

# НАСЛЕДСТВЕННО СТЬ И ПАТОЛОГИЯ

## Цели:

1. Изучить этиологию и патогенез наследственных заболеваний
2. Ознакомиться с методами диагностики, профилактики и лечения наследственных заболеваний

# План:

1. Генотип и фенотип.
2. Наследственные и врожденные болезни.
3. Фенокопии.
4. Методы определения наследственной природы болезней.
5. Причины наследственных болезней.
6. Патогенез наследственных болезней.
7. Классификация наследственных форм патологии.

Свойство клеток и организмов передавать свои анатомо-физиологические признаки (особенности) потомкам называют **наследственностью**.

Передача осуществляется с помощью генов-материальных единиц наследственности.

Гены участки молекулы ДНК. Они состоят из кодонов. Каждый кодон представляет собой группу из 3 нуклидов и, следовательно, является нуклеотидным триплетом. Каждый кодон кодирует информацию о структуре аминокислоты и местоположении ее в белковой молекуле.

Гены собираются в блоки, а последние в ДНК-нити, которые образуют хромосому. Общее число хромосом у человека в соматической клетке 46 (23 пары), в гамете 23. Хромосомы с 1-й по 22-ю называются аутосомами, а 23-я пара половыми.

# Функции генов

Гены условно подразделяются по виду их функции на цистроны (структурные гены), операторы и регуляторы.

**Цистрон**-это ген, хранящий информацию о структуре белковой молекулы.

**Ген - оператор** управляет активностью нескольких генов. цистронов и располагается непосредственно возле них. Комплекс из гена-оператора и группы структурных генов, им управляемых, образует оперон.

**Ген –регулятор** регулирует активность оперона с помощью специального вещества репрессора.

Репрессор, воздействуя на ген-оператор, ингибирует его и благодаря этому снижает активность связанных с ним цистронов.

По степени активности гены делятся на доминантные и рецессивные.

**Доминантные гены** проявляют свою активность в паре с любым другим геном. **Рецессивные гены** проявляют ее только в идентичной (Гомозиготной паре).

Совокупность всех генов, следовательно, и генетических признаков, называют **генотипом**. Совокупность проявившихся признаков организма в результате взаимодействия генотипа с окружающей средой называют **фенотипом**

# Наследственные и врожденные болезни:

**Наследственная болезнь** - это *нарушение жизнедеятельности организма*. Они и передается от родителей потомкам (не передаются потомкам так называемые летальные, сублетальные и гипогенитальные наследственные болезни). Не передаются перечисленные наследственные патологии от родителей.

С наследственными болезнями сходны по клиническим проявлениям врожденные или приобретенные в раннем детском возрасте болезни фенкопии, отличительный признак врожденных болезней появление их к моменту рождения.

Примера наследственных болезней и фенкопии являются следующие:

**Гаргоилизм** характеризуется накоплением избыточных количеств ганглиозидов в тканях органов. У больных отмечается карликовый рост, большая уродливая голова, наличие катаракты, глухота, кифоз.

Наследование рецессивное, аутосомное или сцепленное с X – хромосомой.

**Гипотиреоз.** Наследуется как аутосомный рецессивный признак, встречается как фенокопия в районах, где питьевая вода бедна йодом.

**Ранняя глухота.** Наследуется как рецессивный или доминантный признак, встречается как фенокопия у детей, рожденных женщинами, переболевшими во время беременности краснухой.

**Катаракта.** Наследуется как доминантный аутосомный признак, встречается, так же как фенокопия, у детей, рожденных женщинами, которые во время беременности облучались или болели краснухой.

# МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРИРОДЫ БОЛЕЗНЕЙ

**Клинико-генеалогический метод** заключается в составлении родословной записи с последующим анализом проявления признака, характерного для конкретной наследственной болезни на протяжении возможно большего числа поколений родственников пациента.

# МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРИРОДЫ БОЛЕЗНЕЙ

**Близнецовый метод** состоит в сопоставлении внутри парной конкордантности (идентичности) одно- и двуяйцевых близнецов, живущих в разных и в одинаковых условиях, по анализируемому патологическому признаку.

В среднем на каждые 100 одноплодных родов приходятся одни близнецовые (многоплодные); при этом однояйцевые близнецы рождаются реже, чем двуяйцевые, примерно в 3-4 раза.

# МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРИРОДЫ БОЛЕЗНЕЙ

**Популяционно-статистический метод** заключается в составлении родословных среди большой группы населения, в пределах области или целой страны, в исследовании генетических изолятов. Изолят это группа людей, от 500 человек до нескольких тысяч, живущая изолированно от всего остального населения страны. Генетический 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.

# МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРИРОДЫ БОЛЕЗНЕЙ

**Цитогенетический метод** состоит в микроскопическом исследовании структуры и числа хромосом клеток (лейкоцитов, эпителия и др.).  
Изменение структуры и числа хромосом (хромосомные aberrации) является признаком наследственной природы болезни.

# МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРИРОДЫ БОЛЕЗНЕЙ

**Биохимический и иммунологический методы** заключаются в исследовании биохимических признаков, заведомо специфичных для определенных наследственных болезней. Так, например, для диагностики фенилпировиноградной олигофрении в моче определяют фенилпировиноградную кислоту; для диагностики серповидно-клеточной анемии (S-гемоглобиноза) исследуют наличие в крови S-гемоглобина; для выявления иммунодефицитных состояний определяют содержание различных антител и популяций лимфоцитов.

# ПРИЧИНЫ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Причинные факторы, вызывающие наследственные болезни, называют мутагенами, так как они реализуют свое действие посредством мутаций.

# ПРИЧИНЫ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Мутагены делятся на виды: по происхождению на экзогенные и эндогенные; по природе на химические и физические.

К экзогенным химическим мутагенам относится ряд пестицидов (гербициды, фунгициды, инсектициды), промышленных соединений (формальдегид, ацетальдегид, уретан, хлорпрен, эпоксиды, бензоли др.); пищевых добавок (цикламаты, ароматические углеводороды, тартразон), некоторые лекарственные вещества (цитостатики - циклофосфамид, митомин С, 5-фторурацил; акрихин; ртутные соединения, кофеин, мышьяк и др.).

К экзогенным физическим мутагенам относятся все виды ионизирующей радиации ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , рентгеновские лучи, поток нейтронов), а также ультрафиолетовые лучи.

К эндогенным химическим мутагенам относятся некоторые метаболиты, образующиеся в процессе обмена веществ (перекись водорода, липидные перекиси) и свободные радикалы - оксигенные, гидроксильные, липидные и др.

К эндогенным физическим мутагенам относится эндогенная ионизирующая радиация, обусловленная наличием в составе тканей радиоактивных элементов:  $^{40}\text{K}$ ,  $^{14}\text{C}$ , радона и др.

# Патогенез наследственных болезней

Мутация – начальное звено патогенеза.

Под мутацией понимают изменение структуры гена, хромосомы или их числа.

Мутации подразделяются по причине возникновения на спонтанные и индуцированные;

По «масштабу» изменений генетического материала делятся на генные, хромосомные, геномные;

По механизму изменения генетического материала делятся на делеции, транслокации, инверсии.

# Наследственные болезни с изменением структуры и числа хромосом

**Болезнь Дауна.** Встречается у мужчин и у женщин. Как правило (в 95 % случаев), она характеризуется трисомией по 21-й паре аутосом. В части случаев (около 4 %) отмечается транслокация лишней хромосомы в 21-й паре в 14-ю или 22-ю. Признаками болезни являются низкий рост, иногда карликовый, резко выраженная умственная отсталость (вплоть до идиотизма), полуоткрытый рот с толстым «географическим» («изрезанным») языком, узкие глазные щели, плоское лицо с выступающими скуловыми дугами. Кроме того, для больных характерны кожная складка поперек всей ладони, пятна на радужной оболочке, предрасположенность к лимфолейкозу, как правило, бесплодие. Однако описаны женщины с болезнью Дауна, рожавшие детей, часть из которых также страдали болезнью Дауна. Болезнь Дауна отмечается у 0,15 % всех рождающихся детей; частота его повышается с увеличением возраста рожавших женщин. Так, например, среди новорожденных, матери которых были в возрасте 39 лет, частота болезни Дауна в 100 раз больше (0,33 %), чем среди новорожденных, матери которых были в возрасте до 19 лет (0,03 %).

# Наследственные болезни с изменением структуры и числа хромосом

**Трисомия по 22-й паре хромосом** характеризуется резкой близорукостью, субнормальным интеллектом, агрессивностью и др. Трисомия по 18-й паре хромосом проявляется резким умственным недоразвитием, аномальной гибкостью суставов фаланг, выступающим затылком и др. Для трисомии по 13-й паре характерны резкая психическая отсталость, судороги, глухота, полидактилия, волчья пасть, заячья губа и др. Частота рождения детей с трисомией по 13-й паре 0,007 %, а с трисомией по 18й паре - 0,02 %. Выявлено, что чем крупнее хромосома, тем более значимые отклонения от нормы возникают при их аномалиях: аномалии числа (моно- и трисомии) крупных хромосом 13-й, 15-й и 18-й пар приводят к уродствам, несовместимым с жизнью.

# Наследственные болезни с изменением структуры и числа хромосом

**Синдром Шерешевского - Тернера.** Встречается у женщин возникает при слиянии патологической женской гаметы, лишенной X-хромосомы, с нормальной мужской гаметой, имеющей X-хромосому, или при слиянии нормальной женской гаметы, содержащей одну X-хромосому, с патологической мужской, лишенной половых хромосом. Кариотип у больных с синдромом Шерешевского Тернера характеризуется наличием одной X-хромосомы вместо двух; все аутосомы с 1-й по 22-ю пару без отклонений от нормы. Половой хроматин (тельце Барра) отсутствует. Больные низкорослые. Половые органы у них недоразвиты, яичники гипоплазированы или отсутствуют, поэтому эти больные не оставляют потомства. Характерна также кожная складка на шее. Эти больные умственно отсталые. В редких случаях вместо яичников обнаруживаются яички; тогда можно предполагать дополнительное наличие фрагмента Y-хромосомы.

# Наследственные болезни с изменением структуры и числа хромосом

**Синдром Клайнфелтера.** Хромосомная болезнь мужчин. Возникает при слиянии патологической женской гаметы, содержащей две X-хромосомы, с нормальной мужской гаметой с Y-хромосомой или при слиянии нормальной женской гаметы, содержащей одну X-хромосому, с патологической мужской гаметой с XY-хромосомами. Поэтому кариотип у больных с синдромом Клайнфелтера характеризуется наличием трех половых хромосом: двух X-хромосом и одной Y-хромосомы. Все аутосомы с 1-й по 22-ю пару без отклонений от нормы. У больных мужчин содержится тельце Барра (половой хроматин). Для больных характерны высокий рост, евнухоидное телосложение, азооспермия (отсутствие сперматозоидов), бесплодие, умственная отсталость. Описан так называемый синдром сверхклайнфелтера, в кариотипе которого содержались три X-хромосомы и одна Y-хромосома, два тельца Барра; отмечались женоподобное телосложение и идиотия. Возникает синдром «сверхклайнфелтера» при слиянии двух патологических гамет: женской с XX-хромосомами и мужской с XY-хромосомами.

## Наследственные болезни с изменением структуры и числа хромосом

**Синдром трисомии X.** Встречается только у женщин. В кариотипе имеется лишняя X-хромосома (вместо двух их содержится три, отсюда название трисомия X). Вместо одного тельца Барра имеется два. У больных с трисомией X отмечаются гипоплазия яичников, матки, бесплодие и умственная отсталость. Однако нередко у женщин с трисомией X перечисленные проявления отсутствуют.

# Классификация наследственных форм патологии

Наследственные формы патологии можно разделить по следующим признакам:

По виду клеток, в которых возникают мутации и аномальные гены: *гаметические и соматоклеточные* (соматические).

Примеры гаметных болезней. Примерами болезней, возникших в результате соматоклеточных мутаций, являются различные опухоли. Соматоклеточные наследственные болезни, как правило, не передаются от родителей потомкам.

По клиническим проявлениям: *предрасположения к болезням* (повышенная чувствительность к антималярийному препарату примахину, наследование доминантное, сцепленное с X-хромосомой); *собственно болезни*; особая форма болезней - *уродства*. Примеры: синдактилия (сросшиеся перепонкой пальцы), полидактилия (многопалость), брахидактилия (короткопалость), арахнодактилия (паукообразные пальцы); все наследуются по доминантному аутосомному типу.

# Классификация наследственных форм патологии

По типу наследования и виду аномального гена:

**Доминантные** (аутосомные или сцепленные с X-хромосомой); **рецессивные** (аутосомные или сцепленные с X-хромосомой); **полудоминантные**.

**Доминантный аутосомный тип наследования**

характеризуется проявлением болезни у гомозиготных и гетерозиготных организмов. Доминантное наследование, сцепленное с X-хромосомой, характеризуется выявлением болезни у лиц мужского и женского пола, но тяжелее болезнь протекает у мужчин.

**При рецессивном аутосомном типе наследования** болезнь проявляется только у гомозигот. При полудоминантном - у гомо- и гетерозигот, но тяжелее у гомозигот. При рецессивном, сцепленном с X-хромосомой, наследовании болезнь выявляется, как правило, у лиц мужского пола.