



КАФЕДРА БИОЛОГИИ
имени академика Е.Н.Павловского
ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

На лекции рассматриваются следующие вопросы:

- 1. Генетический груз. Медико-генетическое консультирование и профилактика наследственных болезней**
- 3. Демонстрация больных с наследственной патологией**

Генетический груз- часть наследственной изменчивости, снижающей адаптационные возможности человека, накопившейся за время его эволюции.

Генетический груз у человека проявляется в явлениях балансированного полиморфизма, летальности и сниженной фертильности.

Генетический полиморфизм – это явление, при котором в популяции представлены две или более форм аллелей, причём частота редкого аллеля составляет не менее 1%.

Поскольку возникновение мутаций — редкое событие, то, следовательно, частоту мутантного аллеля в популяции более 1% можно объяснить только его положительным отбором в ряду поколений.

Летальность характеризуется гибелью гамет, зигот, эмбрионов, плодов, смертью детей.

Наиболее интенсивно она проявляется на уровне зигот: примерно 60% зигот погибает до имплантации.

Исходы всех беременностей распределяются следующим образом:

- спонтанные аборты — 15%;**
- мертворождения — 1%;**
- живорождения — 84%.**

При этом , из 1000 живорождённых детей не менее 5 умирают в возрасте до года. Таков объём летального груза мутационной изменчивости в популяциях человека.

**Сниженная фертильность – ограничение размножения.
Сниженная фертильность свойственная для большинства
наследственных болезней.**

Медицинские и социальные последствия генетического груза проявляются в снижении продолжительности жизни и повышенной потребности в медицинской помощи больных с наследственной патологией.

Примерно 50 % больных с наследственной патологией умирают в детском возрасте. Продолжительность жизни таких больных существенно меньше среднего ее показателя в популяции.

« Учитывая широкое распространение наследственных болезней едва ли будет преувеличением высказать, что плохие гены есть повсюду: а потому решение вопроса о допустимых пределах при выбраковке генов представляет не такую уж простую задачу как может показаться на первый взгляд".

Французский генетик П.Тюйме

В случае фенилкетонурии частота появления больных (гомозигот по рецессивному аллелю) составляет **1:15000** рождений, а частота гетерозиготного носительства болезнетворного аллеля - **1:62**.

Именно поэтому генетический груз в популяции не уменьшается при таких евгенических мерах, как уничтожение больных (как это происходило в античной Спарте) или их стерилизации (как в США, где в первой половине XX века более **60** тыс. человек с нарушениями психики было принудительно подвергнуто этой процедуре).

**Три группы наследственных заболеваний,
профилактика которых имеет свою специфику:**

- ВНОВЬ возникающие наследственные болезни в результате спонтанных мутаций в зародышевых клетках (в первую очередь это анеуплоидии и тяжелые формы доминантных мутаций) ;**
- болезни, унаследованные от предшествующих поколений;**
- болезни с наследственной предрасположенностью**

Выделяют три вида профилактики наследственной патологии:

-первичная профилактика включает действия, направленные на предупреждение зачатия больного ребёнка;

-вторичная профилактика осуществляется путём прерывания беременности в случае высокой вероятности заболевания плода

-третичная профилактика включает меры по коррекции проявления патологических генотипов (нормокопированию)

Существует пять основных направлений профилактики наследственной патологии:

- управление экспрессией генов, включая периконцепционную перинатальную профилактику наследственных болезней;**
- элиминация эмбрионов и плодов с наследственной патологией (тератаназия – процесс отсеивания плодов с врожденной патологией);**
- генно-инженерная профилактика наследственных болезней на уровне зародышевых клеток**
- планирование семьи**
- охрана окружающей среды**

Специалисты в области биомедицинской этики на международном уровне, включая ВОЗ, ЮНЕСКО, Совет Европы призвали временно воздержаться от проведения экспериментов и клинических испытаний с трансгенозом зародышевых клеток.

Планирование семьи включают:

- отказ от деторождения при высоком (более 20%) риске рождения больного ребёнка и отсутствии возможностей пренатальной диагностики;**
- отказ от кровнородственных браков**
- отказ от браков гетерозиготных носителей**
- окончание деторождения до 30—35 лет**

Охрана окружающей среды осуществляется путем:

- исключения действия мутагенных факторов;**
- исключения действия факторов, вызывающих экогенетические патологические реакции.**

Основная роль в борьбе с наследственными болезнями отводится *медико-генетическому консультированию* - одному из видов медицинской помощи населению, направленному на предупреждение появления в семье детей с наследственной патологией.

**Показанием к прерыванию беременности служить
генетический риск возникновения заболевания
равный 10 %**

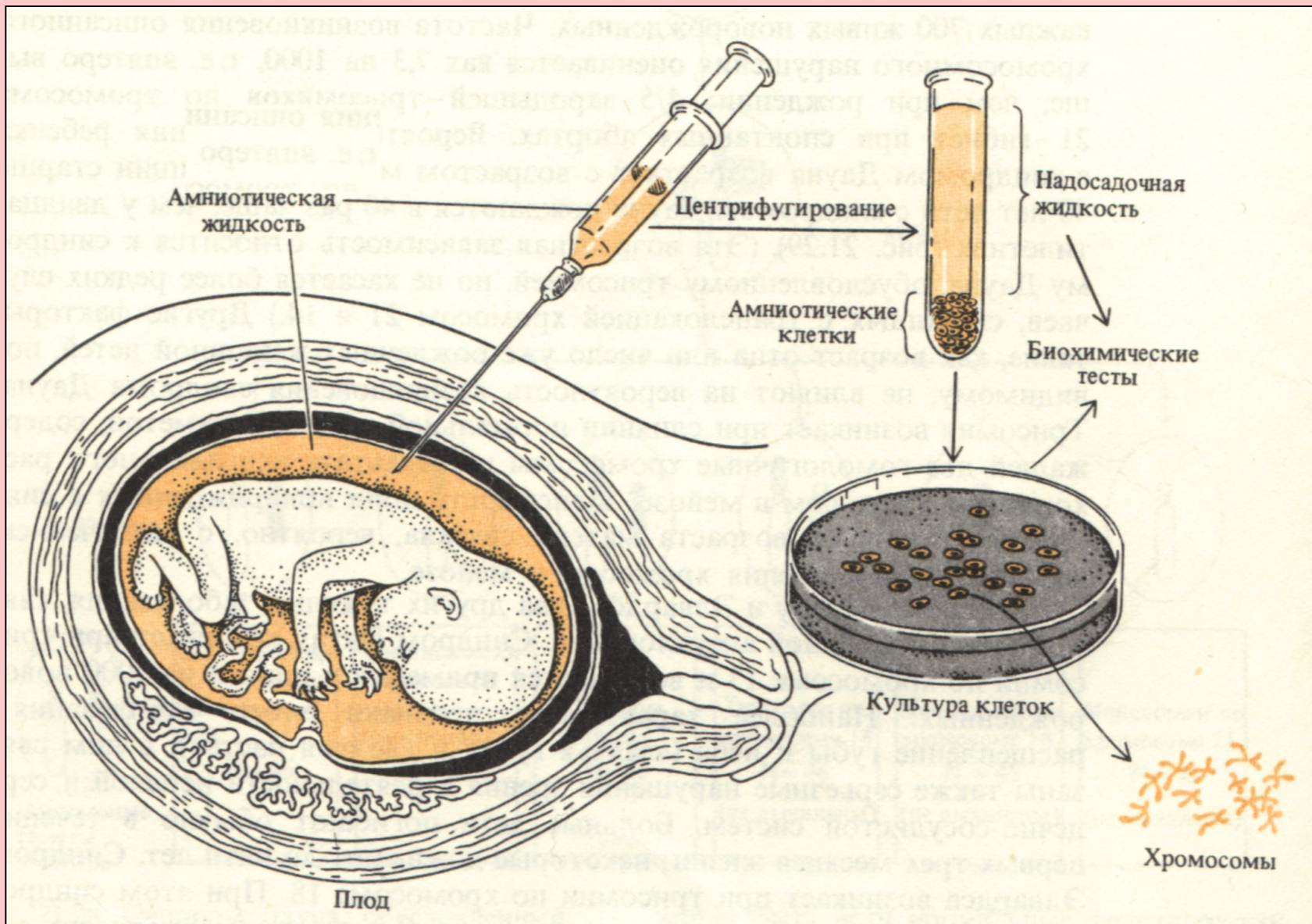
Пренатальная диагностика наследственной патологии у плода

Материалом для исследования служат:

- околоплодная жидкость**
- ворсины хориона**
- клетки тканей плода**
- клетки плода в крови матери**

**Анализ клеток плода позволяет поставить диагноз
всех хромосомных и более, чем 400 генных
болезней.**

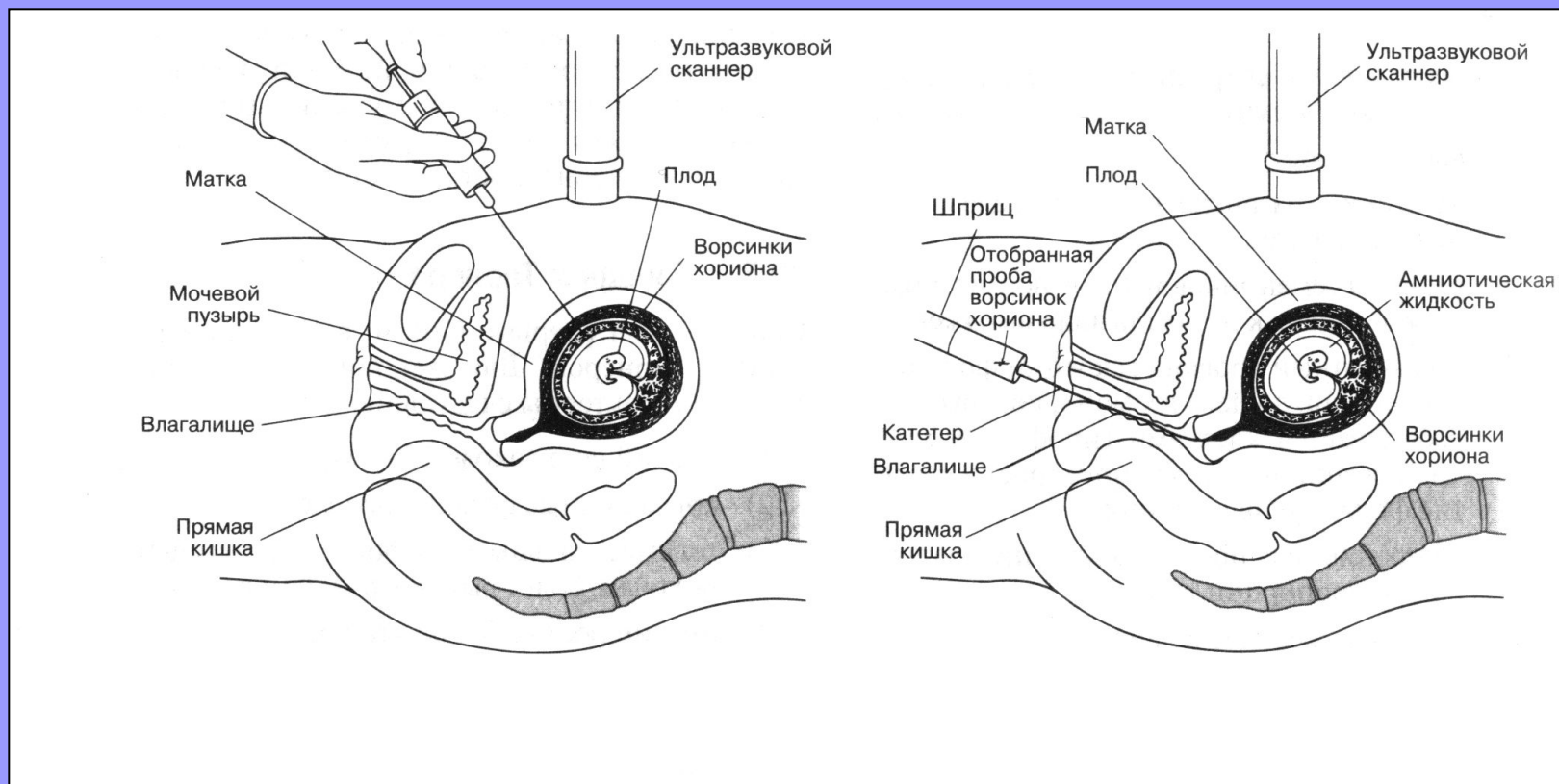
Амниоцентез – способ получения амниотической жидкости на 15-16 неделе беременности, содержащей продукты жизнедеятельности плода и клетки его кожи и слизистых.



Амниоцентез, метод пренатальной диагностики

Биопсию ворсин хориона проводят на **8 – 12** неделях беременности

Кариотипирование клеток можно провести через **5** дней



Получение ворсин хориона путем трансабдоминального и трансцервикального забора материала для исследования

При оптимальном использовании всех возможностей профилактики можно предупредить **2/3 - 4/5** случаев рождения детей с наследственными болезнями и врожденными пороками развития.

«Точный молекулярный или цитогенетический анализ позволяет записывать диагноз наследственной болезни в виде биохимической или кариотипической формулы, что будет нормой врачебных записей в XXI веке. »

Академик В.П.Бочков

Генетическая запись диагнозов генных болезней (каждая строчка относится к одному больному)

1.Муковисцидоз:

LCFTR.PHE 508 DEL

в гене муковисцидоза CFTR фенилаланин в 508 позиции отсутствует.

2. CFTR , ALA 455 GLU

в гене муковисцидоза CFTR произошла замена аланина в 455 позиции на глутамин.

Фенилкетонурия:

1.PAH,ARG408TRP

в гене фенилаланингидроксилазы (PAH) в 408 позиции аргинин заменен на триптофан.

2. PAH, EX 3 DEL произошла делеция экзона 3

Миодистрофия Дюшенна:

1.DMD, EX 73-76 DEL

в гене DMD произошла делеция экзонов 73-76,

2. DMD, LEU 3485 FS

произошло нарушение рамки считывания после лейцина в позиции 3485.

**Генетическая запись диагнозов хромосомных болезней
(каждая строчка относится к одному больному**

Болезнь Дауна;

1.47, XX+21

у девочки простая трисомия по 21-й хромосоме

2. 46, XY,(14 gter □ 14 p 11::21)

у мальчика транслокационная форма болезни Дауна.

47,XX +21c – кариотип женщины с синдромом Дауна, трисомия по 21 паре хромосом

45,XY,-7 – кариотип мужской клетки с моносомией по 7 хромосоме

47, XX,+8 – кариотип женской клетки с трисомией по хромосоме 8

Локус 1p31 – 1 сегмент 3 области короткого плеча хромосомы 1

Del (5)(q13 q33) - потеря участка длинного плеча хромосомы 5 между сегментами q13 и q 33.

t (14;18) (q32; q21)- точки разрывов хромосом находятся в сегментах q32 хромосомы 14 и q21 хромосомы 18. При этом происходит перенос онкогена bcl2 с хромосомы 18 на хромосому 14.

t (9;22)(q34;q11) – При этом происходит неограниченная клеточная пролиферация миелоцитов.

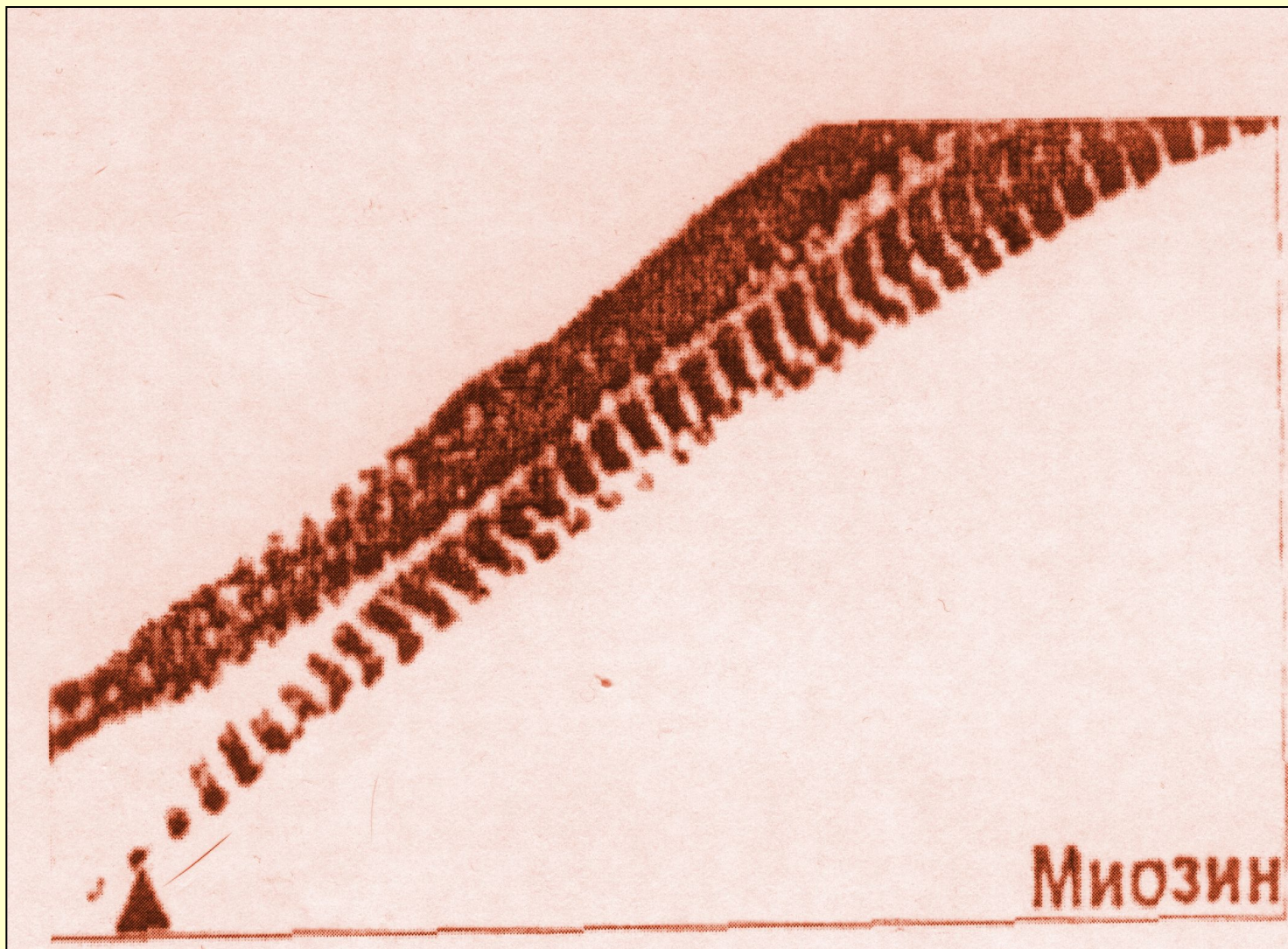
14 q+ - присутствие дополнительного генетического материала неизвестного происхождения в длинном плече 14 хромосомы

Inv (16)(p13q22)-этиологический фактор развития острого миелолейкоза.

Первым заболеванием, в отношении которого была применена генотерапия, был наследственный иммунодефицит, связанный с мутацией в гене аденозиндезаминазы.

В **1990** г. в США **4**-х летней девочке, страдающей этим заболеванием, были введены ее собственные лимфоциты , в которые предварительно был введен нормальный ген.

За **3** года девочке провели **23** внутривенных вливания, в результате которых состояние больной настолько улучшилось, что она смогла вести нормальный образ жизни.



Трансформация клеток хряща фибробластов в мышечные клетки в результате искусственно введенного гена

«Наши исследования вселяют уверенность, что через 5-6 лет мы продемонстрируем вам генную трансформацию фибробласта в активную клетку сердечной мышцы - кардиомиоцит, который можно будет вживлять в поврежденное сердце. Медицина получит принципиально новый метод лечения, который позволит сохранить жизнь и благополучие сотен тысяч жителей нашей планеты.»

Академик Е.И Чазов

«Как наша современная медицинская практика опирается на уточненные знания в области анатомии человека, физиологии и биохимии, так в будущем изучение генетических болезней потребует детального понимания молекулярной патологии, физиологии и биохимии генома человека. Нам потребуются врачи, настолько осведомленные в молекулярной анатомии и физиологии хромосом и генов, насколько кардиохирург знает работу сердца и структуру сосудистого дерева.»

Лауреат Нобелевской премии П.Берг (1981)

**Жизнь требует всемерного использования
открытых Менделем законов наследственности.
Генетические истины достаточно изучены для того,
чтобы интенсивно начать применять их. Наши врачи
должны как азбуку знать законы наследственности.
Воплощение в жизнь научной истины о законах
наследственности поможет избавить человечество от
многих скорбей и горя.»**

Лауреат Нобелевской премии И.П. Павлов