molecular anthropology, Plenum, New York.
82. *Goodman A.M., Gorlin R.J.* (1977). Atlas of the

- face in genetic disorders, 2nd ed., The CV Mosby Corp., St. Louis.
83. *Gorlin R.J., Pindborg J.J., Cohen M.M., jr. (eds.)* (1976). Syndromes of the head and neck (2nd ed.), McGraw Hill Book Co., New York etc.
 - M.Gottron H.A., Schnyder U.W. (eds.)* (1966). Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Supplement VII: Vererbung von Hautkrankheiten, Springer, Berlin, Heidelberg, New York.
 85. *de Grouchy J., Turleau C.* (1982). Clinical Atlas of Human Chromosomes, John Wiley, New York.
 86. *de Grouchy J., Tourleau C.* (1982). Atlas des maladies chromosomiques, 2nd ed., Expansion Scientifique Française, Paris.
 87. *Haldane J.B.S.* (1954). The biochemistry of genetics, Allan and Unwin, London.
 88. *Hamerton J.L.* (1971). Human cytogenetics, Vol. I, II, Academic Press, New York, London.
 89. *Harper P.S.* (1984). Genetics of muscular dystrophies. In: Progress in Medical Genetics, Vol. 6, Saunders, Philadelphia.
 90. *Harper P.S.* (1984). Practical Genetic Counseling, 2nd ed., Wright, Bristol.
 91. *Harper P.S.* (1985). The genetics of muscular dystrophies, Prog. Med. Genet. N.S. 6, 53-90.
 92. *Harris H., Hopkinson D.A.* (1976). Handbook of enzyme electrophoresis in human genetics, North Holland, Amsterdam.
 93. *Harris H.* (1980). The principles of human biochemical genetics, 4th ed., North-Holland, Amsterdam, Oxford.
 - 93a. *Hartl D.L.* (1980). Principles of population genetics, Sinauer Associates, Inc., Sunderland Massachusetts.
 94. *Hayden M. R.* (1981). Huntington's Chorea, Springer, Berlin, Heidelberg, New York.
 95. *Hirsch J.* (1970). Behavior-genetic analysis and its biosocial consequences, Semin Psychiat, 2, 89-105.
 96. *Holborow E.* (1977). Immunology in medicine, Academic Press, New York.
 97. *Hollaender A. (ed.)* (1954-1956). Radiation biology, 4 Vols, Me Grow-Hill, New York.
 - 91 a. *Honig G. R., Adams J.G. HI* (1986). Human Hemoglobin, Springer, Vienna.
 98. *Hsia Y.E., Hirschhorn K., Silverberg R. L., Godmilow L. (eds.)* (1979). Counseling and Genetics, Alan R. Liss, Inc., New York.
 99. *Human Gene Therapy-A Background Paper* (1984). Washington DC, US Congress, Office of Technology, Assessment OTA-BR-32, December.
 100. *Humphrey J.H., White R.G.* (1970). Immunology for students of medicine, 3rd ed., Blackwell, Oxford Edinburgh.
 101. *International Directory of Genetic Services* (1983). National Foundation March of Dimes, New York.
 102. *Ionasescu V., Zellweger H.* (1983). Genetic in Neurology, Raven Press, New York.
 103. *Jacquard A.* (1974). The genetic structure of populations, New York, Heidelberg, Berlin.
 104. *Kamin L.J.* (1974). The science and politics of I. Q. Erlbaum, Potomac.
 105. *Keats B.J.B.* (1981). Linkage and chromosome mapping in man, Population Genetics Laboratory, University of Hawaii, Honolulu.
 106. *Keats B.J.B., Morton N.E., Rao D.C., Williams W.R.* (1979). A source book for linkage in man, The Johns Hopkins University Press, Baltimore, London.
 107. *Kelly T.E.* (1980). Clinical Genetics and Genetic Counseling, Yearbook Medical Publ., Chicago.
 108. *Kempthorne O.* (1957). An introduction to genetic statistics, John Wiley and Sons, New York.
 109. *Kassier S.* (1979). Genetic counseling, Psychological dimensions, Academic Press, New York.
 110. *Kety S.S., Rowland L.P., Sidman R.L., Matthyse S. W.* (1983). Genetics of Neurobiological and Psychiatric Disorders, Raven Press, New York.
 111. *King M.-C., Lee G.M., Spinner N.B., Thomson G., Mensch M. R.* (1984). Genetic epidemiology, Ann. Rev. Public Health., 5, 1-52.
 112. *Kinsey A. C., Pomeroy W. B., Martin C. E.* (1984). Sexual behavior in the human male, Saunders, Philadelphia, London.
 113. *Klein J.* (1975). Biology of the mouse histocompatibility-2 complex, Springer, Berlin, Heidelberg, New York.
 114. *Klingmuller W.* (1976). Genmanipulation und Genterapie, Springer, Berlin, Heidelberg, New York.
 115. *Koller S.* (1983). Risikofactoren der Schwangerschaft, Springer, Berlin.
 116. *Konigsmark B.W., Gorlin R.J.* (1976). Genetic and metabolic deafness, Saunders, Philadelphia, London, Toronto.
 - m.Knippers R.* (1985). Molekulare Genetik, 4. Aufl., Thieme Verlag, Stuttgart, New York.
 118. *lange J.* (1929). Verbrechen als Scgicksal, Thieme, Leipzig.
 119. *Lehman H., Huntsman R. G.* (1974). Man's hemoglobins, North-Holland, Amsterdam, Oxford.
 120. *Lehninger A. L.* (1975). Biochemistry, 2nd ed., Worth, New York. [Имеется перевод: Ленинджер А., Основы биохимии.-В 3-х томах.-М.: Мир, 1985.]
 121. *Lenz W.* (1983). Medizinische Genetik, 6th ed., Thieme, Stuttgart.
 122. *Lewin B.* (1983). Genes, J. Wiley and Sons, New York. [Имеется перевод: Льюин Б., ГеныМ.: Мир, 1987.]
 123. *Lewontin R. C.* (1974). The genetic basis of evolutionary change, Columbia University Press, New York, London.
 124. *Li C.C.* (1955). Population genetics, University of Chicago Press, Chicago.
 125. *Lima-de-Faria A.* (1983). Molecular evolution and organization of the genome, Elsevier, Amsterdam etc.
 126. *Livingstone F. B.* (1967). Abnormal hemoglobins in human populations, Aldine Chicago (see also 1815a).
 127. *Lorenz K.* (1966). On aggression, Methuen, London.

128. Lorenz K. (1978). Vergleichende Verhaltensforschung, Springer, Wien, New York.
129. Lubs H.A., de la Cruz F. (eds.) (1977). Genetic counseling, Raven, New York.
- 129a. Lumsden C.J., Wilson E.O. (1981). Genes, mind, and culture. The «evolutionary process», Harvard University Press, Cambridge Massachusetts and London England.
130. Malécot G. (1948). Les mathématiques de l'hérédité, Masson, Paris.
131. Marois M. (1982). Prevention of Physical and Mental Congenital defects, Part A: The Scope of the Problem, Progress in Clinical and Biological Research, Vol. 163a, Alan R. Liss, Inc., New York, 1985, Proc. Conference of the Institut de la Vie, Strassburg.
- 131a. Marou M. (éd.) (1985). Prevention of Physical and Mental Congenital Defects, Part B: Epidemiology, Early Detection and Therapy, and Environmental Factors. Progress in Clinical and Biological Research, Vol. 163 B, Alan R. Liss Inc., New York.
- mb. Marois M (ed.) (1985). Prevention of physical and Mental Congenital Defects, Part C: Basic and Medical Science, Education, and Future Strategies, Progress in Clinical and Biological Research, Vol. 163 C, Alan R. Liss Inc., New York.
- IIIc. Mayz E. (1982). The growth of biological thought Cambridge, Mass, Harvard. Univer. Press.
132. McKusick V.A. (1972). Heritable disorders of connective tissue, 4th ed., Mosby, St. Louis.
133. McKusick V.A. (1983). Mendelian inheritance in man, 6th ed., The Johns Hopkins University Press, Baltimore.
134. McKusick V.A., Clairborne R. (1973). Medical genetics, HP Publ. Corp., New York.
135. Mielke J.H., Crawford M.H. (1980, 1982). Current developments in Anthropological genetics, Vol. 1, 2, Plenum Press, New York, London.
136. Milunsky A. (1975). The prevention of genetic disease and mental retardation, Saunders, Philadelphia, London, Toronto.
137. Milunsky A. (1979). Genetic disorders and the fetus, Plenum Press, New York, London.
138. Money J., Ehrhardt A.A. (1972). Man and woman, boy and girl, Johns Hopkins University Press, Baltimore.
139. Morton N.E. (1982). Outline of genetic epidemiology, S. Karger, Basel etc.
140. Morton N.E., Chung C.S. (eds.) (1978). Genetic epidemiology, Academic Press, New York.
141. Motulsky A. G. (1985). Hereditary syndromes involving multiple organ systems. In: Wyngaarden J. B., Smith L. H. (eds.), Cecil Textbook of Medicine, pp. 1172-1173, Saunders, Philadelphia.
142. Motulsky A. G. (1984). Medical Genetics, JAMA 252, 2205-2208; Also published in French (1985), JAMA, Edition Française, 10, 3034.
143. Motulsky A. G., Vogel F., Buselmaier W., Reichert W., Kellermann G., Berg P. (eds.) (1978). Human genetic variation in response to medical and environmental agents: pharmacogenetics and ecogenetics, International Titisee Conference, Titisee, 13-15 October 1977, Hum. Genet. /Suppl. 1/.
144. Mourant A.E., Kopec A.C., Domaniewska-Sobczak K. (1976). The distribution of the human blood groups and other polymorphisms, 2nd ed., Oxford University Press, London.
145. Mourant A.E., Kopec A.C., Domaniewska-Sobczak K. (1978). Blood groups and diseases, Oxford University Press, London.
146. Mulvihill J.J., Miller R.W., Fraumeni J.F. (eds.) (1977). Genetic of human cancer, Progress in Cancer Research and Therapy, Vol. 3, Raven, New York.
147. Murken J.-D., Stendel-Rutkowski S. (1978). Prenatal Diagnose, Enke, Stuttgart.
148. Murphy E.A. (1982). Biostatistics in Medicine, The Johns Hopkins University Press, Baltimore.
149. Murphy E.A., Chase G.A. (1975). Principles of genetic counseling, Year Book Medical Publ., Chicago.
150. Neel J. V., Schutt W.J. (1954). Human heredity, University of Chicago Press, Chicago.
151. Nei M. (1975). Molecular population genetics and evolution, North Holland, Amsterdam, New York.
152. Newman H.H., Freeman F.N., Holzinger K.J. (1937). Twins: A study of heredity and environment (4th impression 1968), University of Chicago Press, Chicago.
153. Nora J.J., Fraser F. C. (1974). Medical Genetics: Principles and Practices, Lea and Febiger, Philadelphia.
154. Nora J.J., Nora A.H. (1978). Genetics and counseling in cardiovascular diseases, Thomas, Springfield.
155. Nyhan E.L., Sakati N.O. (1976). Genetic and malformation syndromes in clinical medicine, Year Book Med. Publ., Chicago.
156. Ohno S. (1967). Sex chromosomes and sexlinked genes, Springer, Berlin, Heidelberg, New York.
157. Ohno S. (1970). Evolution by gene duplication, Springer, Heidelberg, New York.
158. Old R.W., Primrose S.B. (1981). Principles of Gene Manipulation, Studies in Microbiology, Vol. 2, Blackwell Scientific Publications, Oxford etc.
159. Omenn G. S., Gelboin H. V. (eds.) (1984). Genetic Variability in Responses to Chemical Exposure, Cold Spring Harbor Laboratory.
160. Penrose L.S., Smith G.F. (1966). Down's anomaly, Churchill, London.
161. Persaud T.V.N. (ed.) (1979). Advances in the study of birth defects, Vol. 1-4, MTP Press, Lancaster (continued).
162. Pontecorvo G. (1959). Trends in genetic analysis, Columbia University Press, New York.
163. Progress in medical genetics, Vol. 1-X, Steinberg A.C., Beam A.G. (eds.) (1961-1974). Grune and Stratton, New York.

- Steinberg A. G., Bearn A. G., Motulsky A. G., Childs B. (eds.), Saunders, Philadelphia.
165. Puck T.T., Kao F.-T. (1982). Somatic cell genetics and its application to medicine, *Ann. Rev. Genet.*, 16, 225-271.
 166. Race R.R., Sanger R. (1975). Blood groups in man, 6th ed., Blackwell, Oxford.
 167. Reed E. W., Reed S. C. (1965). Mental retardation: a family study, Saunders, Philadelphia, London.
 168. Resnick L.B. (ed.) (1976). The nature of intelligence, Erlbaum, Hillsdale.
 169. Rieger R., Michaelis A., Green M. M. (1968). A glossary of genetics and cytogenetics, Springer, Berlin, Heidelberg, New York.
 170. Rimoin D.L. (1975). The chondrodystrophies, *Adv. Hum. Genet.*, 5, 1-118.
 - II.1. Rimoin D.L., Shimke R.N. (1971). Genetic disorders of the endocrine glands, Mosby, St. Louis. m.Rodeck C.H., Nicolaides K.H. (eds.) (1984). Prenatal Diagnosis, John Wiley and Sons, Chichester, New York.
 173. Rosenthal D., Kety S. S. (1968). The transmission of schizophrenia, Pergamon, Oxford.
 174. Rothschild H. (ed.) (1981). Biocultural aspects of disease, Academic Press, New York etc.
 - II.5. Rowland L.P. (1977). Pathogenesis of human muscular dystrophies, *Experta Medica*, Amsterdam/Oxford.
 176. Russell P.J. (1980). Lecture notes on genetics, Blackwell, Oxford etc.
 177. Rutter W.J. (1984). Molecular genetics and individuality. In: Fox S. W. (ed.) Individuality and Determinism, Chemical and Biological Bases, Plenum, New York, pp. 61-71.
 178. Salmon U.A. (1978). Developmental defects and syndromes, HM + M Publishers, Aylesbury.
 179. Salzano F.M. (ed.) (1975). The role of natural selection in human evolution, North-Holland/American Elsevier, Amsterdam, New York.
 180. Sandberg A. (ed.) (1983). Cytogenetics of the mammalian X chromosome, Vol. 1, 2, A Liss, New York.
 181. Sankaranarayanan K. (1982). Genetic effects of ionizing radiation in multicellular eukaryotes and the assessment of genetic radiation hazards in man, Elsevier, Amsterdam.
 182. Scriver C. R., Rosenberg L. E. (1973). Amino acid metabolism and its disorders, Philadelphia.
 183. Sedano H. O., Sauk J. J., Gorlin R. J. (1977). Oral manifestations of inherited disorders, Butterworths, Boston, London.
 184. Setlow J.K., Hollaender A. (eds.) (1979-1983). Genetic engineering, Vol. 1, 1979; Vol. 2, 1980; Vol. 3, 1981; Vol. 4, 1985; Vol. 5, 1983. Plenum Press. New York, London.
 185. Siegel S. (1956). Nonparametric statistics for the behavioral sciences, McGraw-Hill, New York.
 186. Simons E.L. (1972). Primate evolution. An introduction to man's place in nature, Macmillan, New York.
 187. Smith D. W. (1982). Recognizable patterns of human malformation, 3rd ed., WB Saunders, Philadelphia.
 188. Snell G.D., Dausset J., Nathenson S. (1977). Histocompatibility, Academic Press, New York.
 189. Sorsby A. (1970). Ophthalmic genetic, 2nd ed., Butterworths, London.
 190. Sparkes R.S., Comings D.E., Fox C.F. (1977). Molecular human cytogenetics, Academic Press, New York, San Francisco, London.
 191. Spranger J. W., Langer L. O., Wiedemann H.-R. (1974). Bone dysplasias, Fischer, Stuttgart.
 192. Sutherland G. R., Hecht F. (1985). Fragile sites on human chromosomes, Oxford Univ. Press, Oxford etc.
 193. Sveigaard A., Hauge M., Jarsild C., Platz P., Ryder L.P., Staub Nielsen L., Thomsen M. (1979). The HLA system. An introductory Survey, *Monogr. Hum. Genet.*, 7, Karger, Basel.
 194. Shimke R. T. (ed.) (1982). Gene amplification, Cold Spring Harbor Lab.
 195. Schinzel A. (1984). Catalogue of unbalanced chromosome aberrations in man, De Gruyter, Berlin, New York.
 196. Schloot W., Goedde H. W. (1974). Biochemische Genetik des Menschen. In: Vogel F. (ed.), *Handbuch der Allgemeinen Pathologie*, Vol. IX, Erbgefüge, pp. 325-494, Springer, Heidelberg.
 197. Schreier K. (1979). Die angeborenen Stoffwechselanomalien, 2 Aufl., Theme, Stuttgart.
 198. Schul! W.J., Neel J. V. (1965). The effect of inbreeding on Japanese children, Harper and Row, New York.
 199. Schulman J.D., Simpson J.L. (eds.) (1981). Genetic Diseases in Pregnancy, Academic Press, New York.
 200. Schulz-Schaeffer J. (1980). Cytogenetics, Plants, animals, humans, Springer, New York, Heidelberg, Berlin.
 201. Schwarzscher H.G., Wolf U. (1974). Methods in human cytogenetics, Springer, New York, Heidelberg, Berlin.
 - 201a. Schwarzscher H. G. (1976). Chromosomes, Hdb. d. Mikrosk. Anat. d. Menschen 1/3, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York.
 202. Stamatoyannopoulos G., Nienhuis A. W. (eds.) (1985). Experimental Approaches for the study of hemoglobin switching, Alan R. Liss, New York.
 203. Stanbury J. B., Wyngaarden J. B., Fredrickson D.S., Goldstein J.L., Brown M.S. (1983). The metabolic basis of inherited disease, 5th ed., McGraw-Hill, New York, Toronto, London.
 204. Stern C. (1973). Principles of human genetics, 3rd ed., Freeman, San Francisco.
 205. Stevenson A. C., Davison B. C. C., Oakes M. W. (1976). Genetic counselling, 2nd ed., Lippincott, Philadelphia.
 206. Stewart R.E., Prescott G.H. (1976). Oral facial genetics, The CV Mosby Corp., Saint Louis.
 207. Therman E. (1986). Human chromosomes, 2nd ed., Springer, New York, Heidelberg, Berlin.
 - 207a. T'wan J.L., Terasaki P.I. (1985). HLA and disease associations, Springer Verlag, New York.
 208. Tsuang M. T., Verdermey R. (1980). Genes and

- the mind - Inheritance of mental illness, Oxford University Press, Oxford.
209. Vogel F. (ed.) (1972). Spontaneous mutation, International Titisee Workshop, Hum. Gen., 16, 1-180.
 210. Vogel F. (ed.) (1974). Handbuch der allgemeinen Pathologie, Vol. IX, Erbgefüge, Springer, Berlin, Heidelberg, New York.
 - 1U. Vogel F., Helmbold W. (1972). BlutgruppenPopulationsgenetik und Statistik, Humangenetik, ein kurzes Handbuch, Becker P. E. (ed.), Vol. 1/4, Thieme, Stuttgart, pp. 129-557.
 212. Vogel F., Rohrborn G. (eds.) (1970). Chemical mutagenesis in mammals and man, Springer, Berlin, Heidelberg, New York.
 213. Vogel F., Röhrborn G., Schleilmacher E., Schroeder T.M., (1969). Strahlengenetik der Säuger, Fortschr. Allg. Klin. Humangenetik.
 214. Waardenburg P. J., Franceschetti A., Lkein D. (1961, 1963). Genetic and ophthalmology, Vol. III, Blackwell, Oxford.
 215. Wald N.J. (ed.) (1984). Antenatal and neonatal screening, Oxford University Press, Oxford, New York, Tokyo.
 216. Wald N.J., Cuckle H.S. (1984). Neural tube defects: screening and biochemical diagnosis, Rodeck C.H., Nicolaides K.H. (eds.), Prenatal Diagnosis, John Wiley and Sons, Chichester, New York.
 117. Wallace B. (1981). Basic population genetics, Columbia University Press, New York.
 118. Warkany J., Lemire R.J., Cohen M.M. (1981). Mental retardation and congenital malformations of the Central Nervous System, Year Book Med. Publ., Chicago, London.
 219. Washburn S.L. (1982). Human evolution, Perspect. Biol. Med., 25, 582-602.
 220. Watson J.D. (1976). Molecular biology of the gene, 3rd ed., Benjamin, New York. [Имеется перевод: Уотсон Дж. Молекулярная биология гена.-М.: Мир, 1967.]
 221. Weatherall D.J. (1985). The New Genetics and Clinical Practice, Oxford Univ. Press.
 222. Weatherall D.J., Clegg J.B. (1981). The Thalassemia Syndromes, 3rd ed., Blackwell, Oxford.
 - m. White M. J.D. (1973). Animal cytology and evolution, 3rd ed., Cambridge University Press, New York.
 224. Wiedemann Я.-А., Grosse F.-R., Dibborn H. (1982). Das charakteristische Syndrom, Schattauer, Stuttgart, New York.
 225. Williams R.J. (1956). Biochemical individuality, John Wiley and Sons, New York.
 226. Wolpert L. (1984). DNA and its message, Lancet, 2, 853-856.
 227. Wood C., Trounson A. (1984). Clinical in vitro fertilization, Springer, Berlin etc.
 228. Work T.S., Burden R.H., (eds.) (1983). Laboratory techniques in biochemistry and molecular biology, Elsevier, Amsterdam, New York, Oxford.
 229. Wyngaarden J.B., Smith L.H. (eds.) (1985). Cecil Textbook of Medicine, Saunders, Philadelphia.
 - red cell genetics, Academic Press, New York, London.
 231. Yunis J.J. (ed.) (1979). Chromosomal Syndromes, Academic Press, New York.
 232. Zacharov A. F., Benusch V. A., Kuleshov N. P., Baranowskaya L.I. (in Russian) (1982). Human Chromosomes (Atlas), Meditsma, Moscow.
 233. Zaleski M.B., Dubiski S., Niles E.G., Cunningham R.K. (1983). Immunogenetics, Pitman, Boston etc.
 234. Zerbin-Rüdin E. (1967). Hirnatrophische Prozesse. In: Becker P. E. (ed.), Humangenetik, ein kurzes Handbuch, Vol. II/2, pp. 84 157, Thieme Verlag, Stuttgart.
 235. Züblin W. (1969). Chromosomale Aberration und Psyche, Karger, Basel, New York.

Литература к введению и главе 1

236. Allen G.E. (1975). Genetics, eugenics and class struggle, Genetics, 79, 29 45.
- 236a. Becker P. E. Wege ins dritte Reich, Wissenschaftler und Ideologen vor Hitler (To be printed).
237. Cairns J., S tent G.S., Watson J.D. (1966). Phage and the origin of molecular biology, Cold Spring Harbor Lab., New York.
238. Committee for the Study of Inborn Errors of Metabolism, Assembly of Life Sciences NRC, Genetic screening. Programs, principles, and research, National Academy of Sciences 1975, Washington (D.C).
239. Baltzer F. (1962). Theodor Boveri-Leben und Werk. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart.
240. Bernstein F. (1924). Ergebnisse einer biostatistischen zusammenfassenden Betrachtung über die erblichen Blutstrukturen des Menschen, Klin. Wochenschr., 3, 1495-1497.
241. Bodmer W. F. (ed.) (1978). The HLA system, Br. Med. Bull., 34, (3), 213-319.
242. Brock D. J. H. (1977). Biochemical and cytological methods in the diagnosis of neural tube defects, Prog. Med. Genet., 2, 1-40.
243. Bunge M. (1967). Scientific research. I. The search for system. II. The search for truth, Springer, Berlin, Heidelberg, New York.
244. Capelle W. (1953). Die Vorsokratiker, Knöner, Stuttgart.
- 244a. Cremer T. (1986). Von der Zellenlehre zur Chromosomentheorie, Springer, Berlin etc.
245. Dungern E. von, Hirszfeld L. (1911). On the groupspecific structures of the blood. III. Z. Immunitätsforsch., 8, 526-562.
246. Dunn L. C. (1962). Cross current in the history of human genetics, Am. J. Hum. Genet, 14, 1-13.
247. Ephrussi B., Weiss M. C. (1965). Interspecific hybridization of somatic cells, Proc. Natl. Acad. Sei. USA, 53, 1040.
- 247a. Fa/fe R. (1984). The gene in search of an identity, Hum. Genet., 68, 195-204.
248. Gallon F. (1865). Hereditary talent and character, Macmillan's Magazine, 12, 157.

249. Garrod A. E. (1902). The incidence of alcaptonuria: A study in chemical individuality, *Lancet*, II, 1616-1620.
250. Graham L.R. (1977). Political ideology and genetic theory: Russian and Germany in the 1920's, *Hastings Cent. Rep.*, 7, 30-39.
251. Haller M. (1963). Eugenics; hereditarian attitudes in American thought, New Brunswick (NJ).
252. Hardy G.H. (1908). Mendelian proportions in a mixed population, *Science*, 28, 49-50.
253. Harris H. (1969). Enzyme and protein polymorphism in human populations, *Br. Med. Bull.*, 25, 5.
254. Harris H., Watkins J.F. (1965). Hybrid cells from mouse and man: artificial heterokaryons of mammalian cells from different species, *Nature*, 205, 640.
255. Joravsky D. (1970). The Lysenko affair, Harvard University Press, Boston.
256. Kevles D.J. (1985). In the Name of Eugenics, Genetics and the Uses of Human Heredity, Alfred A. Kopf, New York.
257. Kühn T. S. (1962). The structure of scientific revolutions, University of Chicago Press, Chicago.
258. Lakatos I., Musgrave A. (1970). Criticism and the growth of knowledge, Cambridge University Press, New York.
259. Landsteiner K. (1900). Zur Kenntnis der antifermentativen, lytischen und agglutinierenden Wirkungen des Blutserums und der Lymphe, *Zentralbl. Bakteriol.*, 27, 357-362.
260. Ladsteiner K., Wiener A. S. (1940). An agglutinable factor in human blood recognized by immune sera for rhesus blood, *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 43, 223.
261. Levine P., Burnham L., Katzin E. M., Vogel P. (1941). The role of isoimmunization in the pathogenesis of erythroblastosis fetalis, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 42, 925-937.
262. levine P., Stetson R.E. (1939). An unusual case of intragroup agglutination, *J. Am. Med. Assoc.*, 113, 126-127.
263. Ludmerer K. (1972). Genetics and American society, Johns Hopkins University Press, Baltimore.
264. McKusick V.A. (1975). The growth and development of human genetics as a clinical discipline, *Am. J. Hum. Genet.*, 27, 261-273.
265. Medvedev Z. (1977). Soviet genetics: new controversy, *Nature*, 268, 285-287.
266. Mendel G.J. (1865). Versuche über Pflanzenhybriden, *Verhandlungen des Naturforschenden Vereins (Brunn.)*.
267. Mohr H. (1977). The structure and significance of science, Springer, New York, Heidelberg, Berlin.
268. Motulsky A. G. (1959). Joseph Adams (1756-1818), *Arch. Intern. Med.*, 104, 490-496.
269. Motylsky A. G. (1972). History and current Status of pharmacogenetics. In: Human Genetics: Proceedings of the 4th International Congress of Human Genetics, Paris, September 1971, pp. 381-390, Excerpta Medica, Amsterdam.
270. Motulsky A. G. (1978). The genetics of common diseases. In: Morton N. E., Chung C. S. (eds.), Genetic epidemiology, pp. 541-548, Academic Press, New York.
271. Motulsky A. G. (1984). Genetic Epidemiology, *Genet. Epidemiol.*, I, 143-144.
272. Motulsky A.G. (1977). Ecogenetics: genetic variation in susceptibility to environmental agents. In: Human Genetics: Proceedings of the 5th International Congress of Human Genetics, Mexico City, 10-15 October 1976, pp. 375-385, Excerpta Medica, Amsterdam.
273. Muller-Hill B. (1984). Todliche Wissenschaft, Rowohlt, Hamburg.
274. Nasse C. F. (1820). Von einer erblichen Neigung zu tödlichen Blutungen, p. 385, Horns Archiv.
275. Neel J. V. (1966). Between two worlds, *Am. J. Hum. Genet.*, 18, 3-20.
276. Penrose L.S. (1967). Presidential Address-the influence of the English tradition in human genetics. In: Crow J. E., Neel J. V. (eds.). Proceedings of the 3rd International Congress of Human Genetics, pp. 13-25, Johns Hopkins University Press, Baltimore.
277. Ploetz A. (1895). Die Tüchtigkeit unserer Rasse und der Schutz der Schwachen: Ein Versuch über Rassenhygiene und ihr Verhältnis zu den humanen Idealen, besonders zum Sozialismus, S. Fischer, Berlin.
278. Pollack W., Gorman J. C., Freda V.J. (1969). Prevention of Rh hemolytic disease. In: Brown E., Moore C. V. (eds.), Progress in Hematology. VI. Vol. VI, pp. 121-147, Heinemann Medical Books, London.
279. Popper K. R. (1970). Normal science and its dangers. In: Lakatos L., Musgrave A. (eds.), Criticism and the growth of knowledge, pp. 51-58, Cambridge University Press, New York.
280. Popper K. R. (1934). Logik der Forschung, Mohr, Tübingen (4rd ed. 1971).
281. Popper K. R. (1963). Conjectures and refutations, Rutledge and Kegan Paul, London.
282. Reitlinger G. (1961). The final solution, Barnes, New York.
283. Rosenberg C.E. (1976). No other dogs. On science and American social thought, Johns Hopkins University Press, Baltimore.
284. Rüdin E. (1916). Studien über Vererbung und Entstehung geistiger Störungen. I. Zur Vererbung und Neuentstehung der Dementia praecox, Springer, Berlin.
285. Standury J.B. (1974). Inborn errors of the thyroid, *Progr. Med. Genet.*, 10, 55-80.
286. Versöhner O. von (1937). Was kann der Historiker, der Genealoge und der Statistiker zur Erforschung des biologischen Problems der Judenfrage beitragen? *Forschungen zur Judenfrage*, 2, 216-222.

187. Watkins J.W.N. (1970). Against "normal science". In: Lakatos I., Musgrave A. (eds.), *Criticism and the growth of knowledge*, pp. 25-38, Canbridge University Press, New York.
188. Weinberg W. (1901). Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Mehrlingsgeburten beim Menschen, *Arch. Ges. Physiol.*, 88, 346-430.
189. Weinberg W. (1908). Über den Nachweis der Vererbung beim Menschen, *Jahreshelfte des Vereins für vaterländische Naturkunde in Württemberg*, 64, 368-382.
190. Weinberg W. (1912). Weitere Beiträge zur Theorie der Vererbung. IV. Über Methode und Fehlerquellen der Untersuchung auf Mendelsche Zahlen beim Menschen, *Arch. Rass. Ges. Biol.*, 9, 165-174.
191. Zimmerman D. (1973). *Rh. The intimate history of a disease and its conquest*, p. 371, Macmillan, New York.
302. Beutler E. (1963). Autosomal inactivation, *Lancet*, I, 1242.
303. Beutler E. (1964). Gene inactivation: The distribution of gene products among populations of cells in heterozygous humans, *Cold. Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, 29, 261.
304. Beutler F., Yeh M., Fairbanks V.F. (1962). The normal human female as a mosaic of X chromosome activity: Studies using the gene for G-6-PD as a marker, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 48 9
305. Blanc H., Chen K.-H., D'Amore M.A., Wallace D. C. (1983). Amino acid change associated with the major polymorphic Hinc II site of Oriental and Caucasian Mitochondrial DNAs, *Americ. J. Hum. Genet.*, 35, 167-176.
306. Bochkov N.P., Kuleshov N.P., Cheboratev A.N., Alekhin V.L., Midian S.A. (1974). Population cytogenetic investigation of newborns in Moscow, *Hum. Genet.*, 22, 139-152.
307. Boomer W.F. (1981). The William Allan Memorial Award Address: Gene clusters, genome organization and complex phenotypes. When the sequence is known, what will it mean? *Amer. J. Hum. Genet.*, 33, 664-682.

Литература к главе 2

- III. Aller V., Albisqueta J.A., Perez A., Martin M. A., Goday C., Del Mazo J. (1975). A case of trisomy 8 mosaicism 47, XY, +8/46, XX, *Clin. Genet.*, 7, 232-237.
193. Anderson S., Bankier A. T., Barrel B.C., de Bruyn M. H. L., Coulson A. R., Dramin J., Eperon I. C., Nierlich O.P., Rue S.A., Sanger F., Schreier P. H., Smith A. J. H., Staden R., Young I.G. (1981). Science and organization of the human mitochondrial genome, *Nature*, 290, 457-465.
194. Angell R.R., Hitken R.J., van Look P.P. A., Lumsden M.A., Templeton A.A. (1983). Chromosome abnormalities in human embryos after in vitro fertilization, *Nature*, 303, 336-338.
295. Appelhans H., Vosberg H.-P. (1984). Characterization of a human genomic DNA fragment coding for a myosin heavy chain, *Hum. Genet.*
296. Arber W. (1979). Promotion and limitation of genetic exchange, *Science*, 205, 361-365.
297. Arnold J. (1879). Beobachtungen über Kernteilungen in den Zellen der Geschwulste, *Virchows Arch. [Pathol. Anat.]*, 78, 279.
- Wa. Balkan W., Martin R. H. (1983). Chromosome segregation into the spermatozoa of two men heterozygous for different regional translocations, *Hum. Genet.*, 63, 345-348.
298. Ban M.L., Bertram L.F. (1949). A morphological distinction between neurones of the male and the female and the behavior of the nucleolar satellite during accelerated nucleoprotein synthesis, *Nature*, 163, 676-677.
299. Berg P. (1981). Dissections and reconstructions of genes and chromosomes, *Science*, 213, 296-303.
300. Berger R., Tonati G., Dene J., Ortiz M. A., Martinelli J. (1974). Cri du chat syndrome with maternal insertional translocation, *Clin. Genet.*, 5, 428-432.
301. Bergsma D. (ed.) (1974). *Urinary system and others, Birth Defects*, 10, (4), Part XVI, Williams and Wilkins, Baltimore.
308. Book J.A., Santesson B. (1960). Malformation syndrome in man associated with triploidy (69 chromosomes), *Lancet*, I, 858-859.
309. Born G., Grützner P., Hemminger H.J. (1976). Evidenz für eine Mosaikstruktur der Netzhaut bei Konduktorinnen für Dichromasie, *Hum. Genet.*, 32, 189-196.
310. Boue J., Barichard F., Deluchat C., Der Sarkissian H., Galano P., Boue A. (1981). Diagnostic prenatal des anomalies de la structure chromosomique. 226 observations, *La Nouvelle Presse Médicale*, 10, 3299-3301.
311. Bridges C.B. (1916). Non-disjunction as proof on the chromosome theory of heredity, *Genetics*, I, 1-52; 107-163.
312. Brisson N., Verma D.P.S. (1982). Soybean leghemoglobin gene family: Normal, pseudo, and truncated genes, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 79, 4055-4059.
313. Brown S.W. (1966). Heterochromatin, *Science*, 151, 417-435.
314. Brownlee G.G., Rizza A. (1984). Clotting factor VIII cloned, *Nature*, 312, 307.
315. Bühler E. M. (1980). A synopsis of the human Y chromosome, *Hum. Genet.*, 55, 145-175.
- 315a. Burgoyne P.S. (1986). Mammalian X and Y crossover, *Nature*, 319, 258-259.
316. Cerr D. H. (1970c). Chromosome studies in selected spontaneous abortions. I. Conception after oral contraceptives, *Can. Med. Assoc. J.*, 103, 343-348.
317. Can D.H. (1971). Chromosomes and abortion, *Adv. Hum. Genet.*, 2, 201-257.
318. Can D.H. (1967). Chromosome anomalies as a cause of spontaneous abortion, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 97, 283.
319. Carter C.O., Hamerton J.L., Polani P.E., Gunalp A., Weiler S. D. V. (1960). Chromosome translocation as a cause of familial

320. Caspersson T., de la Chapelle S., Foley G. E., Kudynowski J., Modest E. J., Simonsson E., Wagh V., Zecht L. (1968). Chemical differentiation along metaphase chromosomes, *Exp. Cell. Res.*, **49**, 219.
321. Cattanach B. M. (1975). Control of chromosome inactivation, *Ann. Rev. Genet.*, **9**, 1-18.
322. Chadeaux B., Allord D., Rethoré M. O., Raoul O., Poissonier M., Gilgenkraut S., Cheruy C., Jérôme H. (1984). Assignment of Human phosphoribosylglycinamide synthetase locus to region 21q 22.1. *Hum. Genet.*, **66**, 190-192.
323. Chapelle A. de la, Schröder J., Stensand K., Felhnan J., Herva R., Saarni M., Auttonainen L., Tallila L., Tervilae L., Husa L., Tallquist G., Robson E. B., Cook P. J. L., Sanger R. (1974). Pericentric inversion of human chromosomes 9 and 10, *Am. J. Hum. Genet.*, **26**, 746-765.
324. Clendenin T. M., Benirschke K. (1963). Chromosome studies on spontaneous abortions, *Lab. Invest.*, **12**, 1281-1292.
325. Cohen M. M., Shaw M. W. (1964). Effects of mitomycin C on human chromosomes, *J. Cell. Biol.*, **23**, 386-395.
326. Cohen M. M. (1971). The chromosomal constitution of 165 human translocations involving D group chromosomes identified by autoradiography, *Am. Genet. (Paris)*, **14**, 87-96.
327. Collman R. D., Stoller A. (1963). A life table for mongols in Victoria, *J. Ment. Defic. Res.*, **7**, 53.
328. Cooper D. N., Scgmidtke J. (1984). DNA restriction fragment length polymorphism and heterozygosity in the human genome. *Hum. Genet.*, **66**, 1-16.
- 328a. Cooper D. N., Schmidtke J. (1986). Diagnosis of genetic disease using recombinant DNA, *Hum. Genet.*, **73**, 1-11.
329. Creasy M. R., Crolla J. A., Alberman E. D. (1976). A cytogenetic study of human spontaneous abortions using banding techniques, *Hum. Genet.*, **31**, 177-196.
330. Cremer C., Cray J. W., Ropers H.-H. (1982). Flow cytometric characterization of a Chinese hamster χ man hybrid cell line retaining the human Y chromosome, *Hum. Genet.*, **60**, 262-266.
331. Davidson W. M., Smith D. R. (1954). The nuclear sex of leucocytes. In: Overzier (ed.), *Intersexuality*, pp. 72-85, Academic Press, New York.
332. Davies K. E. (1981). The applications of DNA recombinant technology to the analysis of the human genome and genetic disease, *Hum. Genet.*, **58**, 351-357.
333. Davies K. E., Young B. D., Elles R. G., Hill M. E., Williamson R. (1981). Cloning of a representative genomic library of the human X chromosome after sorting by flow cytometry, *Nature*, **293**, 374-375.
334. Davis J. R., Rogers B. B., Hageman R. M., Ihies C. A., Veomett I. C. (1985). Balanced reciprocal translocations: risk factors for aneuploid segregant viability, *Clin. Genet.*, **27**, 1-19.
335. Delhanty J. A., Ellis J. R., Rowley P. T. (1961). Triploid cells in a human embryo, *Lancet*, **I**, 1286.
- Wilmsen E., Cavalli-Sforza L. L., Wallace D. C. (1981). Ethnic variation in Hp I endonuclease cleavage patterns of human mitochondrial DNA, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **78**, 5768-5772.
337. Drets M. E., Shaw M. W. (1971). Specific banding patterns of human chromosomes, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **68**, 2073.
338. Ducos J., Marty Y., Sanger R., Rece R. R. (1971). Xg and X chromosome inactivation, *Lancet*, **II**, 219-220.
339. Dutrillaux B. (1973). Nouveau système de marquage chromosomique: Les bandes T. *Chromosoma*, **41**, 395.
340. Dutrillaux B., Laurent C., Robert J. M., Lejeune J. (1973). Inversion péricentrique, inv (10), chez la mère et aneusomie de recombinaison, inv (10), rec (10), chez son fils, *Cytogenet. Cell. Genet.*, **12**, 245-253.
341. Dutrillaux B., Lejeune J. (1975). New techniques in the study of human chromosomes: Methods and applications, *Adv. Hum. Genet.*, **5**, 119-156.
342. Dutrillaux B., Viegas-Péguignot E., Aurias A., Mouthuy M., Prieur M. (1981). Non random position of metaphasic chromosomes: A study of radiation induced and constitutional chromosome rearrangements, *Hum. Genet.*, **59**, 208-210.
343. Edwards J. H., Harnden J. C., Cameron A. H., Crosse V. M., Wolff O. H. (1960). A new trisomie syndrome, *Lancet*, **I**, 787.
344. Engel J., Gunning P., Kedes L. (1982). Human actin proteins as encoded by a multigene family. In: Pearson M. L., Epstein H. F. (eds), *Muscle development, molecular and cellular control*, pp. 107-117, Cold Spring Harbor Lab. Cold Spring Harbor, New York.
345. Epstein C. J. (1969). Mammalian oocytes: X chromosome activity, *Science*, **163**, 1078.
346. Evans H. J. (1977). Chromosome anomalies among livebirth, *J. Med. Genet.*, **14**, 309-314.
347. Fincham J. R. S., Sastry G. R. K. (1974). Controlling elements in maize, *Ann. Rev. Genet.*, **8**, 15-50.
348. Flemming W. (1882). Beiträge zur Kenntnis der Zelle und ihrer Lebenserscheinungen. III. *Arch. Mikr. Anat.*, **20**, 1.
349. Flemming W. (1897). Über die Chromosomenzahl beim Menschen, *Anat. Anz.*, **14**, 171.
350. Ford C. E. (1969). Mosaics and chimaeras, *Br. Med. Bull.*, **25**, 104-109.
351. Ford C. E., Hamerton J. L. (1956). The chromosomes of man, *Nature*, **178**, 1020-1023.
352. Ford C. E., Miller O. J., Polani P. E., Almeida J. C. de, Briggs J. H. (1959). A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome), *Lancet*, **I**, 711-713.
353. Fraccaro M., Kaijser K., Lindsten J. (1959). Chromosome complement in gonadal dysgenesis (Turner's syndrome), *Lancet*, **I**, 886.
354. Fraccaro M., Kaijser K., Lindsten J. (1960). Chromosomal abnormalities in father and mongoloid child, *Lancet*, **I**, 724-727.
355. Fraccaro M., Lindsten J., Ford C. E., Iselius L. (in cooperation with many other scientists) (1980).

- The 1 lq; 22q translocation: A European collaborative analysis of 43 classes, *Hum. Genet*, 56, 21-51.
356. Gartler S. M., Chen S.-H., Fialkow P. J., Gilet E. R., Singh S. (1972). X-chromosome inactivation in cells from an individual heterozygous for two X-linked genes, *Nature*, 236, 149.
 357. Gartler S.M., Riggs A.D. (1983). Mammalian X-chromosome inactivation, *Ann. Rev. Genet.*, 17, 155-190.
 358. Gartler S. M., Sparkes R.S. (1963). The Lyon-Beutler hypothesis and isochromosome X patients with the Turner Syndrome, *Lancet*, II, 411.
 - 358a. G«5sfer E. (1984). Movable DNA elements and evolution. In: Geissler E., Scheler W. (eds.), *Darwin today*. VIII. Kuhlungsborner Kolloquium, Akademie-Verlag, Berlin.
 359. German J., Archibald R., Bloom D. (1965). Chromosomal breakage in a rare and probably genetically determined syndrome of man, *Science*, 148, 506.
 360. Giles R. E., Blanc H., Cam H. M., Wallace D. L. (1980). Maternal inheritance of human mitochondrial DNA, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 77, 6715-6719.
 361. Gitschier J., Wood W.I., Goralka T.M., Won K.L., Chen E. Y., Eaton D.H., Vehar G.A., Capon D.J., Lawn R.M. (1984). Characterization of the human factor VIII gene, *Nature*, 312, 326-330.
 362. Gitschier J., Wood W. L., Tuddenham E.G.D., Shuman M. A., Goralka T. M., Chen E. Y., Lawn R.M. (1985). Detection and sequence of mutations in the factor VIII gene of haemophiliacs, *Nature*, 315, 427-430.
 363. Goodpasture C., Bloom S. E. (1975). Visualization of nuclear organizer regions in mammalian chromosomes using silver staining, *Chromosoma*, 53, 37-50.
 364. Gray J. W., Langlois R. G., Canano A. V., Burkhart-Schulte K., Van Dilla U.A. (1979). High resolution chromosome analysis: One and two parameter flow cytometry, *Chromosoma*, 73, 9-27.
 365. Green U.M. (1980). Transposable elements in *Drosophila* and other diptera, *Ann. Rev. Genet*, 14, 109-120.
 366. Grossman L., Moldave K. (1980). *Methods in Enzymology*, Vol. 65, Part I, Nucleic Acids, Academic Press, New York.
 367. Grouchy J. de, Lamy M., Thieffry S., Arthuis M., Salmon C. (1963). Dysmorphie complexe avec oligophrenie. Deletion des bras courts d'un chromosome 17-18, *CR Acad. Sci. (Paris)*, 256, 1028-1029.
 368. Grüneberg H. (1966). The case for somatic crossing over in the mouse, *Genet Res.*, 7, 58-75.
 369. Gusella J. F., Wexler N. S., Conneally P. M., Nyler S.L., Anderson M. A., Tanzi R.E., Watkins P.C., Ottina K., Wallace U.R., Sakaguchi A. Y., Young A. B., Shoulson I., Bonilla E., Martin J.B. (1983). A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease, *Nature*, 306, 234-238.
 370. Habedank M., Rodewald A. (1982). Moderate Down's syndrome in three siblings having partial Trisomy 21q22.2 and therefore no SOD-I excess. *Hum. Genet*, 60, 74-77.
 371. Hagemeijer A., Smith E.M.E. (1977). Partial trisomy 21. Further evidence that trisomy of band 21q22 is essential for Down's phenotype, *Hum. Genet*, 38, 15-23.
 372. Haldane J.B.S. (1936). A search for incomplete sex linkage in man, *Ann. Eugen*, 7, 28-57.
 373. Hamerton J.L. (1968). Robertsonian translocation in man, Evidence for prezygotic selection, *Cytogenetics*, 7, 260-276.
 374. Hamerton J.L., Ray M., Abbot J., Williamson C., Durcasse G. C. (1972). Chromosome studies in a neonatal population, *Can. Med. Assoc. J.*, 106, 776-779.
 375. Hanauer A., Levin M., Heilig R., Daegelen D., Kahn A., Mandel S.L. (1983). Isolation and characterization of DNA clones for human skeletal muscle alpha-actin, *Nucleic Acid Res.*, 11, 3503-3516.
 376. Harnden D. G., Lindsten J.E., Buckton K., Klinger H. P. (1981). An international system for human cytogenetic nomenclature. High resolution Banding, *Birth Defects: Original Article Series*, Vol. XVII, No. 5.
 377. Harper M.E., Ullrich A., Saunders G.F. (1981). Localization of the human insulin gene to the distal end of the short arm of chromosome 11, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 78, 4458-4460.
 378. Hecht F., Jacky P.B., Sutherland G. R. (1982). The fragile X chromosome, *Amer. J. Hum. Genet*, 11, 489-495.
 379. Heberer G. (1940). Die Chromosomenverhältnisse des Menschen. In: Just G. (ed.), *Handbuch der Erbbiologie des Menschen*, Vol. I, pp. 2-30, Springer, Berlin.
 380. Heitz E. (1928). Das Heterochromatm der Mouse. I. Pringsheims Jb wiss Botanik, 69, 762-818.
 381. Hindley J. (1983). DNA sequencing. In: Work T. S., Bürden R. H. (eds.), *Laboratory techniques in biochemistry and molecular biology*, Elsevier, Amsterdam, New York, Oxford.
 382. Hoo J. J., Förster C., Kindermann L., Zabel B., Hansen S. (1974). Supernumerary small ring chromosome, *Human Genet*, 25, 17-28.
 383. Hooft C., Coetsier H., Oyre E. (1968). Syndrome de Turner et inversion pencentnque probable du chromosome 2, 45, X, 2. (p-K qt), *Ann. Genet*. 11, 181-183.
 384. Hsu T.C. (1952). Mammalian chromosomes in vitro. I. The karyotype of man, *J. Hered.*, 43, 167.
 385. Hsu T.S. (1975). A possible function of constitutive heterochromatin: The bodyguard hypothesis, *Genetics (Suppl.)*, 79, 137-150.
 386. Hsu T.C., Pomerat C.M. (1953). Mammalian chromosomes in vitro. II. A method for spreading the chromosomes of cells in tissue culture, *J. Hered.*, 44, 23-29.
 387. Hultén M., Lindsten J. (1973). Cytogenetic aspects of human male meiosis, *Adv. Hum. Genet*, 4, 327-387.

388. *Humphries S. E., Whittall R., Minty A., Buckingham M., Williamson R.* (1981). There are approximately 20 actin genes in the human genome, *Nucleic Acid Res.*, 9, 4895-4908.
389. *Iselius L., Lindsten J., Aurias A., Fraccaro M., and many other authors* (1983). The llq; 22q translocation: A collaborative study of 20 new cases and analysis of 110 families, *Hum. Genet.*, 64, 343-355.
390. *Itakura K.* (1985). Antisense RNA sequences, First Intern. Symp. on the Role of Recombinant DNA in Genetics (R. L. Teplitz et al., eds.), Crete (In the Press, 1986).
- 390a. *Jacobs P.A.* (1977). Human chromosome heteromorphism (variants), *Progress in Med. Genet.*, NS, Vol. II, 251-274.
391. *Jacob F., Brenner A., Cuzin F.* (1963). On the regulation of DNA replication, Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., 28, 329-348.
392. *Jacobs P. A.* (1977). Human chromosome heteromorphism (variants), *Progr. in Med. Genet* (New series), 2, 251-274.
393. *Jacobs P. A., Baikie A.G., MacGregor T.N., Harnden D.G.* (1959). Evidence for the existence of the human "superfemale", *Lancet*, II, 423-425.
394. *Jacobs P.A., Brunton M., Melville U.U., Brittain R.P., McClermont W.F.* (1965). Aggressive behavior, mental subnormality and the XYY male, *Nature*, 208, 1351-1352.
395. *Jacobs P.A., Strong J.A.* (1959). A case of human intersexuality having a possible XXY sexdetermining mechanism, *Nature*, 182, 302-303.
396. *Jacobsen P., Mikkelsen M., Rosleff F.* (1974). The trisomy 8 syndrome: Report of two further cases, *Ann. Genet* (Paris), 17, 87-94.
397. *Jalbert P., Sele B.* (1979). Factors predisposing to adjacent-2 and 3: I disjunctions: Study of 161 human reciprocal translocations, *J. Med., Genet.*, 16, 467-478.
398. *Jeffreys A.J., Wilson V., Iheon S.L.* (1985). Hypervariable "minisatellite" regions in human DNA, *Nature*, 314, 67-73.
399. *Johansson R., Gropp A., Winking H., Coerdet W., Rehder H., Schwinger E.* (1983). Down's syndrome in the male. Reproductive pathology and meiotic studies, *Hum. Genet.*, 63, 132-138.
400. *Jones R.C., Potter S.S.* (1985). LI sequences in HeLa extrachromosomal circular DNA: Evidence for circularization by homologous recombination, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 82, 1989-1993.
401. *Joseph J.L., Brasch J.M., Smyth D.R.* (1982). Pattern of exchange induced by mitomycin C in C-bands of human chromosomes. II. High frequency of Y-Y exchange in XYY cells, *Hum. Genet.*, 62, 246-348.
- 401n. *Kaiser P.* (1984). Pericentric inversions. Problems and significance for clinical genetics, *Hum. Genet.*, 68, 1-47.
402. *Kakati S., N thill M., Sinah A.* (1973). An attempt to establish trisomy 8 syndrome, *Hum. Genet.*, 19, 293-300.
403. *Khalili K., Salas C., Weinemann P.* (1983). Isolation and characterization of human actin genes in phage Lambda vectors, *Gene*, 21, 9-17.
404. *Kirsch-Volders M., Hens L., Susanne C.* (1980). Telomere and centromere association tendencies in the human male metaphase complement, *Hum. Genet.*, 54, 69-74.
405. *Kjessler B.* (1966). Karyotype, meiosis and spermatogenesis in a sample of men attending an infertility clinic, *Monogr. Hum. Genet.* 2 Karger, Basel.
406. *Koske-Westphal Th., Passarge E.* (1974). Die Chromosomen des Menschen und ihre Untersuchung in somatischen Zellen. In: Vogel. F. (ed.), *Handbuch der allgemeinen Pathologie*, Vol. IX, Erbgefüge, pp. 261-323, Springer, Berlin, Heidelberg, New York.
407. *Koskull H., von, Aula P.* (1974). Inherited (13, 14) translocation and reproduction, *Hum. Genet.*, 24, 85-91.
408. *Kume J., Tolksdorf M., Wiedemann H.-R.* (1975). Cat eye syndrome, *Hum. Genet.*, 26, 271-289.
409. *Kurilo L.F.* (1981). Oogenesis in antenatal development in man, *Hum. Genet.*, 57, 86-92.
410. *Kurnit D.M.* (1979). Satellite DNA and heterochromatin variants: The case for unequal mitotic crossing over, *Hum. Genet.*, 47, 169-186.
411. *Latt S.A.* (1973). Microfluorometric detection of deoxyribonucleic acid replication in human metaphase chromosomes, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 70, 3395-3399.
412. *Latt S. A., Schreck R R., Laveday K. S., Dougherty C.P., Schuller C. C. F.* (1980). Sister chromatid exchanges, *Adv. in Hum. Genet.*, 10, 267-331.
413. *Lauritsen J.G.* (1977). Genetic aspects of spontaneous abortion, University of Aarhus, Laegeforeninges.
414. *Lauritsen J. G., Bolund L., Friedrich U., Therkelsen A.L.* (1979). Origin of triploidy in spontaneous abortuses, *Ann. Hum. Genet.*, 43, 1-6.
415. *Lejeune J.* (1968). De la duplication de structures circulaires, *Ann. Genet* (Paris), 11, 71-77.
416. *Lejeune J., Berger R.* (1965). Sur deux observations familiales de translocations complexes, *Ann. Genet.* (Paris), 8, 21-30.
417. *Lejeune J., Gautier M., Turpin M.R.* (1959). Etude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens, *CR Acad. Sci. (Paris)*, 248, 1721-1722.
418. *Lejeune J., Lafourcade J., Berger R., Vialatte J., Roeswillwald M., Seringe P., Turpin R.* (1963). Trois cas de deletion partielle du bras court d'un chromosome 5, *CR Acad. Sci. (Paris)*, 257, 3098-3102.
419. *Léonard C., Hazael-Massieux P., Bocquet L., Larget-Piet L., Boue J.* (1975). Inversion péracentrique inv. (2) (pllql3) dans les familles non apparentées, *Hum. Genet.*, 28, 121-128.
420. *Lifschitz E., Lindsley D.L.* (1972). The role of X-chromosome inactivation during spermatogenesis, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 69, 182-186.
421. *Lilley D.M.J., Pardon J. F.* (1979). Structure

- and function of chromatin, *Ann. Rev. Genet.*, 13, 197-233.
422. Lubs H. A., Ruddle F. H. (1970). Applications of quantitative karyotypy to chromosome variation in 4400 consecutive newborns. In: Jacobs P. A., Price W.H., Law P. (eds.), *Human population cytogenetics*, pp. 120-142, Pfizer Medical Monographs 5, University of Edinburgh Press, Edinburgh.
 423. Lyon M.F. (1971). Possible mechanisms of Y chromosome inactivation, *Nature, New Biol.*, 232, 229.
 424. Lyon M.H. (1968). Chromosomal and subchromosomal inactivation, *Ann. Rev. Genet.*, 2, 31-52.
 425. Lyon M. F. (1961). Gene action in the X-chromosome of the mouse, *Nature*, 190, 372-373.
 426. Lyon M. F. (1961). Gene action in the X-chromosome of mammals including man, *Proceedings 2nd International Conference of Human Genetics*, Rome, August 1961, pp. 1228-1229.
 427. Madan K. (1983). Balanced structural changes involving the human X: Effect on sexual phenotype, *Hum. Genet.*, 63, 216-221.
 428. Maddox J. (1984). Who will clone a chromosome? *Nature*, 312, 306.
 429. Mager D.L., Henthom P.S. (1984). Identification of a retroviruslike repetitive element in human DNA, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 81, 7510-7514.
 430. Martin G.M. (1978). The pathobiology of aging, *University of Washington Medicine*, 5, 3-10.
 431. Martin R.H., Balkan W., Burns K., Lin C.C. (1982). Direct chromosomal analysis of human spermatozoa, *Amer. J. Hum. Genet.*, 34, 459-468.
 432. Martin R. H., Balkan W., Burns K., Rademaker A.W., Lin C.C., Rudd N.L. (1983). The chromosome constitution of 1000 human spermatozoa, *Hum. Genet.*, 63, 305-309.
 433. McClintock B. (1956). Controlling elements and the gene, *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, 21, 197-144.
 434. Merrill C. R., Harrington M. G. (1985). The search for mitochondrial inheritance of human diseases, *TIG*, 1, 140-144.
 435. Metz C. W. (1916). Chromosome studies on the diptera. II. The paired association of the chromosomes in the diptera and its significance, *J. Exp. Zool.*, 21, 213.
 436. Mikelsaar A.-V., Schmid M., Krone W., Schwarzach H.G., Schnedl W. (1977). Frequency of Ag-stained nucleolus organizer regions in the acrocentric chromosomes of man, *Hum. Genet.*, 31, 13-17.
 437. Miklos G. L. G., John B. (1979). Heterochromatin and satellite DNA in man: properties and prospects, *Amer. J. Hum. Genet.*, 31, 264-280.
 439. Miller O. J. (1985). Dosage compensation in mammals: Why does a gene on the inactive X yield less product than one on the active X? *Hum. Genet.*, 69, 97-101.
 440. Miller O. J., Beatty R.B. (1969). Visualization of the new staining techniques to the study of human chromosomes, *Prog. Med. Genet.*, 9, 1-48.
 442. Miller O.L., Schreck R.R., Beiser S.M., Erlanger B. F. (1973). Immunofluorescent studies of chromosome banding with antinucleotide antibodies. In: Nobel Symposium 23: Chromosome identification, pp. 43-48, Academic Press, New York, London.
 443. Mikkelsen M. (1971). Down's syndrome. Current stage of cytogenetic research, *Hum. Genet.*, 12, 1-28.
 444. Mikkelsen M., Hansson A., Jacobsen P., Hobolth N. (1975). Translocation (13q21q). Four generation family study with analysis of satellite associations, fluorescent markers, and prenatal diagnosis, *Hum. Genet.*, 27, 303-307.
 445. Mikkelsen M., Stene J. (1970). Genetic counseling in Down's syndrome, *Hum. Hered.*, 20, 457-464.
 446. Milunsky A. (1973). The prenatal diagnosis of hereditary disorders, Thomas, Springfield.
 447. Moorhead P.S., Nowell P.C., Mellman W.J., Battips D.M., Hungerford D. A. (1960). Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood, *Exp. Cell Res.*, 20, 613-616.
 448. Morgan T.H. (1910). Sex-limited inheritance in drosophila, *Science*, 32, 120-122.
 449. Morton N. E., Jacobs P. A., Frackiewicz A. (1975). The effect of structural aberrations of the chromosomes on reproductive fitness in man. I. Methodology, *Clin. Genet.*, 8, 159-168.
 450. Morton N. E., Lindsten J., Iselius L., Yee S. (1982). Data and theory for a revised chiasma map of man, *Hum. Genet.*, 62, 266-270.
 451. Moser H., Emery A.E.H. (1974). The manifesting carrier in Duchenne muscular dystrophy, *Clin. Genet.*, 5, 271-284.
 453. Muller H.J. (1941). Induced mutations in drosophila. In: *Genes and chromosomes, structure and organization*, Cold Spring Harbor Symp. on Quant Biol., Vol. IX, 151-167.
 454. Mullinger A.M., Johnson R. T. (1980). Packing DNA into chromosomes, *J. Cell Sci.*, 46, 61-86.
 455. Nagakome Y., Hmura K., Tangiuchi K. (1973). Points of exchange in a human no. 5 ring chromosome, *Cytogenet Cell Genet.*, 12, 35-39.
 456. Natarajan A. T., Zwanenburg T.S.B. (1982). Mechanisms for chromosomal aberrations in mammalian cells, *Mutation Research*, 95, 1-6.
 457. Nathans D. (1980). Restriction endonucleases, Simian Virus 40, and the new genetics, *Science*, 206, 903-909.
 458. Niebuhr E. (1974). Triploidy in man, *Hum. Genet.*, 21, 103-125.
 459. Niebuhr E. (1972). Localization of the deleted segment in the cri-du-caat syndrome, *Hum. Genet.*, 16, 357-358.
 460. Noel B., Quack B., Rethoré M. O. (1976). Partial deletions and trisomies of chromosome 13; mapping of bands associated with

461. Nowakowski H., Lenz W., Parada J. (1958). Diskrepanz zwischen Chromatinbefund und chromosomalem Geschlecht beim Klinefelter-Syndrom. *Klin. Wochenschr.*, 36, 683-684.
462. Nowakowski H., Lenz W., Parada J. (1959). Diskrepanz zwischen Chromatinbefund und genetischem Geschlecht beim Klinefelter-Syndrom, *Acta Endocrinol.*, 30, 296-320.
463. Ohno S., Kaplan W. D., Kinoshita R. (1959). Formation of the sex chromatin by a single X chromosome in liver cells of *Rattus norvegicus*, *Exp. Cell Res.*, 18, 415-418.
464. Ohno S., Makino S. (1961). The single-X nature sex chromatin in man, *Lancet*, I, 78-79.
465. Oster J., Mikkelsen M., Nielsen A. (1964). The mortality and causes of death in patients with Down's syndrome (mongolism), *International Copenhagen Congress of Scientific Study of Mental Retardation*, 1, 231.
466. Fachmann U., Rigler R. (1972). Quantum yield of acidities interacting with DNA of defined base sequence, *Exp. Cell Res.*, 72, 602.
467. Painter T.S. (1923). Studies in mammalian spermatogenesis. II. The spermatogenesis of man, *J. Exp. Zool.*, 37, 291-321.
468. Paris Conference 1971: Standardization in human cytogenetics, *Cytogenetics*, 11, 313-362 (1972).
469. Passarge E. (1979). Emil Heitz and the concept of heterochromatin: Longitudinal chromosome differentiation was recognized fifty years ago, *Am. J. Hum. Genet.*, 31, 106-115.
470. Passarge E., Fries E. (1973). X-chromosome inactivation in X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia, *Nature New Biology*, 245, 58-59.
471. Patau K. (1960). The identification of individual chromosomes, especially in man, *Am. J. Hum. Genet.*, 12, 250-276.
472. Patau K., Smith D. W., Therman E., Inhorn S.L., Wagner H. P. (1960). Multiple congenital anomaly caused by an extra chromosome, *Lancet*, I, 790-793.
473. Pawlowitzki I. H. (1972). Frequency of chromosome abnormalities in abortions, *Hum. Genet.*, 16, 131-136.
474. Pearson P. L., Bobrow M. (1970). Fluorescent staining of the Y chromosome in meiotic stages of the human male, *J. Reprod. Fertil.*, 22, 177-179.
475. Penrose L.S., Delhanty J.D.A. (1961). Triploid cell cultures from a macerated foetus, *Lancet*, I, 1261.
476. Pirastu M. (1985). The oligonucleotide technique for antenatal diagnosis of β -Thalassemia in Italy. In: Teplitz R. L. et al. (eds.) *First Intern. Symp. on the Role of Recombinant DNA in Genetics Crete* (In the press 1986).
477. Polani P.E. (1962). Sex chromosome abnormalities in man. In: Hamerton J. L. (ed.), *Chromosomes in medicine*, pp. 73-139, Heinemann, London.
478. Polani P. E., Bishop P. M. F., Lennox B., Ferguson-Smith U.A., Stewart J.S.S., Plader A. (1958). Color vision studies in the X-chromosome constitution of patients with Klinefelter's syndrome, *Nature*, 182, 1092-1093.
479. Polani B. E., Briggs J. H., Ford C. E., Clarke C. M., Berg J.M. (1960). A mongol child with 46 chromosomes, *Lancet*, I, 721-724.
480. Ouie P.O., White J.G., Holmes B., Good R.A. (1967). In vivo bactericidal capacity of human polymorphonuclear leucocytes: Diminished activity in chronic granulomatous disease of childhood, *J. Clin. Invest.*, 46, 668-679.
481. Rao P.N., Johnson R. T., Sperling K. (1982). *Premature chromosome condensation, Application in basic, clinical and mutation research*, Academic Press, New York etc.
482. Rappold G.A., Vosberg H.-P. (1984). Chromosomal localization of a human myosin heavy-chain gene by in situ hybridization, *Hum. Genet.*, 65, 195-197.
483. Richards B. W. (1969). Mosaic mongolism, *J. Ment. Defic. Res.*, 13, 66-83.
484. Rigler R. (1966). Microfluorometric characterization of intracellular nucleic acids and nucleoproteins by acridine orange, *Acta Physiol. Scand.*, 67, [Suppl. 267], 1, 485, Röhme D., Heneen W. K. (1982). Banding patterns in prematurely condensed chromosomes and the underlying structure of the chromosomes, pp. 131-157, In: Rao P. N., Johnson R. T., Sperling K. (eds.), *Premature chromosome condensation*, Academic Press, New York etc.
486. Ropers H. H., Migl B., Zimmer J., Müller C. R. (1981 a). Steroid sulfatase activity in cultured fibroblasts of XX males, *Cytogenet. Cell Genet.*, 30, 168-173.
487. Ropers H. H., Migl B., Zimmer J., Fraccaro M., Maraschio P.P., Westerfeld A. (1981b). Activity of steroid sulfatase in fibroblasts with numerical and structural X chromosome aberrations, *Hum. Genet.*, 57, 345-356.
488. Ropers H.H., Wienker T.F., Grimm T., Schroetter K., Bender K. (1977). Evidence for preferential X-chromosome inactivation in a family with Fabry disease, *Am. J. Hum. Gen.*, 29, 361-370.
- 488a. Røyer F., Simmler M. C., Johnsson C., Vergnati G., Cooke H.J., Weissenbach J. (1986). A gradient of sex linkage in the pseudoautosomal region of the human sex chromosomes, *Nature*, 319, 291-295.
489. Rudok E., Jacobs P.A., Yanaginachi R. (1978). Direct analysis of the chromosome constitution of human spermatozoa, *Nature*, 274, 911-913.
490. Ruzicka F. (1973). Über die Ultrastruktur menschlicher Metaphase-Chromosomen, *Hum. Genet.*, 17, 137-144.
491. Sachs L. (1953/54). Sex-linkage and the sex chromosome in man, *Ann. Hum. Genet.*, 18, 255-261.
492. Southern E.M. (1975). Detection of specific sequences among DNA fragments separated by gel electrophoresis, *J. Mol. Biol.*, 98, 503-517.
493. Setlow J.K., Hollaender A. (1979). *Genetic engineering: Principles and methods*, Vol. 1, Plenum Press, New York.
494. Shmookler Reis R.J., Lumpkin C.K., McGill J. R., Riabowol K. T., Goldstein S. (1983). Extrachro-

- mosomal circular copies of an "inter-Alu" unstable sequence in human DNA are amplified during in vitro and in vivo ageing, *Nature*, 301, 394-398.
495. *Smith D. W., Patau K., Therman E., thorn S. L.* (1960). A new autosomal trisomy syndrome: Multiple congenital anomalies caused by an extra chromosome, *J. Pediatr.*, 57, 338-345.
 496. *Smith H. O.* (1979). Nucleotide sequence specificity of restriction endonucleases, *Science*, 205, 455-462.
 497. *Solari A. J.* (1980). Synaptonemal complexes and associated structures in microspread spermatocytes, *Chromosome*, 81, 315-337.
 498. *Sperling K.* (1984). Frequency and origin of chromosome abnormalities in man. In: Obe B. (ed.), *Mutation in man*, pp. 128-146, Springer, Berlin, Heidelberg, New York.
 449. *Sperling K.* (1984). Genetische Sektion-Anatomie der menschlichen Gene. In: (Passarge E., ed.), pp. 73-100, Verlag Chemie, Darmstadt.
 500. *Sperling K., Rao P. N.* (1974). The phenomenon of premature chromosome condensation: Its relevance to basic and applied research, *Humangenetik*, 23, 235-258.
 501. *Summitt R.L., Martens P.R., Wuoy R.S.* (1973). X-autosome translocation in normal mother and effectively 21-monomic daughter, *J. Pediatr.*, 84, 539-546.
 - 501a. *Schaefer M.S.D.* (1983). Segregation and Pathologie autosomaler familiärer Translokationen beim Menschen, Diss. Univ. Kaiserslautern.
 502. *Schemp W., Meer B.* (1983). Cytologie evidence for three human X-chromosomal segments escaping inactivation, *Hum. Genet.*, 63, 171-174.
 503. *Schinz A.* (1979). Autosomale Chromosomenaberrationen, *Archiv. für Genetik*, 52, 1-204.
 504. *Schleiermacher E., Schliebitz U., Steffens C.* (1974). Brother and sister with trisomy 10p: A new syndrome, *Hum. Genet.*, 23, 163-172.
 505. *Schmid C. W., Jelinek W. R.* (1982). The Alu family of dispersed repetitive sequences, *Science*, 216, 1065-1070.
 506. *Schmidt E. R.* (1985). Sequenzen von DNA. In: Blin N., Trendelenburg M. F., Schmidt E. R. (eds.), *Molekular- und Zellbiologie*, pp. 35-51, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York.
 507. *Schmidtke J., Cooper D. N.* (1983). A list of cloned DNA sequences, *Hum. Genet.*, 65, 19-26.
 508. *Schmidtke J., Cooper D. N.* (1984). A list of cloned human DNA sequences-Supplement, *Hum. Genet.*, 67, 111-114.
 509. *Schmidtke J., Epplen J. T.* (1980). Sequence organization of animal nuclear DNA, *Hum. Genet.*, 55, 1-18.
 510. *Schnedl W.* (1971). Banding pattern of human chromosomes, *Nature*, 233, 93.
 511. *Schnedl W.* (1978). Structure and variability of human chromosomes analysed by recent techniques, *Hum. Genet.*, 41, 1-10.
 512. *Schnedl W.* (1974). Banding patterns in human chromosomes visualized by Giemsa staining after various pretreatments. In: Schwarzbacher H. G., Wolf U. (eds.), *Methods in human cytogenetics*, pp. 95-116, Springer, New York, Heidelberg, Berlin.
 513. *Schneider E.L., Epstein C.J.* (1972). Replication rate and life span of cultured fibroblasts in Down's syndrome, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 141, 1092-1094.
 514. *Schneiderman L.J., Smith C.A.B.* (1962). Nonrandom distribution of certain homologous pairs of normal human chromosomes in metaphase, *Nature*, 195, 1229-1230.
 515. *Schroeder T.M., Anschütz F., Knopp A.* (1964). Spontane Chromosomenaberrationen bei familiärer Panmyelopathie, *Hum. Genet.*, 1, 194-196.
 516. *Schwarzbacher H. G.* (1974). Fluorescence microscopy of chromosomes and interphase nuclei. In: Schwarzbacher H. G., Wolf U. (eds.), *Methods in human cytogenetics*, pp. 83-93, Springer, New York, Heidelberg, Berlin.
 517. *Schwarzbacher H.G.* (1970). Die Ergebnisse elektronenmikroskopischer Untersuchungen an somatischen Chromosomen des Menschen, *Hum. Genet.*, 10, 195-208.
 518. *Schwarzbacher H. G., Wachtler F.* (1983). Nucleolus organizer regions and nucleoli, *Hum. Genet.*, 63, 89-99.
 519. *Simpson J.L.* (1976). Disorders of sexual differentiation, Etiology and clinical delineation, Academic Press, New York.
 520. *Starlinger P.* (1980). IS elements and transposons, *Plasmid*, 3, 241-259.
 521. *Stern C.* (1936). Somatic crossing-over and segregation in *Drosophila melanogaster*, *Genetics*, 21, 625-730.
 522. *Stern C.* (1959). The chromosomes of man, *J. Med. Educ.*, 34, 301-314.
 523. *Strayer D., Heintz N., Roeder R., Gillespie D.* (1983). Three organisations of human DNA, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 80, 4770-4774.
 524. *Taylor A. L.* (1963). Bacteriophage-induced mutation in *Escherichia coli*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 50, 1043-1051.
 525. *Taylor J.H.* (1960). Asynchronous duplication of chromosomes in cultured cells of Chinese hamster, *J. Biophys. Biochem. Cytolog.*, 7, 455-464.
 526. *Taylor K. M., Wolfinger H. L., Brown M.-G., Chadwick D.L.* (1975). Origin of a small metacentric chromosome. Familial and cytogenetic evidence, *Clin. Genet.*, 8, 364-369.
 527. *Teplitz R. L.* (1985). The use of synthetic oligonucleotides in and prenatal diagnosis of genetic disease. In: Teplitz R. L. et al. (eds.), *First Intern. Symp. on the Role of Recombinant DNA in Genetics*, Crete (In the press, 1986).
 528. *Therman E., Meyer-Kuhn E.* (1981). Mitotic crossing-over and segregation in man, *Hum. Genet.*, 59, 93-100.
 529. *Therman E., Patau K.* (1974). Abnormal X chromosomes in man. Origin behavior and effects, *Hum. Genet.*, 25, 1-16.
 530. *Therman E., Sarto G. E., Palmer C. G., Kallio H., Dennis ton C.* (1979). Position of the human X inactivation center on Xp., *Hum. Genet.*, 50, 59-64.
 531. *Tode J.J., Knopf J. L., Wozney J.M., Sutz-*

- man L. A., Bueker J.L., Pittman D.D., Kaufman R.J., Brown E., Shoemaker Ch., Orr E. C., Amphlett G. W., Foster W. B., Coe M. L., Knutson G. 3., Pass D. N. Hewick R. M. (1984). Molecular cloning of a cDNA encoding human antihemophilic factor, *Nature*, **312**, 342-347.
532. Tjio H.J., Levan A. (1956). The chromosome numbers of man, *Hereditas*, **42**, 1-6.
533. Tjio H. J., Puck T. T. (1958). The somatic chromosomes of man, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **44**, 1229-1237.
535. Trendelenburg M. F. (1983). Progress in visualization of eukaryotic gene transcription, *Hum. Genet.*, **63**, 197-215.
536. Vehar G. A., Keyt B., Eaton D., Rodriguez H., O'Brian D.P., Rotblat P., Oppermann H., Keck R., Wood W.L., Harkins R.N., Tuddenham E.G.D., Lawn R.M., Capon D.J. (1984). Structure of human factor VIII, *Nature*, **312**, 337-342.
537. Waardenburg P. J. (1932). Das menschliche Auge und seine Erbanlagen, *Bibliogr. Genet.*, **7**.
538. Wachtel S. (ed.), Errors of sex determination (Proc. of the Kroc. Foundation Conf.), *Hum. Genet.*, **58**, 1-127.
539. Wallace R.B. (1985). The use of synthetic DNA hybridization probes as tools for genetic analysis. In: Teplitz R. L. et al. (eds.), *First Intern. Symp. on the Role of Recombinant DNA in Genetics*, Crete (In the press, 1986).
540. Weisblum B., de Haseth P. L. (1972). Quinacrine, a chromosome stain specific for deoxyadenylate-deoxy-thymidylate-rich regions of DNA, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **69**, 629.
541. Wilson G.N., Lynne Szura L., Rushford C., Jackson D., Erickson J. (1982). Structure and variation of human ribosomal DNA: The external transcribed spacer and adjacent regions, *Am. J. Hum. Genet.*, **34**, 32-49.
542. Windhorst D. B., Holmes B., Good R. A. (1967). A newly defined X-linked trait in man with demonstration of the Lyon effect in carrier females, *Lancet*, **I**, 737-739.
543. Winiwarter H. von (1912). Etudes sur la spermatogenese humaine. I. Cellule de Sertoli. II. Hétérochromosome et mitoses de L'epithelium seminal, *Arch. Biol. (Liege)*, **27**, 91-189.
544. Wolf U., Reinwein H., Forsch R., Schroter R., Baitsch H. (1965). Defizienz an den kurzen Armen eines Chromosoms Nr. 4, *Hum. Genet.*, **1**, 397-413.
545. Wolff E. de, Scharer K., Lejeune J. (1962). Contribution a l'étude des jumeaux mongoliens. Un cas monozygotrême heterocaryote, *Nelv. Paediatr. Acta*, **17**, 301-328.
546. Wood W.I., Capon D.J., Simonsen C.C., Eaton D.L., Gitschier J., Keyt B., Seeburg P. H., Smith D. H., Hollingshead P., Wion K. L., Delwart E., Tuddenham E. G. D., Vehar G. A., Lawn R. M. (1984). Expression of active human factor VIII from recombinant DNA clones, *Nature*, **312**, 330-337.
547. Wollenberg C., Kiefaber M. P., Zang K.D. (1982). Quantitative studies on the arrangement of human metaphase Localization of homologous chromosomes, *Hum. Genet.*, **60**, 239-248.
548. Wyman A.R., White R. (1980). A highly polymorphic locus in human DNA, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **77**, 6754-6758.
549. Yuncken C. (1968). Meiosis in the human female, *Cytogenetics*, **7**, 234-238.
550. Yunis J.J. (1981). Mid-prophase human chromosomes. The attainment of 2000 bands, *Hum. Genet.*, **56**, 293-298.
551. Zankl H., Zang K.D. (1979). Quantitative studies on the arrangement of human metaphase chromosomes. VII. The association pattern of acrocentric chromosomes in carriers of Robertsonian translocations and in their relatives with normal karyotypes, *Hum. Genet.*, **52**, 119-125.

Литература к главе 3 и к приложениям 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9

552. Aird L., Bentall H.H., Roberts J. A.F. (1953). A relationship between cancer of stomach and the ABO group, *Br. Med. J.*, **1**, 799-801.
553. Albert E. D., Bau M. P., Mayr W.R. (eds.). *Histocompatibility Testing* 1984. SpringerVerlag, Berlin, Heidelberg, New York.
554. Allen F., Amos D.B., Bathelor R., Bodmer W., Ceppellini R., Dausset J., Engelfriet C., Jeannet M., Kissmeyer-Nielsen P., Morris P., Payne R., Terasaki P., van Rood J. J., Waiford R., Zmijewski C., Albert E., Mattuiz P., Mickey M.R., Piazza A. (1970). Joint report of 4th Intern Histocompatibility Workshop, Histocompatibility testing (Terasaki P., ed.), Munksgaard, Copenhagen, 17-47.
555. Allison A. C., Blumberg B.S. (1958). Dominance and recessivity in medical genetics, *Am. J. Med.*, **25**, 933-941.
556. Amos D. B., Kostyu D.D. (1980). HLA-A central immunological agency in man, *Adv. in Hum. Genet*, **10**, 137-208.
557. Andreassen M. (1943). Haemofili i Danmark. Opera ex Domo Biologiae Hereditariae Humanae Universitatis Hafniensis Munksgaard, Vol. 6, Copenhagen.
558. Antonarakis S. E., Copeland K. L., Carpenter R. J. Jr., Carta C.A., Hoyer L.W., Coskey C. T., Toole J.J., Kazazian H.H., Jr. (1985). Prenatal diagnosis of haemophilia A by factor VIII gene analysis, *Lancet* **1**, 1407-1409.
559. Ball S. P., Cook P.J.L., Mars M., Buckton K.E. (1982). Linkage between dentinogenesis imperfecta and GC, *Ann. Hum. Genet.*, **46**, 35-40.
560. Baralle P.E., Shoulders C.C. (1984). Lipoprotein genes and hyperlipidemia, *Schweiz. Med. Wschr.*, **114**, 1351-1358.
561. Baieson W., Punnett R.G. (1908). Saunders: Confirmations and extensions of Mendel's principles in other animals and plants, Report to the Evolution Committee of the Royal Society (London).

562. *Bauer K. H.* (1927). Hpmoiotransplantation von Epidermis bei einerigen Zwillingen, Beitr. Klin. Chir., 141, 442-447.
563. *Becker P.E.* (1964). Myopathien. In: Becker P. E. (ed.), Humangenetik, ein kurzes Handbuch, Vol. III/I, pp. 411-550, Thieme, Stuttgart.
564. *Becker P. E.* (1953). Dystrophia musculorum progressiva, Thieme, Stuttgart.
565. *Becker P.E.* (1972). Neues zur Genetik und Klassifikation der Muskeldystrophien, Hum. Genet, 17, 1-22.
- 565a. *Bell J.* (1934). Huntington's chorea, Treasury of Human Inheritance 4.
566. *Bell J.* (1947). Dystrophia myotonica and allied diseases, Treasury of Human Inheritance 4 Teil V
567. *Benirschke K., Kim C.K.* (1973). Multiple pregnancy, N. Engl. J. Med., 228, 1276-1284; 1329-1336.
568. *Bennett T.* (1975). The T-locus of the mouse, Cell, 6, 441-454.
569. *Benzer S.* (1957). The elementary units of heredity. In: McElroy W. D., Glass B. (eds.), The chemical basis of heredity, John Hopkins University Press, Baltimore, pp. 70-93.
570. *Berg K.* (1983). Genetics of coronary heart disease, Progr. Med. Genet, N. S., 5, 35-90.
571. *Bernstein F.* (1931). Zur Grundlegung der Chromosomentheorie der Vererbung beim Menschen, Z. Induktive Abstammungs-Vererbungslehre, 57, 113-138.
572. *Bernstein F.* (1930). Fortgesetzte Untersuchungen aus der Theorie der Blutgruppen, Z. Induktive Abstammungs-Vererbungslehre, 56, 233-237.
573. *Bernstein F.* (1930). Über die Erblichkeit der Blutgruppen, Z. Induktiven Abstammungs-Vererbungslehre, 54, 400.
574. *Bernstein F.* (1925). Zusammenfassende Betrachtungen über die erblichen Blutstrukturen des Menschen, Z. Induktive Abstammungs-Vererbungslehre, 37, 237.
575. *Berwick D.M., Cretin S., Keeler E.B.* (1980). Cholesterol, Children, and Heart Disease. An Analysis of Alternatives, Oxford, New York.
576. *Bhende Y.M., Deshpande C. K., Bhata H.M., Sanger R., Race R.R., Morgan W.T.J., Watkins W.M.* (1952). A "new" blood-group character related to the ABO system, Lancet, I, 903-904.
577. *Bieber F. R., Nance W. E., Morton C. C., Brown J. A., Redwine F. O., Jordan R. L., Mohanakumar T.* (1981). Genetic studies of an acardiac monster: Evidence of polar body twinning in man, Science, 213, 775-777.
578. *Bilheimer D.W., Goldstein J. L., Grundy S.M., Starzl T.E., Brown M.S.* (1984). Liver transplantation to provide low-density-lipoprotein receptors and low plasma cholesterol in a child with homozygous familial hypercholesterolemia, N. Engl. J. Med., 311, 1658-1664.
579. *Birch-Jensen A.* (1949). Congenital deformities of the upper extremities, Opera ex Domo Biologiae Hereditariae Humanae Universitatis Hafniensis Munksgaard, Copenhagen, 19.
580. *Blackburn H.* (1979). Diet and mass hyperlipidemia: a public health view. In: Levy R., Rifkind B., Dennis B., Ernst N. (eds.), Nutrition, Lipids, and Coronary Heart Disease, Raven Press, New York.
581. *Bodmer W.F.* (1972). Population genetics of the HL-A System: Retrospect and prospect. In: Dausset J., Colombani J. (eds.), Histocompatibility testing, Munksgaard, Copenhagen, pp. 611-617.
582. *Bodmer W.F., Bodmer J.G.* (1978). Evolution and function of the HLA system, Br. Med. Bull, 34, 390-316.
583. *Boman H., Ott J., Hazzard W.R., Albers J.J., Cooper M.N., Motulsky A.G.* (1978). Familial hyperlipidemia in 95 randomly ascertained hyperlipidemic men, Clin. Genet, 13, 108.
584. *Botstein D., White R.L., Skolnick M., Davis R. W.* (1980). Construction of a genetic linkage map in man using restriction fragment length polymorphism, Am. J. Hum. Genet, 32, 314-331.
- 584a. *Bowman B.H., Kurosky A.* (1982). Haptoglobin: The evolutionary product of duplication, unequal crossing over, and point mutation. In: Harris H., Hirschhorn K. (eds.), Advances in Human Genetics, Vol. 12, Plenum Press, New York and London, pp. 189-261.
585. *Boyd W. C.* (1955). Maximum likelihood estimation of Rh gene frequencies in Pacific populations, Nature, 176, 648.
586. *Boyd W.C.* (1955). Simple maximum likelihood method for calculating Rh gene frequencies in Pacific populations, Am. J. Phys. Anthropol., 13, 447-453.
587. *Bracken H. von* (1934). Mutual intimacy in twins: Types of structure in pairs of identical and fraternal twins, Character and Personality, 2, 293-309.
588. *Bridges C.B.* (1936). The bar "gene", a duplication, Science, 83, 210.
589. *Bridges R. A., Berendes H., Good R. A.* (1959). A fatal granulomatous disease of childhood, Am. J. Dis. Child., 97, 387.
590. *Bronnes tarn R.* (1973a). Studies on the C3 polymorphism. Relation between phenotype and quantitative immunochemical measurements, Hum. Hered., 23, 128-134.
591. *Bronnestam R.* (1973b). Studies on the C3 polymorphism. Relationship between C3 phenotype and rheumatoid arthritis, Hum. Hered., 23, 206-213.
592. *Brown M.S., Goldstein J.L.* (1979). Abetalipoproteinemia. In: Goodman R. M., Motulsky A. G. (eds.), Genetic diseases among Ashkenazi Jews, Raven, New York.
593. *Brown M.S., Goldstein J.L.* (1984). How LDL receptors influence cholesterol and atherosclerosis, Sei. Am., 251, 58-66.
594. *Brunzell J.D., Schrott H. G., Motulsky A. G., Bierman E. L.* (1976). Myocardial infarction in the familial forms of hypertriglyceridemia, Metabolism, 25, 313-320.
595. *Burke W. Hornung S., Copeland B. R., Fur-*

- long C. E., Motulsky A. G. (1984). Red cell sodium-lithium countertransport in hypertension. In: Villarreal H., Sambhi M. P. (eds.), Topics in Pathophysiology of Hypertension, Martinus Nijhoff Boston, pp. 88-99.
596. Burke W., Motulsky A. G. (1985). Genetics of hypertension, Pract. Cardiol., 11, 159-173.
597. Burke W., Motulsky A. G. (1985). Hypertension-some unanswered questions, JAMA, 253, 2260-2261.
598. Cagianit B., Rhyner K., Furrer W., Schnebli H.P. (1981). Thiosulfate-sulphur transferase (Rhodanase) deficiency in Leber's hereditary optic atrophy, Lancet, II, 981-982.
599. Carney R.G., jr. (1976). Incontinentia pigmenti: A world statistical analysis, Arch. Dermatol., 112, 535-542.
600. Carter C.O. (1969). Genetics of common disorders, Brit. Med. Bull., 25, 52-57.
601. Carter C.O. (1961). The inheritance of congenital pyloric stenosis, Br. Med. Bull., 17, 251-254.
602. Canter C.O. (1976). Genetics of common single malformation, Br. Med. Bull., 32, 21-26.
603. Carter C.O. (1977). Genetic of common diseases. In: Gene-environment interaction in common diseases, Japan Medical Research Foundation (éd.), pp. 108-117, University of Tokyo Press, Tokyo.
604. Caskey C. T. (1985). New aid to human gene mapping, Nature, 314, 19.
605. Ceppellini R., Dunn L. C., Turri M. (1955). An interaction between alleles at the Rh locus in man which weakens the reactivity of the Rh₀ factor (D"), Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 41, 283-288.
606. Ceppellini R. L., Siniscalco M. (1955). Una nuova ipotesi genetica per il sistema Lewissecretore e suoi riflessi nei riguardi di alcune evidenze di linkage con altri loci, Riv. 1st. sieroter Ital, 30, 431-445.
607. Ceppellini R., Siniscalco M., Smith C. A. B. (1955/56). The estimation of gene frequencies in a random-mating population, Ann. Hum. Genet., 20, 97.
608. Chakravarti M. R., Vogel F. (1973). Topics in human genetics, Vol. I, A twin study on leprosy, Thieme, Stuttgart.
609. Chown B., Lewis M., Hiroko K. (1957). A "new" Kell blood group phenotype, Nature, 180, 711.
610. Chung C.S., Morton N.E. (1959). Discrimination of genetic entities in muscular dystrophy, Am. J. Hum. Genet., 11, 339-359.
611. Cloninger C.R., Rice J., Reich Th., McGriffin P. (1982). Genetic analysis of seizure disorders as multidimensional threshold characters. In: Anderson V. E. (ed.), Genetic basis of the epilepsies, Raven Press, New York, pp. 291-309.
612. Cohen-Hagenauer O., Robbins E., Messart C., Busson M., Deschamps I., Hors J., Lalouel J.-M., Dausset J., Cohen D. (1985). A systematic study of HLA class II- β DNA restriction fragments in insulin-dependent diabetes mellitus, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82, 3335-3339.
- 612a. Coneally P. M., Rivas M. L. (1980). Linkage analysis in man, Adv. in Hum. Genet., 10, 209-266.
- 612b. Cook P.J.L., Robson E.B., Buckton K.E., Jacobs P. A., Polani P.E. (1974). Segregation of genetic markers in families with chromosome polymorphisms and structural rearrangements involving chromosome 1, Ann. Hum. Genet., 37, 261-274.
613. Carney G., Seedburgh D., Thompson B., Campbell D.M., Mac Gillivray L., Timlin D. (1979). Maternal Height and Twinning, Ann. Hum. Genet., 43, 55-59.
614. Cudworth A.G., Wolf E. (1982). The genetic susceptibility to type I (insulin-dependent) diabetes mellitus, Clin. Endocr. Metab., 11, 389-408.
615. Cuënot L. (1905). Les races pures et leur combinaisons chez les souris, Arch. Zool. Exp. Génét., 3, 123-132.
616. Czeizel A. (1978). The Hungarian congenital malformation monitoring system, Acta Paediatr. Acad. Scientiarum Hungaricae, 19, 225-238.
617. Czeizel A., Kiss P., Oszotovics M. et al. (1978). Nationwide investigations of multiple malformations, Acta Paediatr. Acad. Scientiarum Hungaricae, 19, 275-280.
618. Czeizel A., Pazonyi I., Métreki J., Tomka M. (1979). The first five years of the Budapest twin register, 1970-1974, Acta Genet. Med. Gemellol, 28, 73-76.
619. Czeizel A., Tusnady G., Vaczo G., Vizkelety T. (1975). The mechanism of genetic predisposition in congenital dislocation of the hip, J. Med. Genet., 12, 121-124.
620. Dalgaard O.Z. (1957). Bilateral polycystic disease of the kidneys, Opera ex Domo, Biologiae Hereditariae Humanae Universitatis hafniensis Munksgaard, Copenhagen, 38, 255 pp.
621. Das N.K., Biro P.A., Duceman B., Sood A.K., Shyma E., Ready P., Lawrence S., Pan J., Weissman S.M. (1983). Molecular studies of the genes of the human major histocompatibility. In: Caskey C.T., White R.L. (eds.), Banbury Report 14, Cold Spring Harbor Lab., p. 41-51.
622. Dausset J., Colombani J. (1972). Histocompatibility testing 1972, Munksgaard, Copenhagen.
623. Dausset J., Contu L. (1980). The MHC and immune response in man, Progr. Immunol., 4, 513-529.
624. Davies K. E., Young B. D., Elles R. G., Hill U.E., Williamson R. (1981). Cloning of a representative genomic library of the human X chromosome after sorting by flow cytometry, Nature, 293, 374-376.
625. Davis S.H., Gavin J., Goldsmith K.L.G., Graham J. B., Hamper J., Hardisty R. M., Harris J. B., Holman C. A., Ingram G. I. C., Jones T.G., McAfee L.A., McKusick V.A., O'Brien J. R., Race R. R., Sanger R., Tippet P.

- (1963). The linkage relations of hemophilia A and hemophilia B (christmas disease) to the Xg blood group system, *Am. J. Hum. Genet.*, 15, 481-492.
626. Deeb S.S., Motulsky A.G., Albers J.J. (1985). A partial cDNA clone for human apolipoprotein B, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 82, 4983-4986.
 627. Degnbol B., Green A. (1978). Diabetes mellitus among first- and second-degree relatives of early onset diabetics, *Ann. Hum. Genet.*, 42, 25-47.
 628. Demenais F., Bonaiti C., Briard M.-L., Feingold J., Frezal J. (1979). Congenital glaucoma: Genetic models, *Hum. Genet.*, 46, 305-317.
 629. Domahue R. P., Bias W.B., Renwick J.H., McKusick V.A. (1968). Probable assignment of the Duffy bloodgroup locus to chromosome 1 in man. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 61, 949.
 630. Dorn H. (1959). Xeroderma pigmentosum, *Acta Genet. Med. Gemellol (Roma)*, 8, 395-408.
 631. Dungen E. von, Hirzfeld L. (1911). Über gruppenspezifische Strukturen des Blutes. III. *Z. Immunitätsforsch.*, 8, 526-562.
 632. Dunsford L., Bowley C. C., Hutchinson A. M., Thompson J. S., Sanger R., Race R. R. (1953). A human bloodgroup chimera, *Br. Med. J.*, II, 81.
 633. Dupont B., Smithwick E. M., Oberfeld S. E., Lee T.-D., Levine L.S. (1977). Close genetic linkage between HLA and congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency), *Lancet*, II, 1309-1312.
 634. Eaves L.J. (1982). The utility of twins. In: Anderson V. E. et al. (eds.), *Genetic basis of the epilepsies*, Raven Press, New York, pp. 249-276.
 635. Eder H.A., Gidez L.J. (1982). The clinical significance of the plasma high density lipoproteins, *Med. Clin. North Am.*, 66, 431-440.
 636. Edwards J.H. (1960). The simulation of mendelism, *Acta Genet.*, (Basel), 10, 63-70.
 637. Edwards J.H. (1965). The meaning of the associations between blood group and disease, *Am. J. Hum. Genet.*, 29, 77.
 638. Edwards J. A., Gale R. P. (1972). Camptobrachydactyly: A new autosomal sominant trait with two probable homozygotes, *Amer. J. Hum. Genet.*, 24, 464-474.
 639. Egger J., Wilson J. (1983). Mitochondrial inheritance in a mitochondrially mediated disease, *New England Journal Med.*, 309, 142-146.
 640. Ehling U.H. (1966). Dominant mutations of the skeleton in off spring of X-irradiated male mice, *Genetics*, 54, 1381-1389.
 641. Ehling U.H. (1970). Evaluation of presumed dominant skeletal mutation. In: Vogel F., Röhrborn G. (eds.), *Chemical mutagenesis in mammals and man*, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, pp. 162-166.
 642. Ehling U.H., Randolph M. L. (1962). Skeletal changes induced by X-irradiation of mice exposed to ionizing radiations, *Genetics*, 47, 1543-1555.
 643. Eichwald E.J., Silmsker C.R. (1955). Communication, *Transplant. Bull.*, 2, 148-149.
 644. Ellison R. T. Ill, Kohler P. F., Curd J. G., Judson F.N., Relier L.B. (1983). Prevalence of congenital or acquired complement deficiency in patients with sporadic meningococcal disease, *N. Engl. J. Med.*, 308, 913-916.
 645. Elsas L.J., Endo F., Strumlauf E., Elders J., Priest J. H. (1985). Leprechaunism: a inherited defect in a highaffinity insulin receptor, *Am. Hum. Genet.*, 37, 73-88.
 646. Eiston R. C. (1979). Major locus analysis for quantitative traits, *Amer. J. Hum. Genet.*, 31, 655-661.
 647. Eiston R.C. (1981). Segregation analysis, *Adv. in Hum. Genet.*, 11, 63-120.
 648. Elston R. C., Classman E. (1967). An aproach to the problem of whether clustering of functionally related genes occurs in higher organisms, *Genet Res. (London)*, 9, 141-147.
 649. Elston J.H., Lange K. (1975). The prior probability of autosomal linkage, *Ann. Hum. Genet.*, 38, 341-350.
 650. Epstein F.H. (1976). Genetics of ischémie heart disease, *Postgrad. Med.*, J., 52, 477-480.
 651. Eriksson S. (1965). Studies in alpha 1-antitrypsin deficiency, *Acta Med. Scand.*, 177, 175.
 652. Erlich H., Stetler D., Grumet C. (1983). Restriction length polymorphism analysis of HLA-typed families using cloned HLA probes. In: Caskey C.T., White R.L. (Eds.), *Banbury Report 14*, Cold Spring Harbor Lab., pp. 327-334.
 653. Fagerhol M.K., Cox D. W. (1981). The Pi polymorphism: Genetics, biochemical and clinical aspects of human alpha 1-antitrypsin, *Adv. in Hum. Genet.*, 11, 1-62.
 654. Falconer D.S. (1965). The inheritance of liability to certain diseases, estimated from the incidence among relatives, *Ann. Hum. Genet.*, 29, 51.
 655. Falconer D.S. (1967). The inheritance of liability to diseases with variable age of onset with particular reference to diabetes mellitus, *Ann. Hum. Genet.*, 31, 1-20.
 656. Farabee (1905). Inheritance of digital malformations in man, *Papers of the Peabody Museum for Americal Archeology and Ethnology (Harvard University)*, 3, 69.
 657. Farhud D. B., Ananthakrishnan R., Walter H. (1972). Association between the C3 phenotypes and various diseases, *Hum. Genet.*, 17, 57-60.
 658. Farquhar J. W., Maccoby N., Wood P. D., Alexander J. K., Breitrose H., Brown B. W. Jr., Haskell W.L., Me Allster A. L., Meyer A. J., Nash J.D., Stern M. P. (1977). Community education for cardiovascular health, *Lancet*, 1, 1192-1195.
 659. Felle W. (1950). An introduction to probability

- ton D. J. (1985). Genetic polymorphisms of apolipoprotein C-III and insulin in survivors of myocardial infarction, *Lancet*, 2, 300303.
661. Fialkow P.J., Giblett E.R., Motulsky A.G. (1967). Measurable linkage between ocular albinism and Xg, *Am. J. Hum. Genet.*, 19, 63-69.
662. Finkelstein S., Walford R.L., Myers L. W., Ellison G. W. (1974). HL-A antigens and hypersensitivity to brain tissue in multiple sclerosis, *Lancet*, I, 736.
663. Finney D.J. (1947/9). The truncated binomial distribution, *Ann. Eugen.*, 14, 319-328.
664. Fischer R.A. (1918). The correlation between relatives on the supposition of Mendelian inheritance, *Trans. R. Soc. (Edinburgh)*, 52, 399-433.
665. Fischer R.A., Race R.R. (1946). Rh gene frequencies in Britain, *Nature*, 157, 8.
666. Flodents Y., Iselius L., Lindsten J., Wetterburg L. (1982). Evidence for a major locus as well as a multifactorial component in the regulation of human red blood cell catechol0-methyltransferase activity, *Hum Hered.*, 32, 76-79.
667. Folstein S. K., Phillips J. A. Ill, Meyers D. A., Chase G. A., Abbott M.H., Franz M.L., Waber P. G., Kazazian H. H. Jr., Conneally P. M., Hobbs W., Tanzi R., Faryniarz A., Gibbons K., Gussella J. (1985). Huntingdon's disease: two families with differing clinical features show linkage to the G8 probe, *Science*, 229, 776-779.
668. Franceschetti A., Klein D. (1957). Two families with parents of different types of red-green blindness, *Acta Genet. (Basel)*, 7, 255.
669. Fraser G.R. (1976). The cause of profound deafness in childhood, Johns Hopkins University Press, Baltimore, London.
670. Fraser G.R., Friedman A.I. (1967). The causes of blindness in childhood, Johns Hopkins University Press, Baltimore.
671. Fredrickson D.S., Goldstein J.L., Brown M.S. (1978). The familial hyperlipoproteinemias. In: Stanbury J. B., Wyngaarden J. B., Fredrickson D. S. (eds.), *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 4th ed., McGraw-Hill, New York, pp. 604-655.
672. Fuhrmann W. (1963). Das Syndrom der erblichen Nephropathie mit Innenohrschwerhörigkeit (Alport-Syndrom), *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 88, 525-532.
673. Fuhrmann W. (1974). Die formale Genetik des Menschen. In: Vogel F. (ed.), *Handbuch der Allgemeinen Pathologie*, Vol. IX, *Erbgefüge*, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, pp. 147-259.
674. Fuhrmann W., Stahl A., Schroeder T. M. (1966). Das oro-facio-digitale Syndrom, *Humangenetik*, 2, 133-164.
675. Galton F. (1876). The history of twins as a criterium of the relative powers of nature, *J. Anthropol. Inst.*
676. Gartler S. M., Francke U. (1975). Half chromosomal mutations: Transmission in humans? *Am. J. Hum. Genet.*, 27, 218-223.
677. Gaul L.E. (1953). Heredity of multiple benign cystic epithelioma, *Arch. Dermatol. Syph. (Chicago)*, 68, 517.
678. Gelb A. F., Klein E., Lieberman J. (1977). Pulmonary function in nonsmoking subjects with alpha₁ antitrypsin deficiency (MZ phenotype), *Am. J. Med.*, 62, 93.
679. Gerard G., Vitrac D., Le Pendu J., Muller A., Oriol R. (1982). H-deficient blood groups (Bombay) of Reunion island, *Amer. J. Hum. Genet.*, 34, 937-947.
680. Gesell A., Thompson H. (1929). Learning and growth in identical infant twins: An experimental study by the method of co-twin control, *Genet. Psychol. Monogr.*, 6, 5-124.
681. Geyer E. (1940). Ein Zwillingspärchen mit zwei Vätern. *Arch. Rassenbiol.*, 34, 226-236.
682. Giblett E. R., Klebanoff S. J., Pincus S. H., Swanson J., Park B. H., McCullough J. (1971). Kell phenotypes in chronic granulomatous disease: a potential transfusion hazard, *Lancet*, I, 1235.
683. Goldberg A.S. (1978). Pitfalls in the resolution of I. Q. inheritance, pp. 195-222, In: Morton N. E., Chung C. S. (eds.), *Genetic epidemiology*, Academic Press, New York etc.
684. Goldstein J.L., Brown M.S. (1977). Atherosclerosis: the low-density lipoprotein receptor hypothesis, *Metabolism*, 26, 1257-1275.
685. Goldstein J.L., Brown M.S. (1979). LDL receptor defect in familial hypercholesterolemia, *Med. Clin. North Am.*, 66, 335-362.
686. Goldstein J.L., Hazzard W.R., Schrott H. G., Bierman E. L., Motulsky A. G. (1973). Hyperlipidemia in coronary heart disease. II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, *J. Clin. Invest.*, 54, 1544-1568.
687. Grebe H. (1959). Erblicher Zwergwuchs, *Ergeb. Inn. Med. Kinderheilkd.*, 12, 343-427.
688. Greiner J., Schleiermacher E., Smith T., Lenhard V., Vogel F. (1978). The HLA system and leprosy in Thailand, *Hum. Genet.*, 42, 201-213.
- 688a. Greiner J., Kruger J., Palden L., Jung E. G., Vogel F. (1983). A linkage study of acrokeratoelastoidosis, Possible mapping to chromosome 2, *Hum. Genet.*, 63, 222-227.
689. Grosse-Wilde H., Bertrams J., Schuppen W., Netzel B., Kuppelt W., Kuwert E.K. (1977). HLA-D typing in 111 multiple sclerosis patients: Distribution of four HLA-D alleles, *Immunogenetics*, 4, 481-488.
690. Gruneberg H. (1952). Quasi-continuous variations in the mouse, *Symp. Genet.*, 3, 215-227.
691. Gruneberg H. (1952). Genetical studies in the skeleton of the mouse. IV. Quasi-continuous variations, *J. Genet.*, 51, 95-114.
692. Girzeshik K.-H. (1973). Utilization of mosaic cellhybrids for genetic studies in man, *Hum. Genet.*, 19, 1-40.
693. Gusella J. F., Tanzi R. E., Anderson M. A.,

- am T.C., Wallace M. R., Wexler N. S., Conneally P. M. (1984). DNA markers for nervous system diseases, *Science*, 225, 1320-1326.
694. Gusella J. F., Wexler N. S., Conneally P.M., Naylor S. L., Anderson M. A., Tanzi R. E., Watkins P. C., Ottina C., Wallace M. R., Sakaguchi A. Y., Young A. B., Shoulson I., Bonilla E., Martin J.B. (1983). A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease, *Nature*, **306**, 234-238.
695. Haase F.H. (1938/39). Die Übersterblichkeit der Knaben als Folge recessiver geschlechtsgebundener Anlagen, *Z. Mensch. Vererbungs-Konstitutionslehre*, 22, 105-126.
696. Hadorn E. (1955). Developmental genetics and lethal factors, John Wiley and Sons, London, New York.
697. Haldane J.B.S. (1941). The relative importance of principal and modifying genes in determining some human diseases, *J. Genet.*, 41, 149-157.
698. Haldane J.B.S., Smith C. A.B. (1947/9). A simple exact test for birth order effect, *Ann. Eugen.*, **14**, 116-122.
699. Haldane J.B.S., Smith C.A.B. (1947). A new estimate of the linkage between the genes for color blindness and haemophilia in man, *Ann. Eugen.*, 14, 10-31.
700. Hall J. G., Dorst J. P., Taybi H., Scott C. I., Langer L. O., McKusick V. A. (1969). Two probable cases of homozygosity for the achondroplasia gene, *Birth Defects*, 4, 24-34.
701. Hornby R.I. (1981). Hereditary aspects of coronary artery disease, *Am. Heart. J.*, 101, 639-649.
702. Harris H. (1970). Cell fusion, Clarendon, Oxford.
- 702a. Harris H. (1948). A sex-limiting modifying gene in diaphyseal aclasis (multiple exostoses), *Ann. Eugen*, 14, 165-170.
703. Harris H., Smith C.A.B. (1948). The sib-sib age of onset correlation among individuals suffering from a hereditary syndrome produced by more than one gene, *Ann. Eugen*, 14, 309-318.
704. Hatzold O. (1966). Die Sexualproportion der Geborenen und ihre Schwankungen als präkonzeptionelles Wahrscheinlichkeitsproblem, *Dtsch. Akad. f. Bevölkerungswissenschaft, Reihe B.*, Vol. 5.
705. Hauge M., Harvald B., Fischer M., Gottlieb Jensen K., Juel: nielsen N., Raebild I., Shapiro R., Videbeck T. (1968). The Danish twin register, *Acta Genet. Med. Gemellol (Roma)*, **18**, 315-332.
706. Havel R. J. (1982). Familial dysbetalipoproteinemia, *Med. Clin. North Am.*, **66**, 441-454.
707. Haverkamp-Begemann N., Lookeren-Campagne van A (1952). Homozygous form of Feiger Huet's nuclear anomaly in man, *Acta Haematol (Basel)*, 7, 295-303.
708. Haws D. V., McKusick V. A. (1963). Farabee's brachydactylous kindred revisited, *Johns Hopkins Med. J.*, 113, 20-30.
709. Hegemon J.P., Mash A.J., Spivey B.E. (1974). Genetic analysis of human visual parameters in populations with varying incidence of strabism, *Am. J. Hum. Genet.*, 26, 549-562.
710. Helmbold W. (1959). Über den möglichen Aufbau des Rh-Genkomplexes, *Blut*, 5, 141-148.
711. Helmbold W., Prokop O. (1958). Die Bestimmung der ABO-Genfrequenzen mittels der maximum-likelihood-Methode und anderer Verfahren anhand forensischer Blutgruppenbestimmungen in Berlin, *Blut*, 4, 190-201.
712. Hershon K., Brunzell J., Albers J.J., Haas L., Motulsky A. (1981). Hyper-apo-B-lipoproteinemia with variable lipid phenotype (familial combined hyperlipidemia), *Arteriosclerosis*, 1, 380a.
- 712a. Hirsfeld L. (1928). Konstitutionsserologie und Blutgruppenforschung, Springer, Berlin.
713. Hitman G. A., Jowett N. I., Williams L. G., Humphries S., Winter R. M., Galton D. J. (1984). Polymorphism in the 5'-flanking region of the insulin gene and non-insulindependent diabetes, *Clin. Sci.*, **66**, 383-388.
714. Hitzig W. H., Seger R. A. (1983). Chronic granular disease, a heterogeneous syndrome, *Hum. Genet.*, 64, 207-215.
715. Holmes B., Quie P.G., Windhorst D. B., Good R. A. (1966). Fatal granulomatous disease of childhood: an inborn abnormality of phagocytic function, *Lancet*, I, 1225.
716. Howell-Evans W., McConnel R.B., Clarke C.A., Sheppard P.M. (1958). Carcinoma of the oesophagus with keratosis palmaris and plantaris (tylosis), *Q.J. Med. (new series)*, 27, 413-429.
717. Hrubec Z., Robinette C.D. (1984). The study of human twins in medical research, *N. Engl. J., Med.*, **310**, 435-441.
718. Hully S.B., Rosenman R.H., Bawol R.D., Brand R. J. (1980). Epidemiology as a guide to clinical decisions. The association between triglyceride and coronary heart disease, *N. Engl. J. Med.*, 302, 1383-1389.
719. Humphries S.E., Kessling A.M., Horsthemke B., Donald J. A., Seed M., Jowett N., Holm M., Galton D.J., Wynn V., Williamson R. (1985). A common DNA polymorphism of the low-density lipoprotein (LDL) receptor gene and its use in diagnosis, *Lancet*, 1, 1003-1005.
720. Hülfen M. (1974). Chiasma distribution at diakinesis in the normal human male, *Hereditas*, 76, 55-78.
721. Husén T. (1959). Psychological twin research, Almquist and Wiksell, Stockholm.
722. Illingworth D. R., Sexton G. J. (1984). Hypocholesterolemic effects of mevinolin in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia, *J. Clin. Invest.*, 74, 1972-1978.
723. Inkeles S., Eisenberg D. (1981). Hyperlipidemia and coronary atherosclerosis: a review, *Medicine*, **60**, 110-123.
724. Iselius L., Lalouel J.M. (1982). Complex segregation analysis of hyperalphalipoproteinemia, *Metabolism*, **31**,

725. Jackson J. I., Currier R. D., Terasaki P. L., M or ton N. E. (1977). Spinocerebellar ataxia and HLA linkage. Risk prediction by HLA typing, N. Engl. J. Med., 296, 1138-1141.
726. Johannsen W. (1909). Elemente der exakten Erblichkeitslehre, G. Fischer (3rd ed., 1926), Jena.
727. Johnson B. C., Epstein F. H., Kjelsberg M. O. (1965). Distribution and familial studies of blood pressure and serum cholesterol levels in a total community - Tecumseh, Michigan, J. Chron. Dis., 18, 147.
728. Jörgensen G. (1974). Erbfaktoren bei häufigen Krankheiten. In: Vogel F. (ed.), Handbuch der allgemeinen Pathologie, Vol. IX, Erbgefuge, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, pp. 581-665.
729. Kaelin A. (1955). Statistische Prüf- und Schätzverfahren für die relative Häufigkeit von Merkmalsträgern bei einem der Auslese unterworfenen Merkmal mit Anwendung auf das Retinogliom, Arch. Julius Klaus Stiftung Vererbungsforsch., 30, 263-485.
- 729a. Kampe O., Larhammer D., Wiwan K., Scheming L., Claesson L., Gustafsson K., Paabo S., Hyldig - Nielsen J. J., Rask L., Peterson P. A. (1983). Molecular analysis of MHC antigens. In: Möller E., Möller G. (eds.), Genetics of the immune response, Plenum, 001 York, pp. 61-79.
730. Kadem A., Rhoads G. C., Zeegan P. D., Nichaman M. Z. (1971). Coronary heart disease among men of Japanese ancestry in Hawaii: the Honolulu heart study, Isr. J. Med., Sei., 7, 1573.
731. Kallmann F. J. (1938). The genetics of schizophrenia, Augustin, New York.
732. Kallmann F. J. (1946). The genetic theory of schizophrenia. An analysis of 691 schizophrenic twin index families, Am. J. Psychiatry, 103, 3.
733. Kan Y. W., Dozy A. M. (1978). Antenatal diagnosis of sickle cell anaemia by DNA analysis of amniotic fluid cells, Lancet, II, 910-912.
734. Kannel W. B. (1976). Some lessons in cardiovascular epidemiology from Framingham, Am. J. Cardiol., 37, 268-282.
735. Keats B. J. B., Morton N. E., Rao D. C., Williams W. (1979). A source book for linkage in man, Johns Hopkins Univ. Press, Baltimore.
736. Keats J. B., Morton N. E., Rao D. C. (1981). Reduction of physical assignment to a standard lod table: Chromosome 1, Hum. Genet., 56, 353-359.
737. Kelley W. N., Greene M. L., Rosenbloom P. M., Henderson J. F., Seeqmilller J. E. (1969). Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency in guinea, Ann. Intern. Med., 70, 155.
- II. Kiebusch-Müller B. D., Arnold H., Mayr W. R. (1980). Ein Algorithmus zur Berechnung der HLA-Haplotypfrequenzen (an algorithm for calculating HLA haplotype frequencies), Anthropol. Anzeiger, 38, 1-10.
739. Kissmeyer-Nielsen F. (ed.) (1975). Histocompatibility testing 1975, Munksgaard, Copenhagen.
740. Klein J. (1974). Genetic polymorphism of the histocompatibility 2 loci of the mouse, Ann. Rev. Genet., 8, 63-77.
741. Klein J. (1975). Biology of the mouse histocompatibility-2 complex, Springer, Berlin, Heidelberg, New York.
742. Kloimwieder R. (1942). Die Intelligenz in ihren Beziehungen zur Vererbung, Umwelt Übung, Z. Mensch. Vererbungs-Konstitutionslehre, 25, 582-617.
743. Knowler W. C., Pettit D. J., Vasquez B., Rotwein P. S., Andreone T. L., Permutt M. A. (1984). Polymorphism in the *Y* flanking region of the human insulin gene, J. Clin. Invest., 74, 2129-2135.
744. Koller S. (1940). Methodik der menschlichen Erbforschung II. Die Erbstatistik in der Familie. In: Just G., Bauer K. H., Hanhart E., Lange J. (eds.), Handbuch der Erbbiologie des Menschen, Vol. II, Methodik, Genetik der Gesamtperson, Springer, Berlin, pp. 261-284.
745. Kravitz K., Skolnick M., Edwards C., Cartwright G., Amos B., Carmelli D., Baty B. (1978). Pedigree analysis of the linkage between HLA and hemochromatosis. In: Morton N. E., Chung C. S. (eds.), Genetic epidemiology, Academic Press, New York, pp. 241-246.
746. Krüger J. (1973). Zur Unterscheidung zwischen multifaktoriellen Erbgang mit Schwellenwerteffekt und einfachen diallelen Erbgang, Hum. Genet., 17, 181-252.
747. Krüger J., Propping P. (1976). Rückgang der Zwillingsgeburten in Deutschland, Dtsch. Med. Wochenschr., 101, 475-480.
748. Krüger J., Vogel F. (1975). Population genetics of unequal crossing over, J. Mol. Evol., 4, 201-247.
749. Kueppers F. (1975). α_1 -Antitrypsin. In: Becker P. E. (ed.), Humangenetik, ein kurzes Handbuch, Vol. 1/3, Thieme, Stuttgart, pp. 35-49.
750. Kunkel L. M., Tantravahi U., Eisenhard M., Latt S. (1978). Regional localization on the human X of DNA segments cloned from flow sorted chromosomes, Nucleic Acid Res., 10, 1557-1578.
751. Kurachi K., Chandra T., Degen S. J., White T. T., Marchioro T. L., Woo S. L. C., Davie E. W. (1981). Cloning and sequence of cDNA coding for alpha-antitrypsin, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 78, 6826-6830.
752. Lalouel J. M., Morton N. E., MacLean C. J., Jackson J. (1977). Recurrence risk in complex inheritance with special regard to pyloric stenosis, J. Med. Genet., 14, 408-414.
753. Landsteiner K., Wiener A. S. (1940). An agglutinable factor in human blood recognized by immune sera for rhesus blood, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 43, 223.
754. Lange K., Boehnke M. (1982). How many polymorphic genes will it take to span the

- human genome? Amer. J. Hum. Genet., 34, 842-845.
- 754a. Lange K., Page B. M., Eiston R. C. (1975). Age trends in human hiasma frequencies and recombination fractions. I. Chiasma frequencies, Am. J. Hum. Genet., 27, 410-418.
755. Laurell C.-B., Eriksson S. (1963). The electrophoretic α_1 -globulin pattern of serum α_1 -antitrypsin deficiency, Scand. J. Clin. Lab. Invest., 15, 132.
756. Lemser H. (1938). Zur Erb- und Rassenpathologie des Diabetes mellitus, Arch. Rassenbiol., 32, 481.
757. Lenz F. (1923). Übersterblichkeit der Knaben im Lichte der Erbhchkcitslehre, Arch. Hyg., 93, 126-150.
- 757a. Lenmark A. (1985). Molecular biology of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus, Diabetes, 28, 195-203.
758. Lenz W. (1959). Ursachen des gesteigerten Wachstums der heutigen Jugend. In: Akzeleration und Ernährung Fettlösliche Wirkstoffe, Vol. 4.
759. Lenz W. (1961). Zur Genetik der Incontinentia pigmenti, Ann. Paediatr. (Basel), 196, 141.
760. Lenz W. (1975). Half chromatid mutations may explain incontinentia pigmenti in males, Am. J. Hum. Genet., 27, 690-691.
761. Lenz W. (1973). Vererbung und Umwelt bie der Entstehung von Missbildungen, Uumanbiologie, 121, 132-145.
762. Levine P., Stetson R. E. (1939). An unusual case of intragroup agglutination, J. Am. Med. Assoc., 113, 126-127.
763. Levy R. I. (1981). Declining mortality in coronary heart disease, Arteriosclerosis, 1, 312-325.
764. Lewis E. B. (1951). Pseudoallelism and gene evolution, Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., 16, 159-174.
765. Lieberman R., Humphrey W., (1972). Association of the H-2 type with genetic control of immune responsiveness to (y2a) allotypes in the mouse, J. Exp. Med., 136, 1222-1230.
766. Lilly F. (1966). The inheritance of susceptibility to the Gross leukemia virus in mice, Genetics, 53, 529-539.
767. Lundsgaard R. (1944). Leber's disease. A gènealogie, genetic and clinical study of 101 cases of retrobulbar optic neuritis in 20 Danish families, Acta Ophthalmol. /Suppl/ (Kbh.), 30.
768. Luxemburger H. (1935). Untersuchungen an schizophrenen Zwillingen und ihren Geschwistern zur Prüfung der Realität von Manifestationsschwankungen, Z. Gesamte Neurol. Psychiat., 154, 351-394.
769. Luxenburger H. (1940). Zwillingsforschung als Methode der Erbforschung beim Menschen. In: Just G., Bauer K. H., Hanhart E., Lange J. (eds.), Handbuch der Erbbiologie des Menschen, Vol. II, Methodik, Genetik der Gesamtperson, Springer, Berlin, pp. 213-248.
770. Maartmenn-Moe K., Magnus P., Golden W., Berg K. (1981). Genetics of the low density lipoprotein receptor: III. Evidence for multiple normal alleles at the low density lipoprotein receptor locus, Clin. Genet., 20, 113-129.
771. Maartmann-Moe K., Magnus P., Borresen A.-L., Berg K. (1981). Low density lipoprotein receptor activity in cultured fibroblasts from subjects with or without ischémie heart disease (in the ab sence of familial hypercholesterolemia), Clin. Genet., 20, 337-346.
772. Madiener M. (1928). Eine Bluterfamilie, Arch. Rassenbiol., 20, 390-394.
773. Mann J. D., Cahan A., Gelb A., Fischer N., Hamper J., Tipett P., Sanger R., Race R.R. (1962). A sex-linked blood group, Lancet, I, 8.
774. Maroteaux P. (1974). Les maladies esseuses de l'enfant, Flammarion, Paris.
775. Marsh D.G., Meyers D.A., Bias W.B. (1981). The epidemiology and genetics of atopic allergy, New Engl. J. Med., 305, 1551-1559.
776. Marsh W.L. (1978). Chronic granulomatous disease, Kx antigen and the Kell blood groups. In: Brewer G. J. (ed.), Progress in clinical and biological research. The red cell, Vol. 21, Liss, New York, pp. 493-507.
777. Marsh W.L., Oyen R., Nichols M. K, Allen F. H. (1975). Chronic granulomatous dosease and the Kell blood groups, Br. J. Haematol., 29, 247.
778. Massart C., Bussen M., Deschamps I., Hors J., Lalouel J.-M., Dausset J., Cohen D. (1985). A systematic study of HLA class II- β DNA restriction fragments in insulin-dependent diabetes mellitus, Proc. Natl. Acad. Sei. USA, 82, 3335-3339.
779. Matthiuz P. L., Ihde D., Piazza A., Ceppellini R., Bodmer W.F. (1970). New Approaches to the population genetics and segregation analysis of the HL-A system. In: Terasaki P. (ed.), Histocompatibility Testing, Munksgaard, Kopenhagen, pp. 193-205.
780. Maynard-Smith S., Penrose L. S., Smith C. A. B. (1961). Mathematical tables for research workers in human genetics, J and A Churchill, London.
781. McArthur N. (1953). Statistics in twin birth in Italy, 1949 and 1950, Ann. Eugen., 17, 249.
782. UcClintock B. (1944). The relation of homozygous deficiencies to mutations and allelic series in Maize, Genetics, 29, 478-502.
783. McDevitt H. O. et al. (1972). Genetic control of the immune response, mapping of the Ir-1 locus, J. Exp. Med., 135, 1259-1278.
784. McKusick V.A. (1984). The human gene map 15 november 1983. The morbid anatomy of the human genome, Clin. Genet., 25, 89-123.
785. McMichael A., McDewitt H. (1977). The association between the HLA system and disease, Prog. Med. Genet. (New Series), 2, 39100.
786. Menzel H.-J., Kladetzky R.-G., Assmann G. (1983). Apolipoprotein E polymorphism and coronary artery disease, Arteriosclerosis, 3, 310-315.
787. Métneki J., Czeizel A. (1980). Contraceptive

- pills and twins, *Acta Genet. Med. Gemellol.*, 29, 233-236.
788. Migeon B. R., Miller S.C. (1968). Human-mouse somatic cell hybrids with single human chromosome (group E): Link with thymidine kinase activity, *Science*, 162, 1005-1006.
 789. Miki C., Yee S., Yasuda N., Morton N.E. (1969). Allotype. In: Morton N. E. (éd.), *A genetic program library*, The Univ. of Hawaii Press, Honolulu.
 790. Milch R.A. (1959). A preliminary note of 47 cases of alcaptonuria occurring in 7 interrelated Dominican families, with an additional comment on two previously reported pedigrees, *Acta Genet. (Basel)*, 9, 123-126.
 791. Mohr J. (1954). A study of linkage in man. *Opera ex Domo Biologiae Hereditariae Humanae Universitatis* 33, Munksgaard, Copenhagen.
 792. Mohr O.L., Wridt C. (1919). A new type of hereditary brachyphalangy in man, *Carnegie Inst. (Wash.)*, Publ. Nr. 295, 1-64.
 793. Moll P. P. (1982). Alternative genetic models: An application to epilepsy. In: Anderson V. E. et al. (eds.), *Genetic basis of the epilepsies*, Raven Press, New York, pp. 277-289.
 794. Moll P.P., Berry T.O., Weidman W.H., Ellefson R., Gordson H., Kottke B. A. (1984). Detection of genetic heterogeneity among pedigrees through complex segregation analysis: An application to hypercholesterolemia, *Amer. J. Hum. Genet.*, 36, 197-211.
 795. March E. T. (1941). Chondrodystrophic dwarfs in Denmark, *Opera ex Domo Biologiae Hereditariae Humanae Universitatis Hamiensis* 3, Munksgaard, Copenhagen.
 796. Morton N.E. (1956). The detection and estimation of linkage between the genes for elliptocytosis and the Rh blood type, *Am. J. Hum. Genet.*, 8, 80-96.
 797. Morton N.E. (1957). Further scoring types in sequential tests, with a critical review of autosomal and partial sex linkage in man, *Am. J. Hum. Genet.*, 9, 55-75.
 798. Morton N.E. (1955). Sequential tests for the detection of linkage, *Am. J. Hum. Genet.*, 7, 277-318.
 799. Morton N.E. (1962). Segregation and linkage. In: Burdette W.J. (ed.), *Methodology in human genetics*, Holden Day, San Francisco, pp. 17-52.
 800. Morton N.E. (1969). Segregation analysis. In: Morton N. E. (ed.), *Computer application in genetics*, Univ. of Hawaii press, Honolulu, pp. 129-139.
 - SOI. Morton N.E. (1976). Genetic markers in atherosclerosis: a review, *J. Med. Genet.*, 13, 81-90.
 802. Morton N. E. (1983). Outline of genetic epidemiology, S. Karger, Basel etc.
 803. Morton N.E., MacLean C.J. (1974). Analysis of family resemblance III, Complex segregation of quantitative traits, *Am. J. Hum. Genet.*, 26, 489-503.
 804. Morton N.E., Yee S., Elston R. C., Lew R. (1970). Discontinuity and quasi-continuity: Alternative hypotheses of multifactorial inheritance, *Clin. Genet.*, 1, 81-93.
 805. Morton N. E., Simpson S. P., Lew R., Yee S. (1983). Estimation of haplotype frequencies. *Tissue Antigens*, 22, 257-262.
 806. Motulsky A.G. (1976). The genetic hyperlipidemias, *N. Engl. J. Med.*, 294, 823-827.
 807. Motulsky A.G. (1977). The George M. Kober lecture. A genetical view of modern medicine, *Trans. Assoc. Am. Physicians.*, 40, 76-90.
 808. Motulsky A.G. (1978). The genetics of common diseases. In: Morton N. E., Chung C. S. (eds.), *Genetic epidemiology*, Academic Press, New York, pp. 541-548.
 809. Motulsky A.G. (1979). The HLA complex and disease. Some interpretations and new data in cardiomyopathy, *N. Engl. J. Med.*, 300, 918-919.
 810. Motulsky A.G. (1982). Genetic approaches to common diseases. In: Bonné-Tamir B. (ed.), *Human Genetics, Part B, Medical Aspects*, Alan R. Liss, New York, pp. 89-95.
 811. Motulsky A.G. (1980). Approaches to the genetics of common diseases. In: Rotter J. I., Samloff I. M., Rimo D. L. (eds.), *The Genetics and Heterogeneity of Common Gastrointestinal Disorders*, Academic Press, New York, pp. 3-10.
 812. Motulsky A.G. (1984). Editorial: Genetic epidemiology, *Gen. Epidemiol.*, 1, 143-144.
 813. Motulsky A.G. (1984). Genetic research in coronary heart disease. In: Rao D. C., Elston R. C., Kuller L. N., Feinleib M., Carter C., Havlik R. (eds.), *Genetic Epidemiology of Coronary Heart Disease, Past, Present, and Future*, Alan R. Liss, New York, pp. 541-548.
 814. Motulsky A.G. (1984). The "new genetics" in blood and cardiovascular research: applications to prevention and treatment, *Circulation* 70 (Suppl. III), III-26-III-30.
 815. Motulsky A.G., Boman H. (1975). Genetics and atherosclerosis. In: Schettler G., Weizel A. (eds.), *Atherosclerosis, Vol. III*, Springer, Berlin, pp. 438-444.
 816. Motulsky A.G., Boman H. (1975). Screening for the hyperlipidemias. In: Milnsky A. (ed.), *The prevention of genetic disease and mental retardation*, Saunders, Philadelphia, pp. 306-316.
 817. Muhlmann W.E. (1930). Ein ungewöhnlicher Stammbaum über Taubstummheit, *Arch. Rassenbiol.*, 22, 181-183.
 818. Munro A., Waldmann H. (1978). The major histocompatibility system and the immune response, *Br. Med. Bull.*, 34, 253-258.
 819. Murphy E. A. (1980). The quantitative genetics of disease, *Am. J. Med. Genet.*, 7, 103-113.
 820. Murphy E. A. (1981). The genetic dynamics of disease, *Am. J. Med. Genet.*, 8, 35-52.
 821. Murphy E. A. (1981). Only authorized persons admitted: The quantitative genetics of health and disease, *Johns Hopkins Med. J.*, 148, 114-122.
 822. Murphy E.A. (1982). Muddling, meddling, and modeling. In: Anderson V. E. et al. (eds.),

- Genetic basis of the epilepsies, Raven Press, New York, pp. 333-348.
823. *Nichtsheim H.* (1950). The Feiger anomaly in man and rabbit. A Mendelian character of the nuclei leucocytes, *J. Hered.*, 41, 131-137.
 824. *Naeslund J.* (1956). Melodiken rid den forsta lasundervisningen. Enoversikt och experimentella bidrag, Svenska, Uppsala.
 825. *Nance W.E., McConnell P.E.* (1973). Status and prospects of research in hereditary deafness, *Adv. Hum. Genet.*, 4, 173-250.
 - 825a. *Nathans J., Piantanida T.P., Eddy J.L., Shows T.B., Hogness D.S.* (1986). Molecular genetics of inherited variation in human color vision, *Science*, 232, 203-210.
 826. *Neel J. V., Fajons S. S., Com J. W., Davidson R. T.* (1965). Diabetes mellitus. In: *Neel J. V., Shaw M.W., Schull W.J.* (eds.), *Genetics and the epidemiology of chronic disease*, Govt. Print. Office, Washington, pp. 105-132.
 827. *Neufeld H.N., Goldbourt U.* (1983). Coronary heart disease: genetic aspects, *Circulation*, 67, 943.
 828. *Nicholas J.M., Jenkins W.J., Marsh W.L.* (1957). Human blood chimeras. A study of surviving twins, *Br. Med. J.*, 1, 1458.
 829. *Nora J.J.* (1980). Identifying the child at risk coronary heart disease as an adult: a strategy for prevention, *J. Pediatr.*, 97, 706-714.
 830. *Nora J. J., Lortscher R. H., Spangler R. D., Nora A. H., Kimberling W.J.* (1980). Genetic epidemiologic study of early-onset ischémie heart disease, *Circulation*, 62, 503-508.
 831. *Olefsky J.M.* (1985). Diabetes mellitus. In: *Wyngaarden J. B., Smith L. H. Jr.* (eds.), *Cecil Textbook of Medicine*, 17th ed., WB Saunders, Philadelphia, pp. 1320-1341.
 - 831a. *Or J.* (1974). Estimation of the recombination fraction in human pedigrees: Efficient computation of the likelihood for human linkage studies, *Am. J. Hum. Genet.*, 26, 588-597.
 - 831b. *Oif J.* (1976). A computer program for linkage analysis general human pedigree, *Am. J. Hum. Genet.*, 28, 528-529.
 - 831c. *O?i J.* (1977). Counting methods (Em algorithm) in human pedigree analysis. Linkage and segregation analysis, *Am. Hum. Genet.*, 40, 443-454.
 832. *Fault R.M.* (1983). Editorial comment: Dominance and homozygosity in man, *Amer J. Med. Genet.*, 16, 455-458.
 833. *Pearson K.* (1904). On the generalized theory of alternative inheritance with special referenses to Mendel's law, *Philos. Trans. R. Soc. A*, 203, 53-86.
 834. *Pearson R.J.C.* (1964). Blood groups and disease, *Br. Med. J.*, 1, 840.
 835. *Penrose R.J.C.* (1938). (Colchester survey). A clinical and genetic study of 1280 cases of mental defect, HMSO, London, Spec. Rep. Ser. Med. Res. Counc., 229.
 836. *Penrose L.S.* (1947/49). The problem of anticipation in pedigrees of dystrophia myotonica, *Ann. Eugen.*, 14, 125-132.
 837. *Penrose L.S.* (1953). The genetical background of common disease, *Acta Genet. (Basel)*, 4, 257-265.
 838. *Petranyi G. G., Irangi P., Hollan S.P.* (1974). Relations of HL-A and Rh systems to immune reactivity, *Vox. Sang.*, 27, 470-482.
 839. *Pious D., Erlich H., Gladstone P., Levine F.* (1983). Analysis of the HLA region using somatic cell mutants. In: *Caskey C.T., White R.L.* (eds.), *Banbury Report 14*, Cold Spring Harbor Laboratory, pp. 61-68.
 840. *Pola V., Svojitka J.* (1957). Klassische Hämophilie bei Frauen, *Folia Haematol. (Leipz.)*, 75, 43-51.
 841. *Poll H.* (1914). Über Zwillingsforschung als Hilfsmittel menschlicher Erbkunde, *Z. Ethnol.*, 46, 87-108.
 842. *Propping P., Kruger J.* (1976). Über die Häufigkeit von Zwillingsgeburten, *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 101, 506-512.
 843. *Propping P., Vogel F.* (1976). Twin studies in medical genetics, *Acta Genet. Med. Gemellol (Roma)*, 25, 249-258.
 844. *Propping P., Voigtlander V.* (1983). Was ist gesichert in der Genetik der Atopien? *Allergologie*, 6, 160-168.
 845. *Puska P., Tuomilehto J., Salonen J. et al.* (1979). Changes in coronary risk factors during a comprehensive five-year community programme to control cardiovascular diseases (North Karelia Project), *Br. Med. J.*, 2, 1173-1178.
 846. *Race R.R., Sanger R.* (1969). Xg and sex chromosome abnormalities, *Br. Med. Bull.*, 25, 99-103.
 847. *Rao C.D., Eiston R.C., Kuller L.H., Femleib M., Carter C., Havlik R.* (eds.), (1984). *Genetic Epidemiology of Coronary Heart Disease, Past, Present, and Future*, Anan. R. Liss, New York.
 848. *Rappold G., Cremer T., Cremer C., Back W., Bogenberger J., Cooke H.J.* (1984). Chromosome assignment of two cloned DNA probes hybridizing predominantly to human sex chromosomes, *Hum. Genet.*, 65, 257-261.
 849. *Rath B.* (1938). Rotgrünblindheit in der Calmbacher Blutersippe. Nachweis des Faktorenaustausches beim Menschen, *Arch. Rassenbiol.*, 32, 397-407.
 850. *Reed T.E., Neel J. V.* (1959). Huntington's chorea in Michigan. 2. Selection and mutation, *Am. J. Hum. Genet.*, 11, 107.
 851. *Rees A., Shoulders C. C., Stocks J., Galton D.J., Baralle F.E.* (1983). DNA polymorphism adjacent to human apoprotein A-I gene: relation to hypertriglyceridemia, *Lancet*, 1, 444-446.
 852. *Reich T., Rice J., Cloninger C.R., Wette R., James J.* (1979). The use of multiple thresholds and segregation analysis in analyzing the phenotype heterogeneity of multifactorial traits, *Ann. Hum. Genet.*, 42, 371-388.
 853. *Reid D. H., Parsons P. H.* (1963). Sex of parents and variation of recombination with age in the mouse, *Heredity*, 18, 107.
 854. *Renwick J.H.* (1956/7). Nail-patella syndrome: Evidence for modification by alleles at the main locus, *Ann. Hum. Genet.*, 21, 159-169.

855. *Renwick J.H.* (1969). Progress in mapping human autosomes, *Br. Med. Bull.*, 25, 65.
856. *Richter S.* (1967). Zur Heredität des Strabismus concomitans, *Humangenetik*, 3, 235-243.
857. *Richter S.* (1966). Untersuchungen über die Heredität des Strabismus concomitans, *Sammlung zwangloser Abhandlungen auf dem Gebiet der Augenheilkunde*, Thieme, Leipzig.
- 857a. *Лоллшья D. C., Blix P. M., Rubenstein A. H., Kanazawa Y., Kpsaka K., Tager H.S.* (1981). A human proinsulin variant at arginine 65, *Nature*, 291, 679-681.
858. *Robertson F. W.* (1981). The genetic component in coronary heart disease - review, *Genet. Res. Camb.*, 37, 1-16.
859. *Ro.se N. R., Vladutiu A. O., David C. S., Shreffler D. C.* (1973). Autoimmune murine thyroiditis. V. Genetic influence on the disease in BSVS and BRVR mice, *Clin. Exp. Immunol.*, 15, (2), 281-287.
860. *Rosenfield R. E., Allen F. H., Rubinstein P.* (1973). Genetic model for the Rh blood group system, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 70, 1303-1307.
861. *Rotter J. I., Ritnoin D. L.* (1981). The genetics of the glucose intolerance disorders, *Am. J. Med.*, 79, 116-126.
862. *Rudiger H. W., Drey er M.* (1983). Pathogenetic mechanisms of hereditary diabetes mellitus, *Hum. Genet.*, 63, 100-106.
863. *Rushton W.A.H.* (1975). Visual pigments and color blindness, *Sei. Am.*, 232(3), 64-75.
864. *Scott J., Knott T.J., Priestley L. M., Robertson M.E., Mann D. V., Kostner G., Miller G.J., Miller N.E.* (1985). High-density lipoprotein composition is altered by a common DNA polymorphism adjacent to apoprotein All gene in man, *Lancet*, 1, 771-773.
865. *Selby P. B., Selby P.R.* (1978). Gamma-ray-induced dominant mutations that cause skeletal abnormalities in mice. II. Description of proved mutations, *Mutât. Res.*, 51, 199-236.
866. *Sheppard P.M.* (1975). Natural selection and heredity, 4th ed., Hutchinson, London.
867. *Shoelson S., Haneda M., Blix P., Nanjp A., Sänke T., Inouye K., Steiner D., Rubenstein A., Tager H.* (1983). Three mutant insulins in man, *Nature*, 302, 540-543.
868. *Shows T. B., Sakaguchi A. Y., Naylor S. L.* (1982). Mapping the human genome, cloned genes, DNA polymorphism and inherited disease, *Adv. Hum. Genet.*, 12, 341-452.
869. *Siemens H. W.* (1924). *Die Zwillingspathologie*, Springer, Berlin.
870. *Siemens H. W.* (1924). Die Leistungsfähigkeit der zwillingspathologischen Arbeitsmethode, *Z. Induktive Abstammungs-Vererbungslehre*, 33, 348.
871. *Siemens H. W.* (1925). Über einen, in der menschlichen Pathologie noch nicht beobachteten Vererbungsmodus: Dominant geschlechtsgebundene Vererbung, *Arch. Rassenbiol.*, 17, 4761.
872. *Simon M., Alexandre J. L., Bourel M., LeMarec B., Scordta C.* (1977). Heredity of idiopathic haemochromatosis: a study of 106 families, *Clin. Genet.*, 11, 327-241.
- 872a. *Simon M., Bourel M., Genetet B., Fauchet R.* (1977). Idiopathic hemochromatosis: demonstration of recessive transmission and early detection by family HLA typing, *N. Engl. J. Med.*, 297, 1017-1021.
873. *Simonds B.* (1963). *Tuberculosis in twins*, Putnam, London.
874. *Sing C.F., Davignon J.* (1985). Role of the apolipoprotein E polymorphism in determining normal plasma lipid and lipoprotein variation, *Am. J. Hum. Genet.*, 37, 254-276.
875. *Slack J.* (1979). Inheritance of familial hypercholesterolemia. In: Paoletti R., Grott A. M. Jr. (eds.), *Atherosclerosis Reviews*, Vol. 5, Raven Press, New York, pp. 35-66.
- 875a. *Smith Ch.* (1971). Recurrence risks for multifactorial inheritance, *Am. J. Hum. Genet.*, 23, 578-588.
876. *Smith C. A.B.* (1956). A test for segregation ratios in family data, *Ann. Hum. Genet.*, 20, 257.
877. *Smith C.A.B.* (1956/7). Counting methods in genetical statistics, *Ann. Hum. Genet.*, 21, 254-276.
878. *Smith C.A.B.* (1959). A note on the effect of ascertainment on segregation ratios, *Ann. Hum. Genet.*, 23, 311-323.
879. *Smith C. A. B.* (1970). A note on testing the Hardy-Weinberg law, *Ann. Hum. Genet.*, 33, 377.
880. *Smith C.H.* (1970). Heritability of liability and concordance in monozygous twins, *Ann. Hum. Genet.*, 34, 85.
881. *Smith S.M., Penrose L.S.* (1955). Monozygotic and dizygotic twin diagnosis, *Ann. Hum. Genet.*, 19, 273-289.
882. *Smith S.M., Penrose L.S., Smith C.A.B.* (1961). *Mathematical tables for research workers in human genetics*, Churchill, London.
883. *Smithies O.* (1964). Chromosomal rearrangements and protein structure, *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, 29, 309.
884. *Smithies O., Cornell G. E., Dixon G.H.* (1962). Chromosomal rearrangements and the evolution of haptoglobin genes, *Nature*, 196, 232.
885. *Snyder L.F., Doan C.A.* (1944). Is the homozygous form of multiple teleangiectasia lethal? *Lab. Clin. Med.*, 29, 1211-1216.
886. *Sorensen H., Dissing J.* (1975a). Association between the C3^F gene and atherosclerotic vascular diseases, *Hum. Hered.*, 25, 279-283.
887. *Southern E. M.* (1982). Application of DNA analysis to mapping the human genome, *Cytogenet. Cell Genet.*, 32, 52-57.
888. *Svejgaard A., Jersild C., Staub Nielsen L., Bodmer W.F.* (1974). HL-A antigens and disease. Statistical and genetical considerations, *Tissue Antigens*, 4, 95-105.
889. *Svejgaard A., Hauge M., Jersild C., Platz P., Ryder L. P., Staub Nielsen L., Thomsen M.* (1979). *The HLA system. An introductory survey*, 2nd ed., Karger, Basel, New York.
890. *Swanson J., Park B., McCullough J.* (1972).

- Kell phenotypes in families of patients with X-linked chronic granulomatous disease, 12th Congress of the International Society for Blood Transfusion, Washington (Abstracts), p. 26.
- III. Schaefer E.J. (1984). Clinical, biochemical, and genetic features in familial disorders of high density lipoprotein deficiency, *Arteriosclerosis*, 4, 303-322.
- Ä92. Schepank H. (1974). Erb- und Umweltfactoren bei Neurosen, *Psychiatry Series*, 11, 1-221.
- III. Schiff F., v Versöhner O. (1933). Serologische Untersuchungen an Zwillingen. II. Mitt. *Z. MorphoL Anthropol*, 32, 244-249.
894. Schnyder U. W. (1955). Neurodermitis und Allergie des Respirationstraktes, *Dermatologica*, 110, 289.
895. Schroeder T.-M., Tilgen D., Kruger J., Vogel F. (1976). Formal genetics of Fanconi's anemia, *Hum. Genet.*, 32, 257-288.
- №a. Schrott H. G., Karp L., Omenn G.S. (1973). Prenatal prediction in myotonic dystrophy: guidelines for genetic counseling, *Clin. Genet.*, 4, 38-45.
896. Steinberg A.G. (1965). Evidence for a mutation or crossing over at the Rh-locus, *Vox Sang*, 10, 721.
897. Stern C. (1957). The problem of complete Y-linkage in man, *Am. J. Hum. Genet.*, 9, 147-165.
898. Stern C., Walls G.L. (1957). The Cunier pedigree of "color blindness", *Am. J. Hum. Genet.*, 9, 249-273.
899. Stevenson A.C., Cheeseman E.A. (1955/56). Hereditary deaf mutism with particular reference to Northern Ireland, *Ann. Hum. Genet.*, 20, 177-231.
900. Stevens W.L. (1950). Statistical analysis of the ABO blood groups, *Hum. Biol.*, 22, 191-217.
901. Stocks P., Barrington A. (1925). Hereditary disorders of bone development, *Treasury of Human Inheritance* 3, Part I.
902. Stone N.J. (1979). Genetic hyperlipidemia and atherosclerosis, *Artery*, 5, 377-397.
903. Strasser G. (1982). Coronary risk factors revisited, *World Health Forum*, 3, 85-88.
904. Sturtevant A. H. (1925). The effect of unequal crossing over at the bar locus in drosophila, *Genetics*, 10, 117.
- №a. Svejgaard A., Platz P., Ryder L. P. (1983). HLA and disease 1982. In: Möller G. (ed.), *HLA and disease susceptibility* (Immunological reviews, vol. 70), Munksgaard, Copenhagen, pp. 193-218.
905. Tattersall R. (1976). The inheritance of maturity-onset type diabetes in young people. In: Creutzfeldt E., Kobberling J., Neel J. V. (eds.), *The genetics of diabetes mellitus*, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, pp. 88-95.
906. Tattersall R. B., Pyke D.A. (1972). Diabetes in identical twins, *Lancet*, II, 1120-1125.
907. ten Kate L. P., Boman H., Daiger S. P., Motulsky A.G. (1982). Familial aggregation of coronary heart disease and its relation to known genetic risk factors, *Am. J. Cardiol.*, 50, 945-953.
908. ten Kate L. P., Boman H., Daiger S. P., Motulsky A.G. (1984). Increased frequency of coronary heart disease in relatives of wives of myocardial infarct survivors: assortative mating for lifestyle and risk factors, *Am. J. Cardiol.*, 53, 399-403.
910. Terasaki P.I. (1980). Histocompatibility testing 1980, *UCLA Tissue Typing Laboratory*, Los Angeles.
911. Terasaki P. I., McClelland J. D. (1964). Microdroplet assay of human serum cytotoxins, *Nature*, 204, 998-1000.
912. Timoftef-Ressovsky N. W. (1931). Gerichtetes Variieren in der Phänotypischen Manifestierung einiger Generationen von *Drosophila funebris*, *Naturwissenschaften*, 19, 493-497.
913. Tolleshaug H., Goldstein J.L., Schneider W.J., Brown M. S. (1982). Posttranslational processing of the LDL receptor and its genetic disruption in familial hypercholesterolemia, *Cell*, 30, 715-724.
914. Trevor-Roper P.D. (1952). Marriage of two complete albinos with normally pigmented offspring, *Br. J. Ophthalmol.*, 36, 107.
915. Utermann G. (1983). Coronary heart disease. In: Emery A.E.H., Rimo D. L. (eds.), *Principles and practice of medical genetics*, Churchill Livingstone, Edinburgh etc., pp. 956-978.
916. Utermann G., Hardewig A., Zimmer F. (1984). Apolipoprotein E phenotypes in patients with myocardial infarction, *Hum. Genet.*, 65, 237-241.
917. Utermann G., Kindermann L., Kaffarnik H., Steinmetz A. (1984). Apolipoprotein E phenotypes and hyperlipidemia, *Hum. Genet.*, 65, 232-236.
918. Vershuer O. von (1954). Wirksame Faktoren im Leben des Menschen, *Steiner, Wiesbaden*.
919. Vershuer O. von (1958). Die Zwillingsforschung im Dienste der inneren Medizin, *Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med.*, 64, 262-273.
920. Vogel F. (1969). Does the human X chromosome show evidence for clustering of genes with related functions? *J. Genet. Hum.*, 17, 475-477.
921. Vogel F. (1970). The genetic basis of the normal human electroencephalogram (EEG), *Hum. Genet.*, 10, 91-114.
922. Vogel F. (1957). Methoden zur Prüfung der Reihenfolge von Merkmalsträgern und Gesunden in Geschwisterschaften, *Z. Mensch. Vererbungs-Konstitutionslehre*, 34, 194-204.
923. Vogel F. (1982). Die Bedeutung der Humangenetik für eine Theorie der Krankheit, *Verh. Dtsch. Ges. Path.*, 66, 1-15.
924. Vogel F., Dorn H. (1964). Erbliche Hautkrankheiten, In: Becker P.E. (ed.), *Humangenetik, ein kurzes Handbuch*, Vol. IV, Thieme, Stuttgart, pp. 346-535.
925. Vogel F., Kruger J. (1967). Multifactorial determination of genetic affections, *Proceedings of the 3rd International Congress of Human Genetics*, Johns Hopkins University Press, Baltimore, pp. 437-445.

926. Vogel F., Wendt G.G. (1956). Zwillingsuntersuchung über die Erblichkeit einiger anthropologischer Masse und Konstitutionsindices, Z. Mensch. Vererbungs-Konstitutionslehre, 33, 425-446.
927. Waardenburg P.J. (1957). The twin study method in wider perspective, Acta Genet. (Basel), 7, 10-20.
928. Waardenburg P.J. (1953). Zum Kapitel des ausserokularen erblichen Nystagmus, Acta Genet. (Basel), 4, 298-312.
929. Wahlund S. (1928). Zusammensetzung von Populationen und Korrelationserscheinungen vom Standpunkt der Vererbungslehre aus betrachtet, Hereditas, 11, 65-105.
930. Walter H. (1976). Körperbauform und Klima. Kritische Überlegungen zur Übertragbarkeit der Bergmann'schen Regel auf den Menschen, Z. Morphol. Anthropol., 67, 241-263.
931. Watkins Winifred M. (1966). Blood-group substances, Science, 152, 172-181.
932. Weicher H. (1959). Die genetischen Grundlagen der Fanconi-Anämie, Schweiz. Med. Wochenschr., 89, 1081.
933. Weight M., Cortese C., Sule U., Miller N. E., Lewis B. (1982). Heritability of the low density lipoprotein receptor activity of human blood mononuclear cells: studies in normolipidaemic adult male twins, Clin. Sci., 62, 397-401.
934. Weinberg W. (1902). Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Mehrlingsgeburten beim Menschen und Probleme der Mehrlingsgeburtenstatistik, Z. Geburtshilfe Gynäkol., 47, 12.
935. Weinberg W. (1909). Der Einfluss von Alter und Geburtenzahl der Mutter auf die Häufigkeit der ein- und zweieiigen Zwillingsgeburten, Z. Geburtshilfe Gynäkol., 65, 318-324.
936. Weinberg W. (1912). Methoden und Fehlerquellen der Untersuchung auf Mendelsche Zahlen beim Menschen, Arch. Rassenbiol., 9, 165-174.
937. Weiner W., Lewis H. B. M., Moores P., Sanger R., Race R. R. (1957). A gene, y, modifying the blood group antigen A, Vox Sang., 2, 25-37.
938. Weiss M. C., Green H. (1967). Human-mouse hybrid cell lines containing partial complements of human chromosomes and functioning human genes, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 58, 1104-1111.
939. Weitkamp L. R. (1972). Human autosomal linkage groups. Proceedings of the 4th International Congress of Human Genetics, Paris, 1971, Excerpta Medica, Amsterdam, pp. 445-460.
940. Welander L. (1957). Homozygous appearance of distal myopathy, Acta Genet. (Basel), 7, 321-325.
941. Wendt G.G., Drohm D. (1972). Fortschritte der Allgemeinen und Klinischen Humangenetik, Vol. IV, Die Huntingtonsche Chorea, Thieme, Stuttgart.
942. Werdelin O. (1982). Immune response genes, Allergy, 37, 451-461.
943. Wettke-Schäfer R., Kantner G. (1983). X-linked dominant inherited diseases with lethality in hemizygous males, Hum. Genet., 64, 1-23.
944. White R., Leppert M., Bishop D. T., Barker D., Berkowitz J., Brown C., Callahan P., Holm T., Jerominski L. (1985). Construction of linkage maps with DNA markers for human chromosomes, Nature, 313, 101-105.
945. White R. (1985). Mapping human chromosomes in genetic diseases. First Intern. Symp. on the Role of Recombinant DNA in Genetics (Teplitz R. L. et al, eds.), Crete (In the press, 1986).
946. White R., Leppard M., Bishop D. T., Barker D., Berkowitz J., Brown C., Callahan R., Holm T., Jerominski L. (1985). Constitution of linkage maps with DNA markers for human chromosomes, Nature, 313, 101-105.
947. Whittingham S., Mathews J. D., Schanfield M. S., Tait B.D., Mackay I.R. (1981). Interaction of HLA and Gm in autoimmune chronic active hepatitis, Clin. Exp. Immunol., 43, 80-86.
948. Wieland W. (1975). Diagnose. Überlegungen zur Medizintheorie, De Gruyter, Berlin, New York.
949. Wieland W. (1983). Systematische Bemerkungen zum Diagnosebegriff, Münstersche Beiträge zur Geschichte und Theorie der Medizin, 20, 17-34.
950. Wiener A. S. (1943). Additional variants of the Rh type demonstrable with a special human anti-Rh-serum, J. Immunol., 47, 461-465.
951. Wiener A. S. (1941). Hemolytic reactions following transfusion of blood of the homologous group II, Arch. Pathol., 32, 227-250.
952. Wiener A.S., di Diego N., Sokol S. (1953). Studies on the heredity of the human blood groups, I. The MN type, Acta Genet. Med. Gemellol. (Rome), 2, 391-398.
953. Williams D. L. (1985). Molecular biology in arteriosclerosis research. Arteriosclerosis, 5, 213-227.
954. Williams W. R., Lalouel J.M. (1982). Complex segregation analysis of hyperlipidemia in a Seattle sample, Hum. Hered., 32, 24-26.
955. Wilson S. R. (1973). The correlation between relatives under the multifactorial model with assortative mating I. The multifactorial model with assortative mating I. The multifactorial model with assortative mating, Ann. Hum. Genet., 37, 189-204.
956. Wilson S.R. (1973). The correlation between relatives under the multifactorial model with assortative mating. II. The correlation between relatives in the equilibrium position, Ann. Hum. Genet., 37, 205-215.
957. Winter B.M., Marsh W.L., Taswell H.F., Galey W.R. (1977). Haemological changes associated with the McLeod phenotype of the Kell blood group system, Br. J. Haematol., 36, 219.
958. Winters R. W., Graham J. B., Williams T. F., McFalls V.C., Burnett C.H. (1957). A genetic study of familial hypophosphatemia and vitamin D-resistant rickets, Trans. Assoc. Am. Physicians., 70, 234-242.
959. Woolf B. (1955). On estimating the relation between blood group and disease, Ann. Hum. Genet., 19, 251-253.
960. Wright S. (1934). The results of crosses between

inbred strains of guinea pigs differing in number of digits, *Genetics*, 19, 537-551.

961. Wright S. (1931). Evolution in Mendelian populations, *Genetics*, 16, 97-159.
962. Yasuda N., Tsuji K. (1975). A counting method of maximum likelihood for estimating haplotype frequency in the HL-A system, *Jap. J. Hum. Genet*, 20, 1.
963. Yee S., Lew R., Morton N.E. (1969). A general program for segregation analysis. In: Morton N. E. (éd.), *A genetics program Library*, The Univ. of Hawaii Press, Honolulu.
964. Yokoyama S. (1985). DNA polymorphism and the susceptibility to diabetes, *Am. J. Med. Genet.*, 21, 649-654.

Литература к главе 4

965. Agarwal D.P., Goedde H.W. (1984). Alkoholmetabolisierende Enzyme: Alkoholunverträglichkeit und Alkoholkrankheit. In: Zang K. D. (ed.), *Klinische Genetik des Alkoholismus*, Verlag W. Kohlhammer, Stuttgart, pp. 65-89.
966. Alter B. P. (1985). Antenatal diagnosis of thalassemia: a review, *Ann. NY Acad. Sci.*, 445, 393-407.
967. Alter B. P., Nathan D. G. (1978). Antenatal diagnosis of haematological disorders-"1978", *Clin. Haematol.*, 7, 195-216.
968. Amara S. G., Jonas V., Rosenfeld M. G., Ong E. S., Evans R. M. (1982). Alternative RNA processing in calcitonin gene expression generates mRNAs encoding different polypeptide products, *Nature*, 298, 240-244.
969. Amrhein J.A., Meyer W.J. III, Jones H. W., Migeon C.J. (1976). Androgen insensitivity in man: Evidence for genetic heterogeneity, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 73, 891-894.
970. Anonymous (1973). Pharmacogenetics, Report of a WHO scientific group, WHO technical Report Series N, 524, Geneva.
971. Anonymous (1978). Editorial: Fetal haemoglobin in sickle-cell anaemia and thalassemia-a clue to therapy? *Lancet*, 1, 971-972.
972. Anonymous (1984). Report on the Workshop "Molecular Basis of Polymorphic Drug Oxidation in Man", Otzenhausen, 1983, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 27, 253-257.
973. Antonarakis S. E., Kazazian H. H., Jr., Orkin S. H. (1985). DNA polymorphism and molecular pathology of the human globin gene clusters, *Hum. Genet.*, 69, 1-14.
974. Anton-Lamprecht I., Schnyder U. W. (1974). Ultrastructure of inborn errors of keratinization. VI. Inherited ichthyoses—a model system for heterogeneities in Keratinization disturbances, *Arch. Dermatol. Forsch.*, 250, 207-227.
975. Anton-Lamprecht I., Hashimoto I. (1976). Epidermolysis bullosa dystrophica dominans (Pasini)- A primary structural defect of the anchoring fibrils, *Hum. Genet*, 32, 69-76.
976. Atlas S. A., Vesell E. S., Neben D. W. (1976). Genetic control of interindividual variations in the inducibility of aryl hydrocarbon hydroxylase in cultured human lymphocytes, *Cancer Res.*, 36, 4619.
977. Ayeshe R., Idle J.R., Ritchie J. C., Crothers M.J., Hetzel M. R. (1984). Metabolic oxidation phenotypes as markers for susceptibility to lung cancer, *Nature*, 312, 169-170.
978. Bach G., Friedman R., Weissman B., Neufeld E. F. (1972). The defect in the Hurler and Scheie syndromes: deficiency of α -L-iduronidase, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 69, 2048.
979. Bangham A. D. (1968). Membrane models with phospholipids, *Progr. Biophys.*, 18, 29-95.
980. Bank A. (1978). Critical review. The thalassemia syndromes, *Blood*, 51, 369-384.
981. Bank A., Mears J.G., Ramirez F. (1979). Organization of the human globin genes in normal and thalassemia cells. In: Stamatoyannopoulos G., Nienhuis A. (eds.), *Cellular and molecular regulation of hemoglobin switching*, Grune and Stratton, New York, pp. 521-539.
982. Baralle F.E., Shoulders C.C., Proudfoot N.J. (1980). The primary structure of the human epsilon-globin gene, *Cell*, 21, 621-626.
983. Barranger i.A. (1984). Marrow transplantation in genetic disease, *N. Engl. J. Med.*, 311, 1629-1631.
984. Bartoldi F., Giovenco S., Sostia W., Maiconi W., Morisi F., Pittalis P., Prospen G., Spotorno G. (1977). Biomédical application of fibre entrapped enzymes, *Pharmacol. Res. Comm.*, 9, 521-546.
985. Bartholomé K., Lutz P., Bickel H. (1975). Determination of phenylalanine hydroxylase activity in patients with phenylketonuria and hyperphenylalaninemia, *Pediatr. Res.*, 9, 899-903.
986. Bauknecht T. (1977). Studies on steroid hormone receptors (5 α -Dihydrotestosterone, Estradiol, and Dexamethasone) in cultured human fibroblasts and amniotic fluid cells, *Hum. Genet*, 39, 321-328.
987. Beadle G. W. (1945). Biochemical genetics, *Chem. Rev.*, 37, 15-96.
988. Beadle G. W., Ephrussi B. (1936). The differentiation of eye pigment in drosophila as studied by transplantations, *Genetics*, 21, 225-247.
989. Beadle G. W., Tatum E.L. (1941). Genetic control of biochemical reactions in neurospora, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 27, 499-506.
990. Beauchamp G. K., Yamazaki K., Boyse E. A. (1985). The chemosensory recognition of genetic individuality, *Sci. Am.*, 253, 86-92.
991. Becker M. A., Kostet P. J., Meyer L.J., Seegmiller J.E. (1973). Human phosphoribosylpyrophosphate synthetase: increased enzyme specific activity in a family with gout and excessive purine synthesis, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 70, 2749.
992. Beet E.A. (1949). The genetics of the sickle cell trait in a Bantu tribe, *Ann. Eugen.*, 14, 279.
993. Bellingham A. J. (1976). Haemoglobins with altered oxygen affinity, *Br. Med. Bull.*, 32, 234-238.

- ten der Glutathionreductase von Erythrocyten Gesunder und Enzymmangelträger, *Klin. Wochenschr.*, 51, 1177.
994. *Benöhr H.C., Waller H. D.* (1975). Metabolism in haemolytic states, *Clin. Haematol.*, 4, 45-62.
 995. *Bercroft D.M., Phillips L.I.* (1965). Hereditary orotic aciduria and megaloblastic anemia: A second case with response to undine, *Br. Med. J.*, 1, 547.
 996. *Betke K., Beutler E., Brewer G.J., Kirkman H. N., Luzzato L., Motulsky A. G., Ramot B., Siniscalco M.* (1967). Standardization of procedures for the study of glucose-6-phosphate dehydrogenase, WHO Tech. Rep. Ser., No 366.
 997. *Beutler E.* (1969). Glutathione reductase stimulation in normal subjects by riboflavin supplementation, *J. Clin. Invest.*, 48, 1957.
 998. *Beutler E.* (1969). Effect of flavin compounds on glutathione reductase activity: in vivo and in vitro studies, *J. Clin. Invest.*, 48, 1957-1966.
 999. *Beutler E.* (1969). G-6-PD activity of individual erythrocytes and X-chromosomal inactivation. In: *Yunis J. J.* (ed.), *Biochemical methods in red cell genetics*, Academic Press, New York, pp. 95-113.
 1000. *Beutler E.* (1975). Red cell metabolism. A manual of biochemical methods, Grune and Stratton, New York, London.
 1001. *Beutler E.* (1978). Hemolytic anemia in disorders of red cell metabolism, Plenum, New York, London.
 1002. *Beutler E.* (1983). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. In: *Stanbury J. B., Wyngaarden J. B., Fredrickson D. S., Goldstein J., Brown M.* (eds.), *The metabolic basis of inherited disease*, 5th ed., McGraw-Hill, New York, pp. 1629-1653.
 1003. *Beutler E.* (1979). Review: Red cell enzyme defects as nondiseases and as diseases, *Blood*, 54 1-7.
 1004. *Bickel H.* (1953). Influence of phenylalanine intake on phenylketonuria, *Lancet*, II, 812.
 1005. *Blende U.* (1981). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, *Clin. Haematol.*, 10, 785-799.
 1006. *Bird A. P.* (1984). DNA methylation-how important in gene control? *Nature*, 307, 503-504.
 1007. *Blombäck M., Blombäck B., Mammen E.F., Prasad A.S.* (1968). Fibrinogen Detroit-a molecular defect in the N-terminal disulphide knot of human fibrinogen? *Nature*, 218, 134.
 1008. *Blyumina M. G.* (1981). Blood serum phenylalanine level in heterozygotes for the phenylketonuria gene under conditions of intensified protein catabolism, *Genetika (Moskva)*, 17, 910-914.
 1009. *Boivin P., Gerland C.* (1965). La synthèse du glutathion au cours de l'anémie hémolytique congénitale avec déficit en glutathion réduct, Déficit congénital en glutathion-synthetase érythrocytaire? *Nouv. Rev. Er. Hematol.*, 5, 606.
 1010. *Borthwell T.H., Chariten R.W., Motulsky A.G.* (1983). Idiopathic hemochromatosis. In: *Stanbury J. B., Wyngaarden J. B., Fredrickson D. S., Goldstein J. L., Brown M. S.* (eds.), *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 5th Ed., McGraw-Hill, New York, pp. 1269-1298.
 1011. *Boue J., Boue A., Philippe E., Giraud A., Deluchat C.* (1973). Phenotypes of karyotyped abortuses, *Bull. Eur. Soc. Hum. Genet.*, 32.
 1012. *Boyer S.H., Dover G. J., Serjeant G. R., Smith K. D., Antonarakis S. E., Embury S. H., Margolet L., Noyes A. N., Boyer M. L., Bios W.B.* (1984). Production of F cells in sickle cell anemia: regulation by a genetic locus or loci separate from the β -globin gene cluster, *Blood*, 64, 1053-1058.
 1013. *Boyer S.H., Rucknagel D. L., Weatherall D.J., Watson-Williams E. J.* (1963). Further evidence for linkage between the β and δ loci governing human hemoglobins and the population dynamics of linked genes, *Am. J. Hum. Genet.*, 15, 438-448.
 1014. *Bradley T. B., Boyer S. H., Allen F. H.* (1961). Hopkins-2-hemoglobin: a revised pedigree with data on blood and serum groups, *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 108, 75-79.
 1015. *Brady R.D., Koloday E.H.* (1973). Disorders of ganglioside metabolism, *Prog. Med. Genet.*, 8, 225-242.
 1016. *Braunitzer G., Hüschmann N., Rudioff V., Hulse K., Liebold B., Müller R.* (1961). The haemoglobin particles. Chemical and genetic aspects of their structure, *Nature*, 190, 480.
 1017. *Brewer G.J.* (1971). Annotation: Human ecology, an expanding role for the human geneticist, *Am. J. Hum. Genet.*, 23, 92-94.
 1018. *Brewer G.J.* (1980). Inherited erythrocyte metabolic and membrane disorders, *Med. Clin. North America*, 64, 579-596.
 1019. *Britten R.J., Davidson E.H.* (1969). Gene regulation for higher cells. A theory, *Science*, 165, 349-357.
 1020. *Brass K., Dittes H., Krone W., Schmid M., Vogel W.* (1973). Biochemical and cytogenetic studies on the nucleolus organizing regions (NOR) of man. I. Comparison of trisomy 21 with balanced translocations t(DqGq), *Hum. Genet.*, 20, 223-229.
 1021. *Brass K., Krone W.* (1972). On the number of ribosomal RNA genes in man, *Hum. Genet.*, 14, 137.
 1022. *Brass K., Krone W.* (1973). Ribosomal cistrons and acrocentric chromosomes in man, *Hum. Genet.*, 18, 71-75.
 1023. *Brown M.S., Goldstein J.L.* (1974). Expression of the familial hypercholesterolemia gene in heterozygotes: mechanism for a dominant disorder in man, *Science*, 185, 61-63.
 1024. *Buckley R. H., Gilbertsen R. B., Schiff R. L., Ferreira E., Sanal S.O., Waldmann T.A.* (1976). Heterogeneity of lymphocyte subpopulations in severe combined immunodeficiency: evidence against a stem cell defect, *J. Clin. Invest.*, 58, 130-136.
 1025. *Burke B.E., Shotton D.M.* (1983). Erythrocyte membrane skeleton abnormalities in heredita-

- ry spherocytosis, *Br. J. Haematol.*, 54, 173-187.
- №6. *Burki K., Liebelt A. G., Bresnick E. (1975).* Simple vs. complex inheritance of inducible aryl hydrocarbon hydroxylase in mouse tissues, *Biochem. Genet.*, 13, 417-433.
1027. *Butenandt A. (1953).* Biochemie der Gene und Genwirkungen, *Naturwissenschaften*, 40, 91-100.
1028. *Butterfield D. A., Chesnut D. B., Roses D., Appel S. H. (1974).* Electron spin resonance studies of erythrocytes from patients with myotonic muscular dystrophy, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 71, 909-913.
1029. *Cantz M., Gehler J. (1976).* The mucopolysaccharidoses: Inborn errors of glycosaminoglycan catabolism, *Hum. Genet.*, 32, 233-255.
1030. *Carson P.E., Flanagan C.L., Ickes C.E., Alving A.S. (1956).* Enzymatic deficiency in primaquine-sensitive erythrocytes, *Science*, 124, 484-485.
1031. *Cassimos C., Malaka-Zeflriu K., Tsiures J. (1974).* Variations in salicylamide glucuronide formation in normal and in G-6-PD deficient children, *J. Pediatr.*, 84, 110-111.
- [032. *Chandley A. C. (1981).* The chromosomal basis of human infertility, *Brit. Med. Bull.*, 35, 181-186.
1033. *Chakravarti A., Buetow K. H., Antonarakis S.E., Waber P.O., Boehm C.D., Kazazian H.H. (1984).* Nonuniform recombination within the human β -globin cluster, *Am. J. Hum. Genet.*, 36, 1239-1258.
1034. *Childs B., Zinkham W. (1958).* A genetic study of a defect in glutathione metabolism of the erythrocyte, *Johns Hopkins Med. J.*, 102, 21-37.
1035. *Cleaver J. E. (1972).* Xeroderma pigmentosum: Variants with normal DNA repair and normal sensitivity to ultraviolet light, *J. Invest. Dermatol.*, 58, 124-128.
1036. *Cleaver J. E., Bootsma D. (1975).* Xeroderma Pigmentosum: Biochemical and Genetic Characteristics, *Ann. Rev. Genet.*, 9, 1938.
1037. *Clegg J.B., Weatherall D.J. (1976).* Molecular basis of thalassaemia, *Br. Med. Bull.*, 32, 262-269.
1038. *Cleve H. (1981).* H-Y antigen and sex determination. The Tenth Arne Tiselius Memorial lecture. In: *Peelers H. (éd.), Protides of the biological fluids*, Vol. 29, Pergamon Press, Oxford, New York, pp. 3-12.
1039. *Cohen A.S. (1972).* Inherited systemic amyloidosis. In: *Stanbury J. B., Wyngaarden J. B., Fredrickson D. S. (eds.), The metabolic basis of inherited disease*, 3rd ed., McGraw-Hill, New York, pp. 1273-1294.
1040. *Collins F. S., Metherall J. E., Yamakawa M., Pan J., Weissman S. M., Forget B. G. (1985).* A point mutation in the $A\gamma$ -globin gene promoter in Greek hereditary persistence of fetal haemoglobin, *Nature*, 313, 325-326.
1041. *Collins F.S., Weissman S. M. (1984).* The Molecular Genetics of Human Hemoglobins, *Proc. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.*, 31, 3154-62.
1042. *Comings D. E. (1972).* The structure and function of chromatin, *Adv. Hum. Genet.*, 3, 237-431.
1043. *Conner B.J., Reyes A.A., Morin C., Itakura K., Tepliz R.L., Wallace R.B. (1983).* Detection of sickle β^s -globin allele by hybridization with synthetic oligonucleotides, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 80, 278.
1044. *Cori G.T., Cori C.F. (1952).* Glucose-6-phosphatase of the liver in glycogen storage disease, *J. Biol. Chem.*, 199, 661.
1045. *Costa T., Scriver C.R., Childs B. (1985).* The effect of Mendelian disease on human health: a measurement, *Am. J. Med. Genet.*, 21, 231-242.
1046. *Cotte J., Kissin C., Mathieu M., Poncet J., Monnet P., Salle B., German D. (1968).* Observations on a case of partial deficiency of erythrocyte ATPase, *Rev. Fr. Etudes Clin. Biol.*, 13, 284.
1047. *Courtney M., Jaliat S., Tessier L.-H. Benavente A., Crystal R.G., lecocq J.-P. (1985).* Synthesis in *E. coli* of cu-antitrypsin variants of therapeutic potential for emphysema and thrombosis, *Nature*, 313, 149-151.
1048. *Cox R.P., Krauss M.R., Balis U.E., Danois J. (1970).* Evidence for transfer of enzyme product as the basis of metabolic cooperation between tissue culture fibroblasts of Lesch-Nyhan disease and normal cells, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 67, 1573-1579.
1049. *Dacie J.V., Mollison P.L., Richardson N., Selwyn J.G., Shapiro L. (1953).* Atypical congenital haemolytic anemia, *Q.J. Med.*, 22, 79.
1050. *Dayer P., Balant L., Fahre J. (1984).* The genetic control of drug oxidation in the liver, *Internat. J. Clin. Pharmacol.*, 3, 421-425.
1051. *Dayer P., Balant L., Kupfer A., Courvoisier F., Fahre J. (1983).* Contribution of the genetic status of oxidative metabolism to variability in the plasma concentrations of beta-adrenergic blocking agents, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 24, 787-799.
1052. *Dean M. F., Muir H., Benson P. F., Button L. R., Boylston A., Mowbray J. (1976).* Enzyme replacement therapy by fibroblast transplantation in a case of Hunter syndrome, *Nature*, 261, 323-326.
1053. *De Bruyn C.H.M.M. (1976).* Hypoxanthine-Guanine phosphoribosyl transferase deficiency, *Hum. Genet.*, 31, 127-150.
1054. *Diesseroth A., Nienhuis A., Lawrence J., Giles R., Turner P., Ruddie F.H. (1978).* Chromosomal localization on human β globin gene on human chromosome 11 in somatic cell hybrids, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 75, 1457-1460.
1055. *Diesseroth A., Nienhuis A., Turner P., Vêlez R., Anderson W.F., Ruddie F., Lawrence J., Creagan R., Kucherlapati R. (1977).* Localization of the human α -globin structural gene to chromosome 16 in

- molecular hybridization assay, *Cell*, 12, 205-218.
1056. *Desnick R. J.* (1979). Prospects for enzyme therapy in the lysosomal storage diseases of Ashkenazi Jews, pp. 253-270. In: Goodman R. M., Motulsky A. G. (eds.), *Genetic diseases among Ashkenazi Jews*, Raven Press, New York.
 1057. *Desnick R.J. (ed.)* (1980). Enzyme therapy in genetic diseases, A Liss, New York.
 1058. *Desnick R.J., Grabowski G.A.* (1981). Advances in the treatment of inherited metabolic diseases, *Adv. Hum. Genet*, **11**, 281-369.
 1059. *Dicke W.K., Weijers H.A., van de Kamer J.H.* (1953). Coeliac disease: the presence in wheat of a factor having a deleterious effect in cases of coeliac disease, *Acta Paediatr.*, 42, 34-42.
 1060. *Diebold K., Hafner H., Vogel F., Schalt E.* (1968). Die myoklonischen Varianten der familiären amaurotischen Idiotie, *Hum. Genet*, 5, 119-164.
 1061. *Dûtes H., Krone W., Brass K., Schmid M., Vogel W.* (1975). Biochemical and cytogenetic studies on the nucleolus organizing regions (NOR) of man. IL A family with the 15-21 translocation, *Hum. Genet*, 26, 47-59.
 1062. *Drayer D.E., Reidenberg M.M.* (1977). Clinical consequences of polymorphic acetylation of basic drugs, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 22, 251-258.
 1063. *Dugaiczky A., Woo S.L.C., lai E.G., Mace M.L. jr., McReynolds L., O'Malley B.W.* (1978). The natural ovalbumin gene contains seven intervening sequences, *Nature*, 274, 328-333.
 1064. *Edwards Y.H., Hopkinson D.A., Harris H.* (1971). Inherited variants of human nucleoside phosphorylase, *Ann. Hum. Genet*, **34**, 395-408.
 1065. *Eichelbaum M., Bertihson L., Sawe J., Zekorn C.* (1982). Polymorphic oxidation of sparteine and debrisoquine: related pharmacogenetic entities, *Clin. Pharmacol. Therap.*, **31**, 184-186.
 1066. *Elston R.C., Graham J.B., Miller C.H., Reisner H. M., Bojma B. M.* (1976). Probabilistic classification of hemophilia A carriers by discriminant analysis, *Thromb. Res.*, 8, 683-695.
 1067. *Emery A.E.H.* (1980). Duchenne muscular dystrophy. Genetic aspects, carrier detection and antenatal diagnosis, *Br. Med. Bull*, **36**, 117-122.
 1068. *Emery A. E. H., Anand R., Danford N., Duncan W., Paton L.* (1978). Aryl-hydrocarbonhydroxylase inducibility in patients with cancer, *Lancet*, I, 470-472.
 - 1068a. *En0e/ W.* (1982). Geschlechtsdifferenzierung und ihre Störungen, *Verh. Dtsch. Ges. Path*, 66, 329-343.
 1069. *Epstein C.J.* (1977). Inferring from modes of inheritance to the mechanisms of genetic disease. In: Rowland L. P. (ed.), *Pathogenesis of human muscular dystrophies*, Excerpta Medica, Amsterdam, pp. 9-22.
 1070. *Epstein C.J.* (1985). Mouse monosomies and trisomies as experimental systems for studying mammalian aneuploidy, *TIG*, 1, 129-134.
 1071. *Evans D.A.P.* (1986). Pharmacogenetics. In: King R. A., Rotter J. I., Motulsky A. G. (eds.), *The Genetic Basis of Common Disease*, McGrawHill, New York (in press).
 1072. *Evans D.A.P., Harmer D., Downham D. Y., Whibley E.J., Idle J.R., Ritchie J., Smith R.L.* (1983). The genetic control of sparteine and debrisoquine metabolism in man with new methods of analysing bimodal distribution, *J. Med. Genet*, 20, 321-329.
 1073. *Evans D.A.P., Manley K., McKusick V.A.* (1960). Genetic control of isoniazid metabolism in man, *Br. Med. J.*, H, 485.
 1074. *Evans H. J.* (1977). Facts and fancies relating to chromosome structure in man, *Adv. Hum. Genet*, 8, 347-438.
 1075. *Filip D.J., Eckstein J.D., Veitkamp J.J.* (1976). Hereditary antithrombin III deficiency and thromboembolic disease, *Am. J. Hematol*, 2, 343-349.
 1076. *Fisch R.O., Simes L.K., Torres F., Anderson J.A.* (1965). Studies on families of phenylketonurics, *Am. J. Dis. Child.*, **109**, 427-431.
 1077. *Platz G.* (1971). Population study of erythrocyte glutathione reductase activity. II. Hematological data of subjects with low enzyme activity and stimulation characteristics in their families, *Hum. Genet*, **11**, 278-285.
 1078. *Platz G.* (1971). Population study of erythrocyte glutathione reductase activity. I. Stimulation of the enzyme by flavin adenine dinucleotide and by riboflavin substitution, *Hum. Genet*, **11**, 269-277.
 1079. *Platz G., Xiroiris N.* (1976). Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase. In: Becker P. E. (ed.), *Humangenetik, ein kurzes Handbuch*, Vol. 1/3, Thieme, Stuttgart, pp. 495-535.
 1080. *Polling A.* (1934). Über Ausscheidung von Phenylbrenztraubensäure in den Harn als Stoffwechselanomalie in Verbindung mit Imbezillität, *Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem.*, 227, 169.
 1081. *Forbes G.B.* (1953). Glycogen storage disease, *J. Pediatr.*, 42, 645.
 1082. *Forget B.G.* (1978). Molecular lesions in thalassemia, *Trends in Biochemical Science*, Vol. 3, 86-90.
 1083. *Forget B.C., Wilson J.T., Wilson L.B., Cavallero C., Reddy V. B., de Rie J.K., Biro A. P., Ghosh P. K., Weissman S. M.* (1979). Globin mRNA structure: general features and sequence homology. In: Stamatoyannopoulos G., Nienhuis A. (eds.), *Cellular and molecular regulation of hemoglobin switching*, Grune and Stratton, New York, pp. 569-593.
 1084. *Franceschetti A., Klein D.* (1954). Le dépistage des hétérozygotes, in: Gedda L. (ed.), *Genetica medica, Orizzonte Midico*, Rome.
 1085. *Fraser F. C., Walker B. E., Trasler D. G.* (1957) Experimental production of congenital cleft palate: Genetic and environmental factors *Pediatrics [Suppl]*, 19, 782.

1086. *Fratantoni J.C., Hall C.W., Nettfeld E.F.* (1968). Hunter and Hurler syndromes. Mutual correction of the defect in cultured fibroblasts, *Science*, 162, 570-572.
1087. *Fredrickson D. S., Goldstein J. L., Brown M. S.* (1978). The familial hyperlipoproteinemias. In: Stanbury J. B., Wyngaarden J. B., Fredrickson D. S. (eds.), *The metabolic basis of inherited disease*, 4th éd., pp. 604-655, McGrawHill, New York.
1088. *Frézal J., Munnich A., Mitchell G.* (1983). One gene, several messages. From multifunctional proteins to endogenous opiates, *Hum. Genet.*, 56, 311-314.
1089. *Friedman M.J.* (1978). Erythrocytic mechanism of sickle cell resistance to malaria, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 75, 1994-1997.
1090. *Friedmann T., Seegmiller J. E., Subak-Sharpe J.H.* (1968). Metabolic cooperation between genetically marked human fibroblasts in tissue culture, *Nature*, 220, 272-274.
1091. *Garrod A.E.* (1963). *Inborn errors of metabolism*, London 1923, reprinted by Oxford Univ. Press.
1092. *Ge/ra R. S., Rosen R. S., Mener E.* (1973). Identification and characterization of subpopulations of lymphocytes in human peripheral blood after fractionation on discontinuous gradients of albumin: the cellular defect in X-linked agammaglobulinemia, *J. Clin. Invest.*, 52, 1726-1734.
1093. *Gelinas R., Endlich B., Pfeiffer C., Yagi M., Stamatoiyannopoulos G.* (1985). G to A substitution in the distal CCAAT box of the A γ -globin gene in Greek hereditary persistence of fetal hemoglobin, *Nature*, 313, 323-325.
1094. *Geisler M., Kleinebrecht J., Degenhardt K.-H.* (1972). Histologische Analysen an triploiden Spontanaborten, *Hum. Genet.*, 16, 283-294.
1095. *Helb A. F., Klein E., Lieberman J.* (1977). Pulmonary function in nonsmoking subjects with alpha 1-antitrypsin deficiency (MZ phenotype), *Am. J. Med.*, 62, 93.
1096. *George D.L., Franche V.* (1976). Gene dosage effect: regional mapping of human nucleoside phosphorylase on chromosome 14, *Science*, 194, 851-852.
1097. *Gerhard D.S., Kidd K.K., Kidd J.R., Egeland J.A.* (1984). Identification of a recent recombination event within the human β -globin gene cluster, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81, 7875-7879.
1098. *Giblett E.R., Anderson J.E., Cohen F., Pollara B., Neuwissen H.J.* (1972). Adenosine deaminase deficiency in two patients with severely impaired cellular immunity, *Lancet*, II, 1067-1069.
1099. *Gibson Q.H.* (1948). The reduction of methaemoglobin in red blood cells and studies on the cause of idiopathic methaemoglobinemia *Biochem J.*, 42, 13-23.
1100. *Gibson Q.H., Harrison D.C.* (1947). Familial idiopathic methaemoglobinemia, *Lancet*, II, 1067-1069.
1101. *Gilbert W.* (1978). Why genes in pieces? *nature*, 271, 501.
1102. *Glenner G. G., Ignaczak T. F., Page D. L.* (1978). The inherited systemic amyloidoses and localized amyloid deposits. In: Stanbury J. B., Wyngaarden J. B., Fredrickson D. S. (eds.), *The metabolic basis of inherited disease*, 4th ed., McGraw-Hill, New York, pp. 1308-1339. (Summary 5th éd., pp. 1468-1469).
1103. *Goedde H.W., Agarwal O.P.* (1978). Pseudocholinesterase variation, International Titisee Conference, Titisee, 13-15, October 1977, *Hum Genet.* [Suppl. 1], 45-56.
1104. *Goedde H.S., Altland K.* (1971). Suxamethonium sensitivity, *Ann. NY Acad. Sci.*, 179, 670-695.
1105. *Goedde H. W., Altland K., Scholler K. L.* (1967). Therapie der durch genetisch bedingte Pseudocholinesterase-Varianten verursachten verlängerten Apnoe nach Succinylcholin, *Med. Klin.*, 62, 1631-1635.
1106. *Coldschmidt R. B.* (1935). Gen und Ausseneigenschaft (Untersuchungen an Drosophila) I. und II. *Mitt. Z. Vererbungslehre*, 10, 74-98.
1107. *Goldstein J.L., Brown M.S.* (1977). The lowdensity lipoprotein pathway and its relation to atherosclerosis, *Ann. Rev. Biochem.*, 46, 897-930.
1108. *Goldstein J. L., Brown M. S., Stone N. J.* (1977). Genetics of the LDL receptor: evidence that the mutations affecting binding and internalization are allelic, *Cell*, 12, 629-641.
1109. *Goldstein J.L., Hazzard W.R., Schrott H. G., Bierman E.L., Motulsky A. G.* (1973). Hyperlipidemia in coronary heart disease. II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, *J. Clin. Invest.*, 54, 1544-1568.
1110. *Gorrod J.W., Jenner P., Key sell G.R., Mikhael B.R.* (1974). Oxidations metabolism of nicotine by cigarette smokers with cancer of the urinary bladder, *J. Natl. Cancer Inst.*, 52, 1421-1424.
1111. *Graham J.B.* (1979). Genotype assignment (carrier detection) in the haemophilias. *Clin. Haematol.*, 8, 115-145.
1112. *a.Graham J. B., Barrow E. S., Reisner H. M., Edgell C.J.S.* (1983). The genetics of blood coagulation, *Adv. Hum. Genet.*, 13, 1-81.
1113. *Gralnick H.R., Finlayson J.S.* (1972). Congenital dysfibrinogenemias, *Ann. Intern. Med.*, 77, 471-473.
1114. *Grant D.M., Tang B.K., Kalow W.* (1982). Polymorphic N-acetylation of a caffeine metabolite in man, *Clin. Pharmacol. Therap.*, 33, 355-359.
1115. *Griffin J.E., Wilson J.D.* (1980). The syndrome of androgen resistance, *N. Engl. J. Med.*, 302, 198-209.
1116. *Gropp A., Kolbus I., Giers D.* (1975). Systematic approach to the study of trisomy in the mouse. II. *Cytogenet. Cell Genet.*, 14, 4262.
1117. *Guthrie R., Susi A.* (1963). A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria, *Am. J. Hum. Genet.*, 15, 175-180.

- in large populations of newborns, *Pediatrics*, 32, 338.
1117. *Haldane J.B.S.* (1954). *The Biochemistry of Genetics*, London.
 1118. *Hanel H.K., Cohn J., Harvald B.* (1971). Adenosine-triphosphate deficiency in a family with nonspherocytic anaemia, *Hum. Hered.*, 21, 313-319.
 1119. *Harper P.S.* (1986). Carrier detection in Duchenne muscular dystrophy: a critical assessment, *Prog. Med. Genet. N.S.*
 1120. *Harvald B., Hanel H.K., Squires R., Trap-Jensen J.* (1964). Adenosine-triphosphatase deficiency in patients with nonspherocytic hemolytic anemia, *lancet*, II, 18.
 1121. *Herrick J.B.* (1910). Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia, *Arch. Intern. Med.*, 6, 517.
 1122. *Higgs D.R., Hill A.V.S., Michails R., Goodbourn S.E. Y., Ayyub H., Teal H., Clegg J.B., Weatherall D.J.* (1985). Molecular rearrangements of the human α -gene cluster, *Ann. NY Acad. Sci.*, 445, 45-56.
 1123. *Hilschmann N., Kratzin H., Altevogt P., Ruban E., Kortt A., Staroscik C., Schätz R., Palm W., Barnikol H.-U., Barnikol-Watanabe S., Bertram J., Hörn J., Engelhard M., Schneider M., Dreher W.* (1976). Evolutionary origin of antibody specificity. In: Goodman M., Tashian R. E. (eds.), *Molecular anthropology*, Plenum Press, New York, London, pp. 369-386.
 1124. *Hilschmann N., Watanabe S., Barnikol H.U., Laure C. J., Bertram J., Horn J., Engelhard M., Schneider M., Dreker L.* (1975). Die Rolle der Evolution im Immunsystem, *Nova Acta Leopoldina*, 42, 189-222.
 1125. *Hirsch W., Mex A., Vogel F.* (1967). Metabolic traits in mentally retarded children as compared with normal populations: Phenylalanine and tyrosine in serum and urine, *J. Ment. Defic. Res.*, 11, 212-227.
 1126. *Hirschhorn R., Beratis N., Rosen F.S., Parkman R., Stern R., Palmar S.* (1975). Adenosine deaminase deficiency in a child diagnosed prenatally, *Lancet*, I, 73-75.
 1127. *Hirschhorn R., Martiniuk F., Rosen F. S.* (1979). Adenosine deaminase activity in normal tissues and tissues from a child with severe combined immunodeficiency and adenosine deaminase deficiency, *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 14, 107-120.
 1128. *Hirschhorn R., Weissmann G.* (1976). Genetic disorders of Lysosomes, *Prog. Med. Genet. [New Series]*, 1, 49-101.
 1129. *Hoof F. van, Hers H.G.* (1964). Ultrastructure of hepatic cells in Hurler's disease (gargoylism), *Cr Acad. Sci. [D] (Paris)*, 259, 1281.
 1130. *Hörlein H., Weber G.* (1948). Über chronische familiäre Methämoglobinämie und eine neue Modifikation des Methämoglobins, *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 72, 476.
 1131. *Howell R. R.* (1972). Genetic disease: The present status of treatment, *Hosp. Pract*, 7, 75-84.
 1132. *Howell R.R., Stevenson R.E.* (1971). The offspring of phenylketonuric women, *Soc. Biol.*, 18, 519-529.
 1133. *Howell D.R., Williams J.C.* (1983). The glycogen storage diseases. In Stanbury et al. (eds.), *The metabolic basis of inherited disease*, 5th ed., McGraw-Hill, New York etc., pp. 141-166.
 1134. *Hsia D. Y.-Y.* (1957). The laboratory detection of heterozygotes, *Am. J. Hum. Genet.*, 9, 97-116.
 1135. *Huehns E. R., Dance N., Beaven G. H., Hecht F., Motulsky A. G.* (1964). Human embryonic hemoglobins, *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, 29, 327-331.
 1136. *Huisman T.H.J., Wilson J.B., Gravelly M., Hubbard M.* (1974). Hemoglobin Grady: The first example of a variant with elongated chains due to an insertion of residues. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 71, 3270-3273.
 1137. *Huisman T.J.H., Wrightstone R.N., Wilson J.B., Schroeder W.A., Kendall A.C.* (1972). Hemoglobin Kenya, the product of fusion of γ and β polypeptide chains, *Arch. Biochem. Biophys.*, 153, 850-853.
 1138. *Ingram V.M.* (1956). A specific difference between the globins of normal human and sickle cell anaemia haemoglobin, *Nature*, 178, 792.
 1139. *Ingram V. M.* (1957). Gene mutations in human haemoglobin: The chemical difference between normal and sickle cell hemoglobin, *Nature*, 180, 325-328.
 1140. *Jacob F.* (1978). Mouse teratocarcinoma and mouse embryo, *The Leuwenhoek lecture 1977*, *Proc. R. Soc., Lond. [Biol.]*, 201, 249-270.
 1141. *Jacob F., Monod J.* (1961). On the regulation of gene activity, *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, 26, 193-209.
 1142. *Jandl J.H., Cooper R.A.* (1978). Hereditary Spherocytosis. In: Stanbury J. B., Wyngaarden J. B., Fredrickson D. S. (eds.), *The metabolic basis of inherited disease*, 4th ed., McGraw-Hill, New York, pp. 1396-1409.
 1143. *Jeffreys A. J.* (1979). DNA sequence variants in γ -, α -, δ - and β - globin genes of man, *Cell*, 18, 1.
 1144. *Jervis G.A.* (1953). Phenylpyruvic oligophrenia: Deficiency of phenylalanine oxidizing system, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 82, 514-515.
 1145. *Jones M.E.* (1980). Pyrimidine nucleotide biosynthesis in animals: Genes, enzymes, and regulation of UMP biosynthesis, *Ann. Rev. Biochem.*, 49, 253-279.
 1146. *Kahn A.* (1978). G6PD variants, *International Titisee Conference, Titisee*, 13-15 October 1977, *Hum. Genet. [Suppl. 1]*, 37-44.
 1147. *Kačán A., Etienne J., Meienhofer M.C., Boivin P.* (1975). Erythrocyte phosphofructokinase deficiency associated with an unstable variant of muscle phosphofructokinase, *Clin. Chim. Acta*, 61, 415.
 1148. *Kahn A., Kaplan J.-C., Dreyfus J.-C.* (1979).

- Advances in hereditary red cell enzyme anomalies, *Hum. Genet.*, **50**, 1-27.
1149. Kahn A., Marie J., Galand C., Boivin P. (1975). Molecular mechanism of erythrocyte pyruvate kinase deficiency, *Hum. Genet.*, **29**, 271-280.
 1150. Kalckar H.M. (1957). Biochemical mutations in man and microorganism, *Science*, **125**, 105-108.
 1151. Kalow W. (1982). The metabolism of xenobiotics in different populations, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **60**, 1-12.
 1152. Kalow W., Staron N. (1957). On distribution and inheritance of human serum cholinesterase, as indicated by dibucaine numbers, *Can. J. Biochem.*, **35**, 1305.
 1153. Kalter H., Warkany J. (1983). Congenital malformations. Etiologic factors and their role in prevention, *N. Engl. J. Med.*, **308**, 424-431.
 1154. Kalter H., Warkany J. (1983). Congenital malformations. *N. Engl. J. Med.* **308**, 491-497.
 1155. Kamuzora H., Lehmann H. (1975). Human embryonic haemoglobin including a comparison by homology of the human ϵ and α chains, *Nature*, **256**, 511-513.
 - H56a. Kan. Y. W. (1985). Molecular pathology of α -thalassemia, *Ann. NY Acad. Sci.*, **445**, 28-35.
 - 1156b. *Гал. Y. W, Chang J.C., Poon R. (1979). Nucleotide sequences of the untranslated 5' and 3' regions of human α - β - and γ -globin mRNAs. In: Stamatoyannopoulos G., Nienhuis A. (eds.), *Cellular and molecular regulation of hemoglobin switching*. Grune and Stratton, New York, pp. 595-606.
 1157. Kan Y. W., Dozy A. M. (1978). Polymorphism of DNA sequence adjacent to the human β globin structural gene, Its relation to the sickle mutation, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **75**, 5631-5635.
 1158. Kan Y.W., Dozy A.M., Trecartin R., Todd D. (1977). Identification of a non-deletion defect in α -thalassemia, *N. Engl. J. Med.*, **297**, 1081-1084.
 - mi&. Kappas A., Sassa S., Anderson K.E. (1983). The porphyrias. In: Stanbury J. B., Wyngaarden J. B., Fredrickson D. S., Goldstein J. L., Brown M.S. (eds.), *The metabolic Basis of inherited Disease*, 5th ed., McGraw-Hill, New York.
 1159. Kazazian H.H., Cho S., Phillips J.A. III (1977). The tational basis of the thalassemia syndromes, *Prog. Med. Genet.*, **2**, 165-204.
 1160. Kellermann G., hiyten-Kellerman M., Shaw C. R. (1973). Gentc variation of aryl hydrocarbon hydroxylase in human lymphocytes, *Am. J. Hum. Genet.*, **25**, 327-331.
 1161. Kellermann G., Shaw C. R., hiy ten-Kellerman M. (1973). Aryl hydrocarbon hydroxylase I inducibility and bronchogenic carcinoma, *N. Engl. J. Med.*, **289**, 934.
 1162. Kelley W.N., Greene M.L., Rosenbloom P.M., Henderson J. F., Seegmiller J. E. (1969). Hudrol xanthine-guanine phosphoribosyl transferase f in gout, *Ann. Intern. Med.*, **70**, 155-206. 1163. Kelly W.N., Wyngaarden J.B. (1970). Studies on the purine phosphoribosyltransferase enzymes in fibroblasts from patients with the Lesch-Nyhan syndrome, *Clin. Res.*, **18**, 394.
 1164. Kelly W.J., Wyngaarden J.B. (1983). Clinical syndromes associated with HPRT deficiency. In: Stanbury J. B., Wyngaarden J. B., Fredrickson D.S., Goldstein J.L., Brown M.S. (eds.), *The metabolic basis of inherited disease*, 5th ed., McGraw-Hill, New York, pp. 1115-1143.
 1165. Kendrew J.C., Dickerson R.E., Strandberg B.E., Hart R.G., Davies D.A., Phillips D.C., Shore V.C. (1960). Structure of myoglobin-a three-dimensional Fourier synthesis at 2 A. Resolution, *Nature*, **185**, 422-427.
 1166. Kirkman H.N. (1972). Enzyme defect, *Prog. Med. Genet.*, **8**, 125-168. 1167. Kirkman H.N., Hendrickson E.M. (1963). Sex-linked electrophoretic difference in glucose-6-phosphate dehydrogenase, *Am. J. Hum. Genet.*, **15**, 240. 1161&. Knowllon R.G. et al. (1985). A polymorphic DNA marker linked to cystic fibrosis is located on chromosome 7, *Nature*, **318**, 380-382.
 1168. Knudson A. G., DiFerrante A. Curtis F. J. (1971). The effect of Leucocyte transfusion in a child with MPS type I, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **68**, 1738-1741.
 1169. Knussmann R. (1973). Unterschiede zwischen Mutter-Kind- und Vater-Kind-Korrelationen im Hautleistensystem des Menschen, *Hum. Genet.*, **19**, 145-154.
 1170. Koch E., Bahn H., Koch F. (1964). Mucoviscidosis, Schattauer, Stuttgart.
 1171. Korenberg J., Therman E., Denniston C. (1978). Hot spots and functional organization of human chromosomes, *Hum. Genet.*, **43**, 13-22.
 1172. Kornberg R. D. (1977). Structure of chromatin, *Ann. Rev. Biochem.*, **46**, 931-945.
 1175. Krangel M.S., Orr H.T., Strominger J.L. (1980). Structure, function and biosynthesis of the major human histocompatibility antigens (HLA-A and HLA-B), *Scand. J. Immunol.*, **11**, 561-571.
 1174. Kresse H., Cantz M., von Figura K., Glössl J., Paschke E. (1981). The mucopolysaccharidoses: Biochemistry and clinical symptoms, *Klin. Wschr.*, **59**, 867-876.
 1175. Kresse A., Nettefeld E. F. (1972). The Sanfilippo A corrective factor. Purification and mode of action, *J. Biol. Chem.*, **247**, 2164.
 1176. Krone W., Wolf V. (1978). Chromosome and protein variation. In: Brock D. S. H., Mayo O. (eds.), *The Biochemical Genetics of Man*, 2nd ed., Academic Press, New York, London.
 1177. Krooth R.S., Weinberg A.N. (1961). Studies of patients with galactosemia, *J. Exp. Med.*, **133**, 1155-1171.
 1178. Kühn A. (1961). Grundriss der Vererbungslehre, Quelle and Meyer, Heidelberg.
 1179. Kukharensko V.I., Kuliev A.M., Grinberg K.N., Terskikh V.V. (1974). Cell cicles in human diploid and aneuploid strains, *Hum. Genet.*

- bances in a spontaneous abortus with trisomy, 13 Hum. Genet., 25, 53-59.
1181. Kuliev A.M., Kukhareno V.I., Grinberg K.N., Vasilevsky S. S., Tersikh V. V., Stephanova L. G. (1973). Morphological, autoradiographic, immunochemical and cytochemical investigation of a cell strain with trisomy 7 from a spontaneous abortion. Hum. Genet., 17, 285-296.
 1182. Kuliev A.M., Kukhareno V.I., Grinberg K.N., Tersikh V. V., Tamarkina A. D., Begomazov E. A., Vasilevsky S.S. (1974). Investigation of a cell strain with trisomy 14 from a spontaneously aborted human fetus, Hum. Genet, 21, 1-12.
 1183. Kuliev A.M., Kukhareno V.I., Grinberg K.N., Mikhailov A. T., Tamarkina A.D. (1975). Human triploid cell strain. Phenotype on cellular level, Hum. Genet, 30, 127-134.
 1184. Kupfer A., Preisig R. (1984). Pharmacogenetics of mephenytoin: a new drug hydroxylation polymorphism in man, Eur J. Clin. Pharmacol., 26, 753-759.
 1185. Kurnit D.M. (1979). Down syndrome: gene dosage at the transcriptional level in skin fibroblasts, Proc. Natl. Acad. Sei. USA, 76, 2372-2375.
 1186. Lambert B., Hansson K., Bui T.H., Funes - Carvicto F., Lindsten J., Holmberg M., Strausmanis R. (1976). DNA repair and frequency of X-ray and u.v.-light induced chromosome. Aberrations in leukocytes from patients with Down's syndrome, Ann. Hum. Genet, 39, 293-302.
 1187. Landauer W. (1957). Phenocopies and genotype with special reference to sporadically occurring developmental variants, Am. Naturalist, 91, 79-90.
 1188. Lang A., Lorkin P. A. (1976). Genetics of human haemoglobins, Br. Med. Bull., 32, 239-245.
 1189. Lawn R.M., Efstratiadis A., O'Connell C., Maniatis T. (1980). The nucleotide sequence of the human β -globin gene, Cell, 21, 647-651.
 1190. Layzer R.B., Rowland L. P., Bank W.J. (1969). Physical and kinetic properties of human phosphofructokinase from skeletal muscle and erythrocytes, J. Biol. Chem., 244, 3823.
 1191. Layzer R.B., Rowland L.P., Ramey H.M. (1967). Muscle phosphofructokinase deficiency, Arch. Neurol., 17, 512.
 1192. Leder P. (1978). Discontinuous genes, N. Engl. J. Med., 298, 1079-1081.
 1193. Leder P. (1982). The genetics of antibody diversity, Sei. Am., 246, 102-115.
 1194. Leder P., Tilghman S., Tiemeier D., Kunkel D., Seidman J.G. (1979). The organisation of mouse β -globin genes. In: Stamatoyannopoulos G., Nienhuis A. (ed.), Cellular and molecular regulation of hemoglobin switching, Grune and Stratton, New York, pp. 493-500.
 1195. Lehmann H., Kynoch P.A.M. (1976). Human haemoglobin variants and their characteristics, North-Holland. Amsterdam.
 1196. Lemke R.R., Levy H.L. (1980). Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia: An international survey of the outcome of untreated and treated pregnancies, New England J. Med., 303, 1202.
 1197. Leroy J.G. (1983). The oligosaccharidoses (formerly mucopolidoses). In: Emery A.E.H., Rimoim D. L., (eds.), Principles and Practice of Medical Genetics, Vol. 2, Churchill Livingstone, Edinburgh etc., pp. 1348-1365.
 1198. Lesch M., Nyhan W.L. (1964). A familial disorder of uric acid metabolism and central nervous system function, Am. J. Med., 36, 561.
 1199. Levin S., Moses S. W., Chayoth R., Jagoda N., Steinitz K., Levinson G. (1967). Glycogen storage disease in Israel, Isr. J. Med. Sei., 3, 397-410.
 1200. Liebhaver S.A., Goossens M.J., Kan Y.W. (1980). Cloning and complete sequence of human 5'-alpha-globin gene, Proc. Natl. Acad. Sei. USA, 77, 7054-7058.
 1201. Liebhaver S.A., Rappaport E.F., Cash E.F., Bailas S.K., Schwartz E., Surrey S. (1984). Hb I mutation encoded at both globin loci on the same chromosome: Concerted evolution in the human genome, Science, 226, 1449-1451.
 1202. Lison M., Blondheim S.H., Helmed R.N. (1980). A polymorphism of the ability to smell urinary metabolites of asparagus, Br. Med. J., 281, 1676-1678.
 1203. Whr G. W. (1969). Genetische Enzymdefekte der Hexokinase und der Transport-AdenosinTriphosphat-Phosphohydrolase der Erythrozyten, Folia Haematol, 91, 28.
 1204. Lunde P.K.M., Frislid K., Hansteen V. (1977). Disease and acetylation polymorphism, Clin. Pharmacokina, 2, 182-197.
 1205. Lyon W.F., Hawkes S.G. (1970). An X-linked gene for testicular feminization of the mouse, Nature, 227, 1217-1219.
 1206. Mabuchi H., Haba T., Veda K., Veda R., Tatami R., Ito S., Kametani T., Koizumi J., Miyamoto S., Ohta M., Takeda R., Takegoshi T., Takeshita H. (1977). Serum lipids and coronary heart disease in heterozygous familial hypercholesterolemia in the Hokuriku district of Japan, Atherosclerosis, 28, 417-423.
 1207. Magnuson T., Epstein C.J. (1981). Genetic control of very early mammalian development, Biol. Rev., 56, 369-408.
 1208. Mars R. de (1964). Some studies of enzymes in cultivated human cells. In: Metabolic control mechanisms in animal cells, Natl. Cancer Inst. Monogr., 13, 181-193.
 1209. Martin G.R., Epstein C.J., Travis B., Tucker G., Yatziv S., Martin D. W., Clift S., Cohen S. (1978). X-chromosome inactivation during differentiation of female teratocarcinoma stem cells in vitro, Nature, 217, 329-333.
 1210. Martinez J., Holburn R.R., Shapiro S., Ersley A.J. (1974). Fibrinogen Philadelphia: a hereditary hypodysfibrinogenemia characterized by fibrinogen hypercatabolism, J. Clin. Invest, 53, 600.
 1211. May A., Huehns E.R. (1976). The mechanism

- and prevention of sidering, *Br. Med. Bull.*, 32, 223-233.
1212. McDevitt H., Bodmer W. (1974). HLA immune-response genes and disease, *Lancet*, I, 1269-1274.
 1213. McLaren A., Simpson E., Tomonari K., Chandler P., Hogg H. (1984). Male sexual differentiation in mice lacking H-Y antigen, *Nature*, 312, 552-555.
 1214. McKee P.A. (1983). Hemostasis and disorders of blood coagulation. In: Stanbury J. B., Wyngaarden J.B., Fredrickson D.S., Goldstein J.L., Brown M.S. (eds.), *The metabolic basis of inherited disease*, 5th ed., McGrawHill Book Co., New York etc. pp. 1531-1560.
 1215. McPherson E., Taylor C.A., Jr. (1982). The genetics of malignant hyperthermia: evidence for heterogeneity, *Am. J. Med. Genet.*, 11, 273-285.
 1216. Mears J. G., Ramirez F., Leibowitz D., Nakamura F., Bloom F., Konotey-Ahulu F., Bank A. (1978). Changes in restricted human cellular DNA fragments containing globin gene sequences in thalassemias and related disorders, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 75, 1222-1226.
 1217. Meyer R. A., Schmid R., (1978). The porphyrias. In: Stanbury J. B., Wyngaarden J. B., Fredrickson D.S. (eds.), *The metabolic basis of inherited disease*, 4th ed., McGraw-Hill, New York, pp. 1166-1220.
 1218. Miller M., Opheim K.E., Raisys V.A., Motulsky A.G. (1984). Theophylline metabolism: variation and genetics, *Clin. Pharmacol. Therap.*, 35, 170-182.
 1219. Minder E.I., Meier P.J., Muller H.K., Minder C., Meyer U.A. (1984). Bufuralol metabolism in human liver: a sensitive probe for the debrisoquine-type polymorphism of drug oxidation, *Eur. J. Clin. Invest*, 14, 184-189.
 1220. Morris J. M. (1953). The syndrome of testicular feminization in male pseudohermaphrodites, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 65, 1192.
 1221. Moser H. (1984). Duchenne muscular dystrophy: Pathogenetic aspects and genetic prevention, *Hum. Genet.*, 66, 17-40.
 1222. Motulsky A. G. (1957). Drug reactions, enzymes and biochemical genetics, *J. Am. Med. Assoc.*, 165, 835-837.
 1223. Motulsky A. G. (1964). Current concepts of the genetics of the thalassemias, *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, 29, 399-413.
 1224. Motulsky A.G. (1965). Theoretical and clinical problems of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. In: Jonxis J. P. H. (ed.), *Abnormal haemoglobins in Africa*, Blackwell, Oxford, pp. 143-166a.
 1225. Motulsky A. G. (1972). Hemolysis in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, *Fed. Proc.*, 31, 1286-1292.
 1226. Motulsky A.G. (1973). Frequency of sickling > disorders in US blacks, *N. Engl. J. Med.*, 288, 31-33.
 1227. Motulsky A.G. (1975). Glucose-6-phosphate dehydrogenase and abnormal hemoglobin polymorphism-evidence regarding malarial selection. In: Salzano P.M. (ed.), *The role of natural selection in human evolution*, North-Holland, Amsterdam, pp. 271-291.
 1228. Motulsky A.G. (1977). Ecogenetics: genetic variation in susceptibility to environmental agents, In: *Human genetics, Proceedings of the 5th International Congress of Human Genetics*, Mexico City, 10-15 October 1976, Excerpta Medica, Amsterdam, pp. 375-385.
 1229. Motulsky A.G. (1978). Multifactorial inheritance and heritability in pharmacogenetics, *International Titisee Conference*, Titisee, 13-15 October 1977, *Hum. Genet. [Suppl.]*, 7-12.
 1230. Motulsky A. G. (1970). Biochemical genetics in hemoglobins and enzymes as a model for birth defect research. In: Frazer F. C., McKusick V. A. (eds.), *Congenital malformations*, Excerpta Medica, Amsterdam, p. 199.
 1231. Mueller R.F., Hornung S., Furlong C.E., Anderson J., Giblett E.R., Motulsky A.G. (1983). Plasma paraoxonase polymorphism: a new enzyme assay, population, family, biochemical, and linkage studies, *Am. J. Hum. Genet.*, 35, 393-408.
 1232. Nagel R.L., Fabry M.E., Pagnier J., Zouhoun I., Wajcman H., Baudin V., Labte D. (1985). Hematologically and genetically distinct forms of sickle cell anemia in Africa. The Senegal type and the Benin type, *N. Engl. J. Med.*, 312, 880-884.
 1233. Nage R.L., Labié D. (1985). The consequences and implications of the multicentric origin of the Hb S gene. In: Stamatoyanopoulos G., Nienhues A. (eds.), *Experimental Approaches for the Study of Hemoglobin Switching*, Alan R. Liss, New York, pp. 93-103.
 1234. Nance W.E. (1975). Genetic studies of human serum and erythrocyte polymorphism, University of Wisconsin, Ph. D. Dissertation 1967, Quoted in: Harris H., *The principles of human biochemical genetics*, North-Holland, Amsterdam, pp. 163.
 1235. Neben D. W., Goujon F.M., Gielen J.E. (1972). Aryl hydrocarbon hydroxylase induction by polycyclic hydrocarbons: Simple autosomal dominant trait in the mouse, *Nature, New Biol.*, 236, 107.
 - 1235a. Neel J. V. (1949). The inheritance of sickle cell anemia, *Science*, 110, 64.
 1236. Neel J.V. (1949-1950). The detection of the genetic carriers of hereditary disease, *Am. J. Hum. Genet.*, 1/2, 19-36.
 1237. Neel J. V. (1953). The detection of the genetic carriers of inherited disease. In: Sorsby A. (ed.), *Clinical genetics*, Mosby, St. Louis, p. 27.
 1238. Nienhuis A. W., Anagnou N. P., Ley T. J. (1984). Advances in thalassemia research, *Blood*, 63, 738-757.
 1239. Nelson T.E., Flewellen E.H. (1983). The malignant hyperthermia syndrome, *N. Engl. Med.*, 309, 416-418.
 1240. Newbold E. E. (1974). The biochemical basis for

- mucopolysaccharidoses and mucolipidoses, *Prog. Med. Genet.*, 10, 81-101.
1241. *Nettfield E. F., Barton J. W.* (1972). Genetic disorders of mucopolysaccharide metabolism. In: Gaull G. E. (ed.), *Biology of brain dysfunction*, pp. 1-30, Plenum, New York.
 1242. *Neufeld E. F., McKusick V. A.* (1983). Disorders of lysosomal enzyme synthesis and localization: I-cell disease and Pseudo-Hurler polydystrophy. In: Stanbury J. B. et al. (eds.), *The metabolic basis of inherited disease*, 5th ed., McGraw-Hill Book Co, New York, etc., pp. 778-787.
 1243. *New S. I., Levine L. S.* (1973). Congenital adrenal hypoplasia, *Adv. Hum. Genet.*, 4, 251-326.
 1244. *Ng W. G., Rae T. F., Donnell G. N.* (1983). Disorders of carbohydrate metabolism. In: Emery A. E. H., Rimoin D. L. (eds.), *Principles and practice of medical genetics*, Churchill Livingstone, Edinburgh etc., pp. 1267-1285.
 1245. *Niebuhr E.* (1974). Triploidy in man, *Hum. Genet.*, 21, 103-125.
 1246. *Nienhuis A. W.* (1978). Mapping the human genome, *N. Engl. J. Med.*, 299, 195-196.
 1247. *Norum K. R.* (1978). Genetic and nongenetic hyperlipidemia and Western diet, *International Titisee Conference*, Titisee, 13-15 October 1977, *Hum. Genetic. [Supl. 1]*, 125-130.
 1248. *Ohno S.* (1976). A hormone-like action of H-Y antigen and gonadal development of XY/XX mosaic males and hermaphrodites, *Hum. Genet.*, 35, 21-25.
 1249. *Ohno S.* (1976). Major regulatory genes for mammalian development, *Cell*, 7, 315-321.
 1250. *Omenn O. S., Motulsky A. G.* (1978). "Ecogenetics": genetic variation in susceptibility to environmental agents. In: Cohen B. H., Lilienfeld A. M., Huang P. C. (eds.), *Genetic issues in public health and medicine*, pp. 83-111, Thomas, Springfield.
 1252. *Orkin S. H., Alter B. P., Italy C., Mahoney M. J., Lasarus H., Hobbins J. C., Nathan D. G.* (1978). Application of endonuclease mapping to the analysis and prenatal diagnosis of thalassemias caused by globin-gene deletion, *N. Engl. J. Med.*, 299, 166-172.
 1253. *Orkin S. H., Kazazian H. H. Jr.* (1984). The mutation and polymorphism of the human β -globin gene and its surrounding area, *Ann. Rev. Genet.*, 18, 131-171.
 1254. *Orkin S. H., Markham A. F., Kazazian H. H.* (1983). Direct detection of the common Mediterranean thalassemia gene with synthetic DNA probes. An alternative approach for prenatal diagnosis, *J. Clin. Invest.*, 71, 775.
 1255. *Ortigoza-Ferado J., Richter R. J., Hornung S. K., Motulsky A. G., Furlong C. E.* (1984). Paraoxonase hydrolysis in human serum mediated by a genetically variable arylesterase and albumin, *Am. J. Hum. Genet.*, 36, 295-305.
 1256. *Osborne W. R. A., Chen S. H., Giblett E. R., Biggar W. D., Ammann A. J., Scott C. R.* (1977). Purine nucleoside phosphorylase deficiency: evidence for molecular heterogeneity in two families with enzyme deficient members, *J. Clin. Invest.*, 60, 741-746.
 1257. *Ottolenghi S., Comi P., Giglioni B., Tolstoshev P., Lanyon W. G., Mitchell G. J., Williamson R., Russo G., Musumeci S., Schiliro G., Tsistrakis G. A., Carache S., Wood W. G., Clegg J. B., Weatherall D. J.* (1976). $\delta\beta$ thalassemia is due to a gene deletion, *Cell*, 9, 71.
 1258. *Ottolenghi S. V., Inaba T., Kalow W.* (1983). Inhibition of sparteine oxidation in human liver by tricyclic antidepressants and other drugs, *Life Sciences*, 32, 795-800.
 1259. *Paigen B., Gurtoo H. G., Minowada J. et al.* (1977). Questionable relation of aryl hydrocarbon hydroxylase to lung-cancer risk, *N. Engl. J. Med.*, 297, 346-350.
 1260. *Pauling L., Itano H. A., Singer S. J., Wells I. C.* (1949). Sickle cell anemia: a molecular disease, *Science*, 110, 543.
 1261. *Pearl E. R., Vogler L. B., Okos A. J., Crist W. M., Lavatol A. R. H., Cooper M. D.* (1979). B-lymphocyte precursors in human bone marrow: an analysis of normal individuals and patients with antibody deficiency states, *J. Immunol.*, 120, 1169-1175.
 1262. *Penrose L. S.* (1935). Inheritance of phenylpyruvic anemia (Phenylketonuria), *Lancet*, II, 192-194.
 1263. *Penrose L. S., Quastel J. H.* (1937). Metabolic studies in phenylketonuria, *Biochem. J.*, 31, 266-271.
 1264. *Percy A. K.* (1983). The gangliosidoses and related lipid storage diseases. In: Emery A. E. H., Rimoin D. L. (eds.), *Principles and practice of medical genetics*, Vol. 2, Churchill Livingstone, Edinburgh etc., pp. 1366-1388.
 1265. *Perutz M. F.* (1976). Structure and mechanism of haemoglobin, *Brit. Med. Bull.*, 32, 195-208.
 1266. *Palmar S. H., Stern R. C., Schwartz A. L., Wetzler E. M., Chase P. A., Hirschhorn R.* (1976). Enzyme replacement therapy for adenosine deaminase deficiency and severe combined immunodeficiency, *N. Engl. J. Med.*, 295, 1337-1343.
 1267. *Palmar S. H., Wetzler E. M., Stern R. C., Martin D. W. Jr.* (1978). Evidence for the role of ribonucleotide reductase inhibition in adenosine deaminase deficiency, *Pediatr. Res.*
 1268. *Price Evans D. A.* (1984). Survey of the human acetylase polymorphism in spontaneous disorders, *J. Med. Genet.*, 21, 243-253.
 1269. *Prins H. K., Oort M., Loos J. A. Zürcher C., Beckers T.* (1966). Congenital nonspherocytic hemolytic anemia associated with glutathione deficiency of the erythrocytes, *Blood*, 27, 145.
 1270. *Propping P.* (1978). Pharmacogenetics *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.*, 83, 124-173.
 1271. *Propping P.* (1984). Genetic aspects of neurotoxicity. In: Blum K., Manzo L. (eds.), *Neurotoxicology*, Marcel Dekker Inc., New York, pp. 203-218.
 1272. *Proudfoot N. J., Brownlee G. G.* (1976).

- Nucleotide sequences of globin messenger RNA, *Br. Med. Bull.*, 32, 251-256.
1273. Proudfoot N.J., Gil A., Maniatis T. (1982). The structure of the human zeta globin gene and a closely linked nearly identical pseudogene, *Cell*, 31, 553.
 1274. Pyke K. W., Dosch H.-M., Ipp M.M., Gelfand E. W. (1975). Demonstration of an intrathymic defect in a case of severe combined immunodeficiency disease, *N. Engl. J. Med.*, 295, 424-428.
 1276. Raghuram T.C., Koshakji R.P., Wilkinson G. R., Wood A. J. J. (1984). Polymorphic ability to metabolize propranolol alters 4-hydroxy propranolol levels but not beta-blockade, *Clin. Pharmacol. Therapy*, 36, 51-56.
 1277. Ratnoff O.D. (1978). Hereditary disorders of hemostasis. In: Stanbury J. B., Wyngaarden J. B., Fredrickson D. S. (eds.), *The metabolic basis of inherited disease*, 4th ed., McGraw-Hill, New York, pp. 1755-1791.
 1278. Ratnoff O.D., Jones P.K. (1977). The laboratory diagnosis of the carrier state for classic hemophilia, *Ann. Intern. Med.*, 86, 521.
 1279. Reed T., Young R.S. (1982). Maternal effects in dermatoglyphics: Similarities from twin studies among palmar, plantar and fingertip variables, *Am. J. Hum. Genet.*, 34, 349-352.
 1280. Reidenberg M.M., Drayer D.E. (1978). Aromatic amines and hydrazines, drug acetylation, and lupus erythematosus, *International Titisee Conference*, Titisee, 13-15 October 1977, *Hum. Genet. [Suppl. 1]*, 57-64.
 1281. Ricco G., Mazza U., Turi R.M., Pich P.G., Camaschella C., Saglio G., Benini L.F. (1976). Significance of a new type of human fetal hemoglobin carrying a replacement isoleucine-threonine at position 74 (E19) of the γ chain, *Hum. Genet.*, 32, 305-313.
 1282. Romeo G. (1977). Analytical review, Enzymatic defects of hereditary porphyrias: an explanation of dominance at the molecular level, *Hum. Genet.*, 39, 261-276.
 1283. Ron H.D., Mulz D. (1983). Duchenne's muscular dystrophy: Carrier detection by muscle ultrasound, *J. Genet. Hum.*, 31, 63-65.
 1284. Ruddy S., Austen K. F. (1978). Inherited abnormalities of the complement system, In: *The metabolic basis of inherited disease*, 4th ed., Stanbury J. B., Wyngaarden J. B., Fredrickson D. S. (eds.), McGraw-Hill, New York, pp. 1737-1754.
 1285. Sahi T. (1978). Intestinal lactase polymorphism and dairy foods, *International Titisee Conference*, Titisee, 13-15 October 1977, *Hum. Genet. [Suppl. 1]*, 115-124.
 1286. Sandhoff K., Christomanou H. (1979). Biochemistry and genetics of gangliosidoses, *Hum. Genet.*, 50, 107-143.
 1287. Scott C.R. (1983). Disorders of amino acid metabolism. In: Emery A. E. H., Rimoin D. L. (eds.), *Principles and Practice of Medical*
 - Prog. Med. Genet.*, 8, 243-299.
 1289. Scriver C.R. (1969). Treatment of inherited disease: Realized and potential, *Med. Clin. North Am.*, 53, 941-963.
 1290. Scriver C.R., Clow C.L. (1980). Phenylketonuria and other phenylalanine hydroxylase mutants in man, *Ann. Rev. Genet.*, 14, 179-202.
 1291. Scriver C.R., Mackenzie S., Clow C.L., Delvin E. (1972). Thiamine-responsive maple syrup urine disease, *Lancet*, 1, 310-312.
 1292. Sears D. A. (1978). The morbidity of sickle cell trait. A review of the literature, *Am. J. Med.*, 64, 1021-1036.
 1293. Seegmiller J. E. (1980). Disease of purine and pyrimidine metabolism. In: Bondy P. K., Rosenberg L. E. (eds.), *Metabolic control and disease*, 8th ed., W. B. Saunders Cop., Philadelphia, pp. 777-937.
 1294. Seegmiller J.E. (1983). Disorders of purine and pyrimidine metabolism. In: Emery A. E. H., Rimoin D. L. (eds.), *Principles and Practice of Medical Genetics*, Churchill Livingstone, Edinburgh etc., pp. 1286-1305.
 1295. Seegmiller J.E., Rosenbaum P.M., Kelly W.N. (1967). An enzyme defect associated with a sex-linked human neurological disorder and excessive purine synthesis, *Science*, 155, 1682.
 1296. Seidegaard J., Pero R.W. (1985). The hereditary transmission of high glutathione transferase activity towards trans-stilbene oxide in human mononuclear leukocytes, *Hum. Genet.*, 69, 66-68.
 1297. Semenza G. (1981). Intestinal oligo- and disaccharides. In: Rändle P.J., Steiner D. F., Whelan W. J. (eds.), *Carbohydrate metabolism and its disorders*, Vol. 3, Academic Press, London, pp. 425-479.
 1298. Serjeant G.R. (1974). The clinical features of sickle cell disease, *Clinical Studies. IV. North Holland*, Amsterdam.
 1299. Sibert J.R., Harper P.S., Thompson R.J. et al. (1979). Carrier detection in Duchenne muscular dystrophy. Evidence from a study of obligatory carrier and mothers of isolated cases, *Arch. Dis. Child*, 54, 534-537.
 1300. Simpson J.L. (1983). Disorders of gonads and internal reproductive ducts. In: Emery A. E. H., Rimoin D. L. (eds.), *Principles and practice of medical genetics*, Churchill Livingstone, Edinburgh, pp. 1227-1240.
 1301. Siniscalco M. (1979). Approaches to Human Linkage. *Progress in Medical Genetics*, NS Vol. 3, Saunders, Philadelphia, pp. 221-307.
 1302. Singh R.P., Can D.H. (1967). Anatomic findings in human abortions of known chromosomal constitution, *Obstet. Gynecol.*, 29, 806.
 1303. Sinnot E. W., Dunn L. C., Dobzhansky T. (1958). *Principles of genetics*, 5th ed., McGraw-Hill, New York.
 1304. Slighton J.L., Blechl A.E., Smithies O. (1980). Human fetal G-gamma- and A-gamma-globulin genes: complete nucleotide sequences suggest that DNA can be exchanged in these duplicated genes, *Cell*

1305. Sloan T. P., Mahgoub A., Lancaster R., Idle J.R., Smith R. L. (1978). Polymorphism of carbon oxidation of drugs and clinical implications, *Br. Med. J.*, 2, 655-657.
1306. Sly W.S., Achard D. T., Kaplan A. (1977). Correction of enzyme deficient fibroblasts: Evidence for a new type of pinocytosis receptor which mediates uptake of lysosomal enzymes, (Abstract) *Clin. Res.*, 25, 471A.
1307. Smithies O. (1955). Grouped variations in the occurrence of new protein components in normal human serum, *Nature*, 175, 307-308.
1308. Smithies O. (1955). Zone electrophoresis in starch gels: Group variations in the serum proteins of normal human adults, *Biochem. J.*, 61, 629-641.
1309. Spencer N., Hopkinson D.A., Harris H. (1968). Adenosine deaminase polymorphism in man, *Ann. Hum. Genet.*, 32, 9-14.
1310. Sperling O., Boer P., Eilam G., de Vries A. (1972). Evidence for molecular alteration of erythrocyte hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase in a gouty family with partial deficiency of the enzyme, *Rev. Eur. Etudes Clin. Biol.*, 17, 72-75.
1311. Spielberg S.P., Gordon G.B., Blake D.A., Goldstein D. A., Herlong H.F. (1981). Predisposition to phenytoin hepatotoxicity assessed in vitro, *N. Engl. J. Med.*, 305, 722-727.
1312. Spranger J. (1972). The systemic mucopolysaccharidoses, *Ergeb. Inn. Med. Kinderheilk [NF]*, 32, 165.
1313. Spranger J. (1983). The mucopolysaccharidoses. In: Emery A. E. H., Rimoin D. L. (eds.), *Principles and Practice of Medical Genetics*, Churchill Livingstone, Edinburgh, pp. 1339-1347.
1314. Spritz R. A., DeRiel J.K., Forget B. G., Weissman S.M. (1980). Complete nucleotide sequence of the human delta-globin gene, *Cell*, 21, 639-646.
1315. Suskind S.R., Yanofsky C., Bonner D.M. (1955). Allelic strains of *Neurospora* lacking tryptophan synthetase: A preliminary immunochemical characterization, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 41 577
1316. Swift M., Chase Ch. (1979). Cancer in families with Xeroderma pigmentosum, *J. Natl. Cancer Inst.*, 62, 1415-1421.
1317. Schmid C., Deininger P.L. (1975). Sequence organization of the human genome, *Cell*, 6, 345-358.
1318. Schnyder U. W. (1976). Hereditäre Epidermolysen: Klassifikation, Erbprognose und Therapie, *Fortschr. Prakt. Dermatol.*, 8, 1-8.
1319. Schroeder W.A., Huisman T.H.J. (1978). Human gamma chains: structural features. In: Stamatoyanopoulos G., Nienhuis A. (eds.), *Cellular and molecular regulation of hemoglobin switching*, Grane and Stratton, New York, pp. 29-45.
1320. Stamatoyanopoulos G. (1972). The molecular basis of hemoglobin disease, *Ann. Rev. Genet.*, 6, 47.
1321. Stamatoyanopoulos G., Nienhuis A. W. (eds.) (1985). *Experimental Approaches for the Study of Hemoglobin Switching*, Alan. R. Liss, New York.
1322. Steinheider G., Melderis H., Ostertag W. (1975). Embryonic ϵ chains of mice and rabbits, *Nature*, 275, 714-716.
1323. Stokes P. L., Asquith P., Cooke W.T. (1973). Genetics of coeliac disease, *Clin. Gastroenterol.*, 2, 547-556.
1324. Studencki A.B., Conner B.J., Imprim C.C., Teplitz R.L., Wallace R.B. (1985). Discrimination among the human β^A , β^S and β^C -globin genes using allelespecific oligonucleotide hybridization probes, *Am. J. Hum. Genet.*, 37, 42-51.
- 1324a. Takizawa T., Huang I.-Y., Ikuta T., Yoshida A. (1986). Human glucose-6-phosphate dehydrogenase: primary structure and cDNA cloning, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, in press.
1325. Taliaferro W.H., Huck J. G. (1923). The inheritance of sickle cell anaemia in man, *Genetics*, 8, 594.
1326. Tang B.K., Grant D.M., Kalow W. (1983). Isolation and identification of 5-acetylamin-6-formylamino-3-methyluracil as a major metabolite of caffeine in man, *Drug Metab. Dispos.*, 11, 218-220.
1327. Tarni S., Kono N., Nasu T., Nishikawa M. (1969). Enzymatic basis for the coexistence of myopathy and hemolytic disease in inherited muscle phosphofructokinase deficiency, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 34, 77.
1328. Thalhammer O., Havelec L., Knoll E., Wehte E. (1977). Intellectual level (I. Q.) in heterozygotes for phenylketonuria (PKU), *Hum. Genet.*, 38, 285-288
- 1328a. F/renn S.L., Wainscoat J.S., Lynch J.R., Weatherall D.J., Sampietro M., Fiorelli G. (1985). Direct detection of β^* 39 thalassaemic mutation with Mae 1, *Lancet*, 1, 1095.
1329. Tilghman S.M., Tiemeyer D.C., Seirman J.G., Peterlin B. M., Sullivan M., Maizel J. V., Leder P. (1978). Intervening sequence of DNA identified in the structural portion of a mouse β -globin gene, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 75, 725-729.
- 1329a. Tonegawa S. (1983). Somatic generation of antibody diversity, *Nature*, 302, 575-581.
1330. Toniolo D., Persico M.G., Battistuzzi G., Luzzatto L. (1984). Partial purification and characterization of the messenger RNA for human glucose-6-phosphate dehydrogenase, *Mol. Biol. Med.*, 2, 89-103.
1331. Udenfriend S., Cooper J.R. (1952). The enzymatic conversion of phenylalanine to tyrosine, *J. Biol. Chem.*, 194, 503.
1332. Utermann G., Langenbeck U., Beisiegel U., Weber W. (1980). Genetics of the apolipoprotein E system in man, *Amer. J. Hum. Genet.*, 31, 339-347.
1333. Valentine W. N., Fink K., Paglia D.E., Harris S. R., Adams W. S. (1974). Hereditary hemolytic anemia with human erythrocyte pyrimidine S' nucleotidase deficiency, *J. Clin. Invest.*, 54, 866-879.

034. Valentine W. N., Paglia D.E., Tartaglia A.P., Gilsanz F. (1977). Hereditary hemolytic anemia with increased adenosine triphosphate, *Science*, 195, 783-784.
1335. Vesell E. S. (1973). Advances in pharmacogenetics. In: *Prog. Med. Genet.*, 9, 291-367.
1336. Vischer T. L. (1983). Pharmacogenetics in therapy with gold and other slow-acting antirheumatic drugs, *Rheumatology*, 8, 220-228.
1337. Vogel F. (1959). Moderne Probleme der Humangenetik, *Ergeb. Inn. Med. Kinderheilk*, 12, 52-125.
1338. Vogel F. (1964). Eine vorläufige Abschätzung der Anzahl menschlicher Gene, *Z. Mensch. Vererbungs-Konstitutionslehre*, 37, 291-299.
1339. Vogel F. (1964). Preliminary estimate of the number of human genes, *Nature*, 201, 847.
1340. Vogel F. (1984). Relevant deviations in heterozygotes of autosomal-recessive diseases, *Clin. Genet.*, 25, 381-415.
1341. Wachtel S.S. (1977). H-Y antigen and the genetics of sex determination, *Science*, 198, 797-799.
1342. Wachtel S. (ed.) (1981). Errors of sex determination (Proc. of the Kroc. Foundation Conf), *Hum. Genet.*, 58, 1-127.
1343. Wachtel S. S., Ohno S., Loo G. C., Boyse E. A. (1975). Possible role of H-Y antigen in primary sex determination, *Nature*, 257, 235-236.
1344. Wainscoat J. S., Thein S. L., Higgs D. R., Bell J. L., Weatherall D. J., Al-Awamy B. H., Serjeant G.R. (1985). A genetic marker for elevated levels of haemoglobin F in homozygous sickle cell disease, *Br. J. Haematol.*, 60, 261-268.
1345. Weinwright B.J. (et al.) (1985). Localization of cystic fibrosis locus of human chromosome 7cen-p22, *Nature*, 318, 384-385.
1346. Waller H.D., Benöhr A. Chr. (1976). Enzymdefekte in Glykolyse und Nucleotidstoffwechsel roter Blutzellen bei nichtspherocytären hämolytischen Anämien, *Klin. Wochenschr.*, 54, 803-850.
1347. Wang T., Roden D. M., Wolfenden H. T., Woolsey R.L., Wood A.J.J., Wilkinson G.R. (1984). Influence of genetic polymorphism on the metabolism and disposition of encainide in man, *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 228, 605-611.
1348. Weatherall D. J. (ed.) (1976). Hemoglobin: Structure, function and synthesis, *Br. Med. Bull.*, 32, (3) 193-287.
1349. Weatherall D.J., Clegg J.B. (1976). Molecular genetics of human hemoglobin, *Ann. Rev. Genet.*, 10, 157-178.
1350. Weatherall D. J., Clegg J.B. (1981). The thalassemia syndromes, 3rd ed., Blackwell, Oxford.
1351. Weatherall D. J., Wainscoat J. S., Thein S. L., Old J. M., Wood W. G., Higgs D. R., Clegg J. B. (1985). Genetic and molecular analysis of mild forms of homozygous β -thalassemia, *Ann. NY Acad. Sci.*, 445, 68-80.
1352. Weatherall D.J., Wood W.G., Jones R.W., Clegg J.B. (1985). The developmental genetics of human hemoglobin. In: *Experimental Approaches for the Study of Hemoglobin Switching*, Stamatoyannopoulos G., Nienhuis A. W. (eds.), Alan R. Liss, New York, pp. 3-25.
1353. Wedlund P.J., Aslanian W.S., McAllister C.B., Wilkinson G. R., Branch R. A. (1984). Mephenytoin hydroxylation deficiency in Caucasians: frequency of a new oxidative drug metabolism polymorphism, *Clin. Pharmacol. Therap.*, 36, 773-780.
1354. Weinshilboum R.M., Sladek S.L. (1980). Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity, *Am. J. Hum. Genet.*, 32, 651-662.
1355. White J.M. (1974). The unstable hemoglobin disorders, *Clin. Haematol.*, 3, 333-356.
1356. White J.M. (1976). The unstable hemoglobins, *Br. Med. Bull.*, 32, 219-222.
1357. White J.M., Dacie J.V. (1971). The unstable hemoglobins-molecular and clinical features, *Prog. Hematol.*, 7, 69-109.
- 1357a. Wjci R. et al (1985). A closely linked genetic marker for cystic fibrosis, *Nature*, 318, 382-384.
1358. Wieacker P., Davies K., Pearson P., Ropers H. H. (1983). Carrier detection in Duchenne muscular dystrophy by use of cloned DNA sequences, *Lancet*, 1, 1325-1326.
1359. Wilkins L. (1950). The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence, Thomas, Springfield.
1360. Williamson R. (1976). Direct measurement of the number of globin genes, *Br. Med. Bull.*, 32, 246-250.
1361. Wilson J.M., Young A.B., Kelley W.N. (1983). Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency, *N. Engl. Med.*, 309, 900-910.
1362. Wolf U., Engel W. (1972). Gene activation during early development of mammals, *Hum. Genet.*, 15, 99-118.
1363. Wolfe L.C., John K.M., Falcone J.C., Byrne A.M., Lux S.E. (1982). A genetic defect in the binding of protein 4.1 to spectrin in a kindred with hereditary spherocytosis, *N. Engl. J. Med.*, 307, 1367-1374.
- 1363a. Woo S.L.C., Guttler F., Ledley F.D., Lidsky A. S., Kwok S.C.M., DiMla A.G., Robson K. J. H. (1985). The human phenylalanine hydroxylase gene. In: (K. Berg, ed.) *Medical genetics Past, present, future*, New York, A. R. Liss, pp. 123-135.
1364. Wood W.G., Clegg J.B., Weatherall D. J. (1977). Developmental biology of human hemoglobins. In: *Progress in hematology*, Brown E. B. (ed.), Vol. X, Grune and Stratton, New York, pp. 43-90.
1365. Worthy T.E., Grobner W., Kelley W.N. (1974). Hereditary orotic aciduria: Evidence for a

- structural gene mutation, Proc. Natl. Acad. Sei. USA, 71, 3031-3035.
1366. Yoshida A. (1968). Subunit structure of human glucose-6-phosphate dehydrogenase, Biochem. Genet, 2, 237.
 1367. Yoshida A. (1982). Molecular basis of difference in alcohol metabolism between Orientals and Caucasians, Jpn. Hum. Genet, 27, 55-70.
 1368. Yoshida A., Beutler E. (1983). G-6-PD variants: another up-date, Ann. Hum. Genet, 47, 2538.
 1369. Van Zeeland A.A., Van Diggelen M.C.E., Simons J. W.I. M. (1972). The role of metabolic cooperation in selection of hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase (HGPRT) deficient mutants from diploid mammalian cell strains, Mutation Res., 14, 355-363.
 1370. Zenzes M. T., Wolf U., Günther E., Engel W. (1978). Studies of the function of H-Y antigen: dissociation and reorganization experiments on rat gonadal tissue, Cytogenet Cell Genet, 20, 365-372.
 1371. Zimmermann U., Riemann F., Pilwat G. (1976). Enzyme loading of electrically homogeneous human red blood cell ghosts by dielectric breakdown, Biochim. Biophys. Acta, 436, 460-474.
- ### Литература к главе 5
1372. Abrahamson S., Bender M.A., Conger A.D., Wolff S. (1973). Uniformity of radiation induced mutation rates among different species, Nature, 245, 460-462.
 1373. Altland K., Kaempfer M., Forssbohm M., Werner W. (1982). Monitoring for changing mutation rates using blood samples submitted for PKU screening. In: Human Genetics, Part A, The unfolding genome, A Liss, New York, pp. 277-287.
 1374. Ames B.N., McCann J., Yamasaki E. (1975). Methods for detecting carcinogens and mutagens with the Salmonella/mammalian microsome mutagenicity test, Mutation Res., 31, 347-364.
 1375. Anonymous (1982). Identifying and estimating the genetic impact of chemical environmental mutagens. The National Academy Press, Washington.
 1376. Anonymous (1983). International Commission for Protection against environmental mutagens and carcinogens, Committee 4 report, Mutation Res., 115, 255-291.
 1377. Anonymous (1982). Ionizing radiation: Sources and biological effects, United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, United Nations, New York.
 1378. Atwood K. C., Scheinberg S. L. (1958). Somatic variation in human erythrocyte antigens, Sympos. Genet. Approches on Somatic Cell Variation, Gatlinburg, April 2-5, 1958, J. of Cellular and Comparative Physiology, Vol. 52, Suppl. 1, pp. 97-123.
 1379. Auerbach C., Robson J.M. (1946). Chemical production of mutations, Nature, 157, 302.
 1380. Balaban G., Gilbert F., Nichols W., Modems A. T., Shields J. (1982). Abnormalities of chromosome No. 13 in retinoblastomas from individuals with normal constitutional karyotype, Cancer Genet. Cytogenet, 6, 213-221.
 1381. Barcinski M.A., Abreu M.C., de Almeida J. C. C., Naya J. M., Fonseca L. G., Castro L. E. (1975). Cytogenetic investigation in a Brazilian population living in an area of high natural radioactivity, Am. J. Hum. Genet, 27, 802-806.
 1382. Barker D., Schafer M., White R. (1984). Restriction sites containing CpG show a higher frequency of polymorphism in human DNA, Cell, 36, 131-138.
 1383. Barthelmess A. (1956). Mutagene Arzneimittel, Arzneimittelforsch, 6, 157.
 1384. Barthelmess A. (1970). Mutagenic substances in the human environment. In: Vogel F., Röhrborn G. (eds.), Chemical mutagenesis in mammals and man, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, pp. 69-147.
 1385. Barthelmess A. (1973). Erbgefahren im Zivilisationsmilieu, Goldmann, München.
 1386. Bartsch H.D. (1970). Virus-induced chromosome alterations in mammals and man. In: Vogel F., Röhrborn G. (eds.), Chemical Mutagenesis in Mammals and Man, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, pp. 420-432.
 - 1386a. Basler A., Buselmaier D., Röhrborn G. (1976). Elimination of spontaneous and chemically induced chromosome aberrations in mice during early embryogenesis, Hum. Genet, 33, 121-130.
 1387. Bauchinger M. (1968). Chromosomenaberrationen und ihre zeitliche Veränderungen nach Radium-Röntgentherapie gynäkologischer Tumoren, Strahlentherapie, 135, 553-564.
 1388. Behnke H., Holtermann W. (1961). Häufigkeit, Vererbung und klinische Ausprägung der Aniridie in Schleswig-Holstein, Proceedings of the 2nd International Congress, Roma, pp. 1879-1883.
 1389. Benedict W.F., Murphree A.L., Banerjee A., Spina C.A., Sparkes M. C., Sparkes R.S. (1983). Patient with 13 chromosome deletion: Evidence that the retinoblastoma gene is a recessive cancer gene, Science, 219, 973-975.
 1390. Benzer S. (1957). The elementary units of heredity. In: McElroy W., Glass B. (eds.), The chemical basis of the heredity, pp. 70-93, Johns Hopkins University press, Baltimore.
 1391. Berendes U. (1974). Multiple tumors of the skin: Clinical, histopathological, and genetic features, Hum. Genet, 22, 181-210.
 1392. Berg K. (ed.) (1979). Genetic damage in man caused by environmental agents, Academic Press, New York, etc.
 1393. Bizzozero O.J., Johnson K. G., Ciocco A. (1966). Radiation-related leukemia in Hiroshima and Nagasaki, 1946-1964, New Engl. J. Med., 274, 1095.
 1394. Blank C. (1960). Apert's syndrome (A type of

- acrocephalosyndactyly), Observations on a British series of 39 cases, *Ann. Hum. Genet.*, 24, 151-164.
1395. Bloom A. B. (1972). Induced chromosome aberrations in man, *Adv. Hum. Genet.*, 3, 99-172.
 1396. Bochkov N.P., Lopukhm Y.M., Kulshov N.P., Kovalchuk L.V. (1974). Cytogenetic study of patients with ataxia-teleangiectasia, *Hum. Genet.*, 24, 115-128.
 1397. Bora K. G., Douglas G. R., Nestmann E. R. (eds.), (1982). Chemical mutagenesis, human population monitoring and genetic risk assessment, *Progr. in Mut. Res.*, Vol. 3, Elsevier, Amsterdam.
 1398. Borberg A. (1951). Clinical and genetic Investigations into tuberous sclerosis and Recklinghausen's neurofibromatosis, Munksgaard, Copenhagen.
 1399. Boue A., Boue J. (1973). Etudes chromosomiques et anatomiques des grosseuses suivant l'arrêt de contraceptifs stéroïdes, *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* (Paris), 2, 141-154.
 1400. Brewen J. G., Luippold H.E. (1971). Radiation-induced human chromosome aberrations. In vitro dose-rate studies, *Mutat. Res.*, 12, 305-314.
 1401. Brewen J. G., Preston R. J. (1974). Cytogenetic effects of environmental mutagens in mammalian cells and the extrapolation to man, *Mutat. Res.*, 26, 297-305.
 1402. Briard-Guillemot M. L., Bonaiti-Pellié C., Feingold T., Frézal T. (1974). Etude génétique de rétinoblastome, *Hum. Genet.*, 24, 271.
 1403. Brook J.D., Gosden R.G., Chandley A.C. (1984). Maternal ageing and aneuploid embryo evidence from the mouse that biological and not chronological age is important influence, *Hum. Genet.*, 66, 41-45.
 1404. Bucher K., Ioanescu V., Hansen J. (1980). Frequency of new mutants among boys with Duchenne muscular dystrophy, *Am. J. Med. Genet.*, 7, 27-34.
 1405. Bunday S. (1981). A genetic study of Duchenne muscular dystrophy in the West Midlands, *J. of Med. Genet.*, 18, 1-7.
 1406. Bunday S. (1982). Clinical evidence for heterogeneity in myotonic dystrophy, *J. Med. Genet.*, 19, 341-348.
 1407. Burhorn D. (1970). Klinisch-genetische Analyse des von Hippel-Lindau-Syndroms, ausgehend von Patienten mit Angiomas retinae, MD Dissertation University of Heidelberg.
 1408. Burnet M. (1974). The biology of cancer. In: Chromosomes and cancer German. J. (ed.), Wiley and Sons, New York, London, Sidney, Toronto.
 1409. Burnet F.M. (1974). Intrinsic mutagenesis: A genetic approach to ageing, Wiley and Sons, New York.
 1410. Carothers A. D., Collyer S., DeMey R., Johnston I. (1984). An aetiological study of 290 XXY males, with special reference to the role of paternal age, *Hum. Genet.*, 68, 248-253.
 - contraceptives, *Lancet*, II, 830-831.
 1412. Carter C. O. (1977). Monogenic disorders, *J. Med. Genet.*, 14, 316-320.
 1413. Caskey C. T., Nussbaum R. L., Cohan L. C., Pollack L. (1980). Sporadic occurrence of Duchenne muscular dystrophy. Evidence for a new mutation, *Clin. Genet.*, 18, 329-341.
 1414. Cavenee W.K., Dryja T.P., Phillips R. A., Benedict W.F., Godbout R., Gallic B.L., Murphree A.L., Strong L. C., White R.L. (1983). Expression of recessive alleles by chromosomal mechanisms in retinoblastoma, *Nature*, 305, 779-784.
 1416. Chen Deqing et al. (1982). Cytogenetic investigation in a population living in the high background radiation area, *Chin. J. of Radiology Med. and Protection*, 2, 61-63.
 1417. Childs J.D. (1981). The effect of a change in mutation rate on the incidence of dominant and X-linked recessive disorders in man, *Mutation Res.*, 83, 145-158.
 1418. Chu E.H.Y., Powell S.S. (1976). Selective systems in somatic cell genetics, *Adv. Hum. Genet.*, 7, 189-258.
 1419. Clarke A. M. (1967). Caffeine- and amino acid-effects upon try⁺ revertant yield in UV-irradiated hor⁺ and hor⁻ mutants of *E. coli* B/r, *Mol. Gen. Genet.*, 99, 97-108.
 1420. Cleaver J.E. (1972). Xeroderma pigmentosum. Variants with normal DNA repair and normal sensitivity to ultraviolet light, *J. Invest. Dermatol.*, 58, 124-128.
 1421. Cleaver J. E., Bootsma D. (1975). Xeroderma pigmentosum: Biochemical and genetic characteristics, *Ann. Rev. Genet.*, 9, 19-38.
 1422. Conen P. E., Lansky G. S. (1961). Chromosome damage during nitrogen mustard therapy, *Br. Med. J.*, I, 1055-1057.
 1423. Croce C. C. (1985). Chromosomal translocations, oncogenes, and B-cell tumors, *Hosp. Pract.*, 20, 41-48.
 1424. Croce C.M., Klein G. (1985). Chromosome translocations and human cancer, *Sci. Am.*, 252, 54-60.
 1425. Crow J. F. (1983). Chemical mutagen testing: A committee report, *Environmental Mutagenesis*, 5, 255-261.
 1426. Crowe F.W., Schult W.J., Neel J.V. (1956). A clinical, pathological, and genetic study of multiple neurofibromatosis, Thomas, Springfield.
 1427. Cui Yanwei (1982). Heredity diseases and congenital malformation survey in high background radiation area, *Chinese J. of Radiol. Med and Protection*, 2, 55-57.
 1428. Curtis D. (1974). Acrocentric association in Mongol populations, *Hum. Genet.*, 22, 17-22.
 1429. Danforth G.H. (1921). The frequency of mutation and the incidence of hereditary traits in man. *Eugenics, genetics and the family*, Scientific Papers of the 2nd International Congress of Eugenics, Vol. I, New York, pp. 120-128.
 1430. Danieli G.A., Barbujani G. (1984). Duchenne muscular dystrophy. Frequency of sporadic cases, *Hum. Genet.*, 67, 252-256.

1431. Danieli G. A., Mostacciuolo M.L., Pilotto G., Angelini C., Bonfante A. (1980). Duchenne muscular dystrophy. Data from family studies, Hum. Genet, 54, 63-68.
1432. Davie A.M., Emery A.E.H. (1978). Estimation of proportion of new mutants among cases of Duchenne muscular dystrophy, J. Med. Genet., 15, 339-345.
1433. Davies K. E., Harper K., Bonthron D., Krumlauf R., Polkey A., Pembrey M.W., Williamson R. (1984). Use of a chromosome 21 cloned DNA probe for the analysis of nondisjunction in Down Syndrome, Hum. Genet, 66, 54-56.
1434. DeGroot L.J., Paloyan E. (1973). Thyroid carcinoma and radiation. A Chicago endemic, J. Am. Med. Assoc., 225, 487-491.
1435. Demerec M. (1937). Frequency of spontaneous mutations in certain stocks of *Drosophila melanogaster*, Genetics, 22, 469.
1436. Deng Shaozhuang et al. (1982). Birth survey in high background radiation area, Chin. J. Radiol. Med. Protection, 2, 60.
1437. Deuel T.F., Huang J. S. (1984). Roles of growth factor activities in oncogenesis, Blood, 64, 951-958.
1438. Dhadial R.K Machim A.M., Tait S.M. (1970). Chromosomal anomalies in spontaneously aborted human fetuses, Lancet, II, 20-21.
1439. Drake J. W. (ed.) (1973). Proceedings of an International Workshop on the Genetic Control of Mutation, Genetics [Suppl.], 73.
- 1439a. Duckworth-Rysiecki G., Cornish K., Clarke C.A., Buchwald M. (1985). Identification of two complementation groups in Fanconi anemia, Somatic Cell and Mol. Genet, 11, 35-41.
1440. Ehling U.H. (1982). Risk estimate based on germ cell mutations in mice. In: Sugimura T., Kondo S., Takebe H. (eds.), Environmental mutagens and carcinogens, Proc. 3rd Intern. Conf. on Environmental Mutagens, Univ. of Tokyo Press. Tokyo and A. Liss, New York, pp. 709-719.
1441. Ek J. (1959). Thyroid function in mothers of mongoloid infants, Acta Paediatr., 48, 33-42.
1442. Epstein C. J., Martin G. M., Schultz A. L., Motulsky A. G. (1966). Werner's syndrome: A review of its symptomatology. Natural history, pathological features, genetics and relationship to the natural aging process, Medicine, 45, 177-221.
1443. Erickson J.D. (1979). Paternal age and Down syndrome, Amer. J. Hum. Genet, 31, 489-497.
1444. Erickson J.D., Bjerkedal T. (1981). Down syndrome associated with father's age in Norway, J. of Med. Genet, 18, 22 -28.
1445. Evans J. A., Hunter A. G. W., Hamerton J. L. (1978). Down syndrome and recent geographic trends in Manitoba, J. Med. Genet, 15, 4347.
1446. Ferguson-Smith M.A., Handmaker S.D. (1961). Observations on the satellited human chromosomes, Lancet, I, 638-640.
1447. Fialkow P.J. (1967). Autoantibodies and chromosomal aberration, Lancet, I, 1106.
1448. Fialkow P.J. (1967). Thyroid antibodies, Down's syndrome and maternal age, Nature, 214, 1253-1254.
1449. Fialkow P.J. (1977). Clonal origin and stem cell evolution of human tumors. In: Genetics of Human Cancer, Mulvihill J. J., Miller R. W., Fraumeni J. F. Jr (eds.), Raven, New York, pp. 439-453.
1450. Fischer E., Thielmann H. W., Neundörfer B., Rentsch F.J., Edler L., Jung E.G. (1982). Xeroderma pigmentosum patients from Germany: Clinical symptoms and DNA repair characteristics, Arch. Dermatol. Res., 274, 229-247.
1451. Fitzgerald P. H., Stewart J., Suckling R. D. (1983). Retinoblastoma mutation rate in New Zealand and support for the two-hit model, Hum. Genet, 64, 128-130.
1452. Ford C.E. (1970). Cytogenetics and sex determination in man and mammals, J. Biosoc. Sei. [Suppl.], 2, 7-30.
1453. Ford C.E., Evans E. P., Searle A.G. (1978). Failure of irradiation to induce Robertsonian translocations in germ cells of male mice. In: Conference on Mutations: Their origin, nature and potential relevance to genetic risk in man, Jahreskonferenz 1977, Zentrallaboratorium für Mutagenitätsprüfungen, H. Boldt Verlag, Boppard, pp. 102-108.
1454. Ford C. E., Searle A. G., Evans E. P., West B. J. (1969). Differential transmission of translocations induced in spermatogonia of mice by X-irradiation, Cytogenetics, 8, 447-470.
1455. Francke U., Benirschke K., Jones O. W. (1975). Prenatal diagnosis of trisomy 9, Hum. Genet, 29, 243-250.
1456. Francke U., Felsenstein J., Gartier S. M., Migeon B. R., Dancis J., Seegmiller J. E., Bakay F., Nyhan W.L. (1976). The occurrence of new mutants in the X-linked recessive LeschNyhan disease, Am. J. Hum. Genet, 28, 123-137.
1457. Freese E. (1963). Molecular mechanism of mutations. In: Molecular genetics, Taylor J.H. (ed.), Plenum, New York, pp. 207-269.
1458. Freese E. (1971). Molecular mechanisms of mutations. In: Chemical mutagens, Hollaender A. (ed.), Vol. 1, Plenum, New York, pp. 1-56.
1459. Fulder S.J., Holliday R. (1975). A rapid rise in cell variants during the senescence of populations of human fibroblasts, Cell, 6, 67-73.
1460. Gardner R.J.M. (1977). A new estimate of the achondroplasia mutation rate, Clin. Genet, 11, 31-38.
1461. Gebhardt E. (1974). Antimutagens, Data and problems (review), Hum. Genet., 24, 1-32.
1462. Gebhart E. (1981). Sister chromatid exchange (SCE) and structural chromosome aberration in mutagenicity testing, Hum. Genet., 58, 235-254.
1463. Geissler E., Theile M. (1983). Virus-induced gene mutations of eukaryotic cells, Hum. Genet, 63, 1-12.
1464. German J. (ed.). (1983). Chromosome mutation and neoplasia, AR Liss, New York.

1465. German J. (1983). Neoplasia and chromosome-breakage syndromes. In: Chromosome mutation and neoplasia, German J. (ed.), AR Liss, New York, pp. 97-134.
1466. German J., Bloom D., Archibald R. (1965). Chromosome breakage in a rare and probably genetically determined syndrome of man, Science, **148**, 506-507.
1467. Gilbert F. (1983). Retinoblastoma and recessive alleles in tumorigenesis, Nature, **305**, 761-762.
1468. Glatt H., Oesch F. (1984). Variations in epoxide hydrolase activities in human liver and blood. In: C. H. S. Banbury Report 16, Genetic Variability in Responses to Chemical Exposure, Omenn G.S., Gelboin H.V. (eds.), Cold Spring Harbor Laboratory, pp. 189-201.
1469. Gropp A., Platz G. (1967). Chromosome breakage and blastic transformation of lymphocytes in ataxiateleangiectasia, Hum. Genet, **5**, 77-79.
1470. Grüneberg H. (1970). Das Problem der Mutationsbelastung. In: Genetic and Gesellschaft Wendt G. G. (ed.), Wissenschaftliche Verlagsanstalt, Stuttgart, pp. 72-77.
1471. Günther M., Penrose L.S. (1935). The genetics of epiloia, J. Genet., **34**, 413-430.
1472. Haldane J.B.S. (1935). The rate of spontaneous mutation of a human gene, J. Genet., **31**, 317-326.
1473. Haldane J. B. S. (1939). The spread of harmful autosomal recessive genes in human populations, Ann. Eugen, **9**, 232-237.
1474. Haldane J.B.S. (1947). The mutation rate of the gene for hemophilia, and its segregation ratio in males and females, Ann. Eugen, **13**, 262-271.
1475. Hansemann D. von (1890). Über asymmetrische Zellteilung in Epithelkrebsen und deren biologische Bedeutung, Virchow's Arch. Pathol. Anat, **119**, 299-326.
1476. Hansteen I.-L., Varslot K., Steen-Johnsen J., Langard S. (1982). Cytogenetic screening of a newborn population, Clin. Genet., **21**, 309-314.
1477. Harnden D. G. (1974). Ataxia teleangiectasia syndrome: Cytogenetic and cancer aspects. In: Chromosomes and cancer, German J. (ed.), Raven, New York, pp. 87-104.
1478. Harnden D.G. (1977). Cytogenetics of human neoplasia. In: Genetics of human cancer, Mulvihill J.J., Miller R.W., Fraumeni J.F. Jr. (eds.), Raven, New York, pp. 87-104.
1479. Harnden D. G. (1974). Viruses, chromosomes, and tumors: The interaction between viruses and chromosomes. In: German J. (ed.), Chromosomes and Cancer, J. Wiley and Sons, New York, pp. 151-190.
1480. Hassold T., Jacobs P., Kline J., Stein Z., Warburton D. (1981). Effect of maternal age on autosomal trisomies, Ann. Hum. Genet, **44**, 29-36.
1481. Hassold T.J., Jacobs P.A. (1984). Trisomy in man, Ann. Rev. Genet, **18**, 69-77.
- (1985). The effect of Mendelian disease on human health. II. Response to treatment Am. J. Med. Genet, **21**, 243-255.
1483. Hayflick L. (1965). The limited in vitro lifetime of diploid cell strains, Exp. Cell. Res., **37**, 614-636.
1484. Hayflick L., Moorhead P.S. (1961). The serial cultivation of human diploid cell strains, Exp. Cell Res., **25**, 585-621.
1485. Hecht F., Kaiser McCaw B. (1977). Chromosome instability syndromes. In: Genetics of human cancer, Mulvihill J. J., Miller R. W., Fraumeni J. F. (eds.), Raven, New York, pp. 105-123.
1486. Herrmann J. (1966). Der Einfluss des Zeugungsalters auf die Mutation zu Hämophilie A., Hum. Genet, **3**, 1-16.
1487. High Background Radiation Research Group, China (1980). Health survey in high background radiation area in China, Science, **209**, 877-880.
1488. Hirschhorn K. (1968). Cytogenetic alterations in leukemia. In: Perspectives in leukemia, Dameshek W., Dutcher R. M. (eds.), Grune and Stratton, New York, pp. 113-122.
1489. Hollaender A. (ed.) (1973). Chemical mutagens. Principles and methods for their detection, Plenum, New York, Vol. I/II 1971; Vol. III, 1973.
1490. Holliday R., Kirkwood T. B. L. (1981). Predictions of the somatic mutation and mortalisation theories of cellular ageing are contrary to experimental observations, J. Theor. Biol, **93**, 627-642.
1491. Hooke E.B. (1981). Unbalanced Robertsonian translocations associated with Down's syndrome or Patau's syndrome: Chromosome subtype, proportion inherited, mutation rates and sex ratio, Hum. Genet, **59**, 235-239.
1492. Hook E. B., Cross P. K. (1981). Temporal increase in the rate of Down syndrome livebirths to older mothers in New York State, J. Med. Genet, **18**, 29-30.
1493. Hooke E.B., Cross P. K. (1982). Paternal age and Down's syndrome genotype diagnosed prenatally: No association in New York State data, Hum. Genet, **62**, 167-174.
1494. Hook E. B., Cross P. K., Regal R.R. (1984). The frequency of 47, +21, 47, +18 and 47, +13 at the uppermost extremes of maternal ages: results on 56094 fetuses studied prenatally and comparisons with data on livebirths, Hum. Genet, **68**, 211-220.
1495. Hook KB., Regal R.R. (1984). A search for a paternal age-effect upon cases of 47, +21 in which the extra chromosome is of paternal origin, Am. J. Hum. Genet, **36**, 413-421.
1496. Hook E.B., Schreinemachers D.M., Wüley A.M., Cross P. K. (1983). Rates of mutant structural chromosome rearrangements in human fetuses: Data from prenatal Cytogenetic studies and associations with maternal age and parental mutagen exposure, Amer. J. Hum. Genet, **35**, 96-109.
1497. Ishimaru T., Cihak R. W., Land C.E., Steer A,

- Yamada A.* (1975). Lung cancer at autopsy in A-bomb survivors and controls, Hiroshima and Nagasaki, 1961-1970. II. Smoking, occurrence and A-bomb exposure, *Cancer*, 36, 1723-1728.
1498. *Iuchil.* (1968). Abnormal hemoglobin in Japan: Biochemical and epidemiologic characters of abnormal hemoglobin in Japan, *Acta Haematol. Jpn.*, 31, 842-851.
1499. *Jablon S., Kato H.* (1970). Childhood cancer in relation to prenatal exposure to A-bomb radiation, *Lancet*, II, 1000.
1500. *Jacobs P.A.* (1981). Mutation rates of structural chromosome rearrangements in man, *Amer. J. Hum. Genet.*, 33, 44-45.
1501. *Jacobs P. A., Frakiewitz A., Law P.* (1972). Incidence and mutation rates of structural rearrangements of the autosomes in man, *Ann. Hum. Genet.*, 35, 301-319.
1502. *Jacobs P. A., Funkhauser J., Matsuura J.* (1981). In: Hook E.B., Porter I.H. (eds.), *Population and biological aspects of human mutation*, Academic Press, New York, London, pp. 133-145.
1503. *Jacob P.A., Mayer M.* (1981). The origin of human trisomy: A study of heteromorphisms and satellite associations, *Ann. Hum. Genet.*, 45, 357-365.
1504. *Jacobs P. A., Morton N.E.* (1977). Origin of human trisomies and polyploids, *Hum. Hered.*, 27, 59-72.
1505. *Janerich D. T., Flink E. M., Keogh M. D.* (1976). Down's syndrome and oral contraceptive usage, *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 83, 617-620.
1506. *Jones K. L., Smith D. W., Hervey M. A. S., Hall B.D., Quan L.* (1975). Older paternal age and fresh gene mutation: Data on additional disorders, *J. Pediatr.*, 86, 84-88.
1507. *Jongbloet P.H., Mulder A., Homers A. J.* (1982). Seasonality of pre-ovulatory nondisjunction and the aetiology of Down syndrome, A European collaborative study, *Hum. Genet.*, 62, 134-138.
1508. *Kemp T.* (1940). *Altern and Lebensdauer*. In: *Handbuch der Erbbiologie des Menschen*, Just G. (ed.), Springer Verlag, Berlin, pp. 408-421.
1509. *Kerr C.B.* (1965). Genetics of human blood coagulation, *J. Med. Genet.*, 2, 254.
1510. *Kimura M.* (1968). Evolutionary rate at the molecular level, *Nature*, 217, 624-626.
1511. *Kimura M., Ohta T.* (1973). Mutation and evolution at the molecular level, *Genetics [Suppl.]*, 73, 19-35.
1512. *King J.L.* (1971). The role of mutation in evolution, *Proceedings of the 6th Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability*, University of California Press, Berkeley, pp. 69-100.
1513. *Kirkwood T.B.L., Cremer Th.* (1982). Cytoogerontology since 1881: A reappraisal of August Weismann and a review of modern progress, *Hum. Genet.*, 60, 101-121.
1514. *Klammerth O.L.* (1976). Inhibition of transcription by isonicotinic and hydrazide, *Mutat. Res.*, 35, 53-64.
1515. *Klammerth O.L.* (1978). Inhibition of post-replication repair by isonicotinic and hydrazide, *Mutat. Res.*, 50, 251-261.
1516. *Klose J.* (1975). Protein mapping by combined isoelectric focusing and electrophoresis of mouse tissue, *Hum. Genet.*, 26, 231-243.
1517. *Klose J., Blohm J., Gerner I.* (1977). The use of isoelectric focusing and electrophoresis to obtain highly complex-protein patterns of mouse embryos. In: *Methods in prenatal toxicology*, Neubert D., Merker H.-J., Kwasnigroch T. E. (eds.), Thieme, Stuttgart, pp. 303-313.
1518. *Knudson A.G.* (1971). Mutation and cancer: Statistical study of retinoblastoma, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 68, 820-823.
1519. *Knudson A.G.* (1973). Mutation and human cancer, *Adv. Cane. Res.*, 17, 317-352.
1520. *Knudson A. G.* (1977). Genetics and etiology of human cancer, *Adv. Hum. Genet.*, 8, 1-66.
1521. *Knudson A. G., Hethcote H. W., Brown B. W.* (1975). Mutation and childhood cancer. A probabilistic model for the incidence of retinoblastoma, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 72, 5116-5120.
1522. *Knudson A.G., Strong L.C.* (1972). Mutation and cancer: Neuroblastoma and pheochromocytoma, *Am. J. Hum. Genet.*, 24, 514-532.
1523. *Kochupillai N., Verma J.C., Grewal M.S., Ramalingaswami V.* (1976). Down's syndrome and related abnormalities in an area of high background radiation in coastal Kerala, *Nature*, 262, 60-61.
1524. *Kondo S.* (1973). Evidence that mutations are induced by error in repair and replication. In: *Workshop on the Genetic Control of Mutation*, *Genetics [Suppl.]*, 73, 109-122.
1525. *Koufos A., Hansen M. F., Copeland N.G., Jenkins N.A., Lampkin B.C., Cavenee W.K.* (1985). Loss of heterozygosity in three embryonal tumours suggests a common pathogenetic mechanism, *Nature*, 316, 330-334.
1526. *Langenbeck W., Hansmann L., Hinney B., Honig V.* (1976). On the origin of the supernumerary chromosome in autosomal trisomies with special reference to Down's Syndrome, *Hum. Genet.*, 33, 89-102.
1527. *Lawry R. B., Jones D. C., Renwick D. H. G., Trimble B.K.* (1976). Down syndrome in British Columbia, 1972-1973: Incidence and mean maternal age, *Teratology*, 14, 29-34.
1528. *Lea D.E., Catcheside D.G.* (1942). The mechanism of the induction by radiation of chromosomes aberrations in *Tradescantia*, *J. Genet.*, 44, 216-245.
1529. *LeBeau M., Rowley J.D.* (1984). Heritable fragile sites in cancer, *Nature*, 308, 607-608.
1530. *Lejeune J., Turpin R., Rethoré M.O.* (1960). Les enfants nés de parents irradiés (Cas particuliers de la sex-ratio), 9th International Congress Radiology, 23-30.7.1959, München, pp. 1089-1096.
1531. *Lele K.P., Penrose L.S., Stallard H.B.* (1963).

- Chromosome deletion in a case of retinoblastoma, *Ann. Hum. Genet.*, 27, 171.
1532. Lenz W. (1959). Die Abhängigkeit der Missbildungen vom Alter der Eltern, *Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med.*, 64, Kongr. Bergmann Verlag, München, pp. 74-88.
 1533. Lindgren D. (1972). The temperature influence on the spontaneous mutation rate. I. Literature review, *Hereditas*, 70, 165-178.
 1534. Lindsten J., Marsk L., Berglund K., Iselius L., Ryman N., Annerén G., Kjessler B., Mitelman F., Nordenson L., Wahlström J., Vejlsen L. (1981). Incidence of Down's syndrome in Sweden during the years 1968-1977. In: Burgio et al. (eds.), *Trisomy 21*, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, pp. 195-210.
 1535. Lu Bingxin et al. (1982). Survey of hereditary ophthalmopathies and congenital ophthalmic malformations in high background areas, *Chin. J. Radiol. Med. and Protection*, 2, 58-59.
 1536. Lüers H. (1955). Zur Frage der Erbschädigung durch tumortherapeutische Cytostatica, *Z. Krebsforsch.*, 60, 528.
 1537. Luning K. G., Searle A. G. (1970). Estimates of the genetic risks from ionising irradiation, *Mutation Res.*, 12, 291-304.
 1538. Luria S.E., Delbrück M. (1943). Mutations of bacteria from virus sensitivity to virus resistance, *Genetics*, 28, 491.
 1539. Lynas M.A. (1956/57). Dystrophia myotonica with special reference to Northern Ireland, *Ann. Hum. Genet.*, 21, 318-351.
 1540. Lynch H. T. (1976). Miscellaneous problems, cancer and genetics. In: Lynch H. T. (ed.), *Cancer genetics*, Thomas, Springfield.
 1541. Lyon M. F., Philipps R. J. S. (1975). Specific locus mutation rates after repeated small radiation doses to mouse oocytes, *Mutation Res.*, 30, 375-382.
 1542. Mackenzie H.J., Penrose L.S. (1951). Two pedigrees of ectodactyly, *Ann. Eugen.*, 16, 88.
 1543. Magenis R.E., Overton K.N., Chamberlin J., Brady T., Lovrien E. (1977). Parental origin of the extra chromosome in Down's syndrome, *Hum. Genet.*, 37, 7-16.
 1544. Mailing H. V., DeSerres F.J. (1973). Genetic alternations at the molecular level in X-ray induced ad-3B mutants of *Neurospora crassa*, *Radiat. Res.*, 53, 77-87.
 1545. Mark J. (1974). Cytogenetics of the human meningioma. In: German J. (ed). *Chromosomes and cancer*, J. Wiley and Sons, New York, pp. 497-517.
 1546. Marsden C.D. (1982). Neurotransmitters and CNS disease: Basal ganglia disease, *The Lancet*, II, 1141-1146.
 1547. Martin C. M., Sprague C. A., Epstein C. J. (1970). Replicative lifespan of cultivated human cells: Effect of donor's age, tissue and genotype, *Lab. Invest.*, 23, 86-92.
 1548. Matsunaga E. (1976). Hereditary retinoblastoma: Penetrance, expressivity and age of onset, *Hum. Genet.*, 33, 1-15.
 1549. Matsunaga E. (1981). Genetics of Wilm's tumor, *Hum. Genet.*, 57, 231-246.
 1550. Matsunaga E., Tonomura A., Oishi H., Kikuchi Y. (1978). Reexamination of paternal age effect in Down's syndrome, *Hum. Genet.*, 40, 259-268.
 1551. Mattet J. F., Mattel M. G., Ayme S., Siraud F. (1979). Origin of the extra chromosome in trisomy 21, *Hum. Genet.*, 46, 107-110.
 1552. Manor J. W. (1924). The production of nondisjunction by X-rays, *J. Exp. Zool.*, 39, 381-432.
 1553. McCann J., Ames B.N. (1976). Detection of carcinogens as mutagens in the Salmonella/microsome test: Assay of 300 chemicals, *Discussion, Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 73, 950-954.
 1554. McCann J., Choi E., Yamasaki E., Ames B.N. (1975). Detection of carcinogens as mutagens in the Salmonella/microsome test: Assay of 300 chemicals, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 72, 5133-5139.
 1555. McGregor D. H., et al. (1977). Breast cancer incidence among atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1950-1969, *J. Natl. Cancer Inst.*, 59, 799-811.
 1556. Mikkelsen M., Fischer G., Stene J., Petersen E. (1976). Incidence study of Down's syndrome in Copenhagen, 1960-1971: With chromosome investigation, *Ann. Hum. Genet.*, 40, 177-182.
 1557. Miller R. W. (1969). Delayed radiation effects in atomic bomb survivors, *Science*, 166, 569.
 1558. Mohn G., Würzler F.F. (1972). Mutator genes in different species, *Hum. Genet.*, 16, 49-58.
 1559. Money A., Cox S., Holliday R. (1982). Human lymphocytes resistant to 6-thioguanine resistance increase with age, *Mech. Ageing. Dev.*, 19, 21-26.
 1560. Morton N.E., Laloue U.M. (1978). Genetic counseling in sex linkage, *Birth Defects Conference, San Francisco*, 11-14 June 1978.
 1561. Morton N.E., Lindsten J. (1976). Surveillance of Down's syndrome as a paradigm of population monitoring, *Hum. Hered.*, 26, 360-371.
 1562. Mjlllenbach C.J. (1974). Mediate defekter i ojets indre hinder klinik og arvelighedsforhold, Munksgaard, Copenhagen.
 1563. Motulsky A. G. (1968). Some evolutionary implications of biochemical variants in man, *Proceedings of the 8th International Congress of the Anthropology and Ethnology Society*, September 1968, Tokyo.
 1564. Motulsky A. G. (1982). Interspecies and human genetic variation, problems of risk assessment in chemical mutagenesis and carcinogenesis. In: *Chemical Mutagenesis, Human Population Monitoring and Genetic Risk Assessment (Progress in Mutation Research, Vol. 3)*, Bora K. C., Douglas G. R., Nestmann E. R. (eds.), Elsevier Biomedical Press, pp. 75-83.
 1565. Motulsky A. G. (1984). Environmental mutagenesis and disease in human populations. In: *Mutation, Cancer, and Malformation*, Chu

- E.H.Y. Generoso W. M. (eds.), Plenum, New York, pp. 1-11.
1566. *Muller H.J.* (1972). Artificial transmutation of the gene, *Science*, 66, 84-87.
 1567. *Muller H.J.* (1955). Artificial transmutation of genes. In: Great experiments in biology, Gabriel M. L., Fogel S. (eds.), Prentice Hall, Englewood Cliffs (Reprint of the 1927 paper), pp. 260-266.
 1568. *Mulvihill J. J., Miller R. W., Fraumeni J. F. Jr.* (eds.) (1977). Genetics of human cancer, Raven, New York.
 1569. *Murdoch J. L., Walker B. A., Hall J. G., Abbey H., Smith K.K., McKusick V.A.* (1970). Achondroplasia-A genetic and statistical survey, *Ann. Hum. Genet.*, 33, 227.
 1570. *Murdoch J., Walker B.A., McKusick V.A.* (1972). Parental age effects on the occurrence of new mutations for the Marfan syndrome, *Ann. Hum. Genet.*, 35, 331-336.
 1571. *Neel J.V.* (1957). Some problems in the estimation of spontaneous mutation rates in animals and man: Effects of radiation on human heredity, WHO, Geneva, pp. 139-150.
 1572. *Neel J.V.* (1981). Genetics effects of atomic bombs, *Science*, 213, 1206.
 1573. *Neel J. V., Kato H., Schul! W.J.* (1974). Mortality in the children of atomic bomb survivors and controls, *Genetics*, 76, 311-326.
 1574. *Neel J. V., Mohrenweiser H., Satoh C., Hamilton B.* (1979). A consideration of two biochemical approaches to monitoring human populations for a change in germ cell mutation rates. In: Berg K. (ed.), Genetic damage in man caused by environmental agents, Academic Press, New York, etc., pp. 29-47.
 1575. *Neel J.V., Mohrenweiser H. W., Meisler M. H.* (1980). Rate of spontaneous mutation of human loci encoding protein structure, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 77, 6037-6041.
 1576. *Neel J. V., Schull W.J. et al.* (1956). The effect of exposure to the atomic bombs on pregnancy termination in Hiroshima and Nagasaki, *Nat. Acad. Sci. Natl. Res. Council. Publ.*, Washington (DC), 461.
 1577. *Neel J. V., Tiffany T.O., Anderson N.G.* (1973). Approaches to monitoring human populations for mutation rates and genetic disease, *Chemical mutagens*, Hoelaender A. (ed.), Vol. 3, Plenum, New York, pp. 105-150.
 1578. *Neel J.V., Veda N., Satoh C., Ferrell R.E., Tonis R.J., Hamilton H.B.* (1978). The frequency in Japanese of genetic variants of 22 proteins. V. Summary and comparison with data on Caucasians from the British isles, *Ann. Hum. Genet.*, 41, 429-441.
 1579. *Newcombe H.B.* (1965). The study of mutation and selection in human populations, *Eugen. Rev.*, 57, 109-125.
 1580. *Newcombe H. B., McGregor F.* (1964). Learning ability and physical wellbeing in offspring from rat populations irradiated over many generations, *Genetics*, 50, 1065-1081.
 - rements of patients with Klinefelters' syndrome, *Lancet*, I, 1376.
 1581. *Nielsen J., Sillesen I.* (1975). Incidence of chromosome aberration among 11, 148 newborn children, *Hum. Genet.*, 30, 1-12.
 1582. *Nielsen J., Wohler M., Faaborg-Andersen J., Hansen K., Hvidman L., Krag-Olsen B., Moulvad I., Videbech P.* (1982). Incidence of chromosome abnormalities in newborn children. Comparison between incidences in 1969-1974 and 1980-1982 in the same area, *Hum. Genet.*, 61, 98-101.
 1583. *Nilsson C., Hansson A., Nilsson G.* (1975). Influence of thyroid hormones to satellite association in man and the origin of chromosome abnormalities, *Hereditas*, 80, 157-166.
 1584. *Nowell P. C., Hungerford D. A.* (1960). A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia, *Science*, 132, 1497.
 1585. *Oehlkers F.* (1943). Die Auslösung von Chromosomenmutationen in der Meiosis durch Einwirkung von Chemikalien, *Z. Induktiven Abstammungs-Vererbungslehre*, 81, 313-341.
 1586. *Oehme R., Kahne E., Kleihauer E., Horst J.* (1983). HbM Milwaukee: Direct detection of the β -globin gene mutation of an afflicted family, *Hum. Genet.*, 64, 376-379.
 1587. *Oertelt R.* (1970). Klinisch-genetische Analyse des von Hippel-Lindau-Syndroms: Ausgehend von den Anginoblastomen des Kleinhirns, University of Heidelberg, MD Dissertation.
 1588. *Ohno S.* (1972). Gene duplication, mutation load, and mammalian genetic regulatory systems, *J. Med. Genet.*, 9, 254.
 1589. *Pearson M., Rowley J.Z.* (1985). The relation of oncogenesis and cytogenetics in leukemia and lymphoma, *Ann. Rev. Med.*, 36, 471-483.
 1590. *Penrose L.S.* (1933). The relative effects of paternal and maternal age in mongolism, *J. Genet.*, 27, 219-224.
 - 1590a. *Penrose L.S.* (1955). Parental age and mutation, *Lancet*, II, 312.
 1591. *Penrose L.S.* (1957). Parental age in achondroplasia and mongolism, *Am. J. Hum. Genet.*, 9, 167-169.
 - 1591n. *Pfeiffer R.A.* (1964). Dominant erbliche Akrocephalosyndaktylie, *Z. Kinderheilkd*, 90, 301.
 1592. *Propping P., Buselmaier W., Röhrborn G.* (1973). Kritische Betrachtung über die intraanimale Kultur von Microorganismen, eine Methode zum Nachweis chemisch induzierter Mutationen, *Arzneim Forsch.*, 6, 746-749.
 1593. *Rapoport I.A.* (1946). Carbonyl compounds and the chemical mechanism of mutation, *CR Acad. Sci. USSR*, 54, 65.
 1594. *Ratnoff O.D., Bennett B.* (1973). The genetics of hereditary disorders of blood coagulation, *Science*, 179, 1291-1298.
 1595. *Reed T.E.* (1959). The definition of relative fitness of individuals with specific genetic traits, *Am. J. Hum. Genet.*, 11, 137.
 1596. *Reed T.E., Falls H.F.* (1955). A pedigree of aniridia with a discussion of germinal mosaic-
- IS&Qn. *Nielsen J.* (1966). Diabetes mellitus in pa-

- cism in man, *Am. J. Hum. Genet.*, 7, 28-38.
1597. *Reed T.E., Neel J.V.* (1955). A genetic study of multiple polyposis of the colon (with an appendix deriving a method for estimating relative fitness), *Am. J. Hum. Genet.*, 7, 236-263.
 - 1591a. *Reichert W., Buselmaier W., Vogel F.* (1984). Elimination of X-ray-induced chromosomal aberrations in the progeny of female mice, *Mutation Res.*, 139, 87-94.
 1598. *Reith W.* (1970). Mutationen zu Hämophilie A. Häufigkeit im Regierungsbezirk Münster und Abhängigkeit von Zeugungsalter, University of Münster, MD Dissertation.
 1599. *Rischbieth H., Barrington A.* (1912). Treasury of human inheritance, Parts VII and VIII, Section XV A: Dwarfism, University of London, Dulau London, pp. 355-573.
 1600. *Röhrborn G.* (1965). Über mögliche mutagene Nebenwirkungen von Arzneimitteln beim Menschen, *Hum. Genet.*, 1, 205-231.
 1601. *Röhrborn G., Berrang H.* (1967). Dominant lethals in young female mice, *Mutat. Res.*, 4, 231-233.
 1602. *Röhrborn G.* (1970). Biochemical mechanisms of mutation. In: Chemical mutagenesis in mammals and man, *Vogel F., Röhrborn G.* (eds.), Springer, Berlin, Heidelberg, New York, pp. 1-15.
 1603. *Röhrborn G.* (1970). The dominant lethals: Method and cytogenetic examination of early cleavage stages. In: Chemical mutagenesis in mammals and man, *Vogel F., Röhrborn G.* (eds.), Springer, Berlin, Heidelberg, New York, pp. 148-155.
 1604. *Röhrborn G., Buckel U.* (1976). Investigation on the frequency of chromosome aberrations in bone marrow cells of Chinese hamsters after simultaneous application of caffeine and cyclophosphamide, *Hum. Genet.*, 33, 113-119.
 1605. *Röhrborn G. et al.* (1978). A correlated study of the cytogenetic effect of INH on cell systems of mammals and man conducted by thirteen laboratories, *Hum. Genet.*, 42, 1-60.
 1606. *Roth M. P., Feingold J., Baumgarten A., Bigel P., Stall C.* (1983). Reexamination of paternal age effect in Down's syndrome, *Hum. Genet.*, 63, 149-152.
 1607. *Russell L. B., de Homer D. L., Montgomery C. S.* (1973). Analysis of c-locus region by means of complementation testing and biochemical studies, *Biol. Div. Ann. Prog. Rep. ORNL-4915*, 101-103.
 1608. *Russell L. B., de Homer D. L., Montgomery C. S.* (1974). Analysis of 30 c-locus lethals by variability of biochemical studies, *Biol. Div. Ann. Prog. Rep. ORNL-4993*, 119-120.
 1609. *Russell W.L., Kelly E.M., Hunsicker P. R. et al.* (1972). Effect of radiation dose-rate on the induction of X-chromosome loss in female mice. In: United Nations, Report of the United Nations Science Committee on the Effect of Atomic Radiations. Ionizing radiation: levels and effects, Vol. II, Effect, New York.
 1610. *Russell W.L.* (1965). Effect of the interval between irradiation and conception on mutation frequency in female mice, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 54, 1552-1557.
 1611. *Russell W.L., Russell L.B., Kelly E.M.* (1958). Radiation dose rate and mutation frequency, *Science*, 128, 1546-1550.
 1612. *Russell L.B., Saylor C.L.* (1963). The relative sensitivity of various germ cell stages of the mouse to radiation-induced nondisjunction, chromosome losses and deficiency. In: *Sobels F. H.* (ed.), Repair from genetic damage and differential radiosensitivity in germ cells, Pergamon, Oxford, pp. 313-340.
 1613. *Salk D.* (1982). Werner's syndrome: A review of recent research with an analysis of connective tissue metabolism, growth control of cultures cells and chromosomal aberrations, *Num. Genet.*, 62, 1-15.
 1614. *Sasaki M.S., Miyata H.* (1968). Biological dosimetry in atomic bombs survivors, *Nature*, 220, 1189-1193.
 1615. *Satoh C., Awa A.A., Neel J.V., Schull W.L., Kato H., Hamilton H.B., Otake M., Goriki K.* (1982). Genetic effects of atomic bombs, In: *Human Genetics, Part A. The Unfolding Genome*, Boné-Tamir B. (éd.), A Liss, New York, pp. 267-276.
 1616. *Searle A. G.* (1972). Spontaneous frequencies of point mutations in mice, *Hum. Genet.*, 16, 33-38.
 1617. *Sergeyev A. S.* (1975). On mutation rate of neurofibromatosis, *Hum. Genet.*, 28, 129-138.
 1618. *de Serres F. J., Mailing H. V.* (1969). Identification of the gene alteration in specific locus mutants at the molecular level, *Jpn. J. Genet.*, 44, 106-113.
 1619. *Sherman S.L., Morton N.E., Jacobs P.A., Turner G.* (1984). The marker (X) syndrome: A cytogenetic and genetic analysis. *Ann. Hum. Genet.*, 48, 21-37.
 1620. *Sigler A.T., Lilienfeld A.M., Cohen B.-H., Westlake J. E.* (1965). Radiation exposure in parents with mongolism (Down's syndrome), *Johns Hopkins, Med. J.*, 117, 374.
 1621. *Sillence D.O.* (1983). Disorders of bone density, volume and numeralization. In: *Principles and practice of medical genetics* (Emery, AEH, Rimoin D. L., eds.), Churchill Livingstone, Edinburgh etc. pp. 736-751.
 1622. *Sugimura T., Kondo S., Takebe H.* (eds.) (1982). Environmental mutagens and carcinogens, *Proc. 3rd Intern. Conf. Environmental Mutagens*, University of Tokyo Press, A. Liss, Tokyo and New York.
 1623. *Sutherland G.R.* (1982). Heritable fragile sites on human chromosomes. VIII. Preliminary population cytogenetic data on the folic acid sensitive fragile sites, *Am. J. Hum. Genet.*, 34, 452-458.
 1624. *Swift M.* (1982). Disease predisposition of ataxia-teleangiectasia hétérozygotes. In: *Ataxia teleangiectasia-a cellular and molecular*

- link between cancer, neuropathology and immune deficiency, Bridges A., Harnden D. G. (eds.), John Wiley and Sons, New York.
1625. Swift M., Chase Ch. (1979). Cancer in families with xeroderma pigmentosum, J. Natl. Cancer Inst., 62, 1415-1421.
 1626. Swift M., Sholman L., Perry M., Chase Ch. (1976). Malignant neoplasms in the families of patients with Ataxia-teleangiectasia, Cancer Res., 36, 209-215.
 1627. Szilard L. (1959). On the nature of the ageing process, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 45, 30-45.
 1628. Schappert-Kimmijser J., Hemmes G.D., Nijland R. (1966). The heredity of retinoblastoma. In: 2nd Congress of European Society of Ophthalmology, Vienna, 1964, Ophthalmologica, 151, 197-213.
 1629. Schmidt H. (1973). Wahrscheinliche genetische Belastung der Bevölkerung mit INH (Isonikotinsäure-Hydrazid), Hum. Genet., 20, 31-45.
 1630. Schneider E. L., Mitsui Y. (1976). The relationship between in vitro cellular ageing and in vivo human age, Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 73, 3584-3588.
 1631. Schnyder U. W. (1966). Tumoren der Haut in genetischer Sicht, Praxis, 55, 1478-1482.
 1632. Schölte P. J. L., Sobels F.H., (1964). Sex ratio shift among progeny from patients having received therapeutic X-radiation, Am. J. Hum. Genet., 16, 26-37.
 1633. Schroeder T. M. (1972). Genetische Faktoren der Krebsentstehung, Forster Med., 16, 603-608.
 1634. Schroeder T. M. (1982). Genetically determined chromosome instability syndromes, Cytogenet. Cell Genetics, 33, 119-132.
 1635. Schroeder T.M., Anschütz F., Knapp A. (1964). Spontane Chromosomenaberrationen bei familiärer Panmyelopathie, Hum. Genet., 1, 194-196.
 1636. Schroeder T. M., Drings P., Beilner P., Buchinger G. (1976). Clinical and cytogenetic observations during a six-year period in an adult with Fanconi's anaemia, Blut, 34, 119-132.
 1637. Schroeder T. M., Kurth R. (1971). Analytical review. Spontaneous chromosomal breakage and high incidence of leukemia in inherited disease, Blood, 37, 96.
 1638. Schroeder T.M., Tilgen D., Krüger J., Vogel F. (1976). Formal genetics of Fanconi's anemia, Hum. Genet., 32, 257-288.
 1639. Schull W.J., Neel J.V. (1958). Radiation and the sex ratio in man, Science, 128, 343-348.
 1640. Schull W.J., Neel J.V., Hashizume A. (1968). Some further observations on the sex ratio among infants born to survivors of the atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki, Am. J. Hum. Genet., 18, 328-338.
 1641. Schul! W.J., Otake M., Neel J. V. (1981). Genetic effects of the atomic bombs: A reappraisal, Science, 213, 1220-1227.
 1642. Stamatoyannopoulos G. (1979). Possibilities for demonstrating point mutations in somatic cells, as illustrated by studies of mutant hemoglobins. In: Berg K. (ed.), Genetic damage in man caused by environmental agents, Academic Press, New York, pp. 49-62.
 1643. Stamatoyannopoulos G., Nute P.E., Miller M. (1981). De novo mutations producing unstable hemoglobins or hemoglobin M.I. Establishment of a depository and use data for an association of de novo mutation with advanced parental age, Hum. Genet, 58, 396-404.
 1644. Stamatoyannopoulos G., Nute P.E. (1982). De novo mutations producing unstable Hbs or Hbs M. II. Direct estimates of minimum nucleotide mutation rates in man, Hum. Genet, 60, 181-188.
 1645. Starlinger P., Saedler H. (1972). Insertion mutations in microorganisms, Biochemie, 54, 177-185.
 1646. Stene J., Fischer G., Stene E., Mikkelsen M., Petersen E. (1977). Paternal age effect in Down's syndrome, Ann. Hum. Genet, 40, 299-306.
 1647. Stene J., Stene E., Stengel-Rutkowski S., Murken J.D. (1981). Parental age and Down's syndrome. Data from prenatal diagnoses (DFG), Hum. Genet, 59, 119-124.
 1648. Stevenson A. C. (1957). Achondroplasia: An account of the condition in Northern Ireland, Am. J. Hum. Genet, 9, 81-91.
 1649. Stevenson A.C. (1959). The load of heredity defects in human populations, Radiat. Res. [Suppl. 1], 306-325.
 1650. Stevenson A. C., Bobrow M. (1967). Determinants of sex proportions in man, with consideration of the evidence concerning a contribution from X-linked mutations to intrauterine death, J. Med. Genet, 4, 190-221.
 1651. Stevenson A. C., Kerr C.B. (1967). On the distribution of frequencies of mutation in genes determining harmful traits in man, Mutat. Res., 4, 339-352.
 1652. Stribel D., Vogel F. (1958). Ein statistischer Gesichtspunkt für das Planen von Untersuchungen über Änderungen der Mutationsrate beim Menschen, Acta Genet Stat. Med., 8, 274-286.
 1653. Tanaka K., Ohkura K. (1958). Evidence of genetic effects of radiation on offspring of radiologic technicians, Jpn. J. Hum. Genet, 3, 135-145.
 1654. Taylor A. M. (1963). Bacteriophage - induced mutation in *Escherichia coli*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 50, 1043-1051.
 1655. Ibadani M.A., Polasa H. (1979). Cytogenetic effects of inactivated influenza virus on male germ cells of mice, Hum. Genet, 51, 253-258.
 1656. Timofeeff-Ressovsky N. W., Zimmer K. G. (1947). Das Trefferprinzip in der Biologie, Leipzig.
 1657. Tonz O., Glatthaar B. E., Winterhalter K.H., Ritter H. (1973). New mutation in a Swiss girl leading to clinical and biochemical β -thalassemia minor, Hum. Genet, 20, 321-327.

1658. Tom O., Winterhalter K. H., Glatthaar B. E. (1973). New mutation leading to β -thalassemia minor, *Nature*, 241, 127.
1659. Tough I. S., Buckton K. E., Baikie A. G., Court Brown W.M. (1960). X-ray induced chromosome damage in man, *Lancet*, 1960/11, 849-851.
1660. Traut H. (1976). Effects of ionizing radiation on DNA. In: *Molecular biology, biochemistry and biophysics*, Hüttermann J., Köhnlein W., Téoule R. (eds.), Vol. XXVII, Springer, Berlin Heidelberg, New York, pp. 335-347.
1661. Trimble B.K., Doughty J.H. (1974). The amount of hereditary disease in human populations, *Ann. Hum. Genet.*, 38, 199-223.
1662. Tunte W., Becker P.E., v. Knarre G. (1967). Zur Genetik der Myositis ossificans progressiva, *Hum. Genet.*, 4, 320-351.
1663. Uchida A., Holunga R., Lawler C. (1968). Maternal radiation and chromosomal aberrations, *Lancet*, II, 1045-1049.
1664. Uchida I.A., Lee C.P. V., Byrnes E.M. (1975). Chromosome aberrations induced in vitro by low doses of radiation: Nondisjunction in lymphocytes of young adults, *Am. J. Hum. Genet.*, 27, 419-429.
1665. Van Dyke D.L., Weiss L., Roberson J.R., Babu V.R. (1983). The frequency and mutation rate of balanced autosomal rearrangements in man estimated from prenatal genetic studies for advanced maternal age, *Am. J. Hum. Genet.*, 35, 301-308.
1666. Vijayalaxmi Evans H. J., Ray J. H., German J. (1983). Bloom's syndrome: Evidence for an increased mutation frequency in vivo, *Science*, 221, 851-853.
- 1666a. Vijayalakshmi Wunder E., Schroeder T.M. (1985). Spontaneous 6-thioguanine-resistant lymphocytes in Fanconi anemia patients and their heterozygous parents, *Hum. Genet*, 70, 264-270.
1667. Vogel F. (1954). Über Genetik und Mutationsrate des Retinoblastoms (Glioma retinae), *Z. Mensch. Vererbungs-Konstitutionslehre*, 32, 308-336.
1668. Vogel F. (1956). Über die Prüfung von Modellvorstellungen zur spontanen Mutabilität an menschlichen Material, *Z. Mensch. Vererbungs-Konstitutionslehre*, 33, 470-491.
1669. Vogel F. (1957). Neue Untersuchungen zur Genetik des Retinoblastoms (Glioma retinae), *Z. Mensch. Vererbung-Konstitutionslehre*, 34, 205-236.
1670. Vogel F. (1958). Gedanken über den Mechanismus einiger spontaner Mutationen beim Menschen, *Z. Mensch. Vererbungs-Konstitutionslehre*, 32, 389-399.
1671. Vogel F. (1965). Sind die Mutationsraten für die X-chromosomal rezessiven Hämophilieformen in Keimzellen von Frauen niedriger als in Keimzellen von Männern? *Hum. Genet*, I, 253-263.
1672. Vogel F. (1970). Monitoring of human populations. In: *Chemical mutagenesis in mammals and man*, Vogel F., Röhrborn G. (eds.), Springer, Berlin, Heidelberg, New York, pp. 445-452.
1673. Vogel F. (1970). Spontaneous mutation in man. In: *Chemical mutagenesis in mammals and man*, Vogel F., Röhrborn G. (eds.), Springer, Berlin, Heidelberg, New York, pp. 16-68.
1674. Vogel F. (1975). Mutations in man. Approaches to an evaluation of the genetic load due to mutagenic agents in the human population, *Mutation Res.*, 29, 263-269.
1675. Vogel F. (1977). A probable sex difference in some mutation rates, *Am. J. Hum. Genet*, 29, 312-319.
1676. Vogel F. (1979). Genetics of Retinoblastoma, *Hum. Genet.*, 52, 1-54.
1677. Vogel F. (1983). Mutation in Man. In: Emery A. E. H., Rimoin D. L. (eds.), *Principles and Practice of Medical Genetics*, Churchill Livingstone, Edinburgh etc., pp. 26-48.
1678. Vogel F. (1984). Mutation and selection in the marker (X) syndrome, *Ann. Hum. Genet*, 48, 327-332.
1679. Vogel F., Altland K. (1982). Utilization of material from PKU-screening programs for mutation screening. In: Bora K. S. (ed.), *Proceedings of an International Symposium on chemical mutagenesis, human population monitoring and genetic risk assessment*, *Progr. in Mut. Res.*, Vol. 3, Elsevier, Amsterdam, pp. 143-157.
1680. Vogel F., Jäger P. (1969). The genetic load of a human population due to cytostatic agents, *Humangenetik*, 7, 287-304.
1681. Vogel F., Корин М. (1977). Higher frequencies of transitions among point mutations, *J. Mol. Evol.*, 9, 159-180.
1682. Vogel F., Krüger J., Brøndum Nielsen K., Fryns J. P., Schindler D., Schinzel A., Schmidt A., Schwinger E. (1985). Recurrent mutation pressure does not explain the prevalence of the marker (X) syndrome, *Hum. Genet*, 71, 1-6.
1683. Vogel F., Rathenberg R. (1975). Spontaneous mutation in man, *Adv. Hum. Genet*, 5, 223-318.
1684. Vogel F., Röhrborn G., Hansmann I. (1974). Die Testung von Fremdstoffen auf Mutagenität, *Arzneim Forsch*, 24, 1665-1677.
1685. Vogelstein B., Fearon E.R., Hamilton S. R., Feinberg A. P. (1985). Use of restriction fragment length polymorphism to determine the clonal origin of human tumors, *Science*, 227, 642-645.
1686. Vogt P. K. (1983). *Onkogene*, *Verb. Ges. Dtsch. Naturf. und Ärzte, Wiss. Verlagsgesellschaft*, Stuttgart, 235-247.
1687. Wais S., Salvati E. (1966). Klinefelter's syndrome and diabetes mellitus, *Lancet*, II, 747-748.
1688. Warren S. T., Schulz R. A., Chang C. C., Wade M.H., Troske J.E. (1981). Elevated spontaneous mutation rate in Bloom syndrome fibroblasts, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 78, 3133-3137.
1689. Weech A.A. (1927). Combined acrocephaly and syndactylism occurring in mother and

- daughter. A case report, Johns Hopkins Med. J., 40, 73.
1690. Weinberg H.A. (1983). A molecular basis of cancer, Sei. Am. Nov. 1983, 126-142.
 1691. Weinberg R. A. (1984). Ras oncogenes and the molecular mechanisms of carcinogenesis, Blood, 64, 1143-1145.
 1692. Weinberg W. (1912). Zur Vererbung des Zwergwuchses, Arch. Rassenund Gesellschafts Biol., 9, 710-718.
 1693. Weismann A. (1891). Essays upon heredity and kindred biological problems, Vol. I, Clarendon Press (1st ed. 1889, 2nd ed. 1891) Oxford.
 1694. Weiss R.A., Marshall C.J. (1984). Oncogenes, Lancet, 2, 1138-1142.
 1695. Whitfield H.J.Jr., Martin R. G., Ames B. (1966). Classification of aminotransferase (C gene) mutants in the histidine operon, J. Mol. Biol., 21, 335-355.
 1696. Willecke K., Schäfer R. (1984). Human Oncogenes, Hum. Genet., 66, 132-142.
 1697. Williams R. T. (1959). Detoxication mechanisms, 2nd ed., Wiley and Sons, New York.
 1698. Winkler U. (1972). Spontaneous mutations in bacteria and phages, Hum. Genet., 16, 19-26.
 1699. Winter R. M. (1980). Estimation of male to female ratio of mutation rates from carrier detection tests in X-linked disorders, Am. J. Hum. Genet., 32, 582-588.
 1700. Winter R. M., Pembrey M. E. (1982). Does unequal crossing over contribute to the mutation rate in Duchenne muscular dystrophy? Amer. J. Med. Genet, 12, 437-441.
 1701. Winter R.M., Tuddenham E.G.D., Goldman E., Matthews K. B. (1983). A maximum likelihood estimate of the sex ratio of mutation rates in hemophilia A, Hum. Genet., 64, 156-159.
 1702. Yanase T., Hanada M., Seita M., Ohya T, Imamura T., Fujimura T., Kawasaki K., Yamaoka K. (1968). Molecular basis of morbidity from a series of studies of hemoglobinopathies in Western Japan, Jpn. J. Hum. Genet., 13, 40-53.
 1703. Yanofsky C., Ito J., Horn V. (1966). Amino acid replacements and the genetic code, Cold. Spring Harbor Symp. Quant. Biol., 31, 151-162.
 1704. Yunis J.J. (1983). The chromosomal basis of human neoplasia, Science, 221, 227-236.
 1705. Yunis J.J., Soreng A.L (1984). Constitutive fragile sites and cancer, Science, 226, 1199-1204.
 1706. Zakrzewski S., Koch M., Sperling K. (1983). Complementation studies between Fanconi's anemia cells with different DNA repair characteristics, Hum. Genet, 64, 55-57.
 1707. Zakrzewski S., Sperling K. (1980). Genetic heterogeneity of Fanconi's anemia demonstrated by somatic cell hybrids, Hum. Genet, 56, 81-84.
 1708. Zakrzewski S., Sperling K. (1982). Analysis of heterogeneity in Fanconi's anemia patients of different ethnic origin, Hum. Genet, 62, 321-323.
 1709. Zankl H., Zang K.D. (1971). Cytological and cytogenetical studies on brain tumors. III. PhMike chromosomes in human meningiomas, Hum. Genet, 12, 42-49.
 1710. Zankl H., Zang K.D. (1972). Cytological and cytogenetical studies on brain tumors. IV. Identification of the missing G chromosome in human meningiomas as no 22 by fluorescence technique, Hum. Genet, 14, 167-169.
 1711. Zankl H., Zang K.D. (1974). Quantitative studies on the arrangement of human metaphase chromosomes II. The association frequency of human acrocentric marker chromosomes, Hum. Genet., 23, 259-265.
 1712. Zellweger H., Abbo G., Cuany R. (1966). Satellite association and translocation mongolism, J. Med. Genet, 3, 186-189.

Литература к главе 6

1713. Adams M.S., Neel J.V. (1967). Children of incest, Pediatrics, 40, 55-62.
1714. Allison A.C. (1954). Protection afforded by sickle-cell trait against subtertian malaria infection, Br. Med. J., I, 290.
1715. Allison A.C. (1954). The distribution of the sickle-cell trait in East Africa and elsewhere, and its apparent relationship to the incidence of subtertian malaria, Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., 48, 312.
1716. Allison A.C. (1954). Notes on sickle-cell polymorphism, Ann. Hum. Genet, 19, 39.
1717. Allison A.C. (1955). Aspects of polymorphism in man, Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., 20, 239.
1718. Allison A.C. (1956). The sickle and hemoglobin C-genes in some African populations, Ann. Hum. Genet, 21, 678.
1719. Allison A.C. (1964). Polymorphism and natural selection in human populations, Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., 24, 137-149.
1720. Anonymous (1983). WHO Working Group (including A Motulsky and 13 others): Community control of hereditary anaemias, Bull. WHO, 61, 63-80. Also published in French, Bull. WHO, 61, 277-297.
1721. Antonarakis S.E., Boehm C.D., Serjeant G.R., Theisen C.E., Dover G.J., Kazazian H.H. (1984). Origin of the β -globin gene in Blacks: The contribution of recurrent mutation or gene conversion or both, Proc. Natl. Acad. Sei. USA, 81, 853-856.
1722. Baird P.A., McGillivray B. (1982). Children of incest, J. Pediatr., 101, 854-857.
1723. Bashi J. (1977). Effects of inbreeding on cognitive performance, Nature, 266, 440-442.
1724. Beet E. A. (1946). Sickle-cell disease in the Balovale district of North Rhodesia, East Afr. Med. J., 23, 75.
1725. Beet E. A. (1947). Sickle-cell disease in Northern Rhodesia, East Afr. Med. J., 24, 212-222.
1726. Bergeron P., laberge C., Grenier A. (1974). Hereditary tyrosinemia in the province of

- Quebec: Prevalence at birth and geographic distribution, *Clinical Genetics*, 5, 157-162.
1727. Bernhard W. (1966). Über die Beziehung zwischen ABO-Blutgruppen und Pockensterblichkeit in Indien und Pakistan, *Homo*, 17, 111.
 1728. Block J. (1901). Der Ursprung der Syphilis, Fischer, Jena.
 1729. Blumberg B.S., Hesser J.E. (1971). Loci differently affected by selection in two American black populations, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 68, 2554.
 1730. Bois E., Feingold J., Demenais F., Runavot Y., Jehanne M., Toidic L (1978). Cluster of cystic fibrosis cases in a limited area of Brittany (France), *Clin. Genet.*, 14, 73-76.
 1731. Bosnjakovic S. (1938). Vererbungsverhältnisse bei der sogenannten Krankheit von Mljet, *Acta Derm. Venereol.* (Stockh.), 19, 88.
 1732. Brues A.M. (1954). Selection and polymorphism in the ABO blood groups, *Am. J. Phys. Anthropol.*, 12, 559-598.
 1733. Cam R.L., Brown W.M., Wilson A.C. (1984). Polymorphic sites and the mechanism of evolution in human mitochondrial DNA, *Genetics*, 106, 479-499.
 1734. Carter C. O. (1967). Risk of offspring of incest, *Lancet*, I, 436.
 1735. Cavalli-Sforza L. L., Edwards A. W. F. (1967). Phylogenetic analysis: Models and estimations procedures, *Evolution*, 21, 550-570.
 1736. Cerimele D., Cottoni F., Scappaticci S., Rabbiosi G., Sanna E., Zei G., Fraccaro M. (1982). High prevalence of Werner's syndrome in Sardinia. Description of six patients and estimate of the gene frequency, *Hum. Genet*, 62, 25-30.
 1737. Chakravarti M.R., Vogel F. (1971). Haemagglutination-inhibiting variola antibodies in blood serum of former smallpox-patients, their healthy siblings and unvaccinated controls in other areas, *Humangenetik*, 11, 336-338.
 1738. Charnov E. (1977). An elementary treatment of kin selection, *J. Theor. Biol.*, 66, 541-550.
 1739. Clarke B. (1975). Frequency-dependent and density-dependent natural selection. In: The role of natural selection in human evolution, Salzano F. (ed.), North Holland, American Elsevier, Amsterdam, New York, pp. 187-200.
 1740. Clarke LA. (1974). Rh haemolytic disease, Original papers commentaries, Medical and Technical Publ. Corp., Newcastle.
 1741. Comings D.E. (1982). Two-dimensional gel electrophoresis of human brain proteins. III. Genetic and non-genetic variations in 145 brains, *Clin. Chem.*, 28, 798-804.
 1742. Cooper D. N., Smith B. A., Cooke H.J., Niemann S., Schmidtke J. (1985). An estimate of unique DNA sequence heterozygosity in the human genome, *Hum. Genet.*, 69, 201-205.
 1743. Costeff H., Cohen B.E., Weller L, Rahman D. (1977). Consanguinity analysis in Israeli mental retardates, *Am. J. Hum. Genet*, 29, 339-349.
 1744. Crabb A.R. (1947). The hybrid-corn makers, New Brunswick.
 1745. Crow J.F. (1958). Some possibilities for measuring selection intensities in man, *Hum. Biol.*, 30, 1-13.
 1746. Crow J.F. (1963). 2. The concept of genetic load: A reply, *Am. J. Hum. Genet*, 15, 310-315.
 1747. Crow J.F. (1970). Genetic loads and cost of natural selection. In: Mathematical topics in population genetics, Kojima K. (ed.), Springer, Berlin, Heidelberg, New York, pp. 128-177.
 1748. Crow J.F., Denniston C. (1981). The mutation component of genetic damage, *Science*, 212, 888-893.
 1749. Cruz-Coke R. (1982). Nomogram for estimating specific consanguinity risk, *J. Med. Genet*, 19, 216-217.
 1750. Dahlberg G. (1929). Inbreeding in man, *Genetics*, 14, 421-454.
 1751. Damian R. T. (1964). Molecular mimicry: antigen sharing by parasite and host and its consequences, *Am. Naturalist*, 98, 129-150.
 1752. Das B.M., Chakravarti M.R., Delbrück H., Flatz G. (1971). High prevalence of Haemoglobin E in two populations in Assam, *Hum. Genet*, 12, 264-266.
 1753. Das B.M., Deka R. (1975). Predominance of the haemoglobin E gene in a Mongoloid population in Assam (India), *Hum. Genet*, 30, 187-191.
 1754. Dobzhansky T. (1952). Nature and origin of heterosis. In: Heterosis, Gowen J. W. (ed.), Iowa State College Press, p. 218.
 1755. Downie H. W., Meiklejohn G., Vincent L St., Rao A.R., Sundara Babu B.V., Kempe C.H. (1966). Smallpox frequency and severity in relation to A, B and O blood groups, *Bull. WHO*, 33, 623.
 - H55a. East E.M., Jones D.F. (1919). Inbreeding and outbreeding, Lippincot London, Philadelphia.
 1756. Eichner E.R., Finn R., Krevans J.R. (1963). Relationship between serum antibody levels and the ABO blood group polymorphism, *Nature*, 198, 164.
 1757. Ewens W.J. (1980). Mathematical population genetics, Springer, Berlin, Heidelberg, New York.
 1758. Firschein I.L (1961). Population dynamics of the sickle cell trait in the Black Caribs of British Honduras, *Am. J. Hum. Genet*, 13, 233.
 1759. Fisher R. A. (1930). The distribution of gene ratios for rare mutations, *Proc. R. Soc. Edinb.*, 50, 205-220.
 1760. Flatz G. (1967). Haemoglobin E: Distribution and population dynamics, *Hum. Genet*, 3, 189-234.
 1761. Flatz G. (1976). Populationsgenetik der Hämoglobinanomalien, *Humangenetik, ein kurzes Handbuch*, Becker P. E. (ed.), Vol. 1/3, Thieme, Stuttgart, pp. 557-579.
 1762. Flatz G., Pik C., Sundharayati B. (1964). Mala-

- ria and haemoglobin E in Thailand, *Lancet*, II, 385.
- 1762a. *Flatz G., Oelbe M., Herrmann H.* (1983). Ethnic distribution of phenylketonuria in the North German population, *Hum. Genet.*, 65, 396-399.
1763. *Fraser G. R., Mayo O.* (1974). Genetic load in man (Review), *Hum. Genet.*, 23, 83-110.
1764. *Freire-Maia N., Azevedo J.B.C.* (1971). The inbreeding load in Brazilian White and Negro populations as estimated with sib and cousin controls, *Am. J. Hum. Genet.*, 23, 1-7.
1765. *Freire-Maia N. et al.* (1983). Inbreeding studies in Brazilian schoolchildren, *Am. J. Med. Genet.*, 16, 331-355.
1766. *Friedman M.J., Trager W.* (1981). The biochemistry of resistance to malaria, *Sci. Am.*, 244, 154-164.
1767. *v. Fumetti C.* (1976). Inzuchtkoeffizienten und Häufigkeiten konsanguiner Ehen., *Biolog. Diplomarbeit*, Heidelberg.
1768. *Georges A., Jacquard A.* (1968). Effects de la consanguinité sur la mortalité infantile. Results d'une observation dans le département des Vosges, *Population*, 23, 1055-1064.
1769. *Cible 11 E. R.* (1977). Genetic polymorphisms in human blood, *Ann. Rev. Genet.*, 11, 13-28.
1770. *Glass R.I., Holmgren J., Haley C.E., Khan M. R., Svennerholm A.-M., Stall B. J., Hossain K. M. B., Black R. E., Yunus M., Baua D.* (1985). Predisposition for cholera of individuals with O blood group, *Am. J. Epidemiol.*, 121, 791-796.
1771. *Goodman R. M., Motulsky A.G. (eds.)* (1979). Genetic diseases among Ashkenazi Jews, Raven Press, New York.
1772. *Greiner J., Schleiermacher E., Smith T., Illhard K., Vogel F.* (1978). The HLA system and leprosy in Thailand, *Hum. Genet.*, 42, 201-213.
1773. *Greenberg L.J., Gray E.D., Yunis E.J.* (1975). Association of HL-A5 and immune responsiveness in vitro to streptococcal antigens, *J. Exp. Med.*, 141, 935-943.
1774. *Grove D.I., Forbes I.J.* (1975). Increased resistance to helminth infestation in an atopic population, *Med. J. Australia*, 1, 336-338.
1775. *Haldane J.B.S.* (1937). The effect of variation on fitness, *Am. Naturalist*, 71, 337-349.
1776. *Haldane J.B.S.* (1939). The spread of harmful autosomal recessive genes in human populations, *Ann. Eugen.*, 9, 232-237.
1777. *Haldane J.B.S.* (1942). Selection against heterozygotes in man, *Ann. Eugen.*, 11, 333.
1778. *Haldane J.B.S.* (1949). The rate of mutations of human genes. Proceedings of the 7th International Congress on Genetics, *Hereditas* [Suppl.], 35, 267.
1779. *Haldane J. B. S.* (1955). On the biochemistry of heterosis, and the stabilization of polymorphism, *Proc. R-Soc. (London)* [Biol.], 144, 217-220.
1780. *Haldane J.B.S.* (1957). The cost of natural selection, *J. Genet.*, 55, 511-524.
1781. *Haldane J.B.S., Moshinsky P.* (1939). Inbreeding in Mendelian populations with special reference to human cousin marriage, *Ann. Eugen.*, 9, 321-340.
1782. *Hamaguchi H., Yamada M., Shibasaki M., Mukai R., Yabe T., Kondo I.* (1982). Genetic analysis of human lymphocyte proteins by two-dimensional gel electrophoresis: 3. Frequent occurrence of genetic variants in some abundant polypeptides of PHA-stimulated peripheral blood lymphocytes, *Hum. Genet.*, 62, 142-147.
1783. *Hamaguchi H., Ohta A., Mukai R., Yabe T., Yamada M.* (1981). Genetic analysis of human lymphocyte proteins by two-dimensional gel electrophoresis. I. Detection of genetic variant proteins in PHA-stimulated peripheral blood lymphocytes, *Hum. Genet.*, 59, 215-220.
1784. *Hamilton W.D.* (1964). The genetical evolution of social behavior. I. *J. Theoret. Biol.*, 7, 1-16.
1785. *Hanhart E.* (1955). Zur mendelistischen Auswertung einer 33 Jahre langen Erforschung von Isolat. Navant'Anni dell Leggi Mendeliane, Ed. Orizzante Medico, Roma, pp. 397-415.
1786. *Harris R., Harrison G. A., Randle C.J.M.* (1963). Vaccinia virus and human blood group A substance, *Acta Genet. (Basel)*, 13, 44.
1787. *Harris H., Hopkinson D.A.* (1972). Average heterozygosity per locus in man: an estimate based on the incidence of enzyme polymorphisms, *Ann. Hum. Genet.*, 36, 9-20.
1788. *Harris H., Hopkinson A., Robson E.B.* (1974). The incidence of rare alleles determining electrophoretic variants: Data on 43 enzyme loci in man, *Ann. Hum. Genet.*, 37, 237-253.
1789. *Helmbold W.* (1959). Über den Zusammenhang zwischen ABO-Blutgruppen und Krankheit. Betrachtungen zur Ursache der ABO-Frequenzverschiebung bei Patienten mit Carcinoma ventriculi, carcinoma genitalis und ulcus pepticum, *Blut*, 5, 7-22.
1790. *Hiernaux J.* (1952). La génétique de la sicklémie et l'intérêt anthropologique de sa fréquence en Afrique noir, *Annal Mus. Congo Belge, Science de l'homme, Anthropologie*, 2, Tervuren, 42 pp.
- 1790a. *Яr7/ A.V.S., Wainscoat J.S.* (1986). The evolution of the α and β -Globin gene clusters in human populations, *Hum. Genet.* (in the press).
1791. *Hirsch A.* (1981). Handbuch der historisch geographischen Pathologie, Part 1, Infektionskrankheiten, 2nd ed., Enke, Stuttgart.
1792. *Horai S., Gojobori T., Matsunaga E.* (1984). Mitochondrial DNA polymorphism in Japanese, *Hum. Genet.*, 68, 324-332.
1793. *Jfediba T. C., Stern A., Ibrahim A., Rieder R.F.* (1985). Plasmodium falciparum in vitro: diminished growth in hemoglobin H disease erythrocytes, *Blood*, 65, 452-455.
1794. *Ishikumi N., Nemoto H., Neel J. V., Drew A. L., Yanase T., Matsumoto Y.S.* (1960). Hosojima, *Am. J. Hum. Genet.*, 12, 67-75.
1795. *Jeffreys A.J., Wilson V., Theim S.L.* (1985).

- Hypervariable "minisatellite" regions in human DNA, *Nature*, **314**, 67-73.
1796. Jeffreys A.J., Wilson V., Theirn S. L. (1985). Individual-specific 'fingerprints' of human DNA, *Nature*, **316**, 76-79.
 1797. Jonxis J.H.P. (1959). The frequency of haemoglobin S and C carriers in Curacao and Surinam, Symposium on Abnormal Hemoglobins, Blackwell, Oxford.
 1798. Kellermann G. (1972). Further studies on the ABO typing of ancient bones, *Hum. Genet*, **14**, 232-236.
 1799. Kidson C., Lament G., Saul A., Nurse G.T. (1981). Ovalocytic erythrocytes from Melanesians are resistant to invasion by malaria parasites in culture, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **78**, 5829-5832.
 1800. Kircher W. (1961). Untersuchungen über den Zusammenhang von Dyspepsieverlauf und ABO - Blutgruppenzugehörigkeit, *Monatsschr. Kinderheilkd.*, **109**, 369.
 1801. Kircher W. (1964). Weitere Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen Verlauf und Häufigkeit der Säuflingsenteritis und ABO - Blutgruppenzugehörigkeit, *Monatsschr. Kinderheilkd.*, **112**, 415.
 1802. Klinger K.W. (1983). Cystic fibrosis in the Ohio Amish: Gene frequency and founder effect, *Hum. Genet.*, **65**, 94-98.
 1803. Klose J., Willers I., Singh S., Goedde H.W. (1983). Two-dimensional electrophoresis of soluble and structure-bound proteins from cultured human fibroblasts and hair root cells: Qualitative and quantitative variation, *Hum. Genet.*, **63**, 262-267.
 1804. Krieger H., Vicente A. T. (1969). Smallpox and the ABO system in Southern Brazil., *Hum. Hered.*, **19**, 654.
 1805. Lambotte-Legrand J., Lambotte-Legrand C. (1955). Anémie drépanocytaire et homozygotisme (à propos de 300 cas.), *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, **35**, 47.
 1806. Levy H. L. (1973). Genetic screening, *Adv. Hum. Genet*, **4**, 1-104.
 1807. Lewontin R.C. (1967). An estimate of average heterozygosity in man, *Am. J. Hum. Genet*, **19**, 681-685.
 1808. Lewontin R.C. (1977). Population genetics, *Proceedings of the 5th International Congress on Human Genetics 1976*, Armendares S., Lisker R. (eds.), Excerpta Medica, Amsterdam, Oxford, pp. 13-18.
 1809. Li C.C. (1963). 3. The way the load works, *Am. J. Hum. Genet*, **15**, 316-321.
 1810. Li C.C. (1976). First course in population genetics, Boxwood, Pacific Grove. [Имеется перевод: Ли, Введение в популяционную генетику. -М.: Мир, 1978.]
 1811. Livingstone F.B. (1957). Sickling and malaria, *Brit. Med. J.*, **1**, 762.
 1812. Livingstone F.B. (1958). Anthropological implications of sickle cell gene distributions in West Africa, *Am. Anthropologist*, **60**, 533-562.
 1813. Livingstone F.B. (1962). The origin of the sickle cell gene. Conference on African Historical Anthropology, Northwestern University, Chicago.
 1814. Livingstone F.B. (1971). Malaria and human polymorphism, *Ann. Rev. Genet*, **5**, 33-64.
 1815. Livingstone F. B. (1973). Data on the abnormal hemoglobins and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in human populations, 1967-1973, University of Michigan, Ann. Arbor.
 - ISISa-Livingstone F.B. (1985). Frequencies of Hemoglobin Variants. Thalassemia, The Glucose 6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency, G6PD Variants, and Ovalocytosis in Human Populations, Oxford, New York.
 1816. Livingstone F.B. (1983). The malaria hypothesis. In: *Distribution and Evolution of Hemoglobin and Globin Loci*, Bowman J.E. (ed.), Elsevier, New York, pp. 15-44.
 1817. Livingstone F.B. (1984). The Duffy blood groups, vivax malaria, and malaria selection in human populations: a review, *Hum. Biol.*, **56**, 413-425.
 1818. London W.T., Sutnick A.I., Millman I., Coyne V., Blumberg B. S., Vierucci A. (1972). Australia antigen and hepatitis: Recent observations on the serum protein polymorphism, infectious agents hypothesis, *Canad. Med. Ass. J.*, **106**, Special Issue, 480-485.
 1819. Ludwig W. (1944). Über Inzucht und Verwandtschaft, *Z. Mensch. Vererbungs Konstitutionslehre*, **28**, 278-312.
 1820. Lundborg H. (1913). Medizinisch-biologische Familienforschungen innerhalb eines 2232köpfigen Bauerngeschlechtes in Schweden (Provinz Blekinge). 2 vols, Fischer, Jena.
 1821. Luzzatto L. (1979). Genetics of red cells and susceptibility to malaria, *Blood*, **54**, 961.
 1822. Luzzatto L., Sodeinde O., Martini G. (1983). Genetic variation in the host and adaptive phenomena in *Plasmodium falciparum* infection. In: *Malaria and the Red Cell*, Evered D., Whelan J. (eds.) Pittman, London, pp. 159-173.
 1823. Luzzatto L., Usanga E.A., Ready S. (1969). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient red cells resistance to infection by malarial parasites, *Science*, **164**, 839.
 1824. Majewski F. (1980). Untersuchungen zur Alkoholembryopathie, Thieme Verlag, Stuttgart.
 1825. McKusick V.A., Egeland J.A., Eldridge R., Krusen D.R. (1964). Dwarfism in the Amish I. The Ellis-van Creveld syndrome, *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, **115**, 306.
 1826. Morton N.E. (1955). Nonrandomness in consanguineous marriage, *Ann. Hum. Genet.*, **20**, 116-124.
 1827. Morton N.E., Crow J.F., Muller H.J. (1956). An estimate of the mutational damage in man from data on consanguineous marriages, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **42**, 855-863.
 1828. Morton N.E., Matsuura J., Bart R., Lew R. (1978). Genetic epidemiology of an institutionalized cohort of mental

1829. *Motulsky A.G.* (1984). Hereditary red cell traits and malaria, *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 13(1), Part 2, 147-158.
1830. *Motulsky A.G.* (1975). Glucose-6-phosphate dehydrogenase and abnormal hemoglobin polymorphisms-evidence regarding malarial selection. In: *The role of natural selection in human evolution*, Salzano F. (ed.), North - Holland, Amsterdam, pp. 271-291.
1831. *Motulsky A.G.* (1960). Metabolic polymorphism and the role of infectious disease in human evolution, *Hum. Biol.*, 32, 28-62.
1832. *Motulsky A.G.* (1979). Possible selective effects of urbanization on Ashkenazi Jewish population. In: *Genetic Diseases Among Ashkenazi Jews*, Goodman R.M., Motulsky A.G. (eds.), Raven Press 1979, New York, pp. 201-212.
1833. *Motulsky A.G.* (1980). Ashkenazi Jewish gene pools: admixture, drift and selection. In: *Population Structure and Genetic Disorders*, Eriksson A. W., Forsius H., Nevanlinna H. R., Workman P. L., Norio R. K. (eds.), Academic Press, London, pp. 353-365.
1834. *Motulsky A.G., Murray J.C.* (1983). Conference summary: current concepts of hemoglobin genetics. In: *Distribution and Evolution of Hemoglobin and Globin Loci*, Bowman J. E. (ed.), Elsevier, New York, pp. 345-355.
1835. *Muller H. J.* (1950). Our load of mutation, *Am. J. Hum. Genet.*, 2, 111-176.
1836. *Neel J.V.* (1951). The population genetics of two inherited blood byscrasias in man, *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, 15, 141.
1837. *Nell J. V.* (1979). History and the Tay-Sachs allele. In: *Genetic diseases among Ashkenazi Jews*, Goodman R.M., Motulsky A.G. (eds.), Raven Press, New York, pp. 285-299.
1838. *Nell J. V., Rosenblum B.B., Sing C.F., Skolnick M.M., Hanash S.M., Sternberg S.* (1984). Adapting two-dimensional gel electrophoresis to the study of human germline mutation rates. In: *Two dimensional gel electrophoresis of proteins*, Academic Press, New York, pp. 259-306.
1839. *Nell J. V., Schul! W.J.* (1962). The effect of inbreeding on mortality and morbidity in two Japanese cities, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 48, 573.
1840. *Neel J. V., Schul! W.J., Kimura T., Yanijawa Y., Yamamoto M., Nakajima A.* (1970). The effect of parental consanguinity and inbreeding in Hirado, Japan. III. Vision and hearing, *Hum. Hered.*, 20, 129-155.
1841. *Nei M., U W. H.* (1979). Mathematical model for studying genetic variation in terms of restriction endonucleases, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 76, 5269-5273.
1842. *Norio R., Nevalinna H.R., Perheentupa J.* (1973). Hereditary diseases in Finland: Rare flora in rare soil, *Ann. Clin. Res.*, 5, 109-141.
1843. *Ofen C. M.* (1967). On pestilence, diet, natural selection, and the distribution of microbial and human blood group antigens and antibodies, *Curr. Anthropol.*, 8, 209.
1844. *Pasval G., Weatherall D. J., Wilson J. M.* (1978). Cellular mechanism for the protective effect of haemoglobin S against falciparum malaria, *Nature*, 274, 701-703.
1845. *Pasvol G.* (1982). The interaction of malaria parasites with red blood cells, *Br. Med. Bull.*, 38, 133-140.
1846. *Pasvol G., Wainscoat J.S., Weatherall D.J.* (1982). Erythrocytes deficient in glycophorin resist invasion by the malarial parasite *Plasmodium falciparum*, *Nature*, 297, 64.
1847. *Pasvol G., Weatherall D.J., Wilson R.J.M.* (1978). Cellular mechanism for the protective effect of haemoglobin S against *P. falciparum* malaria, *Nature*, 274, 701-703.
- 1847a. *Pasvol G., Weatherall D.J., Wilson R.J.M.* (1977). Effect of foetal haemoglobin on susceptibility of red cells to *Plasmodium falciparum*, *Nature*, 270, 171-173.
1848. *Penrose L.S., Smith S.M., Sprott D.A.* (1956). On the stability of allelic systems, with special reference to haemoglobin A, S, and C, *Ann. Hum. Genet.*, 21, 90-93.
1849. *Pettenkofer H.J., Bickerich R.* (1960). Über Antigen-Gemeinschaften zwischen den menschlichen Blutgruppen und gemeingefährlichen Krankheiten, *Zentralbl. Bakteriol.*, I, Abt. 179.
1850. *Pettenkofer H.J., Stöss B., Helmbold W., Vogel F.* (1962). Alleged causes of the present-day world distribution of the human ABO blood groups, *Nature*, 193, 444.
1851. *Phills J.A., Harrold J., Whiteman G.V., Perelmutter L.* (1972). Pulmonary infiltrates, asthma and eosinophilia due to *Ascaris suum* infestation in man, *New Engl. J. Med.*, 286, 965-970.
1852. *Piazza A. et al.* (1973). In: *Histocompatibility Testing 1972* (Report of an International Workshop and Conference held at Evian, 23-27 may 1972), Dausset J., Colombani J. (eds.), Munksgaard, Copenhagen, pp. 73-84.
1853. *Povey S., Hopkinson D.A.* (1981). The use of polymorphic enzyme markers of human blood cells in genetics, *Clin. Haematol.*, 10, 161-184.
1854. *Rao P.S.S., Inboraj S.G.* (1979). Trends in human reproductive wastage in relation to long-term practice of inbreeding, *Ann. Hum. Genet.*, 42, 401-413.
1855. *Rao P.S.S., Inboraj S.G.* (1980). Inbreeding effects on fetal growth and development, *J. of Med. Genet.*, 17, 27-33.
1856. *Reed S.C.* (1954). A test for heterozygous deleterious recessives, *J. Hered.*, 45, 17-18.
1857. *Reed T.E.* (1969). Caucasian genes in American negroes, *Science*, 165, 762-768.
1858. *Robinson M.G., Tolchin D., Holpern C.* (1971). Enteric bacterial agents and the ABO blood groups, *Am. J. Hum. Genet.*, 23, 135.
1859. *Roth E.F. Jr., Raventos-Suarez C., Rinaldi A., Nagel R. L.* (1983). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency inhibits in vitro growth of *Plasmodium falciparum*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 80, 298.
1860. *Roth E.F. Jr., Raventos-Suarez C., Rinaldi A., Nagel R. L.* (1983). The effect of X chromo-

- some inactivation on the inhibition of *Plasmodium falciparum* malaria growth by glucose-6-phosphate dehydrogenase - deficient red cells, *Blood*, 62, 866.
1861. Roth E. Jr., Raventos-Suarez C., Gilbert H., Stump D., Tanowitz H., Rowin K.S., Nagel R. L. (1984). Oxidative stress and falciparum malaria: a critical review of the evidence. In: *Malaria and the Red Cell*, Alan R. Liss, New York, pp. 35-43.
 1862. Salzano P.M. (ed.) (1975). *The role of natural selection in human evolution*, North Holland, Amsterdam, Oxford.
 1863. Sanghvi L.D. (1963). The concept of genetic load: A critique, *Am. J. Hum. Genet.*, 15, 298-309.
 1864. Sanghvi L.D., Balakrishnan V. (1972). Comparison of different measures of genetic distance between human populations. In: *The assessment of population affinities in man*, Weiner J. S., Huisinga (eds.), Clarendon, Oxford, pp. 25-36.
 1865. Sangvichien S. (1966). A preliminary report on nonmetrical characteristics of neolithic skeletons found at Bankhoru, Kanchanaburi, *J. Siam. Soc. (Bangkok)*, 54, 1.
 1866. Sasazuki T., Kohno Y., Iwamoto I., Tanimura M., Naito S. (1978). Association between an HLA haplotype and low responsiveness to tetanus toxoid in man, *Nature*, 272, 359-361.
 1867. Seemanova E. (1971). A study of children of incestuous matings, *Hum. Hered.*, 21, 108-128.
 1868. Shull G. H. (1908). Composition of a field of maize, *Rep. Am. Breeders Assoc.*, 4, 296-301.
 1869. Shull G.H. (1911). Experiments with maize, *Bot. Gaz.*, 52, 480.
 1870. Sjögren T. (1931). Die juvenile amaurotische Idiotie, *Hereditas*, 14, 197-425.
 1871. Slatis H. M. (1954). A method of estimating the frequency of abnormal autosomal recessive genes in man, *Am. J. Hum. Genet.*, 6, 412-418.
 1872. Smith S.M. (1954). Notes on sickle-cell polymorphism, *Ann. Hum. Genet.*, 19, 51.
 1873. Socha W., Bilinska M., Kaczera Z., Pajdak E., Stankiewicz D. (1969). *Escherichia coli* and ABO blood groups, *Folia Biol. (Krakow)*, 17, (4).
 1874. Sukamaran P.K., Master H.R., Undesia J.V., Balakrishnan B., Sanghvi L.D. (1966). ABO blood groups in active cases of smallpox, *Indian J. Med. Sci.*, 20, 119.
 1875. Süssmilch (1786). *Die göttliche Ordnung*, 9th ed., Teil II, Berlin.
 1876. Schull W.J. (1958). Empirical risks in consanguineous marriages: Sex ratio, malformation, and viability, *Am. J. Hum. Genet.*, 10, 294-343.
 1877. Schull W.J., Furusho T., Yamamoto M. et al. (1970). The effects of parental consanguinity and inbreeding in Hirado, Japan. IV. Fertility and reproductive compensation, *Hum. Genet.*, 9, 294-315.
 1878. Schull W.J., Nagano H., Yamamoto M., Komatsu I. (1970). The effect of parental consanguinity and inbreeding in Hirado, Japan. I. Stillbirth and prereproductive mortality, *Am. J. Hum. Genet.*, 22, 239-262.
 1879. Schull W.J., Nell J.V. (1972). The effect of parental consanguinity and inbreeding in Hirado, Japan. V. Summary and interpretation, *Am. J. Hum. Genet.*, 24, 425-453.
 1880. Tonis R.J., Neel J. V., Dovey H., Morrow M. (1973). The genetic structure of a tribal population, the Yamomama Indians. IX. Gene frequencies for 17 serum protein and erythrocyte enzyme systems in the Yamomama and five neighboring tribes; nine new variants, *Am. J. Hum. Genet.*, 25, 655-676.
 1881. Thalhammer O. (1975). Frequency of inborn errors of metabolism, especially PKU, in some representative newborn screening centers around the world. A collaborative study, *Hum. Genet.*, 30, 273-286.
 1882. Vandepitte J.M., Zuelzer W.W., Neel J.V., Colaert J. (1955). Evidence concerning the inadequacy of mutation as an explanation of the frequency of the sickle-cell gene in the Belgian Congo, *Blood*, 10, 341.
 1883. de Vries R.R.P., Fat R.F.M.L.A., Nijenhuis L. E., van Rood J. J. (1976). HLA-linked genetic control of host response to mycobacterium leprae, *Lancet*, II, 1328-1330.
 1884. de Vries R.R.P., van Rood J.J. (1977). Abstract *Tissue Antigens*, 10, 212.
 1885. Vogel F. (1970). Anthropological implications of the relationship between ABO blood groups and infections, *Proceedings of the 8th International Congress of Anthropologie and Ethnologic Sciences*, Tokyo, 1968, Vol. I, p. 365.
 1886. Vogel F. (1979). Our load of mutation': reappraisal of an old problem, *Proc. Roy. Soc., London*, B 205, 77-90.
 1887. Vogel F. (1979). Genetics of retinoblastoma, *Hum. Genet.*, 52, 1-54.
 1888. Vogel F., Chakravarti M.R. (1966). ABO blood groups and smallpox in a rural population of West Bengal and Bihar (India), *Hum. Genet.*, 3, 166-180.
 1889. Vogel F., Dehnen J., Helmbold W. (1964). Über Beziehungen zwischen ABO-Blutgruppen und der Säuglingsdyspepsie, *Hum. Genet.*, I, 31-57.
 1890. Vogel F., Pettenkofer H.J., Helmbold W. (1960). Über die Populationsgenetik der ABO-Blutengruppen. II. Genhäufigkeit und epidemische Erkrankungen, *Acta Genet. (Basel)*, 10, 267-294.
 1891. Wade Cohen P. T., Omenn G. S., Motulsky A.G., Chen S.-H., Giblett E.R. (1973). Restricted Variation in the glycolytic enzymes of human brain and erythrocytes, *Nature*, 241, 229.
 1892. Walton K. E., Steyer D., Gruenstein E. I. (1979). Genetic polymorphism in normal human fibroblasts as analyzed by two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis, *J. Biol. Chem.*, 254, 7051-

- assessment of population affinities in man, Clarendon, Oxford.
1894. *Workman P.L., Blumberg B.S., Cooper A.J.* (1963). Selection, gene migration and polymorphic stability in U.S. White and Negro population, *Am. J. Hum. Genet.*, 15, 429.
 1895. *Wright S.* (1922). Coefficients of inbreeding and relationship, *Am. Naturalist*, 56, 330-338.
 1896. *Zerbin-Rudin E.* (1960). Vorläufiger Bericht über den Gesundheitszustand von Kindern aus nahen Blutsverwandtenehen, *Z. Mensch. Vererbungs-, Konstitutionslehre*, 35, 233-302.
 1897. *Zuckerkandl E.* (1976). Evolutionary processes and evolutionary noise at the molecular level, *J. Mol. Evol.*, 7, 167-183.
- ### Литература к главе 7
1898. *Anonymous* (1976). Sociobiology Study Group of Science for the People; Sociobiology: Another biological determinism, *Bioscience*, 26, 182-190.
 1899. *Barash D.P.* (1977). Sociobiology and behavior, Elsevier, New York.
 1900. *Boyless T.M., Rosenzweig N. S.* (1966). A racial difference of lactase deficiency. A survey of milk intolerance and lactase deficiency in healthy adult males, *J. Am. Med. Assoc.*, 197, 968-972.
 1901. *Bekemeier H.* (1969). Evolution der Hautfarbe und kutane Vitamin D-Photosynthese, *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 94, 185-189.
 1902. *Betz A., Turleau L., de Grouchy J.* (1974). Hétérozygotie et homozygotie pour une inversion péracentrique du 3 humain, *Ann. Genet.*, 17, 77.
 1903. *Botin T. D., Davis A. E.* (1969). Asian lactose intolerance and its relation to intake of lactose, *Nature*, 222, 382-383.
 1904. *Brown W.U., Prager E.M., Wang A., Wilson A. C.* (1982). Mitochondria! DNA sequence of primates: Tempo and mode of evolution, *J. Mol. Evol.*, 18, 225-239.
 1905. *Bush G.L., Case S.M., Wilson A.C., Patton J.L.* (1977). Rapid speciation and chromosomal evolution in mammals, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 74, 3942-3946.
 1906. *Chagnon N.A.* (1968). Yanomamo, the fierce people, Holt, Rinehart and Winston, New York.
 1907. *Clarke B.* (1970). Selective constraints on amino-acid substitutions during the evolution of proteins, *Nature*, 228, 159-160.
 1908. *Cochet B., Jung A., Griessen M., Bartholdi P., Schaller Ph., Donath A.* (1983). Effects of lactose on intestinal calcium absorption in normal and lactase-deficient subjects, *Gastroenterology*, 84, 935-940.
 1909. *Daiger E.I., Schonfeld M.S., Gavalli-Sforza L.L.* (1975). Group-specific component (Gc) proteins bind vitamin D and 25-hydroxyvitamin D, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 72, 2076-2080.
 1910. *Dalton O.P., Edwards J.H., Evans E.P., Lyon M. F., Parkinson S. P., Peters J., Searle A. G.* (1981). Chromosome maps of man and mouse, *Clin. Genet.*, 20, 407-415.
 1911. *Dayhoff M.E. (ed.)* (1978). Atlas of Protein Sequence and Structure, Vol. 5, Suppl. 3, National Biomedical Research Foundation, Washington, DC.
 1912. *Dutrillaux B.* (1975). Sur la nature et l'origine des chromosomes humains. L'expansion scientifique, Paris.
 1913. *Dutrillaux B.* (1979). Chromosomal evolution in primates. Tentative phylogeny from *Microcebus Murinus* (Prosimian) to man, *Hum. Genet.*, 48, 251-314.
 1914. *Erdtmann B.* (1982). Aspects of evaluation, significance and evolution of human C-band heteromorphism, *Hum. Genet.*, 61, 281-294.
 1915. *Ferguson A., Maxwell J.* (1967). Genetic aetiology of lactose intolerance, *Lancet*, II, 188-190.
 1916. *Fischer E.* (1913). Die Rohobother Bastards und das Bastardierungsproblem beim Menschen, G. Fischer, Jena.
 1917. *Fischer E.* (1961). Über das Fehlen von Rachitis bei T. widen (Bambuti) im Kongourwald, *Z. Morphol. Anthropol.*, 51, 119-136.
 1918. *Pitch W. M.* (1980). Estimating the total number of nucleotide substitutions since the common ancestor of a pair of homologous genes: Comparison of several methods and three beta hemoglobin messenger RNA's, *J. Mol. Evol.*, 16, 153-209.
 1919. *Fitch W.M., Farris J.S.* (1974). Evolutionary trees with minimum nucleotide replacements from amino acid sequences, *J. Mol. Evol.*, 3, 263.
 1920. *Fitch W.M., Langley C.H.* (1976). Evolutionary rates in proteins: Neutral mutations and the molecular clock. In: *Molecular anthropology*, Goodman M., Tashian R. E. (eds.), Plenum, New York, pp. 197-219.
 1921. *Fitch W.M., Margoliash E.* (1967). The construction of phylogenetic trees. A generally applicable method utilizing estimates of the mutation distance obtained from cytochrome C sequences, *Science*, 155, 279.
 1922. *Flatz G., Howell J.N., Doench J., Flatz S.D.* (1982). Distribution of physiological adult lactase phenotypes, lactose absorber and malabsorber, in Germany, *Hum. Genet.*, 62, 152-157.
 1923. *Flatz G., Rotthauwe H. W.* (1973). Lactose nutrition and natural selection, *Lancet*, II, 76-77.
 1924. *Flatz G., Rotthauwe H. W.* (1977). The human lactase polymorphism. Physiology and genetics of lactose absorption and malabsorption, *Prog. Med. Genet.*, N. F., 2, 205-250.
 1925. *Flatz G., Saengudom Ch., Sanguanbhokai T.* (1969). Lactose intolerance in Thailand, *Nature*, 221, 758-759.
 - 1925a. *Gilbert W.* (1985). Genes-in-pieces revisited, *Science*, 228, 823-824.
 1926. *Goodman M.* (1976). Toward a genealogical description of the primates. In: *Molecular anthropology*, Goodman M., Tashian R. E.

- (eds.), Plenum, New York, pp. 321-353.
1927. Goodman M., Moore G.W., Matsuda G. (1975). Darwinian evolution in the genealogy of haemoglobin, *Nature*, 253, 603-608.
 1928. Gosden J. R., Mitchell A. R., Seunanez H. N., Gosden C.M. (1977). The distribution of sequences complementary to human satellite DNAs I, II, and IV in the chromosomes of chimpanzee (*Pan troglodytes*), Gorilla (*Gorilla gorilla*) and Orang Utan (*Pongo pygmaeus*), *Chromosome*, 63, 253-271.
 1929. de Grouchy J., Lurleau C., Raudin M., Klein M. (1972). Evolutions caryotypiques de l'homme et du chimpanzé. Etude comparative des topographies des bandes après dénaturation ménagée, *Ann. Genet*, 15, 79.
 1930. Haldane J. B. S. (1975). Quoted by: Smith J. M., *The theory of evolution*, 3rd ed., Penguin Books, London, p. 180.
 1931. Hamilton W.D. (1964). The genetical theory of social behavior: I and II, *J. Theor. Biol.*, 7, 1-52.
 1932. Happle R., Phillips R. J. S., Roessner A., Junemann G. (1983). Homologous genes for X-linked achondroplasia punctata in man and mouse, *Hum. Genet*, 63, 24-27.
 1933. Harris H., Hopkinson D.A., Edwards Y.H. (1977). Polymorphism and the subunit structure of enzymes: a contribution to the neutralistselectionist controversy, *Proc. Natl. Acad. Sei. USA*, 74, 698-701.
 1934. Hassenstein B. (1973). *Verhaltensbiologie des Kindes*, Piper, München, Zürich.
 1935. Hirschfeld J. (1859). Immuno-electrophoretic demonstration of qualitative differences in human sera and their relation to the haploglobins, *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, 47, 160-168.
 1936. Howell J.N., Schockenhoff T., Platz G. (1981). Population screening for the human adult lactase phenotypes with a multiple breath version of the breath hydrogen test, *Hum. Genet.*, 57, 276-278.
 1937. Jacobs P. A. (1975). The load due to chromosome abnormalities in man. In: *The role of natural selection in human evolution*, Salzano F. (ed.), North-Holland, Amsterdam, Oxford, pp. 337-352.
 1938. Jones K. W. (1976). Comparative aspects of DNA in higher primates. In: *Molecular anthropology*, Goodman M., Tashian R. E. (eds.), Plenum, New York, pp. 357-368.
 1939. Jones K. W. (1978). Speculations on the functions of satellite DNA in evolution, *Z. Morphol. Anthropol.*, 69, 143-171.
 1940. Jörgensen G., Ritter H., Vogel F. (1975). Gc-Polymorphismus ("gruppenspezifische Komponente"). In: *Humangenetik, ein kurzes Handbuch*, Becker P. E. (ed.), Vol. 1/3, Thieme, Stuttgart, pp. 105-134.
 1941. Kimura M. (1983). *The neutral theory of molecular evolution*, Cambridge University Press, Cambridge etc.
 1942. Kimura M. (1982). The neutral theory as a basis for understanding the mechanism of evolution and variation at the molecular level. In: Kimura M. (ed.), *Molecular evolution, protein polymorphism and the neutral theory*, Japan Sei. Soc. Press, Tokyo/Springer, Berlin, pp. 3-56.
 1943. King J.L., Jukes T.H. (1969). Non-Darwinian evolution, *Science*, 164, 788-798.
 1944. Layrisse M. (1958). Anthropologica considerations of the Diego (Di^a) antigen, *Am. J. Physical Anthropol.*, 16, 173-186.
 1945. Layrisse M., Arenas T. (1957). The Diego system-steps in the investigation of a new blood group system, *Further studies*, *Blood*, 12, 115-122.
 1946. Layrisse M., Arenas T., Domínguez Sisco R. (1955). Nuevo grupo sanguíneo encontrado en descendientes de Indios, *Acta Med. Venez.*, 3, 132-138.
 1947. Lejeune J. (1968). Adam and Eve ou le monogénisme, *Nouv. Rév. Théol.*, 90, 191.
 1948. Lorenz K. (1935). Der Kumpan in der Umwelt des Vogels, *J. Ornithol.*, 83, 137-213; 289-413.
 1949. Lundin L.-G. (1979). Evolutionary conservation of large chromosomal segments reflected in mammalian gene maps, *Clin. Genet*, 16, 71-81.
 1950. Mayr E. (1967). *Artbegriff und Evolution*, Parey, Hamburg und Berlin.
 - 1950a. Mayr E. (1985). *The Growth of Biological Thought*, Harvard Univ. Press, Cambridge Mass.
 1951. McClure H., Beiden K.H., Pieper W. A. (1969). Autosomal trisomy in a chimpanzee. Resemblance to Down's syndrome, *Science*, 165, 1010-1011.
 1952. Miller L.H., Mason S.J., Clyde O.P., McGinniss M.H. (1976). The resistance factor to *Plasmodium vivax* in blacks, *N. Engl. J. Med.*, 295, 302.
 1953. Miyata T., Yasunaga T. (1981). Rapidly evolving mouse α -globin related pseudogene and its evolutionary history, *Proc. Nat. Acad. Sei. USA*, 78, 450-453.
 1954. Moore G. W. (1976). Proof for the maximum parsimony ("Red King") algorithm. In: *Molecular anthropology*, Goodman M., Tashian R.E. (eds.), Plenum, New York, pp. 117-137.
 1955. Morton N.E., Chung C.S., MiM.P. (1967). Genetics of interracial crosses in Hawaii, *Monogr. Hum. Genet*, 3.
 1956. Motulsky V.G. (1968). Human Genetics, society, and medicine, *J. Hered.*, 59, 329-336.
 1957. Mourant A. K., Tills D., Domaniewska-Sobczak K. (1976). Sunshine and the geographical distribution of the alleles of the Gc system of plasma proteins, *Hum. Genet*, 33, 307-314.
 1958. Murray J.C., Demopulos C.M., Lawn R.M., Motulsky A. G. (1983). Molecular genetics of human serum albumin: restriction enzyme fragment length polymorphisms and analbuminemia, *Proc. Natl. Acad. Sei. USA*, 80, 5951-5955.
 1959. Murray J. C., Mills K. A., Demopulos C.M., Homma S., Motulsky A. G. (1984). Linkage

- of DNA variants (RFLPs) at the serum albumin locus, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81, 3486-3490.
1960. *Nadeau J.H., Taylor B. A.* (1984). Length in chromosomal segments conserved since divergence of man and mouse, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81, 814-818.
1961. *Neel J. V.* (1962). Diabetes mellitus: A "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *Am. J. Hum. Genet.*, 14, 353-362.
1962. *Neel J. V.* (1970). Lessons from a "primitive" people, *Science*, 170, 815-822.
1963. *Neel J. V.* (1980). On being headman, *Perspec. Biol. Med.*, 23, 277-294.
1964. *Neel J. V.* (1982). The wonder of our presence here: a commentary on the evolution and maintenance of human diversity, *Perspec. Biol. Med.*, 25, 518-558.
1965. *Neel J. V., Centerwall W. R., Chagnon N. A., Casey H. L.* (1970). Notes on the effect of measles and measles vaccine in a virgin-soil population of South American Indians, *Am. J. Epidemiol.*, 91, 418-429.
1966. *Neel J. V., Salzano P.M., Junqueira P. C., Keiter F., Maybury-Lewis D.* (1964). Studies on the Xavante Indians of the Brazilian Mato Grosso, *Am. J. Hum. Genet.*, 16, 52-140.
1967. *Ohno S.* (1985). Frequent recurrence of certain base oligomers reflects the ultimate derivation of all structural genes from oligomeric repeats. First Intern. Symp. on the Role of Recombinant DNA in Genetics (Teplitz R. L. et al., eds.), Crete, in the press 1986.
1968. *Omenn O.S., Motulsky A.G.* (1972). Biochemical genetics and the evolution of human behavior. In: Genetics, environment and behavior, Ehrmann L., Omenn G. S., Caspari E. (eds.), Academic Press, New York, London, pp. 129-179.
1969. *Post R.H.* (1962). Population differences in vision acuity, *Eugen Q.*, 9, 189-212.
1970. *Post R.H.* (1964). Hearing acuity variation among negroes and whites, *Eugen Q.*, 11, 65-81.
1971. *Post R.H.* (1965). Notes on relaxed selection in man, *Antropol. Anz.*, 29, 186-195.
1972. *Post R.H.* (1966). Deformed nasal septa and relaxed selection, *Eugen Q.*, 13, 101-112.
1973. *Post R.H.* (1969). Deformed nasal septa and relaxed selection II. *Soc. Biol.*, 16, 179-196.
1974. *Post R.H.* (1971). Possible cases of relaxed selection in civilized populations, *Hum. Genet.*, 13, 253-284.
1975. *Saht T.* (1974). The inheritance of selective adult-type lactose malabsorption, *Scand. J. Gastroenterolog.*, 9 [Suppl. 30], 1-73.
1976. *Simons E. L.* (1976). The fossil record of primate phylogeny. In: Molecular anthropology, Goodman M., Tashian R. E. (eds.), Plenum, New York, pp. 35-62.
1977. *Simpson G.G.* (1951). Zeitmasse und Ablaufformen der Evolution, Musterschmidt, Göttingen.
1978. *Smith M.* (1976). Commentary: Group Selection, *Q. Rev. Biol.*, 51, 277-283.
1979. *Schulz G. E.* (1981). Protein-Differenzierung: Entwicklung neuartiger Proteine im Laufe der Evolution, *Angewandte Chemie*, 93, 143-151.
1980. *Stengel H.* (1958). Gibt es eine "getrennte Vererbung von Zahn und Kiefer" bei der Kreuzung extrem grosser Kaninchenrassen? Ein experimenteller Beitrag zum sogenannten "Disharmonieproblem", *Z. Tierzucht Züchtungsbiol.*, 72, 255-286.
1981. *linbergen N.* (1968). On war and peace in animals and men, *Science*, 1960, 1411-1418.
1982. *Vogel Ch.* (1975). Neue Aspekte zur Evolution des Menschen, *Nova Acta Leopold. N. F. (Halle)*, 42, 253-269.
1983. *Vogel Ch.* (1975). Prädispositionen bzw. Präadaptationen der Primaten-Evolution im Hinblick auf die Hominisation. In: Hominisation und Verhalten, Kurth G., Eibl-Eibesfeld I. (eds.), G. Fischer, Stuttgart, pp. 1-31.
1984. *Vogel Ch.* (1983). Personelle Identität und kognitiv-intellektuelle Leistungsfähigkeit im sozialen Feld nicht-menschlicher Primaten, *Veröff Joachim Jungius-Ges Wiss., Hamburg*, 50, 23-39.
1985. *Vogel F., Kopun M., Rathenberg R.* (1976). Mutation and molecular evolution. In: Molecular anthropology, Goodman M., Tashian R. E. (eds.), Plenum, New York, pp. 13-33.
1986. *Walter H.* (1970). Grundriss der Anthropologie, BLV, München.
1987. *Walker A.* (1976). Splitting times among hominids deduced from the fossil record. In: Molecular anthropology, Goodman M., Tashian R. E. (eds.), Plenum, New York, pp. 63-77.
1988. *Wilson A.C., Carlson S.S., White T.J.* (1977). Biological evolution, *Ann. Rev. Biochem.*, 46, 573-639.
1989. *Wilson E. O.* (1975). Sociobiology: the new synthesis, Belknap Press of Harvard University, Cambridge (MA).
1990. *Wilson E.O.* (1978). On human nature, Harvard University Press, Boston.
1991. *Zuckermandl E.* (1965). The evolution of hemoglobin, *Sei. Am.* 212, (5), 110-118.
1992. *Zuckermandl E.* (1976). Evolutionary processes and evolutionary noise at the molecular level. II. A selectionist model for random fixations in proteins, *J. Mol. Evol.*, 7, 269-311.
1993. *Zuckermandl E.* (1978). Molecular evolution as a pathway to man, *Z. MorphoL Anthropol.*, 69, 117-142.

Литература к главе 8

1994. *Åkesson H.O.* (1984). Intelligence and polygenic inheritance. A dogma to be reexamined, *Acta Paediatrica Scand.*, 73, 13-17.
1995. *Alexander D., Money J.* (1965). Reading ability, object constancy, and Turner's syndrome, *Percept. Mot. Skills.*, 20, 981-984.
1996. *Alexander D., Walker A. T., Money J.* (1964). Studies in direction sense: I. Turner's syndrome, *Arch. Gen. Psychiatr.*, 10, 337-339.
1997. *Allen W., Herndon C.N., Dudley E.G.* (1944).

- Some examples of the inheritance of mental deficiency: Apparently sex-linked idiocy and microcephaly, *Am. J. Ment. Def.*, 48, 325-334.
1998. Andersen P., Andersson S.A. (1968). Physiological basis the alpha rhythm, Appleton-Century Crofts, New York.
 1999. Anderson V.E., Hauser W. A., Penry J.K., Sing C. F. (eds.) (1982). Genetic basis of the epilepsies, Raven Press, New York.
 2000. Angst J., Prey R., Lohmeyer B., Zerbini-Rudin E. (1980). Bipolar manic-depressive psychoses: Results of a genetic investigation, *Hum. Genet.*, 55, 237-254.
 2001. Austin G.E., Sparkes R.S. (1980). Abnormal cerebral cortical convolutions in an XYY fetus, *Hum. Genet.*, 56, 173-175.
 2002. Barchas J. D., Ciaranello R.D., Dominic J. A., Deguchi I., Orenberg E. K., Renson J., Kessler S. (1974). Genetic differences in mechanisms involving neuroregulators, *J. Psychiatr. Res.*, 11, 347-360.
 2003. Becker P.E. (1958). Die Neurosen im Lichte der Genetik, *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 83, 612-616.
 2004. Benzer S. (1973). Genetic dissection of behavior, *Sci. Am.*, 222, 24-37.
 - 2004a. Bordarier C., Robain O., Rethore O., Dulac O., Dhellemes C., Inverted neurons in Agyria-A Golgi study of a case with abnormal chromosome 17.
 2005. Borgaonkar D.S., Shah S.A. (1974). The XYY chromosome male-or syndrome? *Prog. Med. Genet.*, 10, 135-222.
 2006. Bouchard T.J., McGue M. (1981). Familial studies of intelligence: A review, *Science*, 212, 1055-1059.
 2007. Brewster D.J. (1972). Ethanol preference in strains of rats selectively bred for behavioral characteristics. Nature and nurture in alcoholism, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 197, 49-53.
 2008. Brown W. T., Jenkins E. C., Friedman E., Brooks J., Cohen I. L., Duncan C., Hill A. L., Malik M. N., Morris V., Wolf E., Wisniewski K., French J.H., (1984). Folic acid therapy in the fragile X-syndrome, *Am. J. Med. Genet.*, 17, 277-288.
 2009. Brun A., Gustavson K.-H. (1982). Letter to the editor, *Hum. Genet.*, 60, 298.
 2010. Buchsbaum M.S. (1974). Average evoked response and stimulus intensity in identical and fraternal twins, *Physiol. Psychol.*, 2(3A), 365-370.
 2011. Buchsbaum M.S. (1975). Average evoked response augmenting/reducing in schizophrenia and affective disorders. In: Freedman D. X. (ed.), *The biology of the major psychoses: A comparative analysis*, Raven Press, New York, pp. 129-142.
 2012. Buchsbaum M.S., Coursey R.D., Murphy D.L. (1976). The biochemical high-risk paradigm: Behavioral and familial correlates of low platelet monoamine oxidase activity, *Science*, 194, 339-341.
 2013. Busebnaier W., Vierling Th., Balzereit W., Schwegler H. (1981). Genetic analysis of avoidance learning by means of different psychological test systems with inbred mice as model organisms, *Psychol. Res.*, 43, 317-333.
 2014. Cattell R.B. (1955). The inheritance of personality, *Am. J. Hum. Genet.*, 7, 122.
 2015. Cattell R.B. (1964). *Personality and social psychology*, Knapp, San Diego.
 2016. Cattell R.B. (1965). Methodological and conceptual advances in evaluating heredity and environmental influences and their interaction. In: *Methods and goals in human behavior genetics*, Vanderberg S. G. (ed.), Academic Press, New York, p. 95.
 2017. Charlesworth W.R. (1976). Human intelligence as adaptation: An ethological approach. In: *The nature of intelligence*, Resnick L. B. (ed.), Erlbaum, Hillsdale, pp. 147-168.
 2018. Chen H., Faigenbaum D., Weiss H. (1981). Psychological aspects of patients with the UlrichTurner syndrome, *Amer. J. Med. Genet.*, 8, 191-203.
 2019. Childs B. (1972). Genetic analysis of human behavior, *Ann. Rev. Med.*, 23, 373-406.
 2020. Childs B., Finucci J.M., Preston M.S., Pulver A. E. (1976). Human behavior genetics, *Adv. Hum. Genet.*, 7, 57-97.
 2021. Ciaranello R.D., Hoffman H.F., Shire J.G. Ch., Axelrod J. (1974). Genetic regulation of the catecholamine biosynthetic enzymes, *J. Biol. Chem.*, 249, 4528-4536.
 2022. Ciaranello R.D., Lipsky A., Axelrod J. (1974). Association between fighting behavior and catecholamine biosynthetic enzyme activity in two inbred mouse sublines, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 71, 3006-3008.
 2023. Cooper A.M., Zubek J.P. (1958). Effects of enriched and restricted early environments on the learning ability of light and dull rats, *Can. J. Psychol.*, 12, 159-164.
 2024. Cotton N.S. (1979). The familial incidence of alcoholism, *J. Stud. Alcohol*, 40, 89.
 2025. Crowe R. R. (1974). An adoption study of antisocial personality, *Arch. Gen. Psychiatry*, 31, 785-791.
 2026. Crowe RR (1975). Adoption studies in psychiatry, *Biol. Psychiatry*, 10, 353-371.
 2027. Dingman H.F. (1968). Psychological test patterns in Down's syndrome. In: *Progress in human behavior genetics*, Vanderberg S. G. (ed.), Johns Hopkins Press, Baltimore, pp. 19-26.
 2028. Dörner G. (1976). *Hormones and brain differentiation*, Elsevier, Amsterdam.
 2029. Dunnette J., Weinshilboum R. (1982). Family studies of plasma dopamine- β -hydroxylase thermal stability, *Amer. J. Hum. Genet.*, 34, 84-99.
 2030. Ehrhardt A.A., Meyer-Mahlburg H.F.L. (1979). Prenatal sex hormones and the developing brain: Effects on psychosexual differentiation and cognitive function, *Ann. Rev. Med.*, 30, 417-430.
 2031. Ehrman S., Omenn O.S., Caspari E. (1972). *Genetics, environment, and behavior*, Academic Press, New York, London.
 2032. Erlenmeyer-Kimling L., Bernblatt B., Fluss J.

- (1979). High-risk research in schizophrenia, *Psychiatr. Annals*, 9, 38-51.
2033. *Eysenck H.J.* (1947). Dimensions of personality, Routledge and Kegan Paul, London.
2034. *Eysenck H.J.* (1952). The scientific study of personality, Routledge and Kegan Paul, London.
2035. *Eysenck H.J.* (1960). Levels of personality, constitutional factors, and social influences: An experimental approach, *Int Soc. Psychiatry*, 6, 12.
2036. *Eysenck H.J.* (1980). *Intelligenz-Struktur und Messung*, Springer, Berlin, Heidelberg, New York.
2037. *Eysenck H.J. (ed.)* (1982). A model for intelligence, Springer, Berlin, Heidelberg, New York.
2038. *Farber S. L.* (1981). Identical twins reared apart, Basic Books Inc., New York.
2039. *Feldman M. W., Lewontin R. C.* (1975). The heritability hangup, *Science*, 190, 1163-1168.
2040. *Fischer M.* (1971). Psychoses in the offspring of schizophrenic monozygotic twins and their normal cotwins, *Brit. J. Psychiatr.*, 118, 4352.
2041. *Fischer M.* (1972). Umweltfaktoren bei der Schizophrenie. Intrapaarvergleiche bei eineiigen Zwillingen, *Nervenarzt*, 43, 230-238.
2042. *Fischer M., Harvald B., Hange M.* (1969). A Danish twin study of schizophrenia, *Brit. J. Psychiatr.*, 115, 981-990.
2043. *Friedl W.* (1977). Untersuchungen des RuheEEG normaler weiblicher und männlicher junger Erwachsener mit Hilfe der elektronischen EEG-Analyse, M. D. Dissertation, University of Heidelberg.
2044. *Frisch K. von* (1950). Bees, their vision, chemical senses, and language, Cornell University Press, Ithaca.
2045. *Frischeisen-Köhler, I* (1930). Untersuchungen an Schulzeugnissen von Zwillingen, *Z. Angew. Psychol.*, 37, 385.
2046. *Fuller J.L., Collins R.L.* (1972). Ethanol consumption and preference in mice: A genetic analysis. In: Nature and nurture in alcoholism, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 197, 42-48.
2047. *Fuller J. L., Thompson W. R. T.* (1960). Behavior genetics, John Wiley and Sons, New York.
2048. *Garmezy N.* (1974). Children at risk: The search for the antecedents of Schizophrenia, Part I, Conceptual models and research methods, *NIMH Schizophrenia Bull.*, 8, 14-90.
2049. *Garmezy N.* (1974). Children at risk: The search for the antecedents of schizophrenia, Part II: Ongoing research programs, issues and intervention, *NIMH Schizophrenia Bull.*, 9, 55-125.
2050. *Gershon E.S.* (1982). Genetic studies of affective disorders and schizophrenia, *Human Genetics*, Part A: The Unfolding Genome, A R. Liss Inc., New York, pp. 417-432.
2051. *Gershon E.S., Bunney W.E., Leckman J.F., van Eerdewegh M., de Bauche B. A.* (1976). The inheritance of affective disorders: A Review of data and of hypotheses, *Behav. Genet.*, 6, 227-261.
2052. *Gershon E. S., Targum S. D., Kessler L. R., Mazure C.M., Bunney W.E.* (1978). Genetic studies and biologic strategies in the affective disorders, *Prog. Med. Genet*, N.S., Vol. II, 101-166.
2053. *Gershon E. S., Targum S. D., Matthysse S., Bunney W.E. Jr.* (1979). Color blindness not closely linked to bipolar illness. Report of a new pedigree series, *Arch. Gen. Psychiatry*, 36, 1423-1430.
2054. *Goldberg A.* (1976). Jensen on Burks, *Educ. Psychol.*, 12, 64-78.
2055. *Goldberg A.S.* (1977). Models and methods in the I.Q. debate, Part I, Social Systems, Res. Inst. (SSRI), Workshop Series, 7710, University of Wisconsin.
2056. *Goodnow J. J.* (1976). The nature of intelligent behavior: Question raised by cross-cultural studies. In: The nature of intelligence, Resnick L.B. (ed.), Erlbaum, Hillsdale, pp. 169-188.
2057. *Goodwin D.* (1976). Is alcoholism hereditary? Oxford University Press, New York.
2058. *Goodwin D. W., Schulsinger F., Hermansen L., Gruze S.B., Winokur G.* (1973). Alcohol problems in adoptees raised apart from alcoholic biological parents, *Arch. Gen. Psychiatry*, 28, 238-243.
2059. *Goodwin D. W., Schulsinger F., Knop J., Mednick S., Gruze S. B.* (1977). Psychopathology in adopted and nonadopted daughters of alcoholics, *Arch. gen. Psychiatr.*, 34, 1005.
2060. *Gottesman I.I., Shields J.* (1972). Schizophrenia and genetics, Academic Press, New York, London.
2061. *Gottesman I. I., Shields J.* (1982). Schizophrenia, the epigenetic puzzle, Cambridge Univ. Press, Cambridge etc.
2062. *Gottschaldt K.* (1939). Erbpsychologie der Elementarfunktionen der Begabung. In: Handbuch der Erbbiologie des Menschen, Just G. (ed.), Vol. V/I, Springer, Berlin, pp. 445-537.
2063. *Gottschaldt K.* (1968). Begabung und Vererbung. Phänogenetische Befunde zum Begabungsproblem. In: Begabung und Lernen, Roth H. (ed.), pp. 129-150. Deutscher Bildungsrat: Gutachten und Studien der Bildungskommission, 4, Klett, Stuttgart.
2064. *Gulotta F., Rehder H., Gropp A.* (1981). Descriptive neuropathology of chromosomal disorders in man, *Hum. Genet.*, 57, 337-344.
2065. *Haag E. v. d.* (1969). The Jewish mystique, Stein and Day, New York.
2066. *Hallgren B.* (1960). Nocturnal enuresis in twins, *Acta Psychiatr. Scand.*, 35, 73-90.
2067. *Hawkins J. D.* (1970). Single gene substitutions and behavior. In: Contributions to behavior genetic analysis. The mouse as a prototype, Appleton-Century-Crofts, New York, pp. 139-159.
2068. *Heath A.C., Berg K., Eaves L.J., Solaas M.H., Corley J. A., Sundot J., Maerius B., Nance W.E.*

- of educational attainment, *Nature*, 314, 734-736.
- 106&Si.Heigl-Evers A., Schepank H. (eds.) (1980, 1982). Ursprünge seelisch bedingter Krankheit, Vols. I, II, Vanderhoeck and Rupprecht, Göttingen.
2069. Hendrickson A.E., Hendrickson D.E. (1982). The psychophysiology of intelligence, Part. II. In: Eysenck H. J. (éd.). A model for intelligence, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, pp. 151-230.
2070. Herbst D.S., Baird P.A. (1982). Sib risk for nonspecific mental retardation in British Columbia, *Am. J. Med. Genet.*, 13, 197-208.
2071. Herschel M. (1978). Dyslexia revisited, *Hum. Genet.*, 40, 115-134.
2072. Heston L.L. (1966). Psychiatric disorders in foster home reared children of schizophrenic mothers, *Br. J. Psychiatry*, 112, 819-825.
2073. Heston L.L., Shields J. (1968). Homosexuality in twins, *Arch. General Psychiat.*, 18, 149-160.
2074. Heuschert D. (1963). EEG-Untersuchungen an eineiigen Zwillingen im höheren Lebensalter, 2. Menschl. Vererbungs-Konstitutionslehre, 37, 128.
2075. Hiroshi T., Akio A., Shingi T., Eiji I. (1968). Sex chromosomes of Japanese epileptics, *Lancet*, I, 478.
2076. Hooke E.B. (1979). Extra sex chromosomes and human behavior: The nature of the evidence regarding XYY, XXY, XXYY and XXX genotype. In: Genetic mechanisms of sexual development, Vallet H. L., Porter I. H., (eds.), Academic Press, New York, pp. 437-461.
2077. Hunt, Nigel (1966). The world of Nigel Hunt Diary of a mongoloid youth. Darwen Finlayson Ltd., London.
2078. Husén T. (1953). Twillingstudier, Almquist and Wiksell, Stockholm.
2079. Husén T. (1960). Abilities of twins, *Scand. J. Physiol.*, 1, 125-135.
2080. Hutchings B., Mednick S. (1975). Registered criminality in the adoptive and biological parents of registered male criminal adoptees. In: Genetic research in psychiatry, Fieve R. R., Rosenthal D., Brill H. (eds.), Johns Hopkins University Press, Baltimore, pp. 105-116.
2081. Ihda S. (1961). A study of neurosis by twin method, *Psychiatr. Neurol. Jpn.*, 63, 681-892.
2082. Inborn alcoholism? (1985). *Lancet*, 1, 1427-1428.
2083. Inoue E. (1965). Similar and dissimilar manifestations of obsessive-compulsive neurosis in monozygotic twins, *Am. J. Psychiatry*, 121, 1171-1175.
2084. It il T.M., Hsu W., Saletu B., Mednik S. (1974). Computer EEG and auditory evoked potential investigations in children at high risk for schizophrenia, *Am. J. Psychiat.*, 131, 892-900.
2085. Jensen A. R. (1969). How much can we boost I. Q and scholastic activement? *Harvard Educ. Rev.*, 39, 1-123.
2086. Jensen A. R. (1973). Educability and group differences, Methuen, London.
2087. Jinks J. L., Fulker D. W. (1970). Comparison of the biometrical genetical MAVA, and classical approaches to the analysis of human behavior, *Psychol. Bull.*, 73, 311-349.
2088. Jonsson A.E., Nilsson T. (1968). Alkoholknsumtion hos monozygota og dizygota tvillingspar, *Nord hyd.*, 49, 21.
2089. Juberger R.L., Marsidi I. (1980). A new form of X-linked mental retardation with growth retardation, deafness and microgenitalism, *Amer. J. Hum. Genet.*, 32, 714-722.
2090. Juda A. (1939). Neue psychiatrisch-genealogische Untersuchungen an Hilfsschulzwillingen und ihren Familien. I. Die Zwillingsprobanden und ihre Partner, *J. Ges. Neurol. Psychiatr.*, 166, 365-452.
2091. Juda A. (1940). Neue psychiatrisch-genealogische Untersuchungen an Hilfsschulzwillingen und ihren Familien. II. Die Kollateralen. *Z. Ges. Neurol. Psychiatr.*, 168, 448-491.
2092. Juda A. (1940). Neue psychiatrisch-genealogische Untersuchungen an Hilfsschulzwillingen und ihren Familien. III. Aszendenz und Deszendenz, *Z. Ges. Neurol. Psychiatr.*, 168, 804-826.
2093. Juda A. (1953). Höchstbegabung, ihre Erbverhältnisse sowie ihre Beziehungen zu psychischen Anomalien, Urban and Schwarzenberg, München, Berlin.
2094. Juel-Nielsen N., Harvard B. (1958). The electroencephalogram in monovular twins brought up apart, *Acta Genet. (Basel)*, 9, 57-64.
2095. Juel-Nielsen N. (1965). Individual and environment, A psychiatric-psychological investigation of monozygotic twins reared apart, *Acta Psychiatr. Scand. [Suppl.]*, 183.
2096. Just G. (1970). Erbpsychologie der Schulbegabung. In: Handbuch der Erbbiologie des Menschen, Just G. (ed.), Vol. V/1, Springer, Berlin, pp. 538-591.
2097. Kaij L. (1960). Alcoholism in twins, Almquist and Wiksell, Stockholm.
2098. Kallman F. J. (1953). Heredity in health and mental disorder, Norton, New York.
2099. Kalmus H., Fry D.B. (1980). On tune deafness (dysmelodia): frequency, development, genetics and musical background, *Ann. Hum. Genet.*, 43, 369-382.
2100. Karopka R.J., Benzer S. (1971). Clock mutants of *Drosophila melanogaster*, *Proc. Natl. Acad. Sei. USA*, 68, 2112-2116.
2101. Kay D. W.K. (1963). Late paraphrenia and its bearing on the aetiology of schizophrenia, *Acta Psychiatr. Scand.*, 39, 159-169.
2102. Kendler K.S. (1983). Overview: A current perspective on twin studies of schizophrenia, *Am. J. Psychiat.*, 140, 1413-1425.
2103. Kety S.S. (1959). Biochemical theories of schizophrenia, *Science*, 129, 1528-1532.
2104. Kety S.S., Rosenthal D., Wender P.H., Schulsinger F., Jacobsen B. (1975). Mental illness in the biological and adoptive families of adopted individuals who have become schizophrenic. In: Genetic research in psychiatry, Fieve R. R., Rosenthal D., Brill N. (eds.), Johns Hopkins Press, Baltimore, p. 147.
2105. Knorrning A.L. v., Cloninger R., Behman M.,

- Siqvardsson S.* (1983). An adoption study of depressive disorders and substance abuse, *Arch. Gen. Psychiatr.*, 40, 943-950.
2106. *König K.* (1959). *Der Mongolisme*, Hippokrates, Stuttgart.
2107. *Krech D., Rosenzweig M. R., Bennet E. L., Kraeckel B.A.* (1954). Enzyme concentrations in the brain and adjuvative behavioral patterns, *Science*, 120, 994-996.
2108. *Kringlen E.* (1967). Heredity and environment in the functional psychoses, Heinemann, London.
2109. *Krüger J., Propping P.* (1976). Rückgang der Zwillingsgeburten in Deutschland, *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 101, 475-480.
2110. *Kuhlo W., Heintel H., Vogel F.* (1969). The 4-5/sec. rhythm, *EEG Clin. Neurophysiol.*, 26, 613-619.
2111. *Lauer J., Lindauer M.* (1971). Genetisch fixierte Lern dispositionen bei der Honigbiene, *Inf. Org. I, Akademie der Wissenschaft und Literatur*, Mainz.
2112. *Lauer J., Lindauer M.* (1973). Die Beteiligung von Lernprozessen bei der Orientierung, *Fortschr. Zool.*, 21, 349-370.
2113. *Lenz F.* (1932). Menschliche Auslese und Rassenhygiene. In: *Bauer E., Fischer E., Lenz F. Menschliche Erblchkeitslehre und Rassenhygiene*, Lehmann, München.
2114. *Leonhard K.* (1957). Aufteilung der endogenen Psychosen, 1st ed., *Académie-Verlag*, Berlin.
2115. *Lester D., Freed E. X.* (1972). A rat model of alcoholism. In: *Nature and nurture in alcoholism*, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 197, 54-59.
2116. *Lewis E.O.* (1933). Types of mental deficiency and their social significance, *J. Ment. Sci.*, 79, 298.
2117. *Lewontin R. C.* (1975). Genetic aspects of intelligence, *Ann. Rev. Genet.*, 9, 387-405.
2118. *Lipp H.P., Schwegler H., Driscoll P.* (1984). Postnatal modification of hippocampal circuitry alters avoidance learning in adult rats, *Science*, 225, 80-82.
2119. *Loehlin J.C.* (1980). Recent adoption studies of I. Q., *Hum. Genet.*, 55, 297-302.
2120. *Loehlin J.C., Lindzey G., Spuhler J.N.* (1975). Race differences in intelligence, *Freeman*, San Francisco.
2121. *Lubs H. A.* (1983). X-linked mental retardation and the marker X. In: *Emery A. E. H., Rimoin D. L.* (eds.), *Principles and Practice of Medical Genetics*, Churchill Livingstone, Edinburgh etc., pp. 216-223.
2122. *Manosevitz M., Lindzey G.* (1969). Thiessen D. D., *Behavioral genetics: methods and research*, Appleton-Century-Crofts, New York.
2123. *Marsden C.D.* (1982). Neurotransmitters and DNS disease: Basal ganglion disease, *Lancet*, II, 1141-1146.
2124. *Matthyse S., Spring B.J., Sugorman J.* (eds.) (1978). Attention and information processing in schizophrenia, *J. Psychiat. Res.*, 14, 1-331.
2125. *Maubach M., Diebold K., Friedl W., Propping P.* (1982). M AO-Aktivität in Thrombocyten von affektpsychotischen Patienten und ihren Verwandten ersten Grades. In: *Beckmann H.* (ed.), *Biologische Psychiatrie*, Thieme Verlag, Stuttgart-New York, pp. 182-188.
2126. *McClearn G.E.* (1972). Genetics as a tool in alcohol research. In: *Nature and nurture in alcoholism*, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 197, 26-31.
2127. *McClearn G. E., Rodgers D. A.* (1972). Differences in alcohol preference among inbred strains of mice, *Q. J. Stud. Alcohol.*, 20, 691-695.
2128. *McGwire L.S., Ryan K.O., Omenn G.S.* (1975). Congenital adrenal hyperplasia. II. Cognitive and behavioral studies, *Behav. Genet*, 5, 175-188.
2129. *Mendels J., Stern S., Frazer A.* (1976). Biochemistry of depression, *Dis. Nerv. Syst*, 37, 4-36.
2130. *Mednik S.A., Mura E., Sculsinger F., Mednik B.* (1973). Perinatal conditions and infant development in children with schizophrenic parents, *Soc. Biol.*, 20, 111-112.
2131. *Mendlewicz J., Rainer J. D.* (1977). Adoption study supporting genetic transmissions in manic-depressive illness, *Nature*, 268, 327-329.
2132. *Migeon B., DerKaloustian V.M., Nyhan W.L., Young W.J., Childs B.* (1968). X-linked hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase deficiency: Hétérozygote has two clonal populations, *Science*, 160, 425-427.
2133. *Money J.* (1968). Cognitive deficits in Turner's syndrome. In: *Progress in human behavior genetics*, *Vandenberg S.* (ed.), *Johns Hopkins Press*, Baltimore, pp. 27-30.
2134. *Money J., Alexander D.* (1966). Turner's syndrome: Further demonstration of the presence of specific congenital deficiencies, *J. Med. Genet*, 3, 47.
2135. *Motulsky A. G.* (1979). Possible selective effects of urbanization on Ashkenazi Jewish populations. In: *Genetic Diseases among Ashkenazi Jews*, *Goodman R. M., Motulsky A. G.* (eds.), *Raven*, New York, pp. 201-212.
2136. *Motulsky A.G.* Ashkenazi Jewish gene pools: admixture, drift and selection. In: *Population genetic studies on isolates*, *Sigrid Juselius Symposium VII*, *Academic Press*, London, pp. 353-365.
2137. *Motulsky A.G.* (1981). Some research approaches in psychiatric genetics. In: *Genetic Strategies in Psychobiology and Psychiatry*, *Gershon E. L., Matthyse S., Breakefield X. O., Ciranello R.D.* (eds.), *The Boxwood Press*, Pacific Grove, C.A., pp. 423-428.
2138. *Müller-Kuppers M., Vogel F.* (1965). Über die Persönlichkeitsstruktur von Trägern einer seltenen erblichen EEG-Variante, *Jahrb. Psycholog. Psychother. Med. Anthropol.*, 12, 75-101.

2139. Muller H. J. (1925). Mental traits and heredity, J. Hered., 16, 433-448.
2140. Murken J.D. (1973). The XYY-syndrome and Klinefelter's syndrome, Topics Human Genetics, Thieme, Stuttgart.
2141. Myrianthopoulos N. C., Nichols P. L., Broman S.H. (1976). Intellectual development of twins-comparison with singletons, Acta Genet. Med. Gemellol (Roma), 25, 376-380.
2142. Nachtsheim H. (1959). Probleme vergleichender Genetik bei Saugern, Naturwissenschaften, 20, 565-573.
2143. Neisser U. (1976). Academic and artificial intelligence. In: The Nature of Intelligence, Resnick L. B. (ed.), Erlbaum, Hillsdale, pp. 135-144.
2144. Nielsen J. (1970). Criminality among patients with Klinefelter's syndrome, Br. J. Psychiatry, 117, 365-369.
2145. Nielsen J., Hreidersson A.B., Christensen K. R. (1973). D/E⁺ translocations in patients with mental illness, Hereditas, 75, 131-135.
2146. Nielsen J., Sillesen I., Sfransen A.M., Sørensen K. (1979). Follow-up until age 4 to 8 of 25 unselected children with sex chromosome abnormalities, compared with sibs and controls, Birth Defects: Original Article Series, Vol. XY, pp. 1573.
2147. Nielsen J., Sfransen A.M., Sørensen K. (1981). Mental development of unselected children with sex chromosome abnormalities, Hum. Genet., 59, 324-332.
2148. Noel B., Duport J. P., Revil D., Dussuyer L., Quack B. (1974). The XYY syndrome: Reality or myth? Clin. Genet., 5, 387-394.
2149. Отели G. S., Wade Cohen P. T., Motulsky A. G. (1977). Genetic variation in glycolytic enzymes in human brains, International Congress of Human Genetics, Experta Medica, Paris, 1977, International Congress, Series. 233: 135.
2150. Omenn O.S., Weber B.A. (1978). Dyslexia: search for phenotypic and genetic heterogeneity, Am. J. Med. Genet, 1, 333-354.
2151. Opitz J.M., Sutherland G.R. (eds.) (1984). Conference report: International workshop on the fragile X and X-linked mental retardation, Am. J. Med. Genet, 17, 5-385.
2152. Overton W.F. (1973). On the assumptive base of the nature-nurture controversy: Additive versus interactive conceptions, Hum. Dev., 16, 74-89.
2153. Parker N. (1964). Twins: A psychiatric study of a neurotic group, Med. J. Aust, 51, 735-742.
2154. Partanen J., Bruun K., Markkanen T. (1966). Inheritance of drinking behavior. The Finnish Foundation for Alcohol Studies, Vol. 14.
2155. Paul J., Froster-Iskenius U., Moje W., Schwinger E. (1984). Heterozygous female carriers of the marker-X-chromosome: I. Q. estimation and replication status of fra(X)(q), Hum. Genet, 66, 344-346.
2156. Penrose L.S. (1938). (Colchester survey) A clinical and genetic study of 1280 cases of mental defect, Spec. Rep. Ser. Med. Res. Council. (London), 229, His Maj Stat Off., London.
2157. Penrose L.S. (1962). The biology of mental defect, 3rd ed., Grüne and Stratton, New York.
2158. Pollock V.E., Volavka J., Goodwin D. W., Mednik S.A., Gabrielli W.F., Knop J., Schulsinger F. (1983). The BEG after alcohol administration in men at risk for alcoholism, Arch. of Gen. Psychiat, 40, 857, 861.
2159. Popenoe P. (1922). Twins reared apart, J. Hered., 5, 142-144.
2160. Praag van H.M. (1982). Neurotransmitters and CNS disease: Depression, The Lancet, II, pp. 1259-1264.
2161. Propping P. (1977). Genetic control of ethanol action on the central nervous system, Hum. Genet., 35, 309-334.
2162. Propping P. (1978). Alcohol and alcoholism. In: Human genetic variation in response to medical and environmental agents: Pharmacogenetics and ecogenetics, Motulsky A. G. et al. (eds.), Hum. Genet, Suppl. 1, 91-99.
2163. Propping P. (1980). Genetic aspects of alcohol action on the electroencephalogram (EEG). In: Biological research in alcoholism, Begleiter H., Kissin (eds.), Plenum, New York, pp. 589-602.
2164. Propping P. (1983). Genetic disorders presenting as "schizophrenia", Karl Bonhoeffer's early view of the psychoses in the light of medical genetics, Hum. Genet, 65, 1-10.
2165. Propping P., Friedl W. (1983). Genetic control of adrenergic receptors on human platelets. A twin study, Hum. Genet, 64, 105-109.
2166. Propping P., Friedl W. (1983). Platelet MAO activity and high risk for psychopathology in a German population, Mod. Probl. Pharmacopsychiat, 19, 304-314.
2167. Propping P., Krüger J., Mark N. (1981). Genetic disposition to alcoholism. An EEG study alcoholics and their relatives, Hum. Genet, 59, 51-59.
2168. Propping P., Friedl W., Nebel B., Feige A. (1979). Plasma DBH platelet MAO and proteins of red blood cell membranes in individual with variants of the normal EEG, Neuropsychology, 169, 5, 309-316.
2169. Propping P., Корин М. (1973). Pharmacogenetic aspects of psychoreactive drugs: facts and fancy, Hum. Genet, 20, 291-320.
2170. Puck M.H. (1981). Some considerations bearing on the doctrine of self-fulfilling prophecy in sex chromosome aneuploidy, Am. J. Med. Genet, 9, 129-137.
2171. Puck M.H., Bender B.G., Borelli J.B., Salbenblatt J.A., Robinson A. (1983). Parent's adaptation to early diagnosis of sex chromosome anomalies, Am. J. of Med. Genet, 16, 71-79.
2172. Quazi R.H., Reed T.E. (1975). A possible major contribution to mental retardation in the general population by the gene for

- (1977). Causal analysis of academic performance, *Behav. Genet.*, 7, 147-159.
2174. Ratcliffe S.G. (1982). Speed and learning disorders in children with sex-chromosome abnormalities, *Developm. Med. and Child Neurol.*, 24, 80-84.
2175. Ratcliffe S. G., Field M. A. S. (1982). Emotional disorders in XYY children: Four case reports, *J. Child Psychol. Psychiatr.*, 23, 401-406.
2176. Ratcliffe S.G., Tierney I., Nshaho J., Smith L., Springbett A., Gallon S. (1982). The Edinburgh study of growth and development of children with sex-chromosome abnormalities, *Birth Defects, Original Article Series*, 18(4), 41-60.
2177. Reed T.E., Kalant H., Gibbins R.J., Kapur B.M., Rankin J. G. (1976). Alcohol and aldehyde metabolism in Caucasians, Chinese and Amerinds, *Can. Med. Assoc. J.*, 115, 851-855.
2178. Renpenning H., Gerrard J.W., Zaleski W.A., Tabata T. (1962). Familial sex-linked mental retardation, *Canad. Med. Ass. J.*, 87, 954-956.
2179. Risch N., Baron M. (1982). X-linked and genetic heterogeneity in bipolar-related major affective illness: Reanalysis of linkage data, *Ann. Hum. Genet.*, 46, 153-166.
2181. Rodgers D.A. (1970). Mechanism-specific behavior: An experimental alternative. In: *Contributions to behavior-genetic analysis. The mouse as a prototype*, Appleton-Century-Croft, New York, pp. 207-218.
2182. Rodgers D.A., McClearn G.E., Bennett E.L., Herbst M. (1963). Alcohol preference as a function of its caloric utility in mice, *J. Comp. Psychol.*, 56, 666-672.
2183. Rosenthal D. (ed.) (1963). *The Genain quadruplets*, Basic Books, New York, London.
2184. Rosenthal D., Wender P.H., Kety S.S., Schulsinger F., Weiner J., Qstergaard L. (1968). Schizophrenics' offspring reared in adoptive homes. In: *The transmission of schizophrenia*, Rosenthal D., Kety S. (eds.), Pergamon, Oxford, p. 377.
2185. Rothenbuhler N. (1964). Behavior genetics of nest cleaning in honey bees. 4. Responses of F₁ and back-cross generations to disease-killed brood, *Am. Zool.*, 4, 111-123.
2186. Rüdin E. (1916). *Studien über Vererbung und Entstehung geistiger Störungen*, Springer, Berlin.
2187. Rüdin E. (1953). Ein Beitrag zur Frage der Zwangskrankheit, insbesondere ihrer hereditären Beziehungen, *Arch. Psychiatr. Z. Neurol.*, 191, 14-54.
2188. Sounders J.B. (1982). Alcoholism: new evidence for a genetic contribution, *Br. Med. J.*, 284, 1137-1138.
- 2188a. Scarr S. (1981). Race, social class, and individual differences in I.Q., Erlbaum, Hillsdale.
2189. Scarr S., Pakstis A. J., Katz S. H., Barker U. B. (1977). Absence of a relationship between degree of white ancestry and intellectual skills within a black population, *Hum. Genet.*, 39, 69-86.
2190. Scarr S., Weinberg R. A. (1976). I.Q. test performance of black children adopted by white families, *Am. Psychol.*, 31, 726-739.
2191. Seixas F. A., Omenn G. S., Burk E. D., Eggleston S. (eds.) (1972). *Nature and nurture in alcoholism*, Ann. N.Y. Acad. Sci., 197.
2192. Severson J. A., Randall P. K., Finch C. E. (1981). Genotypic influences on striatal dopaminergic regulation in mice, *Brain Res.*, 210, 201-215.
2193. Shaffer J. W. (1962). A specific cognitive deficit observed in gonadal aplasia (Turner's syndrome), *J. Clin. Psychol.*, 18, 403-406.
2194. Sheppard J.R., Albersheim B., McClearn G.E. (1970). Aldehyde dehydrogenase and ethanol preference in mice, *J. Biol. Chem.*, 245, 2876-2882.
2195. Shields J. (1962). Monozygotic twins brought up apart and brought up together, Oxford University Press, London.
2196. Shuey A.M. (1966). *The testing of negro intelligence*, 2nd ed., Social Science Press, New York.
2197. Siervogel R.M., Weinshilboum R., Wilson A. F., E Is ton R. C. (1984). Major gene model for the inheritance of catechol-O-methyltransferase activity in five large families, *Am. J. Med. Genet.*, 19, 315-323.
2198. Sidman R.L., Greene M. C. (1970). Nervous new mutant mouse with cerebellar disease. In: *Les mutants pathologiques chez l'animal*, C. N. R. S. Paris, p. 69-79.
2199. Slater F. (1964). Genetic factors in neurosis, *Brit. J. Psychol.*, 55, 265-269.
2200. Smythies J. R. (1976). Recent progress in schizophrenia research, *Lancet*, II, 136-139.
2201. Soudek D., Partington M. W., Lawson J. S. (1984). The fragile X syndrome I: Familial variation in the proportion of lymphocytes with the fragile site in mammals, *Am. J. Med. Genet.*, 17, 241-252.
2202. Sutherland G.R. (1983). The fragile X chromosome, *Intern. Rev. Cytol.*, 81, 107-143.
2203. Sutherland G. R., Murch A. R., Gardiner A. J., Carter R. F., Wiseman C. (1976). Cytogenetic survey of a hospital for the mentally retarded, *Hum. Genet.*, 34, 231-245.
2204. Schepank H. (1974). *Erb- und Umweltfaktoren bei Neurosen*, Springer, Berlin Heidelberg, New York.
2205. Schmid W., Nielsen J. (eds.) (1981). *Human Behavior and Genetics*, Amsterdam, Elsevier North Holland, New York, Oxford.
2206. Schulsinger F. (1972). Psychopathy, heredity, and environment, *Int. J. Ment. Health*, 1, 190-206.
2207. Schweigler H., Lipp H.-P. (1983). Hereditary covariations of neuronal circuitry and behavior: Correlations between the proportions of hippocampal synaptic fields in the regio inferior and two-way avoidance in mice and rats, *Behavioral Brain Res.*, 7, 1-38.
2208. Schweigler H., Lipp H.-P., Van der Loos H., Busebnaier W. (1981). Individual hippocampal mossy fiber distribution in mice correlates

- with two-way avoidance performance, Science, 214, 817-819.
2209. *Stocks P.* (1930). A biométrie investigation of twins and their brothers and sisters, Ann. Eugen, 4, 49-108.
 2210. *Street D. R. K., Watson R. A.* (1969). Patients with chromosome abnormalities in Rampton Hospital. In: Criminological implications of chromosome abnormalities, West D. J. (ed.), Cropwood Round Table Conference, Institute of Criminology, University of Cambridge, pp. 61-67.
 2211. *Strömberg E.* (1967). Neurosen und Psychopathien. In: Humangenetik, ein kurzes Handbuch, Becker P. E. (ed.), Vol. V/2, Thieme, Stuttgart, pp. 578-598.
 2212. *Sturtevant A. H.* (1915). Experiments of sex recognition and the problem of sexual selection in *Drosophila*. J. Anim. Behav., 5, 351-366.
 2213. *Tariverdian G., Weck B.* (1982). Nonspecific X-linked mental retardation. A review, Hum. Genet., 62, 95-109.
 2214. *Taylor H.F.* (1980). The I.Q. game. A methodological inquiry into the heredity-environment controversy, The Harvester Press, Brighton.
 2215. *Terman L.M., Merrill M.A.* (1937). Measuring of intelligence, Houghton, Mifflin, Boston.
 2216. *Terman L.M., Oden M. H.* (1959). Genetic studies of genius, Vol. V, The gifted group at midlife, Stanford University Press, Stanford (Cal).
 2217. *Tienari P.* (1963). Psychiatric illnesses in identical twins, Acta Psychiatr. Scand. [Suppl.], 171.
 2218. *Tienari P.* (1971). Schizophrenia and monozygotic twins, Psychiatria Fennica 1971, 97-104, Helsinki University General Hospital, Helsinki.
 2219. *Tsuboi T.* (1970). Crimino-biologic study of patients with the XYY syndrome and Klinefelter's syndrome, Hum., Genet, 10, 68-84.
 2220. *Turner G., Jacobs P.A.* (1984). Mental retardation and the fragile X, Adv. Hum. Genet., 13.
 2221. *Tyler L. E.* (1976). The intelligence we test-An evolving concept. In: The nature of intelligence, Resnick L. B. (ed.), Erlbaum, Hillsdale, pp. 13-26.
 2222. *Usdin E., Mandell A.J. (eds.)* (1978). Biochemistry of mental disorders, Dekker, New York, Basel.
 2223. *Valenstein E. S., Riss W., Young W. C.* (1954). Sex drive in genetically heterogeneous and highly inbred strains of male guinea pigs, J. Corp. Physiol. Psychol., 47, 162-165.
 2224. *Valenstein E.S., Riss W., Young W.C.* (1955). Experimental and genetic factors in the organization of sexual behavior in male guinea pigs, J. Corp. Physiol. Psychol., 48, 397-403.
 2225. *Valverde F.* (1967). Apical dendritic spines of the visual cortex and light deprivation in the mouse, Exp. Brain Res., 3, 337-352.
 2226. *Vandenberg S. G.* (ed.) (1965). Methods and Goals in Human Behavior Genetics, Academic Press, New York.
 2227. *Vandenberg S. G.* (1968). Progress in human behavior genetics, Johns Hopkins Press, Baltimore.
 2228. *Vogel F.* (1958). Über die Erbllichkeit des normalen Elektroencephalogramms, Thieme, Stuttgart.
 2229. *Vogel F.* (1981). Humangenetische Aspekte der Sucht, Dtsch. Med. Wschr., 106, 711-714.
 2230. *Vogel F.* (1984). Mutation and selection in the marker (X) syndrome. A hypothesis, Ann. Hum. Genet, 48, 327-332.
 - 2230a. *Foote F., Kruger J., Hopp H. P., Schalt E., Schnabel R.* (1986). Visually and auditory evoked EEG potentials in carriers of four hereditary EEG variants, Human Neurobiology, 5, 49-58.
 2231. *Vogel F., Schalt E.* (1979). The electroencephalogram (EEG) as a research tool in human behavior genetics: Psychological examinations in healthy males with various inherited EEG variants. III. Interpretation of the results, Hum. Genet, 47, 81-111.
 2232. *Vogel F., Schalt E., Krüger J.* (1979). The electroencephalogram (EEG) as a research tool in human behavior genetics: Psychological examinations in healthy males with various inherited EEG variants. II. Results, Hum. Genet, 47, 47-80.
 2233. *Vogel F., Schalt E., Krüger J., Klarich G.* (1982). Relationship between behavioral maturation measured by the "Baum" test and EEG frequency. A pilot study on monozygotic and dizygotic twins, Hum. Genet, 62, 60-65.
 2234. *Vogel F., Schalt E., Krüger J., Propping P.* (1979). The electroencephalogram (EEG) as a research tool in human behavior genetics: Psychological examinations in healthy males with various inherited EEG variants. I. Rationale of the study; material; methods; heritability of test parameters, Hum. Genet, 47, 1-45.
 - 2234&. *Volavka Jan, Mednick S. A., Rasmussen L., Sergeant J.* (1977). EEG Spectra in XYY and XXY Men. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 43, 798-801. Elsevier/ North-Holland, Scientific Publishers, Ltd.
 2235. *DeVries J.C., Vandenberg S.G., McClearn G.E.* (1976). Genetics of specific cognitive abilities, Ann. Rev. Genet, 10, 179-207.
 2236. *Wahl O.P.* (1976). Monozygotic twins discordant for schizophrenia: A review, Psychol. Bull., 83, 91-106.
 2237. *Wang J. C. C., Erbe R. W.* (1984). Folate metabolism in cells from fragile X syndrome patients and carriers, Am. J. Med. Genet, 17, 303-310.
 2238. *Weinshilboum R.M.* (1978). Human biochemical genetics of plasma dopamine- β -hydroxylase and erythrocyte catechol-O-methyltransferase, Human genetic variation in response to medical and environmental agents: Pharmacogenetics and ecogenetics, Motulsky A. A. G. et al. (eds.), Hum. Genet, Suppl. 1, 101-111.
 2239. *Weinshilboum R.M.* (1983). Biochemical genetics of catecholamines in humans, Mayo

2240. Weinshilboum R. M., Schrott H. G., Raymond F. A., Weidman W. H., Elveback L. R. (1975). Inheritance of very low serum dopamine- β -hydroxylase, *Am. J. Hum. Genet.*, 27, 573-585.
2241. Wender P. H., Rosenthal D., Kety S.S. (1968). A psychiatric assessment of the adoptive parents of schizophrenics. In: The transmission of schizophrenia, Rosenthal D., Kety S. S. (eds.), Pergamon, Oxford, p. 235.
2242. Wender P. H., Rosenthal D., Kety S. S., Schulsinger E., Weiner J. (1976). Crosstesting. A research strategy for clarifying the role of genetic and environmental factors in the etiology of schizophrenia, *Arch. Gen. Psychiatr.*, 30, 121.
2243. Williams R. J., Berry L. J., Beerstecher E. (1949). Biochemical individuality. III. Genetotrophic factors in the etiology of alcoholism, *Arch. Biochem.*, 23, 275-290.
2244. Wilson R.S. (1972). Twins: Early mental development, *Science*, 175, 914-917.
2245. Winokur G., Tanna V.L. (1969). Possible role of X-linked dominant factor in manic-depressive disease, *Dis. Nerv. Syst.*, 30, 89-94.
2246. Winter H., Herschel M., Propping P., Friedl W., Vogel F. (1978). A twin study on three enzymes (DBH, COMT, MAO) of Catecholamine metabolism, *Psychopharmacology*, 57, 63-69.
2247. Witkin H. A., Mednick S. A., Schulsinger F., Bakkestrøm E., Christiansen K. O., Goodenough D. R., Hirschhorn K., Lundsteen C., Owen D. R., Philip J., Rubin D. B., Stocking M. (1976). Criminality in XYY and XXY men, *Science*, 193, 547-555.
2248. Young W., Goy R.W., Phoenix C. H. (1964). Hormones and sexual behavior, *Science*, 143, 212-218.
2249. Zajonc R. B. (1976). Family configuration and intelligence, *Science*, 192, 227-236.
2250. Zang K.D. (ed.) (1984). *Klinische Genetik des Alkoholismus*, W. Kohlhammer Verlag, Stuttgart, Berlin, Köln, Mainz.
2251. Zerbin-Rüdin E. (1967). Idiopathischer Schwachsinn. In: *Humangenetik, ein kurzes Handbuch*, Becker P. E. (ed.), Vol. V/2, Thieme, Stuttgart, pp. 158-205.
2252. Zerbin-Rüdin E. (1957). Endogene Psychosen. In: *Humangenetik, ein kurzes Handbuch*, Becker P. E. (ed.), Band V/2, Thieme, Stuttgart, pp. 446-573.
2253. Adinolfi A., Adinolfi M., Lessof M.H. (1975). Review: Alphafeto-protein during development and in disease, *J. Med. Genet.*, 12, 138-151.
2254. Anonymous (1977). Methods for the detection of haemophilia carriers: a memorandum, *WHO Bull.*, 55, 675-702.
2255. Anonymous (1975). Law and ethics of A.I.D. and embryo transfer, *Ciba Found Symp. (new series)*, 17.
2256. Anonymous (1975). National Research Council. Committee for the Study of Inborn Errors of Metabolism. Genetic screening: programs, principles, and research, National Academy of Sciences, Washington (D.C.).
2257. Anonymous (1985). Embryo research, *Lancet*, 1, 255-256.
2258. Anonymous (1983). President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical Research: Screening and Counseling for Genetic Conditions, The Ethical, Social, and Legal Implications of Genetic Screening, Counseling, and Education Program, US Government Printing Office, Washington, DC.
2259. Anonymous (1984). Report of the Committee on Inquiry into Human Fertilisation and Embryology, Her. Majesty's Stationery Office, London.
2260. Anonymous (1985). Maternal serum alpha-fetoprotein screening for neural tube defects. Results of a consensus meeting, *Pren. Diag.*, 5, 77-83.
2261. Anonymous (1985). Low maternal serum alpha-fetoprotein and Down syndrome, *Lancet*, 1, 259-260.
2262. Applebaum E. G., Firestein S. K. (1983). *A Genetic Counseling Casebook*, The Free Press, New York.
2263. Bakker E., Hafker M.H., Goor N., Mandel J.L., Wrogemann K., Davies K. E., Kunkel L. M., Willard H. F., Fenton W. A., Sandkuyll L., Majoor-Krakauer D., Essen A. J. V., Jahoda M. G. J., Sachs E. S., van Ommen G. J. B., Pearson P. L. (1985). Prenatal diagnosis and carrier detection of Duchenne muscular dystrophy with closely linked RFLPs, *Lancet*, 1, 655-658.
2264. Berg P., Baltimore D., Boyer H. W., Cohen S. N., Davis R. W., Hogness D. S., Nathans D., Roblin R. O., Watson J. D., Weissman S., Zinder N.D. (1974). Potential biohazards of recombinant DNA molecules, *Science*, 185, 303.
2265. Block E. V., DiSalvo M., Hall B.D., Epstein C.J. (1979). Alternative ways of presenting empiric risks. In: *Risk, Communication, and Decision Making in Genetic Counseling*, Epstein C. J., Curry C.J.R., Packman S., Sherman S., Hall B. D. (eds.), *Birth Defects, Orig. Art Ser.* XV/5C, Alan. R. Liss, New York.
2266. Bonaiti-Pellié C., Phung L., Nordmann Y. (1984). Recurrence risk estimation of acute intermittent porphyria based on analysis of porphobilinogen deaminase activity: A Bayesian approach, *Am. J. Med. Genet.*, 19, 755-762.
2267. Brambati B., Simoni G., Danesino C., Oldrini A., Ferrazzi E., Romitti L., Terzoli G., Rossella F., Ferrari M., Fraccaro M. (1985). First trimester fetal diagnosis of genetic disorders: clinical evaluation of 250 cases, *J. Med. Genet.*, 22, 92-99.
2268. Campbells., Pearce J.M. (1983). Ultrasound visualization of structural anomalies, *Br. Med. Bull.*, 39, 322.

Литература к главе 9 и приложению 8

2269. Cao A., Cossu P., Falchi A. M., Monni G., Pirastu M., Rosatelli C., Scalas M. T., Tuveri T. (1985). Antenatal diagnosis of thalassemia major in Sardinia, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 445, 380-302.
2270. Capron A. M., Lappe M., Murray R. F., Powledge T.M., Twiss S.S., Bergsma D. (eds.) (1979). Genetic counselling: facts, values, and norms, *Birth Defects, Orig. Art Ser.* XV(2), Alan R. Liss, New York.
2271. Carter C. O., Fraser Roberts J. A., Evans K. A., Buck A.R. (1971). Genetic clinic: a follow-up, *Lancet*, 1, 281.
2272. Chargaff E. (1976). On the dangers of genetic meddling, *Science*, 192, 938.
2273. Cote G.B. (1982). Odds in genetic counseling, *J. Med. Genet*, 19, 455-457.
2274. Crandall B.F., Robertson R. D., Lebherz T.B., King W., Schroth P. C. (1983). Maternal serum a-fetoprotein screening for the detection of neural tube defects, *West J. Med.*, 138, 531-534.
2275. Cuckle H. S., Wald N. J., Lindenbaum R. H. (1984). Maternal serum alpha-fetoprotein measurement: a screening test for Down syndrome, *Lancet*, 1, 926-929.
2276. Dalgaard O.Z. (1957). Bilateral polycystic disease of the kidneys. A follow-up two-hundred and eighty-four patients and their families, *Acta Med. Scand.*, 328 [suppl.].
2277. Davis B.D. (1977). The recombinant DNA scenarios: Andromeda strain, chimera, and golem, *Sci. Am.*, 65, 547-555.
2278. Di Lonardo A. M., Onega C., Darlu P., King M.-C., Baur M. (1984). Human genetics and human rights. Identifying the families of kidnapped children, *Am. J. Foren. Med. Pathol.*, 5, 339-347.
2279. Din N., Schwartz M., Kruse T., Vestergaard S. R., Ahrens P., Caput D., Hartog K., Quiroga M. (1985). Factor VIII gene specific probe for prenatal diagnosis of haemophilia A, *Lancet*, 1, 1446-1447.
2280. Dworkin R.B., Omenn G.S. (1985). Legal aspects of human genetics, *Ann. Rev. Public. Health.*, 6, 107-130.
2281. Edwards R.G., Fowler R.E. (1970). The genetics of preimplantation human development, *Mod. Trends. Hum. Genet.*, Vol. 1, 181-213.
2282. Edwards R.G., Steptoe P.C. (1973). Biological aspects of embryo transfer, pp. 11-18, *Law and ethics of A.I.D. and embryo transfer*, Ciba Found. Symp. (new series), 17, 11-18.
2283. Elles R. G., Williamson R., Niazi M., Coleman D. V., Harwell D. (1983). Absence of maternal contamination of chorionic villi used for fetal gene analysis, *N. Engl. J. Med.*, 308, 1433.
2284. Emery A.E.H., Pullen I. (1984). Psychologic aspects of genetic counseling, Academic Press.
2285. Epstein C.I. (1975). Genetic counseling: present status and future prospects. In: *Early diagnosis and prevention of genetic disease*, Went L., Vermeji-Keers C., Linden A.G.J.M. van der (eds.), University of Leiden Press, Leiden, pp. 110-121.
2286. Epstein C.J., Cox D.R., Schonberg S.A., Hogge W.A. (1983). Recent developments in the prenatal diagnosis of genetic diseases and birth defects, *Ann. Rev. Genet.*, 17, 49-83.
2287. Epstein C.J., Curry C.J.R., Packman S., Sherman S., Hall B.D. (1979). Risk, Communication, and Decision Making in Genetic Counseling, *Birth Defects, Orig. Art Ser.* XV(5C), Alan R. Liss, New York.
2288. Erbe R. W. (1975). Screening for the hemoglobinopathies. In: *The prevention of genetic disease and mental retardation*, Milunsky A. (ed.), Saunders, Philadelphia, pp. 204-220.
2289. Evers-Kiebooms G., Berghe H. van den (1979). Impact of genetic counseling: a review of published follow-up studies, *Clin. Genet.*, 15, 465-474.
2290. Folk R., Motulsky A. G., Vogel F., Weingar t P. (1985). Historische und ethische Aspekte der Humangenetik. Ein Interdisziplinäres Kolloquium Wissenschaftskolleg, in *Wissenschaftskolleg-Institute for Advanced Study Berlin Yearbook 1983/84*, Siedler Verlag, Berlin, pp. 75-121.
2291. Farrow M. G., Juberger R. C. (1969). Genetics and laws prohibiting marriage in the United States, *JAMA*, 209, 534.
2292. Ferguson-Smith M. A. (1984). Prenatal diagnosis of chromosome anomalies: who is at risk? In: *Prenatal Diagnosis*, Rodeck C. H., Nicolaides K. H. (eds.), John Wiley and Sons, Chichester, New York.
2293. Fletcher J. C., Berg K., Tranjy K.E. (1985). Ethical aspects of medical genetics. A proposal for guidelines in genetic counseling, prenatal diagnosis and screening, *Clin. Genet.*, 27, 199-205.
2294. Fraser F. C. (1974). Genetic counseling, *Am. J. Hum. Genet*, 26, 636-659.
2295. Fraser F. C., Färse R. A. (1981). On genetic screening of donors for artificial insemination, *Am. J. Med. Genet*, 10, 399-405.
2296. French-Anderson W. (1984). Prospects for human gene therapy, *Science*, 226, 401-409.
2297. Fuhrmann W. (1971). *Arteriosklerose; Erkrankungen der Koronargefäße*. In: *Humangenetik: Ein kurzes Handbuch in fünf Bänden*, Vol. H1/2, Becker P.E. (ed.), Thieme, Stuttgart, p. 508.
2298. Fuhrmann W., Weitzel H.K. (1985). Maternal serum alpha-fetoprotein screening for neural tube defects. Report of a combined study in Germany and short overview on screening populations with low birth prevalence of neural tube defects, *Hum. Genet*, 69, 47-61.
2299. Furrow B. R. (1984). Surrogate motherhood: A new option for parenting, *Law, Medicine and Health Care*, p. 106.
2300. Galen R. S., Gambino S. R. (1975). Beyond normality: The predictive value and efficiency of medical diagnoses, John Wiley and Sons, New York.
2301. Gitschier J., Drayna D., Tuddenham E.G.D., White R.L., Lawn R.M. (1985). Genetic mapping and diagnosis of haemophilia A

- ved through a Bell polymorphism in the factor VIII gene, *Nature*, 314, 738-740.
2302. *Graham J. B.* (1977). Genetic counseling in classic hemophilia A, *N. Engl. J. Med.*, 296, 996.
 2303. *Haldane J.B.S.* (1963). Biological possibilities for the human species in the next ten thousand years. In: *Man and his future*, Wolstenholme G. (ed.), Churchill, London, pp. 337-361.
 2304. *Hammer R. E., Palmiter R. D., Brinster R. L.* (1984). Partial correction of murine hereditary growth disorder by germlike incorporation of a new gene, *Nature*, 311, 65-67.
 2305. *Hammer R.E., Pursei V.G., Rexroad C.E.Jr., Wall R.J., Bolt D.J., Eben K.M., Palmiter R. D., Brinster R. L.* (1985). Production of transgenic rabbits, sheep and pigs by microinjection, *Nature*, 315, 680-683.
 2306. *Harper P. S., O'Brien T., Murray J. M. et al.* (1983). The use of linked DNA polymorphisms for genotype prediction in families with Duchenne muscular dystrophy, *J. Med. Genet.*, 20, 252-254.
 2307. *Harper P.S., Sarfarazi M.* (1985). Genetic prediction and family structure in Huntington's disease, *Br. Med. J.*, 290, 1929-1931.
 2308. *Harper P. S., Shaw D., Williams H.* (1984). Prenatal diagnosis and the muscular dystrophies, In: *Prenatal Diagnosis*, Rodeck C. H., Nicolaides K. H. (eds.), John Wiley and Sons, Chichester, New York.
 2309. *Harris H.* (1975). Prenatal diagnosis and selective abortion, Harvard University Press, Cambridge (MA).
 2310. *Hellerman J. G., Cone R. C., Potts J. T., Rich A., Mulligan R. C., Kronenberg H. M.* (1984). Secretion of human parathyroid hormone from rat pituitary cells infected with a recombinant retrovirus encoding preproparathyroid hormone, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81, 5340-5344.
 2311. *Hess D.* (1972). Transformationen an höheren Organismen, *Naturwissenschaften*, 59, 348-355.
 2312. *Holzman N. A., Leonard C. O., Farfel M. R.* (1981). Issues in antenatal and neonatal screening and surveillance for hereditary and congenital disorders, *Ann. Rev. Public. Health.*, 2, 219-251.
 2313. *Holmes L. B.* (1978). Genetic counseling for the older pregnant woman: new data and questions, *N. Engl. J. Med.*, 298, 1419-1421.
 2314. *Horst J., Kluge F., Bayreuther K., Gerok W.* (1975). Gene transfer to human cells: Transducing phage λ plac gene expression in GM₁-gangliosidosis fibroblasts, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 72, 3531-3535.
 2315. *Horst J., Stanbro H., Merrill C.R.* (1980). On procaryotic gene expression in eucaryotic systems, *Hum. Genet.*, 54, 289-302.
 2316. *Inman R.P.* (1978). On the benefits and costs of genetic screening, *Am. J. Hum. Genet.*, 30, 219-223.
 - Heyneker H. L., Bolivar F., Boyer H. W.* (1977). Expression in *Escherichia coli* of a chemically synthesized gene for the hormone somatostatin, *Science*, 198, 1056-1063.
 2318. *Jackson L.G.* (1985). First-trimester diagnosis of fetal genetic disorders, *Hosp. Pract.*, 20, 39-48.
 2319. *Jeanpierre M., Junien C.* (1984). DNA analysis as clinical investigation: when and how, *Ann. Genet.*, 27, 134-147.
 2320. *Kaback M.M., Zeiger R.S., Reynolds L. W., Sonneborn M.* (1974). Approaches to the control and prevention of Tay-Sachs disease, *Prog. Med. Genet.*, 10, 103-134.
 2321. *Kaback M.M. (ed.)* (1977). Tay-Sachs disease: screening and prevention, Alan R. Liss, New York.
 2322. *Kazazian H.H. Jr., Boehm C.D., Dowling C.E.* (1985). Prenatal diagnosis of hemoglobinopathies by DNA analysis, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 445, 337-368.
 2323. *Kazy Z., Rozovsky I.S., Bakharev V.A.* (1982). Chorion biopsy in early pregnancy: a method for early prenatal diagnosis for inherited disorders, *Pren. Diag.*, 2, 39-45.
 - 2323&. *Kelly P.* (1977). Dealing with Dilemma. A Manual for Genetic Counselors, Springer, New York.
 2324. *Kessler S.* (1979). The genetic counselor as psychotherapist. In: *Capron A. M., Lappe M., Murray R. F., Powledge T. M., Twiss S. B., Bergsma D.* (eds.), Genetic counselling: facts, values, and norms, Birth Defects, Orig. Art Ser. XV(2), Alan. R. Liss, New York.
 2325. *Kessler S.* (1980). The psychological paradigm shift in genetic counseling, *Soc. BioL*, 27, 167-185.
 2326. *Kingston H.M., Sarfarazi M., Newcombe R.G., Willis N., Harper P. S.* (1985). Carrier detection in Becker muscular dystrophy using creatine kinase estimation and DNA analysis, *Clin. Genet.*, 27, 383-391.
 2327. *Klingmüller W.* (1976). Genmanipulation und Gentherapie, Springer, Berlin, Heidelberg, New York.
 2328. *Koch M., Fuhrmann W.* (1985). Sibs of probands with neural tube defects-a study in the Federal Republic of Germany, *Hum. Genet.*, 70, 74-79.
 2329. *Lawless E. W.* (1977). Technology and social shock, Rutgers University Press, New Brunswick (N.J.).
 2330. *Lederberg J.* (1963). Biological 'future of man. In: *Man and his future*, Wolstenholme G. (ed.), Churchill, London, pp. 263-273.
 2331. *LeMeur M., Gerlinger P., Benoisf C., Mathis D.* (1985). Correcting an immuneresponse deficiency by creating E_a gene transgenic mice, *Nature*, 316, 38-42.
 2332. *Leonard C., Chase G., Childs B.* (1972). Genetic counseling: a consumer's view, *N. Engl. J. Med.*, 287, 433.
 2333. *Levy H. L.* (1974). Genetic screening, *Adv. Hum. Genet.*, 4, 1.
 2334. *Lippman-Hand A., Fraser F. C.* (1979). Genetic

- counseling-the postcounseling period: I. Parents' perceptions of uncertainty, *Am. J. Med. Genet.*, 4, 51-71.
2335. Lippman-Hand A., Fraser F. C. (1979). Genetic counseling-the postcounseling period: II. Making reproductive choices, *Am. J. Med. Genet.*, 3, 73-87.
2336. MacSorley K. (1964). An investigation into the fertility rates of mentally ill patients, *Ann. Hum. Genet.*, 27, 247.
2337. Marx J.L. (1985). Making maturant mice by gene transfer, *Science*, 228, 1516-1517.
2338. Matsunaga E. (1965). Measures affecting population trends and possible genetic consequences, United Nations World Populations Conference, Belgrad, August-September.
2339. McLaren A. (1973). Biological aspects of A.I.D. In: Law and ethics of A.I.D. and embryo transfer, Ciba Found Symp. (new series), 17, 3-9.
2340. McLaren A. (1985). Prenatal diagnosis before implantation: opportunities and problems, *Pren. Diag.*, 5, 85-90.
2341. Merill C. R., Geier M. R., Petricciani J. C. (1971). Bacterial virus gene expression in human cells, *Nature*, 233, 398-400.
2342. Mibashan R.S., Rodeck C.H. (1984). Haemophilia and other genetic defects of haemostasis. In: Prenatal Diagnosis, Rodeck C. H., Nicolaides K. H. (eds.), John Wiley and Sons, Chichester, New York.
2343. Miller A.D., Eckner R. J., Jolly J.D., Friedmann L., Vermal.M. (1984). Expression of a retrovirus encoding human HPRT in mice, *Science*, 223, 630-632.
2344. Milusky A. (1975). The prevention of genetic disease and mental retardation, Saunders, Philadelphia.
2345. Modell B. (1984). Haemoglobinopathies diagnosis by fetal blood sampling. In: Prenatal Diagnosis, Rodeck C. H., Nicolaides K. H. (eds.), John Wiley and Sons, Chichester, New York.
2346. Modell B. (1985). Chorionic villus sampling. Evaluation, safety and efficacy, *Lancet*, 1, 737-740.
2347. Motulsky A.G. (1973). Screening for sickle-cell hemoglobinopathy and thalassemia, *Isr. J. Med. Sci.*, 9, 1341-1349.
2348. Motulsky A. G. (1974). Brave new world? Current approaches to prevention, treatment, and research of genetic diseases raise ethical issues, *Science*, 185, 663-683.
2349. Motulsky A.G. (1975). Family detection of genetic disease. In: Early diagnosis and prevention of genetic disease. Went L., Vermeij-Keers C., van der Linden A. G. J. M. (eds.), University of Leiden Press, Leiden, pp. 101-110.
2350. Motulsky A.G. (1975). Problems of screening for genetic disease. In: Early diagnosis and prevention of genetic disease, Went L., Vermeij-Keers C., van der Linden A. G. J. M. (eds.), University of Leiden Press, Leiden, pp. 132-140.
2351. Motulsky A.G. (1979). Genetic counseling. In: Textbook of medicine, 15th ed., Beeson P. B., McDermott W., Wyngaarden J. B. (eds.), Saunders, Philadelphia.
2352. Motulsky A.G. (1977). A genetical view of modern medicine. The Kober lecture, *Transact. Ass. Am. Phys.*, 40, 76-90.
2353. Motulsky A.G. (1982). Genetic counseling. In: Cecil Textbook of Medicine, 16th ed., Wyngaarden J. B., Smith L. H. Jr. (eds.), Saunders, Philadelphia, pp. 23-26.
2354. Motulsky A. G. (1983). Impact of genetic manipulation on society and medicine, *Science*, 219, 135-140.
2355. Motulsky A. G. (1984). Genetic engineering, medicine and medical genetics, *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 38, 185-186.
2356. Motulsky A.G., Fraser G.R. (1980). Effects of antenatal diagnosis and selective abortion on frequencies of genetic disorders, *Clin. Obstet. Gynecol.*, 7, 121-134.
2357. Motulsky A. G., Murray J. (1983). Will prenatal diagnosis with selective abortion affect society's attitude toward the handicapped? In: Research Ethics, Berg K., Tranoy K.E. (eds.), Alan. R. Liss, New York, pp. 277-291.
2358. Muller H.J. (1963). Genetic progress by voluntarily conducted germinal choice. In: Man and his future, Wolstenholme G. (ed.), Churchill, London, pp. 247-262.
2359. Nelson W.B., Swint J.M., Caskey C. T. (1978). An economic evaluation of a genetic screening program for Tay-Sachs disease, *Am. J. Hum. Genet.*, 30, 160-166.
2360. Nyhan W.L. (1985). Neonatal screening for inherited disease, *N. Engl. J. Med.*, 313, 43-44.
2361. Old J.M., Weatherall D.J., Wart R.H.T., Petrou M., Modell B., Rodeck C. H., Warren R., Morsman J.M. (1985). First-trimester diagnosis of the hemoglobin disorders, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 445, 349-356.
2362. Omenn G.S. (1982). Predictive identification of hypersusceptible individuals, *J. Occup. Med.*, 24, 369-374.
2363. Orkin S.H. (1985). Molecular biology of β -thalassemia. In: First International symposium on the role of recombinant DNA in genetics, Teplitz R. L., Loukopoulos D. (eds.), Crete (in the press 1986).
2364. Ottman R., Pike M. C., King M.-C., Henderson B.E. (1983). Practical guide for estimating risk for familial breast cancer, *Lancet*, 2, 556-558.
2365. Palmiter R. D., Brinster R. L., Hammer R. E., Trumbauer M. E., Rosenfeld M. G., Birnberg N.C., Evans R. M. (1982). Dramatic growth of mice that develop from eggs microinjected with metallothionein-growth hormone fusion genes, *Nature*, 300, 611-615.
2366. Pauli R.M., Motulsky A.G. (1981). Risk counselling in autosomal dominant disorders with undetermined penetrance, *J. Med. Genet.*, 18, 340-343.
2367. Penrose L.S. (1955). Parental age and mutation, *Lancet*, II, 3/2.

2368. *Perry T. B., Fraser F. C.* (1973). Variability of serum creatine phosphokinase activity in normal women and carriers of the gene for muscular dystrophy, *Neurology*, 23, 1316.
2369. *Plachot M., Mandelbaum J.* (1984). La fécondation in vitro, 5 ans, bientôt l'âge de raison, *Ann. Genet*, 27, 133.
- 2369a. *Reeders S. T. et al.* (1986). Two genetic markers closely linked to adult polycystic kidney disease on chromosome 16, *Brit. Med. J.*, 292, 851-853.
2370. *Reilly P.* (1975). Genetic screening legislation, *Adv. Hum. Genet*, 5, 319-376.
2371. *Richards B.W.* (1967). Mongolism: The effect of trend in age at child birth and chromosomal type, *J. Ment. Subnormality*, 13, 3.
2372. *Robertson F. W., Gunning A.M.* (1985). Effects of apoprotein E polymorphism on serum lipoprotein concentration, *Arteriosclerosis*, 5, 283-292.
2373. *Robinson A.* (1985). Prenatal diagnosis by amniocentesis, *Ann. Rev. Med.*, 36, 13-16.
2374. *Rodeck C.H.* (1984). Obstetric techniques in prenatal diagnosis. In: *Prenatal Diagnosis*, Rodeck C.H., Nicolaides K. H. (eds.), John Wiley and Sons, Chichester, New York.
2375. *Rorvik D.M.* (1978). In his image: The cloning of a man, Lippincott, Philadelphia.
2376. *Rosetelli C., Falchi A.M., Tuveri T., Scalas M. T., DiTucci A., Monni G., Cao A.* (1985). Prenatal diagnosis of beta-thalassaemia with the synthetic-oligomer technique, *Lancet*, 1, 241-243.
2377. *Scriver C.R.* (1980). Predictive medicine: a goal for genetic screening. In: *Neonatal Screening for Inborn Errors of Metabolism*, Bickel H., Guthrie R., Hammersen G. (eds.), Springer, Berlin.
2378. *Silvestroni E., Bianco I.* (1975). Screening for microcytemia in Italy: analysis of data collected in the past 30 years, *Am. J. Hum. Genet*, 27, 198-212.
2379. *Simoni G., Brambati B., Danesino C., Terzoli G. L., Romitti L., Rossella F., Fraccaro M.* (1984). Diagnostic application of first trimester trophoblast sampling-100 pregnancies. *Hum. Genet.*, 66, 252-259.
- 2379a. *Simoni G., Gimelli G., Cuoco C., Romitti L., Terzoli G., Guerneri S., Rosella F., Pescetto L., Pezzolo A., Porta S., Brambati B., Porro E., Fraccaro M.* (1986). First trimester fetal karyotyping: One thousand diagnoses, *Hum. Genet*, 72, 203-209.
2380. *Sinsheimer R.L.* (1977). Recombinant DNA, *Ann. Rev. Biochem.*, 46, 415-438.
2381. *Sinsheimer R.* (1977). An evolutionary perspective for genetic engineering, *New Scientist*, 20, 150.
2382. *Sorenson J. R., Swazey J. P., Scotch N. A., (eds.)* (1981). *Reproductive Past, Reproductive Futures*, Genetic Counselling and its Effectiveness, Birth Defects, Orig. Ser. XVII(4), Alan. R. Liss, New York.
2383. *Szybalska E.H., Szybalski W.* (1962). Genetics of human cell lines. IV. DNA-mediated heritable transformation of a biochemical trait, *Proc. Natl. Acad. Sei. USA*, 48, 2026-2034.
2384. *Schrott H. G., Karp L., Omenn G.S.* (1973). Prenatal prediction in myotonic dystrophy: guidelines for genetic counseling, *Clin. Genet*, 4, 38-45.
2385. *Starlinger P.* (1984). Medizinische Gentechnologie: Möglichkeiten und Grenzen, *Deutsches Ärzteblatt*, 81, 2091-2098.
2386. *Steptoe P. C., Edwards R. G.* (1976). Reimplantation of a human embryo with subsequent tubal pregnancy, *Lancet*, I, 880-882.
2387. *Steptoe P. C., Edwards R. G.* (1978). Birth after the reimplantation of a human embryo, *Lancet*, II, 366.
2388. *Terheggen H. G., Lowenthal A., Lavinha F., Colombo J. P., Rogers S.* (1975). Unsuccessful trial of gene replacement in arginase deficiency, *Z. Kinderheilkd.*, 119, 1-3.
2389. *Trounspn A., Mohr L.* (1983). Human pregnancy following cryopreservation, thawing and transfer of an eight-cell embryo, *Nature*, 305, 707-709.
2390. *Ullrich A., Shine J., Chirgwin J., Pictet R., Tischer E., Rätter W.J., Goodman H.M.* (1977). Rat insulin genes: Construction of plasmids containing the coding sequences, *Science*, 196, 1313-1319.
2391. *Veal A.M.* (1965). Intestinal polyposis. Eugenics laboratory memoirs XL, Cambridge University Press, London.
2392. *Villa-Komaroff L., Efstratiadis A., Brooms S., Lomedico P., Tizzard R., Naber S. P., Chick W.L., Gilbert W.* (1978). A bacterial clone synthesizing proinsulin, *Proc. Natl. Acad. Sei. USA*, 75, 3727-3731.
2393. *Vogel F.* (1957). Die eugenische Beratung beim Retinoblastom (Glioma retinae), *Acta Genet*, 7, 565-572.
2394. *Vogel F.* (1967). Wie stark ist die theoretische Häufigkeit von Trisomie-Syndromen durch Verschiebungen im Altersaufbau der Mütter zurückgegangen? *Zoologische Beiträge*, 13, 451-462.
2395. *Vogel F.* (1973). Der Fortschritt als Gefahr und Chance für die genetische Beschaffenheit des Menschen, *Klin. Wochenschr.*, 51, 575-585.
2396. *Vogel F.* (1977). A probable sex difference in some mutation rates, *Am. J. Hum. Genet*, 29, 312-319.
- 2396a. *Vogel F.* (1985). New DNA techniques-chances and risks for mankind. First Int. Symp. on the Role of Recombinant DNA in Genetics, Crete (in the press, 1986).
2397. *Vosberg H.P.* (1977). Molecular cloning of DNA. An introduction into techniques and problems, *Hum. Genet*, 40, 1-72.
2398. *Wald N.J., Cuckle H.S.* (1984). Open neural tube defects. In: *Antenatal and Neonatal Screening*, Wald N.J. (ed.), London, Oxford.
2399. *Ward R.H.T.* (1984). First trimester chorionic villus sampling. In: *Prenatal diagnosis*, Rodeck C. H., Nicolaides K. H. (eds.), John Wiley and Sons, Chichester, New York.
2400. *Weatherall D.* (1984). Gene transfection. A new

- step nearer gene therapy? *Nature*, **310**, 451-452.
2401. *Wendt G.G., Landzettel H. J., Unterreiner I.* (1959). Das Erkrankungsalter bei der Huntingtonschen Chorea, *Acta Genet.* (Basel), 9, 18.
2402. *Williams D. A., Lemischka I.R., Nathan D. G., Mulligan R.C.* (1984). Introduction of new genetic material into pluripotent haematopoietic stem cells of the mouse, *Nature*, **310**, 476-480.
2403. *Wood L., Trounspn A.* (1984). *Clinical in vitro fertilization*, Springer, Berlin, Heidelberg, New York.

Предметный указатель¹⁾

- А (гемоглобины человека) II: 15
A2 (гемоглобин человека) II: 15
ABO I: 274; II: 276, 280
- аллели в мировом населении, распространение II: 328
- антигены I: 266, 268 ·
— частота III: 183-184
- ассоциация с заболеваниями I: 299
- группы крови I: 13, 27, 144, 176, 268, 277; II: 280, 327
---- аллели I: 176
---- и заболевания I: 261; II: 328
---- распределение генов среди населения земного шара II: 336
---- и инфекционные заболевания II: 328
---- локус I: 197
---- отбор II: 337; III: 180
---- и оспа II: 334
---- система I: 170; II: 305
---- диагностика зиготности III: 213-214
- и ногте-надколенный синдром I: 198
- локус секретиции I: 197
- несовместимость II: 305
- полиморфизм II: 328
- распределение I: 261; II: 336 АВН активность II: 335
Аберрации аутосомные несбалансированные III: 91
Аборт I: 96
- возраст матери II: 150
- спонтанный II: 296, 305
- частота I: 111 Абортус, изучение II: 136
— хромосомные аномалии II: 240
- с триплоидией I: 111
- фенотип I: 113
Абстрактное мышление III: 47, 84 Авитаминоз II: 41
Австралийские аборигены III: 35, 41
Австралоиды III: 35 Австралопитеки III: 5, 28
Агглютиногены I: 210 «Агональный» индивид I: 99 Агрессивность III: 29, 58
AgX + - и AgX—варианты I: 303 Адаптация III: 36 Аддитивная модель I: 238 Аддитивное действие I: 298
— генов I: 243
- полигенное наследование I: 241, 249
Аденилаткиназа II: 134, 283
- диагностика зиготности III: 214, 218
 недостаточность II: 28
Адениндезаминазы недостаточность III: 169
Аденин-фосфорибозилтрансфераза II: 45, 134
Аденозиндезаминаза II: 47, 283
- недостаточность III: 155
- повышенная активность II: 124 Аденоматоз множественный эндокринный II: 125
Адренергические рецепторы тромбоцитов человека III: 134
Адреногенитальный синдром I: 179; II: 138; III: 110, 155
Адренолейкодистрофия III: 155 Ад-сперматогонии II: 172 8-Азагуанин II: 47, 194
Азотистая кислота II: 262 Азотистый иприт II: 261, 266 А и В антигены I: 171 Акантоцитоз I: 266 Акридин I: 44
Акридиновые красители II: 263
Акрихин-иприт I: 44
Акроцентрические хромосомы I: 62, 229; III: 12
Акроцефалосиндактилия (синдром Аперта) II: 159
- частота мутаций II: 162, 164 АКТГ, образование II: 65
- выделение III: ПО
Аланда болезнь глаз (сцепленная с полом) II: 375
Аландские острова I: 278
Алкаптонурия I: 26, 35, 159-160; II: 8, 281
Алкилирующие агенты II: 261, 266
Алкилирующий мутаген II: 264
Алкоголизм I: 28; III: 55, 116, 120
- проблемы III: 55
 родственники больных аффективными расстройствами III: 126
Алкоголь, влияние потребления III: 55
- метаболизм III: 116
— генетическая изменчивость III: 118
- склонность III: 55
Алкогольдегидрогеназа II: 283; III: 55, 118
Алкогольные галлюцинации II: 115
Алкогольный синдром плода II: 360 Аллели GdA и GdB I: 105
Аллель А II: 329
- В II: 330
- О II: 331
- немой I: 179
- HP1 I: 229; II: 366
- HP2 I: 229
Аллельная модификация I: 157, 172

¹⁾ Латинские термины см. под фонетически соответствующей русской буквой. - Прим. ред.

- Аллельные гены альфа-талассемии у больных с гемоглобином НБН II: 98 Аллена-Херидона-Дадли синдром III: 67 Аллергены I: 294 Аллергия I: 13 Аллотрансплантация I: 213 ALLTYPE система III: 184 Алпорта синдром I: 167; II: 301 Алпренолол II: 112 ALU элементы I: 144
- последовательности I: 143 Альбинизм I: 26, 160, 179; II: 49
 - глазной, частота распространения II: 256
- Альдегиддегидрогеназа III: 55 Альдостерон II: 139
- Альтруистическое поведение II: 307; III: 30 Альцгеймера болезнь II: 220 Амавротическая идиотия II: 372 Амелогенез несовершенный, частота распространения II: 256
- Американские негры I: 278; II: 55, 366
- индейцы III: 36, 41
- Аминобензольная кислота II: 9 Аминокислот метаболизм III: 107 Аминокислотная позиция III: 25
- последовательность I: 207; III: 7, 27, 174
- Аминокислотные замены I: 31; II: 19, 80
- в участках контакта субъединиц II: 81
 - мутации II: 168
- последовательности белков III: 17
- Амилаза, поджелудочного сока и слюны I: 208 Амило-1,6-глюкозидаза II: 10 Амилоидная кардиомиопатия II: 125
- невропатия тип I (португальский тип) II: 125
 - тип II (индийский тип) II: 125
 - тип III (тип Айова) II: 125
 - тип IV (финский тип) II: 125
- Амилоидные фибриллы II: 125 Амилоидогенные белки II: 124 Амилоидоз висцеральный II: 125
- кожно-лишайный II: 125
 - наследственный II: 124
 - неврологические формы II: 125
 - ненаследственный II: 124
 - полинейропатия II: 125
 - сопровождающийся глухотой и др. II: 125
 - церебральный артериальный II: 125
- Аминолевуленовой альфа- кислоты синтетазы II: 121
- Амины неацетилированные II: 117 Аммиак II: 66 Амниотической жидкости клетки I: 205; II: 47
- культура I: 32
- Амниоцентез I: 305; II: 99; III: 153
- риск, трисомии II: 145, 147
- Амобарбитал II: 113
- AMP II: 15
- Амплификация специфической ДНК I: 123
- Амфибии I: 116
- Анаболические пути II: 67
- синтеза многих аминокислот II: 68
 - ферменты синтеза компонентов тканей II: 68
- Анаксагор I: 20
- Анализ признака на биометрическом уровне I: 249
- ферментативных нарушений II: 12-13 у человека II: 68
 - на биометрически-фенотипическом уровне II: 362
 - количественного признака на биометрическом уровне I: 249
- Анастомоз между кровеносными сосудами I: 276
- Анатомия I: 27 Анафаза I: 59
- I I: 60
- Анафазное отставание I: 62, 70; II: 196
- движение I: 62, 70 Анафазный мост I: 76
- Ангидротическая эктодермальная дисплазия I: 106
- частота II: 256
- Андрогены II: 140
- рецепторы III: 111
- Анемия пернициозная I: 263, 269, 296
- Анеуплоидия I: 64, 77
- образование опухолей II: 207
 - по X-хромосоме I: 98
 - ионизирующая радиация II: 252
 - факторы риска II: 156
- Анеушюидные aberrации I: 113 Анеусомик предшествующий III: 158 Анеусомия рекомбинационная I: 83
- Аниридия, мозаицизм II: 183
- мочеполовые аномалии II: 212, 214
 - опухоль Вилмса II: 210
 - частота мутаций II: 162, 164
- Анкилозирующий спондилит I: 269
- радиационная терапия II: 249
- Анконская овца II: 142
- Аномалии верхних и нижних конечностей I: 90
- зубов I: 88
 - оогенеза, сперматогенеза или оплодотворения I: 68
 - рефракции глаза I: 259
 - числа хромосом (геномные мутации) I: 62
 - численные I: 43
- Аномальное и социально девиантное поведение III: 86
- расположение глаз I: 88
 - сегрегационное отношение I: 144
- Аномальные гены, альфа-И: 318
- гемоглобиновые I: 134; II: 311
 - доминантные I: 156
- Аномальный дерматоглифический рисунок I: 90
- Anopheles minimus* II: 321, 324 Аносмия к изомасляной кислоте III: 85
- цианиду III: 85
- Антиаритмический препарат II: 111 Антибиологические предрассудки III: 34
- Антибиотиковая терапия I: 64
- Антигемофилитический гемоглобин, фактор VIII И: 56
- глобулин II: 56
 - фактор I: 135
- Антиген-антитело реакция I: 208 Антиген F-9 II: 129
- HI: 171

- Н-Y II: 128, 137 Антигенов структура I: 261
- Антигены d r e i : 210
- Антигены гитгосовместимости (HLA) I: 222; II: 276
- аллели I: 216
- DR3 и/или DR4 I: 294
- ассоциации I: 266, 268
- гены I: 126;
- семейство II: 107
- и Вf локус III: 245
- и заболевания I: 193, 299
- комплекс I: 269, 271; III: 85
- локусы I: 220, 294; III: 85
- маркерный ген I: 270
- маркеры, диагностика зиготности III: 215
- система I: 214, 220, 267, 274
- ассоциации с заболеваниями I: 220, 270 с проказой II: 338
- значение для трансплантации органов I: 219
- частоты аллелей и гаплотипов III: 184
- специфичность II: 107
- сцепленные гены иммунного ответа I: 268
- типы I: 268, 297
- А, В и С антигены I: 222
- А локус I: 221
- В локус I: 221
- В7 белок II: 107
- В27 тип I: 268
- D3 I: 270
- D3 и D4 варианты I: 297
- D4 I: 270
- D локус I: 215
- RGM3 I: 198
- Антигипертензивный препарат II: 111
- Антидепрессанты трициклические III: 123 Анти-НУ-антисыворотка I: 167 Анти-Лероге гемоглобины II: 88 Антиметаболиты II: 263 Антионкогенные антитела II: 217 Антипириин II: ИЗ
- Антипротеаза I: 272
- Антипротеолитическая активность I: 272 Анти-КН-антитела I: 28 Антисоциальная личность III: 88 Антисоциальное поведение I: 96 Антисыворотка к фактору VIII II: 56 Антитела II: 100
- генетика и системы антиген-рецептор II: 100
- специфичность II: 103
- титры в системе ABO II: 335
- формирование I: 210, 222 Антирипсин альфа-I: 126; II: 282
- недостаточность I: 179, 300; II: 6, 118 пренатальная диагностика III: 145
- уровень I: 272, 274
- полиморфизм и патология I: 272
- (Pi) белки I: 273 Антитромбин 3 I: 126
- недостаток II: 126; III: 145 Антиципация I: 22, 171 Антропиды III: 20 Антропологические измерения I: 288
- характеристики II: 363 Антропология I: 14
- социальная, специалисты III: 34
- Антропометрия, радиация II: 244
- Ануса заращение, X-сцепленный признак, частота II: 256
- Анэнцефалия I: 281 Аперта синдром II: 159
- частота новых мутаций II: 257
- Аполипопротеин AI I: 126, 301
- АП I: 126
- В I: 301, 303
- ген I: 304
- CI I: 126
- СП I: 126
- Е I: 126
- полиморфизм I: 303 и атеросклероз I: 275
- зонды I: 304 Ар-сперматогонии II: 173
- Аргининемия I: 33
- Аргининсукцинацидемия II: 362; III: 155
- Арефлексия, пигментная ксеродерма II: 204
- Арилгидроксилаза II: 116 Арилсульфатаза А II: 38
- Аристотель I: 20-21
- Артерий и вен тромбозы II: 13
- Артериовенозные анастомозы I: 281
- Аспарагиновая кислота, нейромедиатор III: 121
- Аспартаг. II: 54
- Аспартилгликозаминурия II: 375
- Аспирин II: 114
- Ассистент-генетик III: 143
- Ассортативное скрещивание I: 244; II: 339; III: 141
- в отношении факторов риска для ИБС I: 301
- интеллектуальное сходство III: 179
- катаракта III: 176
- по коэффициенту умственного развития (IQ) II: 340
- Ассоциация аллелей I: 195
- с хронической эмфиземой легких I: 272
- Астигматизм III: 178
- Астма I: 259 Астроцитомы II: 214 Атаксия-телеангиэктазия I: 295; II: 116, 198
- мутации in vitro II: 195
- пигментная ксеродерма II: 204
- хромосомы II: 199 Атеросклероз I: 300, 303
- Атипичная рекомбинация I: 144 Атомная бомба I: 16
- комиссия по изучению последствий применения I: 16; II: 244
- генетическое обследование уцелевших жителей II: 244
- хромосомы II: 250
- Атомный взрыв II: 248
- Атонические заболевания I: 259, 260, 286; II: 338
- генетическая подверженность II: 338
- генотипы I: 260 Атонический дерматит I: 259
- АТР (аденозинтрифосфат) I: 146; II: 15, 28
- АТРАЗы субъединицы 61: 146 Аутоиммунная болезнь, нерасхождение II: 156 Аутоиммунные заболевания I: 32, 268
- явления I: 295 Аутоиммунный механизм I: 222

- тиреоидит I: 267
- Аутосомная доминантность, механизм II: 119
- Аутосомные aberrации I: 67, 90; III: 91, 102
- в материале спонтанных абортусов I: 112
- хромосомные I: 88, 90
- трисомии II: 276 Аутосомно-доминантная дистрофия, плече-лопаточно-лицевая форма I: 186
- модель I: 254
- Аутосомно-доминантное заболевание, непораженные носители, оценка риска III: 240
- наследование I: 252, 254
- ограниченное полом I: 166
- сцепление I: 197
- Аутосомно-доминантные или рецессивные летали I: 169
- и мультифакториальные признаки среди детей в браках двоюродных сибсов I: 254
- мутации, элиминация II: 297 Аутосомно-доминантный тип наследования I: 153, 251 Аутосомно-рецессивные заболевания
- и мультифакториальные признаки среди детей в браках двоюродных сибсов I: 254
- мутации I: 226
- мышечные дистрофии I: 186
- признаки, скрининг III: 161 Аутосомно-рецессивный тип наследования I: 35, 158
- Аутосомы I: 140 Аутооттрансплантация I: 213
- Афибриногенемия I: 179 Африканские пигмеи III: 38 Аффективные заболевания I: 298; II: 64; 111; 123
- исследования близнецов III: 125 близнецовые и семейные III: 124
- нейромедиаторы III: 123
- сцепление с Xg III: 127
- эмпирический риск III: 127 Ацентрические фрагменты, анемия Фанкони II: 198
- К-ацетил-галактозамин-4-сульфат II: 33
- Ацетилгексозаминидаза, бета-N-II: 36
- Ацетилтрансфераза, варианты II: ПО
- «медленный вариант» I: 179 Ацетилхолин, нейромедиатор III: 121 Ахондрогенез II: 163
- Ахондроплазия I: 157, 174; II: 162-163, 276
- доля новых мутаций II: 257
- мутации в мужских половых клетках II: 182
- частота мутации II: 162
- распространения II: 256
- эпидемиологическое исследование II: 170
- Ахроматические повреждения, анемия Фанкони II: 198 Аэробное образование энергии II: 21
- окисление I: 146
- Бабочка I: 223
- Базальноклеточного невуса синдром II: 214
- эффект отцовского возраста II: 176
- Байеса принцип III: 213 Бактериальные транспозоны I: 143 Бактериофаг I: 13, 135
- *E.coli* I: 15
- мутации II: 188
- T4 гП-мутанты II: 192 Бактерицидная активность I: 267 Бактерия I: 13, 123, 206; II: 9, 11, 48, 267
- эксперименты II: 266 Барабанные палочки I: 38, 98 Бейтсовская мимикрия у *Papilio memnon* I: 223 Беквита-Видемана синдром II: 213-214
- Беккера миопатия, пренатальная диагностика III: 145
- Белки в клеточных линиях фибробластов человека II: 287
- структурные, мутации II: 119
- физиологически значимые I: 122
- Белков анализ, электрофоретические методы, мутации II: 232
- биосинтез II: 68
- домены III: 19
- субъединицы, аномальная агрегация II: 126
- эволюция III: 17
- Белок, переносящий железо II: 216
- синтез I: 25
- на примере гемоглобина II: 77
- трехмерная структура III: 25 Белые III: 37
- Бензоилхолин II: 109
- Беременности исход неблагоприятный II: 246-247
- прерывание избирательное I: 19 Бернштейна метод III: 183 Бесплодие I: 96, 103; II: 276 Бета-блокаторы I: 296 Бета-гемоглобинопатия I: 207
- Бета-глобинов локусы I: 207 Бета-глобиновая мРНК I: 133
- геномная ДНК I: 133 Бета-глобиновый ген I: 133, 138; II: 78, 98
- кластер генов I: 122 Бета-кластер I: 209 Бета-талассемии скрининг III: 162 Бехцета болезнь I: 269
- Бимодальное и тримодальное распределение I: 232 Бимодальность I: 233
- ложная I: 235
- распознавание I: 234 Биограмма III: 30
- Биологическая гетерогенность I: 299
- дозиметрия II: 250
- теория I: 248
- эволюция III: 6
- Биологический механизм различий в поведении III: 58 Биологическое превращение соединений, генетический контроль II: 115-116 Биология близнецовости I: 276
- клетки I: 14, 16 Биометрическая парадигма III: 81 Биометрический анализ I: 31
- подход I: 12, 33, 298 Биометрические методы I: 247, 248; III: 48
- исследования III: 61 Биотрансформация лекарств I: 232
- скорость II: 268 Биохимическая генетика I: 231; II: 8

- человека I: 17, 26
- изменчивость II: 267
- индивидуальность I: 26, 31, 35; II: 67, 281
- основа доминантных нарушений II: 70
- Биохимические методы I: 31, 231
- реакции II: 8
- Биохимический механизм доминантных болезней I: 152
- Биохимия I: 16
- В-клеток рецепторы II: 100
- Бластоцисты стадия, тестирование на мутагенность II: 230
- Близнецовая вражда I: 282
- Близнецовости частота I: 279; III: 45
- Близнецовые беременности I: 112; III: 74
- взаимоотношения, особенности I: 283
- данные I: 275, 282
- по температуре II: 82
- исследования I: 187, 280, 286, 300; III: 68
- широко распространенных заболеваний I: 286
- скорость метаболизма лекарственных препаратов II: 113
- легкой умственной отсталости III: 69
- пары с родителем-диабетиком I: 291
- семьи, метод I: 291
- ситуации в детстве и юности III: 74
- Близнецовый критерий I: 252
- метод I: 275, 287; II: 5; III: 48, 62, 72
- применение I: 283
- ограничения I: 280
- Близнецы, воспитывавшиеся раздельно III: 112
- dizygotic II: 157
- идентичные I: 297
- исследование «продольное» III: 82, 84
- «поперечное» III: 82
- конкордантность III: 68
- при некоторых инфекционных заболеваниях I: 287
- МЗ и ДЗ I: 275
- статистика III: 209
- метод исследования I: 282
- особенности развития
- показатели в тестах IQ III: 76
- сиамские I: 277
- снижение частоты рождений I: 279
- частота I: 278
- химерные I: 107
- Близорукость III: 178
- В-лимфоциты II: 208
- Блоттинг по Саузерну I: 127, 133, 148
- Блума синдром I: 15, 40, 300; II: 116
- мутация in vitro II: 195
- Бобовые растения I: 143
- Болезни редкие, предотвращение и лечение III: 177
- с простыми причинами I: 292
- Болезнь лучевая II: 247
- Бомбейский тип крови I: 170
- Брак брат сестра II: 359 360; III: 15
- дядя-племянница II: 341
- записи разрешения III: 345
- между близкими родственниками II: 349
- двойными двоюродными сибсами I: 159
- глухонемого III: 198
- двоюродным дядей и племянницей II: 341
- кузенами I: 25
- родственниками I: 156
- консультация II: 147
- первой степени родства II: 360
- межрасовый III: 44
- отец-дочь II: 359-360
- смешанный III: 173
- Брахидактилия I: 153-154, 156; III: 47
- Брахимезофалангия третьего пальца I: 88
- Брачная структура II: 291; III: 174
- популяций II: 294
- человека II: 363
- Бронхиальная астма I: 259
- инфекция I: 274
- Бронхит I: 274
- В-сперматогонии II: 173
- БУДР (BrdU) бромдезоксисуридин I: 200; II: 262
- Будущее, биологическое, человечества II: 192; III: 173
- генетики человека I: 17
- Буруфалол II: 112
- Ваанденбурга синдром, эффект отцовского возраста II: 176
- Вайнберга метод сокращенный I: 189
- Вакцинация I: 305
- Валидность III: 60
- Вариабельная часть молекулы II: 100
- Вариабельные области, генетика II: 103
- Вариола II: 335
- Векслера-Бельвю шкала интеллекта III: 78
- Векслера тест III: 95
- Вернера синдром, хромосомная нестабильность II: 221
- Веретено деления I: 42
- дефект II: 128
- образование II: 261
- Вероятностное распределение генной частоты II: 369
- Вероятностные проблемы в генетике I: 181
- расчеты I: 21
- Вероятность априорная (или байесовская) II: 59
- оплодотворения II: 301
- рекомбинации I: 195
- условная III: 213
- фиксации II: 368
- что новая мутация исчезнет II: 370
- Вертлужная впадина I: 259
- Вес при рождении I: 281, 290
- радиационная болезнь II: 244
- Взаимодействие генетики с другими областями науки I: 16
- генетические и средовые факторы II: 219
- двух мутаций I: 170
- компонента дисперсии, связанная с I: 244
- между аллельными генами II: 301
- генами II: 121
- наследственностью и средой I: 288
- Взаимодействий комплекс III: 47
- Видообразование III: 15
- Вилмса опухоль II: 212, 214
- мутации II: 218

- Вильсона болезнь II: 56
 Вирус HIV I: 200
 Вирусная или бактериальная инфекция I: 202
 - РНК I: 141
 - этиология I: 270
 — соматические мутации II: 208 Вирусы I: 13, 121; II: 193 Витамин B6 II: 44, 64
 — зависимость II: 43
 - B12 I: 296
 - D III: 37, 42
 — дефицит II: 279; III: 42
 - зависимые реакции II: 42 Витаминная недостаточность II: 44 Витаминов транспорт II: 42
 - поглощение II: 42
 Вклад в изменчивость генетических факторов и влияний среды III: 60 Влияние внешних условий I: 13, 22 неблагоприятное III: 88
 - родителей I: 294
 - уровня образования на характеристики поведения человека I: 292
 Внебрачная связь II: 158 Внешние обмены I: 74, 86 Внутренние обмены I: 73, 81
 - органы I: 226
 - часы III: 50
 Внутрикласовый коэффициент корреляции I: 288; III: 73, 78
 Внутриклеточная компартментализация II: 7
 Внутриматочная диагностика I: 18, 205
 Внутрипарные различия в массе новорожденных I: 281 Внутрисемейная корреляция по возрасту начала заболевания I: 156
 — по тяжести течения, деталям симптоматики и срокам летального исхода II: 11
 — среди отдельных форм I: 189
 Внутриутробное развитие I: 281
 — задержка, ФКУ III: 160 Внутрихромосомные перестройки I: 73 Водянка плода II: 96
 ВОЗ II: 223
 Возможности осуществления движения III: 47
 Возможное следствия политики в области образования III: 85
 - смещения I: 263 Волмана болезнь III: 108, 156
 Волны, альфа- I: 235; III: 112
 — и пространственная ориентация III: 114
 - бета- I: 235; III: 112
 - глубокие I: 235
 - дельта- I: 235
 Волосатые ушные раковины I: 167 Волчанка II: 110 Волчья пасть I: 281 Вольфовы протоки II: 138 Вопросы регуляции II: 8 Воспаление зрительного нерва I: 269 Воспитание и образование взрослых III: 85 Восприимчивость I: 32
 - к алкоголю III: 166
 ----контролируемая генетически III: 120
 - к заболеванию I: 285
 - к инфекциям II: 358
 Восстановление окисленного глутатиона II: 21
 Восходящая ретикулярная активирующая система III: 113 Врожденная гиперплазия надпочечников I: 269
 - несфероцитарная гемолитическая анемия II: 26
 - хлоридная диарея II: 375 Врожденное и приобретенное I: 12, 21 Врожденные аномалии, тяжелые II: 357
 - дефекты I: 298; III: 142
 — влияние мутаций II: 258
 — сложные III: 143
 - миопатии I: 186
 - нарушения метаболизма I: 31, 35; II: 13, 61, 291; III: 35, 105, 131, 148
 --- пренатальная диагностика III: 159
 --- скрининг II: 161
 - уродства (пороки развития) I: 263, 281, 298; II: 310, 356
 — радиация II: 244
 — у близнецов I: 278 Врожденный вывих бедра I: 259, 286 мутации II: 258
 - нефротический синдром II: 375
 - порок сердца I: 64, 263, 281, 297
 --- и/или крупных сосудов I: 90
 --- консультирование III: 146
 «Вспыхивание» III: 118 Вторичная аменорея I: 99
 - перетяжка I: 47, 79, 117, 198
 — хромосомы 9 I: 47
 Вторичное соотношение полов I: 162, 170
 Выборки репрезентативные I: 284, 288
 — шизофрении III: 128
 - смещенные III: 128 Выборочное пространство I: 182 Выбросы (испытания атомных бомб) II: 242 Выкидыши II: 69
 - повторные I: 95 Вырождение I: 22
 Высокий риск, группы детей III: 133
 ----людей, подверженных II: 233
 — беременность, сопряженная с III: 154
 Высокое и узкое небо I: 88
 Высокоповторяющиеся нуклеотидные последовательности I: 128, 202
 Высокоразрешающее окрашивание I: 51; II: 142
 — хромосомные препараты из клеток опухолей II: 209, 218
 Высшие млекопитающие III: 20 Выявление редких вариантов II: 285
 - трисомии по 21 хромосоме I: 305
 G8, ДНК маркер, выявляющий *HmaIII*-полиморфизм I: 193 Галактоземия I: 14; II: 11, 14, 55, 63, 292, 300, 362, 375; III: 107, 155, 164
 - в культуре фибробластов *in vitro* II: 11
 - мутации II: 194
 - обусловленная дефицитом трансферазы II: 292
 Галактозидаза бета- II: 36
 — раннее развитие II: 128

- Галактозо-1-фосфат-уридилтрансфераза I: 208;
- Галактозо-6-фосфат II: 24 Галактокиназа I: 208; II: 55
- недостаточность III: 155 Gal-оперой, перенос и экспрессия III: 167 Гальтон I: 21
 - Гальтона концепция I: 245
 - биометрическая I: 12, 247
 - и Менделя концепция I: 247 Гальтоновский подход I: 248, 275 Гаметический выбор III: 164
 - ГАМК (гаммааминомасляная кислота) III: 122
 - Гамма-бета-дельта- генный кластер II: 91
 - генов глобина семейство II: 75
 - Гаммаглобулин I: 207
 - Ганглиозидоз GM2 (болезнь Тей-Сакса) II: 373
 - Ганглиозидозы III: 107
 - Гарднера синдром II: 165; III: 151
 - Гастрин III: 19
 - Гастрошизис III: 157
 - Гастроподы I: 116
 - Гамартома II: 214
 - Гаптоглобин I: 227; II: 281-282, 366
 - Гатри тест II: 52, 274
 - GdA- II: 366
 - GdA и GdB варианты I: 105
 - Гебефреническая симптомология, эмпирический риск III: 129 Гексозаминидаза, A и B II: 40
 - бета- II: 38
 - недостаточность, Тей-Сакса болезнь III: 161
 - Гексозомонофосфатного шунта путь II: 15
 - Гексокиназа II: 16 Гексозомонофосфатный цикл II: 17
 - путь II: 21 Гематология I: 16
 - Гематопоза мегалобластическая фаза II: 135
 - система II: 208 Гемизиготы A, A или B II: 24
 - Гемморогическая телеангиэктазия I: 157
 - Гемоглобин (Hb) I: 31, 122, 205, 227, 300; II: 70
 - белок, участвующий в переносе II: 366
 - в первые месяцы после рождения II: 134
 - нестабильный II: 112, 185
 - мутации II: 176
 - с нарушенным сродством к кислороду II: 83,94
 - Говер (Gower)! II: 133
 - Грэди (Grady) II: 6
 - M II: 82
 - мутации II: 176-177
 - Райнер (Rainer) II: 83
 - Уэйна (Wayne) II: 6
 - фетальный I: 122; II: 84; III: 42 HbA (гемоглобин) II: 72; III: 42
 - HbS, мутации II: 190 HbA 2 (гемоглобин) I: 122
 - анти-Кенуа II: 88
 - анти-Lepore II: 88
 - Bart II: 96
 - C II: 98, 317
 - D, E II: 312
 - дельта цепь I: 134
 - Hb-альфа (гемоглобин) Grady II: 87
 - и Hb-бета мутации, функциональная неактивность II: 121
 - кластер на хромосоме 16 I: 138
 - недефекционная талассемия II: 96
 - псевдоген III: 23
 - Hb-бета (гемоглобин) C II: 326
 - генов семейство I: 131, 205
 - делеции II: 91
 - E II: 325-326
 - E гемоглобин II: 91
 - среди населения Таиланда II: 337
 - кластер генов I: 123
 - расположение на хромосоме Ир II: 76
 - область I: 134
 - расположение мутаций, вызывающих бета-талассемию II: 91
 - семейство I: 149
 - талассемия II: 91
 - S II: 322, 367, 375
 - T II: 322
 - Constant spring II: 86, 97
 - Cranston II: 87
 - HbD (гемоглобин) II: 312, 317
 - HbE (гемоглобин) I: 144; II: 312, 317-319
 - мутация II: 91
 - в Юго-восточной Азии II: 317
 - и бета-талассемия II: 320
 - и талассемия II: 320, 326
 - HbF (гемоглобин) II: 72, 84, 318; III: 18, 42
 - уровень I: 293
 - гены, метилирование и деметилирование II: 135
 - H болезнь II: 96
 - Hopkins-2 II: 78
 - Kenya II: 88, 92
 - слияние генов гамма- и бета-цепей II: 78
 - Koya Dora II: 97
 - слияние генов гамма- и бета-цепей II: 78
 - Lepore (Лепоре) II: 86, 91, 92
 - Milwaukee 1 II: 82
 - Miyada II: 88
 - M метгемоглобинемия II: 82
 - мутации II: 82
 - O в Аравии II: 317
 - Portland II: 96
 - Quong-Sze II: 97
 - HbS (гемоглобин) I: 299; II: 83-84, 315, 318, 336
 - бета¹¹¹-талассемия II: 93
 - дельта-бета-талассемия II: 84, 92
 - различная скорость мутирования II: 312
 - мутация I: 293; II: 98
 - Seal Rock II: 97
 - Tak II: 87
 - Wayne II: 84 Гемоглобина бета-цепь III: 22
 - у детей и взрослых II: 72
 - варианты I: 32, 144, 229, 293; II: 80, 327, 361; III: 18, 48
 - генетическая приспособленность III: 179
 - замена оснований II: 191
 - вызванные делениями II: 84
 - клиническое значение II: 81
 - мутации II: 185, 194 патологические II: 100

- отбор III: 174
- генетика II: 72
- история изучения II: 70
- концепция II: 10
- молекула функциональная II: 88
- молекулы I: 13, 209; II: 72
- мРНК II: 72
- мутации II: 185-186
- типы II: 84
- синтез на рибосомах II: 76
- остального постоянного синтез II: 84
- функция II: 81
- Гемоглобиновые гены I: 33, 293; II: 311; III: 20
- популяционная генетика II: 98
- Гемоглобинопатия I: 32; II: 94, 98
- аномальные субъединицы II: 120
- клиническое значение II: 94
- пренатальная диагностика II: 98; III: 159
- Гемоглобины нестабильные II: 82
- заболевания II: 94 Гемолиз сильный II: 82
- Гемолитическая анемия II: 20, 29, 81, 186; III: 26
- доминантная II: 124
- употребление в пищу бобов II: 108, 118
- желтуха новорожденных I: 28
- реакция на лекарства II: 108
- Гемофилия I: 163
- Гемофилия I: 193, 231; II: 47, 58
- А I: 135, 163; II: 58, 61
- возраст дедов по материнской линии II: 174
- и маркер G6PD I: 205
- отбор III: 175
- различия частот мутаций у индивидов разного пола II: 178
- распространенность II: 256
- риск носительства III: 239
- частота мутаций II: 162, 166
- в мужских половых клетках II: 180
- А и В I: 163, 204, 232
- В II: 57
- ВА II: 14
- из Тенна (Швейцария) I: 163
- пренатальная диагностика III: 145
- распространенность II: 256
- частота мутации II: 162, 166
- гены I: 163
- закон Нассе о I: 11, 22
- лечение II: 291
- частота мутации II: 162 Гемохроматоз II: 119; III: 151 Ген I: 134, 247
- главный I: 239, 252, 254, 298
- доминантный, радиация II: 258
- гипотеза I: 255
- мутация I: 256
- статистические методы III: 202
- G6PD I: 208
- молчащий I: 199
- невыгодный II: 297
- порфирии II: 59
- с-тус II: 216
- С-опс II: 216
- С-Ha-rasl II: 216
- v-onc II: 215
- специфические зонды I: 205
- устойчивости к неомицину III: 169
- фенилкетонурии в фибробластах II: 53 Гена действие I: 12, 122; II: 61
- в центральной нервной системе III: 48
- ДНК II: 5
- уровень I: 230
- дозовая компенсация I: 104; III: 14
- дозы эффект I: 199; II: 133
- дупликация I: 208; II: 6; III: 18
- концепция I: 12, 23, 25, 148, 231; II: 48, 81
- конверсия I: 144; II: 93, 98, 312
- в эволюции глобинов у нечеловекообразных обезьян II: 98
- носительство, методы определения II: 59
- последовательности кодирующие и не кодирующие II: 76
- продукт, биохимический уровень I: 231, 247
- регуляция I: 34, 39, 140; II: 130
- у бактерий II: 130
- у высших организмов II: 14
- у млекопитающих II: 21
- у эукариот II: 130
- структура I: 16
- экспрессия I: 124
- дисбаланс II: 133 Генетика I: 11-17
- алкоголизма III: 116
- групп крови АВО I: 176
- ИБС I: 300
- медицинская I: 33
- новая I: 14
- поведения I: 12-14, 18, 122, 243, 275, 283, 288, 291; II: 54; III: 103
- мышей, эксперименты III: 53
- человека I: 30; III: 53, 60 новые подходы в III: 103
- развития I: 18; II: 120
- различий потового запаха (ольфактогенетика) III: 85
- революция в I: 12
- сахарного диабета I: 294
- сенсорного восприятия III: 85
- формальная I: 17, 41, 150
- фундаментальная I: 231
- человека, история I: 20
- широко распространенных заболеваний I: 297
- эволюционная I: 14
- экспериментальная I: 39
- специалисты II: 270 Генетическая адаптация III: 179
- элиминация III: 179
- восприимчивость I: 297; III: 120
- гетерогенность I: 160, 186, 197, 293, 299; II: 11, 19, 35, 49, 70, 273
- глухонемые III: 199
- мутаций II: 169
- пигментная ксеродерма II: 201
- детерминация HDL I: 304
- степень III: 222
- достаточность III: 23
- изменчивость I: 139; III: 21
- внутри мозга III: 105
- выявляемая при измерении IQ II: 56

- ДНК I: 139
- IQ III: 109
- не только в мозговой ткани III: 106
- пигментация кожи I: 239
- поведение человека III: 103
- эритроцитарных ферментов III: 48
- информация, перенос III: 166-168
- карта, расстояния между локусами I: 197
- катастрофа II: 248
- конституция I: 300
- консультация I: 12, 14, 18, 33, 92, 122, 159, 202, 205; II: 59; III: 142
- директивная и недирективная III: 150
- естественный отбор II: 259
- мутации II: 169-170
- оценка III: 152
- полиморфизм длины рестрикционных фрагментов III: 172
- психозы III: 124
- психологические аспекты III: 152
- рецессивные заболевания III: 177
- службы III: 152
- эффективность III: 152 концепция I: 15
- модель I: 190
- аддитивной полигении I: 239
- опасность химических мутагенов II: 264
- подверженность I: 249, 294
- заболеванию I: 249
- революция II: 307
- рекомбинация I: 147, 206
- структура, усовершенствование III: 179
- эпидемиология I: 31
- этиология широко распространенных заболеваний I: 299
- Генетические аспекты эволюции III: 47
- болезни, радиация II: 255
- дефекты, типы II: 7
- заболевания, выявление у родственников III: 150
- диагноз III: 143
- маркеры I: 33, 199
- анализ II: 312
- механизмы I: 10, 12, 296; III: 48
- развития, изучение II: 130
- повреждения II: 270; III: 179
- последствия вредные III: 46
- различия в потреблении алкоголя III: 54
- между группами III: 35
- представителями разных рас III: 36
- расстояния, оцениваемые в ходе семейного анализа сцепления I: 204
- условия, вызывающие обычные заболевания II: 56
- факторы I: 12
- влияние на проявление психических заболеваний I: 28
- риска I: 300 Генетический анализ I: 139, 223
- классификация I: 247
- количественных признаков (на биометрическом уровне) I: 249
- мышечной дистрофии I: 186
- нормальной ЭЭГ III: 105
- по Менделю I: 16
- поведения III: 49 -- цель I: 230
- аппарат, неблагоприятное воздействие на II: 278
- блок реакции II: 8
- груз II: 271, 339, 351-353
- концепция II: 353 -- определение II: 351
- контроль известных биохимических реакций II: 36
- код I: 10, 16, 31, 121; II: 5, 26, 284
- вырожденность II: 190 -- вырожденный II: 81
- митохондриальной ДНК I: 147
- материал, дисбаланс II: 136 -- организация I: 114
- структура I: 39
- полиморфизм I: 274; II: 67, 265, 280; III: 36
- влияние на мозг III: 105 -- и патология I: 260
- прогноз I: 296
- регистр детской популяции I: 174
- риск II: 222
- величина I: 188
- оценка II: 229; III: 232
- в популяциях человека II: 260
- скрининг III: 142
- этические проблемы III: 163
- фон I: 156, 170, 248, 298, 303
- фонд I: 18, 178
- американских негров II: 366 Генетическое манипулирование I: 122
- прогнозирование I: 22
- равновесие I: 166; II: 297, 301, 321
- между новыми мутациями и отбором II: 297
- разнообразие I: 15 --на уровне ДНК I: 32
- расстояние II: 340, 363
- методы определения II: 364
- Генная инженерия I: 19, 143; II: 61; III: 163
- будущее III: 171
- свойства личности, интеллект, рост III: 164
- терапия I: 33; III: 169 Генные библиотеки I: 126
- кластеры I: 207, 223
- мутации I: 141; II: 142, 158, 271 -- в отдельных клетках II: 193
- индуцированные радиацией у бактерий II: 228
- обнаружение II: 234 -- тест-системы II: 231
- частоты I: 179; II: 279
- изменение II: 278, 294-295, 374
- определение II: 278
- подсчет III: 181
- Генов активность в раннем развитии II: 127
- гемоглобинов полные нуклеотидные последовательности II: 72
- действие I: 247
- дефектных замещение III: 166
- дрейф I: 18, 140;
- эволюция человека III: 174
- картирование I: 191
- кластер бета-глобиновый I: 122

- константная часть II: 100
- локализация I: 202
- в хромосомах I: 132
- трисомии II: 133
- нестабильность I: 140
- новых распространение II: 371
- перенос I: 141
- подсчет III: 183
- поток II: 364
- семейства I: 138 Генокопии II: 164
- Геном, динамичность I: 140
- материнский II: 127
- митохондриальный I: 146
- человека, картирование I: 140 Геномная ДНК I: 134
- Геномные мутации I: 62, 117; II: 142, 252, 261
- и хромосомные II: 273
- частота II: 144
- Генотипическая детерминация пола I: 204
- Генотипическое значение I: 242 Генотип-средовое взаимодействие I: 301; III: 48 фенотип взаимосвязь I: 274; II: 5
- экономический, концепции III: 43
- эмбриона I: 32
- Генотрофический принцип II: 65-67
- Гентингтона болезнь I: 194-195, 202, 205; III: 132
- ген I: 195
- генетический риск III: 234
- консультирование III: 145
- маркеры I: 205
- Гены актина и миозина 138
- альфа-глобиновой группы I: 208; II: 94
- альфа- и бета-глобинов I: 134
- для Hb-бета и Hb-дельта II: 79
- и ферменты II: 8 у человека II: 12
- искусственные III: 167 манипулирование III: 163
- молекулярная биология III: 166
- кодирующие I: 139
- модификаторы I: 170
- неблагоприятные II: 352
- протанопии и дейтеранопии I: 204, 209
- прыгающие II: 193
- рецессивные, частота II: 161
- рибосомной РНК I: 86, 138
- с родственными функциями I: 226
- тесно сцепленные I: 148 кластеры I: 223
- тяжелых цепей I: 130
- цветовой слепоты I: 204 Геометрическая оптика I: 150 Гепатоспленомегалия I: 267
- Гериатрическая медицина II: 220
- Гермафродитизм I: 102 Гермафродиты I: 103
- Гетерогаметный пол I: 198 Гетерогенность I: 291; II: 53
- генетическая I: 31; II: 53, 255; III: 188, 192, 199
- на молекулярном уровне II: 46
- средовая II: 255
- Гетерогенные группы клинико-генетических вариантов I: 187
- Гетерозигот преимущество II: 302, 317
- гемофилия А II: 179
- селективное II: 293; III: 177
- атаксия, риск возникновения рака II: 204
- выявление II: 53; III: 148
- гемофилия III: 148-149
- Дауна синдром транслокационный III: 149
- Дюшенна миопатия III: 148-149
- Леша Найхана синдром III: 149
- общие проблемы II: 54
- по ФКУ II: 54
- серповидноклеточная анемия III: 149
- сцепленные с X-хромосомой заболевания III: 149
- Тейя-Сакса болезнь III: 148
- трудности II: 59
- состояние здоровья II: 53
- тестирование при гемофилии II: 56
- Гетерозиготность III: 109
- взрослая I: 290
- для HbS II: 311
- средняя на локус II: 285
- уровень II: 284 Гетерозиготы МЗ типа I: 272
- по различным липидозам II: 56
- по редким патологическим мутациям I: 299
- по рецессивным заболеваниям III: 108
- Гетерозис I: 290
- Гетероморфизм I: 117
- акроцентрических маркерных хромосом I: 50
- влияние на фенотипы человека III: 27
- хромосом I: 51 Гетерофория I: 259
- Гетерохроматизация X-хромосомы I: 104
- Гетерохроматин I: 116
- конститутивный I: 117, 120
- прицентромерных районов хромосом I: 141
- фракция III: 17
- Гетерохроматиновый материал III: 26
- Гетерохроматические районы обеих X-хромосом I: 130
- G-гамма (дельта-бета) талассемия II: 92 G группа I: 50, ИЗ Гиалиноз тестикулярной ткани I: 98 Гибридизация in situ I: 118, 128
- ДНК-РНК I: 202
- с ДНК-зондами I: 191
- Гибридная кукуруза I: 140
- сила II: 301
- Гибридные клетки человек-мышь I: 200
- клоны I: 202
- Гибриды клеток мыши и человека I: 201
- Гигиена улья III: 49 Гидроксилаза-1 I: 218
- Гидроксилазы активность II: 53 Гидроксиламин II: 263 Гидролазин II: НО
- индуцированный SLE I: 269 Гидроцефалия I: 263, 282
- отцовский возраст II: 176
- ультразвук III: 157 Гимза краситель I: 43
- Гипераминоацидурия II: 362 Гипераммониемия III: 107, 155

- Гипервариабельные районы II: 79, 108
 - участки I: 295; II: 289
 Гипергаммаглобулинемия I: 267
 Гиперглицинемия II: 362 Гиперлизинемия II: 362 Гиперлипидемия I: 300, 301, 304
 - болезнь потери ремнантов I: 302
 - семейная комбинированная I: 302; II: 119
 Гиперлипопротеинемия I: 303 Гипероксалурия II: 44 Гиперпаратиреоз семейный III: 151
 Гиперпигментация, анемия Фанкони II: 198
 Гиперрефлексия III: 108
 Гипертермия злокачественная III: 151
 Гипертония I: 187, 296, 300, 305
 Гипертриглицеридемия I: 303 Гиперурикемия II: 46
 - образование камней в почках II: 46
 Гипофенилаланинемия II: 52, 67, 292
 - гены ФКУ II: 53
 - типы II: 49
 Гиперфункция щитовидной железы I: 286
 Гиперхолестеринемия I: 301; III: 109
 - распространенность II: 256
 - семейная II: 119, 122
 — консультирование III: 151
 — пренатальная диагностика III: 145
 — доля мутаций de novo II: 257
 Гипогаммаглобулинемия II: 256 Гипогликемия II: 10, 40, 64 Гипоксантин-гуанин—фосфорибозилтрансфераза (HPRТ) I: 106; II: 46-47, 55
 - активность II: 46
 - культура фибробластов, дефектных по II: 47
 - локус I: 201
 - мутация II: 178
 - недостаточность II: 47, 67
 - раннее развитие II: 127-129
 - перенос генов III: 169
 - подагра III: 146
 - при синдроме Леша-Найхана II: 11, 47
 Гипоксия II: 83-84
 Гиполактазия у взрослых II: 118 Гипоплазия легких III: 157
 - хрящей и волос II: 375 Гипопластические и гипотоничные скелетные мышцы I: 88 Гипоспадия I: 67 Гипостаз I: 170
 Гипоталамус II: 41 Гипотеза мультифакториального наследования I: 255
 - «потенциального бессмертия» II: 220
 Гипотиреоз III: 105
 - с образованием зоба II: 6 Гипотонический шок I: 36, 39 Гипофиз II: 41 Гипофосфатемия I: 164 Гиппокамп III: 58 Гипократ I: 20
 Гирке болезнь II: 10 Гистамин, нейромедиатор III: 121 Гистидиновый локус II: 188
 Гистидинемия II: 292
 Гистосовместимости антигены I: 213
 - комплекс (МНС) I: 213
 — генов I: 32
 - исследования по I: 214 Гистон IV III: 19
 Гистоны I: 53, 118, 120, 139; III: 18 Главный комплекс Гистосовместимости (МНС) I: 15, 138, 192, 213, 222, 267; II: 307
 ---- дифференцировка клеток II: 129
 Глаз окраска, изучение II: 8
 Глазной альбинизм X-сцепленный III: 241-243
 Гликоген II: 16
 - болезни накопления I: 31, 232; II: 10, 20
 тип I и III тип II: 64
 ---- тип II (Помпе) II: 12, 55
 ---- тип III II: 39
 - расщепление с образованием глюкозы II: 10
 Гликогеноз I, II, III, IV типа III: 155
 Гликозаминогликаны II: 30-32, 39
 - катаболизм II: 39, 63
 - метаболизм II: 30
 - сульфатированные II: 30, 37 Гликолиз II: 15
 - недостаточность различных ферментов II: 18
 - эритроцитов, дефект II: 21 Гликолитический путь I: 208; II: 15, 19 Гликопротеин I: 266
 Глицеральдегид-3-фосфат II: 15 Глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа II: 134; III: 19
 Глицерат II: 16
 Глицин, нейромедиатор III: 121
 Глобин I: 130
 - бета-, варианты последовательности II: 80
 — система I: 231 Глобинов образование II: 78
 Глобиновая область I: 138
 - цепь II: 74
 — бета- II: 75
 — синтез при талассемии II: 97 Глобиновые бета- и дельта- цистроны I: 229 Глобиновый ген II: 75
 — бета- I: 133
 — кластер I: 126
 — обнаружение II: 99
 Глободно-клеточная лейкодистрофия III: 108
 Глутамат-пируват-трансаминаза I: 234
 Глутаровая альфа- кислота, выделение II: 118
 - ацидурия III: 155 Глутатион II: 318
 - определение стабильности II: 22-23
 Глутатионредуктаза II: 116
 - недостаточность II: 27 Глутатионсинтетаза, нарушение синтеза II: 22 Глухонемота I: 160, 186; II: 344, 360
 - близкородственные браки III: 197
 - сегрегационный анализ III: 194
 - социальный изолят III: 196
 - спорадические случаи III: 198 Глухота I: 257, 299
 - глубокая детская II: 375
 - пигментная ксеродерма II: 204 Глюкозидаза альфа- II: 55
 - альфа-1,4- II: 12

- бета-, раннее развитие II: 128 Глюкозо-6-фосфат II: 15 Глюкозо-6-фосфатаза II: 10, 39
- недостаточность II: 11
- при болезни Гирке II: 12 Глюкозо-6-фосфат—дегидрогеназа (G6PD) I: 31, 104; II: И, 22, 24, 321, 327, 366
- А + И: 25
- иВ II: 26
- Albuquerque II: 25
- Anant II: 25
- В + II: 26
- В- II: 24
- Beanjon II: 25
- Canton II: 25, 109
- варианты I: 105; II: 25, 53, 317, 327
 - африканский и средиземноморский тип II: 24
 - в Юго-восточной Азии II: 317
 - мутации II: 167
 - связь с гемолитической реакцией II: 109
- гетерозиготы II: 317
- El Fayoum II: 25
- Freiburg (Фрайбург) II: 6, 25
- Hartford II: 25
- Hektoen II: 25
- вариант II: 6
- зависимая реакция на препараты II: 108
- кластер I: 204
- локус I: 105
 - Mediterranean II: 109
 - мышечная ткань матки II: 208
 - соматические мутации II: 196
 - трисомии II: 133
- недостаточность I: 105, 236, 299; II: 23, 35, 108; III: 24, 155
 - для лиц африканского происхождения II: 109
 - защитные свойства клеток II: 318
 - у мужчин II: 318
- одна из форм II: 27
- распределение II: 24
- различные формы, метод электрофореза II: 24
- характеристика различных вариантов II: 24
- эритроцитов II: 26 Глюкозофосфатизомеразы II: 18-20 Глюкоцеребозидаза II: 62 Глюкокоронидаза бета- II: 36, 38 Глутаматпируваттрансаминаза II: 283 От группа, сывороточные белки II: 366
- вариант II: 102 Голодание III: 43 Голопроэнцефалия III: 102, 157 Гомогаметный пол I: 198 Гомогентизиновая кислота I: 25; II: 8 Гомозиготность I: 156
 - по аллелю ретинобластомы II: 212
- Гомозиготы, мутация II: 301
- по Х-сцепленной гемофилии I: 163 Гомологичные хромосомы I: 78 Гомология хромосом III: 14 Гомосексуалисты III: 111 Гомосексуальное поведение III: 88 Гомосексуальность III: 88
 - и гормоны III: 111
 - МЗ III: 88
- Гомоцистинурия II: 13, 44, 292, 360, 375; III: 132, 155, 160 Гонад зачатки II: 137
 - индукция I: 103 Гонадальный дисгенез I: 103, ПО Гонадобластома II: 212 Гонадотропина уровень I: 279 Гонадотропные гормоны I: 279 Горилла III: 10, 17, 28 Гормонов блок синтеза II: 61
 - действия III: 109 Гормоны половые III: 110
- Горох I: 24
- Гороховидная форма гребня I: 170
- «Горячие точки» мутации II: 188
- Готтентоты III: 35
- Гоше болезнь II: 62, 293, 373-375; III: 155
- Gower (Говер) I, II (гемоглобины человека) II: 75
- Грануломатоз I: 267
- Гранулоцитарная лейкемия хроническая II: 208
- Гранулоциты I: 274
- Грейвса болезнь I: 269
- Грибы I: 206; II: 48
 - слизневые I: 138
- Груз, концепция II: 351-353
 - мутаций II: 350, 353 Группа О I: 263
- Групповые различия в поведении III: 135
- Группоспецифический белок II: 282
- Группы высокого риска I: 297
- Грыжа головного мозга, ультразвук III: 157
- G-сегменты I: 43, 120
- ГС-полиморфизм сыворотки крови III: 43
 - система, диагностика зиготности III: 218 GSH уровень II: 318
- GSSG II: 23, 27 Гуанаксан II: 112 Гудпастера синдром I: 269
- Дальнозоркость III: 178 Дальтонизм I: 38, 208; III: 86 Данфорта формулировка II: 159
- Дарвиновская приспособленность II: 294
 - теория эволюции I: 246 Дарвиновский отбор III: 21
- Дауна синдром I: 27, 34-35, 62, 64, 71, 86, 88, ПО, 117; II: 276; III: 91
 - возраст отцов II: 146
 - возраст-зависимая частота II: 157
 - высокий фон радиации II: 248
 - жертвы атомной бомбардировки II: 248
 - интервал IQ III: 91
 - мозаики II: 196
 - новорожденные II: 146
 - основные клинические симптомы I: 63
 - отбор III: 175
 - оценки риска II: 145
 - оральные контрацептивы II: 157
 - пренатальная диагностика III: 158
 - слабо выраженные признаки II: 196
 - сезонные колебания II: 157
 - (трисомия по 21 хромосоме) I: 199
 - уменьшение числа детей III: 174
 - эффект дозы генов II: 133

- Даффи II: 282, 366
 - антиген I: 299
 - группа крови III: 39 локус I: 198
 - система, установление зиготности III: 217
 D/альфа I: 210
 D-C-E последовательность I: 225
 D-хромосома Г: 78
 D/DR антигены I: 271
 D/D транслокации II: 144
 D/D хромосома I: 78
 Двойной Bar I: 227
 - спирали структура I: 119
 Двуголовые уроды («сиамские близнецы») I: 277
 Дебрисохина окисление II: 117 Дебрисохин-спартеина полиморфизм II: 112, 116
 Дебрисохин-спартеиновая система, рак II: 219
 Девочки, подвергавшиеся маскулинизирующим воздействиям III: 111 Деда и бабки по материнской линии, HPRT II: 178
 Дезокси-АТФ II: 48 Дейтераномалия I: 209
 - синдром Клайнфельтера II: 150 Дейтеранопия : 204, 209 Декарбоксилаза II: 40
 Делеции I: 31, 80, 141, 148, 198, 230; II: 6, 72-73, 84, 88, 91, 95, 276
 - 13q14 I: 199
 - в бета-глобиновом кластере генов II: 91
 - в гене Hb-альфа II: 96
 - в кластере генов гамма-дельта-бета II: 92
 - всех четырех альфа-генов II: 96
 - синдромы с тяжелыми пороками развития II: 253
 Делеции радиационно-индуцированные II: 253
 Делеционные синдромы I: 80 Дем III: 35
 Демокрит I: 21 Денатурация I: 44
 Денситометрия отражательная I: 209
 Дентиногенез несовершенный, частота распространения II: 256 Депрессия III: 123
 - униполярная II: 124 Дерматансульфат II: 32
 Дерматит I: 259 Дерматология I: 14, 16 Детей выживаемость II: 310 Детерминистическая II: 367
 - модель II: 326
 - и стохастические модели II: 295 Дети с тяжелыми аномалиями II: 359 Детоксификация соединений II: 116 Деторождение, добровольный отказ III: 179 Детская диарея II: 334
 - смертность I: 280; II: 320 Дефекации акты, частота II: 54 Дефект 1-го мейотического деления I: 69
 - 2-го мейотического деления I: 69 21-гидроксилазы III: 110
 - глюкозо-6-фосфат—дегидрогеназы (гемолитическая анемия) II: 11
 - митохондриального фермента I: 168
 - маркера для распознавания лизосомных гидрола II: 37
 Дефекты конечностей III: 157 Деформации перегородок носа III: 35 D/G1 I: 71
 - транслокация I: 86; II: 144 D-группа I: 48
 -, гетероморфизм I: 49 Джениян четверня III: 89 Джуберг-Марсиди синдром III: 67 ДЗ близнецы I: 282; III: 72
 — различия в частотах между основными расовыми группами I: 278
 Диабет I: 13, 187, 291, 294-295, 298; II: 43, 135
 - редкие типы I: 294 сахарный I: 265, 286, 294; III: 43
 — синдром Вернера II: 221 типа I и II I: 294
 - у предрасположенных женщин I: 287
 - формы I: 294
 Диагноза неопределенность II: 59 Диагностика анемии I: 296
 - дородовая I: 41; II: 15
 — генетическое консультирование III: 176 отбор III: 174
 — (XYY, XXY, XXX) III: 101
 - зиготности I: 283; III: 213
 — методы антропологии III: 215
 — с помощью систем генетического полиморфизма III: 213
 - на основе полисимптоматического сходства I: 283
 Диагностическая практика II: 255 Диакинез I: 79
 Диаллельная модель III: 208 Диафоразы недостаток I: 31 Диафрагмальная грыжа III: 157 Дибукаина ингибитор II: 109
 Дигидроксиацетон II: 16 Дигидротестостерон-5-альфа- II: 139 Дигидрофолатредуктазы недостаточность II: 43 Диего (Diego) II: 282
 - группа крови III: 35, 181
 - фактор III: 35
 Диета с пониженным содержанием фенилаланина II: 11, 50-52 Диетическое лечение II: 66
 — ФКУ II: 49 Дизиготности частота I: 278
 Дизиготные близнецы III: 62
 — разнополые I: 103 «Дизморфическое лицо» I: 88 Диктиотена I: 58 Дикумарол II: ИЗ
 Динамика Hb-бета-E и Hb-бета-T в популяциях II: 322
 Динорфин II: 41
 Диплотена I: 54, 59
 Дисбеталипопротеинемия типа III I: 303
 Дисгенез гонадальный смешанный I: 103
 Дискинезия тардивная II: 115
 Дискретный порог I: 251
 Дискриминация от мультифакториального наследования I: 251

- клинико-генетических вариантов I: 186
- Дислексия III: 86, 140
- Дисомия I: 110
- Диспепсия новорожденных I: 290
- Дисперсия измерений I: 243
- Дисплазия ушных раковин I: 88
- Дистрофия миотоническая, частота мутаций II: 162, 164
- Дисульфiram (антабус) III: 118
- Дифибриногемии II: 120 Дифеяилгидантоин II: 113 Дифосфоглицерат II: 83
- 2,3- II: 16
- Дифосфоглицеромутаза/фосфатаза II: 18
- Дифференциальная диагностика и лечение мукополисахаридозов II: 37 Дифференцировка I: 222; II: 129
- на уровне ДНК II: 127
- Диффузное распределение бета-волн III: 114
- ДНК I: 17, 114-116, 131, 139, 208; II: 5, 61, 79
- анализ II: 99
- на уровне I: 150
- белок, комплекс Г. 44
- в эукариотической клетке III: 21
- вариabельная II: 289
- варианты II: 288-290
- в анализе сцепления I: 205 -- в гене бета-глобина II: 79
- консультирование III: 145
- вектор I: 124
- вне кодирующих генов I: 139
- гаплотип I: 293; II: 98, 100
- генный уровень I: 247; II: 26
- гибридизация I: 127, 135
- двойная спираль I: 115
- двухцепочечная I: 118, 120
- ретровирус II: 214
- диагностика прямая II: 99
- зонды I: 202, 231, 294, 304
- подходящие I: 202
- специфические для X-хромосомы III: 146
- (мутации) II: 187
- 21 хромосома II: 154
- v-опс II: 214-215
- кинетика отжига I: 115
- копии I: 202
- маркерная, варианты генетических болезней II: 159
- маркеры I: 202, 304; II: 58
- анонимные III: 145
- диагностика носительства III: 149
- использование II: 290
- митохондриальная III: 27
- молекула II: 265
- молекулярные методы исследования I: 33, 161, 231
- «молчащая» II: 189
- не кодирующая II: 188
- не содержащая структурных генов III: 27
- общее количество II: 188
- одноцепочечная I: 44, 127
- олигонуклеотидный зонд I: 135
- «отпечатки пальцев» (fingerprint) II: 26, 290
- ошибка II: 290
- перенос неполовым путем II: 61
- повреждения II: 264, 268
- покоящаяся II: 262-264
- полимеразы II: 69
- полиморфизм I: 33, 139, 147, 192; II: 288, 291
- в области глобиновых генов II: 79
- и картирование I: 202
- ретинобластома II: 210
- связанный с AI-CIII локусом I: 304
- типы II: 288
- полиморфные сайты в бета-глобиновом кластере II: 79
- рестрикции I: 147
- последовательность I: 126, 149, 230
- замещение нуклеотида III: 166
- исследование II: 75
- митохондриальная человека I: 168
- ряда генов гемоглобина II: 72
- транскрибируемая I: 121
- пар оснований I: 25, 33
- прокариоты III: 167
- разрыв сахара-фосфатного остова I: 71
- рекомбинантная I: 123
- методология II: 59
- технология I: 123
- эксперименты III: 171
- репарация, дефекты, облучение УФ-светом II: 218
- механизмы II: 202
- рак легких II: 219
- синтез II: 192
- ферментативная II: 201
- пигментная ксеродерма II: 67
- репликация I: 41, 74, 117; II: 69, 178, 263; III: 25
- дефекты II: 207
- механизм II: 263
- мутации в полухроматидах II: 184
- ошибки II: 191
- последний перед мейозом цикл II: 184
- циклы III: 25
- сайты рестрикции I: 202 полиморфизм III: 23
- секвенирование I: 141
- сестринские цепи II: 205
- синтез I: 43, 56
- внеплановый I: 56
- (S-фаза) I: 120
- спонтанные мутации II: 191
- технология I: 199
- рекомбинантная II: 58 уникальная I: 114
- уровень I: 231
- участки нетранскрибируемые II: 168, 288
- мутации II: 168
- химически индуцированные повреждения II: 264.
- метод I: 119
- цепь II: 26
- транскрибируемая II: 190 Добавление соединений железа в хлеб II: 119
- Доброкачественные опухоли I: 264
- слюнных желез I: 264 Дозовая компенсация I: 103 Дозового эффекта кривые II: 236

- Дозы мощность II: 226
 — эффект, мужские и женские половые клетки II: 236
 ---- мыши II: 236
 ---- радиация II: 228
 Долихоцефалия I: 88
 Доля МЗ и ДЗ близнецов I: 284
 - полиморфных локусов II: 281 «Домашние» функции клетки II: 68 Домены, сравнение разных белков III: 19 Доместикация молочного скота III: 42 Доминантная компонента дисперсии I: 243 Доминантное наследование, механизмы II: 126 Доминантные летали II: 231
 — тест II: 266
 - и рецессивные болезни у человека и животных, относительные частоты I: 174
 - и X-сцепленные болезни, частота II: 256
 - мутации вновь возникающие II: 297
 — влияющие на скелет II: 231 Доминантный эллиптоцитоз I: 232
 - ген с неполной пенетрантностью I: 239 Доминирование I: 247
 Достижения выдающиеся III: 69 Дофамин II: 115; III: 133
 — бета-гидроксилаза III: 58, 133
 - нейромедиатор III: 122
 - рецепторы II: 115 D-пеницилламин I: 112 DqDq носители I: 95 Dq21q транслокация I: 96 Dq22q транслокация I: 95 Древнегреческие философы и врачи I: 20 Дрейф I: 18
 Дриопитеки (*Dryopithecinae*) III: 5 Дробление, стадии I: 62
 - тестирование на мутагенность II: 230 Дрожжи I: 141, 144; II: 9
 Дрозофила I: 62, 82, 99, 116, 138, 143, 148, 198, 226; II: 28, 70, 261, 267, 288, 352
 - *melanogaster* I: 13, 35, 97, 114, 170, 174, 176, 231; III: 49
 — мозаичные мутации II: 183
 - мутанты III: 53
 - неделящиеся гаметы II: 192
 - *persimilis* II: 285
 - *pseudoobscura* II: 285
 - радиационно индуцированные мутации II:
 - летали, сцепленные с X-хромосомой II: 223 D14, SI I: 130
 D21 транслокация I: 87
 Дуоденальная атрезия III: 157
 Дупликация (повтор) I: 81, 141, 208, 227; II: 87-88
 - деления III: 158
 - этапы III: 20 Дыхательные атопии I: 260 Дэвидсона-Бриттена модель II: 131, 136 Дюшенна мышечная дистрофия I: 108; II: 47 мутации II: 160
 ----- частота II: 162, 166
 ----- у индивидов мужского пола II: 181
 ---- отбор III: 176
 ---- пренатальная диагностика III: 145
 ---- риск быть носителем III: 236
 ---- X-сцепленные маркеры I: 205
E. coli I: 123, 145; II: 334-335
 — бактерии II: 66
 — инфекционная диарея II: 333
 — 086 II: 334
 — передача генов III: 171
 — триптофановый локус II: 228
 — штамм II: 334 Евгеника I: 12, 19, 28; III: 172
 - история I: 29 Евгенические меры I: 20, 22
 - соображения III: 143 Евреи-ашкенази, II: 55, 373; III: 136
 — Блума синдром II: 198
 — популяция II: 293; III: 161 Европейские королевские дома I: 163
 - народы I: 216 Европеиды III: 35 Е-группа I: 49 Египетская культура II: 220 Единичные нуклеотидные замены II: 6 Енолаза II: 16
 Естественная система болезней I: 296
 Естественный отбор I: 225
 — вследствие инфекционных заболеваний I: 225; II: 337
 — на способность к оплодотворению I: 280
 — обусловленный дифференциальной плодовитостью III: 32
 Жакоба-Мано модель I: 208 Жгутиковые I: 116 Железохлористая реакция II: 50 Желёзы внутренней секреции III: 107 Желтая окраска у мышей I: 168
 — шерсти I: 169 Желтуха II: 17
 - врожденная II: 25
 - новорожденные II: 109 Желчнокаменная болезнь I: 286 Желчный пузырь, образование камней II: 17 Животноводство молочное I: 243 (Животноводы и растениеводы II: 142 Животные экспериментальные II: 30 Животных селекция I: 244
 - лизоцим II: 19 Жизнеспособность III: 84
 Заболеваемость раком среди жертв атомной бомбардировки II: 251 Заболевания с простым типом наследования I:
 173 Задержка развития у детей II: 13
 — резкая I: 88
 Закон единообразия I: 24
 - независимого комбинирования I: 24 генов I: 151
 - расщепления признаков Г. 24
 - чистоты гамет I: 151
 Замена определенного основания II: 188
 Запасные вещества главные II: 30
 Зародышевого материала банк III: 164

- Защитные механизмы против тревоги III: 100 Z-вариант I: 272 Земледелие III: 32
- подсечно-огневое II: 325 Зиготена I: 54, 59 Зиготические потери I: 169
 - предимплантационные II: 231
- Зиготы несбалансированные, ожидаемые пропорции I: 94 Злокачественная гипертермия II: 115
- опухоль, развитие II: 206
 - слонных желез I: 264 Золлингера-Эллисона болезнь I: 257 Зонды (ДНК) I: 33
 - и генные библиотеки I: 126 Зрения острота III: 35
 - изменчивость III: 177 Зрительной системы дефекты III: 178 Зубчатая извилина и гиппокамп III: 58
- ИБС I: 286, 294, 298-305; II: 122
- генетические маркеры I: 303
 - гиперхолестеринемия III: 146
 - ранние формы I: 300, 305
 - смертность I: 300
 - статистические модели III: 212
 - частота I: 300 IgA II: 101-103 IgA-нефропатия I: 269 Ig(6600n.H.)I: 130
 - С области II: 104
- IgC лямбда (203 п.н.) I: 130
- D II: 101-103
 - E II: 101
 - продукция I: 260
 - содержание в крови II: 338 ,
- повышенное II: 338
- G II: 101
- IgHG (gm) II: 282; III: 214
- (km) III: 214
- Ig каппа (10500 п. н.) I: 130
- M II: 101
 - молекула II: 131 Иглокожие II: 127
- Идиопатическая болезнь Аддисона I: 269
- мембранная нефропатия I: 269
- Идиопатический гемохроматоз I: 269
- Идиоплазма I: 27
- Идиотия неосложненная II: 360 Идуриновой альфа-L- кислоты остатки II: 35 Идуронидаза альфа-L- II: 35 Избыток конечного продукта II: 6-7 Изменение внеклеточного матрикса и структуры органелл II: 7
- условий жизни I: 297; II: 63-64
 - метаболизма после блокированного этапа I: 64
- Изменчивость метаболизма алкоголя III: 118
- биологических факторов III: 81
 - функции мозга III: 104
- Измерения показателями системы тестов IQ III: 72 Изоаллели II: 59
- для LDL рецепторов I: 302
- Изолированность научной дисциплины III: 120
- Изолят I: 173; II: 293, 339
- определение величины II: 344
 - наследственные заболевания III: 372
 - размер II: 344
 - разрушение I: 348 Изоляция II: 363, 373; III: 32
 - разрушение III: 173, 177 Изониазид II: 265, 271
- Изониазидгидразин II: ПО
- полинейропатия II: ПО
 - токсичность для печени II: 110
 - уровень в крови II: 108 Изоникотиновая кислота (INH) I: 232 Изотрансплантация I: 213
- Изоферменты II: 19 Изохроматидный разрыв I: 72
- анемия Фанкони II: 198 Изохромосома I: 85, 109
 - 21/21 I: 88
 - 21- I: 87
- I-клеточная болезнь II: 7, 38
- (мукополисахаридоз) III: 155 Имипрамин III: 123 Имитаторы I: 223
- Иммиграция, законы, ограничивающие I: 29
- Иммунная недостаточность острая комбинированная II: 48
- система I: 34; II: 100; III: 178
 - медленное повреждение III: 178 Иммунного ответа гены I: 269
 - локусы I: 267
 - надзор II: 116, 218
 - сила I: 275 Иммунный ответ I: 220, 260
- Иммуногенетика I: 17; II: 169 Иммуноглобулин I: 116, 126, 138, 209; II: 101, 282; III: 19
- Иммуноглобулиновый район I: 207
- Иммуноглобулиновых генов организация II: 105
- Иммунокомпетентные клетки I: 22
- Иммунологическая память I: 215 Иммунология I: 16, 186 Иммуносупрессивная терапия I: 219
- Имплантации мертвые II: 266 Импринтинг III: 31
- Инактивационный центр I: 109 Инактивация I: 204 Инактивирующее повреждение II: 263
- Инбридинг I: 179, 290; II: 343
- длительный, действие II: 362
 - коэффициент I: 254; II: 340, 345, 349, 354
 - вычисление II: 342
 - популяции II: 343
 - уменьшение II: 349
 - эффект II: 355-356 Inv9 I: 82 Инверсии I: 82, 141
 - гетерозиготы по I: 73
 - очень маленькие I: 83
 - перичентрические, отбор II: 303 Инверсия I: 73, 82; III: 14, 26
 - хромосомы 9 I: 82
 - новорожденные II: 143

Инвертированная инсерция I: 81 Ингибирование по типу обратной связи, аномальное II: 121
 ----- ослабленное II: 126
 Индейские племена III: 34
 — в Южной Америке II: 286
 - южноамериканские III: 32 Индекс альфа- I: 236 Индивидуальные различия III: 70 Индия I: 284
 Индукция точковых мутаций II: 271 Индуцированные генные мутации II: 267 Индуцированный мутагенез I: 186 Инозинмонофосфат II: 47 Инозин-5'-монофосфат II: 46 Инозиновая кислота II: 45 Инсерция I: 81, 141 Инсулин I: 126; III: 19
 - зависимый диабет I: 269 Инсулинового рецептора функция I: 295 Инсулиновый ген I: 295; II: 289
 Инсулины с аминокислотными заменами I: 295 Инсульт I: 297
 Интеллект I: 12, 13, 178, 292; III: 28, 60, 69, 141
 - ассортативное скрещивание II: 164
 - выполнение тестов III: 114
 - генетическая детерминация I: 30
 — изменчивость III: 79
 - индивидуальные различия III: 70
 - исследование семей и близнецов III: 71
 - распределение генов III: 164
 - сниженный III: 109, 178
 - современные представления III: 70
 - человеческий, понимание III: 71 Интеллекта дисфункция III: 97
 - изменчивость нормальная, оценка генетического вклада III: 71
 - изучение II: 356; III: 60, 81
 - природа III: 70
 - тестовые исследования III: 71, 78
 ----беспокойство психологов III: 71
 Интеллектуальная деятельность на нормальном и высшем уровнях III: 69 Интеллектуальное развитие III: 80
 — показатель III: 99 Интеллектуальные качества III: 78 Интервью III: 61
 Интеркросс I: 151
 Интерсексы I: 38, 102
 Интерстициальная делеция I: 81
 Интерфаза I: 59, 119
 Интерфазное ядро I: 78, 117
 Интерферон I: 130
 Интроны I: 134; II: 76; III: 19
 Инфантицид III: 33
 Инфекционное поражение кожи I: 267
 Инфекционные заболевания I: 293
 — и генетическая восприимчивость II: 338
 — профилактика I: 290
 — человека III: 171 Инфекция I: 249
 - медленная вирусная I: 270
 - предрасположенность III: 164 Информативная ДНК I: 114

Информация восприятие III: 84
 — при консультировании III: 153
 - организация III: 106 Информация генетическая I: 26 Информационная РНК I: 202 Инцеста табу III: 15 Инцестные браки II: 359, 362 Ионизации плотность II: 226 Ионизирующая радиация II: 56, 260, 265, 272
 — воздействие II: 350
 — облучение популяций человека II: 241
 — увеличение частоты мутаций III: 175 IQ I: 30, 281-282; III: 63, 66, 71, 79, 139
 - в группах учащихся американских средних школ (белых и негров) III: 137
 - дисперсия I: 282
 - и политика III: 81
 - исследование III: 80
 - как МЗ, так и ДЗ близнецов I: 281
 - МЗ и ДЗ пары III: 225
 - наследование III: 202
 - наследуемость III: 138, 225
 - негритянского населения Америки III: 136
 - пониженный, гетерозиготы по гену фенилкетонурии II: 259
 - понятие III: 71
 - различия III: 139
 — между американскими неграми и белыми III: 139
 ----этническими группами III: 135
 -----в средней величине III: 137
 смертность, зависимость от III: 137
 - тесты III: 71
 — результаты III: 72
 - черных детей III: 139 Искусственное оплодотворение III: 150, 164
 - осеменение III: 164-165
 — доноры, генетический скрининг III: 165 Искусственно синтезированные гены I: 194 Исследование междисциплинарное III: 34
 - на приемных детях III: 80, 87
 - опирающееся на принятую заранее гипотезу II: 296
 Исследователей группы I: 19, 23, 215 Исследовательская группа из Сан-Франциско I: 135
 - стратегия II: 266 IS-элементы у бактерий I: 141 I-S-T III: 227 Ихтиоз I: 167
 - доминантный, частота II: 256
 - тяжелая форма I: 167 Ишемическая болезнь сердца I: 265
 Йоруба племя в Нигерии I: 278-279
 Кальцитонин II: 131
 Кальцитонина ген, экспрессия II: 131
 - продукт, связанный с (CGRP) II: 131 Кальцификация подкожная II: 221 Кальция метаболизм, нарушение II: 112 Камни в почках II: 56 Камптодактилия I: 88 Канамицин-устойчивости ген I: 142

- Канцерогенез II: 268
 - роль соматических мутаций II: 207
 Канцерогенных соединений метаболизм II: 116
 Канцерогенность II: 268
 Канцерогены II: 116
 - среды II: 218
 - хранение пищевых продуктов Капоиды III: 35
 Каптоприл II: 112 Карбонильные соединения II: 261
 Кариотип аномальный I: 38
 - женский I: 79
 - несбалансированный I: 71
 - нормальный I: 41
 - сбалансированный I: 89
 - сравнение III: 8
 - человекообразных обезьян III: 11
ХО III: 94
 Карликовость гипофизарного происхождения III: 170
 - дистрофическая II: 375
 - летальная II: 163 Картагенера синдром II: 7
 Картера эффект I: 247, 253 Картирование исключющее I: 199
 Карцинома желудка II: 219
 - кишечника II: 217
 - молочной железы II: 219
 - мультифакториальное наследование II: 219
 - хромосомы II: 206
 - щитовидной железы II: 125 Катаболический путь детоксификации и выделения внутренних метаболитов II: 67
 — в лизосомах (например, мукополисахаридозы) II: 67
 — некоторых аминокислот (например, фенилкетонурия) II: 67
 — углеводов II: 67 Катаракта II: 267
 - врожденная III: 176
 — очаговая I: 198
 - хрусталика II: 238 Кататония и гебефрения I: 189
 - родственники III: 129
 - симптомы, эмпирический риск при II: 129
 Катехоламин III: 58, 123
 - метаболизм в надпочечниках мышей III: 59
 - образование III: 59 Катехоламин-О-метилтрансфераза III: 123 Катехол-О-метилтрансфераза
 - активность III: 212
 - полиморфизм II: 112 Катионный насос II: 15
 Качественный фенотипический анализ I: 231
 Кашель I: 293
 Квадризиготные четверни I: 276
 Квазинепрерывная изменчивость I: 251
 Квантовая механика I: 150 кДНК, библиотека I: 126
 - зонд I: 130
 — для активных генов I: 138 Kell II: 282
 - локус I: 266
 - система I: 266
 — аллель JS I: 266
 — диагностика зиготности III: 217
 Керала штат, высокий уровень радиации II: 248
 — радиация, популяция грызунов II: 239
 Кератансульфат II: 32, 35
 Кератома Брауера диссипирующая I: 182
 - ладоней и подошв I: 258 Кетоацидурия II: 39
 легкая II: 40
 - промежуточная II: 40
 - тиамин-зависимая II: 40 Кинетическая энергия II: 224
 Кинг Эдуард, сорт картофеля II: 193 Кишечные гельминты II: 338
 - инфекции II: 332; III: 13 Клайнфельтера синдром I: 35, 38, 98, 107; II: 150; III: 92, 97, 175
 — больные с III: 92
 — варианты III: 93
 — нерасхождение II: 151 Кластер гамма-дельта-бета II: 76
 Кластеры альфа- и бета-глобиновых генов I: 130; II: 75, 76
 Кленового сиропа болезнь III: 107, 156 Клетки отдельные II: 267 Клеток гибридизация I: 16, 18, 191, 199; II: 33
 - клоны злокачественные III: 178
 - культура I: 17
 - слияние I: 199
 — спонтанное I: 200
 - структура, основные процессы образования II: 68
 Клеточная поверхность I: 266
 - организация тканей II: 7 Клеточные гибриды I: 132
 — человек-мышь I: 204
 - деления, число II: 172-173
 — кумулятивное распределение II: 174
 Клеточный иммунитет к кори и другим парамиксовирусам I: 270
 - цикл I: 41, 107
 — лимфоциты II: 135
 — синхронизация I: 51 Клеточных мембран антигены I: 266
 — функционирование II: 82
 - стадий чувствительность II: 235 Клиническая генетика I: 17, 32
 - диагностика нарушений метаболизма II: 13
 - картина мукополисахаридозов II: 29
 - популяционная генетика I: 299 Клинические симптомы синдрома Тернера I: 99
 - проявления у гетерозигот II: 21 Клонирование I: 131
 - лягушки III: 171
 - человека III: 171 Клубочковые опухоли II: 213
 КМ (Inv) группы II: 102-103 Коагулопатии III: 153 Коадаптация III: 44
 Кожи опухоли одиночные и множественные II: 213
 - пересадка I: 220
 - пигментация и облучение III: 37

- повреждения, вызванные азотистым ипритом II: 261
- Колбочки сетчатки I: 209 Коленных суставов воспаление II: 13 Колец образование I: 74 Количественный признак II: 309
 - распределение I: 249
 - генетика I: 245, 275 Коллаген I: 126
- ген I: 130 Колхицин I: 37, 42
- обработка клеток I: 42 Колцемид, инкубация с I: 52 Кольцевая хромосома I: 13, 73, 84-85
 - образование I: 75
 - радиация II: 228, 249-250 «Колючие» эритроциты I: 266 Компаунд I: 160; II: 21, 37
 - по HbS II: 78
 - синдрому Хурлера и Шайе II: 31-32 Компенсирующее развитие III: 140 Комплементация I: 149, 207, 209 Конверсия II: 98
 - Конечная реакция органов на гормон II: 140 Конкордантность МЗ близнецов I: 297
 - степень I: 286
 - Контрацепции меры III: 176 Контролирующие элементы I: 140 Конформационное сходство III: 19 Концентрация мочевой кислоты в моче II: 46 Концептуализация III: 47
 - Концепция (парадигма) I: 10-12, 15, 23, 39, 40, 275; III: 30
 - болезни и диагноз I: 296
 - одной причины заболевания I: 292; III: 132
 - «природа» и «воспитание» I: 275 Копропорфириноген-оксидаза II: 121
 - Коронарный атеросклероз I: 300; II: 123-124 Корпускулярное излучение II: 223-224
 - Корректирующий фактор из тканевой жидкости II: 33-34 Коррекция на возраст I: 188
 - смещения вследствие регистрации I: 92, 188
 - Корреляция генотипическая, средовая III: 203, 225
 - между IQ и величиной белой примеси III: 139
 - родственниками I: 13, 28, 178, 245
 - супругами I: 297
 - уровнями триглицеридов и холестерина I: 302
 - усыновленными детьми и приемными родителями III: 79
 - родитель-ребенок I: 172
 - и между сибсами по IQ III: 80
 - «средний родитель-ребенок» I: 245 по росту I: 246
 - частная III: 230 Корь I: 287; II: 310
 - немецкая II: 193 Косметические средства III: 267 Косоглазие I: 258-259 Косолапость I: 286; III: 45
 - Кофакторы, влияние на активность ферментов II: 41
 - уменьшение количества II: 6 Кофеин II: 260, 264
 - «Кофейные» пятна I: 156 Кофермента синтез, снижение II: 43 Коферментов предшественники (витамины) II: 65 Кочевники-скотоводы III: 41
 - «Кошачьего крика» синдром I: 40, 81, 85 Кошки, мозаичный рисунок шерсти II: 184 Коэффициент корреляции I: 242; III: 61
 - внутрипарный III: 224
 - между полными сибсами I: 242
 - путей II: 343
 - метод III: 228
 - родства II: 340
 - связи II: 308 Краббе болезнь III: 155 Краснуха II: 129 Креатинкиназы уровень II: 58
 - при мышечной дистрофии Дюшенна III: 236
 - Креатинфосфокиназа II: 58 Кретинизм с образованием зоба II: 49-50
 - типы III: 107
 - Кривая двуударная II: 227 Крови болезни I: 226
 - группы I: 209
 - A I: 303
 - системы ABO I: 261
 - АВ, мутация II: 194
 - O I: 179
 - вещества I: 263
 - и сывороточные факторы I: 212
 - переливание I: 296
 - при ненаследственной анемии I: 270; II: 61
 - свертываемость I: 226
 - уровень I: 296
 - Кровное родство I: 16, 253; II: 342, 348, 358-360
 - в генетическом консультировании II: 363; III: 147
 - исследования II: 354, 359
 - отдаленное, консультирование III: 147
 - радиация II: 245
 - рецессивное наследование II: 159
 - родителей II: 37, 358
 - степень I: 159
 - частота II: 355
 - , падение II: 345
 - Кровнородственный (близкородственный) брак I: 156, 160; II: 251, 344, 349, 353-356, 361, 372, 482
 - во Франции, частота II: 348
 - отношение к II: 348
 - потомство II: 356
 - снижение частоты II: 259, 345; III: 177
 - типы II: 341, 345 Кровоточащие язвы I: 265
 - Кровяное давление, мониторинг I: 305 Кролик I: 138, 156
 - Кроссинговер I: 56, 79, 84, 117, 144, 191, 208, 211, 223; II: 87
 - в «горячей точке» II: 98
 - между ДНК-маркерами I: 205
 - неравный I: 145, 227; II: 104, 142, 289
 - внутрихромосомный I: 230
 - мутации II: 181
 - вероятность I: 229
 - подавление I: 82

- правосторонний II: 95
- сайты I: 197 Кроузна болезнь II: 176
- Круглоротые III: 20
- Крупного рогатого скота разведение, искусственное осеменение III: 164
- Крыловидная складка шеи I: 100 Крыса I: 138
- тестирование на мутагенность II: 230 Ксантин II: 45
- Ксантинурия, образование камней II: 45
- Ксантуроацидурия II: 44 Ксенобиотики II: 268
- Ксеродерма пигментная I: 159; II: 11, 56, 116, 218, 375
- группы комплементации II: 202
- злокачественные новообразования II: 204
- молекулярные механизмы II: 201
- пренатальная диагностика III: 156
- сходные заболевания, ферментативные дефекты II: 102
- ультрафиолетовый свет II: 202
- фенотип II: 201 Кукуруза I: 143
- початки I: 140
- Культура у человекообразных и низших обезьян III: 28
- Культуральное наследование III: 29
- Культуральный индекс III: 229 Культурная эволюция III: 6, 47
- старение II: 220 Курение I: 274, 301
- прекращение I: 305
- рак II: 116
- легких II: 219
- «Кэпирование» (блокирование 5-метилцитозином) I: 134
- Ладонно-подошвенные кератозы II: 372
- Лайон гипотеза I: 104
- тестикулярная феминизация II: 140
- эффект, мозаики II: 184 Лактазы активность II: 279
- в биопсийных пробах кишечника III: 40
- остаточная III: 42 Лактальбумин III: 19
- Лактат II: 16
- Лактатдегидрогеназа А и В I: 48 Лактоза III: 40, 135
- аутосомно-рецессивное наследование III: 41
- всасывание III: 39
- лица с нарушением III: 42
- сниженное II: 65; III: 40
- способность II: 118
- оперон (*E.coli*) II: 130
- переносимость III: 40
- пища, содержащая III: 41
- популяции лиц, не переносящих III: 41
- толерантность II: 118
- ферменты, расщепляющие II: 130 Ламповые щетки I: 58
- Лапароскопия, искусственное оплодотворение III: 165-166 L-аскорбиновая кислота (витамин С) II: 66
- Lathyrus odoratus* I: 192
- LDH I: 107
- изменчивость II: 281 (LDH) А в хромосоме 11 I: 208 (LDH) В в хромосоме 12 I: 208 LDL-связывание I: 302 LDL-холестерин I: 302; II: 122
- гетерозиготы компаунды II: 124
- нарушение связывания II: 122 LDL-липопротеин I: 303 LDL-локус I: 304 LDL-рецептор I: 302, 304; II: 122 LDL-рецепторы (семейная гиперхолестеринемия) I: 126
- Лебера болезнь I: 168
- Леберовская атрофия зрительного нерва I: 167;
- Ледниковый период III: 37 Лейдига гиперплазия клеток I: 98
- клетки II: 139
- Лейкоз, атаксия-телеангиэктазия II: 200
- жертвы атомной бомбардировки II: 250
- хромосомы II: 210 Лейкозогенный вирус I: 64
- Лейкоцитоз II: 83
- Лейкоциты, нарушение функции I: 106
- Лейомиома матки I: 105; II: 27
- множественная и спорадическая II: 213
- Лекарственные препараты, рецепторы II: 102
- Lemuridae* III: 13
- Лероге (лепоре) гемоглобин II: 6, 86
- мутационно-подобные эффекты II: 185
- Лептотена I: 54, 59
- Летали, обусловленные трисомией I: 120
- у человека I: 169
- Летальность мужчин-гемизигот I: 164
- Летальные гены I: 169
- гомозиготы II: 69
- факторы I: 168
- эквиваленты II: 351, 358 Леша-Найхана синдром I: 163; II: 6, 14, 46, 55
- больные II: 47
- генная терапия III: 169
- мутации II: 170
- в мужских половых клетках II: 180
- in vitro II: 194
- отцовский возраст II: 177
- пренатальная диагностика III: 145 Leu-энкефалин II: 41 L-идуроновая кислота II: 33
- Лизилгидроксилазы недостаточность II: 7
- Лизосом гидролитические ферменты II: 30, 37
- мембраны II: 29 Лизосомальная активность I: 267
- расстройства III: 107 Лизосомы II: 30, 37
- отложение запасных веществ в II: 30
- Лимбиотическая система III: 113 Лимфобластов линии Г. 202 Лимфолейкоз II: 210
- Лимфома Беркитта II: 217, 219
- неходжкинская II: 200 Лимфоциты II: 287
- культура II: 264
- кратковременная I: 40

- пролиферация II: 48
- хромосомы, радиация II: 228
- Лимфоцитарный вирус хориоменингита I: 267
- Лимфоцитов смешанные культуры I: 215
- Личность I: 12, 30; III: 82, 114
- характеристики III: 84, 114
- расстройства III: 116
- опросник III: 61 LIPED программа I: 197
- Липидов метаболизм II: 119 Липкие концы I: 123
- Липкость хромосом II: 261 Липодистрофия I: 197
- частичная с липотропным диабетом I: 166
- Липомы множественные и одиночные II: 213
- Липопротеин II: 122 Липопротеинемия бета- I: 266
- Липопротеины высокой плотности I: 301 реакция на диету I: 304
- низкой плотности I: 258, 301 рецепторы II: 11
- Липосомы, нагруженные ДНК III: 168-169
- Литий II: IЗ
- Лица выражение I: 230, 250
- Лод-балл I: 196
- Ложная предупредительная окраска I: 223
- Ложное отцовство I: 144
- Локализация генетического повреждения II: 143
- генов на хромосомах I: 191 Локусы МНС I: 218
- Лр (а)-вариант липопротеина I: 179 L-фенилаланин II: 49
- Лютеинизирующий гормон (ЛН) I: 60 Лютеран/миотоническая дистрофия I: 198
- Лютеран/секретор I: 198
- система I: 197
- диагностика зиготности III: 217
- М Boston II: 82 Мак-Ардла гликогенез II: 14
- Макроглобулин альфа2- I: 272
- бета2- Ч: 128 Макроорхидизм III: 65
- Макрофаги I: 222, 274
- гипотеза II: 313-314, 317
- устойчивость III: 180 Максимальная частота мутаций II: 273
- Малярийный паразит, развитие в эритроцитах II: 318
- Малярия II: 310, 337
- тропическая II: 313, 317 Маниакально-депрессивные психозы III: 126
- Манноза-6-фосфат, как компонент лизосомальных ферментов II: 11
- Маннозидоз III: 156
- Манхэттенский проект II: 223
- Маркерная хромосома 1р- II: 200
- X I: 257 Маркерный профиль I: 297
- (X) синдром II: 181
- пренатальная диагностика III: 159
- Маркеры в исследованиях по канцерогенезу II: 290
- Марото-Лами синдром II: 30
- Мартина-Белла синдром (мар(X)) III: 67
- Марфана синдром II: 13
- возраст родителей II: 174
- для новых мутаций II: 257
- частота II: 256 Маскулинизация II: 65
- Маскулинизирующие вещества III: 110
- Математические модели отбора II: 294
- Матери внебрачных детей I: 280
- возраст I: 278
- влияние I: 70, 279
- радиация II: 245
- синдром Дауна II: 145
- статистика III: 193-194
- забота III: 31
- значение III: 68
- и плода серологическая несовместимость II: 305; III: 180
- Материнское наследование I: 147
- митохондриальный I: 168
- или отцовское происхождение хромосом I: 117
- Матрица для биосинтеза белка I: 134
- Медикаментозное лечение II: 64
- Медико-генетическая помощь I: 148
- Медитация III: 120
- Медицинский диагноз I: 296
- Медуллярный тиреоидный рак II: 214
- Международная комиссия по радиационной защите II: 258
- Межрасовые гибриды I: 290
- Межсемейная вариабельность II: 35
- Межхромосомные обмены, классы I: 76
- перестройки I: 74
- Мейоз I: 27, 35, 54, 62, 73, 119; II: 266
- биологическая функция I: 54
- второе деление I: 54
- на ранних стадиях эмбрионального развития I: 62
- нарушение I: 95; III: 14
- первая анафаза I: 37
- первое деление I: 54
- у мужчин, у женщин II: 149
- Мейотическая хромосома I: 119
- Мейотическое деление, мутации II: 171
- нерасхождение II: 338
- тест-системы II: 230
- Меккеля синдром III: 158
- Меланезийцы III: 41
- Меланотропин III: 19
- Мелбри карликовость II: 375
- Мелкие хромосомные aberrации I: 148
- отклонения от нормы в ЭЭГ II: 54
- Мельничная огневка *Ephestia kuhniella* II: 8
- Мембран функция II: 7
- Мембранные полипептиды I: 212
- структурные белки II: 119
- Менделевские методы I: 275
- соотношения II: 301
- Менделевский анализ I: 12
- генетический I: 139
- подход I: 248
- Менделевское наследование простое I: 232
- у человека II: 11

- Менделирующие заболевания II: 61
 — редкие, повторный риск III: 144 Менделя законы I: 10, 12, 22, 151, 175, 180; III: 73
 - и Гальтона концепции I: 245; III: 48
 - концепция I: 245, 247, 293;
 - опыты по скрещиванию I: 26
 - подход I: 25, 230
 - эксперименты I: 21, 245 Менингиома II: 210
 - хромосомы II: 208 Менкеса болезнь III: 156 Менструации I: 290 Мертворождения II: 352
 - частота I: 169, 280 Мертворожденные и недоношенные I: 96
 - индуцированные радиацией II: 244 Мескалин, психотомиметическое вещество III:
 130 Метаболизм алкоголя II: 55
 - аминокислот с разветвленной боковой цепью II: 39
 - индолы III: 130
 - общий III: 103
 - полный блок пути II: 19 Метаболизма блокирование II: 16
 - дефекты, при которых нарушена активность нескольких ферментов II: 40
 - ферменты II: 12 Метаболита замещение II: 64 Метаболическая кооперация II: 36
 - олигофрения II: 49 Метаболические заболевания, побочный эффект II: 64
 - процессы основные I: 226 Метаболический путь I: 207; II: 12, 67, 265
 — изменение II: 6
 - нарушения которого вызывают дефект эритроцитов II: 29
 — прояснение II: 69 Метаболическое влияние ферментов печени и почек III: 107 Метахроматическая лейкодистрофия II: 14; III: 132, 156
 — зрелый тип III: 132 Метафаза I: 59
 - I I: 37, 54, 60, 78
 - II I: 58
 — изучение II: 236 Метафазные хромосомы I: 42, 78
 - препараты
 Метгемоглобинемия I: 31, 293, 299; II: 10, 81-82, 100, 185,
 Метгемоглобин-редуктазы недостаточность II: 82, 112
 Метилирование дофамина : 130
 Метилированность I: 123
 Метилмалоновая ацидурия III: 156
 Метилсульфоновых кислот эфиры II: 261
 Метил-тетрагидрофолатредуктаза N5, N10-, недостаточность II: 43
 Метионин I: 121; II: 42, 64; III: 130
 - образование цистеина II: 65 Метод анализа белков II: 5 совершенный II: 71
 - взвешенных оценок I: 185
 - контроля по партнеру I: 292 коррекции I: 184
 — смещений I: 185
 - разработанный Саузерном I: 126
 - регистрации I: 181
 - сегрегационного анализа I: 185 Механизм I: 246, 293
 - генерации ЭЭГ III: 119
 - генной регуляции у бактерий II: 21
 - действия генов III: 49
 - доминантного действия генов II: 8
 - дупликации I: 227
 - менделевского доминирования II: 71
 - насыщения, повреждение III: 54
 - обратной связи I: 17; III: 103
 ----между гипофизом и корой надпочечников II: 66
 - репликации генов I: 247
 - точковой мутации II: 262 Механизмы распознавания I: 222
 МНС (главный комплекс гистосовместимости) I: 138, 208
 - генный кластер, эволюция I: 225
 - комплекс II: 307
 - локусы I: 269
 - материал I: 222
 - система I: 193 МЗ III: 72
 - близнецовых пар проспективное исследование III: 84
 - близнецы I: 298; III: 54
 — воспитывавшиеся врозь III: 62, 77-78
 — конкордантные I: 291
 ----по шизофрении III: 125, 128
 - дискордантные I: 291
 - и ДЗ близнецы, разделение ролей I: 282
 — преступность III: 87
 ----воспитывавшиеся вместе и раздельно III: 74
 Миастения гравис I: 269 Миграция I: 18; II: 278, 294, 340, 364
 - влияние на генные частоты II: 264
 - и отбор II: 365
 - семей, анализ III: 188
 Миелиновых оболочек энцефалитогенный белок III: 19
 Мйеломы белки II: 101 Миелолейкоз хронический I: 32, 40
 — острый нелимфоцитарный II: 210
 Миеломатоз II: 208 Микрогнатия I: 88
 Микроинъекции ДНК III: 169 Микрокапсулы полупроницаемые II: 63 Микролимфоцитарная токсичность, тест I: 213 Микронуклеусный тест II: 270 Микроорганизмы I: 31, 122
 - генетический анализ II: 193 Микросом препараты II: 268 Микротрубочки I: 42 Микрофрагменты I: 73
 Микрофтальмии/анофтальмии II: 176
 Микроцефалия I: 88; III: 157
 - рецессивная III: 109
 - ПК II: 204 Микроядра I: 77

- Миксомицеты I: 200 Миксоплоиды I: 68
 Мимикрия у бабочек I: 223 Минимальная среда
 II: 9 Мини-сателлитные последовательности I:
 117 Мини-сателлиты II: 289
 Миоаденилатдеаминаза II: 45 Миоглобин II:
 289; III: 19 Миоглобина цепи III: 19 Миозина
 гены I: 138 Миозит оссифицирующий II: 174
 Миокарда инфаркт I: 302
 — пережившие I: 304 Миопатии II: 115
 Миопатия выраженная II: 20 Миотоническая
 дистрофия I: 171, 172, 205
 — пренатальная диагностика III: 145
 — доля пациентов, обусловленная мутациями
 de novo II: 257
 Миотония I: 171
 Миофибриллы I: 138
 Митоз I: 27, 41, 62, 75, 77; II: 261
 - оогониальный I: 36
 - сперматогониальный I: 36 Митоминин C I:
 215; II: 266 Митотически делящиеся клетки I: 62
 Митотические нарушения I: 64, 77
 - хромосомы I: 119
 Митотических хромосом препараты I: 130
 Митотическое деление I: 62
 - нерасхождение I: 68 Митохондриальная
 цитопатия I: 168
 - ДНК I: 131, 147
 — полиморфизм II: 291 Митохондриальные
 мутации I: 147 Митохондрий геном I: 146
 Митохондрия I: 122, 146; II: 29 MN группа
 крови I: 144, 276; II: 367
 - система I: 152, 210
 — частота гена II: 181-182 Многоклеточный
 организм, старение II: 220 Многолокусный тест
 II: 267 Многомерные статистики I: 186
 Многоточечное картирование III: 245
 Многоядерные структуры I: 200 Множественная
 липопротеиновая гиперлипиде-
 мия I: 303 Множественный аллелизм I: 176;
 III: 41
 - склероз I: 269
 — ассоциация с HLA-B7 I: 270
 Множественные
 - акты рекомбинации II: 93
 - аллели I: 28
 - опухоли эндокринных желез, синдромы II: 218
 - первичные раки I: 264
 - пороки развития I: 84, 90, 96
 - уродства скелета I: 156 MNS II: 282
 - система, диагностика зиготности III: 214
 Мобильная ДНК I: 141
 Мобильные элементы I: 140-143
 — в геноме человека I: 143
 — в эволюции I: 141
 — у эукариот I: 141
 Модель островных популяций II: 367
 Модификация другим аллелем I: 171 MODY I:
 295 Мозаики I: 62, 68; II: 143, 196
 - герминативные II: 183
 - на ранних стадиях развития II: 196
 - обнаружение I: 68
 - по геномным мутациям II: 196
 - по монголизму II: 197 Мозаицизм I: 62, 104
 Мозаичная окраска початков кукурузы I: 140
 Мозаичные зиготы III: 50 Мозаичный рисунок,
 хомячки II: 184 Мозг I: 31
 - реакции на алкоголь III: 116 Мозга биохимия
 III: 134
 - клеток костного, препараты I: 43
 ----метод кратковременной культуры I: 40, 43
 - морфология III: 91
 — и хромосомные aberrации III: 102
 - объем III: 8
 - опухоль III: 112
 - пороки развития I: 90
 - регуляция работы I: 34; III: 47
 - созревание III: 112
 - физиология III: 106, 111 Мозолистого тела
 недоразвитие I: 170 Молекулярная биология I:
 16, 127, 138, 186;
 — возникновение I: 13
 — и эмбриональное развитие II: 126
 - цитогенетика I: 148
 - эволюция I: 229
 Молекулярно-биологические методы I: 122
 Молони вирус лейкемии мышей III: 168
 Монголоидные популяции I: 278; II: 286; III: 41
 Монголоиды II: 279; III: 35
 Мониторинг популяции II: 274
 Моноаминоксидаза (MAO), ингибитор III: 123,
 131
 Моногенное наследование I: 293
 Моногенные заболевания I: 144
 - консультирование III: 144
 - признаки I: 271
 Монозиготные близнецы I: 64, 189, 248, 275; II: 67,
 281; III: 62
 — воспитывавшиеся врозь III: 86
 — искусственное получение II: 128
 Моноклональная неоплазия II: 207
 Моноклональное происхождение опухолей II: 27
 Моноклональные антитела I: 136
 Мономорфные альфа-волны III: 112
 Моносахариды II: 35
 Моносомии частичные I: 95 Моносомии I: 199
 Моносомия I: IZ; II: 142-21 I: 87
 - D I: 86, 87
 - частичная, радиация II: 253 Монохорионные
 партнеры I: 281 Моркио синдром II: 31 Морская
 свинка III: 57
 — хромосомные мутации II: 235 Мотивация
 III: IZ
 Мочевой кислоты уровень в крови и IQ III: 108

- мРНК I: 126, 133, 139; II: 15, 78
- актин I: 138
- глобиновая II: 128
- кодирующая удлинённый гемоглобин II: 98
- различные виды II: 127 M Saskatoon II: 82
- myb-онкоген (2000 н.п.) I: 130 Мужская гонадная дифференцировка I: 167 Мужского пола близнецы в американской армии I: 284 Мужской кариотип I: 79
- псевдогермафродитизм I: 103 Мужчин доминирование III: 31 Мужчины с синдромом Дауна I: 64 Музыкальные способности III: 86 Муколипидозы II: 29; III: 108 Мукополисахаридов пути расщепления II: 11 Мукополисахаридоз скрытый II: 31 Мукополисахаридозы II: 11, 29, 32-34, 47, 63, 360; III: 107
- тип I (Хурлер) II: 375
- тип I, II, IIIA, IIB, IV, VI III: 156
- клиническая картина II: 29 Мулаты I: 239
- Мультигенное семейство I: 116 Мультимерных белков функции II: 120, 126 Мультимодальная кривая распределения II: 111 Мультиплексные семьи III: 133 Мультифакториальная модель I: 223, 233, 238, 254; II: 276, 310; III: 132
- система I: 304; II: 309 Мультифакториальное заболевание I: 255
- наследование I: 235, 249, 258, 294, 298; III: 62, 72
- в сочетании с пороговым эффектом II: 359
- критерии I: 252
- с ограничением по полу I: 167
- с пороговым эффектом I: 249
- статистика III: 202 Мультифакториальность генетической системы I: 251 Мультифакториальный признак I: 258
- генетическое консультирование III: 146
- радиация II: 257
- характер этиологии ИБС I: 301 *Mycobacterium leprae* I: 284 Мутабельность высокая II: 188 Мутагенез, вероятность II: 268 Мутагенное воздействие I: 169 Мутагенность
- тестирование II: 229, 275
- тестирующие программы II: 266
- эксперименты II: 234 Мутагенные агенты I: 59; II: 170
- воздействие II: 225
- , эксперименты с животными I: 169
- лекарства II: 271
- соединения II: 261 Мутагены II: 116, 269 Мутантные клетки in vitro II: 194
- мыши с нарушением эмбрионального развития мозга III: 52
- Мутанты насекомых II: 8 Мутатор I: 141
- ген II: 193
- Мутации, бактерии, зависимость от репликации II: 192
- будущее человечества III: 173
- влияющие на скелет II: 231
- вновь возникшие, судьба II: 369
- в отдельных генах II: 20
- в полухроматидах II: 184-185
- генетический риск II: 222
- доминантные, соматоклеточные мозаики II: 183
- доступные для анализа на уровне ДНК I: 231
- и отбор, одновременное действие II: 371
- изучение in vivo II: 193
- индуцированные II: 192, 222
- облучением II: 222
- химическими соединениями II: 260
- исследования на уровне ДНК II: 168
- кодонные, частота II: 185, 188, 312
- оценка II: 233
- механизм II: 100, 182
- на дозу, дополнительные II: 252
- нарушающие сплайсинг II: 6
- терминацию трансляции II: 97
- неблагоприятные II: 353
- новые I: 22
- аутомно-доминантные заболевания II: 257
- отдельных менделевских генов I: 297
- по локусу KX I: 266
- связанные с репликацией II: 192
- соматические I: 15; II: 143, 196
- специфические, индукция III: 166
- спонтанные II: 142, 225
- для отдельных генов, облучение II: 254, 257
- и X-сцепленные II: 272
- механизм II: 171
- тестикулярная феминизация II: 139-140
- точковые I: 62
- гены, приводящие к возникновению рака II: 219
- механизм II: 192
- индуцированные радиацией II: 253
- у микроорганизмов II: 187
- у мышей разного пола II: 182
- химические вещества II: 222
- меры защиты II: 222
- Мутаций типы II: 276
- частота I: 62, 96; II: 143, 273, 286, 312, 350
- возникновения II: 143
- в популяциях II: 291
- возраст отца II: 170
- гены гемоглобина II: 188
- de novo II: 257
- для неблагоприятных мутаций II: 353
- HPRT, in vitro II: 194
- и частота трисомий I: 62
- индивиды разного пола II: 178
- медианное значение II: 168
- на геном II: 188
- общая II: 168
- относительная II: 187
- оценка для кодонных мутаций II: 185
- метод прямой II: 158
- непрямой II: 160
- результаты II: 163

- разные ко доны II: 189
- редкие варианты ферментов II: 170
- репрезентативная II: 166
- спонтанных, увеличение, обусловленное облучением II: 243
- средняя II: 168
- тенденции III: 174
- у дрозофилы II: 350
- увеличение II: 266
- с возрастом отцов II: 174
- химические мутагены III: 179
- ионизирующая радиация III: 179
- уменьшение III: 179
- возраст родителей III: 179
- Мутационное равновесие II: 276 Мутационно-подобные события II: 185, 193 Мутационные изменения на уровне ДНК I: 231
- исследования I: 79
- реверсии II: 228 Мутационный груз II: 353
- механизм II: 263
- Мутация I: 18, 39; II: 278, 294, 368
- в стоп-кодоне гена НЬ-альфа II: 86
- молекулярный механизм I: 140
- одной из цепей двойной спирали ДНК I: 166
- почти нейтральная III: 14
- случайная фиксация III: 21
- точковая, направленная фиксация II: 104
- Мутон I: 148, 207
- Муши вылупившиеся III: 50 Мшистые волокна III: 58 Мышечная дистрофия I: 184
- плечевого пояса I: 167
- ригидность II: 115
- ткань, образование гликогена в II: 10 Мыши анеуплоидные II: 136
- инбредные, экстракты печени II: 233
- комплекс H2 I: 267
- мозаичный рисунок II: 184
- трисомии и моносомии II: 136 Мышиной саркомы вирус II: 216 Мышц гликоген II: 10
- релаксант II: 109 Мышь, I: 218; II: 285; III: 54
- моносомия по 19-ой хромосоме II: 136
- радиационная генетика II: 230 выводы II: 238
- трисомия по 16-ой хромосоме II: 136
- тучная III: 54
- эксперименты с II: 268 Мюллеровская мимикрия I: 223 Мюллеровы протоки II: 138-139 Мюнхенская школа генетиков-психиатров I: 187
- N-ацетилгексозамин II: 251 N-ацетилтрансфераза I: 232 NAD, содержание в клетках, дефектных по G6PD II: 28
- NADH II: 16 NADH-зависимая метгемоглобин-редуктаза II: 10
- 10NADPH II: 21**
- дефекты в обеспечении I: 267 Надежность III: 60
- Надпочечники III: 107
- липидная гиперплазия II: 138 Накопление токсичного предшественника (катаболический путь) II: 6 Нарушение белка, активирующего фермент II: 6
- всасывания III: 40
- в кишечнике II: 43
- клеточной организации тканей II: 7
- обратной связи II: 7
- процессов размножения II: 54
- синтеза гормонов II: 64
- клеток и органов II: 6
- сродства гемоглобина к кислороду II: 82
- структуры ДНК II: 6
- счета III: 94
- функции В-и Т-лимфоцитов II: 100
- ферментов II: 6
- эксцизионной репарации ДНК II: 11, 56
- Наследование I: 31
- IQ (коэффициента интеллектуальности) I: 20
- измерение III: 78
- кодоминантное I: 152, 182-183
- менделевских признаков I: 17
- простое моногенное I: 299
- простые типы I: 231
- таланта и характера I: 12, 23 Наследования модели сложные I: 248
- типы I: 151 Наследственная гениальность III: 69
- персистенция фетального гемоглобина II: 92
- Наследственность и среда III: 56
- Наследственные болезни I: 145
- в Финляндии II: 373
- определение частоты II: 255
- количество в популяции II: 255
- различное фенотипическое проявление II: 100
- варианты ЭЭГ III: 115
- гемолитические анемии I: 232; II: 67
- заболевания I: 26, 139, 293; II: 291
- диагностика I: 13
- редкие II: 278
- с простым типом наследования I: 249
- нарушения II: 13, 70
- метаболизма I: 17
- повреждения ферментов II: 20
- Наследственный сосудистый отек II: 126
- сфероцитоз II: 7, 17
- Наследственных нарушений метаболизма пути исправления II: 62 Наследуемости концепция I: 242; III: 73
- оценка I: 190, 244; III: 73, 77
- получаемая из близнецовых данных I: 288; III: 222
- Наследуемость I: 243, 248, 281, 288; III: 62, 80, 140, 206
- в узком смысле I: 244; III: 222
- в широком смысле III: 222
- значения оценок I: 288
- основанная на результатах изучения близнецов III: 73
- пороговые признаки III: 222
- путевые коэффициенты III: 228
- свойства I: 244
- Наследуемые (доминантные) факторы I: 22

- Нассе закон I: 11, 22 Настроение III: 61
 - необычные колебания III: 126 Наука
 высокоразвитая I: 10
 - развитие I: 10
 — «нормальное» I: 11-12, 18, 39 Неактивная
 мРНК II: 97 Неандертальцы II: 22 Неврозы III:
 89
 - компульсивные III: 108 Невротические
 симптомы III: 130 Невротическое состояние I:
 283; III: 82 Невынашивание привычное I: 96
 Негистоновые белки I: 53, 118 Негомологичное
 воссоединение хромосом I: 77 Недарвиновская
 эволюция II: 285 Неделеционная альфа-
 талассемия II: 96 Недержание пигмента I: 164
 Недостаточность глюкозо-6-фосфат—дегидро-
 геназы (G6PD) II: 22
 - образования вторичных мессенджеров II: 7
 - продукта (анаболический путь) II: 6
 - проконвертина II: 14
 - рецептор-опосредованного эндоцитоза II: 7
 - трансмембранного транспорта II: 7
 - фермента, стабилизирующего фибрин II: 14
 - ферментов, как результат мутаций II: 20
 — лизосом II: 29
 - функции щитовидной железы III: 105
 Независимое расщепление I: 151 Независимые
 от культуры тесты III: 138
 - события I: 181 Нейробластома II: 213, 217
 - рассеянная II: 210 Нейрогормон II: 41
 Нейромедиаторы II: 68; III: 58
 - генетическая изменчивость III: 121
 - группы III: 122
 - метаболизм III: 130
 - молекулы III: 121
 - рецепторы II: 122
 - ферменты III: 133
 - химические типы III: 121 Нейропатия
 периферическая I: 88 Нейроспора (*Neurospora*) II:
 9, 12
 - *crassa* I: 180; II: 66
 — мутации II: 192
 --- индуцированные радиацией II: 228
 Нейрофиброматоз I: 155; II: 119, 125
 - доля новых мутаций II: 257
 - и одиночные нейрофибромы II: 213
 - мозаики II: 184
 - мультиклональное происхождение II: 208
 - отбор III: 176
 - распространенность II: 256
 - частота мутаций II: 162, 165 Нейтральности
 гипотеза III: 20, 26
 — универсальность III: 22
 - теория III: 20 Нейтральные мутации III: 20
 - замены III: 24
 Неканцерогенные соединения II: 268 Неолита
 эпоха III: 42
 Неолитическая культура II: 324 Неоплазии
 лимфотические, атаксия-телеангиэктазия II:
 208
 - сопряженные с определенными хромосомными
 aberrациями II: 208
 Непараметрические критерии I: 182 Неполная
 оссификация I: 88
 - пенетрантность I: 168, 251, 274
 — ретинобластомы I: 155
 - регистрация ДЗ близнецов I: 285 Непрямая
 исследовательская стратегия I: 274 Непрямой
 метод оценки частоты мутаций III: 66
 Неравновесие по сцеплению I: 138, 192, 205, 209,
 212, 219, 267, 269; II: 79, 307 Неравное
 распределение по полу I: 247 Нерасхождение I:
 28, 35, 38, 62, 98, 101
 - в первом делении мейоза I: 61
 - во втором делении мейоза I: 61
 - в соматических клетках II: 248
 - вторичное II: 197
 - индукция II: 236
 - риск I: 113
 - сателлитные ассоциации II: 154
 - частота I: 113 Нервная система I: 226
 Нервной трубки дефекты I: 297 мутации II:
 258
 ---- пренатальная диагностика III: 153
 Несекретор (SE/SE) I: 170, 179
 Несовместимость матери и плода I: 28; II: 303
 Несфероцитарная гемолитическая анемия II: 15,
 21
 Низкий вес при рождении I: 88 Низкоросл ось
 III: 142 Ник-трансляция I: 130 Никотиновая
 кислота II: 28 Нимана-Пика болезнь II: 293, 373;
 III: 108, 156 Нистагм, распространенность II:
 256 Нитрозепаи II: 110 Нитриты II: 263
 Новообразования II: 290
 - злокачественные I: 15
 — жертвы атомной бомбардировки II: 248
 — мутации II: 241
 - кишечного тракта I: 264 Новорожденные,
 хромосомные мутации II: 143
 - программы скрининга II: 291 Ногте-
 надколенный синдром I: 173, 198 Номенклатура
 кариотипа человека I: 79 Номенклатурные
 символы I: 81 Нонсенс-мутация I: 230 Нонсенс-
 мутации и мутации со сдвигом рамки
 считывания II: 90 Нордреналин III: 121, 123,
 134 Нормальная изменчивость и болезнь I: 296
 - ЭЭГ III: 115
 Нормальное распределение I: 234
 — двумерное III: 204
 - эмбриональное развитие II: 28 Нормальные
 АВО аллели I: 171 Нортриптилин II: 112-113;
 III: 124 Нуклеиновая кислота I: 17
 — гибридизация I: 122, 127

- Нуклеозидфосфорилаза II: 47, 134 Нуклеосома I: 118, 120 Нуклеосомная структура хроматина I: 118 Нуклеотидная пара аденин—тимин (А-Т) I: 114
- гуанин—цитозин (G-C) I: 114
 - последовательность I: 123, 131 Нуклеотидов изменчивость II: 228
 - метаболизм, нарушение II: 28
- Обезьяна-мармозетка II: 230 Облучение альфа-частицами II: 227
- острое, доза радиации II: 238
 - постмейотически стадии II: 234
 - сперматозоид II: 234
 - сперматоцит II: 234
 - профессиональное II: 250
 - радиационная терапия II: 242
 - самки мышей II: 235
 - сдвиг в соотношении полов II: 245
 - современная цивилизация II: 241
 - хроническое II: 238
 - эксперименты на животных II: 238
 - эффект мощности дозы II: 252 Обучение чтению и правописанию I: 292 Овалоцитоз II: 319
 - Овалоциты II: 319
 - Овариальный дисгенез I: 103
 - Овисты I: 21
 - Овуляция, чувствительность к радиации II: 239
 - Один ген-один фермент, гипотеза II: 9,11,40-41 *Oenothera lamarckiana* II: 142, 261
 - Ожирение I: 301
 - Окисление быстрое, гомозиготы II: 116
 - Окисленный глутатион (GSSG) II: 23
 - Окислительное декарбоксилирование II: 40
 - фосфорилирование II: 29 Окислительные ферменты II: 29 Окрашивание серебром I: 44, 50
 - стандартное I: 45 Окрашивания методы I: 43, 73, 82, 202 17-Оксипрогестерон II: 65 5-Окситриптами (серотонин) III: 123
 - Окулодентодигитальный синдром II: 176
 - Олигомерная последовательность III: 27
 - Олигонуклеотидные зонды II: 99
 - Олигонуклеотиды синтетические I: 127; III: 167
 - Олигосиндактилия II: 128
 - Онкогены I: 130, 143; II: 214
 - вирусы II: 193
 - перенос генов, меры безопасности III: 169
 - хромосомные разрывы II: 200 Онтогенез цепей гемоглобина человека II: 74 Оогенез I: 58, 69, 113; II: 172
 - Оогонии, увеличение количества радиационно-индуцированных делеций II: 253
 - чувствительность к радиации II: 239 Ооциты I: 62, 147
 - амфибий I: 121
 - искусственно оплодотворенные in vitro I: 113
 - Оперон I: 208
 - концепция II: 9 Оплодотворение I: 58, 279
 - двойное I: 67
 - у животных I: 27
 - Опосредованные хозяином тесты II: 268
 - Опухоли I: 226
 - доброкачественные солидные, хромосомный дефект II: 210
 - доминантно наследуемые II: 125
 - индукция в соматических тканях II: 193
 - моноклональное происхождение II: 219
 - скопление больных в отдельных семьях II: 219
 - у плода III: 157
 - цитогенетика I: 53
 - эпидемиология II: 219 Орангутан (*Pongo pygmaeus*) III: 7 Организация восприятия III: 94
 - Органические заболевания мозга III: 112
 - Органогенез у идентичных близнецов II: 258
 - Органоспецифические аутоантитела I: 271
 - Ореховидная форма гребня I: 170 Ориентация пространственная III: 49, 91
 - Орнитинтранскарбамилазы недостаточность I: 167
 - Ортомолекулярная психиатрия II: 44
 - Оротикацидурия II: 194 Орудия труда III: 8
 - человек как изготовитель III: 27
 - Осмотическое давление, эритроциты II: 17 Оспа II: 310, 328, 334
 - и группа крови А II: 335 Остаточная активность II: 19
 - ферментов II: 53 Остеогенез несовершенный II: 126
 - распространенность II: 256
 - частота мутации II: 162, 165
 - эффект отцовского возраста II: 177
 - Остеопетроз, распространенность II: 256
 - Остеопороз II: 13
 - Отбор I: 18, 178; II: 278, 294, 301, 369
 - благоприятная тенденция III: 179
 - будущее человечества III: 174
 - в пользу гетерозигот II: 301
 - в результате инфекционных заболеваний II: 310
 - в связи с группами крови АВО II: 311
 - гаметический II: 301
 - дифференциальное давление II: 364
 - доказательство наличия II: 366
 - единичный III: 192
 - естественный, нарушение процесса I: 12
 - за счет инфекционных заболеваний II: 366
 - заболевания, связанные с доминантными и X-сцепленными генами III: 175
 - затухание I: 229; II: 298
 - иммунная система III: 178
 - интенсивность II: 319, 365
 - искусственный, генетическое консультирование III: 177
 - математические модели II: 294
 - обусловленный малярией II: 311
 - ослабление III: 32, 177
 - «по интересным случаям» I: 185
 - по системам групп крови АВО II: 327
 - по мультифакториальным признакам с непрерывным распределением II: 309
 - положительный III: 24
 - против гетерозигот II: 302

- гомозигот III: 148 HbS II: 318
- несбалансированных гамет I: 95
- ретинобластомы II: 298
- релаксация II: 323
- доминантные и X-сцепленные заболевания II: 259
- рецессивные заболевания III: 176
- родственный II: 307
- усеченный I: 183, 185; III: 188, 200
- частотно-зависимый II: 307
- Отклонение от соотношений Харди-Вайнберга I: 178
- по IQ и другим психологическим тестам II: 54
- Отличные от человека приматы III: 14, 47
- Отнесение гена к хромосоме I: 198, 200
- локусу I: 199
- Отцовского возраста эффект II: 176
- генные мутации III: 174
- статистика III: 194
- Отцовство сомнительное II: 279
- тест II: 185 Офтальмология I: 14, 16
- Охотники и собиратели II: 324; III: 32 Оценка максимального правдоподобия III: 182, 211
- наследуемости I: 244
- потери зигот II: 358
- состоятельная I: 185 Очаговая гипоплазия кожи I: 166 Ошибки измерений I: 288
- на трансляционном или посттрансляционном уровне II: 222
- Палеоантропология III: 5
- Память кратковременная и долговременная III:
- Pantroglyodytes* III: 10, 11, 16 Пангенеза теория I: 20
- Панкреатическая рибонуклеаза III: 19
- Панмиелопатия детская II: 198 Панцитопения, анемия Фанкони II: 198 *Papilio coon* I: 223
- *temnon* I: 223; II: 306 Параинфлюэнца I: 200
- Паралич общий II: 332 Параметрические критерии I: 182 Параоксоназа II: 118
- Паратионин II: 118
- Парацентрическая инверсия I: 73; III: 11
- Парацентрические и перичцентрические инверсии I: 81
- Паращитовидная железа III: 107 Парижская конференция 1971г. I: 43, 51, 79 Паркинсона болезнь III: 131 Пароксизмальные потенциалы I: 235
- пики I: 235 Пасини тип II: 7 *Pasteurella pestis* II: 333 Патогенез I: 270; III: 133
- Патогенетические механизмы I: 197 Патогены, контакт с III: 34 Патология I: 27
- Паучьи пальцы II: 13
- Пахитена I: 54, 55, 59
- Пельгеровская аномалия I: 157
- гомозигота по I: 158 *Pellia epiphylla* I: 117
- Пенетрантность I: 283
- аутосомных мутаций I: 257
- доминанты мутаций II: 159
- неполная I: 154, 257 — радиация II: 258
- степень III: 144 Пептидаза II: 283
- Первичная структура аминокислотной последовательности II: 74 Первичное соотношение полов I: 162, 170
- тестирование лимфоцитов (ПТЛ) I: 217
- Первичные клетки зародышевого пути II: 137
- Первобытные племена индейцев III: 32
- популяции III: 31
- Перекрестнореагирующий материал II: 14
- Переливания синдром I: 282, 298
- Перенаселенность III: 173
- Перенос горизонтальный I: 141
- Пересадка почки I: 220
- Перестройка хромосом I: 71; II: 261; III: 12
- сбалансированная II: 144
- несбалансированная неробертсоновская II: 144
- Перестройки в ДНК I: 230
- Перицентрические инверсии, гомозиготы III: 14
- Пероксидазы II: 227
- Peromyscus* II: 285
- Пестициды II: 267, 275
- Печени ацетилтрансфераза II: 28
- биопсия III: 153
- микросомы II: 275
- Печеночная фенилаланингидроксилаза II: 49
- P-gal-уридилтрансфераза III: 167
- 6-PGD I: 208
- PGM1 II: 283
- PGM2 II: 283
- PGM3 II: 283
- PGM1 (фосфоглюкомутаза) II: 286
- диагностика зиготности III: 218 PGM3 (фосфоглюкомутаза-3) I: 218 Пигментный дерматоз (синдром Блоха-Сульцбергера),
- мутации частота II: 162-163 Пилоростеноз I: 190, 253; II: 359 Пиридоксин II: 6, 9, 43; III: 107
- Пируват II: 16 Пируваткиназа II: 18
- недостаточность II: 21 Питание I: 17
- в раннем детстве I: 290
- недостаточное III: 173
- неправильное I: 249 Плазмида I: 124-125
- Плазмодий малярийный II: 319 *Plasmodium falciparum* II: 314, 337
- *vivax* III: 38
- Плацентарная малярия II: 317 Плацентарный лактогенный гормон роста I: 130 Плейотропное действие II: 20
- Плесень хлебная I: 180
- Плодовая мушка (дрозофила) I: 28, 191
- Плодовитость III: 32

- пониженная II: 14 Пневмония I: 287
- Поведение III: 7, 27
- аномальное III: 60, 89
- контроль III: 84
- мальчишеское III: 111
- новые формы III: 29
- нормальное III: 60
- отклонения III: 91
- проблемы II: 54
- расстройства III: 96
- человека I: 24
- генетический анализ III: 59 Поведенческие признаки I: 248
- различия между близнецами I: 282
- характеристики человека III: 29
- Повторяющаяся ДНК I: 114, 116
- сателлитная ДНК I: 116, 120 Повторы короткие I: 141 Повышение уровня рождаемости I: 280 Повышенная возбудимость III: 107
- чувствительность к медикаментам-сильным окислителям II: 22
- генная терапия III: 169
- Подagra II: 46
- повышенная ферментативная активность II: 121
- редкая форма II: 6
- Подверженности генетической компонента I: 189
- гены I: 247 Подверженность I: 249
- болезням, гетерозиготы II: 55, 67
- психическим III: 116
- статистика III: 203
- непрерывно распределенная I: 251
- шизофрении I: 190 Подострый тиреоидит I: 269
- Позднее проявление (манифестация) I: 154
- Познавательные способности II: 357; III: 70
- специальные III: 82
- тесты III: 76
- функции шимпанзе III: 47 Пол, выбор I: 148
- дифференциация II: 137
- определение I: 15, 32, 97, 167
- генотипическое II: 140
- на уровне гонад II: 137
- психологическое II: 137
- у плода III: 153
- фенотипическое II: 137
- хромосомное II: 137
- разделение труда III: 31
- роль представителя III: 110 Пола становление II: 141 Полиаллельные серии I: 206 Полигамия III: 30, 33 Полигамные браки III: 33 Полигенная гиперхолестеринемия I: 302
- гиперлипидемия I: 304 Полигенные модели I: 298
- факторы III: 180 Полигены I: 298
- Полидактилия у морской свинки I: 250
- Поликистоз почек I: 174; II: 162, 166
- доля мутаций de novo II: 257
- распространенность II: 256
- консультирование III: 150
- детский III: 157
- механизм патогенеза II: 120 Поликистозная болезнь II: 375 Полиморфизм II: 79
- высокая степень I: 222
- ДНК II: 288
- и болезнь I: 299
- по длине рестрикционных фрагментов I: 130, 198, 202, 304
- по сайтам рестрикции I: 191
- по способности окислять мефенитонин II: 112
- сайтов рестрикции I: 139
- сывороточные белки II: 281
- ферментов II: 278
- и сывороточных белков I: 226
- Полиовуляция I: 279
- предрасположенность III: 45
- различия в частотах III: 45 Полиомы вирус ДНК II: 214
- мутации II: 193 Полиплоидизация I: 62, 208; III: 19 Полиплоиды I: 112; II: 142 Полипоз III: 151
- возраст отца II: 193
- кишечника, частота мутаций II: 152, 165
- множественный II: 218
- наследственный II: 125
- консультирование III: 150 Полисахаридные цепи II: 33 Полициклические углеводы II: 116
- Полицитемия II: 83 Полиэндокринный аденоматоз III: 151 Полов соотношение I: 169
- при оплодотворении I: 278
- при рождении I: 162
- радиация II: 244-245
- сдвиг, радиация II: 245
- у пораженных I: 252 Половая дифференцировка I: 103 Половое развитие, нарушение I: 27 Половой бивалент I: 57
- пузырек I: 57 Половые гормоны III: 105
- железы III: 107
- клетки II: 269
- развитие II: 172
- стадии II: 269
- поражение II: 239
- образование I: 87
- созревание II: 141
- признаки I: 103
- вторичные I: 103; II: 138
- развитие II: 136
- различия в мейозе I: 61
- в структуре ЭЭГ III: 113
- в уровнях рекомбинации I: 196
- в функциях мозга III: 111
- хромосомы I: 15, 97
- аномалии I: 15, 38
- органов развитие I: 103

- Полом ограниченные гены-модификаторы I: 156,
171 Полоопределяющие факторы I: 103
— генетические аномалии II: 137
Полоспецифические системы мозга III: 110
Полустерильность II: 253
Полярное тельце I: 60
- замены II: 190 *Pongidae* III: 13 *Pongo* III: 10,
16 Популяции небольшие II: 372
- прошлого II: 310
- со случайным скрещиванием I: 178
- Rh-фактор II: 304 Популяций история II: 326
— Финляндия II: 374
— Юго-восточная Азия II: 324
- группы, размер III: 33
- контроль численности III: 32
- мониторинг II: 144
- обследование II: 54
- описание I: 176; II: 278-279
- размер II: 291
- рост II: 161
- структура I: 32; II: 278, 293, 340
Популяционная генетика I: 14, 17, 18, 28, 39, 41,
122, 169, 175; II: 70, 278, 296
— клиническая I: 31; II: 169
— основные положения и основополагающая
теорема I: 28
— теоретические основы II: 278
Популяционный взрыв III: 32
— влияние II: 269
- скрининг на гиперлипидемию I: 305
Популяционное исследование в Западной
Германии II: 271
- распределение III: 41
— признака I: 239
Поражение почек и мочевой системы I: 263
Порог I: 249
Пороги в случае мутагенеза II: 269
Пороговый эффект I: 294
Порок сердца I: 64, 90
Пороки развития I: 12, 13; II: 28, 129; III: 91
— врожденные III: 45
---- консультирование III: 148
---- эффект радиации II: 258
— мочеполовой системы I: 90
— одиночные I: 90
Portland I (гемоглобин человека) II: 75
Порфирия II: 121
- острая перемежающаяся II: 7; III: 132, 151, 156
дефект фермента II: 121
---- оценка вероятности II: 59
- тяжелая кожная, дефект фермента II: 121
- понижение ферментативной активности II: 121
- врожденная эритропоэтическая III: 156
- больные II: 60
- распространенность II: 256 Порфобилиноген-
дезаминаза, уровень II: 59 Порядок рождения I:
278
— эффект I: 186; III: 194 Поседение
преждевременное II: 221 Последовательность
аминокислот I: 131
- нуклеотидов I: 131
- сайтов узнавания I: 123
Потомство кровнородственных
(близкородственных) браков II: 362
- несбалансированное I: 95 Пострешкативная
репарация II: 202-203 Посттрансляционная
модификация II: 40 Посттрансляционный
процессинг II: 41 Потенциал для умственного и
эмоционального
развития III: 85 Почек агнезия III: 157
Почечная недостаточность I: 297 Почечный
аллотрансплантат I: 219 Почечных канальцев
функционирование II: 56 *P.paniscus* III: 11
P.rugtaeus III: 11 Правдоподобия функция III:
211 Правонарушители III: 93 Преальбумин
(амилоидоз) I: 125-126 Предимплантационные
потери I: 111; II: 231 Предковая популяция
общая III: 11 Предок общий III: 11
Предрасположенность к болезням II: 309
Предупредительная окраска I: 223
Предшественники коферментов II: 41
Преждевременная диссоциация тема II: 82
- конденсация хромосом I: 78, 119
Преждевременное рождение с повреждениями
мозга I: 282 Преимущественное поражение
мелких суставов I: 269
Пренатальное воздействие андрогенами III: 111
Пренатальная диагностика I: 14, 17, 19, 32, 122,
139, 202, 296; II: 37, 58; III: 153
— гемоглобинопатии II: 98
— гемофилии A I: 205
— наследственных форм II: 290
— показания III: 158
— пола I: 148
— возраст матери III: 158
— естественный отбор II: 259
— серповидноклеточной анемии I: 139
— трисомии 21 I: 65; II: 143
— отбор против анеуплоидной половой клетки
I: 95
— транслокаций I: 94
- утрата зигот у человека I: 111 Препарата
время полужизни II: 114
- метаболизм II: 109
Препаративная проточная цитофотометрия I: 132
Препараты медленно инактивирующие II: ПО
Препродинорфин (белок) II: 41 Прерывание
беременности III: 33
- избирательное I: 34 Преступления
интеллектуальные III: 93 Преступность I: 28, 29;
III: 86, 99
- как судьба III: 86
- усыновленных лиц ИГ. 88 Преформация I: 21
Привычные выкидыши I: I: 83 Приемные дети,
исследование III: 116
— успеваемость III: 139
— частота заболеваний I: 297
Признаки с непрерывным распределением I: 288

- Признаков передача I: 247 Прimitивные популяции III: 135 Приматы I: 12 Примахин II: 22 Примесь генов II: 365
- спорадических случаев I: 185 Принятие решения III: 150, 152 Приспособленности падение II: 350 Приспособленность II: 296 Пристрастие к пище, напиткам I: 294 Причины мультифакториального заболевания I: 292, 298
 - изменения генофонда человека II: 278
- ПРМ (перекрестно реагирующий материал) II: 48, 56, 69
- концентрация белка II: 56 Проактиватор компонента СЗ I: 217 Пробандовый метод I: 185; III: 190 Пробелы I: 71
- Проблемы, связанные с пьянством III: 117 Провитамин D III: 37 Прогестин III: 110 Прогноз при медико-генетическом консультировании I: 181 «Прогулка по хромосоме» I: 127 Продолжительность жизни III: 163 — ожидаемая, влияние генетических факторов II: 220
- Проективный тест III: 61 Проинсулина преобразование в инсулин I: 295 Проказа в Индии I: 284
- и сифилис II: 310 Прокаинамид II: ПО
- Промежуточное наследование I: 152 Прометафазное окрашивание I: 52 Промискуитет III: 28 Промотор I: 149; II: 78
- вставка рядом с онкогеном II: 216
- Промоторная последовательность I: 149 Промоторные элементы II: 78 «Пронуклеус» I: 58, 62
- радиационная чувствительность II: 236
- Пропанолл II: 112 Пропердиновый фактор В I: 215; II: 282 Пропионацидемия (пропионовая ацидемия) II: 362; III: 156 Протанопия I: 209 Протеогликаны II: 32
- Протест близнецов против идентичности I: 282 Противозачаточные пиллоли II: 270 Противотуберкулезный препарат II: 265 Протромбина недостаточность II: 55 Протогорилла III: 12 Протоонкогены II: 215
- амплифицированные копии II: 217
 - локализация II: 215 Протопорфириноген-оксидаза II: 121 Протопорфирия, дефект фермента II: 121 Протоны II: 224
- Профаза II I: 60 Профилактическая медицина I: 297; III: 173 Псевдоаллели I: 148, 206 Псевдоген I: 130, 134, 149, 217; II: 79
- альфа-цепи гемоглобина II: 76
- Псевдогермафродитизм женский I: 103
- мужской I: 103; II: 138 Псевдогипопаратиреоз II: 7, 12 Псевдоминирование I: 160; II: 372 Псевдохолинэстераза I: 179; II: 63, 108
 - дибукаин-устойчивый вариант I: 179
 - недостаточность II: 14
 - лечение препаратами II: 61
 - варианты II: 55, 63 Психики инфантильность III: 95 Психическая реактивность III: 84 Психические больные (пассивные) I: 96
 - заболевания I: 18, 28, 284; II: 64
 - нарушения I: 28; II: 310 Психический склад III: 84
- Психическое заболевание депрессивного типа II: 53
- здоровье III: 46
- Психического развития задержка III: 95 Психозы I: 13; II: 43; III: 108
- основные III: 60
 - униполярные III: 126 Психологическая тренировка I: 292 Психологический тест I: 292; III: 60 Психология I: 17
 - детская III: 88
 - коллективная I: 15
 - обучения III: 56 Психопатия I: 40; III: 80, 96
 - у родственников приемышей III: 88
- Психосексуальное поведение III: 57 Психосоматические расстройства III: 108 Психическая реакция III: 130 Психотические расстройства III: 108 Психотичность III: 82 Психотропные вещества III: 123
- препараты, побочные эффекты II: 114 Псориаз I: 268, 269, 286
- Птоз II: 115 *P. troglodytes* III: 11 Пузырное перерождение плаценты I: 67 Пузырный занос II: 136 Пузырчатка (у евреев) I: 269 Пуринов метаболизм II: 45 Путь «использования вторичного сырья» II: 46
- Равена прогрессивные матрицы III: 78 Равновесие между отбором и мутациями II: 240, 257
- генетическое II: 159
 - и миграцией II: 365
 - нестабильное II: 302-305
 - обусловленное болезнями III: 34
 - по сцеплению I: 212, 219
 - рецессивные заболевания II: 276
 - стабильное II: 301 Равновесная частота II: 297
- Радиацией индуцированные доминантные мутации у мыши I: 256 — мутации II: 272 ---- точковые II: 264 Радиации уровень II: 248-249 Радиационная болезнь II: 244 — результаты аутопсии II: 244

- генетика II: 223, 260, 267, 272
- классическая II: 224
- терапия, больные раком II: 242, 249
- Радиационные эффекты, фонд по исследованию II: 244 Радиация II: 272
- видоспецифические отличия II: 239
- высоких энергий II: 223
- генетическая опасность для человека II: 239
- естественный фон II: 241
- земная II: 241-242
- ионизирующая II: 227
- космическая II: 241
- молекулярные эффекты II: 227-228
- низкие дозы II: 222
- опасности картина II: 222
- опосредованное влияние II: 225
- риск II: 271
- чувствительность клетки II: 234 Радикалы высокоактивные II: 227 Радиоавтография II: 46 Радиоактивная ДНК I: 128
- элементы II: 242, 248
- глюкозаминогликаны II: 37 Радиоизотопы II: 249
- Развитие после гастрюляции II: 127 Развития концепция II: 127
- нарушение I: 297
- Различение правого и левого направления III: 94 Различия в обучении III: 58
- во времени овуляции и полового акта I: 278
- по росту между городскими и сельскими популяциями I: 290
- Размножение, генетика I: 18
- людей III: 166
- селективное III: 166
- физиология I: 18
- Разрыв и воссоединение I: 80 Разрывы I: 71, 80; II: 263 Рак I: 286
- биология, онкогены II: 215
- генетические факторы II: 218
- желудка I: 261, 264
- курение II: 116
- легких II: 116
- иммунологический контроль II: 219
- среди жертв атомной бомбардировки II: 251
- многие типы I: 187
- молочной железы I: 264
- среди жертв атомной бомбардировки II: 251
- мочевого пузыря II: 117
- пищевода I: 257
- поджелудочной железы I: 264
- рта и глотки I: 264
- тела матки I: 264
- толстой и прямой кишки I: 264
- хромосомная нестабильность II: 201
- шейки матки I: 264
- щитовидной железы среди жертв атомной бомбардировки II: 251
- яичников I: 264; II: 214 Раковые семьи II: 214 Ramapithecines III: 5 Рамка считывания II: 85
- Рапопорта-Люберинга цикл II: 16 Раса III: 35-36, 45, 135
- белая II: 286
- генетические различия III: 35
- или этническая группа III: 140
- классификация III: 35
- скрещивание III: 45
- чистая III: 44 Расизм I: 29
- Расовая гигиена I: 19, 29
- Расовые характеристики III: 43
- Расовый градиент в частотах многоплодия I: 280
- Распознаваемый маркерный участок II: 37
- Распределение I: 232
- альфа-индекса I: 236
- Hb-бета-Е и Hb-бета-Т II: 322
- гена серповидноклеточности II: 311
- Пуассона I: 181; II: 369
- ферментативной активности глутамат-пируват-трансаминазы I: 234
- Расхождение 3:1 I: 93 Расщелина позвоночника III: 45
- ультразвук III: 157
- Расщелины губы и неба (заячья губа и волчья пасть) I: 253, 282, 286, 297; II: 129; III: 178
- консультирование III: 146
- со слизистыми кистами неба II: 256
- Расщепление II: 34; III: 118
- аномальное II: 301
- макромолекул II: 30
- Расщепленная кисть и стопа, мозаики, мутации II: 183 Рахит II: 279, 362; III: 37
- гипофосфатемический, распространенность II: 256
- Реакция на лекарства I: 249
- извращенная I: 18
- необычная II: 108
- отторжения типа «организм хозяина против пересаженного органа» I: 219
- Ребенок в пубертатном возрасте I: 290
- Ревматоидный артрит I: 269, 275 Революция в генетике I: 12
- научная I: 39
- Регистрация МЗ близнецов I: 285
- единичная I: 188
- множественная III: 191
- полная III: 191
- семей I: 22
- смещение I: 181 коррекция III: 188
- типы I: 188
- Регрессионный анализ Г. 245 Регрессия на среднюю I: 246 Регулирующий механизм I: 20
- Регуляторные механизмы, cAMP II: 130
- мутации II: 6, 14, 97 Регуляторных генов мутации I: 208 Регуляция активности генов I: 17 у бактерий II: 9
- генного действия I: 226; II: 5; III: 105
- механизм, старение II: 221
- отрицательная и положительная II: 130
- транскрипции II: 78

- Редкие генетические варианты II: 280
- наследственные заболевания I: 230
 - мутации I: 209 Редуктаза 5-альфа- II: 139
 - HMG-CoA- I: 126; II: 11, 122
 - активность II: 11 Редукционистский подход III: 103 Редукция генетического материала I: 27
 - метгемоглобина II: 16
 - Резистентность к заражению гельминтами II: 338
 - к инфекции I: 64 Резус II: 282, 366
 - отрицательный (DD) I: 179
 - фактор (Rh) I: 28
 - макаки III: 28, ПО
 - хромосомные мутации II: 235-236
 - система I: 210
 - отбор II: 303-305
 - диагностика зиготности III: 217 Rh I: 209
 - ген I: 212, 232
 - генов комплекс I: 195, 210 группы крови I: 192
 - комплекс I: 209, 212, 218
 - недостаток I: 212
 - локус I: 195, 225
 - несовместимость I: 210
 - отбор против гетерозигот II: 303-304
 - система групп крови I: 208
 - система I: 210, 218; II: 305
 - частота аллелей III: 184 Rh/PGD I: 198
 - Rh⁺ и Rh⁻ I: 210 Рейтера болезнь I: 269
 - Рекомбинантная плаزمида I: 125
 - ДНК, использование III: 171
 - методы I: 217
 - хромосома I: 81 Рекомбинации вероятность I: 195
 - возможность I: 205
 - горячие сайты I: 205;
 - частота I: 197 Рекомбинационный анализ I: 231
 - процесс атипичный I: 144 Рекомбинация I: 58, 143, 197, 247; II: 78, 86 Рекон I: 148, 207
 - Рекуррентная формула II: 300
 - риск I: 33, 95, 296; III: 142 Рентгеновские гамма-лучи, нейтроны и т.д. II: 265
 - лучи, анализ дифракции I: 119
 - низкой энергии II: 225
 - обследования II: 241-242 Рентгеновское облучение, трисомия 21 II: 135
 - Рентгеноструктурный анализ II: 108 Репарации механизм II: 116
 - процессы II: 236 система I: 64
 - ферменты I: 72
 - генетические варианты II: 116 Репликация I: 72
 - детали I: 74
 - ДНК I: 54 Репрессоры II: 136
 - Репродуктивная изоляция III: 36
 - Репродуктивность пробандов с врожденными заболеваниями III: 179
 - Репродуктивные потери II: 363; III: 13
 - Респираторные заболевания I: 64
 - Респондеры (клетки-«ответчики») I: 215
 - Рестрикционное картирование инсулинового гена I: 295
 - Рестрикционные эндонуклеазы (рестриктазы) I: 17, 33, 126
 - рекомбинантные ДНК III: 171
 - ферменты II: 99, 104
 - использование для картирования II: 96
 - генов человека II: 288
 - полиморфизм в генах НЬ-бета II: 81
 - фрагменты, полиморфизм по длине I: 304; II: 99
 - , и эволюция III: 27
 - Рестрикционный полиморфизм I: 127 Ретикуло-эндотелиальная система II: 82 Ретикулярная система III: 120 Ретинобластома I: 144, 155; II: 290
 - в популяции II: 299
 - двухсторонняя I: 199
 - хромосомы II: 211
 - возраст отца II: 177, 193
 - делеции II: 211
 - конституциональная II: 210
 - механизм возникновения опухолей II: 218
 - наследственная и ненаследственная II: 125
 - распространенность II: 256
 - и спорадическая, вычисление риска III: 232-233
 - отбор III: 176
 - частота мутаций II: 162-164 Ретровирусы I: 143
 - вектор III: 168
 - инфицирование II: 218 онкогены II: 214
 - способность индуцировать опухоли II: 214
 - Рефсума болезнь III: 156
 - Рецептор I: 268, 302
 - зависимый путь II: 38
 - негативный и рецептор-дефектный варианты II: 7
 - Рецептора дефект II: 12, 122
 - сцепление с X-хромосомой II: 122
 - и циклазы сопряжение, дефект белка II: 12
 - функция I: 301
 - Рецепторные болезни I: 103; III: 109
 - мутации II: 122 Рецепторы III: 133
 - связывающие гормоны III: 105, 109
 - структурные белки II: 119
 - тестостерон II: 139-140
 - НУ- II: 137
 - Рецессивная метгемоглобинемия II: 11
 - 'Рецессивные гены, среднее число II: 249
 - болезни в Финляндии II: 374
 - мутации, эффекты радиации II: 254, 257
 - признаки, наследование I: 26 Реципрокные транслокации I: 80, 88, 95 Рибофлавин (витамин В2), низкое содержание II: 27

- Рибосомы I: 134, 146; II: 79 Ринит I: 259
 Риса культивирование II: 324 Риск, возраст родителей II: 145
 - вызванный химическими мутагенами II: 275
 - величина для шизофрении I: 189
 — при психических заболеваниях I: 187
 - для потомства II: 269
 — родственников I: 187
 - заболевания психическими расстройствами II:
 - обусловленный химическими мутагенами II: 272
 - оценка I: 92, 94
 - рождения «несбалансированного» потомства I: 95
 - фактор I: 297, 300
 - факторы для ИБС I: 300
 Рисунок на передних и задних крыльях I: 223
 Ритма водитель III: 119 РНК I: 116
 - вирусы I: 141-143
 - ДНК гибридизация I: 116
 - матричная, замена оснований II: 190
 - механизм полиаденилирования II: 93
 — мутации II: 89, 97
 - однопочечная II: 214
 — мутации II: 89, 91, 97
 - синтез I: 43
 — эмбриональное развитие II: 127
 — триплеты II: 81
 - сплайсинг II: 93
 Робертсоновские транслокации I: 81, 86, 93, 95
 — 14/21 I: 89
 — индуцированные II: 235
 — риск возникновения при облучении II: 259
 Роговицы дистрофия решетчатая II: 125
 Родословная знаменитых музыкантов и ученых III: 70
 - из Венесуэлы с болезнью Гентингтона I: 194
 - потомков королевы Виктории I: 163
 - с «цветовой слепотой» I: 167
 - Cunier I: 167 Родословных метод I: 193 Роды III: 37
 «Роговидная» форма гребня I: 170
 Рождаемости контроль III: 76
 R-окрашивание I: 120
 Роршаха тесты III: 61
 Рост Г. 178, 244, 288; III: 45, 140
 - низкий I: 88
 - родителей и взрослых детей I: 242 Роста гормон I: 126; III: 19
 — недостаточность III: 170
 ----пренатальная диагностика III: 145
 - задержка II: 64
 — клеточный клон II: 207
 - наследование III: 202
 - фактор, синтезируемый на матрице II: 215
 Рото-пальце-лицевой дизостоз, мутации II: 161-163
 эРНК гены I: 86, 116, 139, 229 R-сегменты I: 43
 ^ыбы костные III: 20
 Сайт узнавания для РНК-полимеразы II: 78
 Салицилазосульфопиридин II: 110 Салицилат натрия II: 114 Санфилиппо А, В, С, D II: 32-34
 - болезнь II: 360 Саркоидоз Г. 286
 Сателлитная ДНК I: 116; III: 7, 17, 27
 — видоспецифические фракции ИГ. 17
 — человека III: 15
 — человекообразных обезьян III: 16
 Сателлитные ассоциации II: 154
 - районы акроцентрических хромосом I: 117
 Сахароизомальтаза II: 41
 - недостаточность II: 14 Свертывания крови первая стадия II: 56 Связующее звено (линкер) I: 118
 Сдвиг рамки считывания I: 230; II: 72, 87, 266
 ----генетический код II: 100
 ----мутации I: 31; II: 6, 84, 93, 185-187, 266
 -----бета-талассемия II: 89
 Сегментации хромосом рисунок (парижская номенклатура) I: 49
 Сегрегационные отношения I: 61, 151, 167, 180, 185, 240
 — для данных по группам крови MN I: 183
 — как вероятности I: 180
 — пораженных и непораженных sibсов I: 252
 — отклонения II: 301
 — отсутствие смещений III: 185
 — тестирование III: 188 Сегрегационный груз II: 353 Сегрегация I: 92
 - 3:1 I: 95
 - анализ III: 185
 — гемофилия А II: 179-181
 - нарушение I: 69
 - транслокаций I: 93 Секвенирование ДНК I: 122, 131 Секретера ген I: 205
 Секретеры, диагностика зиготности III: 218
 - SE/se I: 170
 Сексуальная активность, сперматогенез II: 174
 Сексуальность III: 30 Селезенка I: 296; II: 82
 - небольшое увеличение II: 17 Селективная активация генов, гипотеза II: 105
 - невыгодность II: 297, 301
 - система I: 201
 — отбора точковых мутаций II: 47
 Селективное нарушение адсорбции витамина B12 II: 375
 - преимущество II: 294
 — G6PD II: 27
 — гетерозигот II: 326 Селективный механизм II: 311
 — в случае расовых характеристик III: 43
 — определенный III: 37 Селекция растений и животных I: 243 Сельскохозяйственные исследования I: 243 Семейная гипертриглицеридемия I: 303; II: 276
 - гиперхолестеринемия I: 231, 258, 301; II: 6, 11, 276
 — при ИБС I: 301
 - кальцификация базальных ганглиев III: 132

- комбинированная гиперлипидемия I: 302
- Семейное накопление I: 187, 249
 - для ДЗ пар I: 279
 - при ИБС I: 304
- Семейные (рецессивные) заболевания I: 21
- традиции в отношении еды III: 54 Семейный амилоидоз с дистрофией сетчатки II: 376
- анализ I: 248
- анамнез III: 143
- или усеченный отбор I: 183 Семенников дифференцировка II: 137 Сендай вирус I: 200 Сенсомоторная активность III: 60 Сенсорные и моторные функции III: 82
- органы I: 226 Серии III: 42 Серотонин III: 122, 134
- (5'-окситриптами́н) III: 130
- Серповидноклеточная анемия I: 13, 31; II: 70, 84, 93, 100, 293, 312; III: 103, 180
 - бенинская форма I: 293
 - болезнь II: 6 -- больные II: 82
 - внутриутробная диагностика III: 162
 - встречаемость II: 315
 - гемоглобин II: 311
 - ген II: 365
 - гетерозиготы II: 318
 - молекулярное заболевание II: 70
 - полиморфизм II: 326
 - пренатальная диагностика III: 145
 - синдром II: 94
 - скрининг III: 161
 - устойчивость II: 332
 - частота II: 302 Сертоли клетки II: 138
- Сестринские хроматидные обмены (СХО) I: 41, 42, 75
- хроматиды I: 41 Сибсовый метод I: 185; III: 189
 - Вайнберга III: 189
- Сибсы двоюродные (кузены) II: 35, 341
- троюродные II: 341
- четвероюродные II: 341 Сикка синдром I: 269
- Синапсы III: 120
- адренергические III: 121
- холинэргические III: 121 Синаптонемальный комплекс I: 54, 56 Синдром генетический, сопряженный с опухолями II: 212
- нарушения развития I: 83
- неподвижности ресничек II: 7
- обусловленный хромосомными aberrациями II: 5
- 18q- или g(18) III: 132 Синтеничные гены I: 191, 193 Сиреномелия I: 282
- Система Нр, диагностика зиготности III: 218 Системная красная волчанка I: 269 Системы запаса́ния энергии II: 68 Сифилис II: 310, 328
- и группа крови O II: 332
- третичный II: 332
- Сканирующая электронная микрофотография II: 84
- Скарлатина I: 287 Скелета варианты I: 256 Скелетные аномалии I: 256
- остатки III: 7
- синдромы, ультразвук III: 157 Скелетных мышц альфа-актины I: 138 Сколиоз I: 88
- Скорость эволюции III: 18
- фиксации II: 369; III: 14
- мутационных замен III: 19 Скрещивание, эксперимент по I: И Скрининг, АФП III: 162
- генетический III: 159
- генетических заболеваний I: 18
- гипотериоз III: 162
- дефектов нервной трубки III: 162
- новорожденных, полиморфизм III: 162-163
- консультирование гетерозигот III: 162
- умственной отсталости II: 13 Скринирующие программы I: 33; II: 53
 - гетерозиготы III: 177
 - бета-талассемии III: 162 Слабоумие прогрессирующее II: 375
 - ранее III: 131
 - старческое II: 220
- Слабый клеточный иммунитет I: 270 Слепота I: 299
- пространственная III: 94 Слуха острота III: 35
- Случайная инактивация одной из X-хромосом I: 164 Случайное скрещивание I: 178
- отклонение II: 339 Случайные процессы III: 24
- стохастические факторы I: 298 Смертность III: 32
- детская II: 317, 352
- консультирование III: 148
- дифференциальная III: 32
- неонатальная II: 353
- перинатальная II: 355
- статистические данные II: 310 Смерть в младенчестве II: 358
- внутриутробная, уровень альфа-фетопротеина III: 158
- естественная II: 220
- ранняя, жертвы атомной бомбардировки II: 246-247
- Содержание O₂ в облученной ткани II: 227
- Соматические мутации I: 140
 - гипотеза II: 103
 - индукция, рак II: 225
 - канцерогенез II: 207
 - неоплазии II: 219
 - тест-системы II: 233
- перестройки II: 105 Соматический кроссинговер I: 144 Соматическое нерасхождение I: 62
- спаривание I: 144 Соматических клеток старение II: 220
- генетика I: 18, 32; II: 169

- воспроизведение II: 220
- Соматомаммотропин I: 126 Соматостатин, синтез II: 131 Сортировка X- и Y- хромосом I: 132 Сосудистые анастомозы между ДЗ близнецами I: 277
- Социальная биология I: 18, 31; III: 30
 - психология III: 81
 - стратификация III: 29
 - структура группы приматов III: 29
- Социальное клеймо «прокаженных» I: 286
- Социально-экономические факторы II: 357
- Социально-экономический статус, жертвы атомной бомбардировки II: 247
- Социальные группы близнецов I: 282
 - и психологические факторы при кровнородственных браках II: 348
 - контакты III: 60
 - науки I: 17
 - ограниченные условия III: 89
 - отклонения I: 28
 - слои I: 290
- Социокультурные условия III: 35 Социология науки I: 15, 138; II: 169; III: 34 Спаривание ошибочное I: 228
 - хромосом, нарушение во время мейоза I: 74
- Спектрин, сфероцитоз II: 124 Сперматогенез I: 56, ПО; II: 172
 - остановка I: ПО
 - тест-системы II: 230 Сперматогониальные митозы I: 56 Сперматогонии, восприимчивость к радиации II: 240
 - делящиеся митотически I: 37
 - облучение II: 253 Сперматозоидов содержание II: 174 Сперматоцит I: 21, 56
- СПИД I: 137
- Спинномозговая грыжа III: 157
- Спленомегалия II: 83
- Спонтанные аборт I: 111, 164, 169; II: 276
 - у людей III: 13
 - мутации, частота II: 193, 260 Спонтанный мутагенез I: 186; II: 273 Спорадический случай II: 13
 - примесь III: 192 Способность к обучению III: 56
 - найти путь в лабиринте III: 53
 - теории объяснять факты I: 10, 246 Спру детская I: 269
- Спутники хромосомы I: 50 Среда III: 47
 - биохимическая III: 106
 - окружающая
 - факторы II: 115, 278
 - взаимодействие с II: 307
 - изменения II: 278
 - свободная от малярии II: 317
- Средиземноморская лихорадка семейная II: 125
- Средовая дисперсия I: 242
- Средовое значение I: 242 Средовые различия I: 243
 - факторы I: 187, 249, 281, 291, 294, 298
- вклад в подверженность заболеванию I: 287
- общесемейные I: 301
 - условия I: 276, 288; III: 62, 79 58-рецепторный комплекс II: 141 Сродство к кислороду II: 81
 - нарушенное II: 83 Стандартная трисомия 21 I: 71 Стандартный кариотип при синдроме Дауна I: 64 Star I: 206
- Старение II: 220
 - дефект HPRT II: 222
 - злокачественные опухоли II: 221
 - клеточное II: 222
 - механизм биологический II: 220, 221
- молекулярный II: 221
- хромосомный II: 221
 - накопление ошибок II: 222
 - соматические мутации II: 221, 222 in vitro II: 221
- Статистические гипотезы, проблемы тестирования III: 192
 - методы I: 28, 262
 - формальной генетики I: 180
 - ошибки III: 199
 - подходы I: 248 Статистический анализ I: 195, 254 Степень кровного родства II: 362
 - гетерозиготности II: 341 Стерильность II: 296
- Стобляк II: 338 Стопа-качалка I: 88
- «Сторожевые» мутации II: 273 Стохастические модели II: 367 Стресс I: 17
- Структура ДНК I: 122;
 - гена фактора VIII I: 135
 - языка I: 292
- Структурные аномалии хромосом I: 71
 - скелета I: 225
 - гены I: 261
 - мутации II: 14
 - недостаточность глюкозофосфатизомеразы II: 20
- Структуры гомологичные I: 228 Стьюарта-Правера фактор, недостаточность II: 14
- Субсегменты I: 119
- Субстрат, использование аналогов II: 24
- Субъединиц аномальная агрегация II: 120
- Судороги I: 88; II: 40, 44, 115 Суксаметоний, чувствительность II: 109 Сукцинилдихолин II: ПО Сульфаметазин II: 110 Сульфатаза II: 36
- Сульфониламиды II: 82 Суперген I: 15
- Супероксиддисмутаза II: 134 S фаза I: 41, 104, 117 Сфероцитоз I: 296; III: 151
 - наследственный II: 124
 - распространенность II: 256 Сфинголипидоз I: 108; II: 29
- Сцепление I: 28, 39, 138, 151, 191, 195; II: 78, 290
 - анализ I: 192
 - количественных признаков I: 204

- у человека I: 193, 198
- генов гамма- и бета-глобинов II: 78
- и ассоциация I: 192, 271
- изучение I: 198
- в семьях I: 202
- методом гибридизации I: 214
- практическое применение результатов I: 205
- исследования I: 191
- комплекса H2 I: 267
- расчет, пример III: 241
- с другими маркерами I: 218
- степень I: 196
- тесное I: 196
- у человека I: 207
- Сцепленный с H LA аномальный иммунный ответ I: 270
- Сцепленных маркеров метод III: 146 SV40 вирус I: 123
- мутации II: 193
- Сывороточный альбумин (1600 п.н.) I: 130
- белок I: 261
- группы II: 282

- Табу III: 33
- T- и В-лимфоциты I: 219, 222 Таламус III: 113
- Талассемия I: 203; II: 84, 88, 91, 99, 293, 312, 320, 326
- альфа- I: 293; II: 84, 90-96, 317
- в Африке II: 95
- связанная с делециями II: 93
- гены II: 98
- умеренная форма II: 95
- недефекционная II: 96
- тяжелая форма II: 96
- бета- I: 33, 144, 299; II: 89-94, 312, 317, 325; III: 24
- ген II: 99
- гомозиготы II: 93
- тяжелая форма II: 95, 320
- мутации II: 92
- некоторые виды II: 6
- пренатальная диагностика I: 205
- больные тяжелой формой, уровень железа II: 119
- гамма- II: 92
- дельта-бета- II: 91
- мутации II: 90-92, 98
- пренатальная диагностика III: 145
- распространенность II: 98
- этиология II: 90 Талидомид II: 129, 225
- ТАТА-последовательность (ТАТА-блок или последовательность Хогнесса) II: 78, 92
- Тауомерное превращение нормальных оснований II: 264
- T-гибридома, клеточная линия I: 136
- Теломерное слияние III: 10 Телосложение I: 12, 13 Телофаза I I: 60 Темперамент III: 77
- Температурный оптимум II: 9 Терапия заместительная II: 61-63
- белковая или ферментная II: 61
- с помощью мужских половых гормонов III: 93
- Тератогенные препараты II: 129
- Тератокарцинома II: 128-129
- Тератома крестцово-копчиковая, уровень АФП III: 158
- Терминализация хиазм I: 54 Терминальная деления I: 80 Терминирующий кодон, мутация II: 185 Термостабильность II: 24 Тернера синдром I: 35, 38, 86, 100, ПО; III: 94, 103, ПО, 115
- дефекты интеллекта III: 94
- изохромосомы по X-хромосоме II: 155
- новорожденные II: 143
- частичный I: ПО Тесносцепленные локусы I: 206, 210
- компьютерные программы, родословные III: 241
- несовершенный дентиногенез III: 244-246
- Тестикул развитие I: 103
- биопсия I: 56
- Тестикулы, злокачественные опухоли II: 139
- Тестикулярная феминизация II: 139; III: 110
- неполная II: 141
- психологическое развитие II: 140
- Тестирование, методы I: 185
- сегрегационных отношений I: 182
- Тестирующие программы II: 270
- планирование II: 266 Тестостерон II: 138
- путь биосинтеза II: 139
- рецепторы II: 140
- способность связывать II: 140 Тест-системы in vivo II: 264, 271-272, 275
- мутации в половых клетках II: 230
- на млекопитающих II: 271 Тетрагидрофолат II: 42 Тетрадный анализ I: 180 Тетраплоидия I: 13
- Тетрахорические функции III: 205 Тей-Сакса болезнь I: 33; II: 14, 293, 373-375
- пренатальная диагностика III: 156
- скрининг III: 161 Тиамин II: 9
- зависимая форма II: 40 ³H-тимидин I: 41, 104
- Тимидинкиназа I: 200 Тимолол II: 112
- Тиопурин-метил-трансфераза, полиморфизм II: 112
- Тиосульфат-сульфотрансфераза I: 168
- Тиреоидный гормон II: 28
- образование II: 67 Тирозин III: 123
- гидроксилаза III: 59 Тирозинемия II: 373
- Тирозиноз II: 50, 293 Тироксин III: 109
- биосинтез II: 28
- скрининг III: 162
- Тканевые различия в индукции мутаций II: 269
- Тканей метод культивирования I: 200
- Тканеспецифические изоферменты II: 20 Т-клеток рецепторы II: 100

- Т-лимфоциты I: 270 Т-локус у мыши I: 167 Тп-элементы (транспозоны) I: 141 Томбойзм III: 110 Тоническая активация III: 113 Тотальная ДНК клеток человека I: 126 Транзиции II: 190; III: 24
- индуцированные II: 228 Трансверсии II: 191; III: 24
 - индуцированные радиацией II: 228 Трансдукция III: 167 Транскриптаза обратная I: 141, 143, 202
 - ретровирусы II: 214 Транскрипционные или промоторные мутации II: 90 Транскрипция I: 10, 121, 126, 131, 134
 - и трансляция генов гемоглобина II: 90
 - обратная I: 127 Транслокации в мейозе I: 93
 - в фазе G2 I: 76
 - индуцированные II: 226
 - мутации II: 144
 - несбалансированные I: 53
 - влияние радиации II: 259
 - носители I: 93
 - опухоли II: 209
 - реципрокные I: 71, 81, 89
 - в сперматогониях II: 235
 - сегрегация III: 199
 - сегрегация в первом мейотическом делении I: 93
 - тандемные I: 81
 - удваивающая доза II: 255
 - частота I: 71
 - элиминация II: 253 Трансляция I: 10, 121
- Трансмембранный транспорт II: 67 Трансплантация I: 15, 213, 219
- органов I: 214
 - тип антигена I: 267 Транспозиция I: 141 142
- Транспозон (Тп 5) *E.coli* I: 142 Транспозоны I: 140-141
- мутации II: 193 Трансферрины II: 282 Трансформация клеточная II: 215
 - ДНК III: 167
 - злокачественная II: 214
- Трансформированные клетки, потенциальное бессмертие II: 220
- Treponema pallidum* II: 332
- Тренимон II: 266
- цитостатический медикамент II: 235
 - чувствительность ооцитов II: 240 Трехмерное расположение белковых субъединиц гемоглобина II: 72-73 Трехполосное деление I: 69 Тречера-Коллинза синдром II: 176
- Тривалент I: 71 Триглицериды (тип ПЬ) I: 302
- Трикарбоновых кислот цикл II: 68
- Тримодальность I: 236 Триозофосфатизомераза II: 18, 134 Триптафлавин II: 263, 266
- Триплоидия I: 62, 66, 67, 111
- у абортированных плодов I: 66 Триплоиды I: 67
 - уродства II: 135-136 Трипло-Х, девочки с набором III: 101
 - синдром III: 95
- Трипсин, секретируемый ингибитор III: 19
- Трипсиноген III: 19 Триптофан I: 121; III: 130
- синтетаза А II: 195
 - у *E.coli* II: 14
- Трисомия I: 94, 113, 199; II: 142; III: 14
- аутосомная I: 65
 - увеличение числа, радиация II: 252
 - зависимость частоты от возраста матери I: 148-150
 - риск II: 145
 - удваивающая доза II: 255 частичная I: 95
 - эффект радиации II: 259
 - возраста матери II: 148
 - 1 I: 112
 - 7, клеточная линия II: 135 8 I: 66
 - 9 I: 66, 113
 - 9, аномальный клеточный цикл II: 135
 - 13 I: 40, 66; II: 143
- аномалии синтеза гемоглобина II: 134-135
- Робертсоновские транслокации II: 136
- 14, аномальный клеточный цикл II: 135 161: 111; II: 148
 - 18 I: 40, 66, 112; II: 143
 - 18, эффект возраста матери II: 149
 - 21 I: 27, 35, 38, 65, 71, 87, 113; II: 276
- антигеноидные антитела II: 155
- мутации II: 143
- облучение по медицинским показаниям II: 248
- репарация ДНК II: 135
- у шимпанзе III: 14
- 22 I: 66, 113
 - D I: 66, 86, 87, 113
 - G I: 113 tPHK I: 146, 147 Тройни I: 276
- Тромбоцитоз II: 83
- Тромбоэмболические заболевания I: 265
- Тропическая и субтропическая зоны II: 312
- Тропические болезни II: 310, 332 Т-сегменты I: 44
- Т/т комплекс генов II: 129 Туберкулез I: 13, 64, 283, 286 Туберкулезная проказа I: 284 Тубулин I: 42
- Уевит острый передний I: 269 Увеличение активности G6PD II: 25
- роста I: 289
 - частоты спонтанных мутаций II: 272
- Углеводов метаболизм III: 107 Углеводороды сигаретного дыма II: 219 Удаление метаболита перед блокированным этапом II: 63
- Удаленные регуляторные элементы II: 89

- Удваивающаяся доза II: 238
- детская смертность II: 247
- неблагоприятный исход беременности II: 247
- человек II: 253
- числовые аномалии половых хромосом II: 247
- Ультразвуковая эхография III: 153
- Ультразвуковое компьютерное сканирование II: 58
- Ультразвуковой метод I: 32 Ультрасонография II: 58 Ультрафиолет 21 II: 135
- индуцированные димеры II: 202
- Ультрафиолетовое облучение III: 38
- мутации II: 224-225 Уменьшение величины помета II: 238
- изменчивости II: 368
- количества регулятора II: 7
- сродства к кофакторам II: 6
- Умное поведение в естественной ситуации III: 71
- Умственная отсталость I: 12, 28, 51, 88, 257, 299; II: 51, 212-214, 276; III: 47, 66, 107, 116
- высокий уровень радиации II: 248
- генетическая основа развития I: 18
- дети с II: 13, 360
- и задержка развития III: 63
- консультирование III: 147
- легкая III: 67
- прогрессирующая ПК II: 204
- распространенность III: 68, 109
- случаи II: 13
- формы, сцепленные с X-хромосомой III: 67
- Унимодальное распределение I: 233, 239, 241
- Уничтожение новорожденных с грубыми пороками развития I: 34
- UNSCEAR II: 258 Уотсона-Крика модель II: 171
- манипуляция генами III: 164 Употребление в пищу бобов II: 108 Урбанизация I: 290
- Уретан II: 261
- Уровень действия гена II: 361
- обобщений I: 246
- Уровни генетического анализа I: 230
- обработки информации III: 139 Уродства, взаимодействие генетических и негенетических факторов II: 129
- механизмы образования II: 136 Уропатии обструктивные III: 157 Уропорфириноген-декарбоксилаза II: 121 Условные вероятности, медико-генетическое консультирование III: 232 Устойчивость к антибиотикам I: 124 Устойчивый к витамину D рахит I: 164, 182
- с гипофосфатемией I: 182
- Усыновление III: 150
- Усыновленные и приемные дети III: 62, 79
- Ушные раковины низко расположенные и деформированные I: 88, 90
- Фабри болезнь I: 108; III: 155
- дефекты ферментов лизосом II: 14 Фавизм II: 25, 118
- Фар I: 206; II: 70
- ДНК I: 123
- лямбда I: 123
- Ми II: 193
- T4, мутации II: 188
- фХ174 II: 228
- Фагоцитарная активность I: 267 Фазы G1 и G2 I: 41, 73-74 Фактор VIII I: 137; II: 56, 61
- активность в случае гемофилии А II: 180
- анализ гена у человека I: 136; II: 58
- белок I: 136
- С, ген III: 19
- иммунологический тест III: 236
- исследовательская стратегия I: 135
- молекула II: 58
- пептид I: 136
- препараты I: 137; II: 179
- IX II: 57
- определяющий мужской пол I: 103
- свертывания крови VIII I: 128 (гемофилия А) I: 135
- стабильный, недостаточность II: 55
- Факторный анализ III: 82
- Факторы, влияющие на частоту рождения близнецов I: 278
- неблагоприятные и благоприятные III: 179
- Факультативный гетерохроматин I: 117
- Фаллопиева труба I: 60
- зиготы II: 230 Фанацетин II: 112
- Фанкони анемия I: 15, 40; II: 56, 116
- мутации in vitro II: 195
- синдром II: 362
- хромосомная нестабильность II: 198 Фараби родословная I: 153
- Фарбера болезнь III: 155 Фармакогенетика I: 18, 232; II: 108
- мультифакториальная II: 114
- скрининг III: 163
- уровень отдельных органов II: 114
- Фармакогенетические моногенные признаки II: 112 Фармацевтические препараты II: 267, 275
- компании II: 270 Фенелзин II: 110
- Фенилаланин Г. 232
- гидроксилаза (ФКУ) I: 126; II: 11, 54
- варианты II: 53
- недостаток III: 105
- отсутствие при фенилкетонурии II: 11, 29
- скрининг III: 160
- диета с ограниченным содержанием II: 61; III: 160
- избыток, тестирование II: 53
- уровень в стрессовых ситуациях II: 54
- Фенилбутазон II: 113
- Фенилкетонурия I: 13, 33, 179; II: 6, 11, 14, 49, 53, 63, 274, 279, 292, 362, 375; III: 108
- больной ребенок после лечения диетой II: 51
- больные I: 232
- дигидроптеридинредуктазного типа III: 156, 160
- классическая III: 156, 160
- пренатальная диагностика III: 145

- скрининг III: 160
- Фенилпировиноградная кислота II: 49-50
- Фенилтиомочевины вкус I: 275
- Фенилэтаноламин-К-метилтрансфераза III: 58
- гетерозиготы II: 259 Фенокопии II: 27, 129, 158, 273
- химически индуцированные II: 129
- эксперименты II: 28 Фенотипические характеристики I: 64 Фототипическое значение I: 242 Фенотипы дисгармоничные III: 44
- Фенформин II: 112
- Феохромоцитома наследственная I: 257
- Феохромоцитомы II: 213; III: 151 Фермент, детальное изучение I: 231
- лизосомный, поглощение II: 37
- потеря активности II: 15
- распознавание повреждений II: 12
- Ферментативная реакция II: 41 Ферментативных систем нарушения II: 15, 20, 33; III: 47
- индукция III: 41
- у бактерий II: 14
- Ферментная терапия II: 62
- Ферменты I: 17
- белков I: 261
- генетические полиморфные I: 234; II: 285
- дефекты I: 32, 267; II: 9, 67
- гликолиза II: 17
- генетически обусловленные II: 15
- кофакторы II: 41
- MspI и TagI II: 288
- необходимые для синтеза ДНК и РНК II: 67
- одновременные нарушения нескольких II: 39
- препарат II: 62
- репарирующие мутационные повреждения II: 270
- эритроцитов II: 15 Фетопротеин альфа- I: 32, 130; III: 158 Фетоскопия I: 32
- F-группа G. 50
- (гемоглобин человека) II: 75 Фибриллярные белки аномальные, накопление II: 124 Фибриноген III: 18
- варианты II: 120
- Detroit II: 120
- недостаточность II: 14
- превращение в фибрин II: 120
- Фибринопептиды III: 18 Фибробластов культура I: 43; II: 14
- характеристики роста II: 15 Фибробласты кожи I: 40
- NIH/3T3 II: 215
- Фиброз кистозный I: 179; II: 319, 360, 373
- поджелудочной железы II: 375
- Филадельфийская хромосома I: 40
- (Рb) хромосома II: 208 Филогенетическое древо III: 7, 22
- генов гемоглобина III: 17 миоглобина III: 18
- приматов III: 13 Фитогемагглютинин (ФГА) I: 43
- Фишера гипотеза о тесно сцепленных локусах I: 210 ФКУ Г. 126; III: 108
- ген II: 293
- генетическая гетерогенность II: 52
- дефект фермента II: 49
- развивающийся плод III: 160
- случаи II: 67
- частота II: 292 Флавинадениндинуклеотид II: 27
- Фланкирующая область гена II: 80
- Фланкирующие последовательности I: 134
- Флуктуации случайные II: 284, 326
- генных частот II: 278, 326, 363, 367
- (генетический дрейф) II: 312
- Флуктуационный тест II: 194-195
- Флуоресценция при использовании Q-метода I: 80
- Фокомелия, талидомид II: 225 Фолиевая кислота II: 42
- врожденные нарушения метаболизма II: 43
- зависимость II: 42 — метаболизм III: 66
- удаление I: 51
- Фолликулярный гиперкератоз I: 164
- Форминотрансферазы недостаточность II: 43
- Фосфатаза-1 кислая II: 134, 283
- недостаточность III: 620
- локализация гена в X-хромосоме III: 51
- Фосфогексоизомераза II: 286
- Фосфоглицераткиназа (PGK) I: 106; II: 18
- Фосфоглюкомутаза II: 283 6-Фосфоглюконат II: 21
- Фосфоглюконат-дегидрогеназа II: 283
- Фосфорецепторные клетки III: 51
- Фосфорибозилглицинамид-синтетаза (GARS) I: 199
- Фосфорибозилпирофосфат-синтетаза III: 146
- Фосоорибозилпирофосфат-трансфераза II: 122
- Фосс юрилированные производные II: 44
- Фосфофруктокиназа II: 16 Фототаксис III: 51
- Фрагильные (ломкие) участки хромосом I: 51
- Фридрейха атаксия II: 373 Фруктозофосфат II: 15-16
- Фруктозы I типа непереносимость, тирозинемия II: 375
- неусвоение II: 14
- ФСГ (FSH) образование II: 66
- уровень I: 279 Фукозидоз II: 155
- Фумаратгидратаза II: 134
- Хантера болезнь II: 63
- корректирующий фактор II: 34
- синдром II: 33
- Харди-Вайнберга закон I: 28, 175; II: 54, 341, 367
- для генов, сцепленных с полом II: 279
- мутации II: 161
- ожидаемые частоты II: 367; III: 186
- равновесие, значение I: 178
- соотношение I: 178, 215, 263; II: 341; III: 73 X-дозовая компенсация I: 109
- Хейнца тельца II: 82

- Xenopus*, геном I: 142 Xg II: 282
- группа крови II: 150, 167 сцепление III: 241
 - кластер I: 104
 - система I: 107 Хиазма I: 54 Хиазм частота I: 198
 - число I: 58 Хи-квадрат тест I: 183
- Химически индуцированные изменения ДНК II: 263
- мутации II: 260, 272
- Химические мутагены II: 261, 264, 268, 271
- избирательная атака определенных оснований III: 166
 - индукция рака II: 207
 - увеличение частоты мутаций III: 175
- Химический мутагенез, молекулярные механизмы II: 263
- состав II: 275
- Х-инактивация I: 104; II: 58, 109; III: 14
- генетические различия в паттернах I: 107
 - материнский и отцовский генотип II: 128
- Хиппеля-Линдау синдром, частота мутаций II: 162, 166
- Хиросима, Нагасаки, жертвы атомной бомбардировки II: 244
- Хлорофилл, перенос ДНК III: 171
- Х-лучи II: 224
- Ходжкина болезнь I: 269
- атаксия II: 200
- Холдейна косвенный метод II: 312
- Холенэргические синапсы III: 121 Холера II: 310, 328
- и группа крови O II: 332
 - токсикогенная II: 333 Холестерин общий I: 301
 - возрастание концентрации II: 122
 - метаболизм в клетке II: 123
 - повышение I: 304
 - уровень I: 303
 - в сыворотке III: 202
 - популяции Японии II: 119
- Холестеринацилтрансфераза (ACAT) II: 122-123
- Холецистит и желчнокаменная болезнь I: 265
- Холинэстераза (сывороточная)-! II: 283
- Хомячок китайский II: 264, 267
- мутации II: 230 Хондродистрофия II: 142
- Хореоатетоз, пигментная ксеродерма II: 204
- Хорея Гентингтона I: 171
- доля новых мутаций II: 257
 - патогенез II: 120
 - пренатальная диагностика III: 145
 - ДНК-маркер III: 172
 - прогноз III: 152
 - распространенность II: 256-257 Хориона ворсинок биопсия I: 32, 148; II: 99
 - эпителия взятие пробы III: 153
- Хорионический гонадотропин, клетки II: 138
- Хошимото тиреоидит I 269; II: 155 Хроматид разделение I: 57
- разрыв I: 72
 - точки I: 74 Хроматида I: 119
- Хроматидные обмены, анемия Фанкони II: 198
- разрывы, анемия Фанкони II: 198
- Хроматиды гомологичные I: 228 Хроматин I: 51
- нить I: 118
 - структура I: 114
 - стабилизация I: 117
 - фибрилла I: 119
 - химический состав I: 118 Хроматографии метод, анализ белков II: 71 Хромонема I: 119
- Хромосома I: 27, 35
- 1 I: 198, 203, 208, 304
 - 3 I: 208
 - 1, 9, 16 I: 117
 - 5p I: 85 -61: 214, 267
 - 9 I: 82
 - 10 I: 82 -111: 304; II: 75
 - 13, ретинобластома II: 211
 - 16 II: 75
 - 17 I: 130, 201, 208
 - 19 II: 122
 - 20 II: 48
 - 21 I: 71, 199
 - дублированный второй гомолог I: 65
 - 22, разрыв II: 208 бреши II: 261, 264
 - и разрывы I: 71
 - чувствительность II: 200
 - типы I: 73
 - дицентрическая I: 77
 - радиация II: 228
 - добавочная II: 158
 - и генные мутации II: 272
 - исследования I: 98
 - клетки зародышевого пути, вирусы II: 193
 - мейотическая в онтогенезе I: 59
 - митотическая I: 36 произвольная I: 81
 - убийца III: 96
 - фрагменты I: 85
 - человек, радиационный эффект II: 229
 - эволюция III: 7, 17
 - скорость III: 14
 - электронная микроскопия I: 53 Хромосом воссоединение II: 263
 - гомологичных конъюгация I: 73
 - диакинез в мейозе у мужчин I: 56
 - дифференциальное окрашивание I: 43 J-сегменты II: 105
 - Q-сегменты I: 43
 - терминальные III: 12
 - R-сегменты I: 119
 - идентификация I: 27, 202
 - измерения I: 51
 - 13 I: 199
 - исследования I: 13
 - морфологические маркеры I: 198
 - нерасхождение I: 62, 71
 - нестабильность I: 15, 40

- молекулярный механизм II: 201, 205
- рак II: 200
- синдромы II: 198
- перестройки I: 73, 208
- в ходе эволюции III: 13
- поврежденных судьба I: 72
- полиморфизм III: 11
- препаративное разделение I: 131
- утрата I: 200
- радиация II: 239
- число в клетках человека I: 35 Хромосомные
абберрации I: 13-16, 32, 79, 131, 141;
II: 261, 267, 270, 297
- в соматических клетках, жертвы атомной
бомбардировки II: 244, 247
- генотипа и фенотипа соотношение II: 133
- изучение на уровне клеток II: 135-136
- индуцированные облучением II: 245
- и поведение III: 102
- и психические расстройства III: 90
- культуры лимфоцитов II: 249
- отбор III: 175
- радиация II: 227
- синдромы II: 5, 133
- трисомия 21 II: 135
- частота I: 111
- численные и структурные I: 169
- аномалии I: 13, 249, II: 264
- радиация II: 228
- ДНК I: 119
- библиотека I: 132
- конденсация I: 119
- сегментация I: 120
- структура I: 78, 119
- дифференцировка II: 128
- модель I: 120
- теория I: 35
- Хромосомно-специфическая библиотека I: 127
- Хромосомный дисбаланс I: 95
- синдром ХУУ III: 96 Хромосомы гигантские
I: 191
- у некоторых двукрылых I: 192
- дицентрические I: 74
- анемия Фанкони II: 198
- радиация II: 249-250
- кольцевой судьба I: 74
- метафазной структура I: 120
- отдельной утрата I: 62
- Хроническая эмфизема легких I: 274, 297, 300
- Хронические бронхиты I: 274; II: 55
- инфекции II: 328 Хронический гемолиз II: 28
- грануломатоз I: 106, 266 Хроническое
воспаление легких I: 293 Хрусталика
деформация II: 13 X-специфичные фрагменты I:
135 X-сцепленная красно-зеленая цветовая
слепота
III: 34
- мышечная дистрофия Дюшенна II: 55
- недостаточность фермента HPRT II: 46
при подагре I: 294
- пятнистая хондродисплазия I: 166
- рецессивная мышечная дистрофия Дюшенна I:
184
- гемофилия AI: 163
- умственная неполноценность III: 109
- отсталость I: 22, 257; III: 66 ДНК-
маркеры III: 149
- пренатальная диагностика III: 145
- распространенность II: 256-258
- X-сцепленное доминантное наследование I: 164,
166
- наследование I: 166, 209; II: 23
- тестикулярная феминизация II: 140
- рецессивное наследование I: 236 X-
сцепленные аномалии цветового зрения I: 209
- болезни, распространенность II: 54, 56, 256, 276
- риск III: 159
- генетические маркеры II: 235
- гены I: 176, 203; III: 69
- свойства I: 226
- доминантные мутации, радиация II: 244-246
- летали I: 169
- летальные болезни I: 206
- мышечные дистрофии I: 186
- гемизиготная летальная форма I: 186
- детская или тяжелая форма (Дюшенна) I:
186
- доброкачественная форма с ранними
уплотнениями I: 186
- поздняя форма (Хэйка-Лаудана) I: 186
- юношеская или доброкачественная форма
(Беккера-Кинера) I: 186
- рецессивные заболевания, гетерозиготы, риск
III: 235
- летали, радиация II: 245-246
- структурные мутации II: 26 X-сцепленный
глазной альбинизм I: 105
- ихтиоз I: 204
- локус I: 266
- рахит, устойчивый к витамину D I: 165; II: 28
- рецессивный тип наследования I: 162
- стеноз лимфатического протока II: 256
- фермент G6PD I: 199 X/21 транслокация I:
108 X-транслокация несбалансированные I: 108
- X-хроматин I: 38, 99, 103, 107, 108
- образование Г. 107
- природа I: 103
- тельце I: 108
- X-хромосома I: 36, 48, 86, 140, 151, 193, 203, 204,
226; III: 14
- абберрации III: 92
- аномальная I: 108
- ген, контролирующий инактивацию I: 107
- инактивация в сперматогенезе I: 110
- клональные культуры II: 128
- ломкая (фрагильная) I: 204
- млекопитающих II: 140
- мутантная I: 105
- частота II: 162, 167; III: 175
- мыши и человека III: 14
- транслокации I: 96, 109
- человека I: 226
- карта I: 193
- X-хромосомная конституция I: ПО X-
хромосомные анеуплоидии I: 98, 100; II: 276 X-
хромосомы инактивация, примеры I: 106

- XO I: 40, 98, 99; III: 95
 - девочки III: 101
 - женские плоды II: 276
 - и XX мыши II: 235
 - кариотип I: 101, 113
 - новорожденные II: 144
 - ооциты I: 107
 - пациенты, тип Xg II: 150
 - у дрозофилы I: 97
 - у мыши I: 98 *XOPOI* мозаики I: 101 XO
 зиготы I: 102, 113
 — абортированные II: 252 Xq-делеции I: 109
 46, XX I: 79
 - у мужчин I: 103 XX ооциты I: 107
 XXX I: 98, 101, 105; II: 144, 252; III: 92, 95, 101, 132
 - кариотип III: 96
 - трисомия II: 276 XXXX I: 101 XXXXX I: 101
 XXX/XX мозаики I: 101 XXXX, XXXXX III: 92
 XXXXY, XXXY I: 101; II: 150; III: 92
 45, XX/46, XY мозаики I: 103
 XXY I: 38, 40, 97-98, 101; II: 144, 252; III: 92, 95, 99
 69, XXY I: 67
 XYY I: 40, 101; II: 144; III: 92, 95, 97, 101
 - больные III: 101
 - в популяции взрослых мужчин III: 96
 - возраст отца II: 150
 - кариотип III: 132, 139
 - мозаики II: 144
 - синдром III: 96 XXY/XX мозаики I: 101
 XXY/XY мозаики I: 101 XYY I: 101; II: 150; III:
 92, 96 X, mv Y II: 144
 XY III: 93
 46, XY I: 79
 46, XY, lq + I: 79
 47, XY, +21 I: 79
 X- и Y-хромосомы I: 132, 148
 47, XY, + G I: 79
 X-Y-тип хромосомного определения пола I: 97
 XXY кариотип I: 98
 - и XXX, эффект возраста матери II: 149
 - Клайнфельтера синдром II: 276; III: 132
 варианты III: 92
 - мозаики II: 144
 - мыши II: 236
 Хурлера синдром II: 32, 33, 38
 - мукополисахаридоз II: 63
 - тип I II: 30
- Цветовая слепота I: 193; II: 167
 — вариант Г. 167
 — гены в X-хромосоме I: 208
 — красно-зеленого типа I: 106, 143
 — неспособность различать красный и зеленый
 цвета III: 34, 127
 Цезия хлористого градиент плотности I: 116
 Целианическая болезнь II: 118
- Центриоли I: 42
 Центрическое слияние (робертсоновская
 транслокация) I: 81, 86; III: 10, 13 Центромера
 I: 73 Центромерные районы I: 42
 Центромерный индекс I: 45 Цепи легкие I: 130
 — генетический полиморфизм II: 103
 - элонгация II: 187 Цепь, альфа- II: 72
 - бета- I: 122; II: 72
 — синтез II: 73
 - гамма- I: 122; II: 72-73, 135
 - дельта- I: 122
 - эпсилон- II: 72-74, 135 Цереброваскулярный
 атеросклероз I: 301
 — нарушения I: 305
 Цероидлипофусциноз ранний детский II: 375
 Церулоплазмин I: 17; II: 282 Циклогидролазы
 недостаточность II: 43 Циклофосфамид II: 265
 Цирроз печени II: 10
 — детская форма I: 274 Цмс-положение I: 148
 - и *транс* I: 192 Цистатионин-синтаза II: 13, 65
 - недостаточность II: 44 Цистатионинурия II:
 44 Цистеин II: 65 Цистиноз II: 375; III: 155
 Цистинурия I: 26, 179; II: 6-7, 67, 360 Дис-
 тракс-эффект I: 148, 206, 212
 Цистоаденокарцинома яичника II: 210 Цистрон
 I: 207, 148
 - гомологичный I: 229 Цитогенетика I: 32, 288
 - клиническая I: 16
 - медицинская I: 14, 28
 - общая I: 16
 - развитие I: 27
 - человека I: 17, 27, 35
 — статистическая обработка данных II: 157
 - экстраполяция на условия *in vivo* II: 268
 Цитогенетическая диагностика I: 17
 — классическими методами I: 148
 — медицинская генетика III: 172
 Цитоплазматический 88-рецептор II: 140
 Цитостатики II: 265
 - лечение II: 271
 - препараты II: 265, 271 Цитофлуорометрия I:
 131, 122 Цитохром *B_L*: 146
 -c1: 146
 — оксидазы субъединицы I, II и III I: 146
 Цитохромов системы II: 68 Цитруллинемия II:
 194; III: 155
 - мутации II: 194 Цыпленок Г. 138
- Частота аномалий I: 280
 - всех (или только новых) случаев I: 188
 - кровнородственных браков I: 178
 - кроссоверов I: 223
 - многоплодия I: 277

- пораженных детей от браков двоюродных сибсов I: 254
- ретинобластомы II: 298
- рецессивных заболеваний II: 349
- рождений ДЗ I: 277
- многоплодных I: 277, 280
- ФКУ II: 292
- Частотно-зависимый отбор I: 225; II: 305-306
- Частые боли в кишечнике и скелетных мышцах I: 70 Человек
- будущее рас III: 44
- генетика, как фундаментальная и прикладная наука I: 10
- заболевания, связанные с дефектом метаболизма II: 10
- картирование генома I: 139
- культура лимфоцитов II: 269
- локусы гамма-, дельта- и бета-глобинов I: 207
- описание кариотипа I: 79
- поведение I: 248
- генетика III: 30, 48, 60
- измерение III: 60
- развитие Г. 247
- развитие генетики I: 20
- специальные разделы генетики I: 17
- трофобласт I: 104
- уродства скелета I: 257
- *Homo erectus* III: 5
- *sapiens* II: 285; III: 6, 35
- хромосома 1 I: 203
- хромосома XI: HO
- этология III: 30
- Человекообразные обезьяны III: 172
- Человеческий гемоглобин II: 72
- мозг III: 106 Череп объем III: 6 «Черный ящик» I: 255, 298
- вскрытие I: 260
- гипотеза I: 247 Четвертичная структура II: 72 Чикагская конференция (1966) I: 81
- Численные аномалии половых хромосом I: 68
- аутосом I: 62, 68 Число субсегментов I: 119
- рецессивных генов на индивид II: 359
- рождений ДЗ близнецов I: 279
- сперматогониальных стволовых клеток I: 180
- существующих популяций и известных наследственных признаков II: 278
- Членовредительство III: 107 Чувствительность к клейковине II: 118 «Чувствительный» период II: 270 Чума II: 310, 328
- и группа крови O II: 333
- Шавантов племя II: 28, 32 Швейцарские новобранцы I: 289 Шизоид III: 129 Шизоидная психопатия I: 189 Шизофреноподобные психозы III: 108, 123 Шизофреников дети I: 189
- родственники III: 129 Шизофреническая реакция III: 131
- Шизофренические психозы III: 130 Шизофрения I: 187; II: 44, 64, 115, 310; III: 131
- биологические гипотезы III: 130
- близнецовые и семейные исследования III: 128
- пары, воспитывавшиеся раздельно III: 128
- исследования III: 125
- величины эмпирического риска III: 129
- гипотеза предрасположенности к стрессу III: 130
- нейромедиатор III: 121
- с поздним возрастом начала II: 53
- у лиц, воспитывавшихся приемными родителями III: 129
- факторы среды III: 128
- функциональные механизмы мозга III: 133
- частота II: 115 Шимпанзе III: 7, 11, 27, 47
- кариотип III: 9
- карликовый (*Panpaniscus*) III: 7
- Широкораспространенные врожденные пороки I: 297
- заболевания I: 12, 17, 32, 297; II: 310
- средний возраст II: 276
- устойчивость I: 32
- частота II: 256
- психические заболевания I: 297
- Широкораспространенный фенотип по полиморфным системам II: 284
- Щитовидная железа III: 107
- ЭВМ II: 295
- Эволюционисты-генетики II: 192
- Эволюционная генетика II: 130
- история этих генов I: 226 Эволюционные представления I: 18 Эволюционный процесс I: 208 Эволюция I: 14, 122; II: 142
- белков III: 24
- механизмы III: 7
- молекулярные часы III: 22 и мутации III: 25
- половых хромосом I: 204
- силы, определяющие III: 173
- человека I: 14
- человечества II: 278
- Эймса тест для скринирования канцерогенов II: 268
- Экзоны I: 134
- перетасовка III: 26
- Экзостозы множественные II: 162, 166
- распространенность II: 256
- Экогенетика I: 32, 297; II: 54, 108, 115
- скрининг III: 163
- Экогенетическая проблема II: 56
- Экстравертность III: 82
- Экстраполяция минимальная II: 275
- на человека результатов экспериментов на животных III: 58
- с высоких на низкие дозы II: 269
- Экстрахромосомные, кольцевые ДНК I: 143
- Эксцизионная репарация II: 202
- нарушения II: 135
- Электромагнитные волны II: 223-224

- Электромиограммы, отклонения II: 115
 Электронная микроскопия I: 134
 Электропортация III: 169
 Электрофокусирование II: 233 Электрофорез II: 72
 - в крахмальном геле II: 11, 281
 - двумерный II: 287
 - зональный по Тизелиусу II: 71
 Электрофоретическая подвижность II: 20
 Электрофоретические варианты III: 23
 — белков, аутосомно-рецессивные заболевания II: 247
 ---- G6PD II: 27
 Электроэнцефалограмма (ЭЭГ) I: 235; III: 112, 132
 - альфа-частота III: 112
 - батарея III: 113
 - генетика III: 111
 - десинхронизация III: 113
 - «диффузные» бета-волны I: 253
 - индивидуальные различия I: 236
 - исследования III: 112
 — на близнецах III: 112
 — у мужчин с генотипом ХУУ III: 100
 - межиндивидуальная изменчивость III: 134
 - наследственные вариации, влияние на личность III: 114
 - низкая амплитуда I: 236; III: 112-115
 - отклонение от нормы II: 54; III: 95, 112
 - покоя III: 112
 - потенциалы, отклонения, вызванные слуховыми стимулами III: 132
 — усредненные вызванные III: 114
 - созревание III: 112
 Элерса-Данлоса синдром I: 157
 — тип VI II: 7
 — частота II: 256
 Элиминация некоторых типов половых клеток I: 73
 - дефектных зигот I: 111
 - гомозигот II: 299
 Эллиптоцитоз I: 195, 197
 Эллиса-Ван-Клевельда синдром II: 373
 Эмбдена-Мейергофа путь II: 15
 Эмбриональная грыжа III: 157
 Эмбриональный гемоглобин I: 134
 - период I: 60
 — индуцированные мутации II: 235
 Эмбриональное развитие I: 34, 92, ИЗ, 222; III: 27, 51, 91, 103
 — генетика II: 126
 — действие генов II: 131
 — поздние стадии II: 129
 Эмоциональная лабильность III: 108
 - реактивность у крыс III: 56
 - реакции III: 113
 - проблема межрасовых гибридов III: 45
 Эмпирическое определение вероятности передачи I: 28, 187
 Эмпирический риск, величины III: 67
 - изучение I: 188
 - оценки III: 61 психозы III: 124
 - расчет III: 67
 Эмфизема хроническая I: 272
 Эндогенные психозы III: 116
 Эндокринная неоплазия, множественная II: 214
 - регуляция, нарушение II: 61
 - система III: 58
 — болезни I: 226
 Эндокринные отклонения III: 91
 - расстройства III: 107
 Эндорфин II: 41
 Эндоскопия плода III: 153
 Энкефалины II: 41
 Эозинофилия I: 265
 Эпидемиология III: 102
 - генетическая I: 31
 - генетических заболеваний I: 18; II: 278
 Эпидермолиз буллезный I: 157; II: 7
 — биопсия III: 153
 Эпилепсия I: 13, 187; III: 116, 212
 Эпилептические припадки II: 28
 - нейромедиатор III: 29
 Эписомы I: 141
 Эпистаз Г. 107, 243
 Эпителиома кистозно-аденоидная I: 157, 158
 Эпоксидгидролазы недостаточность II: 112
 Эритробластоз, отбор II: 304 Эритропоэтин II: 83
 Эритроцитов ферменты II: 15
 Эритроцитоз II: 83
 Эстераза-D II: 283
 - ретинобластома II: 211
 Эстрадиол II: 139
 Этанол II: 113
 - нарушения плода II: 129
 Этиленмин И: 266
 Этилениминовые соединения II: 261
 Этилнитрозомочевина II: 266
 Эукариоты I: 122
 - ДНК I: 143
 Эухроматин Г. 121
 Эухроматические районы I: 120
 Эффект основателя II: 372
 - положения I: 96
 Эффективные оценки I: 185
 Эффекты аутокроссинга III: 44
 Юношеская амавротическая идиотия III: 109
 - форма сахарного диабета I: 268
 Юношеский ревматоидный артрит I: 269
 Ядерная бомба, испытание II: 242
 - катастрофа III: 173
 - мембрана I: 42, 58, 59
 - технология II: 243
 - энергия, радиация II: 229
 Ядрышко I: 42; II: 154
 Язва двенадцатиперстной кишки и желудка I: 264-265
 Язвенная болезнь I: 257, 265
 Янга-Гельмгольца теория I: 209
 Яномама III: 28, 32
 - община III: 34
 Янчуаньский округ, Китай, высокорadioактивные районы II: 249

Оглавление

7. Эволюция человека.....	5
7.1. Данные палеоантропологии	5
7.2. Генетические механизмы эволюции видов человека	7
7.2.1. Хромосомная эволюция и видообразование	7
7.2.2. Сравнение сателлитных ДНК разных видов высших приматов	15
7.2.3. Эволюция белков	17
7.2.4. Полиморфизм длины рестрикционных фрагментов и эволюция	27
7.2.5. Поведение.....	27
7.2.6. Изучение ныне существующих первобытных популяций.....	31
7.3. Генетические различия между группами современных людей.....	35
7.3.1. Расы.....	35
7.3.2. Будущее рас человека: смешение рас	44
8. Генетика и поведение человека . .	47
8.1. Моделирование на животных . . .	48
8.1.1. Исследования на насекомых . . .	49
8.1.2. Эксперименты по генетике поведения мышей	53
8.2. Генетика поведения человека . . .	60
8.2.1. Исследования с помощью классических феноменологических методов . . .	61
8.2.2. Хромосомные aberrации и психические расстройства	90
8.2.3. Новые подходы, предложенные для исследования генетики поведения человека	103
8.2.4. Различия в IQ и достижениях между этническими группами	135
9. Практические аспекты генетики человека и биологическое будущее человечества	142
9.1. Применения генетики человека . . .	142
9.1.1. Генетическое консультирование . .	142
9.1.2. Генетический скрининг	159

9.2. Манипуляции генами.....	163
9.3. Биологическое будущее человечества .	173

Приложение 1

Методы подсчета генных частот	181

Приложение 2

Анализ сегрегации распространенных признаков: отсутствие смещений вследствие регистрации, доминирование	185

Приложение 3

Формулы и таблицы для коррекции регистрационных смещений, а также для тестирования и оценки сегрегационных отношений. Другие статистические проблемы и вычислительный пример	188
Проблемы, связанные с тестированием статистических гипотез	192
Практический пример сегрегационного анализа с использованием большой выборки: полная глухонмота	194

Приложение 4

Мультифакториальное наследование и главные гены.....	202

Приложение 5

Диагностика зиготности.....	213

Приложение 6

Вычисление коэффициента наследуемости по близнецовым данным	222

Приложение 7

Метод путевых коэффициентов 228

Приложение 8

Медико-генетическое консультирование:
использование условных вероятностей . . . 232

Приложение 9

Примеры расчета сцепления..... 241

Литература 248

Литература к введению и главе 1 253
Литература к главе 2..... 255
Литература к главе 3 и к приложениям 1,
2, 3, 4, 5, 6, 7, 9 262
Литература к главе 4 275
Литература к главе 5..... 288
Литература к главе 6..... 298
Литература к главе 7..... 304
Литература к главе 8..... 306
Литература к главе 9 и приложению 8 . . . 314

Предметный указатель 320

УЧЕБНОЕ ИЗДАНИЕ

Фридрих Фогель,

Арно Мотульски

ГЕНЕТИКА ЧЕЛОВЕКА

В 3-х томах

Том 3

Заведующий редакцией

чл.-корр. АН СССР Т. М. Турпаев

Зам. зав. редакцией М. Д. Гроздова

Старший научный редактор М. Р. Погосбекова

Мл. редактор О. В. Шагинян

Художник В. Е. Карпов

Художественные редакторы А. Я. Мусин,

Л. М. Аленичева

Технический редактор М. А. Страшнова

Корректор Н. А. Мистрюкова

ИБ № 6775

Сдано в набор 16.06.89. Подписано к печати 18.04.90. Формат 70 x 100^{*/16}. Бумага офсетная № 1. Печать офсетная. Гарнитура тайме. Объем 11,50 бум. л. Усл.печ.л. 29,90. Усл.кр.-отт. 53,95. Уч.-изд.л. 42,14. Изд. № 4/5979. Тираж 38 000 экз. Зак. 786. Цена 3 р. 40 к.

Издательство «Мир»

В/О «Совэкспорткнига» Государственного комитета

СССР по печати.

129820, ГСП, Москва, 1-й Рижский пер. 2.

Можайский полиграфкомбинат В/О «Совэкспорткнига» Государственного комитета СССР по печати. 143200, г. Можайск, ул. Мира, 93.

ЭЛЕКТРОННОЕ ОГЛАВЛЕНИЕ

7. Эволюция человека.....	5
7.1. Данные палеоантропологии.....	5
7.2. Генетические механизмы эволюция видов человека.....	7
7.2.1. Хромосомная эволюция и видообразование.....	7
7.2.2. Сравнение сателлитных ДНК разных видов высших приматов.....	15
7.2.3 Эволюция белков [1988].....	17
7.2.4. Полиморфизм длины рестрикционных фрагментов и эволюция.....	27
7.2.5. Поведение.....	27
7.2.6. Изучение ныне существующих первобытных популяций.....	31
7.3. Генетические различия между группами современных людей.....	35
7.3.1. Расы.....	35
7.3.2. Будущее рас человека: смешение рас.....	44
8. Генетика и поведение человека.....	47
8.1. Моделирование на животных.....	48
8.1.1. Исследования на насекомых.....	49
8.1.2. Эксперименты по генетике поведения мышей.....	53
8.2. Генетика поведения человека.....	60
8.2.1. Исследования с помощью классических фенетических методов.....	61
8.2.1.1. Переоценка классических методов (см. также гл. 3).....	61
8.2.1.2. Задержка умственного развития и умственная отсталость.....	63
8.2.1.3. Интеллектуальная деятельность на нормальном и высшем уровнях.....	69
8.2.1.4. Специальные познавательные способности и личность.....	82
8.2.1.5. «Аномальное» и социально девиантное поведение.....	86
8.2.2. Хромосомные aberrации и психические расстройства.....	90
8.2.2.1. Аутосомные aberrации.....	91
8.2.2.2. Aberrации X-хромосомы.....	92
8.2.2.3. Синдром ХУУ.....	96
8.2.3. Новые подходы, предложенные для исследования генетики поведения человека.....	103
8.2.3.1. Генетическая изменчивость, которая может влиять на поведение человека.....	103
8.2.3.2. Генетическая изменчивость вне мозга, влияющая на поведение человека.....	106
8.2.3.3. Действие гормонов.....	109
8.2.3.4. Физиология мозга: генетика ЭЭГ.....	111
8.2.3.5. Генетика алкоголизма.....	116
8.2.3.6. Физиология мозга: генетическая изменчивость нейромедиаторов.....	120
8.2.3.7. Аффективные расстройства и шизофрения.....	124
8.2.4. Различия в IQ и достижениях между этническими группами.....	135
9. Практические аспекты генетики человека и биологическое будущее человечества.....	142
9.1. Применения генетики человека.....	142
9.1.1. Генетическое консультирование [71; 90; 101; 129; 136; 149; 205; 2258; 2293; 2323а; 2351].....	142
9.1.2. Генетический скрининг [2256; 2344; 2350].....	159
9.2. Манипуляции генами.....	163
9.3. Биологическое будущее человечества.....	173
Приложение 1.....	181
Методы подсчета генных частот.....	181
Приложение 2.....	185
Анализ сегрегации распространенных признаков: отсутствие смещений вследствие регистрации, доминирование [876; 877].....	185
Приложение 3.....	188
Формулы и таблицы для коррекции регистрационных смещений, а также для тестирования и оценки сегрегационных отношений. Другие статистические проблемы и вычислительный пример.....	188
Приложение 4.....	202
Мультифакториальное наследование и главные гены.....	202
Приложение 5.....	213
Диагностика зиготности.....	213
Приложение 6.....	222
Вычисление коэффициента наследуемости по близнецовым данным.....	222

Примеры расчета сцепления	241
Литература.....	248
Литература к введению и главе 1.....	253
Литература к главе 2	255
Литература к главе 3 и к приложениям 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9.....	262
Литература к главе 4	275
Литература к главе 5	288
Литература к главе 6	298
Литература к главе 7	304
Литература к главе 8	306
Литература к главе 9 и приложению 8.....	314
Предметный указатель ¹⁾	320
Оглавление.....	365
ЭЛЕКТРОННОЕ ОГЛАВЛЕНИЕ	368

[НАЗАД К ЭЛЕКТРОННОМУ
ОГЛАВЛЕНИЮ](#)