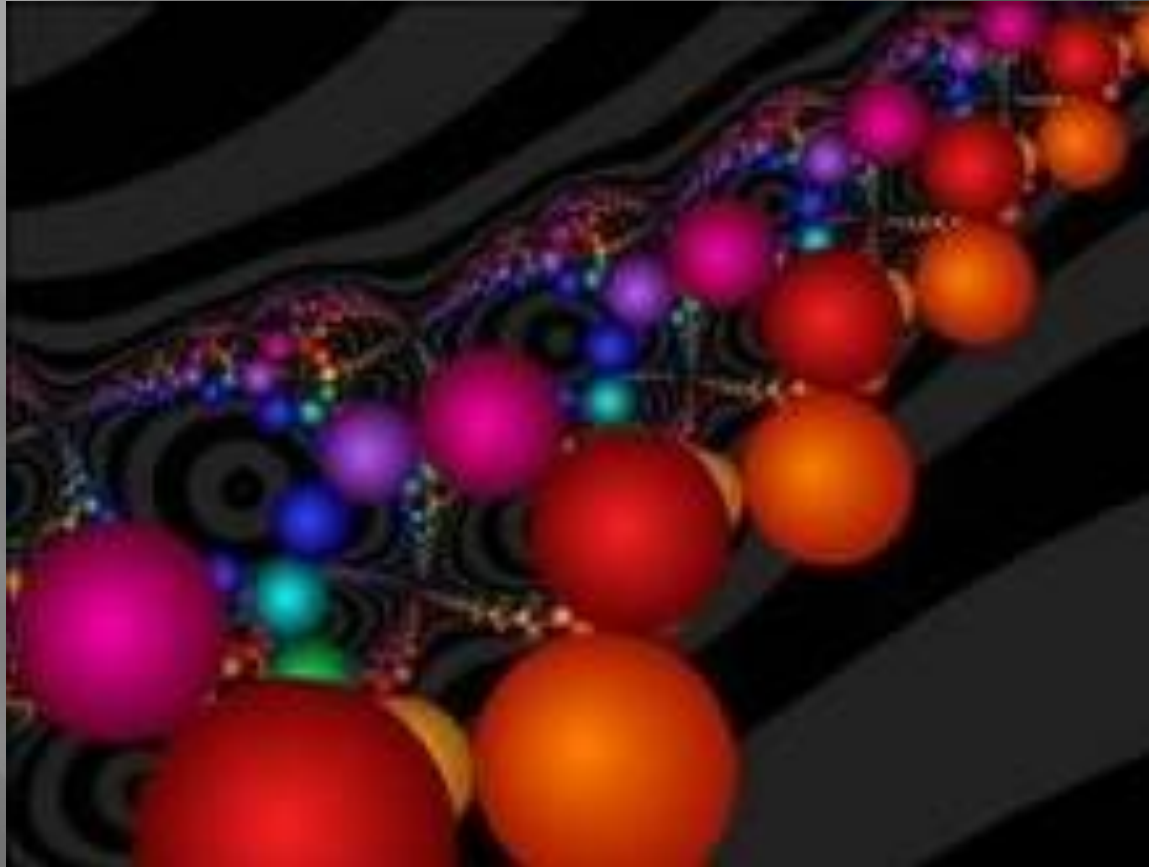


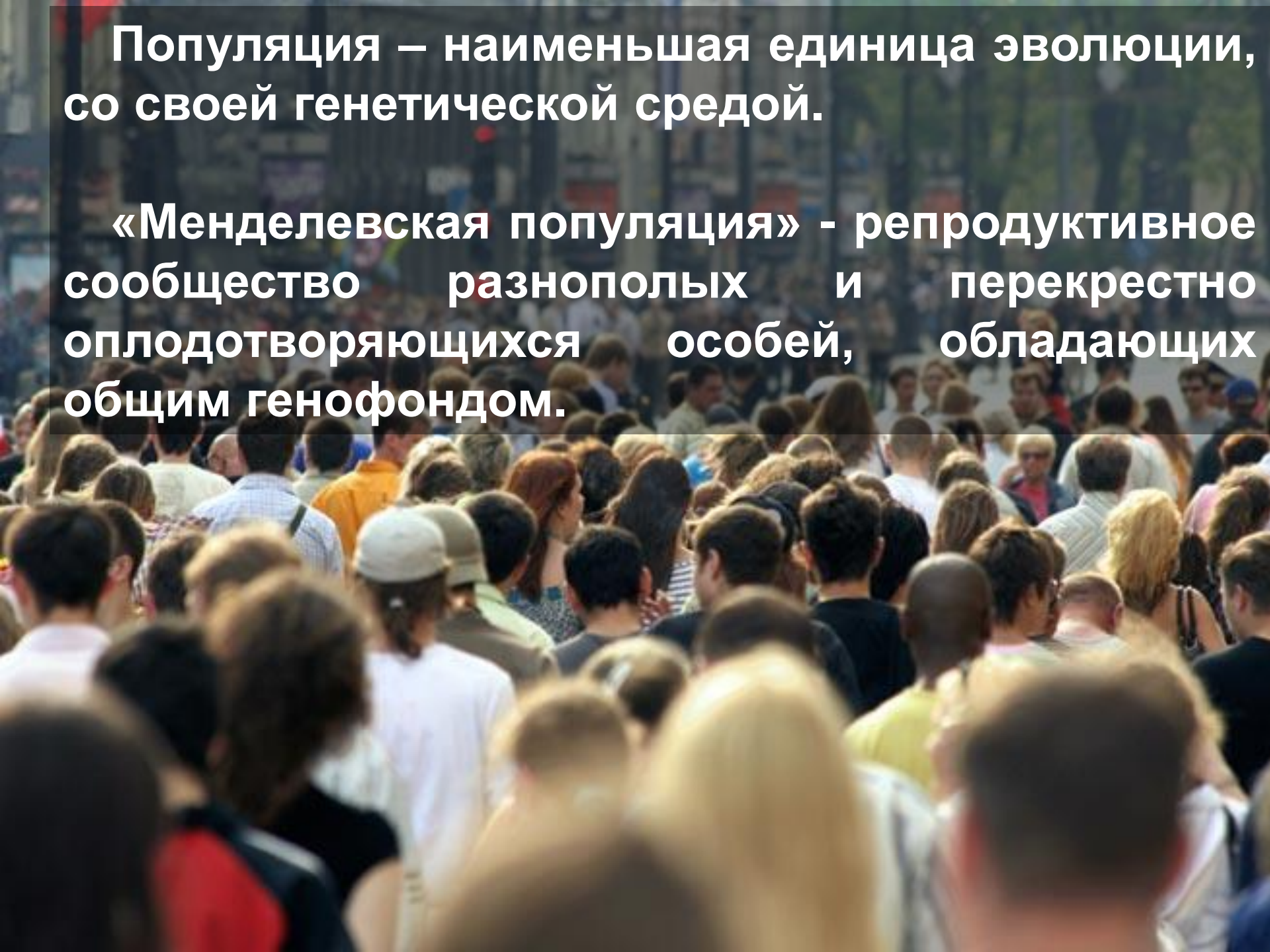
Генетика популяций. Генотипические и фенотипические полиморфизмы



ОрГМУ, кафедра биологии
Лекция проф. Немцевой Н.В.

Популяция – наименьшая единица эволюции, со своей генетической средой.

«Менделевская популяция» - репродуктивное сообщество разнополых и перекрестно оплодотворяющихся особей, обладающих общим генофондом.



Генофонд природных популяций характеризуется:

- генетическим единством,**
- разнообразием генов,**
- динамическим равновесием генов и генотипов.**



Генетическое единство

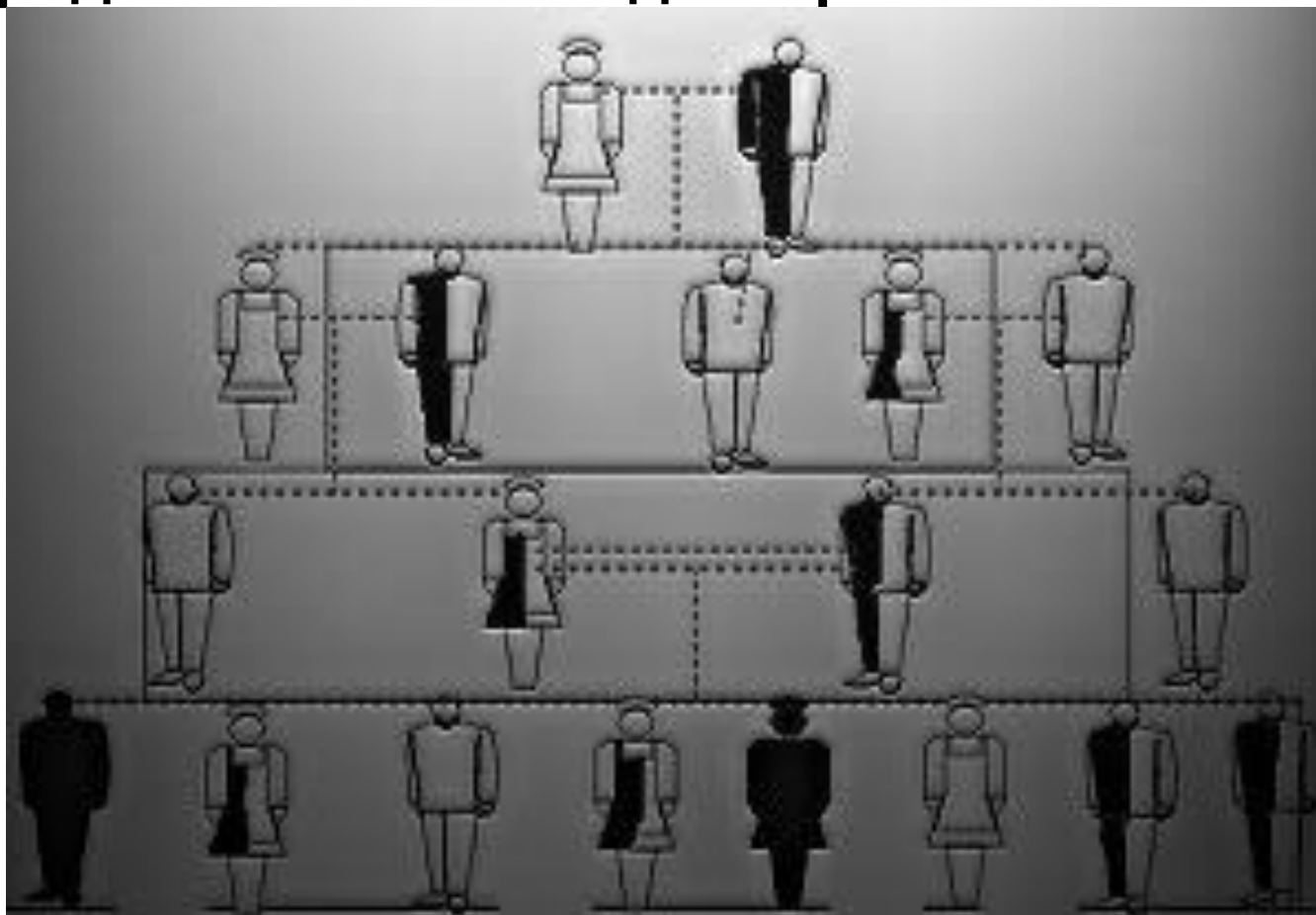
**На генофонд популяции
оказывают сильное
влияние
демографические
показатели через
существующую систему
браков**

Система браков:

- Панмиксия – случайный подбор пар;
- Инбридинг – родственный брак, в который вступают чаще, чем при панмиксии;
- Аутобридинг – родственный брак, в который вступают реже, чем при панмиксии;
- Положительный ассортативный брак – не родственный, но вступают люди фенотипически сходные по каким-либо признакам.;
- Отрицательный ассортативный брак – не родственный, в брак вступают люди, отличающиеся по фенотипическому признаку, который представляет для них проблему.

Инбридинг

Инбридинг - скрещивание близкородственных форм в пределах одной популяции животных или растений. Самая крайняя форма инбридинга – самооплодотворение.



У среднестатистического человека в геноме есть 5-8 летальных мутаций. Как минимум столько же мутаций связано с серьезными генетическими дефектами. Человек от них не умирает (и не болеет), потому что у человека есть по две копии каждого гена (одна от папы, другая - от мамы) и хорошая копия компенсирует дефектную.

Коэффициент инбридинга – это мера ожидаемой доли генов в гомозиготном состоянии, то есть состоянии, когда от отца и матери ребенку достаются один и тот же аллель гена.

При близкородственном скрещивании (инбридинг) дефектная копия папиного (или мамино) гена с вероятностью 25% достанется сыну и дочери.

Если они заведут ребенка, то с вероятностью $25\% \times 25\% = 6.25\%$ он получит две дефектные копии.

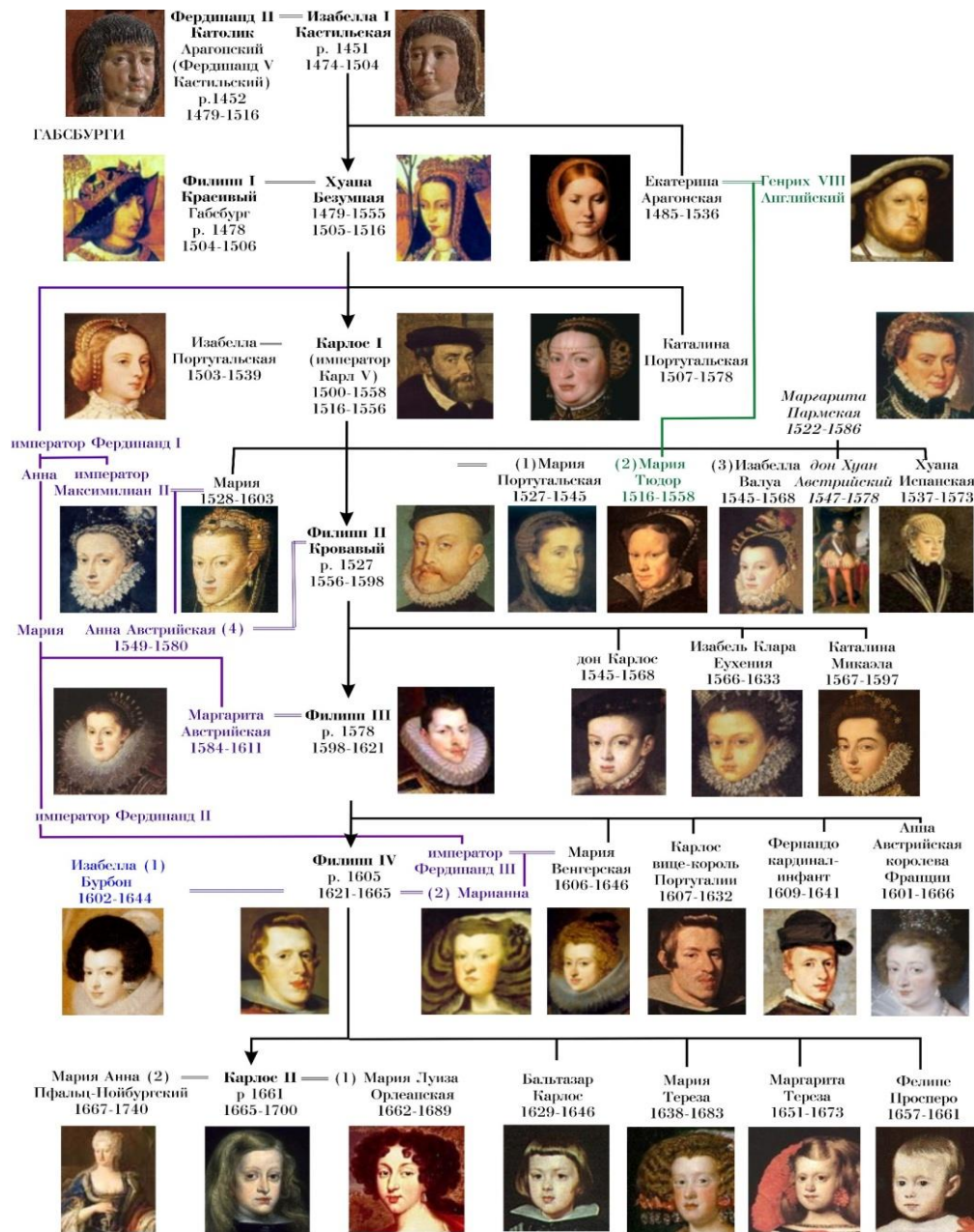
Если у папы и у мамы было по 5 мутаций, то вероятность рождения жизнеспособного ребенка у их сына с дочерью ~52%.

Если по 8 мутаций, то ~36%.

Габсбурги (нем. *Habsburger*) — одна из наиболее могущественных монархий династий

Филипп Второй в первом браке был женат на двоюродной сестре, во втором на племяннице; его сын **Филипп Третий** взял под венец двоюродную сестру, **Филипп Четвертый** был женат на племяннице.

Известны безбрачные потомки королей Габсбургов, представлявшие собой выраженных олигофренов, неспособных к какой бы то ни было деятельности требующей длительных нагрузок.



Среди Габсбургов самый маленький коэффициент 0,008 принадлежит основателю ветви Филиппу I. Два последующих века это значение непрерывно росло, и у Филиппа III, перевалило за 0,2; тогда же начался закат испанской династии.

В замкнутых религиозных общинах в многомиллионном Лондоне, а также в США и Канады: секте меннонитов (численность десять тысяч человек), с высоким процентом родственных браков, процент наследственных заболеваний и пороков развития выше. Чаще регистрировались задержка умственного развития, дефекты речи, наследственная глухота, болезни обмена веществ и эндокринной системы.



Кузенные браки.

Не так давно журнал „Сайенс“ описал паркинсонизм в двух больших семьях из Сицилии и центральной Италии (одна из них большое семейство Контурси), имеющих общие корни, а также в испанской семье с кузенными браками.

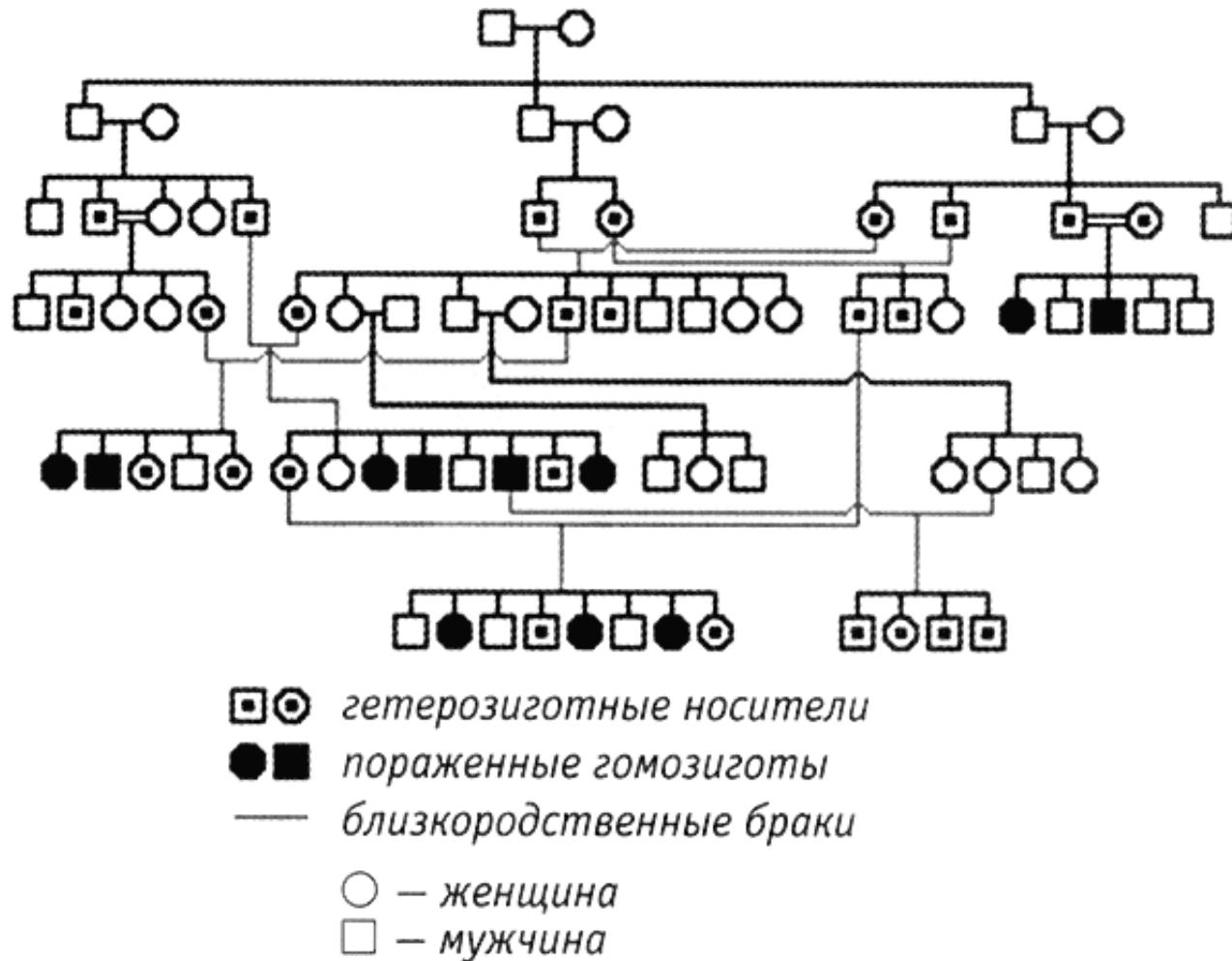


Так выглядит лицо человека, страдающего тотальной алопецией.

Алопеция - „тотальное“ облысение, при котором в результате полного отсутствия волосяных мешочков нет не только скальпа и бровей, но даже и ресниц.

А нет их вследствие мутации в гене специфического транскрипционного фактора, который „запускает“ считывание генов, отвечающих за формирование волосяных фолликулов.

Родословная алопеции в семье с близкородственными браками



Члены семьи чаще всего проживают в США, Англии или других странах Европы, где и проводился генетический анализ.

Дрейф генов

Ген – аполипопротеин E. Самый высокий уровень – у носителей аллеля e4.

У европейцев частота этого аллеля 5-15%, и он ассоциирован с рядом болезней, в том числе с болезнью Альцгеймера.

У гомозигот по аллелю e4 вероятность заболеть старческим слабоумием выше в 10 раз, чем у тех людей, у которых этого аллеля нет.

На севере уровень холестерина и частота e4 больше, чем на юге. На экваторе частота аллеля e4 около 3-5%.

У лапландцев (саамов) - 20-30%.

У бушменов он достигает 40%, но никакой болезни Альцгеймера у них нет. И не потому, что они не доживают до такого возраста, просто у них этот ген не ассоциирован ни с какими рисками.

Они ведут тот образ жизни, к которому человек биологически приспособлен лучше всего. Человек и его непосредственные предки на протяжении сотен тысяч лет адаптировались к образу жизни охотников-собирателей - физическая активность, прием витаминов и микроэлементов, ограничение соли и т.п.

Любая биологическая система обладает совокупностью адаптивных механизмов, с помощью которых она поддерживает свое существование.

Идея о механизмах генетического гомеостатиза (гомеостаза) принадлежит С.С.Четверикову.

Генетический гомеостаз – это поддержание концентрации генов в популяции на определенном уровне.



Четвериков С.С.

Существует две группы механизмов, которые поддерживают генетический гомеостаз и регулируют генетическую структуру популяции:

I. Механизмы, сохраняющие равновесие генов (генетический гомеостаз)

II. Механизмы, нарушающие равновесие генов.

• Механизмы, сохраняющие равновесие генов (генетический гомеостаз):

- Поддержание равновесного состояния популяции по частоте доминантных и рецессивных аллелей в соответствии с законом Харди-Вайнберга.**
- Поддержание отбором гетерозиготности.**
- Поддержание полиморфизма.**

•Поддержание равновесного состояния популяции по частоте доминантных и рецессивных аллелей в соответствии с законом Харди-Вайнберга.



*Годфри Харолд ХАРДИ
Godfrey Harold Hardy (1877–
1947) - английский математик*



*Вильгельм ВАЙНБЕРГ
Wilhelm Weinberg (1862–
1937) - немецкий врач*

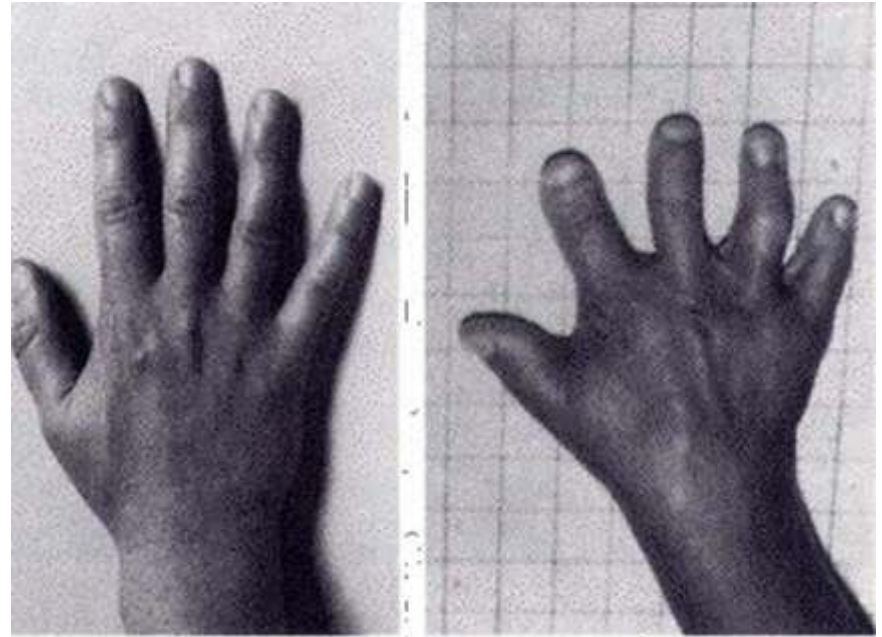
закон Харди-Вайнберга

В идеальной популяции из поколения в поколение поддерживается одинаковая частота доминантных и рецессивных аллелей, а так же гомо- и гетерозигот.

Идеальная популяция – неограниченно большая группа людей, где существует панмиксия, и где не действуют эволюционные факторы (мутации, миграции, изоляция, дрейф генов, популяционные волны, отбор), способные нарушить равновесие генов.

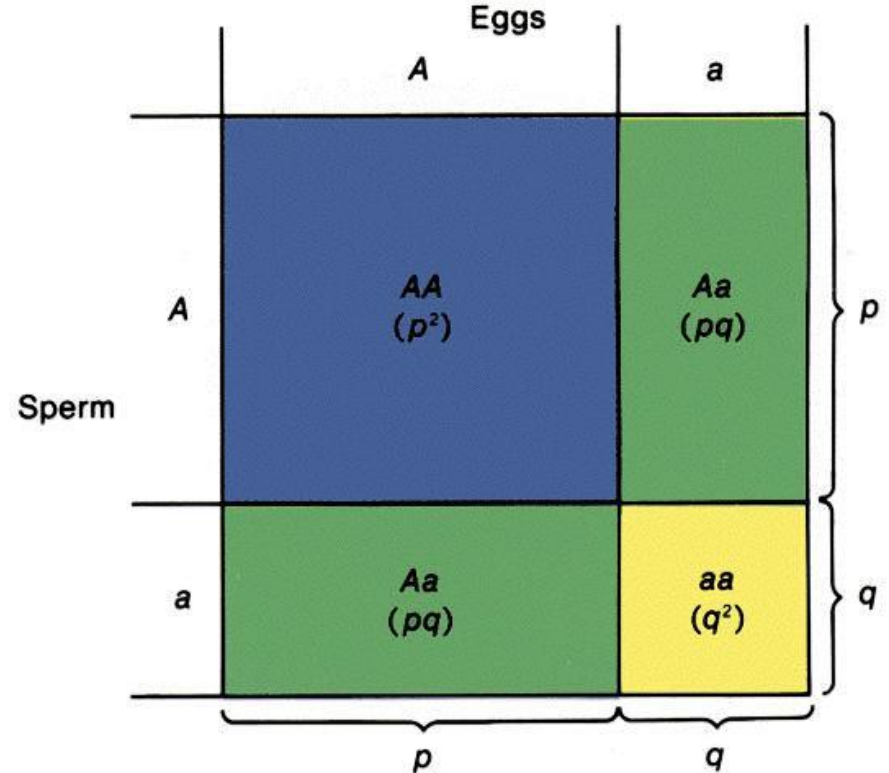
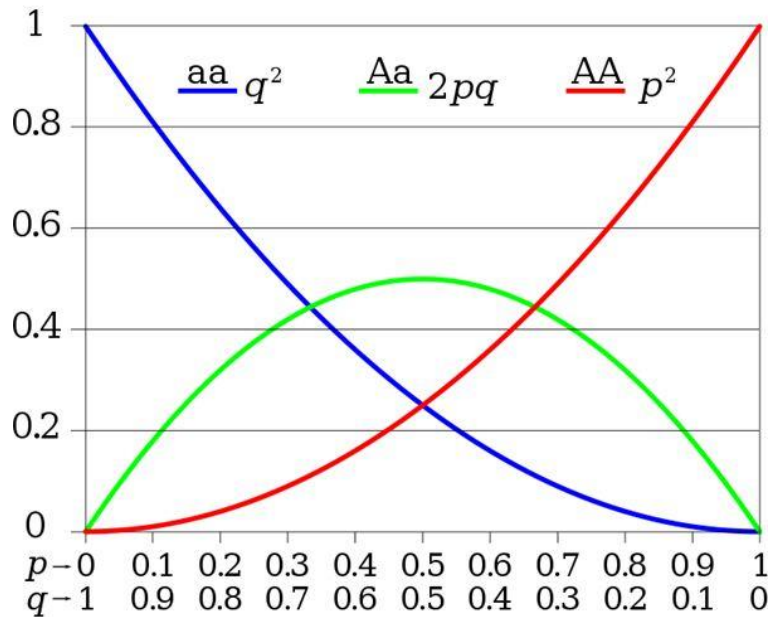
Мы знаем, ген брахидактилии доминирует по отношению к нормальной длине пальцев

- существует предположение, что короткопалые люди с течением времени будут встречаться в популяции чаще
- Годфри Харди опроверг этот вывод
- Вильгельм Вайнберг самостоятельно пришел к тому же решению



генотип: aa

AA



AA дадут 25 % гамет A;
Aa дадут 25% гамет A и 25% гамет a;
Aa дадут 25 % гамет a, значит и следующее поколение будет формироваться из такого же соотношения гамет 50% A и 50% a и в нем будет такое же соотношение генотипов AA, Aa, aa.

$$p^2 + q^2 = 1$$

$$A + a = 1$$

$$(A + a) \cdot (A + a) = 1$$

$$AA + 2Aa + aa = 1, \text{ где } p - A, q - a$$

$$p^2(AA) + 2pq(Aa) + q^2(aa) = 1 \quad (p + q)^2 = 1$$

$$p + q = 1$$

Зная один из показателей, всегда можно определить генетическую структуру популяции по изучаемым признакам.

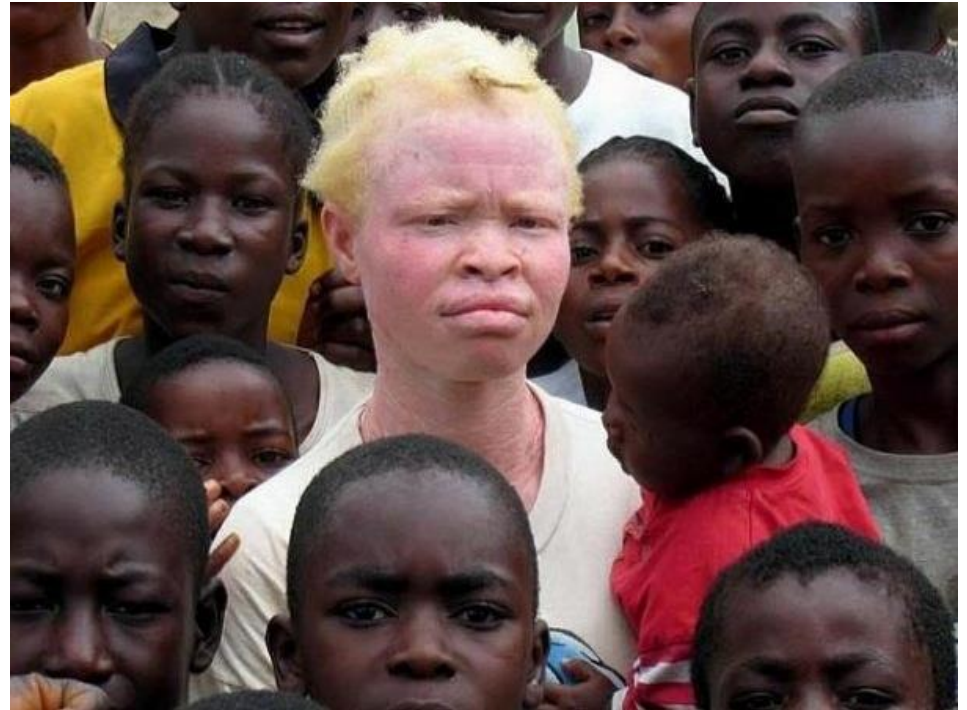
Закон действует, когда соблюдаются следующие условия:

- **Признак, контролируется одной парой аллельных генов;**
- **Все особи жизнеспособны и доживают до детородного периода;**
- **Отсутствует избирательное скрещивание**

Другими словами, в популяции не будет дрейфа генов

Заболеваемость альбинизмом достаточно часта у народности хопи (0,0043 или 13 из 3000)

- Если предположить равновесие в популяции хопи по Харди-Вайнбергу, то можно вычислить d , как квадратный корень из 0,0043 = **0,066**
- следовательно, $p =$ **0,934**
- частота гетерозигот в популяции $2pq =$ **0,123**
- 1 из 8 хопи несет ген альбинизма
- Таким образом, гетерозиготы по редким аллелям могут встречаться довольно часто

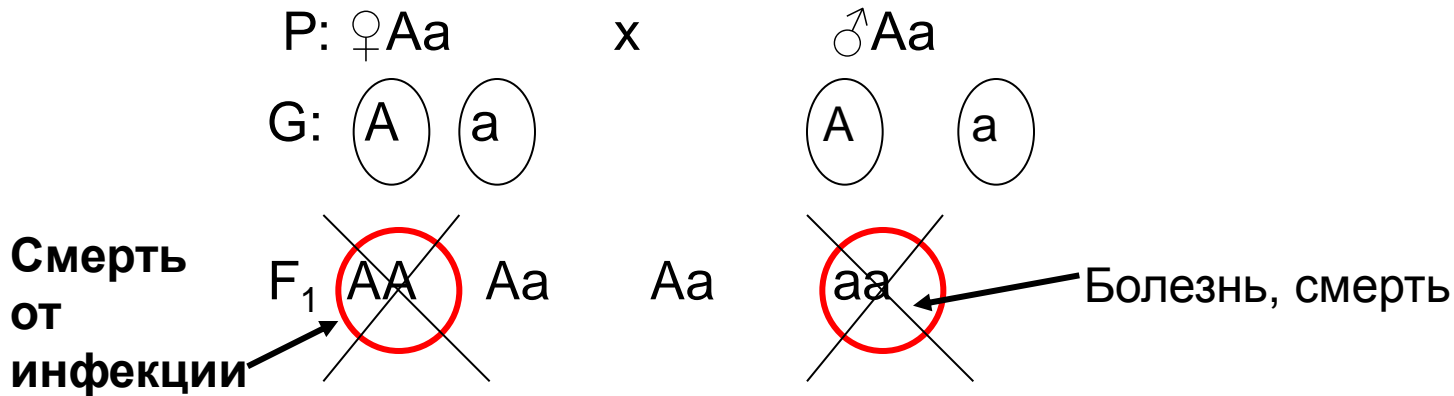


По оценкам ученых в Европе приблизительно один из 20 тысяч человек является белокожим, светловолосым альбиносом. По статистике, частота альбиносов у народностей европейских стран оценивается примерно как 1 на 20 000 жителей. У некоторых других народностей альбиносы встречаются чаще. Так, при обследовании 14 292 негритянских детей в Нигерии среди них оказалось 5 альбиносов, что соответствует частоте около 1 на 3 000, а среди индейцев Панамы (залив Сан-Блаз) частота составила 1 на 132.



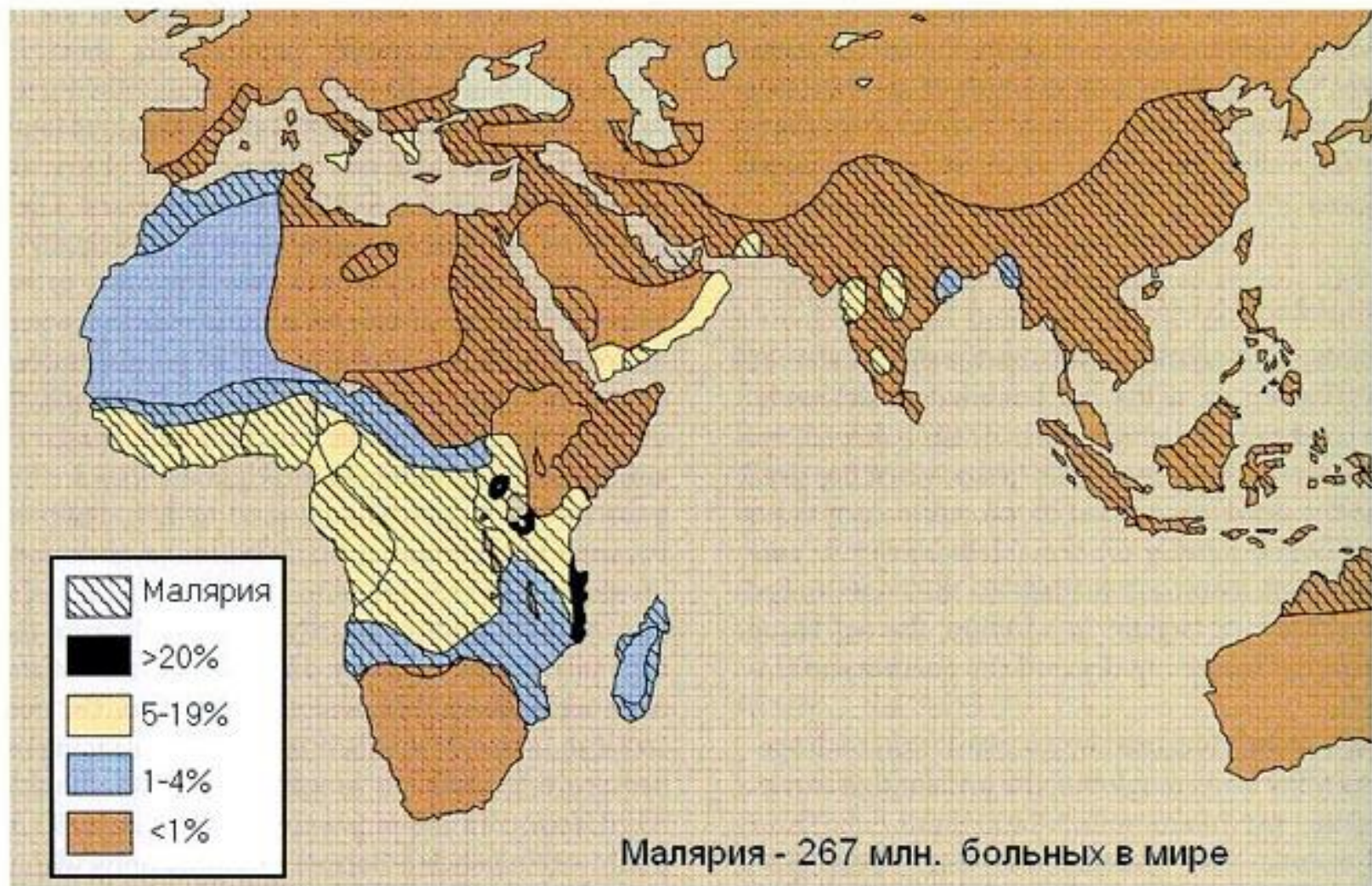
• Поддержание отбором гетерозиготности.

Гетерозиготы имеют большую приспособленность, большую жизнеспособность, большую норму реакции. Они имеют больше шансов выжить, поэтому накапливаются в популяции.



Вследствие новых мутаций – гетерозиготность возрастает, а в результате выщепления рецессивов частота гетерозигот снижается, а в целом остается постоянной на уровне 50%.

Серповидноклеточная анемия и малярия




•Поддержание полиморфизма.

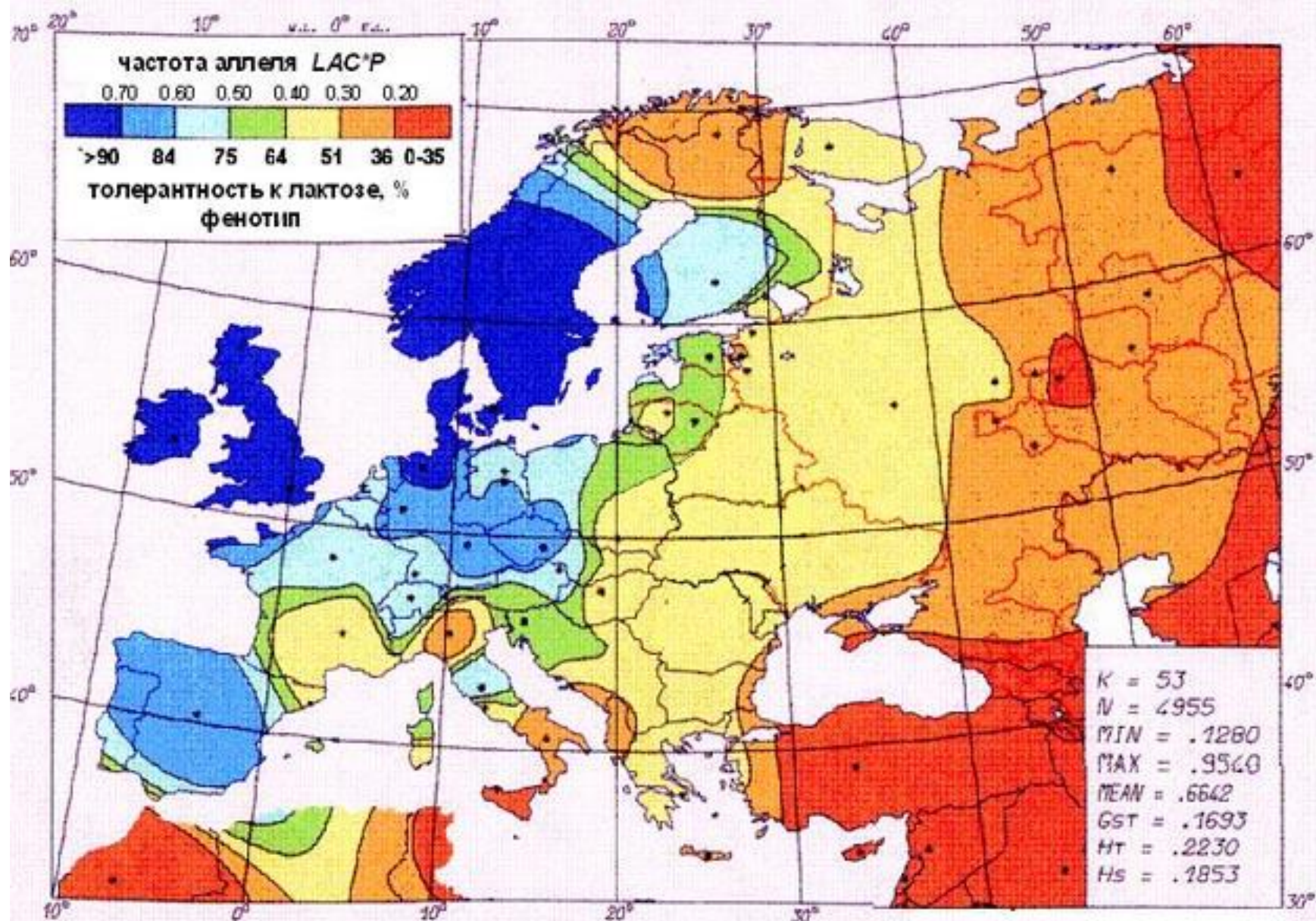
Существование в популяции генотипически и фенотипически различных форм, которые воспроизводятся при размножении. Это увеличивает приспособленность вида. Однако популяция как целостная система чутко реагирует на любые изменения внешней среды. Она достаточно динамична. Популяция эволюционирует. В процессе эволюции происходит замена одних генов другими

**Человечество "научилось" любить молоко
не ранее 7 тыс. лет назад**

**Около 12 тыс. лет назад человек одомашнил козу, а
пару тысяч лет спустя - корову и овцу. Однако
долгое время они нужны были ему лишь как
источник мяса и шкур.**

A digital reconstruction of a Neanderthal man standing on a rocky landscape under a cloudy sky. The man has long, reddish-brown hair and a beard, and is wearing a simple, light-colored loincloth. He is looking towards the left of the frame. The background shows a hazy, mountainous landscape with a bright light source, possibly the sun, creating a soft glow.

Палеоантропологи установили, что у древних людей непереносимость лактозы была поголовным явлением. Однако на рубеже между 5840 и 5000 гг. до н.э. в человеческом организме произошла спонтанная генетическая мутация, позволившая обойти "запрет природы" на выработку лактазы, а соответственно - пробудить у наших предков "здоровый интерес" к молоку.

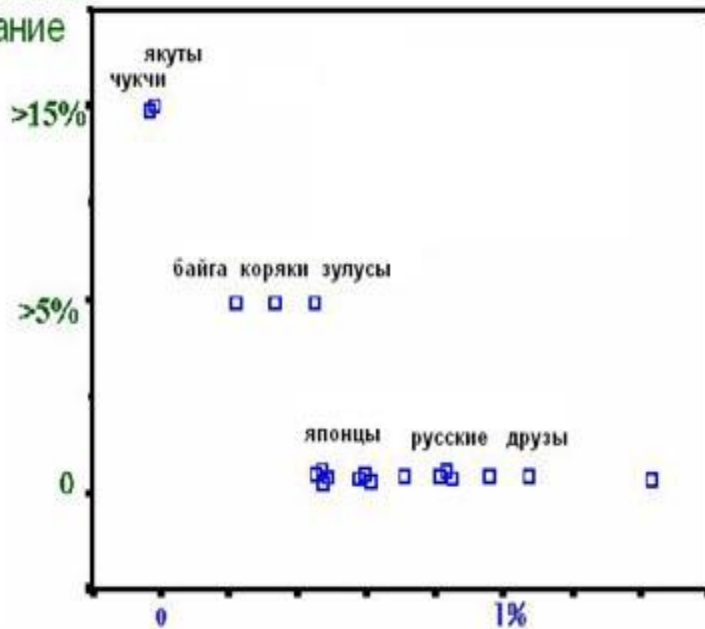


**Частота переносимости/непереносимости
 молочного сахара лактозы**

Козлов А.И., Балажоковская Е.В., Нурбаев С.Д., Балажоковский О.П.
 Геоэкогеография переносимости галактозамина в популяциях Старого Света.
 Геоэтика, 1998, 34 (4): 551-561 с разрешения А.И.Козлова

**У охотников-собирателей
редко встречаются нарушения цветового зрения**

Вклад охоты
в питание



Популяционная частота нарушений цветового зрения
(частоты для 19 этнических групп, по Рычков и др., 2000)

После появления земледелия возросла частота нарушений зрения, например, дальтонизма. Понятно, почему - альтернатива такая: либо дальтоник, либо охотник. От успеха на охоте зависит количество детей; женщины предпочитают выбирать хороших охотников себе в мужья, так что у хорошего охотника больше шансов оставить потомство. Частота нарушения цветового зрения в обществах, где вклад охоты-собирательства 15% и выше, близка к нулю. У индустриализованных странах частота дальтонизма может достигать 7%.

В организме алкоголь окисляется в альдегид, а потом – в кислоту.

В гене алкогольдегидрогеназы **ADH1b** имеется точечная мутация, ведущая к аминокислотной замене (**аргинин на гистидин**), от чего сильно увеличивается скорость работы фермента, ускоряя перегонку спирта в альдегид, вызывая похмелье. Носители мутации (она называется **ADH1B*47His**) обладают повышенной чувствительностью к алкоголю.

Механизмы, нарушающие равновесие генов:

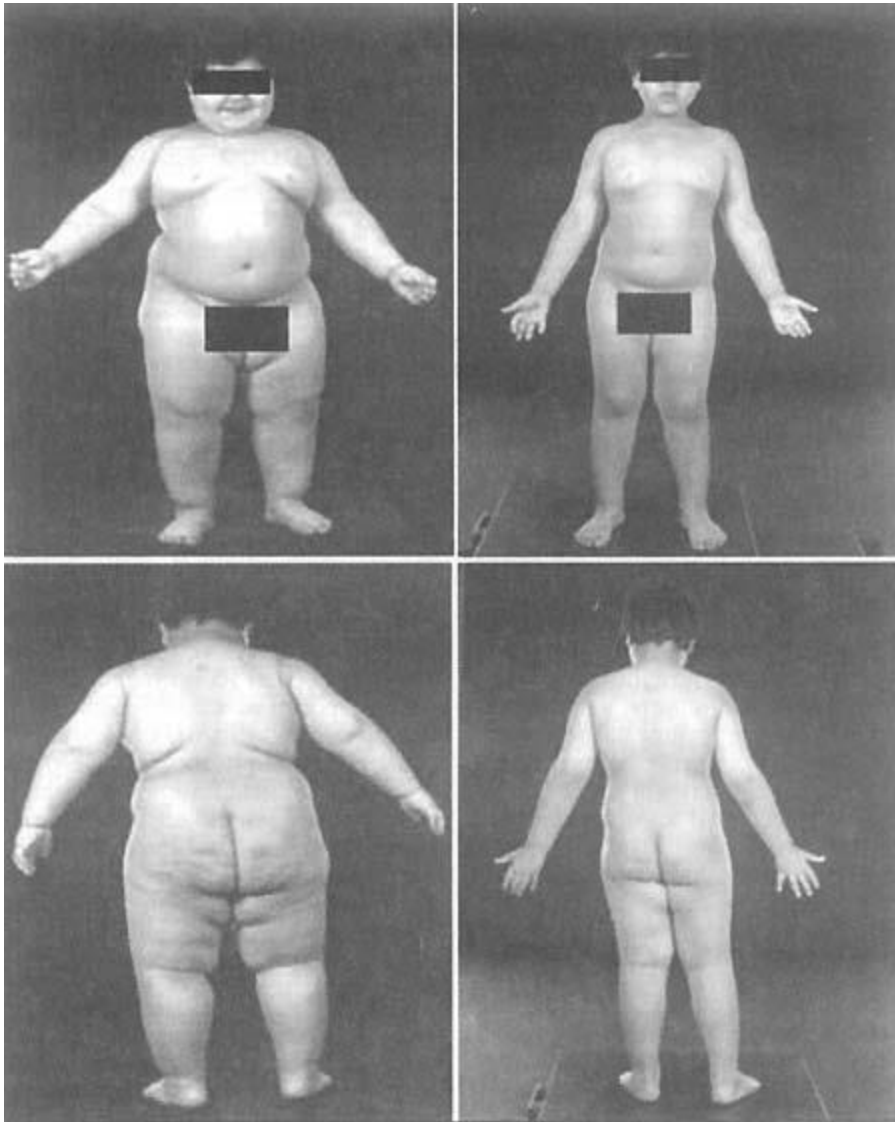
- а) Мутации;**
- б) Миграции;**
- в) Изоляция;**
- г) Дрейф генов;**
- д) Популяционные волны;**
- е) Отбор.**

Роль мутаций в эволюции генома:

- Способны затрагивать все гены;
- Мутантный ген воспроизводится с высокой точностью до тех пор пока не произойдет новая мутация.
- Каждая десятая гамета несёт группу мутаций;
- Большинство мутаций рецессивные и находятся в гетерозиготном состоянии.
- Основной резерв для комбинативной изменчивости.
- Общая сумма вновь возникших мутаций образует мутационный груз популяций.
- Скорость появления новых мутаций равна скорости их элиминирования, поэтому частота их в популяции постоянна, соблюдается равновесие.
- Дальнейшее увеличение мутаций может привести к нарушению соотношения генотипических частот

Ведущие механизмы мутационных перестроек:

- **Дупликации** - с их помощью увеличивается количество ДНК, создаются новые гены, которые будут «предложены» для естественного отбора;
- **Инверсии** - имеют большое значение для формирования эволюционной приспособленности организма.



Регуляция потребления пищи в норме: **лептин** легко проходит в мозг и поступает с кровотоком в гипоталамус, где и „гасит“ аппетит, вызывая появление субъективного чувства насыщения. При „выключении“ гена лептина или его белкового рецептора на поверхности нейронов люди начинают страдать **булимией**, что приводит к ожирению, диабету, атеросклерозу и тому подобным мало приятным вещам.

В одной большой турецкой семье мутация в гене лептина представляет собой замену **цитозина** в 315-м положении на **тимин**.

Это изменение приводит к смене аминокислоты **аргинин** в 105-м положении от начала белковой цепи на **триптофан**, в результате чего лептин теряет свои биологические свойства.

Подобные мутации в гене лептина, оказываясь из-за близкородственных браков в гомозиготном состоянии, не украшают жизнь своим носителям — такие люди полнеют буквально „от воздуха“, а есть-то им хочется есть постоянно.

Механизмы нарушения соотношения генотипических частот:

б) Миграции – обеспечивают приток и отток генов в определённой группе людей. Это способствует гетерозиготизации населения, что увеличивает приспособленность видов.

в) Изоляция - ведет к ограничению панмиксии и гомозиготизации населения, что уменьшает выживаемость, так как увеличивается частота инбридинга.

г) Дрейф генов – случайное распределение генов в малых популяциях. Приводит к быстрому изменению частот генов, к неравномерному распределению генов и увеличению наследственных заболеваний.

д) **Популяционные волны** – периодическое колебание численности особей, которое имеют в основном экологическую природу.

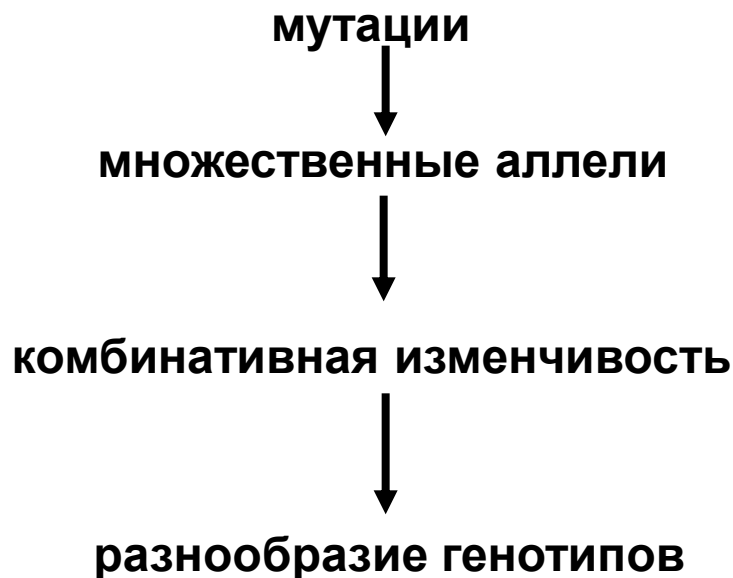
е) **Отбор** ведется по фенотипу. Наиболее приспособленный передаст свои гены в следующее поколение. Основа естественного отбора – избирательная гибель нежизнеспособных организмов.

Генотипический полиморфизм.

Проявляется:

а) *полиморфизмом ДНК*, на нем основана генная дактилоскопия и идентификация личности;

б) *Разнообразием генотипов*. Это разнообразие формирует по следующей схеме:



Фенотипический полиморфизм.

Его источниками являются:

Разнообразие генотипов;

Фенотип никогда жестко не соответствует генотипу, так как наследуется не признак, а норма реакции;

На реализацию признака влияют многие гены и характер их взаимодействия;

Развитие каждого признака находится под контролем не только генотипа, но и факторов внешней среды.

Уровни проявления фенотипического полиморфизма:

Хромосомный – метод дифференциального окрашивания хромосом. Позволяет выявить индивидуальные возрастные и половые особенности хромосом. Есть такие варианты хромосом, которые увеличивают жизнеспособность особей. Но есть и такие, которые снижают жизнеспособность: бесплодие, рождение детей с хромосомной патологией (1% рождается, более 100% - четкая клиническая картина – синдром). *Антигенный биохимический полиморфизм*. Обуславливает разнообразие людей по белкам- ферментам и антигенам. Это ведет к тому, что у каждого человека могут быть свои особенности реагирования на химические, физические и биологические факторы среды обитания. На основании этого сформировались новые направления в генетике:

**экогенетика (вариант индивидуальных ответов на условия среды);
фармакогенетика (реакция на лекарство).**

Клинический полиморфизм. Проявляется в том, что существует много переходных форм от здоровья к болезни и много различных вариантов внутри одной болезни. Все это приводит к исключительной гетерогенности наследственных заболеваний, и для того, чтобы врач правильно мог поставить диагноз, надо уметь составлять родословную, изучить фенотип, принимая клиента, обязательно надевать "генетические очки", чтобы правильно составить родословную.

ЭФФЕКТ ГОРЛЫШКА БУТЫЛКИ – bottle-neck effect – компрессия численности с динамическими эффектами в геноме в зависимости от эволюционного состояния вида и преднакопленного в популяции генетического груза; эффект действительно непредсказуем, и даже в зависимости от минимального размера популяции в компрессии изменчивость потомков может как повыситься, так и, наоборот, понизиться

ЭФФЕКТ ПОЛОЖЕНИЯ – изменение работы гена при его перемещении (транслокации) в иное генетическое окружение, что как правило связано с активностью повторяющихся последовательностей в геноме

ЭФФЕКТ РОДОНАЧАЛЬНИКА (эффект основателя) – founder effect – влияние родоначальника, которое не исчезает независимо от поглощения другими кровями и удаленности в родословной; возможно связан с жизнедеятельностью ТЭ, способных размножаться и поддерживать число копий в геноме, для чего достаточно «заразить» им поголовье один раз и потом уже невозможно от него избавиться, в отличие от структурного гена

ЭФФЕКТ ГОРЛЫШКА БУТЫЛКИ

Тамилы существуют в Индии уже несколько тысяч лет. Среди генетиков они известны тем, что у них принято жениться на своих двоюродных братьях и сестрах. Не известно насколько давно они этим занимаются, но достаточно давно, чтобы это нанесло отпечаток на их ДНК.

Отпечаток несколько парадоксальный - если у других людей 5-8 летальных мутаций на геном, то у тамиллов - практически ноль! Как же так?

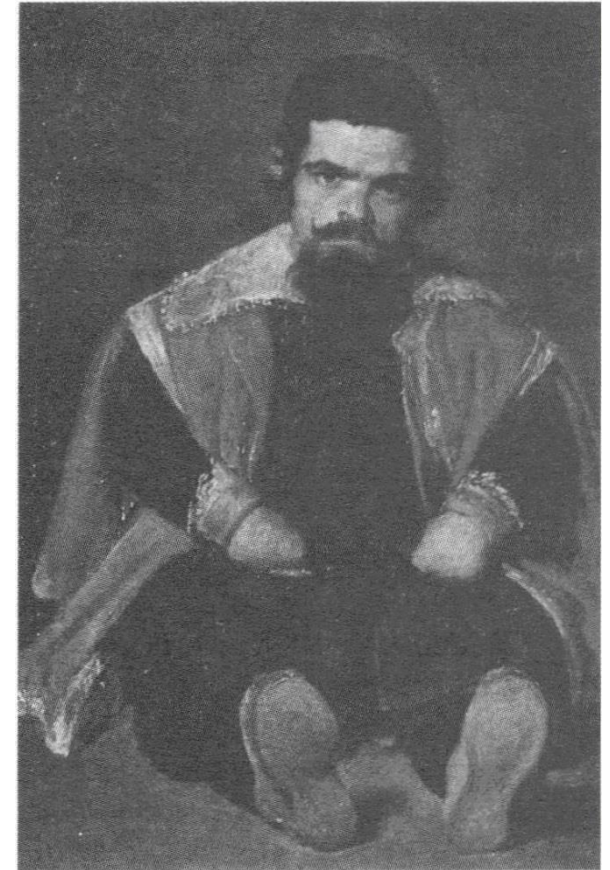
Дело в том, что близкородственные скрещивания выводят на поверхность эти дефектные копии и удаляют их из генофонда популяции. Ведь потомок, получивший две дефектные копии умирает или болеет, а значит не передает их дальше по наследству (как это делает потомок у которого лишь одна дефектная копия). Если такой процесс "выявления" дефектных копий идет достаточно долго и популяция замкнута от притока новых дефектных копий извне, то через какое-то время она почти полностью избавляется от этих дефектных копий.

ЭФФЕКТ РОДОНАЧАЛЬНИКА

В 17 веке иммигранты из Европы (Голландия, Дания, Германия) прибыли в Южную Африку (современная ЮАР). Среди них были носители генов [порфирии](#) (мягко текущее аутосомно- доминантное заболевание), [хореи Гентингтона](#) (аутосомно- доминантная болезнь с поздним началом), [семейного полипоза толстой кишки](#) (аутосомно-рецессивная болезнь). Семьи иммигрантов были большими (более 10 детей), поэтому число лиц с этими болезнями в ЮАР теперь во много раз выше, чем в Голландии и Дании. Родословная лиц с аутосомно-доминантными болезнями прослеживается до одного брака иммигрантов, а [ген липопротеиноза](#) до брата и сестры, прибывших в 1652 г. в теперешнюю ЮАР. Они, их дети и внуки имели большие семьи, что и способствовало увеличению частоты этого рецессивного гена.

Китайский иммигрант, прибыв в Южную Африку, имел 7 жен. Он страдал аутосомно-доминантным заболеванием - дисплазией костей и зубов , вызывающей полную потерю зубов к 20 годам. Он передал этот ген 70 из 356 прослеженных потомков в следующих 4 поколениях.

В штате Пенсильвания (США) живут изолированно амиши (переселенцы из Европы), переехавшие туда в 18 в. В 60-х годах нашего века в их поселении обнаружены 82 человека с аутосомно-рецессивной болезнью (карликовость с 6 пальцами), все эти люди являются потомками одной супружеской пары.



Велласкес Карлие

Карликовость (гипофизарный нанизм)

Гипофизарный нанизм (карликовость) — это задержка роста и физического развития, вызванная недостаточным количеством соматотропного гормона (СТГ, гормон роста) в организме. Это чрезвычайно редкое заболевание: по разным данным, оно встречается у 1-4 человек из 10000. Причем мальчики болеют в два раза чаще, чем девочки.

Карликовым считается рост ниже 130 см у мужчин и ниже 120 см у женщин.

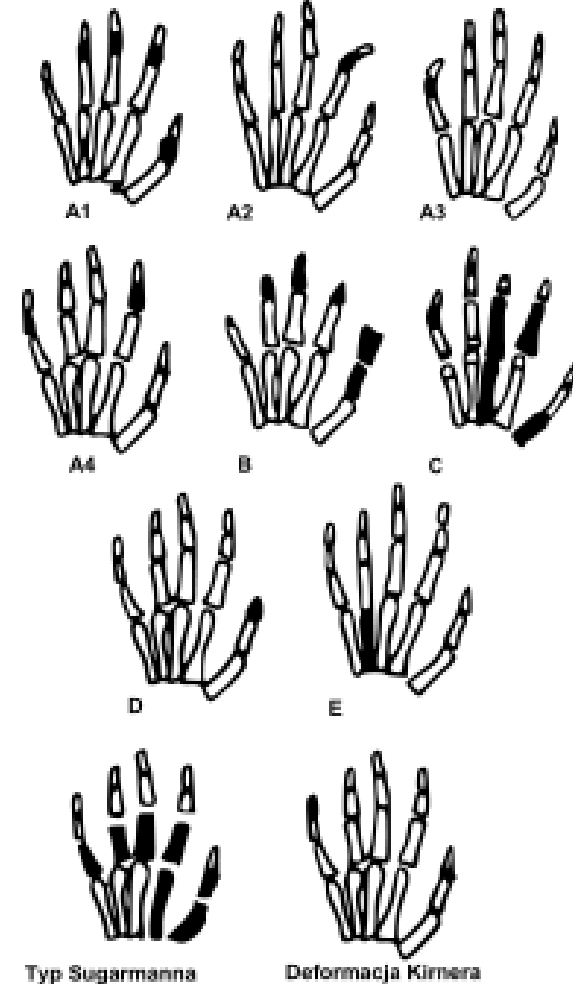
В штате Пенсильвания (США) живут изолированно [амиши](#) (переселенцы из Европы), переехавшие туда в 18 в. В 60-х годах нашего века в их поселении обнаружены 82 человека с аутосомно-рецессивной болезнью ([карликовость с 6 пальцами](#)), все эти люди являются потомками одной супружеской пары.

Карликовость Ларона (синдром резистентности к СТГ)

Болезнь характерна для детей, родившихся от близкородственных браков; наследование **аутосомно-рецессивное**; задержка роста в постнатальном периоде и низкорослость у взрослых; диспропорции лица и черепа; высокий уровень СТГ в детском возрасте; низкий уровень ИФР-I; почти всегда значительное снижение уровня СТГ-связывающего белка; лечение соматотропином малоэффективно;

этиология: 1. у 2 из 9 больных выявили крупные делеции в гене СТГ; 2. обнаружили замену одной аминокислоты в гормонсвязывающем домене рецептора СТГ; 3. известно 3 случая, когда выпадение нескольких аминокислот в гормонсвязывающем домене было обусловлено возвратными нонсенс-мутациями гена рецептора СТГ; 4. другой дефект выявлен у 36 из 37 больных из Эквадора: это мутация 180-го кодона в 6-м экзоне гена рецептора СТГ, приводящая к нарушению сплайсинга мРНК рецептора и к выпадению 8 аминокислот из гормонсвязывающего домена; 5. описан больной, у которого имелись две аминокислотные замены во внутриклеточном домене рецептора СТГ.

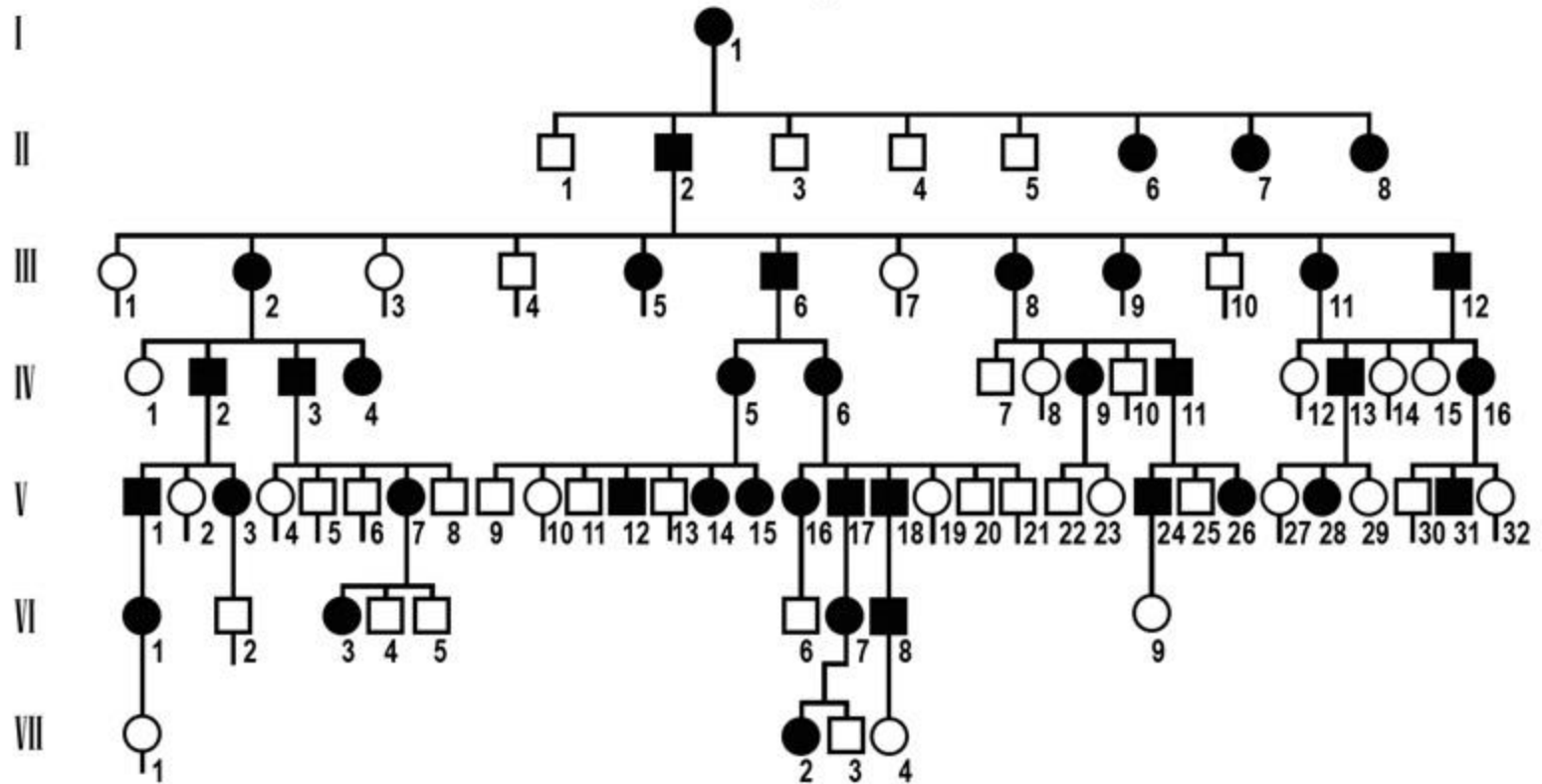
Руки больного брахидактилией



Для брахидактилии характерно укорочение пальцев различной степени. Оно может быть связано с отсутствием отдельных фаланг пальцев, либо с их укорочением. Нарушение функции пальцев при брахидактилии невелико. Эта деформация передается по наследству. Тип наследования аутосомно-доминантный, т.е. если один из родителей страдает этим заболеванием и имеет один доминантный ген брахидактилии, а другой родитель – здоров, то вероятность заболевания потомков составляет 50%.

Различные формы брахидактилии

Родословная по брахидактилии



Бледная,
гипохромная
клетка



аномальная
форма
эритроцитов

Болезнь Кули, известная во всем мире как «средиземноморская анемия» или «большая талассемия» является наследственной формой гемолитической анемии, протекает тяжело – кроветворная система пациентов не в состоянии поддерживать достаточный для удовлетворительного качества жизни уровень основного белка-переносчика кислорода в организме – гемоглобина. Заболевание становится очевидным в течение первых 6 месяцев жизни. Если не лечить, Смерть обычно наступает в течение нескольких лет. Промежуточные и легкие формы талассемии протекают легче и обычно не требуют переливаний препаратов крови.

Талассемия – заболевание южных и особенно приморских стран. Само название происходит от греческого «thalassa», в переводе – море. Распределение гена талассемии связано главным образом с местами, где ранее была распространена малярия, а также где распространены близкородственные браки.

Наиболее распространена талассемия в странах Средиземноморья, Юго-Восточной Азии, Африки, в Индии. В Италии в некоторых районах (например, в Сардинии) до 30% жителей являются генетическими носителями гена β -талассемии. К странам, где нередко встречается талассемия, относятся также Испания, Португалия, Югославия, Румыния.

На территории бывшего СССР талассемия наиболее распространена в Азербайджане (до 7-10% населения отдельных низменных районов республики), несколько меньше – в Грузии, Армении, на Северном Кавказе (особенно в Дагестане), в республиках Средней Азии. В некоторых кишлаках Таджикистана и Узбекистана до 15% населения являются носителями гена талассемии. В Европейской части России талассемия встречается, хотя и очень редко, в Поволжье, преимущественно среди татар и русских.

В последние годы вследствие миграции населения талассемия стала чаще выявляться в ранее нетипичных для нее районах. Большая талассемия является гомозиготной. У русских «скрытое» носительство гена β -талассемии, не проявляющееся внешне, имеет место у 1% населения. За 20 лет проведения программы «Геном человека» на Сардинии доля семей, в которых есть дети, больные бета-талассемией, уменьшилась в 20 раз.

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!

