

Прологомены к медицинской патогенетике*

Пузырёв В.П.

Prolegomena to the medical pathogenetics

Puzyryov V.P.

НИИ медицинской генетики СО РАМН, г. Томск

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Пузырёв В.П.

Лекция адресована преподавателям-клиницистам, излагающим студентам-медикам вопросы генетических механизмов развития болезней человека (медицинская патогенетика). Рассматриваются эпистемологические и дидактические аспекты трактовки понятия «геном человека», принципов клинической генетики Давиденкова—Мак-Кьюсика, классификации наследственных болезней человека, а также проблемы приложения новых генетических знаний в клинической медицине (трансляционная медицина).

Ключевые слова: патогенетика, геном, принципы клинической генетики, трансляционная медицина.

The lecture is addressed to clinicians who state for medical students the problems of genetic mechanisms of human diseases (medical pathogenetics). Epistemological and didactic aspects of interpretation of the «human genome» concept are considered, as well as Davidenkov—McKusick principles of clinical genetics, classification of hereditary human diseases, and problems of application of new genetic knowledge to medicine (translational medicine).

Key words: pathogenetics, genome, clinical genetics principles, translational medicine.

УДК 575:616-056.7:001.1

Введение

Термин «пролегомены» обозначает разъясняющее введение в ту или иную область знаний, имеющее целью путем связных рассуждений сформулировать исходное понимание изучаемого предмета. Предложенный в 1783 г. И. Кантом в работе «Прологомены ко всякой будущей метафизике, могущей появиться как наука» [7] сегодня этот термин трактуется более широко. Строго кантовское определение включает два нюанса. Прежде всего, замечает он в первом предложении трактата: «Эти пролегомены предназначены не для учеников, а для будущих учителей, да и последним они должны служить руководством не для преподавания уже существующей науки, а для создания самой этой науки». Другая особенность кантовской трактовки термина: пролегомены — это «руководство к определению философского знания».

В отношении медицинской генетики, как ни для какой-либо иной области медико-биологической науки,



Иммануил Кант (1724—1804)

более всего подходит кантовское определение термина. Во-первых, генетика — молодая наука, возраст ее чуть больше века, а темпы развития таковы, что рождаются совершенно новые области знания, и уж точно

* Лекция подготовлена на основе материалов доклада В.П. Пузырёва «Медицинская патогенетика: дидактические аспекты» на конференции «Генетика — медицине» (г. Москва, 16 декабря 2009 г.).

для многих клиницистов они являются абсолютно новыми. Во-вторых, лекция предназначена не для учеников, а для преподавателей. И не только медицинской генетики, но и других клинических и теоретических дисциплин в медицинских вузах. Именно преподаватель стоит перед проблемой «эпистемологической капитуляции» в условиях ошеломляющего роста объема генетической информации: есть столько всего, что преподаватель *мог бы сказать*, но приходится согласиться лишь на то, что он *обязан сказать* [18]. Основываясь на 40-летнем опыте преподавания медицинской генетики студентам-медикам, врачам и преподавателям медицинских вузов, можно утверждать, что такие обязательные разъяснения необходимы сегодня, особенно в условиях постоянного дефицита времени, к следующим темам: медицинская патогенетика, классификация наследственных болезней, взаимоотношения «геном — фенотип», принципы клинической генетики, проблема клинического приложения новых генетических знаний и технологий (трансляционная медицина). Этому и посвящена данная лекция.

Наконец, кантовское обозначение назначения термина «пролегомены» как руководства к определению природы философского знания оставим без комментариев. Впрочем, есть одна тема, которая требует непременно рассмотрения и анализа с позиций новых генетических и философских парадигм — что такое «здоровый образ жизни»? В отечестве нашем мы расправились с «западным образом жизни», не сумели сформировать «советский образ жизни» и бесплодно бьемся за «здоровый образ жизни», идя по заложенному пути борьбы с «вредными» привычками. Но это отдельная тема.

Медицинская патогенетика

Термин «патогенетика» (pathogenetics) широко употребляется в медицинской науке, главным образом в зарубежной. Он означает изучение наследственных механизмов развития патологических признаков, исследование путей превращения аномального генома в фенотип болезни [24]. Если объектом исследования является генетика болезней животных, то такая область исследований называется ветеринарной патогенетикой [3], человека — медицинской патогенетикой. В отношении другого биологического объекта — растений, продолжая данную логическую линию, предло-

жен термин «фитопатогенетика» [10], и ближе всего к этой области исследований стоят труды создателя одного из разделов фитопатологии — Н.И. Вавилова, которого П.М. Жуковский назвал «творцом генетического иммунитета» [6]. Следовательно, патогенетика — раздел общей патологии, изучающей роль наследственных факторов и генетических механизмов развития болезней человека (медицинская патогенетика), животных (ветеринарная патогенетика) и растений (фитопатогенетика), т.е. в узком (генетическом) смысле слова «патогенез». Медицинская патогенетика — это краткое обозначение «генетического» патогенеза болезней человека, генетических основ детерминант как собственно наследственной патологии, так и заболеваний, в основе которых лежит наследственное предрасположение.

Истоки патогенетики как раздела общей патологии просматриваются в эмбриологии и «физиологии развития» 1930-х гг., когда Р. Гольдшмидт обобщил результаты своих 20-летних экспериментов по изучению генетического контроля индивидуального развития в книге «Физиологическая генетика» [15]. В этой работе уточняется и развивается понятие «феногенетика», предложенное ранее профессором зоологии В. Геккером, под которым последний понимал процесс образования и развития морфологических и физиологических признаков, «путь от гена до признака», путь, очерчиваемый такими параметрами, как время, место и скорость (степень выраженности метаболических реакций) [17].



Рихард Гольдшмидт (1876—1950)

К.Б. Соколова в своем очерке по истории феногенетики в первой половине XX в. еще четче сближает

эти концептуальные размышления с патофизиологией: «В центре внимания Гольдшмидта находится ген, его функция, механизм действия. Раскрыть природу действия гена в индивидуальном развитии Гольдшмидт пытался с помощью изучения действия мутантных генов, вызывающих отклонения в развитии организма (или его структур) от нормального пути, приводящих к патологии развития. Точнее, видимо, назвать это направление патофизиологической генетикой» [12]. И совсем уже звучит по-современному — «патогенетика и функциональная геномика» [25]. Но если быть еще более точным, заметим, что с обоснования Гольдшмидтом понятия «фенокопии», когда стало осознаваться, что сходный фенотип может быть следствием разных причин — генетических и негенетических, началась патофизиологическая генетика (патогенетика). Гольдшмидтовский взгляд на развитие признаков стал к 1935 г. основой развития патогенетики и ее включенности в общую патологию и клиническую медицину.

Уместно вспомнить, что когда известный отечественный медицинский генетик С.Г. Левит, возвратясь после годовой стажировки в Техасскую генетическую лабораторию Г. Мёллера, будущего лауреата Нобелевской премии, став заведующим кафедрой патологической физиологии 2-го Московского медицинского института в 1932 г., начал преподавание общепатологической медицинской генетики, это вызвало негативную реакцию отечественных патофизиологов, и был подготовлен официальный отзыв, в котором отмечалось, что «всякие попытки навязать патологической физиологии медицинскую генетику... несомненно, должны считаться реакционными» [1].



Соломон Григорьевич Левит (1894—1938)

Сейчас другие времена... Медицинская патогенетика стала имплицитной темой рассмотрения сложно-

го патогенеза всех болезней человека. Общая схема изложения соответствующего материала по отдельным формам патологии должна включать весь путь от генома до феноменологии болезней на всех уровнях организации индивидуума, взаимодействующего с окружающей средой и развивающегося в конкретном семейно-популяционном паттерне (рис. 1). Слушателям (медикам, настоящим и будущим) важно обоснованно показать полезность знаний по этим вопросам для профилактики, диагностики и лечения болезней, так как сегодня формируется «новая философия медицины», концепция четырех «П» в медицине: предиктивная (predictive medicine, предсказательная), персонализированная (personalized medicine, индивидуализированная), предупредительная (preventive medicine, упреждающая, профилактическая) и партнерская (participatory medicine, обозначающая участие врачей, пациентов и общества в сохранении и развитии здоровья), в рамках которой по каждой компоненте медицины обсуждаются генетические аспекты.

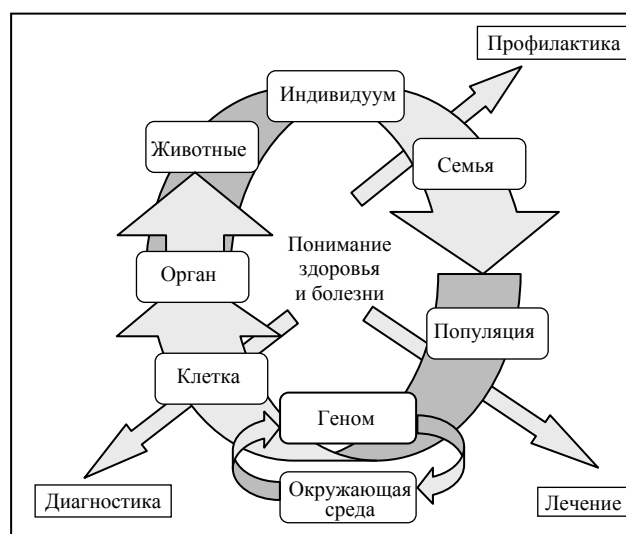


Рис. 1. Континуум медико-биологических исследований (по G.K. Radde, J. Viney, 2004)

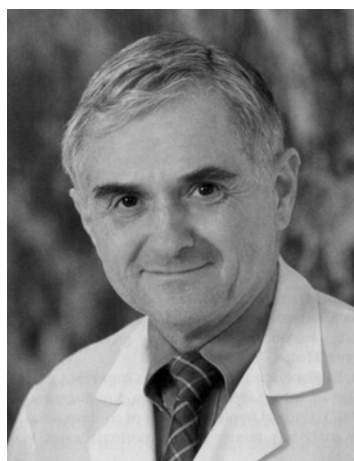
Геном человека

Предложенный в 1920 г. немецким биологом, профессором ботаники Гамбургского университета директором университетского института ботаники Г. Винклером термин «геном» для гаплоидного набора хромосом в ядрах клеток стал символом целой геномной эры, а медицинская генетика приобрела, по выражению В. Мак-Кьюсика, с окончанием проекта «Ге-

ном человека» свой объект исследования — геном, подобно тому, как у кардиологов им является сердечно-сосудистая, а у невропатологов — нервная система [21]. В 1986 г. появился предложенный Т. Родериком термин «геномика», давший в ту же пору название журналу «Genomics» [21]. Через десяток лет в лекции на ежегодной конференции Американского общества генетики человека А. Бодэ объявил о рождении геномной медицины, которую он определил как «рутинное генотипирование, чаще в форме ДНК-тестов, ради улучшения качества медицинской помощи» [14].



Томас Родерик



Артур Бодэ

Взгляд на геном человека как объект познания медицинской генетики родился из анатомической метафоры. В. Мак-Кьюсик вспоминал, что в 1959 г. известный генетик К. Штерн обмолвился в разговоре с ним, что расположение генов на наших хромосомах явля-

ется важнейшей особенностью нашей анатомии [23]. С тех пор анатомическая и картографическая метафоры часто используются в освещении вопросов картирования генов у человека и составляют «неовезалианскую основу медицины XXI в.» [22].

Обучающимся медикам следует осветить вопросы основных разделов геномики: структурной, функциональной, сравнительной, компьютерной. Однако из дидактических соображений для медиков, как показано на рис. 2, лучше привести синонимы обозначения этих разделов в терминах более понятных для них: анатомия генома человека, патологическая анатомия генома человека, сравнительная и эволюционная анатомия генома человека, наконец, биоинформатика. На рис. 2 представлены также разделы медицины, в которых данные понятия широко используются. Конечно, важно подчеркнуть, что в постгеномную эру, т.е. сегодня, путь от гена к фену активно исследуется и описывается в терминах так называемых ОМных подходов и технологий: транскриптом, протеом, метаболом, интерактом, локализом, фенотипом и т.д.

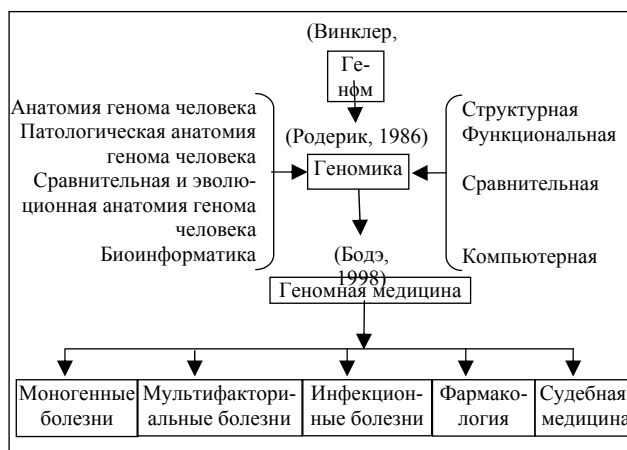


Рис. 2. Геном, геномика и геномная медицина: исторические вехи и структура направлений

Однако безусловная необходимость изложения геномной информации не должна доминировать в генетическом образовании медиков. Но на самом деле ситуация складывается иначе. На это указывает эксперимент, который провел Р. Goodfellow [16], задавший вопрос обучающимся: «Что такое генетика?» Ключевыми словами в ответе на этот вопрос были: «ДНК», «гены», «транскрипция», «полимеразная цепная реакция». Но факт, что генетика существовала до того, как стало известно, что именно ДНК является генетиче-

ским материалом, упускается и кажется неосознаваемым. В действительности генетика — это исследование наследственности, а геномика — всего лишь исследование геномов. Но и сегодня, к сожалению, в преподавании медицинской генетики и в изложении вопросов генетики болезней в клинических дисциплинах преобладает нередко лишь «геномная» информация, сводящаяся к эклектическому перечислению генов подверженности (генов-кандидатов) без должной информации об ограниченности ее клинической ценности. Наблюдается некая «геномная сатурналия» в преподавании медицинской генетики в ущерб устоявшимся положениям и представлений классической генетики как науки о наследственности и изменчивости признаков, так важной клиницистам.



Николай Павлович Бочков

Здесь уместно напомнить об аксиомах генетики человека в медицине, сформулированных Н.П. Бочковым [2]:

- наследственные болезни являются частью общей наследственной изменчивости человека;
- развитие наследственных признаков и болезней есть результат взаимодействия наследственной конституции и внешней среды;
- человечество отягощено огромным грузом патологических мутаций;
- современная медицина обладает большими возможностями в диагностике, лечении и профилактике наследственных болезней;
- генетическая структура современных популяций испытывает большие нагрузки;

— прогресс генетики требует повышенного внимания к вопросам биоэтики.

Генетические аспекты классификации болезней человека

Обсуждение вопросов классификации болезней человека как способа упорядочения накопленного клинического и исследовательского материала по этиологии, патогенезу, патоморфологическому субстрату или клиническому полиморфизму болезней сопровождается до сих пор острыми дискуссиями. Понятно, что систематизировать, распределить известные патологические фенотипы по классам — значит уяснить общие свойства, фиксирующие закономерные связи в пределах таких классов, называемых нозологическими формами (единицами).

Сегодня известно более 30 тыс. нозологических форм патологии человека, классификация которых представляет большую проблему. Классификация, как известно, это традиционно описательный метод упорядочения исследуемого материала. Этому определению соответствуют многочисленные международные классификации болезней как результат более 10 пересмотров специальным комитетом Всемирной организации здравоохранения «перечня классов и групп с номерами входящих в них трехзначных рубрик», широко известных вариантов «Номенклатуры и классификации болезней человека».

Значимость подобного подхода к классификации болезней несомненна, но необходимо иметь в виду, что они выполняют задачи медицинской статистики населения, а также деятельности учреждений здравоохранения. В них практически не обозначено место для генетических болезней. Врожденные и наследственные болезни в соответствии с принятым подходом должны быть втиснуты либо в раздел «Врожденные аномалии (пороки развития)», либо в рубрики разделов, поименованных по названию органов и систем человека. Это обстоятельство, кстати, затрудняет и оценку истинного груза наследственных болезней в популяциях человека, число генетических нозологических форм которых составляет сейчас не менее 4 тыс.

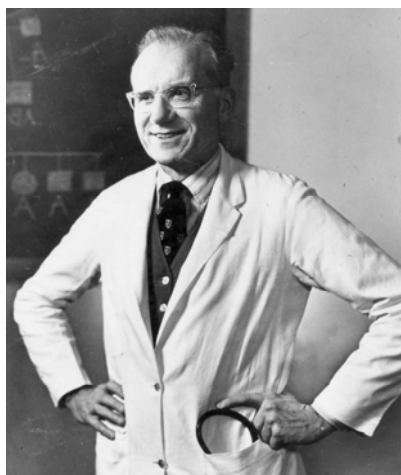
В. Мак-Кьюсик в основу своей классификации наследственных болезней (1988) положил два варианта мутаций — в половых и соматических клетках, тем са-

мым утверждая целесообразность выделения трех форм наследственной патологии: собственно наследственные болезни, которые потенциально могут передаваться

по наследству; генетические болезни соматических клеток, включающие большинство злокачественных опухолей, возможно, значительную часть аутоиммунных нарушений, старение и врожденные аномалии развития; болезни, обусловленные комбинацией мутаций одновременно в соматических и половых клетках [20].

Таблица 1

Генетическая классификация болезней человека (McKusick V.A., 1988):
1. Болезни вследствие мутаций в половых клетках (собственно наследственные болезни): — хромосомные (например, синдром Дауна); — мутации в отдельном гене (см. MIM — Mendelian Inheritance in Man — периодически издающийся и обновляющийся каталог генов человека. Компьютерная версия — http://ncbi.nlm.nih.gov); — мультилокусные (полигенные, мультифакториальные).
2. Болезни вследствие мутаций в соматических клетках (опухоли, некоторые аутоиммунные болезни, старение, некоторые врожденные пороки развития): — хромосомные; — генные; — мультифакториальные.
3. Болезни, представляющие комбинацию половых и соматических клеток (например, семейная ретинобластома)



В.А. Мак-Кьюсик (1921—2008)

Есть варианты классификаций болезней, включающих так называемые новые болезни. В их основе лежат такие феномены, как митохондриальная наследственность, эпигенетика, геномный импринтинг, однопородительская дисомия, экспансия тринуклеотидных повторов. «Нетрадиционная наследственность» —

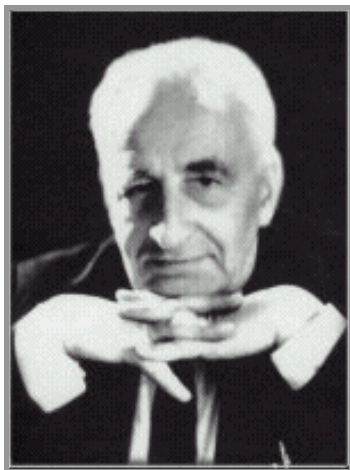
условное название этой области генетики человека и клинической генетики.

Отметим, что даже гены большинства менделирующих заболеваний находятся под контролем генетического фона пораженного индивида и средовых факторов, что позволяет утверждать: все генетические нарушения (болезни) в некотором смысле мультифакториальны. Поэтому классификация наследственных болезней на хромосомные, генные и мультифакториальные справедливо считается свехупрощением [26], хотя надо признать такое деление всех болезней на три группы удобным в дидактическом отношении, особенно на первых этапах процесса «генетизации» клинических знаний. Природа любого генного заболевания может рассматриваться в диапазоне от менделевско-гарроддианских до гальтониано-фишеровских концепций.

М.Д. Голубовский [4] в своих комментариях к эпистолярному диалогу А.А. Любищева и Н.Я. Мандельштам о роли классификации и систематики замечает, что «хорошая система — это событие в науке, концептуальное открытие, новое видение гармонии в хаосе фактов». И напоминает, какую важную роль в познании имели и имеют законы и система Кеплера в астрономии, периодическая система элементов Д.И. Менделеева в химии, система Е.С. Фёдорова в кристаллографии, таблицы Р. Мэрчисона и А. Седжвик в геохронологии от кембрия до четвертичного периода. Современные генетики, окрыленные открытием огромного разнообразия генома человека и других геномов и в то же время озабоченные необходимостью в этом разнообразии увидеть закономерности, свойственные всему живому и отличающие друг от друга живые системы, высказывают потребность в систематике генов и геномов, подобно той, что была осуществлена Д.И. Менделеевым в отношении химических элементов. Но вслед за этим естественным приложением должна следовать классификация и систематика фенодевиатных состояний, для человека — болезней. Эти вопросы лишь обозначены, и имеются пока неуверенные попытки предложить новые классификационные схемы патологии. Предложенный В. Мак-Кьюсиком принцип классификации наследственных болезней (см. табл. 1) может быть, вероятно, отнесен вообще к болезням человека, а не только наследственным, но под ракурсом обозначения участия в них наследственных факторов.

Принципы клинической генетики Давиденкова—Мак-Кьюсика

В 1934 г. Н.В. Тимофеев-Ресовский в публикации «Связь между геном и внешним признаком (феноменология проявления генов)» сделал, как он сам заметил, «...лишь первый шаг к генетической физиологии развития, а именно к так называемой феноменологии проявления генов», понимая под этим расчленение и классификацию всеобщих явлений в чудовищно многогранной и изменчивой области проявления самых различных наследственных признаков» [13]. Он обратил внимание и проиллюстрировал на конкретных экспериментальных материалах «общие феномены проявления генов», часть из которых, конечно, были общеизвестны, например, феномен доминантности — рецессивности.



Николай Владимирович Тимофеев-Ресовский (1900—1981)

Но в отношении других — он представил свой взгляд, обратив внимание на их концептуальность и практическое значение, — они могут быть полезны, отмечал он, «прежде всего в области наследственной патологии человека». Среди них: гетерогенные, полифенные (плейотропные), а также константно и вариабельно проявляющиеся гены. Однако еще ранее С.Н. Давиденков, практикуя в клинике нервных болезней в 1930-х гг., широко ими пользовался, развивая свою концепцию условного тропизма и обосновывая необходимость каталогизации генов наследственных болезней [5]. Спустя почти 40 лет В. Мак-Кьюсик эти феномены проявления генов у человека, не меняя сути в их интерпретации, назвал «принципами клиниче-

ской генетики»: клинический полиморфизм (вариабельность), генетическая гетерогенность и плейотропизм [9, 19].

Не умаляя выдающегося вклада Н.В. Тимофеева-Ресовского в обобщении по феноменологии проявления генов, включенность этих феноменов в клинику, обобщение и анализ обширного клинического материала в трех направлениях — полиморфизм, гетерогенность и плейотропизм — принадлежит медикам, клиницистам. И среди отечественных это С.Н. Давиденков, зарубежных — В. Мак-Кьюсик. Справедливо и обоснованно эти феномены назвать их именами — принципы клинической генетики Давиденкова—Мак-Кьюсика. В изложении материалов по отдельным формам патологии обучающимся медицинской генетике целесообразно именно эта схема преподнесения материала.



Сергей Николаевич Давиденков (1880—1961)

«Трансляционная» медицина

Едва ли не самым важным аргументом в принятии к исполнению международного проекта «Геном человека» было анонсирование положения о том, что полученные знания по анатомии генома позволят решить многие важные вопросы патологии человека, и прежде всего тех болезней, которые принято называть социально значимыми, частыми, широко распространенными: опухолевые, сердечно-сосудистые (коронарная болезнь, артериальная гипертензия), сахарный диабет, бронхиальная астма и др. Предполагалось, что, поняв молекулярно-генетическую природу этих болезней, удастся предложить клинической практике такие тесты

(в том числе генетические), которые существенно улучшат качество медицинской помощи населению в отношении своевременного диагноза, прогноза и лечения.

Но стоило только ведущим исследователям проекта «Геном человека» за год до объявления о завершении секвенирования генома человека заявить, что молекулярная генетика, трансформировавшаяся в геномику, теперь достигла совершеннолетия и готова принять «центральное» место в клинической медицине, как клиницисты остро поставили вопрос о значении геномных достижений для медицины: «отвлечение внимания, нарастающий прогресс или новая эра?» Однозначного ответа на этот вопрос так и не дано. Безусловно, результаты геномных исследований для медицины следует оценивать как важные, имеющие фундаментальное и практическое значение. Интерес клиницистов к этой проблеме огромный. Генетическое тестирование в отношении наследственных болезней стало рутинной технологией персонифицированной медицины и включает около 1,5 тыс. генетических тестов, а в клинической фармакологии для 40% всех применяемых лекарственных средств имеется генетическая информация об индивидуальной реакции на них.

Однако в отношении мультифакториальных заболеваний (МФЗ), для которых обнаруживаемые генетические ассоциации — генетический (е) маркер (ы) и признаки (болезнь), составляющие основу для передачи (трансляции) данной информации в клиническую практику, существует много вопросов. Надежно обнаруживаемые генетические ассоциации, к сожалению, имеют малый вклад в риск развития болезней. Правда, этот риск заметно увеличивается у носителей комбинаций (ансамблей) аллельных вариантов генов подверженности. Кроме того, выявляются общие гены, вовлеченные в патогенез разных, но нередко сочетающихся (синтропии) болезней; такие гены названы синтропными генами [10, 11]. Словом, существует проблема, не решенная к сегодняшнему дню, — генетическое тестирование мультифакториальных заболеваний. На этом важно фиксировать внимание клиницистов и особенно учреждений (часто коммерческих), предлагающих генетическое тестирование подверженности ко всем болезням, включая алкоголизм, наркоманию, девиантное поведение и пр.

Но этот путь можно пройти, только накапливая опыт в работе с пациентами, конечно, согласных участвовать в таких исследованиях. В этом смысле могут

быть полезны ниже перечисленные ориентиры (постулаты) генетического тестирования МФЗ [11]:

— если мораль и «абсолютное» знание представляют идеальный мир, то клиническая практика — мир реальный;

— генетическое тестирование (ГТ) — это продвижение навстречу к тому, что никогда не определится до конца и не станет простой областью применения и простым предметом изучения;

— для успешного продвижения ГТ необходима реконструкция взаимных ожиданий врачей, исследователей и пациентов;

— клиническая практика должна опираться на доказательную медицину, но последняя — это процесс пожизненного совершенствования ради обеспечения качественной помощи пациенту;

— ГТ не вместо, а вместе с фенотипическими маркерами могут уже сегодня быть учтены в персонифицированном прогнозе, всегда вероятностном.

Заключение

Медицинская генетика дважды за свою историю развития имела всплески огромного внимания к себе со стороны смежных дисциплин и организации практического здравоохранения. Первый всплеск, стимулировавший развитие медицинской генетики, был определен успехами в лечении антибиотиками детских инфекций, когда обнаружилось, что в структуре детской смертности достаточно высок удельный вес врожденных и наследственных болезней. Именно «антибактериальная эра» стимулировала внимание к расширению исследований в области диагностики и лечения наследственных заболеваний. Второй, начавшийся с 1980-х гг., обусловленный началом и успехами геномных исследований («геномная эра») распространенных заболеваний мультифакториальной природы. Так обозначились два явления в клинической медицине: деакадемизация генетических исследований и консумаризация, т.е. стимулирование потребности в медицинской генетике [25].

В этой ситуации естественно актуализируется проблема повышения качества обучения в области медицинской генетики и генетики человека, использования преподавателями всего арсенала дидактических приемов, логических оснований и законов обучения студентов-медиков (рис. 3) [8], включая интернет-ресурсы. В отношении последних следует отметить их

изобилие и непрерывное расширение в следующих направлениях: адресность (школьники, студенты, аспиранты, клинические ординаторы), периодичность

обновления и пересмотр информации, доступность (бесплатность), родной язык.

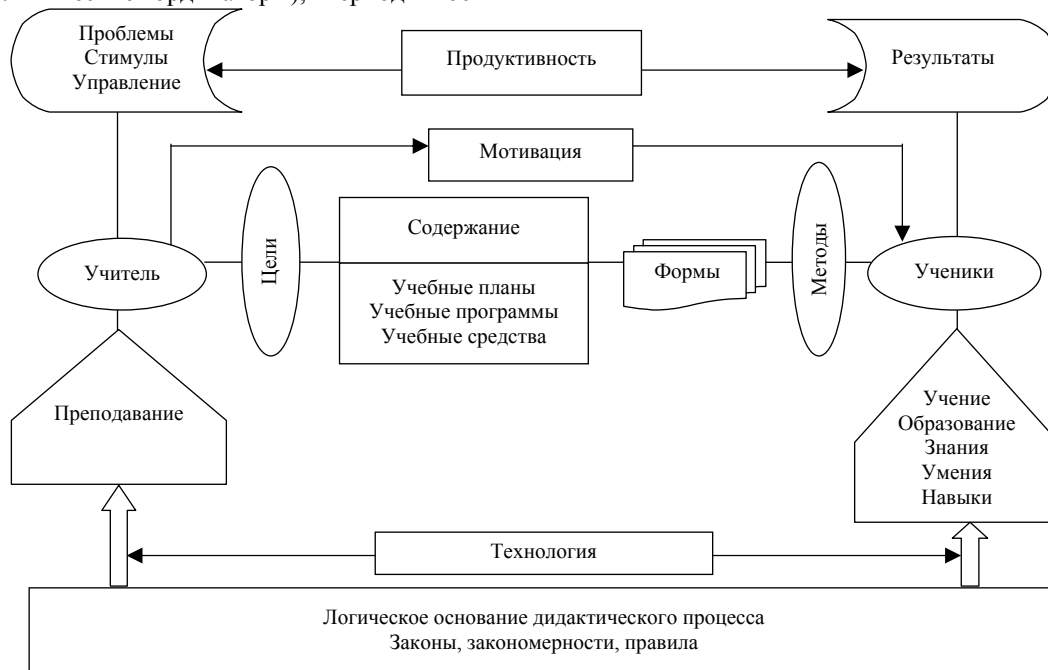


Рис. 3. Взаимосвязь между основными дидактическими категориями как структурными компонентами целостного дидактического процесса (А. Куприянов, И. Чирков)

Таблица 2

Электронные ресурсы по медицинской генетике (на русском языке)

Ресурс	Электронный адрес
Научная электронная библиотека	www.e-library.ru
Классическая и молекулярная биология	www.molbiol.ru
База знаний по биологии человека	www.humbio.ru
Электронные медицинские книги	www.medliter.ru
И.Ф. Жимулев. Общая и молекулярная генетика	www.nsu.ru/education/biology/genetics/
Н.К. Янковский. Образовательная программа по генетике Roche Genetics	www.roche.com/pages/genedcd/Russian.html
Популярные статьи по разделу «Геном человека»	www.vigg.ru/content.php?cat_id=108

В табл. 2 приведены электронные адреса информации по медицинской генетике на русском языке.

Литература

1. Бабков В.В. Заря генетики человека. Русское евгеническое движение и начало генетики человека. М.: Прогресс-Традиция, 2008. 800 с.
2. Бочков Н.П. Вклад генетики в медицину // Журн. неврологии и психологии. 2002. № 2. С. 3—15.
3. Визнер Э., Виллер З. Ветеринарная патогенетика. М.: Колос, 1979. 424 с.
4. Голубовский М.Д. Комментарий к «Диалог о систематике. Надежда Мандельштам и Любичев» // Природа. 2006. № 6. С. 77—80.

5. Давиденков С.Н. Генетика и клиника // Конф. по мед. генетике. Докл. и прения. М.: Поликлиники ЦЕКУБУ, 1934. С. 34—42.
6. Дьяков Ю.Т. Н.И. Вавилов и современная фитоиммунология // Вавиловское наследие в современной биологии. М.: Наука, 1989. С. 186—194.
7. Кант И. Прологомены ко всякой будущей метафизике, могущей появиться как наука / пер. с нем. В.С. Соловьёвой. М.: Директ-Медиа, 2002. 262 с.
8. Куприянов А., Чирков И. Введение в дидактику // http://stunix.uni.udm.ru/~collor/sem_htm/did_t.shtml#SHAP E
9. Мак-Кьюсик В. Вклад клинической генетики в генетику человека // Вопр. общей генетики: труды XIV Междунар. конгр. Москва, 21—30 авг., 1978 г. М.: Наука, 1981. С.

- 133—145.
10. *Пузырёв В.П.* Вольности генома и медицинская патогенетика // Бюл. сиб. медицины. 2002. Т. 1, № 2. С. 16—27.
 11. *Пузырёв В.П.* Вопросы вокруг идентифицируемых генов подверженности распространенным болезням человека // Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике. Новосибирск: Альфа Виста Н, 2009. Вып. 13. С. 3—16.
 12. *Соколова К.Б.* Развитие фенотипики в первой половине XX века. М.: Наука, 1998. 160 с.
 13. *Тимофеев-Ресовский Н.В.* Связь между геном и внешним признаком (феноменология проявления генов) // Избранные труды / под ред. О.Г. Газенко и акад. РАМН В.И. Иванова. М.: Медицина, 1996. С. 59—84.
 14. *Beaudet A.L.* Making genomic medicine a reality // Am. J. Hum. Genet. 1999. V. 64. P. 1—13.
 15. *Goldshmidt R.B.* Physiological genetics. N.Y.: McGraw-Hill, 1938. 375 p.
 16. *Goodfellow P.* A celebration and a farewell // Nat. Genet. 1997. V. 16. P. 209—210.
 17. *Haеcker V.* Entwicklungsgeschichtliche Eigenschaftsanalyse: (Phänogenetik). Jena: Fisher, 1918. 344 S.
 18. *McInerney J.D.* Education for health professionals and public. // Am. J. Hum. Genet. 2006. V. 78. P. 374—376.

19. *McKusick V.A.* Some principles of medical genetics, in Genetics in Medical Practice, Mihaly Bartalos (ed.). Philadelphia: J.B. Lippincott Co., 1968. P. 43—54.
20. *McKusick V.A.* The Morbit anatomy of the Human Genome: a review of gene mapping in clinical medicine. Harward Huges Med. Inst., 1988. 227 p.
21. *McKusick V.A.* Genomics: structural and functional studies of genomes // Genomics 1997. V. 45. P. 244—249.
22. *McKusick V.A.* The anatomy of the human genome. A new-Vesalian basis for medicine in the 21st century // JAMA. 2001. V. 286. P. 2289—2295.
23. *McKusick V.A.* A 60-year tale of spots, maps and genes // Annu. Rev. Genomics Hum. Genet. 2006. V. 7. P. 1—27.
24. *Murphy E.A., Pyeritz R.E.* Phatogenesis of genetic disease // Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics. 3-d ed. / Eds. D.L. Rimoin, J.M. Connor, R.E. Pyeritz. Livingstone; N.Y.; Edinburg; London; Madrid; Melbourne; San Francisco; Tokyo, 1996. V. 1. P. 359—370.
25. *Pyeritz R.E.* Medical genetics: end of the beginning or beginning of the end? // Genet. in Medicine. 1998. T. 1, № 1. P. 56—60.
26. *Scriver Ch.R., Waters P.J.* Monogenic traits are not simple: lessons from phenylketonuria // TIG. 1999. V. 15, № 7. P. 267—272.

Поступила в редакцию 21.01.2010 г.

Утверждена к печати 17.03.2010 г.

Сведения об авторах

В.П. Пузырёв — д-р мед. наук, профессор, академик РАМН, директор НИИ медицинской генетики СО РАМН, зав. кафедрой медицинской генетики СибГМУ (г. Томск).

Для корреспонденции

Пузырёв Валерий Павлович, тел.: 8 (382-2) 51-22-28, e-mail: valery.puzyrev@medgenetics.ru