

Дисциплина: «Патофизиология»

Автор: Герасимова Людмила Ивановна,
К.М.Н., доцент

✉: gerasimova@petrsu.ru

Роль наследственности в патологии



Этиология и патогенез
наследственных болезней



Ключевые понятия темы

- Наследственность
- Генотип, фенотип
- Мутации, мутагенные факторы
- Наследственные болезни
 - аутосомно-доминантные,
 - аутосомно-рецессивные,
 - сцепленные с полом
- Хромосомные болезни
- Врождённые болезни, фенкопии
- Диагностика, лечение и профилактика наследственных заболеваний человека

Происхождение болезней

Врождённые

Болезни, проявляющиеся, в основном, при рождении

Наследственные

Связаны с перестройкой наследственного материала

- Генно-молекулярные болезни
- Хромосомные болезни

Ненаследственные

Являются результатом воздействий патогенных факторов на организм в антенатальный и перинатальный периоды развития (врожденный сифилис, токсоплазмоз, СПИД, гемолитическая болезнь новорожденного и др.)

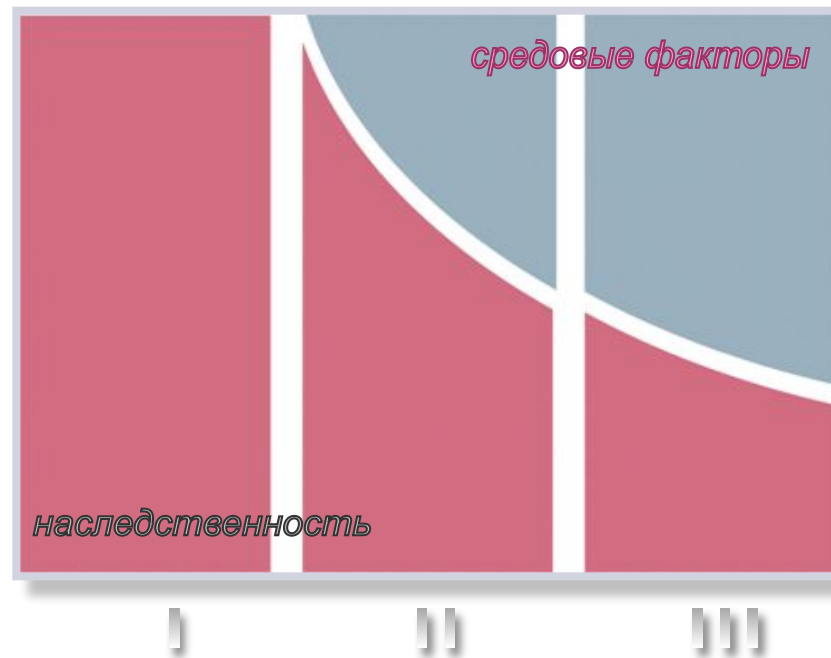
Приобретённые

Болезни, возникающие в постнатальном периоде



Наследственность – свойство организмов сохранять и обеспечивать передачу наследственных признаков потомкам, а также программировать особенности их индивидуального развития в конкретных условиях среды.

Нормальные и патологические признаки организма являются результатом взаимодействия *наследственных* (внутренних) и *средовых* (внешних) факторов.



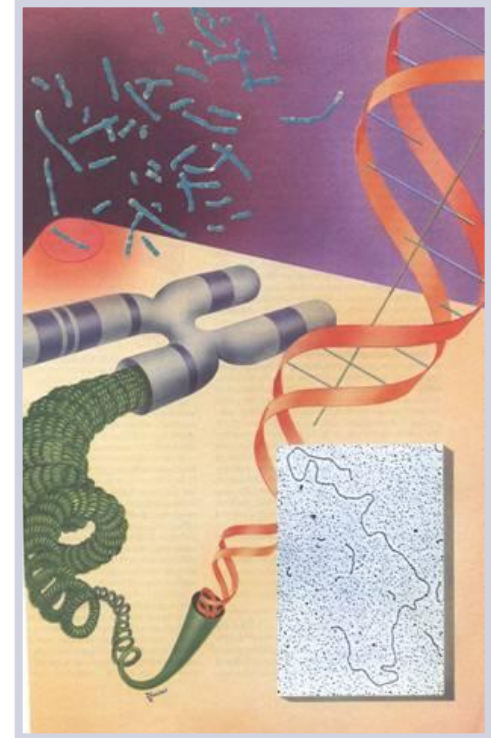
Генотип – совокупность всех генов в организме

стабильность

изменчивость

Основа стабильности генотипа:

- **дублированность** (диплоидность) его структурных элементов;
- **доминирование нормального аллеля** над патологическим рецессивным геном, благодаря чему огромное количество заболеваний, передающихся по рецессивному типу, не проявляется в гетерозиготном организме;
- система оперона, обеспечивающая **репрессию (блокирование) патологического гена** (например, онкогена);
- **механизмы репарации ДНК**, позволяющие с помощью набора ферментов (инсертаса, экзо- и эндонуклеаза, ДНК-полимераза, лигаза) быстро исправлять возникающие в ней повреждения.



Изменчивость

Фенотипическая
(ненаследуемая)

Фенокопии

Генотипическая
(наследуемая)

Генеративная
(в половых клетках)

Генотипическая
(наследуемая)

- Результат случайной *перекombинации аллелей*
- независимое расхождение хромосом при мейозе
 - кроссинговер
 - случайная встреча гамет

Фенотипическая

Комбинативная



Мутация — это главная причина возникновения наследственного заболевания.

Мутации – количественные или качественные изменения генотипа, передающихся в процессе репликации генома от клетки к клетке, из поколения в поколение.



Причины мутаций

Спонтанные мутации

Индуктированные мутации

■ Мутагенные факторы – мутагены

□ Экзогенные

- Ионизирующие излучения, УФЛ, электромагнитные поля, температурный фактор
- Химические вещества (окислители: нитраты, нитриты, активные формы кислорода; производные фенола, алкилирующие вещества, пестициды, ПАУ ...)
- Вирусы
- и др.

□ Эндогенные

- Возраст родителей
- Хронический стресс
- Гормональные нарушения

Спонтанные мутации

Генные мутации

- изменение структуры гена – *выпадение, замена* или *вставка* новых нуклеотидов в цепи ДНК
- «точечные» мутации
- изменение рамки считывания ДНК



Г А Т Г Т Т Ц А Т Г А Т Г Т Т Ц А Т

Хромосомные мутации

Структурные перестройки хромосом:

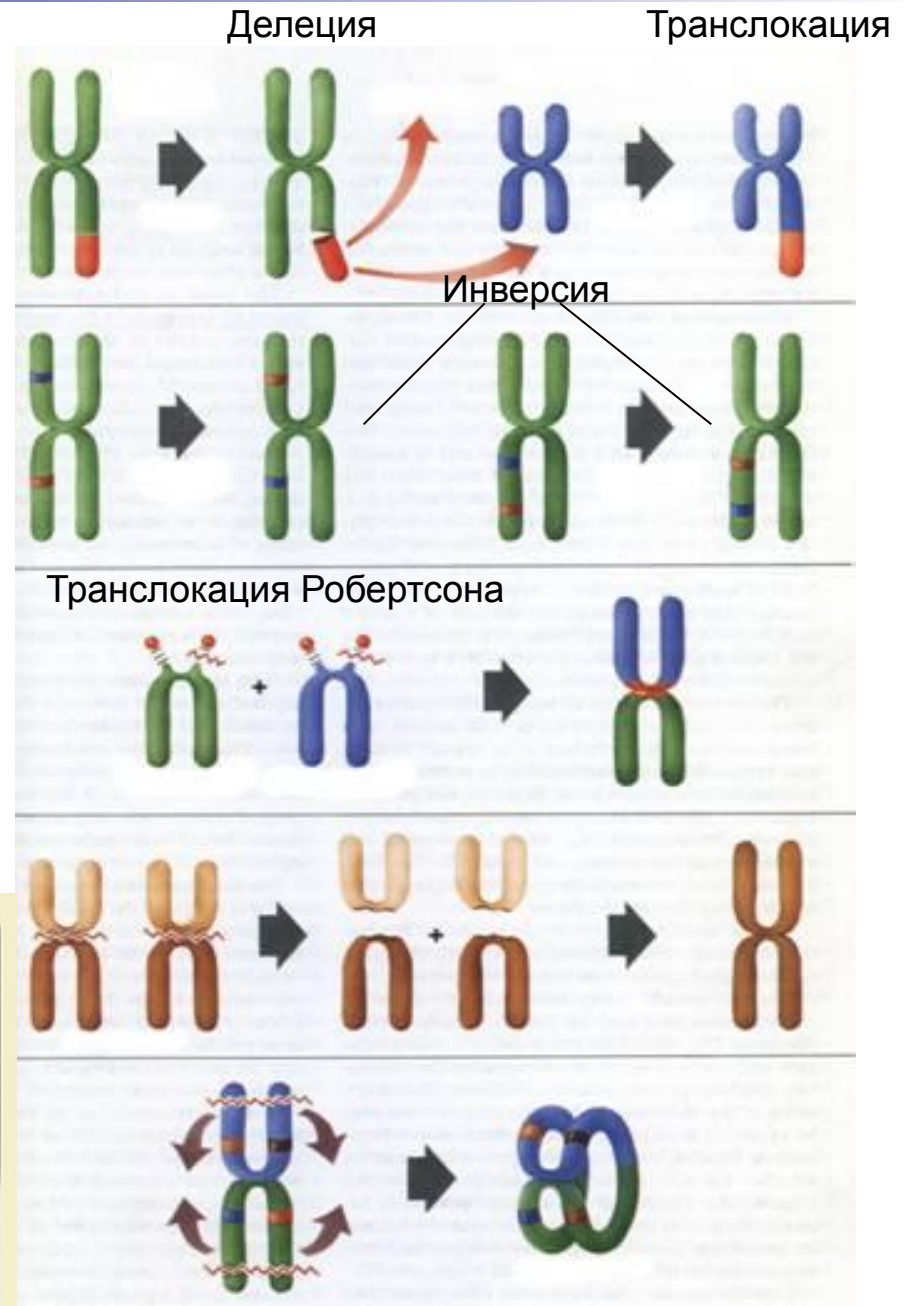
- *делеции,*
- *дупликации,*
- *транслокации,*
- *инверсии.*

Делеция короткого плеча хромосомы 5 – *с-м кошачьего крика*

Трисомия короткого плеча хромосомы 9 – микроцефалия, умственная отсталость, ВПР



Ломкая X-хромосома с-м Мартина-Белла

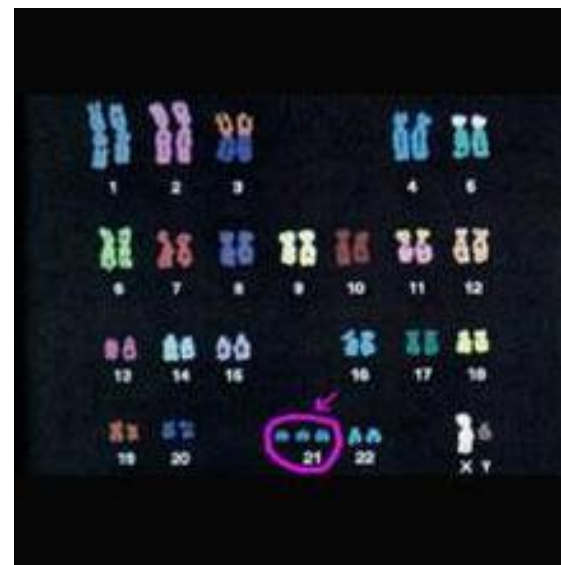


Геномные мутации

изменение числа хромосом

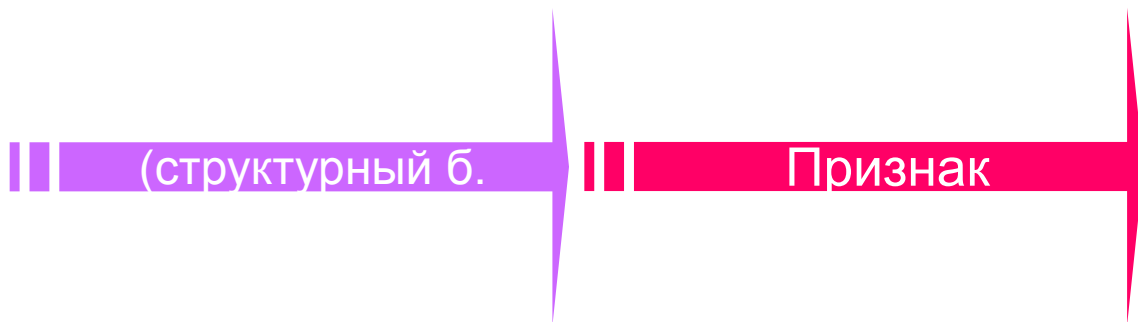
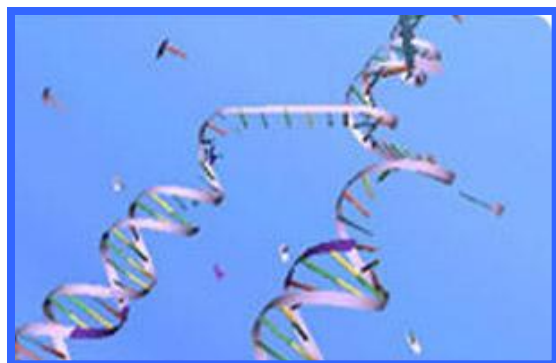
Результат комбинативной изменчивости

- **полиплоидии** — кратное увеличение полного набора хромосом
 - Триплоидия
 - Тетраплоидия
 - У человека – несовместимы с жизнью – спонтанный аборт.
- **анеуплоидии** — изменение числа хромосом в одной или нескольких парах
 - Моносомия
 - С-м Шерешевского-Тернера (XO)
 - Трисомия
 - С-м Дауна – 21 пара
 - С-м Эдвардса – 18 пара
 - С-м Патау – 13 пара
 - Трисомия X
 - С-м Клайнфельтера – XXY





Общий патогенез генно-молекулярных болезней

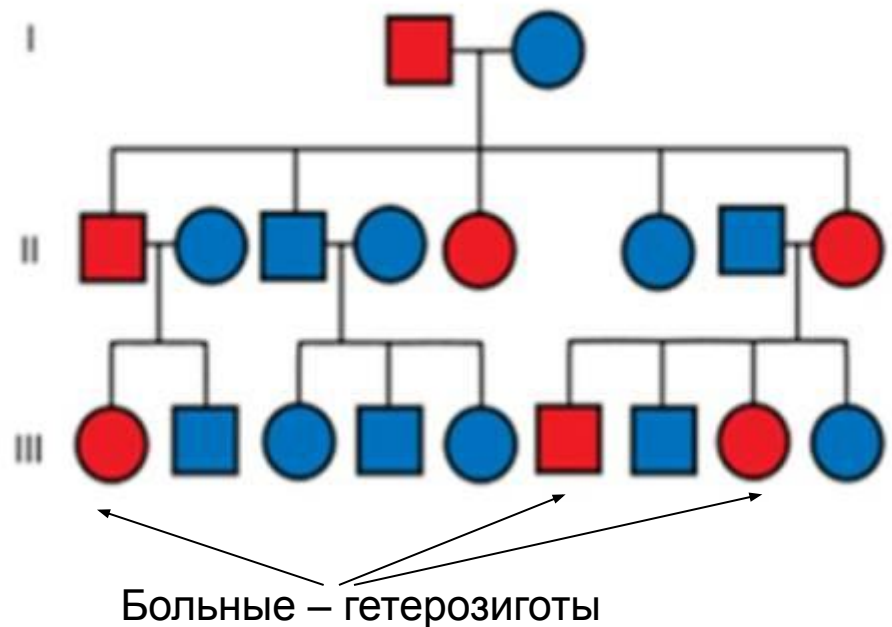
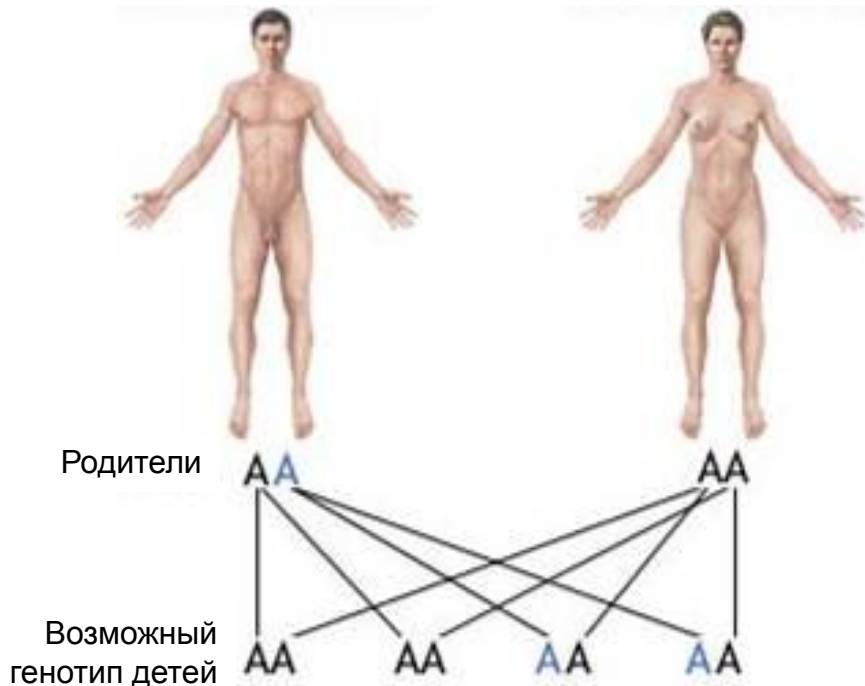


Локализация гена / Тип наследования	Аутосомы	Половые хромосомы (X-хромосома)
доминантный	Аутосомно-доминантные	Сцепленные с X-хромосомой доминантные
рецессивный	Аутосомно-рецессивные	Сцепленные с X-хромосомой рецессивные



Аутосомно-доминантные болезни

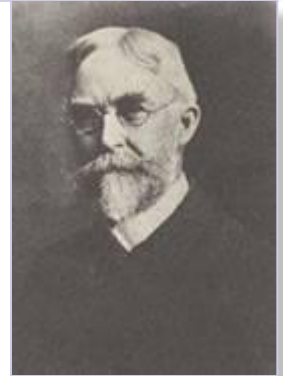
- Ген локализован в аутосоме
- Генотип: гомо- и гетерозигота
- Не зависят от пола
- «Вертикальный» характер распределения болезни
- Здоровые лица не передают заболевания последующим поколениям
- Не ограничивают репродуктивные возможности





Аутосомно-доминантные болезни

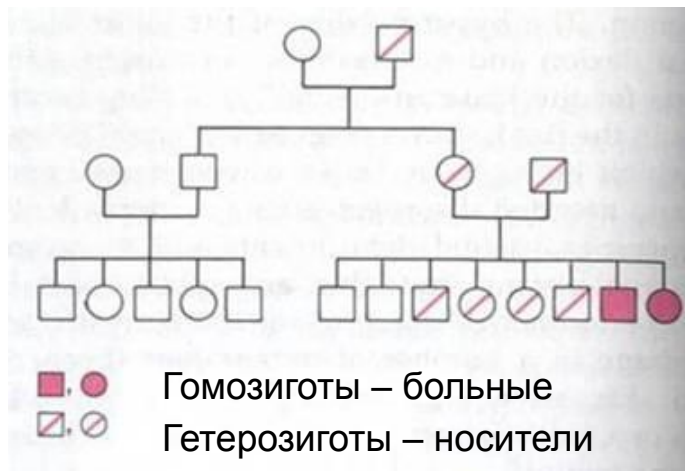
- Ахондроплазия
- Б-нь Геттингтона →
- Врожденная телеангиоэктазия (с-м Ослера-Вебера-Рандю)
- Дефицит антитромбина
- Наследственный сфероцитоз
- Нейрофиброматоз →
- Непереносимость лактозы
- Несовершенный остеогенез
- Поликистоз почек
- Прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия
- Семейная гиперхолестеринемия
- Семейный полипоз кишечника →
- С-м Марфана
- С-м Шарко-Мари-Тутта ↘
- Челюстно-лицевой дизостоз





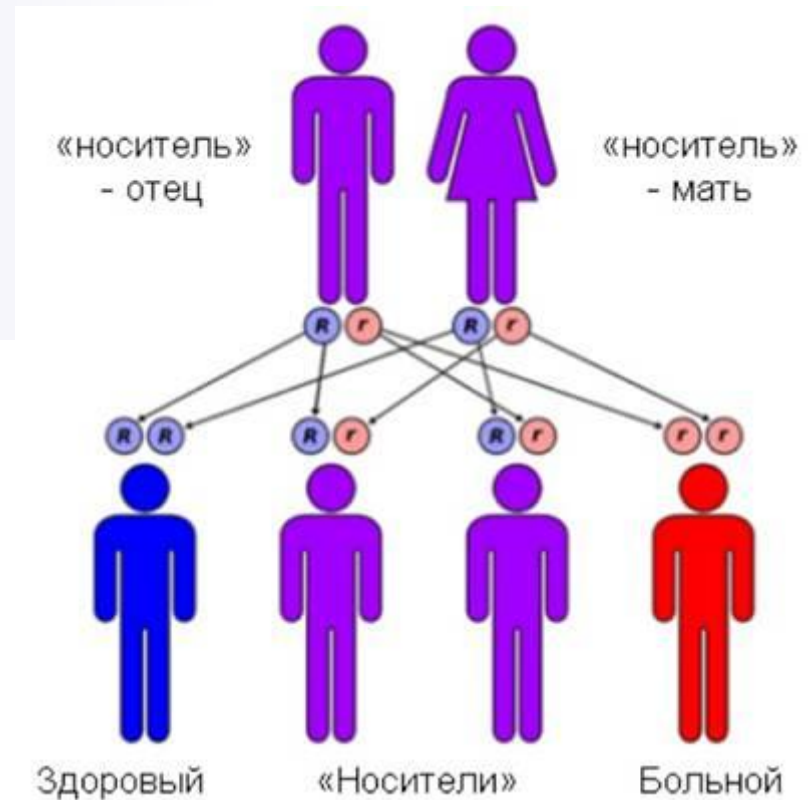
Аутосомно-рецессивные болезни

- Ген локализован в аутосоме
- Генотип: гомозигота
- Не зависят от пола
- «Горизонтальный» характер распределения болезни
- Здоровые лица (гетерозиготы) передают заболевания последующим поколениям
- Сокращают продолжительность жизни, ограничивают репродуктивные возможности



2007

Copyright L. Gerasimova



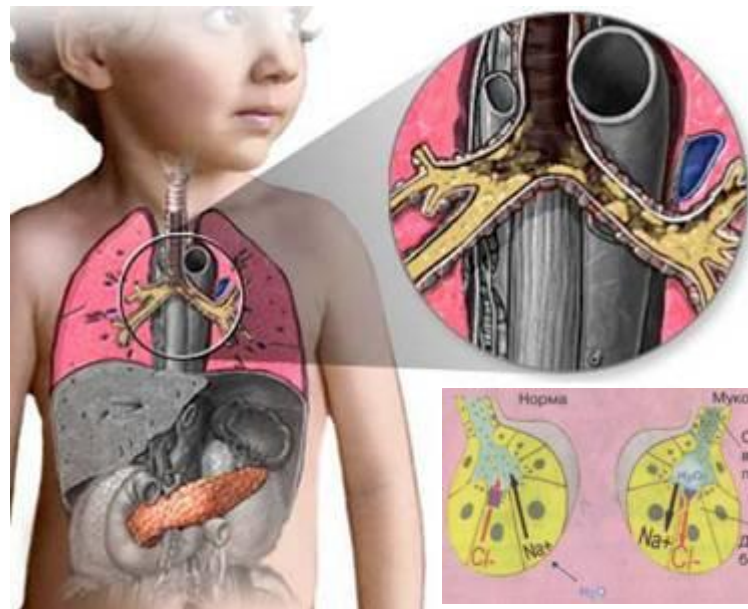
15



Аутосомно-рецессивные болезни

- Адено-генитальный синдром
- Альбинизм
- Анемия Фанкони
- Атаксия Фредериксена
- Болезнь Вильсона-Коновалова
- Галактоземия
- Гемохроматоз
- Гликигенозы
- Гомоцистинурия
- Дефицит альфа-1-антитрипсина
- Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (гемолитическая анемия)
- Муковисцидоз (кистозный фиброз)
- Мукополисахаридозы
- Пигментная ксеродерма
- Семейная средиземноморская лихорадка
- Синдром Ротора (желтуха)
- С-м Дабина-Джонсона
- Спинальные мышечные атрофии
- Талассемия
- Фенилкетонурия

Муковисцидоз

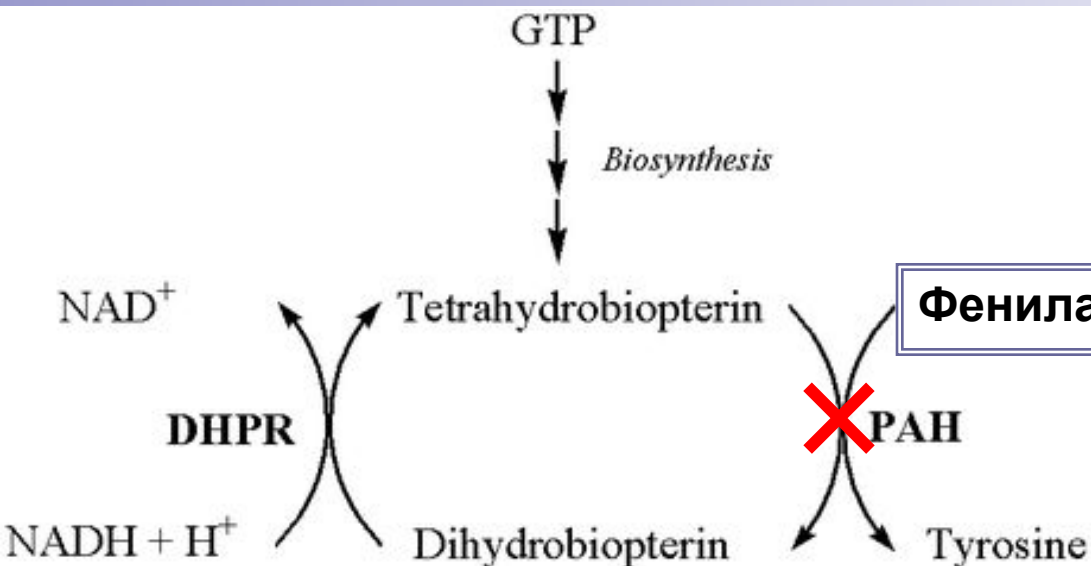


Дефект CFTR → повышенная вязкость секрета → обтурация протоков желёз
→ **кистозно-фиброзное перерождение**



Аутосомно-рецессивные болезни

Фенилкетонурия (фенилпировиноградная олигофрения)



- ☐ Накопление фенилпировиноградной кислоты → *интоксикация*
- ☐ Нарушение образования катехоламинов → снижение функции ЦНС → *олигофрения*
- ☐ Нарушение синтеза меланина → *депигментация*

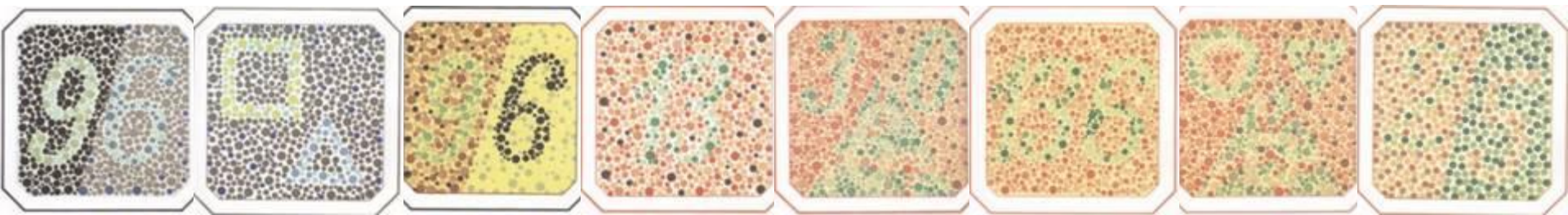
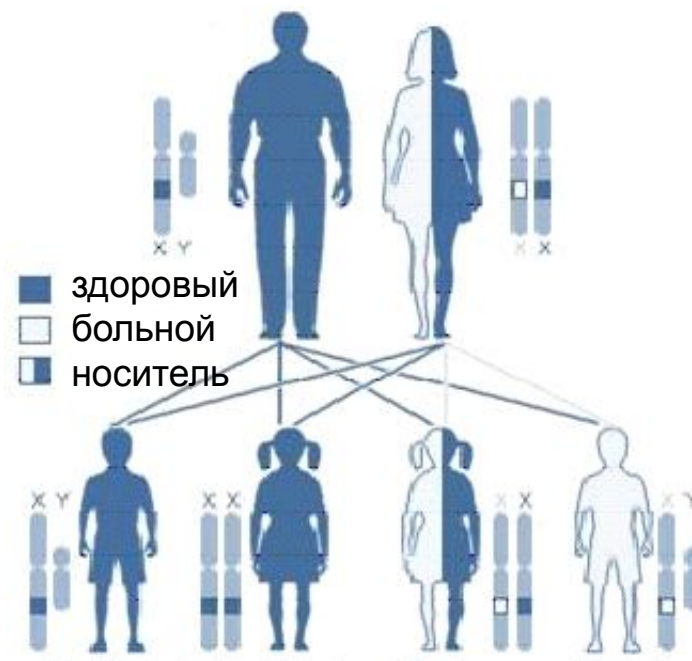


Волосы новорождённого с фенилкетонурией



X-сцепленные болезни

- Агаммаглобулинемия
- Аденолейкодистрофия
- Гемофилия
- Дальтонизм
- Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (гемолитическая анемия)
- Ихтиоз
- Ломкая X-хромосома
- Мышечная дистрофия Беккера
- Мышечная дистрофия Дюшенна
- Нечувствительность к андрогенам
- С-м Вискотта-Олдрича



Хромосомные болезни

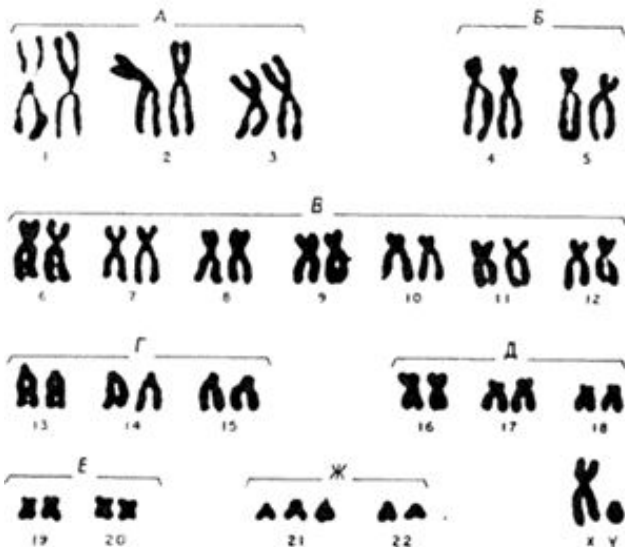
Возраст матери	С-м Дауна	Трисомия 18	Трисомия 13
15 - 19	1:1600	1:17000	1:33000
20 - 24	1:1400	1:14000	1:25000
25 - 29	1:1100	1:11000	1:20000
30 - 34	1:700	1:7100	1:14000
35 - 39	1:240	1:2400	1:4800
40 - 44	1:70	1:700	1:1600
45 - 49	1:20	1:650	1:1500

Болезнь Дауна

- Широкое лицо
- Увеличенный язык
- Эпикант
- Раскосые глаза
- Плоская переносица
- Короткая, широкая ладонь, с единственной поперечной складкой
- Мизинец укорочен и загнут внутрь
- Отставание физического развития
- Умственная отсталость
- Пороки сердца, ЖКТ, почек
- Иммунодефицит

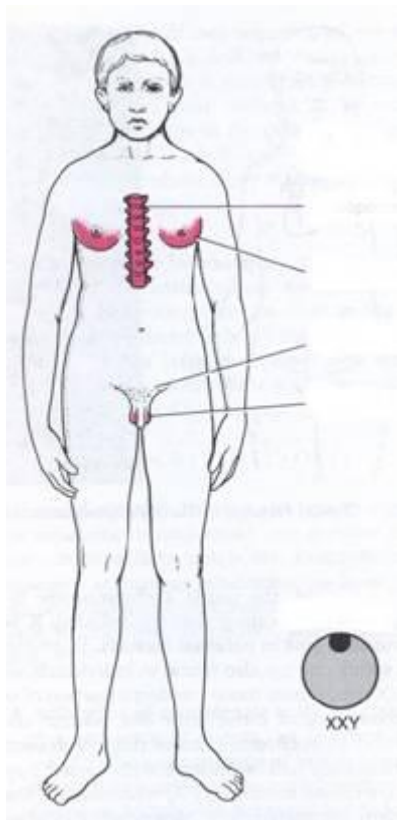


поперечная складка

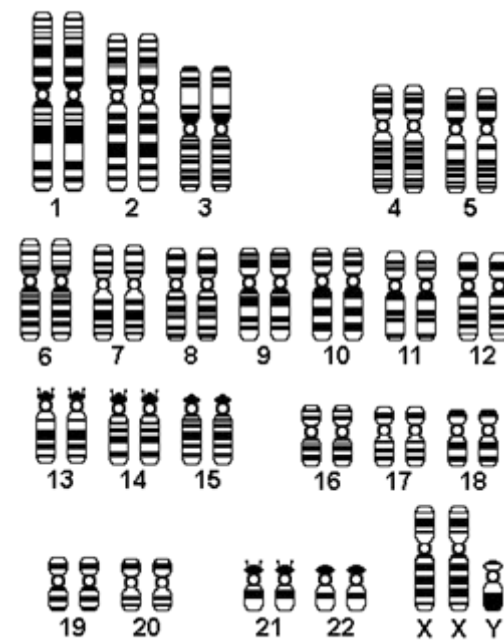


Хромосомные болезни

Синдром Клайнфельтера (47 ХХУ, 48 ХХХУ)

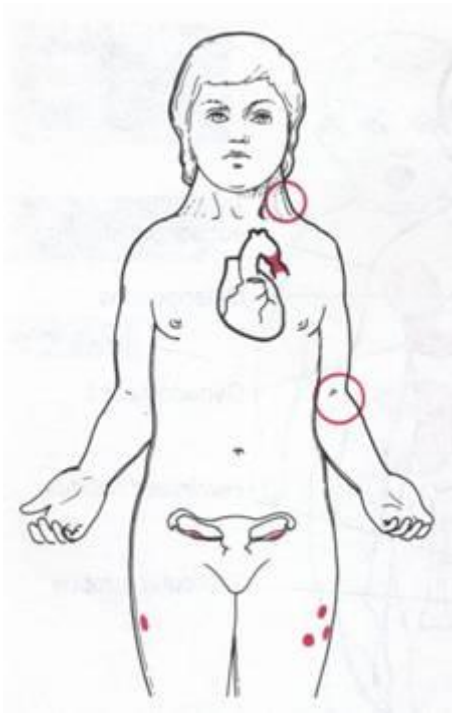


- Высокий рост
- Телосложение по женскому типу
- Гипоплазия яичек
- Евнухоидизм
- Нарушение сперматогенеза
- Гинекомастия
- Склонность к ожирению
- Психические нарушения
- Умственная отсталость

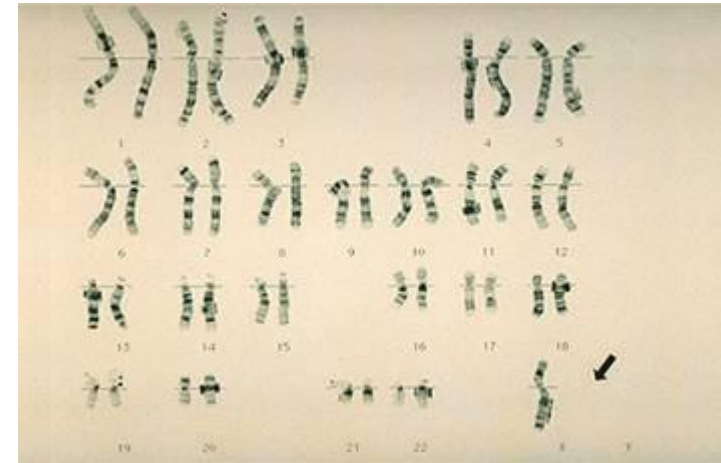


Хромосомные болезни

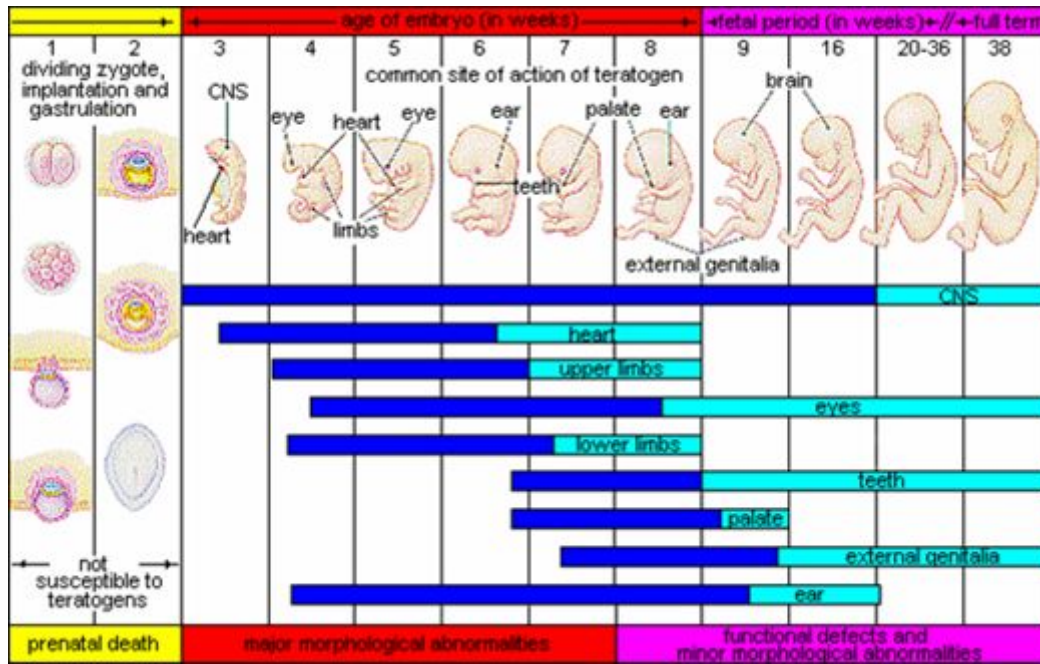
Синдром Шерешевского-Тернера (45 XO)



- Низкий рост, нарушение окостенения скелета (кифоз, сколиоз...)
- Дисгенезия гонад (недоразвитие вторичных половых признаков, бесплодие)
- Внешний вид старше паспортного возраста
- Крыловидная складка на шее
- Низкий рост волос
- Деформированные ушные раковины
- Широкое расположение сосков
- Множественные родимые пятна на коже
- Умственная отсталость (редко)



Врождённые болезни



Талидомидовый синдром
2007



Фетальный
алкогольный синдром

- Эпикант
- Плоская переносица
- Маленькая глазная щель
- Рельсообразный рисунок ушной раковины
- Курносый нос
- Сглаженная носогубная складка
- Тонкая верхняя губа

Диагностика врождённых и наследственных заболеваний

- Клинико-синдромологический метод
- Генеалогический метод
- Цито-генетический метод
 - Кариотип
 - половой хроматин (количество X-хромосом)
- Биохимический метод
- Молекулярная диагностика (анализ ДНК)

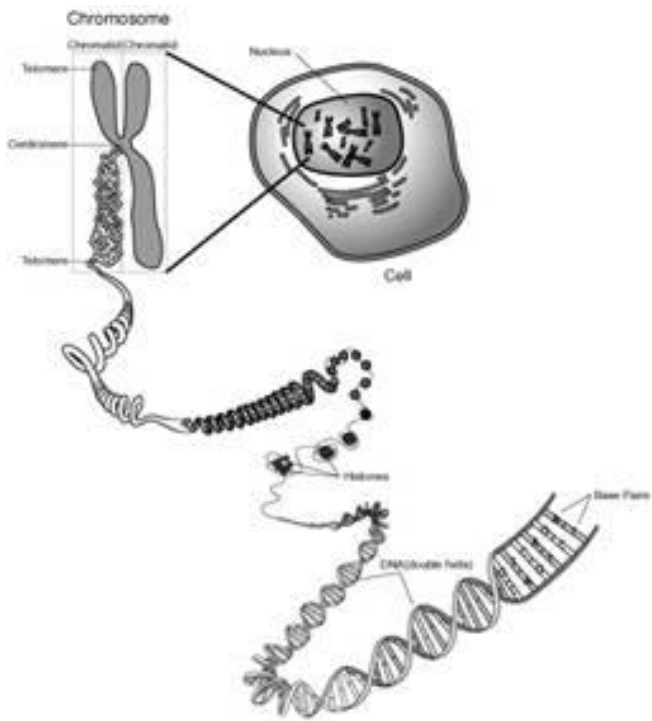


Профилактика врождённых и наследственных заболеваний

- Исключение действия мутагенов (в т.ч. лекарственных)
- Медико-генетическое консультирование – определение риска
- Пренатальная диагностика
 - УЗИ
 - Биопсия хориона
 - Амниоцентез
 - α-фетопротеин
 - ...



Лечение врождённых и наследственных заболеваний



- ❑ Этиотропное – генная инженерия
- ❑ Патогенетическое
 - Заместительная терапия
 - гормоны при их недостатке (инсулин, АДГ...)
 - криоглобулин при гемофилии
 - Ig при агаммаглобулинемии
 - ...
 - Исключение веществ при нарушении их метаболизма (фенилаланина при ФКУ, лактозы при непереносимости лактозы)
- ❑ Симптоматическое