

УДК: 616.89

## РИСКИ БЛИЗКОРОДСТВЕННЫХ БРАКОВ

Залялиева М.В., Ашурова Ф.К., Мирахмедова Н.Н.  
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

### XULOSA

*Dunening turli millatlarda yaqin qarindoshlik nikohlar muammosi dolzarbligini yoqotmagan.*

*Maqolada yaqin qarindoshlik nikohlar, ularning tarqalganligi, genetik buzilishlarni rivojlanish xavfi gen chastotalarini turli darajada o'zgarishligida (gibridizatsiya, mutatsiya, genlar dreyfi, tabiiy tanlov). Organizmga eng ko'p zarar ko'rsatuvchi mutant genlar keltirilgan, va ular nasldan naslga 19,6% o'tishadi. Hozirgi davrda ko'p Evropa davlatlarida qonun darajasida qon qarindoshlar o'tasida nikohlar taqiqlangan. Holar, amma-, tog'a va amakivachchalar nikohlanganda majburiy molekulyar-genetik tekshiruvdan o'tish tavsiya etiladi.*

**Kalit so'zlar:** qon qarindoshlik nikohlar, genetik buzilishlarni rivojlanish xavfi.

Браки между родственниками (близкородственные браки) имеют немаловажное значение с медицинской точки зрения, так как вероятность ситуации, при которой оба супруга обладают одинаковыми генами, будет выше, если они состоят в близком родстве. В эволюционном смысле все люди состоят в родстве, поскольку на некотором этапе все они имели общих предков. Если бы предки современных людей не состояли в родстве, то численность популяции в прошлом была бы нереально большой. У каждого из ныне живущих индивидуумов было бы 2 родителя, 4 прапрародителей, 8 прапрапрародителей и т.д., в общем  $2^n$  предков поколений назад. За столетие примерно сменяется 4 поколения, что будет означать, что 1000 лет назад у индивидуума, предки которого не состояли в родстве, имелось 240 (миллион миллионов!) предков. Но в 10 веке нашей эры все население земного шара не превышало 200 млн человек, а в более ранние периоды истории человечество было еще малочисленнее!

Люди, состоящие между собой в родстве, могут вступать в брак чаще (инбридинг) или реже (аутбридинг), чем при чисто случайном, неизбирательном подборе пар [17].

В настоящее время замкнутость изолятов нарушается во всем мире, по-видимому, навсегда. Но в достаточно прочных социальных и религиозных группах близкородственные браки сохраняются. Причем изменение системы браков не влечет за собой ни утраты, ни приобретения генов. Однако эволюция подразумевает некоторую замену одного набора генов другими. Известно четыре фактора изме-

### SUMMARY

*The problem of related marriages is still relevant for many peoples of the world.*

*This article considers the closely related marriages, their prevalence and the risks of developing genetic disorders at various levels of changes in gene frequencies (hybridization, mutation, gene drift, natural selection). It has been shown that mutant genes are the most harmful to the body, which are transmitted from one generation to the next in 19.6% cases. The frequency of closely related marriages in various countries of the world and the risk of having unhealthy and genetically defective offspring are described. Currently, consanguineous marriages are prohibited by law in many European countries. Mandatory molecular genetic testing is recommended for cousin marriages.*

**Keywords:** closely related marriages, risks of developing genetic abnormalities.

нения частот генов: гибридизация, мутация, дрейф генов и естественный отбор. При явлении гибридизации и мутации в популяцию поступают новые гены, а дрейф и естественный отбор определяют их дальнейшую судьбу. Гибридизация – это способ передачи уже существующих генов из одной популяции в другую, в результате могут возникнуть новые комбинации генов. (Так примесь генов от белых у американских негров составляют 25%, у бразильских – 40%).

Возникновение действительно новых генов возможно только путем мутации, в результате которой возникает мутантный ген или мутантная хромосома, дающая начало новому мутантному признаку. Мутантный ген воспроизводится с высокой точностью до тех пор, пока он не изменится в результате новой мутации. Мутация не только редкое явление, но и обратимое, они не затрагивают смысловые участки генома – то есть нейтральны по своему воздействию на организм. Они не подвержены действию естественного отбора и, появившись однажды, передаются из поколения в поколение. В других случаях возникновение изменений ДНК может оказывать влияние на синтез соответствующего белка или фермента и люди с разными вариантами генов будут обладать различными признаками на морфологическом или биохимическом уровне.

Некоторые из мутантных генов оказываются вредными для организма, поэтому естественный отбор действует в направлении элиминации большинства мутантных генов из популяции (19,6% мутантных генов передаются из одного поколения последующему, а элиминируется 80,4%). Другие варианты

закрепляются в популяции и формируют разнообразие признаков внутри вида.

Дрейф генов – случайное распределение генов, быстрое изменение частот генов. В небольших популяциях могут возникнуть значительные колебания в частоте генов, причем гены могут фиксироваться или утрачиваться случайным образом.

Естественный отбор формирует генотипы организмов таким образом, что они дают фенотипы, приспособленные к среде обитания. Естественный отбор не действует на генотипы непосредственно, он оказывает свое влияние через фенотипы.

Отбор продолжает действовать и в обществах с высокоразвитой техникой. Так в Англии в 60-е годы не менее 15% беременностей прерывались в самом начале, 3% оставшегося числа беременностей оканчивались рождением мертвого ребенка, в период новорожденности гибли еще 2%, 3% не доживали до половой зрелости, а из выживших до достижения этого возраста 20% не вступали в брак, а из вступивших в брак 10% оставались бездетными [17]. Бесплодие чаще встречается в семейных парах, состоящих в близкородственных браках [4,6,8,18].

Необходимо отметить, что, несмотря на тенденцию к семейной концентрации, естественный отбор действует в направлении элиминации большинства мутантных генов из популяции и присутствуют они в ней только потому, что постоянно возникают новые мутации.

Полиморфизм генов является основой внутривидовой изменчивости. Полиморфными принято считать гены, которые представлены в популяции несколькими вариантами (аллелями). Ген считают полиморфным, если его наименее распространенный аллель встречается более, чем у 1% особей в популяции. Частая причина существования нескольких форм гена – это замены одиночных нуклеотидов. На их долю приходится около 80% вариаций в геноме человека. Частота различий между людьми (не родственниками) составляет примерно один нуклеотид на тысячу. Довольно часто встречаются инсерции и делеции (вставка или удаление одного или более нуклеотидов соответственно). Полиморфный вариант гена может служить причиной возникновения тех или иных морфологических и биохимических признаков, и могут быть связаны с предрасположенностью или устойчивостью к различным заболеваниям. Выявление одного связанного с заболеванием дефектного варианта гена у пациента позволяет однозначно поставить диагноз «моногенные заболевания» [6, 17].

Близкородственные (кузенные) браки являются традиционными в среднем у 20% населения планеты [16]. Данные глобальной распространенности браков между кровными родственниками показывают, что 1,061 млрд. человек относятся к популяции с менее 1% родственных браков; 2,811 млрд. – от 1 до 10%; 991 млн – более 20% [16].

Правила, касающиеся браков между родственниками, в различных обществах различны; существующие обычаи нередко, но не всегда диктуют критерии выбора супруга. До настоящего времени встречаются браки, описанные ещё в Ветхом Завете (Библия): инцест, браки между сводными братом и сестрой, между дядей и племянницей, между двоюродными братьями и сестрами, которых до сих пор придерживаются как в иудаизме и христианстве, так и в исламе. В Древнем Риме в семьях императоров были распространены династические браки между родственниками, что приводило к вырождению таких семей.

Заключению родственных браков обычно способствуют экономические, бытовые, правовые, религиозные и другие факторы. В силу этих факторов некоторые группы населения ведут обособленный, изолированный образ жизни. Из-за малочисленности населения в таких группах очень трудно найти жениха или невесту и браки заключаются внутри этого небольшого сообщества. Чаще всего эти группы возникают в условиях Крайнего Севера, когда небольшие поселения оторваны друг от друга бездорожьем, или на юге в горной или пустынной местности. Но существуют и группы людей, социально-экономические или расовые слои в больших городах, которые входят в состав более обширного населения. Они предпочитают заключать браки лишь с людьми своего «круга» и это продолжается много поколений. Характерным свойством таких групп населения является высокая частота родственных браков, а при наличии частых родственных браков становится очень высоким риск появления больных с наследственными дефектами [1,2,3,7,9,10,17, 22, 25, 29]. Коэффициент инбридинга для дяди и племянницы составляет 1/8, для двоюродных брата и сестры 1/16, для троюродных – 1/32.

Люди давно осознали вред родственных браков, в настоящее время в большинстве стран мира закон прямо или косвенно запрещает родственные браки. Несмотря на запреты, близкородственные браки продолжают заключаться, их распространенность низкая в Европе и США (0,1-0,4%) и достигает 50% в странах Северной Африки, Ближнего Востока и Западной Азии.

Для большинства стран Северной Африки, Ближнего Востока и Западной Азии родственными являются от 20 до 50% всех браков [21,25,28]. В Судане 65% женщин состоят в браке с родственниками, в Саудовской Аравии 57,7%, в Объединенных Арабских Эмиратах – 50,5% [13,14,15,20,24,26,28, 29]. Родственные браки распространены среди эмигрантов из Пакистана, Турции, Северной Африки, Ливана, в Европе, в Северной Америке, Австралии [6]. В Индии, в ряде штатов кузенные браки составляют 24,1% - 39,2%, причем имеются союзы дяди с племянницей [16,19,24], в Афганистане от 38,2 до 51,2%, в Турции от 12,8% до 30,8%, в Египте от 24,1% до 52,3%, в Японии до 16% [13,17,20,26], в Азербайджане частота кузенных браков состав-

ляет от 62,6% до 14,1% в разных регионах страны, в Дагестане при ЖДА 61% родственные браки, в Таджикистане, Узбекистане до четверти браков в сельской местности заключается между родственниками, в городах - каждая 10 пара [1,2,3,4,5,7,8].

Большое количество близкородственных браков было характерно для евреев – 12%, проживавших в еврейских общинах в разных странах, что приводило к накоплению генных заболеваний. Так, среди ашкенази зафиксировано 19 генетических нарушений. Сейчас этот показатель намного ниже. Выявлено, что запрет на близкородственные браки в Израиле привел к снижению инбридности.

Почти все генные заболевания у детей от близкородственных браков врожденные, диагностируются у новорожденных по характерным симптомам. Риск рождения нездоровых и генетически неполноценных потомков в близкородственных браках возрастает почти в 20 раз. 40-50% ранней младенческой смертности и инвалидности с детства обусловлены наследственными факторами. Гемофилия, муковисцидоз, фенилкетонурия, одни из тяжелейших заболеваний, где дефект в одном гене является причиной болезни. Тяжелая комбинированная недостаточность (ТКИН) в популяциях с высокой частотой близкородственных браков возрастает в 5 раз – с 1:10000 до 1:2000 новорожденных [11,12,23]. Психические нарушения, такие как задержка умственного развития, олигофрения, судорожные припадки, изменения в поведении, органические поражения мозга и другие наследственные заболевания относятся к так называемым полигенным болезням и большей частью накапливаются в отдельных семьях, отягощенных родственным браком [6,7,8,9].

Необходимо отметить, что в настоящее время имеются данные о вариантах генов, связанных как с генетической предрасположенностью, так и устойчивостью человека к ряду заболеваний. Например, на устойчивость человека к ВИЧ-инфекции влияет

делеция 32 нуклеотидных пар в гене CCR5 (аллель CCR5 d32), в случае гомозиготности по этой мутации снижается риск заражения ВИЧ, а в случае гетерозиготности – к замедленному развитию заболевания. По нашим данным среди узбеков гомозиготность по CCR5 d32 составляет 1%, а гетерозиготность – 11%. Однако в литературе отсутствуют данные насколько чаще гомозиготность встречается в близкородственных браках.

Представленные данные свидетельствуют о негативных последствиях родственных браков: повышается риск вероятности наследования редких генетических мутаций, ранней младенческой смертности, врожденных пороков сердца, аутизма, шизофрении и других аномалий. Растет число бесплодных браков, среди которых значительное место занимают кузенные браки. Также к негативным последствиям относятся отказы родителей от детей с инвалидностью.

Во многих странах мира на законодательном уровне запрещены инцестные браки, т.е. союзы родственников первой степени родства (родители и их дети, родные братья и сестры, сводные братья и сестры, дяди и племянницы). Ограничения действуют в половине штатов США, в Китае, в европейских государствах, что привело к значительному снижению родственных браков.

В настоящее время большое значение имеет поиск генетических нарушений при заключении браков между родственниками. Достижения молекулярно-генетического тестирования, проводимые в центрах репродуктивного здоровья населения дают возможность своевременного прогнозирования риска рождения и развития наследственных заболеваний, что могло бы предотвратить нежелательные последствия в таких браках.

Со списком литературы можно ознакомиться в редакции журнала.