

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ФИЗИОЛОГИИ

С. А. Жадан, Т. Н. Афанасьева, Ф. И. Висмонт

РОЛЬ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ В ПАТОЛОГИИ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2012

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ

Медицинская генетика и ее задачи

Наследственность — это свойство живых существ и клеток организма передавать свои признаки (анатомо-физиологические особенности) потомкам. Она обеспечивает относительную стабильность вида. Материальными носителями наследственной информации являются гены — участки молекулы ДНК.

Изменчивость — свойство организма и его клеток, проявляющееся в возникновении новых признаков.

В настоящее время известно около 2000 видов наследственной патологии и генетически детерминированных синдромов. Число их постоянно растет, ежегодно описываются десятки новых форм наследственных болезней. Основными причинами, способствующими увеличению роста наследственной патологии, являются:

- значительные успехи медицины в лечении и предупреждении многих инфекционных болезней;
- возрастающее загрязнение окружающей среды мутагенными агентами;
- увеличение средней продолжительности жизни человека.

Наряду с этим совершенствование методов диагностики и успехи молекулярной биологии позволяют выявлять генетическую природу ряда серьезных заболеваний, ранее не связываемых с аномалиями генома (например, хромосомные болезни).

Генетика — это наука о наследственности и изменчивости организма. Раздел генетики, который занимается изучением наследственности и изменчивости человека с точки зрения патологии, называется *медицинской генетикой*.

Основными задачами медицинской генетики являются:

1. Изучение наследственных форм патологии, их этиологии, патогенеза, совершенствование диагностики, разработка методов профилактики и лечения.
2. Изучение причин и механизмов наследственно детерминированной предрасположенности и резистентности к различным (в том числе и инфекционной природы) заболеваниям.
3. Изучение роли и значения генетического аппарата в развитии реакций адаптации, компенсации и явлениях декомпенсации.
4. Подробное всестороннее изучение процессов мутагенеза и антимутагенеза, их роли в развитии болезней.
5. Изучение ряда общебиологических проблем: молекулярно-генетических механизмов канцерогенеза, роли генетического аппарата в явлениях тканевой несовместимости, аутоиммунных реакциях организма и др.

Понятие о наследственной и врожденной патологии. Фенокопии

Понятия «наследственные болезни» и «врожденные заболевания» далеко не однозначны.

Врожденными называют любые заболевания, проявляющиеся сразу после рождения ребенка. Они могут быть наследственными и ненаследственными.

К числу **наследственных болезней** относятся лишь те, в основе которых лежат структурные изменения в генетическом материале. Одни из них клинически проявляются уже в первые дни после рождения, другие — в юношеском, зрелом, а иногда и в пожилом возрасте.

Ненаследственные болезни обусловлены действием неблагоприятных факторов среды на развивающийся плод в период беременности и не затрагивают его генетический аппарат.

Фенокопии, причины их развития

В медицинской генетике выделяют еще одно понятие — фенокопии. **Фенокопия** представляет собой клинический синдром, возникающий под влиянием факторов внешней среды в период эмбрионального развития, сходный по своим проявлениям с наследственным заболеванием, но имеющий негенетическую природу возникновения. Например, такие аномалии, как «волчья пасть», «заячья губа», могут быть и наследственно обусловленными (синдром Патау), и ненаследственными, возникающими в результате нарушения эмбрионального развития. *Гипотиреоз* наследуется как аутосомно-рецессивный признак, но может встречаться и как фенокопия у людей, проживающих в районах, где питьевая вода бедна йодом. *Ранняя глухота* может наследоваться как рецессивный или доминантный признак, а может встречаться как фенокопия у детей, рожденных женщинами, переболевшими во время беременности краснухой.

Таким образом, фенкопии представляют собой заболевания, внешне похожие на наследственные болезни, но не связанные с изменением генотипа.

Причинами фенкопии могут быть:

- кислородное голодание плода (внутриутробная гипоксия), вызывающее развитие серьезных дефектов структуры мозга и черепа, микроцефалию;

- эндокринные нарушения в организме беременной женщины (вероятность рождения больного ребенка у такой женщины примерно в 2,5 раза выше);

- инфекционные заболевания беременной женщины (токсоплазмоз, краснуха, сифилис и др.), особенно в ранний период беременности, вызывающие в значительном проценте случаев (до 60–70 %) тяжелые уродства (микроцефалию, глухонемоту, расщелину мягкого неба и др.);

- тяжелая психическая травма и длительные эмоциональные перенапряжения женщины в период беременности;

- лекарственные препараты, обладающие цитотоксическим или антиметаболическим действием;

- хронический алкоголизм родителей (пороки развития у детей непьющих родителей составляют около 2 %, у умеренно пьющих — до 9 %, у сильно пьющих — 74 %) и др.

Классификация болезней с учетом взаимоотношения наследственных и средовых факторов в их развитии. Понятие о пенетрантности и экспрессивности

В развитии болезни, как и в жизнедеятельности здорового организма, принимают участие два основных фактора: воздействия внешней среды (*внешний фактор*) и наследственность (*внутренний фактор*).

С учетом удельного веса внутреннего и внешнего факторов в развитии болезни выделяют следующие группы заболеваний (Н. П. Бочков, 2002):

1. Собственно наследственные болезни. Причиной этих заболеваний являются аномалии в генетическом аппарате клетки, т. е. *мутации* (генные, хромосомные и геномные). Среда определяет лишь *пенетрантность* (частоту проявления аномального гена в популяции особей, обладающих данным геном) и *экспрессивность* (степень выраженности действия гена у конкретной особи). К этой группе относятся такие моногенно обусловленные заболевания, как алкаптонурия, фенилкетонурия, гепатоцеребральная дистрофия, гемофилия и др., а также все хромосомные болезни.

2. Экогенетические заболевания. Эта группа наследственных болезней обусловлена мутацией, действие которой проявляется только при воздействии на организм определенного, специфического для данного мутантного гена фактора внешней среды. Для этих болезней и генетическая, и средовая

составляющая представлены однофакторно: индивидуальный ген — специфический к данному гену средовой фактор. К таким заболеваниям относится, например, серповидноклеточная анемия (полудоминантно наследуемая гемоглобинопатия). У гетерозиготных носителей HbS гемолитические кризы, ведущие к анемии, возникают лишь в условиях гипоксии или ацидоза. При наследственной ферментопатии, связанной с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, аналогичную роль может играть применение лекарств-окислителей, употребление конских бобов, иногда вирусная инфекция.

3. Болезни с наследственной предрасположенностью. Являются результатом взаимодействия генетических и средовых факторов, причем и те, и другие многочисленны. Иногда эти болезни называют многофакторными, или мультифакториальными. К ним относится подавляющее число болезней зрелого и пожилого возраста: гипертоническая болезнь, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, злокачественные новообразования и др.

Между второй и третьей группой болезней нет четкой разницы. Их часто объединяют в одну группу болезней с наследственной предрасположенностью, различая моногенно и полигенно детерминированную предрасположенность.

4. Болезни, обусловленные факторами среды, от действия которых организм не имеет средств защиты (экстремальные). Это различные травмы (механическая, электрическая), болезни, возникающие под действием ионизирующей радиации, ожоги, отморожения, особо опасные инфекции и др. Генетический фактор в этих случаях определяет лишь тяжесть болезни, ее исход, в ряде случаев — вероятность возникновения.

Классификация наследственных форм патологии

В связи со сложной природой наследственной патологии существует два основных принципа ее классификации: клинический и генетический.

Клинический принцип классификации подразумевает деление наследственных форм патологии в зависимости от органа или системы, наиболее вовлеченных в патологический процесс. В соответствии с этим критерием выделяют наследственно обусловленные заболевания нервной системы, болезни опорно-двигательного аппарата, кожи, крови и др.

В основу *генетической классификации* наследственных болезней положен этиологический принцип, а именно тип мутаций и характер их взаимодействия со средой. В соответствии с этим критерием всю наследственную патологию можно разделить на группы:

- 1) *генные болезни*, вызываемые генными мутациями;
- 2) *хромосомные болезни*, возникающие в результате хромосомных или геномных мутаций;

3) *болезни с наследственной предрасположенностью (многофакторные)* — развиваются у лиц с соответствующим сочетанием «предрасполагающих» наследственных и «проявляющих» внешних факторов;

4) *генетические болезни соматических клеток*;

5) *болезни генетической несовместимости матери и плода*.

Каждая из этих групп, в свою очередь, подразделяется в соответствии с более детальной генетической характеристикой и типом наследования.

Этиология наследственных форм патологии.

Мутации, их виды. Понятие о мутагенах

Отдельные гены, хромосомы и геном в целом постоянно претерпевают разнообразные изменения. Несмотря на то, что существуют механизмы репарации (восстановления) ДНК, часть повреждений и ошибок сохраняется. Изменения в последовательности и числе нуклеотидов в ДНК называют мутациями.

Мутации — стойкое скачкообразное изменение в наследственном аппарате клетки, не связанное с обычной рекомбинацией генетического материала.

Все мутации классифицируют в соответствии с несколькими критериями.

1. По причине возникновения различают спонтанные и индуцированные мутации.

Спонтанные мутации — это мутации, возникшие самопроизвольно под влиянием естественных мутагенов экзо- или эндогенного происхождения. Причиной таких мутаций может быть космическое излучение, радиоактивные изотопы, эндогенные химические мутагены (перекиси и свободные радикалы — аутомутагены), образующиеся в организме в процессе обмена веществ. Значительную роль в возникновении спонтанных мутаций играет возраст. У мужчин с возрастом в половых клетках накапливаются генные мутации. У женщин зависимость генных мутаций от возраста не отмечена, но выявлена четкая связь возраста матери с частотой хромосомных заболеваний у потомства.

Индукцированные мутации — это мутации, вызванные направленным воздействием на организм факторов различного происхождения — физических, химических или биологических мутагенов. Распространенность некоторых мутагенов в среде обитания человека представлена в прил. 1.

К **физическим мутагенам** относятся ионизирующие излучения (α -, β - и γ -лучи, рентгеновское излучение, нейтроны) и УФ-излучение. Особенность ионизирующего излучения состоит в том, что оно может индуцировать мутации в низких дозах, не вызывающих лучевого поражения.

К **химическим мутагенам** относят спирты, кислоты, тяжелые металлы, соли и другие соединения. Химические мутагены содержатся в воздухе (мышьяк, фтор, сероводород, свинец и др.), почве (пестициды и другие

химикаты), пищевых продуктах, воде. Установлено, что многие лекарственные препараты обладают выраженной мутагенной активностью (прил. 2). Очень сильным мутагеном является конденсат сигаретного дыма, который содержит бензпирен. Конденсат дыма и поверхностная корочка, образующиеся при обжаривании рыбы и говядины, содержат пиролизаты триптофана, которые являются химическими мутагенами. Особенность химических мутагенов состоит в том, что их действие зависит от дозы и стадии клеточного цикла. Чем выше доза мутагена, тем сильнее мутагенный эффект.

К *биологическим мутагенам* относятся бактериальные токсины, вирусы кори, краснухи, гриппа, герпеса, антигены некоторых микроорганизмов.

Основные медицинские последствия мутагенеза в различных типах клеток представлены на рис. 1.

2. По виду клеток, в которых произошла мутация, выделяют гаметические, соматические и мозаичные мутации.

Гаметические мутации возникают в половых клетках. Они наследуются потомками и, как правило, обнаруживаются во всех клетках организма. Их последствия сказываются на судьбе потомства и служат причиной наследственных заболеваний.

Рис. 1. Медицинские последствия мутагенеза в различных типах клеток

Соматические мутации возникают в соматических клетках, носят случайный характер, могут возникать на любой стадии развития, начиная с зиготы. По наследству не передаются.

Мозаичные мутации — это мутации, которые возникают в клетках эмбриона или плода. В результате возникают клеточные линии с различными генотипами. Одни клетки организма имеют нормальный кариотип, а другие — аномальный. Чем раньше в онтогенезе происходит соматическая мутация, тем больше клеток содержит данную мутацию и тем более выражены ее проявления.

3. По значению различают патогенные, нейтральные и благоприятные мутации.

Патогенные мутации приводят к гибели эмбриона (или плода) или к развитию наследственных и врожденных заболеваний. Они делятся на летальные, полумлетальные, нелетальные. Летальность может проявляться на уровне гамет, зигот, эмбрионов, плодов, а также после рождения.

Нейтральные мутации обычно не влияют на жизнедеятельность организма (например, мутации, вызывающие появление веснушек на коже, изменение цвета волос, радужной оболочки глаза).

Благоприятные мутации повышают жизнеспособность организма или вида (например, темная окраска кожных покровов у жителей африканского континента).

4. В зависимости от объема поврежденного материала мутации делятся на *генные* (изменения в отдельных генах), *хромосомные* (структурные хромосомные aberrации), *геномные* (численные хромосомные aberrации).

Антимутагенез. Механизмы действия антимутагенов

Антимутагенез — это процесс подавления спонтанных и индуцированных мутаций. Вещества, обладающие такими свойствами, называются антимутагенами. Некоторые из них приведены в прил. 3.

Существуют различные принципы классификации антимутагенов:

- 1) по происхождению: экзогенные и эндогенные, внутриклеточные и внеклеточные;
- 2) механизму действия;
- 3) химическому строению и антиканцерогенным свойствам.

К *экзогенным* относят антимутагены:

- 1) содержащиеся в пищевых продуктах и попадающие в организм человека с пищей;

- незаменимые аминокислоты (метионин, гистидин, аргинин, глютаминовая кислота и др.);
 - витамины и провитамины (преимущественно А, Е, С, К);
 - полиненасыщенные жирные кислоты;
 - микроэлементы (Se), хлорид кобальта;
 - пищевые волокна;
- 2) проникающие в организм респираторным путем (фитонциды);
- 3) поступающие в организм человека перорально в процессе фармакотерапии либо профилактического применения:
- лекарства (стрептомицин, левомицетин и др., применяемые в малых дозах);
 - специально синтезированные лекарства (бемитил);
 - биологически активные добавки (индол-3-карбинол и др.);
 - синтетические антимуутагены (ионол, дибунол и др.).

К *эндогенным* антимуутагенам относятся:

- 1) система репарации поврежденной ДНК;
- 2) антиоксидантная система;
- 3) ферментные системы;
- 4) клеточные метаболиты;
- 5) гормоны щитовидной железы, мелатонин;
- 6) эмбриональные вещества (Со);
- 7) S-содержащие соединения (глутатион).

Механизмы действия антимуутагенов

К основным механизмам действия антимуутагенов относятся:

1. *Инактивация мутагенов внешнего происхождения и предохранение ДНК от их повреждающего действия* (дисмутагены). В большинстве случаев дисмутагены устойчиво связываются с мутагеном и выводят его из организма (экстракты петрушки, свеклы, редиса, сельдерея, сливы, черники, яблок).

2. *Подавление процесса образования истинных мутагенов из предшествующих немутагенных веществ* (витамины С, Е, дубильные вещества, некоторые фенолы).

3. *Подавление активности свободных радикалов, которые могут повредить ДНК* (антиоксиданты: супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, каталаза, витамин С, А, α-токоферол, β-каротин, Е, мелатонин и др.).

4. *Повышение активности ферментных систем, обезвреживающих мутагены, канцерогены и другие генотоксические соединения*. Универсальный механизм инактивации ксенобиотиков обеспечивают микросомальные ферменты печени, которые метаболизируют до 75 % всех лекарств.

5. *Антимуутагены, уменьшающие ошибки репарации и репликации ДНК, активация и коррекция репарации (репарагены)*. К репарационным

антимутагенам, которые содержатся в некоторых пищевых продуктах (например, в кукурузном, хлопковом, подсолнечном, соевом и других растительных маслах), относятся:

– ванилин, цианамальдегид и другие альдегиды, образующиеся при окислении насыщенных жирных кислот. Эти вещества стимулируют генетическую рекомбинацию, временно угнетают деление клеток, увеличивая время репарации ДНК;

– соли кобальта, повышающие эффективность безошибочной репарации ДНК (содержатся в достаточном количестве в луке, капусте, томатах, салате, картофеле, черной смородине и грушах).

б. *Антимутагены с неизвестным механизмом действия.* В последние годы установлена полифункциональность у некоторых антимутагенов (фенольный компонент зеленого чая — эпигаллокатехингалат, изоцианаты из крестоцветных овощей — сульфوران и фенолизоцианат и др.). Антимутагены выступают в роли перехватчиков свободных радикалов, подавляют синтез метаболической активации ксенобиотиков и стимулируют их детоксикацию, модулируют репарацию ДНК, влияют на транскрипционные факторы и сигнальные пути, вовлеченные в апоптоз и регуляцию клеточного цикла, подавляют воспаление и ангиогенез.

Таким образом, к основным антимутагенам относятся:

- 1) соединения, нейтрализующие мутаген до его реакции с молекулой ДНК;
- 2) вещества, снимающие повреждение молекулы ДНК, вызванное мутагеном, или повышающие ее устойчивость к мутагену;
- 3) соединения, препятствующие превращению в организме косвенных мутагенов в истинные.

ГЕННЫЕ БОЛЕЗНИ

Генные болезни — разнородная по клиническим проявлениям группа заболеваний, обусловленных мутациями на генном уровне. Основой для объединения их в одну группу являются этиологическая генетическая характеристика и, соответственно, закономерности наследования в семьях и популяциях.

Этиология генных болезней

Причинами генных болезней являются *генные мутации*, которые могут затрагивать *структурные, транспортные и эмбриональные белки*, а также *ферменты*.

Генные мутации — это молекулярные изменения структуры ДНК. Они обусловлены изменением химического строения гена, а именно специфической

последовательности пуриновых и пиримидиновых оснований участка ДНК. По типу молекулярных изменений различают следующие виды генных мутаций:

– *делеция* — утрата сегмента ДНК размером от одного нуклеотида до гена;

– *дупликация* — удвоение или повторное дублирование сегмента ДНК размером от одного нуклеотида до целого гена;

– *инверсия* — поворот на 180° сегмента ДНК размером от двух нуклеотидов до фрагмента, включающего несколько генов;

– *инсерция* — вставка фрагментов ДНК размером от одного нуклеотида до целого гена;

– *трансверсия* — замена пуринового основания на пиримидиновое или наоборот в одном из кодонов;

– *транзиция* — замена одного пуринового основания на другое пуриновое или одного пиримидинового на другое пиримидиновое в структуре кодона.

В зависимости от того, сколько генов повреждается в процессе мутации, выделяют *моногенные* и *полигенные* мутации.

Классификация генных болезней

Все генные болезни классифицируют по трем принципам: генетическому, клиническому и патогенетическому.

Согласно **генетическому принципу** (в зависимости от *типа наследования*) выделяют генные болезни:

- 1) аутосомно-доминантные;
- 2) аутосомно-рецессивные;
- 3) X-сцепленные доминантные;
- 4) X-сцепленные рецессивные;
- 5) Y-сцепленные (голандрические);
- 6) митохондриальные (передает только мать).

Примеры заболеваний и аномалий развития с различными типами наследований приведены в прил. 4.

В основе **клинического принципа** классификации генных болезней находится степень вовлеченности отдельных органов и систем организма в патологический процесс. К этой группе относят наследственно обусловленные генные болезни кожи, болезни с гематологическими проявлениями, системные скелетные дисплазии, нервно-мышечные заболевания, глазные болезни, болезни соединительной ткани и др.

Согласно **патогенетическому принципу** выделяют:

- 1) наследственные болезни обмена веществ (*болезни углеводного, липидного, аминокислотного обмена и т. д.*);
- 2) врожденные пороки развития (ВПР);

3) комбинированные состояния.

Патогенез генных болезней

Основные звенья патогенеза генных болезней можно представить следующим образом: *мутантный аллель* → *патологический первичный продукт (качественно или количественно)* → *цепь последующих биохимических процессов* → *клетки* → *органы* → *организм*.

Таким образом, механизм развития генных болезней следует рассматривать на молекулярном, клеточном, органном и организменном уровнях строения организма.

На *молекулярном уровне* первичные эффекты мутантных аллелей могут проявляться в четырех вариантах:

1. Отсутствие синтеза полипептидной цепи (белка). Этот вариант наследственной патологии встречается наиболее часто. В этих условиях нарушается какой-либо процесс из всего комплекса нормального биохимического гомеостаза, что выражается в накоплении токсичных продуктов-предшественников. Например, при фенилкетонурии *из-за отсутствия фенилаланингидроксилазы* в крови накапливаются фенилаланин и продукты его патологического метаболизма — фенилпировиноградная кислота.

В результате отсутствия первичного продукта гена может задерживаться какой-то важный процесс, постоянно осуществляющийся в организме. Так, мутации генов, детерминирующих синтез ферментов репарации ДНК, приводят к невозможности восстановления постоянно возникающих нарушений в структуре ДНК, что обуславливает развитие злокачественных новообразований (пигментная ксеродерма).

2. Синтез аномального белка вызывает нарушения той системы (клетки, органа), функции которой обеспечиваются нормальным белком. Эти нарушения первоначально разворачиваются на молекулярном уровне. Примером такого варианта патогенеза болезни может быть *серповидно-клеточная анемия*, при которой синтезируется цепь молекулы глобина с валином, заменившим глутамин. Замена одной аминокислоты оказывается достаточно, чтобы изменить функциональные свойства Hb (пониженная растворимость, повышенная полимеризация). Такой Hb уже не может выполнять кислородакцепторную функцию и кристаллизуется при недостатке кислорода, а эритроциты приобретают серповидную форму, склеиваются, тромбируют капилляры и т. д.

3. Количественно недостаточный синтез полипептидной цепи (белка). Патогенез таких заболеваний отличается большой вариабельностью, поскольку наряду с нормальным путем обмена веществ будут протекать и патологические процессы (например, гемофилия (А, В) — заболевание, сопровождающееся массивными кровотечениями и кровоизлияниями в

результате недостаточной выработки соответственно VIII и IX факторов свертывания крови).

4. Количественно избыточный синтез полипептидной цепи (белка).

Если в результате мутации будет вырабатываться избыточное количество продукта, то патогенез болезни в целом будет обусловлен именно усиленной генной активностью. Наличие такого варианта можно предполагать, но в конкретных формах наследственных болезней он еще не обнаружен.

Таким образом, независимо от характера изменений первичного продукта гена эффект мутаций может выражаться в разных вариантах нарушения функций:

1) потеря функции белка за счет ингибирования процессов транскрипции/трансляции либо за счет изменения структуры и функциональных свойств;

2) появление новой функции, новых цитотоксических свойств белка, приводящих к гибели клеток;

3) ингибирование функции нормальных белков первичным негативным продуктом мутантного аллеля;

4) нарушение пространственной структуры молекулярного продукта в результате изменения дозы гена (делеции или дупликации).

Патогенез генных болезней не заканчивается на молекулярном уровне даже в его первичных звеньях. Для многих болезней основным звеном патогенеза является клеточный уровень.

Клеточный уровень патогенеза генных болезней означает, что в определенных типах клеток разворачиваются основные патологические процессы, характерные для конкретной нозологической формы. Точкой приложения являются отдельные структуры клетки, различные при разных болезнях (лизосомы, пероксисомы, мембраны). Клеточный уровень патогенеза генных болезней может проявляться не только в конкретных органеллах, но и в виде нарушения скоординированности функций интерфазного периода клетки и размножения. Так, мутации, затрагивающие области онкогенов, ведут к снятию контроля за размножением клеток (репрессия антионкогенов) и, соответственно, к злокачественному росту (наследственные раки толстого кишечника, ретинобластома).

Органный уровень патогенеза наследственных болезней является производным от молекулярного и клеточного. При различных болезнях мишенью патологического процесса служат разные органы — иногда в результате первичных процессов, иногда — вторичных. Так, отложение меди в печени и экстрапирамидной системе головного мозга при болезни Вильсона является первичным процессом, а гемосидероз паренхиматозных органов при талассемии развивается вторично вследствие усиленного распада эритроцитов.

В организме в целом взаимосвязь патогенетических процессов проявляется сочетано на молекулярном, клеточном и органном уровнях.

Таким образом, патогенез любой наследственной болезни у разных индивидов хотя и сходен по первичным механизмам и этапам, но формируется строго индивидуально.

Клинические проявления некоторых наследственно обусловленных болезней обмена веществ

Среди наследственных болезней обмена веществ наиболее часто встречается **фенилкетонурия** — рецессивно наследуемое заболевание, обусловленное нарушением аминокислотного обмена.

Патологические проявления этой болезни связаны с недостаточностью печеночного фермента — *фенилаланингидроксилазы*, — катализирующего процесс превращения фенилаланина в тирозин. В результате недостаточности фермента окисление фенилаланина идет по пути образования фенилпировиноградной и фенилмолочной кислот. Однако этот путь обладает малой пропускной способностью, и поэтому фенилаланин накапливается в большом количестве в крови (*фенилаланемия*), тканях и цереброспинальной жидкости, что в первые месяцы жизни ведет к тяжелому поражению ЦНС и неизлечимому слабоумию.

Из-за недостаточного синтеза тирозина *снижается образование меланина*, что обуславливает посветление кожи и волос.

Дети с фенилкетонурией рождаются здоровыми, но в первые месяцы после рождения в связи с поступлением фенилаланина с молоком матери развиваются клинические проявления: *повышенная возбудимость, гиперрефлексия, повышенный тонус мышц, тремор, характерный мышинный запах*. Позже развиваются *умственная отсталость, микроцефалия*.

Ранняя диагностика и профилактическое лечение (искусственная диета, исключающая из рациона питания продукты, содержащие фенилаланин) предупреждают развитие клинической картины болезни.

Алкаптонурия представляет собой рецессивно наследуемое заболевание, обусловленное наследственным дефектом фермента — *оксидазы гомогентизиновой кислоты*. В результате нарушается обмен тирозина на этапе превращения гомогентизиновой кислоты в малеилацетоуксусную. Гомогентизиновая кислота в большом количестве обнаруживается в крови и моче. Моча при стоянии на воздухе, а также при добавлении к ней щелочи становится черной. Это объясняется окислением гомогентизиновой кислоты кислородом и образованием в моче *алкаптона* («захватывающий щелочь»).

Гомогентизиновая кислота из крови может проникать в ткани (хрящевую, сухожилия, связки, внутренний слой стенки аорты), вызывая появление темных пятен в области ушей, носа, щек, на склерах, а также развитие тяжелых изменений в суставах.

Галактоземия — рецессивно наследуемое заболевание, обусловленное нарушением обмена галактозы, входящей в состав лактозы молока, вследствие снижения активности фермента *галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы*.

Обмен галактозы задерживается на уровне токсического *глюкозо-1-фосфата*, который, как и галактоза, накапливается в биологических жидкостях организма (крови), селезенке, печени, хрусталике. Высокие концентрации этого вещества повреждают различные ткани, вызывая *цирроз печени, катаракту, повреждения нейронов головного мозга, почек (характерна галактозурия)*. У детей отмечаются задержка развития, исхудание, умственная отсталость. Исключение галактозы из пищи сохраняет ребенку жизнь.

Гепатоцеребральная дистрофия (болезнь Вильсона–Коновалова) — рецессивно наследуемое заболевание, проявляющееся в дефиците церулоплазмينا, обеспечивающего транспорт меди в организме. Соединения меди играют большую роль в обменных процессах, ионы входят в состав многих ферментов митохондрий, участвующих в реакциях окисления. При недостатке церулоплазмينا повышается концентрация меди в крови и происходит накопление ее в тканях печени и мозга с последующей их дегенерацией.

Заболевание чаще проявляется в школьном возрасте. Первыми симптомами могут быть увеличение печени и селезенки, нарушение функций печени, ЦНС, иногда почек, снижение количества эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов в крови. Поражение печени сопровождается желтухой, рвотой, диспепсией, постепенно развивается цирроз. При брюшной форме болезнь протекает по типу подострой дистрофии печени и больной умирает в состоянии печеночной комы до возникновения неврологических расстройств. Поражение ЦНС проявляется снижением интеллекта, изменением поведения (эйфория, плаксивость). Появляются дрожание рук, нарастает тонус мускулатуры, возникают выраженная ригидность, амимия: движения становятся замедленными. Ригидность осложняется контрактурами. Возникают клонические и тонические судороги. Появляются насильственные движения: гиперкинезы типа атетоза, насильственный плач, смех. Типично появление по периферии роговицы зеленовато-желтого или зеленовато-коричневого пигмента (кольцо Кайзера–Флейшера), обусловленного избыточным накоплением меди.

ХРОМОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ

Хромосомные болезни — это большая группа врожденных наследственных болезней, занимающих одно из ведущих мест в структуре наследственной патологии человека. Как правило, при хромосомных болезнях нарушаются сбалансированность набора генов и строгая детерминированность нормального развития организма. Это приводит к внутриутробной гибели

эмбрионов и плодов, появлению ВПР и других элементов клинической картины хромосомных болезней.

Этиология хромосомных болезней

Этиологическими факторами хромосомной патологии являются все виды хромосомных и некоторые геномные мутации.

Хромосомные мутации — это структурные изменения отдельных хромосом. В хромосомную мутацию вовлекается большое число (от десятков до нескольких сотен) генов, что приводит к изменению нормального диплоидного набора.

Различают две большие группы хромосомных мутаций: внутрихромосомные и межхромосомные, отдельно выделяют изохромосомы и ring-хромосомы (рис. 2).

Рис. 2. Виды хромосомных мутаций

Внутрихромосомные мутации — это aberrации в пределах одной хромосомы. К ним относятся:

- делеции — утрата одного из участков хромосомы (внутреннего или терминального);
- инверсии — встраивание на прежнее место участка хромосомы после поворота его на 180° ;
- дупликации — удвоение какого-либо участка хромосомы.

Межхромосомные мутации (мутации перестройки, или транслокации) представляют собой обмен фрагментами между негомологичными хромосомами. К ним относятся:

- реципрокная транслокация — две хромосомы обмениваются своими фрагментами;

– нерасщепляющаяся транслокация — фрагмент одной хромосомы транспортируется на другую;

– «центрическое слияние» (робертсоновская транслокация) — соединение двух акроцентрических хромосом в районе их центромер с потерей коротких плеч.

Изохромосомы представляют собой aberrантные моноцентрические хромосомы с двумя генетически идентичными плечами. Они образуются в результате поперечного разрыва хроматид через центромеры.

Ring-хромосомы — это хромосомы, образованные в результате разрывов коротких и длинных хромосомных плеч, утраты терминальных участков с последующим замыканием их в кольцо.

Что касается **геномных мутаций**, то у человека обнаружено только два их типа: полиплоидии (тетраплоидии, триплоидии) и анеуплоидии (трисомии, полисомии и моносомии) (рис. 3).

Рис. 3. Виды геномных мутаций

Полиплоидия — увеличение числа наборов хромосом, кратное гаплоидному набору ($3n$, $4n$, $5n$ и т. д.) Причиной этих нарушений являются двойное оплодотворение и отсутствие первого мейотического деления. **Тетраплоидии** (92 , XXXX) приводят к развитию хромосомной болезни. **Триплоидии** (69 , XXX — девочка или 69 , XYU — мальчик) приводят к прерыванию беременности (репродуктивная потеря) и являются летальными состояниями.

Анеуплоидия — изменение (уменьшение (моносомия) или увеличение (трисомия, полисомия)) числа хромосом в диплоидном наборе ($2n + 1$, $2n - 1$ и т. д.). Эти нарушения вызваны нерасхождением хромосом при делении или их «анафазным отставанием». Из всех вариантов анеуплоидий встречаются только **трисомии** по аутосомам (синдромы Дауна, Патау, Эдвардса и др.), **полисомии** по половым хромосомам (три-, тетра- и пентасомии), а из **моносомий** встречается только моносомия X (синдром Шерешевского–Тернера).

Классификация хромосомных болезней

В основе классификации хромосомной патологии лежат три основных принципа, которые позволяют точно охарактеризовать форму хромосомной патологии у обследуемого индивида, а также ее варианты.

1. Характеристика хромосомной или геномной мутации (этиологический принцип):

- полиплоидии (тетраплоидии и триплоидии);
- анеуплоидии (недостаток (полная или частичная моносомия) или избыток (три- или полисомия) хромосомного материала по аутосомам или половым хромосомам).

2. Определение типа клеток, в которых возникла мутация (в гаметах или зиготе):

- гаметические — вызывают полные формы хромосомных болезней;
- соматические — развивается организм с клетками разной хромосомной конституции (мозаицизм).

3. Выявление поколения, в котором возникла мутация:

- спорадические хромосомные болезни (возникают вновь в гаметах здоровых родителей);
- наследуемые (семейные) хромосомные болезни.

Патогенез хромосомных болезней

Патогенез хромосомных болезней, несмотря на хорошую изученность клиники и цитогенетики, даже в общих чертах остается открытым. Не разработана общая схема развития сложных патологических процессов, обусловленных хромосомными аномалиями и приводящих к сложнейшим фенотипам хромосомных болезней. Ключевое звено в развитии хромосомной болезни ни при одной форме не выявлено.

Основным звеном патогенеза хромосомных заболеваний является несбалансированность генотипа в результате геномных и хромосомных мутаций, что проявляется внутриутробной гибелью эмбрионов и плодов, развитием специфических синдромов, проявляющихся нарушениями физического и психического здоровья.

Клинико-цитогенетическая характеристика некоторых хромосомных синдромов

Клинико-цитогенетическая характеристика синдромов, связанных с аномалиями половых хромосом

Изменение числа половых хромосом может возникать в результате нарушения расхождения как в первом, так и во втором делении мейоза. Нарушение расхождения в первом делении приводит к образованию

аномальных гамет: у женщин — XX и 0 (в последнем случае яйцеклетка не содержит половых хромосом); у мужчин — XY и 0. При слиянии гамет во время оплодотворения возникают количественные нарушения половых хромосом, приведенные в таблице.

Нарушения половых хромосом, обусловленные изменением их количества

Мать	Отец	Y	X	XY	0
X		XY норма	XX норма	XXY *	X0**
XX		XXY *	XXX триплоX	XXXY *	XX норма?
0		Y0 леталь	X0 леталь	XY леталь	00 леталь

* — синдром Клайнфельтера.

** — синдром Шерешевского–Тернера.

Синдром Шерешевского–Тернера (моносомия X-хромосомы) — это единственная форма моносомии у человека, которая может быть выявлена у живорожденных. Популяционная частота — 1 : 3000 новорожденных девочек. Кроме простой моносомии по X-хромосоме (45,X0), составляющей 50 %, встречаются мозаичные формы, делеции длинного и короткого плеча X-хромосомы, изо-X-хромосомы, а также кольцевые X-хромосомы.

Клинические проявления. Ребенок с данным синдромом рождается только в случае утраты отцовской X-хромосомы. При утрате материнской эмбрион погибает на ранних этапах развития. Синдром проявляется в трех направлениях:

1) гипогонадизм, недоразвитие половых органов и вторичных половых признаков (гипоплазия матки, первичная аменорея, недоразвитие молочных желез, недостаточность эстрогенов и др.);

2) ВПР (сердца и почек);

3) низкий рост (1 м 30 см — 1 м 50 см).

Внешний вид больных имеет характерные симптомы: короткая шея с избытком кожи и крыловидными складками, лимфатический отек стоп, голеней, кистей рук и предплечий.

Лечение больных с синдромом Шерешевского–Тернера комплексное:

1) реконструктивная хирургия (ВПР внутренних органов);

2) пластическая хирургия (удаление крыловидных складок);

3) гормональное (эстрогены, гормон роста);

4) психотерапевтическое.

Синдром полисомии X-хромосомы (синдром «суперженщины»). Популяционная частота — 1 : 1000 новорожденных девочек. Цитогенетически выявляются формы 47,XXX, 48,XXXX и 49,XXXXX.

Клинические проявления. Женщины с кариотипом 47,XXX в полной или мозаичной форме в основном имеют нормальное физическое и психическое

развитие, интеллект — в пределах нижней границы нормы. Как правило, не отмечается отклонений в половом развитии, характерна нормальная плодовитость (крайне редко отмечаются нарушения репродуктивной функции — вторичная аменорея, дисменорея, ранняя менопауза). С увеличением числа X-хромосом нарастает степень отклонений от нормы. У женщин с тетра- и пентасомией X описаны отклонения в умственном развитии, аномалии скелета и половых органов. Они имеют высокий рост, телосложение по мужскому типу, челюстно-лицевые дисплазии (эпикант, гипертелоризм, готическое небо), нарушения менструального цикла, бесплодие, преждевременный климакс, снижение интеллекта различных степеней ($\frac{2}{3}$ больных), нередко психические заболевания (шизофрения, маниакально-депрессивный психоз, эпилепсия).

Синдром Клайнфельтера описан в 1942 г. Популяционная частота — 2–2,5 : 1000 мальчиков. Цитогенетические варианты синдрома могут быть различны: 47,XXY; 48,XXXУ; 49,XXXXУ и др. Чаще встречается вариант 47,XXY. Отмечены как полные, так и мозаичные формы.

Клинические проявления. Больные высокого роста с непропорционально длинными конечностями, выраженной гинекомастией и оволосением по женскому типу. В детстве отличаются хрупким телосложением, а после 40 лет страдают ожирением. Важными диагностическими признаками являются гипогонадизм, гипогенитализм, бесплодие (в результате нарушения сперматогенеза, снижения продукции тестостерона и увеличения продукции женских половых гормонов). Коэффициент интеллекта ниже 80 (чем больше в кариотипе добавочных хромосом, тем более выражено отклонение от нормы).

Лечение мужскими половыми гормонами направлено на коррекцию вторичных половых признаков, однако и после терапии больные остаются бесплодными.

Синдром полисомии Y-хромосомы (синдром «супермужчины»). Популяционная частота — 1 : 1000 мальчиков. Цитогенетически отмечены полные и мозаичные формы.

Клинические проявления. Большинство индивидов по физическому и умственному развитию не отличается от здоровых мужчин. Обычно они имеют рост немного выше среднего. Заметных отклонений ни в половом развитии, ни в гормональном статусе, ни в плодовитости у большинства XYУ-индивидов нет. В 30–40 % случаев отмечаются определенные симптомы — грубые черты лица, выступающие надбровные дуги и переносица, увеличенная нижняя челюсть, высокое небо, аномальный рост зубов, большие ушные раковины, деформация коленных и локтевых суставов. Интеллект или несколько снижен, или в норме. Характерны эмоционально-волевые нарушения: склонность к агрессивным и даже криминальным поступкам. Продолжительность жизни не отличается от среднепопуляционной.

Клинико-цитогенетическая характеристика синдромов, связанных с числовыми аномалиями аутосом

Синдром Дауна (трисомия хромосомы 21) — наиболее часто встречающийся хромосомный синдром. Впервые описан в 1866 г. английским врачом Дауном. Популяционная частота составляет 1 : 600–700 новорожденных детей. Цитогенетические варианты разнообразны: 47,XX(XY),+21 (простая трисомия 21) — 96 %; 46,XY,14–,t(21/14) (транслокации) — 3 %; 46,XX/47XX,+21 (мозаицизм) — 1 %. Частота рождения детей с данным синдромом зависит от возраста матери и резко увеличивается после 35 лет.

Клинические проявления. Дети с синдромом Дауна рождаются в срок, но с умеренно выраженной пренатальной гипоплазией (на 8–10 % ниже средних величин). Минимальными диагностическими признаками являются: умственная отсталость, мышечная гипотония, плоское лицо, монголоидный разрез глазных щелей, эпикант, крупный (обычно высунутый) язык, брахицефалия, деформированные ушные раковины, «обезьянья» складка на ладони, отведенный («хватательный») большой палец на стопе и др. Клинические проявления трисомной и транслокационной форм болезни Дауна совершенно идентичны. При мозаичной форме наблюдается большой клинический полиморфизм. Дети с синдромом Дауна трисомной формы чаще рождаются у женщин старше 35 лет. Транслокационные формы, наоборот, чаще встречаются у молодых родителей. Мозаичные формы отмечаются с одинаковой частотой во всех возрастных группах.

Синдром Патау (трисомия по хромосоме 13) впервые описан в 1960 г. американским генетиком К. Патау. Популяционная частота — 1 : 5000–7000 новорожденных. Цитогенетические варианты могут быть различны: целая трисомия 13 (нерасхождение хромосом в мейозе, в 80 % случаев у матери), транслокационный вариант, мозаичные формы, дополнительная кольцевая хромосома 13, изохромосомы.

Клинические проявления. Дети рождаются с истинной пренатальной гипоплазией. Основными признаками являются: низкий скошенный лоб, узкие глазные щели, запавшее переносье, низко расположенные и деформированные ушные раковины. Типичный признак синдрома Патау — расщелины верхней губы и неба (обычно двусторонние). Всегда обнаруживаются пороки нескольких внутренних органов в разной комбинации: дефекты перегородок сердца, незавершенный поворот кишечника, кисты почек, аномалии внутренних половых органов, дефекты поджелудочной железы. Как правило, наблюдается двусторонняя полидактилия. ЦНС поражается в 100 % случаев.

В связи с тяжелыми ВПР большинство детей с синдромом Патау умирают в первые недели или месяцы жизни (95 % — до 1 года). Однако некоторые больные живут несколько лет. Более того, в развитых странах отмечается тенденция к увеличению продолжительности жизни больных с синдромом

Патау до 5 (около 15 % детей) и даже до 10 лет (2–3 % детей). Однако все эти дети имеют тяжелую умственную отсталость — глубокую идиотию.

Синдром Эдвардса (трисомия по хромосоме 18) впервые описан в 1960 г. английским ученым Эдвардсом. Популяционная частота составляет 1 : 6500 новорожденных. Цитогенетически в большинстве случаев синдром представлен целой трисомией 18 (гаметическая мутация одного из родителей, чаще по материнской линии). Кроме того, встречаются и мозаичные формы (46,XX/47XX,+13). Клинических различий между цитогенетическими формами не обнаружено.

Клинические проявления. Для синдрома характерны множественные ВПР лицевой части черепа, сердца, костной и мочевой систем (сращение и удвоение почек, кисты почек), половых органов. Отмечается гипоплазия нижней челюсти и микростомия, узкие и короткие глазные щели, маленькие низкорасположенные ушные раковины, выступающий затылок, характерное сгибательное положение пальцев кисти, аномально развитая стопа (пятка выступает, свод провисает), первый палец стоп короче второго.

Продолжительность жизни больных с синдромом Эдвардса резко снижена. На первом году жизни погибают 90 % больных, к 3-летнему возрасту — более 95 %. Причиной смерти являются пороки сердечно-сосудистой системы, кишечника или почек.

Все выжившие больные имеют глубокую степень олигофрении (идиотию).

Сравнительная характеристика наиболее частых трисомий (синдромов Дауна, Патау и Эдвардса) приведена в прил. 5.

Синдром трисомии хромосомы 8 впервые описан в 1962 г. Популяционная частота — 1 : 5000 новорожденных. Синдром возникает в результате нерасхождения хромосом на ранних стадиях бластулы, кроме редких случаев мутаций *de novo* в гаметогенезе. Цитогенетически выявляются как полные (47,XX(XY),+8), так и мозаичные формы (46,XX/47XX,+8), которые составляют до 90 % всех случаев. Корреляции между тяжестью заболевания и долей мозаичного клона не обнаружено.

Клинические проявления. Дети с трисомией 8 рождаются доношенными. Для болезни наиболее характерны отклонения в строении лица, пороки опорно-двигательного аппарата и мочевой системы. При клиническом обследовании выявляются выступающий лоб, косоглазие, эпикант, глубоко посаженные глаза, гипертелоризм глаз и сосков, высокое небо (иногда расщелина), толстые губы, вывернутая нижняя губа, большие ушные раковины с толстой мочкой, аплазия надколенника, глубокие борозды между межпальцевыми подушечками, четырехпальцевая складка. Аномалии ануса. При УЗИ выявляются нарушения позвоночника, аномалии формы и положения ребер или добавочные ребра.

При трисомии 8 прогноз физического, психического развития и жизни неблагоприятный, хотя описаны пациенты в возрасте 17 лет. Со временем у

больных проявляются умственная отсталость, гидроцефалия, паховая грыжа, новые контрактуры, новые изменения скелета.

Методов специфического лечения нет. Оперативные вмешательства проводятся по жизненным показаниям.

Клинико-цитогенетическая характеристика синдромов, связанных со структурными перестройками хромосом

Синдром «кошачьего крика» описан в 1963 г. Дж. Леженом. Популяционная частота — 1 : 50 000. Цитогенетические варианты варьируют от частичной до полной делеции короткого плеча хромосомы 5 (46,XX(XY),5p⁻). Кроме простой делеции отмечены кольцевые хромосомы 5 с делецией критического фрагмента, мозаичные формы (46,XX(XY)/46,XX(XY),5p⁻), а также транслокации между коротким плечом хромосомы 5 (с потерей критического сегмента) и другой аутосомой.

Диагностическими признаками заболевания являются: микроцефалия, специфический плач новорожденных («кошачий крик»), обусловленный изменением гортани — сужением, мягкостью хрящей, отеком или необычной складчатостью слизистой, уменьшением надгортанника. Часто выявляются микроцефалия, низкорасположенные и деформированные ушные раковины, лунообразное лицо, гипертелоризм, эпикант, монголоидный разрез глаз, страбизм, мышечная гипотония. Дети отстают в физическом и умственном развитии.

ВПР внутренних органов встречаются редко, наиболее часто поражается сердце (дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок).

Все больные имеют тяжелую степень умственной отсталости. Продолжительность жизни у больных с синдромом 5p⁻ зависит от тяжести врожденных пороков внутренних органов (особенно сердца). Большинство больных умирают в первые годы, около 10 % достигают 10-летнего возраста. Немногие доживают до 50 лет.

Синдром Вольфа-Хиршхорна (синдром 4p⁻) описан в 1965 г. Популяционная частота — 1 : 100 000. Цитогенетически обусловлен частичной делецией короткого плеча 4 хромосомы — 46,XX(XY),4p⁻. Наследственная форма составляет 10 %, а 90 % случаев представлены мутациями *de novo*. Отмечены кольцевые и изохромосомы с потерей фрагмента 4p16 — критической области, ответственной за формирование основных признаков синдрома.

Клинические проявления. Дети с синдромом Вольфа-Хиршхорна обычно рождаются у молодых родителей, доношенные, но со значительно сниженным весом (около 2000 г). Для таких детей характерна резкая задержка физического и психомоторного развития. У них наблюдаются умеренно выраженная микроцефалия, клювовидный нос, выступающее надпереносье, деформированные низкорасположенные ушные раковины, вертикальные

складки кожи впереди ушных раковин, гипотония мышц, значительное снижение реакции на внешние раздражения, судорожные припадки. Отмечаются также расщелины верхней губы и неба, деформации стоп, аномалии глазных яблок, эпикант и маленький рот с опущенными уголками.

Из внутренних органов чаще поражаются сердце (пороки развития) и примерно в половине случаев — почки (гипоплазия и кисты). Большинство детей с синдромом 4p⁻ умирает на первом году жизни. Максимальный известный возраст пациентов с синдромом Вольфа-Хиршхорна — 25 лет.

МЕТОДЫ МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ

Для изучения и диагностики наследственной патологии в настоящее время используются следующие методы исследования:

1. Генетико-эпидемиологический подход. Предполагает совместное применение генеалогического, близнецового и популяционно-статистического методов.

Генеалогический метод родословных выявляет патологические признаки и прослеживает особенности их передачи в поколениях при составлении родословной. Этот метод позволяет ответить на два вопроса: является ли данная патология наследственной и по какому типу наследуется?

Близнецовый метод дает возможность разграничить роль наследственных факторов и факторов внешней среды. Однояйцевые близнецы генетически абсолютно одинаковы, и различие между ними определяется только факторами окружающей среды. Двухъяйцевые близнецы генетически менее сходны, чем братья и сестры, рожденные в разное время, поэтому анализ их заболеваемости отражает влияние сходных условий на различные генотипы.

Популяционно-статистический метод заключается в составлении родословных среди большой группы населения (в пределах области или целой страны), и исследовании генетических изолятов (изолят — это группа людей, от 500 человек до нескольких тысяч, живущая изолированно от всего остального населения страны). Генетически изолят характеризуется тем, что браки заключаются только в его пределах, с высокой частотой эндогамных браков. Это ведет, в конце концов, к генной изоляции от остального народа страны. В результате происходит передача аномальных рецессивных генов из гетерозиготных в гомозиготные пары, что сопровождается увеличением числа наследственных болезней.

2. Методы клинической диагностики. Включают в себя специальные лабораторные методы диагностики: цитогенетические, молекулярно-генетические и биохимические. Их цель заключается в том, чтобы обнаружить специфические черты болезни, указывающие на наследственный характер поражения.

Цитогенетический метод основан на микроскопическом изучении хромосом с целью выявления структурных нарушений в хромосомном наборе (*кариотипирование*). В качестве материала используют тканевые культуры с большим числом делящихся клеток (чаще лимфоциты периферической крови). Хромосомы на стадии метафазы изучают при помощи специальных методов окрашивания и составляют идеограммы (систематизированные кариотипы с расположением хромосом от наибольшей к меньшей), что и позволяет выявлять геномные и хромосомные мутации.

Молекулярная диагностика. Это большая и разнообразная группа методов, предназначенных для выявления вариаций в структуре исследуемого участка ДНК. При помощи методов ДНК-диагностики устанавливают последовательность расположения отдельных нуклеотидов, выделяют гены и их фрагменты, устанавливают их наличие в изучаемых клетках.

Биохимические методы направлены на выявление биохимического генотипа организма — от первичного продукта гена (полипептидной цепи) до конечных метаболитов в моче или поте.

3. Биологическое моделирование (экспериментальный метод). Данный метод применяют для анализа возможных генетических дефектов человека с использованием в качестве объекта исследования животных (кролики для изучения ахондроплазии, собаки — гемофилии А, В).

МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ

Различают следующие виды профилактики наследственной патологии: первичную, вторичную и третичную.

Под *первичной профилактикой* понимают такие действия, которые должны быть направлены на предупреждение рождения больного ребенка. Это реализуется через:

1) планирование деторождения путем выбора оптимального репродуктивного возраста. Для женщин такой возраст составляет 21–35 лет (более ранние и поздние беременности увеличивают вероятность рождения ребенка с врожденной патологией и хромосомными болезнями);

2) отказ от деторождения в случаях высокого риска наследственной и врожденной патологии (в том числе при браках с кровными родственниками и гетерозиготными носителями патологического гена);

3) жесткий контроль содержания мутагенов и тератогенов в окружающей среде (около 20 % всех наследственных болезней в каждом поколении обусловлены новыми мутациями).

Вторичная профилактика осуществляется путем прерывания беременности в случае высокой вероятности заболевания плода или

пренатально диагностированной болезни. Прерывание производится только с согласия женщины и в установленные сроки. Прерывание беременности — решение явно не самое лучшее, но, к сожалению, в настоящее время оно является единственным практически пригодным при большинстве тяжелых и смертельных генетических дефектов.

Вторичная профилактика осуществляется путем:

- 1) медико-генетического консультирования;
- 2) проведения скрининга беременных с помощью биохимических методов (например, определение концентрации альфа-фетопротеина (АФП) в крови беременной женщины);
- 3) УЗИ-диагностики;
- 4) применения некоторых инвазивных методов обследования (например, биопсия ворсин хориона (до 13 недель), амниоцентез (16–19 недель) — исследование околоплодных вод, содержащих слущенные клетки плода).

Под **третичной профилактикой** наследственной патологии подразумевают коррекцию проявления патологических генотипов путем назначения раннего лечения при обнаружении патологии. В результате можно добиться полной нормализации или снижения выраженности патологического процесса. Третичная профилактика осуществляется путем скрининга новорожденных для выявления некоторых наследственных форм патологии (например, фенилкетонурии, гипотиреоза, адреногенитального синдрома, муковисцидоза и др.), а также раннего назначения корригирующего лечения.

Предотвращение развития наследственного заболевания включает в себя комплекс лечебных мероприятий, которые можно осуществлять внутриутробно или после рождения. В данном случае профилактические мероприятия тесно связаны с лечением наследственных болезней, и четкой границы между ними не существует.

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ

Лечение наследственной патологии базируется на трех принципах: этиотропном, патогенетическом и симптоматическом.

Этиотропная терапия направлена на устранение причины заболевания. С этой целью используют методы коррекции генетических дефектов, называемые *генной терапией*. Целью генной терапии является внесение в клеточный геном пораженных органов нормально экспрессируемого «здорового гена», выполняющего функцию мутантного («больного») гена.

Патогенетическая терапия направлена на разрыв звеньев патогенеза. Для достижения этой цели применяют несколько методов:

– *заместительную терапию* — введение в организм дефицитного вещества (не синтезирующегося в связи с аномалией гена, который

контролирует продукцию данного вещества — инсулин при сахарном диабете и др.);

– *коррекцию метаболизма* путем: 1) ограничения попадания в организм веществ, метаболически не усваивающихся, например фенилаланина или лактозы; 2) выведения из организма метаболитов, накапливающихся в нем в избытке (например, фенилпировиноградной кислоты или холестерина); 3) регуляции активности ферментов (например, подавление активности креатинфосфокиназы при отдельных видах миодистрофий, активация липопротеинлипазы крови при гиперхолестеринемии);

– *хирургическую коррекцию дефектов* (например, создание шунта между нижней полой и воротной венами у пациентов с «гепатотропными» гликогеназами).

Симптоматическая терапия направлена на устранение симптомов, усугубляющих состояние пациента (например, применение веществ, снижающих вязкость секретов эндокринных желез при муковисцидозе, хирургическое удаление дополнительных пальцев и/или перемычек кожи между ними при поли- и синдактилии, выполнение пластических операций при дефектах лица, пороках сердца и крупных сосудов).

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача 1. Какова вероятность рождения детей с синдактилией (сросшимися пальцами) в семье, где у отца имеется эта аномалия развития, а у матери и первого ребенка — нормальное строение пальцев?

Задача 2. Определите вероятность рождения короткопалых детей в семье, где родители имеют эту аномалию развития и являются гетерозиготами.

Задача 3. В семье, где оба супруга страдают ахондроплазией, родился нормальный ребенок. Какова вероятность рождения здоровых детей?

Задача 4. Определите вероятность рождения детей с отосклерозом в семье, в которой родители гетерозиготны по анализируемому признаку (пенетрантность 30 %).

Задача 5. Определите вероятность рождения детей с астигматизмом в семье, где отец гетерозиготен, а мать не имеет данную патологию.

Задача 6. Гомозиготные особи по гену серповидноклеточности умирают обычно до полового созревания, гетерозиготы жизнеспособны, анемия у них проявляется при гипоксии. Какова вероятность рождения здоровых фенотипически и генотипически детей, если оба родителя гетерозиготны по анализируемому признаку?

Задача 7. Какова вероятность рождения больных детей в семье, где один из родителей гетерозиготен по гену фенилкетонурии, а другой здоров (здоровы были его родители, братья и сестры)?

Задача 8. Успехи современной медицины позволяют предупредить развитие галактоземии и избежать последствий нарушений обмена. Какова вероятность рождения больных детей в семье, где один из супругов гомозиготен по гену галактоземии, но развитие болезни у него предотвращено диетой, а другой гетерозиготен по анализируемому признаку?

Задача 9. Какое потомство можно ожидать от брака гетерозиготных родителей по гену алкаптонурии?

Задача 10. Определите вероятность рождения больных детей с гепатоцеребральной дистрофией (болезнью Вильсона–Коновалова) в семье, где отец болен, а мать здорова (здоровы были ее родители, братья и сестры).

Задача 11. Мужчина, больной гемофилией А, вступил в брак со здоровой женщиной, отец которой страдал гемофилией А. Определите вероятность рождения в этой семье здоровых детей?

Задача 12. В семье, где у родителей отмечается гипоплазия эмали зубов, сын родился с нормальными зубами. Какова вероятность рождения сыновей с нормальными зубами?

Задача 13. Какова вероятность рождения детей с отсутствием боковых резцов, если у родителей имеется эта аномалия и они гетерозиготны по анализируемому признаку?

Задача 14. Сколько имеется телец полового хроматина у людей с генотипом 0X? XXУ? ХХХ? ХХХУ? Каков пол этих людей и чем они больны?

Задача 15. Кариотип данного больного характеризуется наличием трех половых хромосом. Характерны высокий рост, евнухоидное телосложение, нарушения сперматогенеза, психики. Как называется данный синдром? Каков кариотип данного синдрома?

Задача 16. У больной М. рост 153 см, кожная складка на шее, шея «сфинкса», первичная аменорея, бесплодие. Имеются врожденные пороки сердца и почек. Как называется данный синдром? Каков кариотип данного синдрома?

Ответы на ситуационные задачи

Задача 1. 50 %.

Задача 2. 75 %.

Задача 3. 33,3 %.

Задача 4. 40 %.

Задача 5. 50 %.

Задача 6. 25 %.

Задача 7. 0 %.

Задача 8. 50 %.

Задача 9. 75 % — здоровых; 25 % — больных.

Задача 10. 0 %.

Задача 11. 50 %.

Задача 12. 50 %.

Задача 13. 75 %.

Задача 14. 1) телец Барра — 0; пол — жен.; синдром Шерешевско-го-Тернера;

2) телец Барра — 1; пол — муж.; синдром Клайнфельтера;

3) телец Барра — 2; пол — жен.; синдром «суперженщины»;

4) телец Барра — 3; пол — муж.; синдром Клайнфельтера.

Задача 15. Синдром Клайнфельтера.

Задача 16. Синдром Шерешевского–Тернера.

ЛИТЕРАТУРА

Основная

1. *Патологическая физиология* / под ред. А. Д. Адо, В. В. Новицкого. Томск, 1996.
2. *Патологическая физиология* / под ред. Н. Н. Зайко, Ю. В. Быця. Киев : Логос, 2008.
3. *Патологическая физиология* / под ред. В. В. Новицкого, Е. Д. Гольдберга. Томск : изд-во Томского ун-та, 2001.
4. *Общая патофизиология* / под ред. Ф. И. Висмонта, Е. В. Леоновой, А. В. Чантурия. Минск : Выш. шк., 2011.

Дополнительная

1. *Зайчик, А. Ш.* Основы общей патологии : учеб. пособие для студ. мед. вузов : в 2 ч. / А. Ш. Зайчик, Л. П. Чурилов. СПб.: ЭЛБИ, 1999. Ч. 1. Основы общей патофизиологии.
2. *Бочков, Н. П.* Медицинская генетика / Н. П. Бочков, А. Ф. Захаров, В. Н. Иванов. М. : Медицина, 2002.
3. *Бочков, Н. П.* Клиническая генетика / Н. П. Бочков. М. : Медицина, 1997.
4. *Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование* : справ. / С. И. Козлова [и др.]. Л.: Медицина, 1987.
5. *Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование* : справ. / С. И. Козлова [и др.]. 2-е изд. М. : Практика, 1996.
6. *Тератология человека* / под ред. Г. И. Лазюка. М. : Медицина, 1991.
7. *Горбунова, В. Н.* Введение в молекулярную диагностику и генотерапию наследственных заболеваний / В. Н. Горбунов, В. С. Баранов. СПб. : Спец. лит., 1997.
8. *Фогель, Ф.* Генетика человека : в 3 т. / Ф. Фогель, А. Мотульский. М. : Мир, 1990.
9. *Сингер, М.* Гены и геномы : в 2 т. : пер. с англ. / М. Сингер, П. Берг. М. : Мир, 1998.
10. *Горбунова, В. Н.* Молекулярные основы медицинской генетики / В. Н. Горбунова. СПб. : Ингтермедика, 1999.
11. *Гинтер, Е. К.* Медицинская генетика / Е. К. Гинтер. М. : Медицина, 2003.

Распространенность мутагенов в среде обитания человека

Загрязнители	Основные источники загрязнения
Асбестовые волокна	Асбестодобывающее, асбестотекстильное и асбестоцементное производство
Каменноугольная пыль	Добыча и транспортировка каменного угля
Древесная пыль	Деревообрабатывающая промышленность, включая мебельное производство
Частицы, входящие в состав дизельных выхлопов	Транспорт, различного рода производства с использованием дизельных двигателей
Акриламид	Химическое производство
Мышьяк	Стекловаренное, деревообрабатывающее и химическое производство, загрязнение вод
Бензол	Нефтеперегонное производство
Бензидин	Химическое и лакокрасочное производство, а также применение красок, содержащих бензидин
1,3-бутадиен	Производство полимеров и полимерных изделий
Этиленоксид	Химическое и лабораторное производство
Формальдегид	Производство резины и древесностружечных плит, текстильное, кожевенное и др.
Пропиленоксид	Химическое производство и производство крахмала
Стирен	Полимерное и химическое производство
Толуол	Производство бензина
Винилхлорид	Производство пластмасс

**Фармакологические соединения с установленной или предполагаемой
генотоксической и мутагенной активностью**

Группа препаратов	Название
Противопаразитарные, антимикробные и противовирусные средства	
Антишистоматозные	Гикантон, амосканат, лукантон, туберцидин и др.
Антимикробные	Диоксидин
Антивирусные	β-пропиолактон, ацикловир, ганцикловир
Антималарийные	Пиритамин
Антитуберкулезные	Изониазид, пиразинамид
Антибиотики	Рифампицин, тетрациклин, хлорамфеникол
Антипротозойные	Метронидазол
Гормональные	Диэтилстильбэстрол, дексаметазон, местранол, норэтистерон, флуоксиместерон
Психотропные средства	
Антидепрессанты	Фенелзин, ниаламид, мебаназин, изокарбоксазид, дезипрамин, имипрамин, кломипрамин, бефол
Психостимуляторы	Амфетамин, фенфторамин, кофеин
Анальгезирующие жаропонижающие	и Парацетамол, фенацетин, морфин
Иммуносупрессоры	Циклофосфамид, хлорамбуцил, азатиоприн
Противоопухолевые	Практически все известные лекарства
Лекарства других групп	Пирменол, дифенилгидантоин, альфаазарон, антралин, клофазимин, фенолфталеин и др.

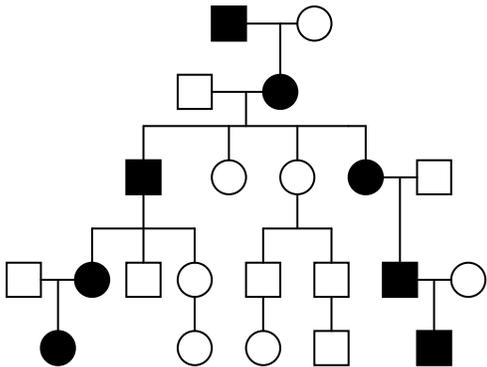
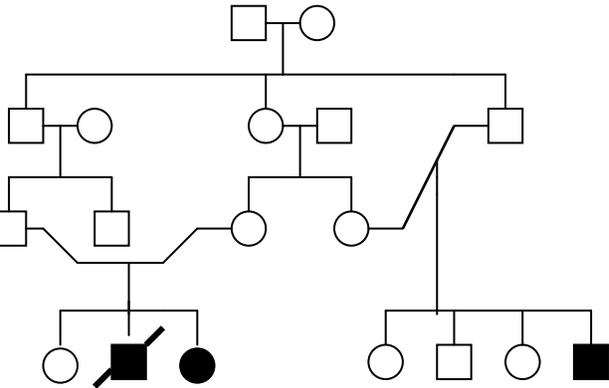
Основные пищевые продукты, содержащие антимутагены

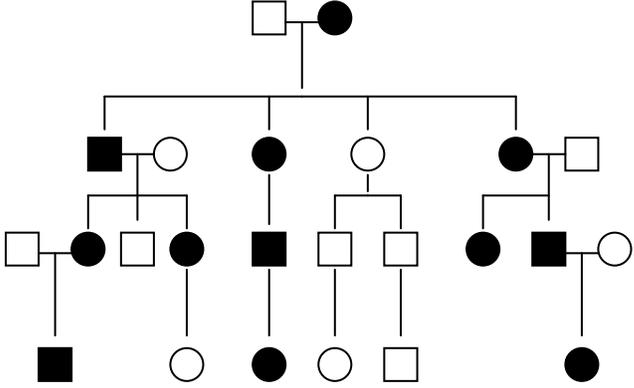
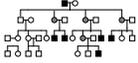
Пищевая группа	Пищевые продукты, обладающие антимутагенной активностью	Активные компоненты
Содержат дисмутазы*		
Овощи семейства зонтичные	Петрушка, укроп, сельдерей	Структурные полисахариды: – пищевые волокна (не перевариваются в кишечнике); – клетчатка, целлюлоза, гемицеллюлоза, лигнин, и пектин (связывают различные мутагены или канцерогены до их поступления в клетку)
Овощи семейства маревых	Свекла	
Фрукты	Яблоко, слива	
Ягоды	Черная и красная смородина, черника	
Злаки	Отруби пшеницы и кукурузы	
Содержат метаболические антимутагены**		
Овощи семейства крестоцветные	Капуста белокачанная, цветная, брюссельская, редька, репа, хрен	Индолы (индол-3-карбинол) и тиогликозиды (максимальная эффективность выявлена при действии мутагенов, представленных полициклическими ароматическими углеводородами, диэтилнитрозамином)
Овощи семейства зонтичные	Морковь, петрушка, сельдерей, укроп, кориандр, пастернак	Полифенолы, флавоноиды, кумарины
Овощи семейства бобовые	Соя, горох, чечевица, зеленый горошек, красная фасоль, красный клевер	
Фрукты	Цитрусовые (апельсин, лимон, грейпфрут, цитрон)	Монотерпены
Орехи	Грецкие, фундук, кедровые, миндаль, фисташки	Танины эллаговой кислоты — растительные фенолы (снижают метаболизм мутагенов и канцерогенов)
Ягоды	Темный виноград	

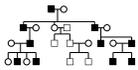
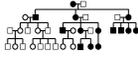
*Вещества, способные связывать различные мутагены или канцерогены еще до их поступления в клетку.

**Вещества, которые оказывают влияние на ферментные системы, участвующие в активации не прямых канцерогенов (проканцерогенов) и детоксикации различных токсических соединений (ксенобиотиков) посредством их окисления, образования глюкуронидов, сульфатов, глутатионовых комплексов, которые выводятся из организма.

Классификация генных болезней согласно генетическому признаку

Тип наследования	Признаки наследования	Форма патологии
<p>Аutosomal-dominant (A-D)</p> 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Одинаковая частота патологии у лиц мужского и женского пола. 2. Наличие больных в каждом поколении (вертикальный характер распределения болезни). 3. Вероятность рождения больного ребенка составляет 50 % (независимо от пола ребенка и количества родов). 4. Здоровые члены семьи, как правило, имеют здоровых потомков 	<p>Полидактилия Брахидактилия Синдактилия Искривление пальцев, Анонихия (недоразвитие) Отсутствие боковых ре... Близорукость Дальнозоркость Астигматизм Отосклероз Ахондроплазия Семейная гиперхолест... Хорея Хантингтона Полипоз толстой кишк... Нейрофиброматоз</p>
<p>Autosomal-recessive (A-P)</p> 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Одинаковая частота патологии у лиц мужского и женского пола. 2. Проявление патологии в родословной по горизонтали, часто у сибсов. 3. Родители больного, как правило, здоровы. 4. Заболевание может обнаруживаться у других родственников, например у двоюродных или троюродных братьев (сестер) больного 	<p>Серповидноклеточная (по типу доминирования) Галактоземия Фенилкетонурия Алкаптонурия Альбинизм Гликогенозы Муковисцидоз Болезнь Вильсона-К... (гепатоцеребральная д...) Адреногенитальный си... Врожденная глухонемо... Микроцефалия</p>

Тип наследования	Признаки наследования	
<p>Доминантный X-сцепленный (Д-Х)</p> 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Болеют лица мужского и женского пола, но женщины в 2 раза чаще. 2. Передача заболевания от больного мужчины всем дочерям, но не сыновьям (сыновья получают от отца Y-хромосому). 3. Передача заболевания от больной женщины и сыновьям, и дочерям с равной вероятностью. 4. Более тяжелое течение заболевания у мужчин, чем у женщин 	<p>Фр Ги Ка Ра</p>
<p>Рецессивный X-сцепленный (Р-Х)</p> 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Больные дети рождаются у фенотипически здоровых родителей. 2. Заболевание наблюдается главным образом у лиц мужского пола (матери больных — облигатные носительницы патологического гена). 3. Сын никогда не наследует болезнь от отца. 4. У носительницы мутантного гена вероятность рождения больного ребенка равна 25 % (независимо от пола новорожденного), вероятность рождения больного мальчика равна 50 % 	<p>Ге Да Ги Мь</p>

Тип наследования	Признаки наследования	
<p data-bbox="235 226 751 254">Голандрический Y-сцепленный (Г-Y)</p> 	<p data-bbox="1073 262 1576 548">1. Передача признака от отца всем сыновьям (и только сыновьям!). Дочери никогда не наследуют признак от отца. 2. «Вертикальный» характер наследования признака. Вероятность наследования для лиц мужского пола равна 100 %</p>	И р А
<p data-bbox="235 703 570 730">Митохондриальный (М)</p> 	<p data-bbox="1073 703 1576 877">1. Болезнь передается только от матери. 2. Больны и девочки, и мальчики. 3. Больные отцы не передают болезни ни дочерям, ни сыновьям</p>	А Л М Э М К

Характеристика наиболее частых трисомий

Характеристика	Трисомия 21 (синдром Дауна)	Трисомия 13 (синдром Патау)	Трисомия 18 (синдром Эдвардса)
Частота возникновения	1 : 800	1 : 5000–7000	1 : 5000–7000
Тонус мышц	Гипотония	Гипо- или гипертония	Гипертония
Череп/головной мозг	Умеренная микроцефалия, плоский затылок, три родничка	Микроцефалия, скошенный затылок, дефекты кожи в области свода черепа и затылка	Микроцефалия, выступающий затылок
Глаза	Раскосые, пятнистая радужная оболочка (пятна Брашфильда), эпикант	Микрофтальмия, гипотелоризм, колобома радужной оболочки, дисплазия сетчатки	Узкая глазная щель, помутнение роговицы
Уши	Низко посажены, дополнительные складки на верхнем завитке	Низко посажены, пороки развития	Низко посажены, пороки развития
Лицо	Выпадающий язык,	Расщепление губы и	Маленький рот,

	большие щеки, плоское переносье	неба	микрोगнатия
Скелет	Клинодактилия мизинца, большое расстояние между первым и вторым пальцем ноги, избыточное количество кожи на задней поверхности шеи, малый рост	Полидактилия, плоские ногти, сжатие кистей рук в кулак	Сжатие кистей рук в кулак, отсутствие дистальной складки на мизинце, гипоплазия ногтей, малый рост, тонкие ребра
Пороки сердца	40 %	80 %	60 %
Выживаемость	Высокая	80 % погибают на 1-м году жизни	90 % погибают на 1-м году жизни
Другие признаки		Пороки развития половых органов, поликистоз почек, увеличение выступов на ядрах нейтрофилов	Изогнутая стопа, поликистоз почек, дерматоглифика дуги

ОГЛАВЛЕНИЕ

<u>Мотивационная характеристика темы</u>	<u>3</u>
<u>Общая характеристика наследственной патологии.....</u>	<u>4</u>
<u>Медицинская генетика и ее задачи</u>	<u>4</u>
<u>Понятие о наследственной и врожденной патологии. Фенокопии</u>	<u>5</u>
<u>Классификация болезней с учетом взаимоотношения наследственных и средовых факторов в их развитии. Понятие о пенетрантности и экспрессивности</u>	<u>7</u>
<u>Классификация наследственных форм патологии</u>	<u>8</u>
<u>Этиология наследственных форм патологии. Мутации, их виды. Понятие о мутагенах</u>	<u>8</u>
<u>Антимутагенез. Механизмы действия антимутагенов</u>	<u>11</u>
<u>Генные болезни</u>	<u>13</u>
<u>Этиология генных болезней</u>	<u>13</u>
<u>Классификация генных болезней</u>	<u>14</u>
<u>Патогенез генных болезней</u>	<u>14</u>
<u>Клинические проявления некоторых наследственно обусловленных болезней обмена веществ.....</u>	<u>16</u>
<u>Хромосомные болезни</u>	<u>18</u>
<u>Этиология хромосомных болезней</u>	<u>18</u>
<u>Классификация хромосомных болезней</u>	<u>20</u>
<u>Патогенез хромосомных болезней</u>	<u>21</u>
<u>Клинико-цитогенетическая характеристика некоторых хромосомных синдромов</u>	<u>21</u>
<u>Методы медицинской генетики.....</u>	<u>27</u>
<u>Методы профилактики наследственной патологии</u>	<u>28</u>
<u>Принципы терапии.....</u>	<u>29</u>
<u>Ситуационные задачи</u>	<u>30</u>
<u>Ответы на ситуационные задачи</u>	<u>31</u>
<u>Литература.....</u>	<u>32</u>
<u>Приложение 1</u>	<u>33</u>
<u>Приложение 2</u>	<u>34</u>
<u>Приложение 3</u>	<u>35</u>
<u>Приложение 4</u>	<u>36</u>
<u>Приложение 5</u>	<u>39</u>

