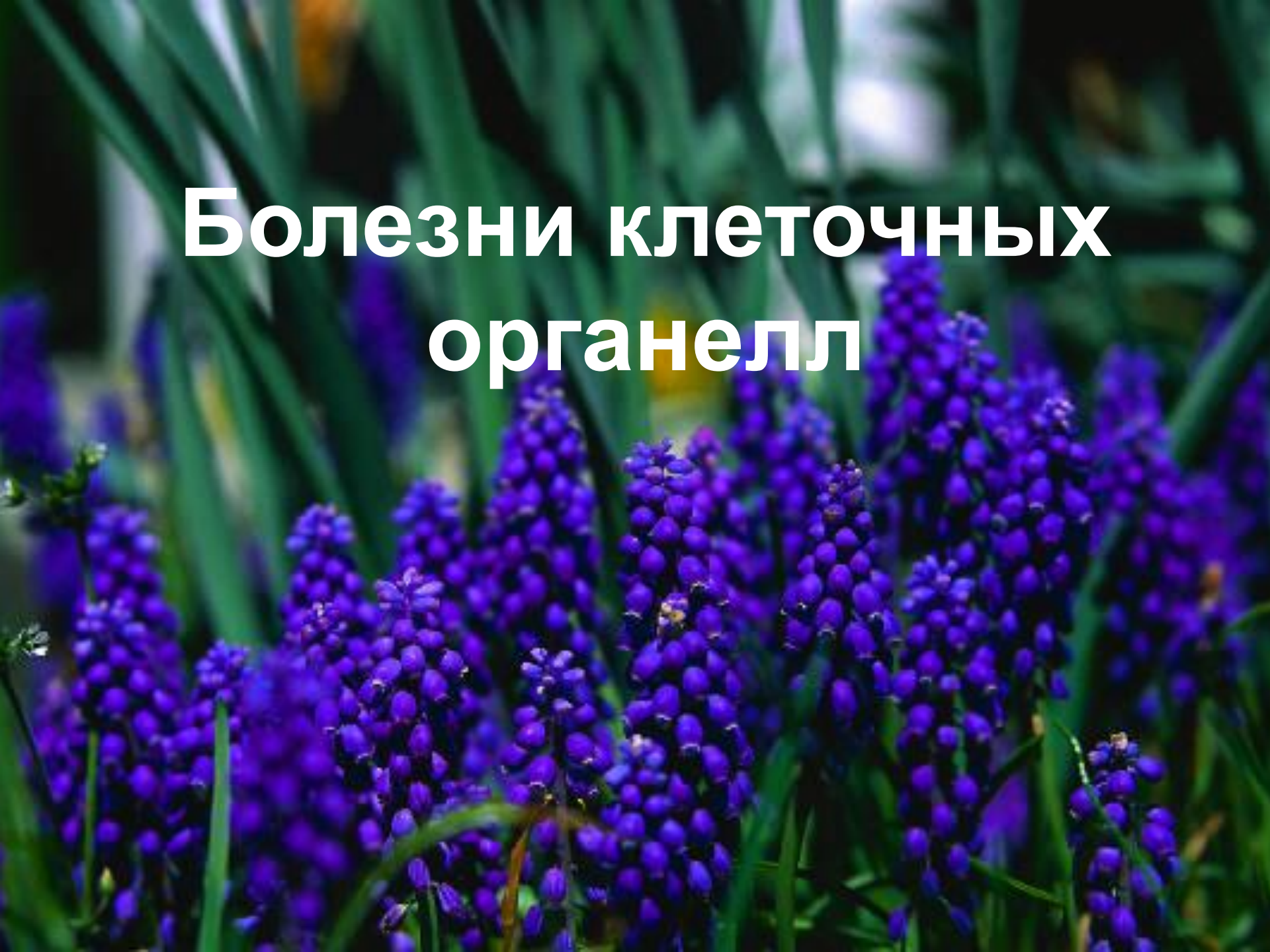
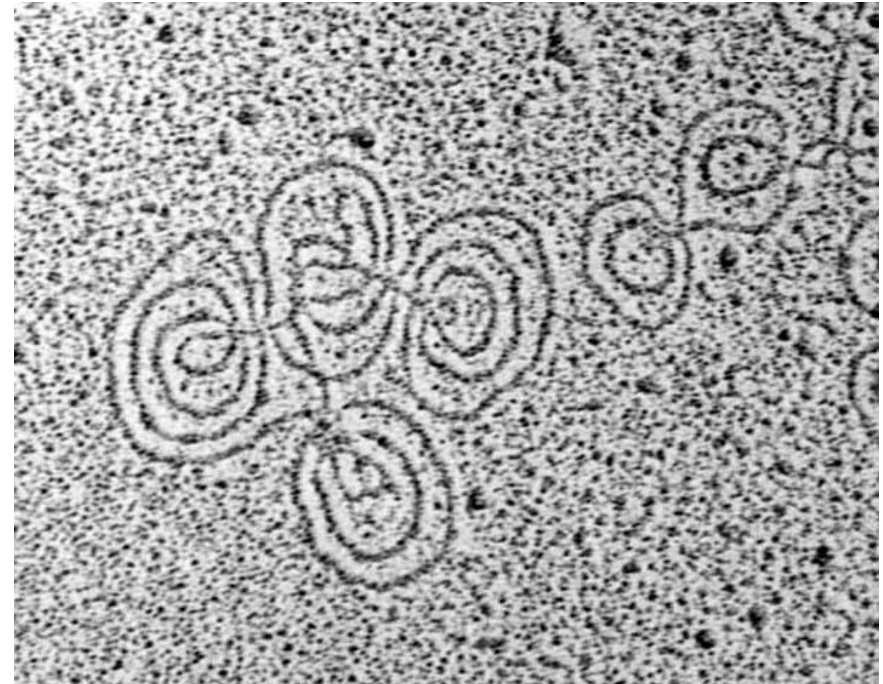


# Болезни клеточных органелл



# **1. Митохондриальные болезни**

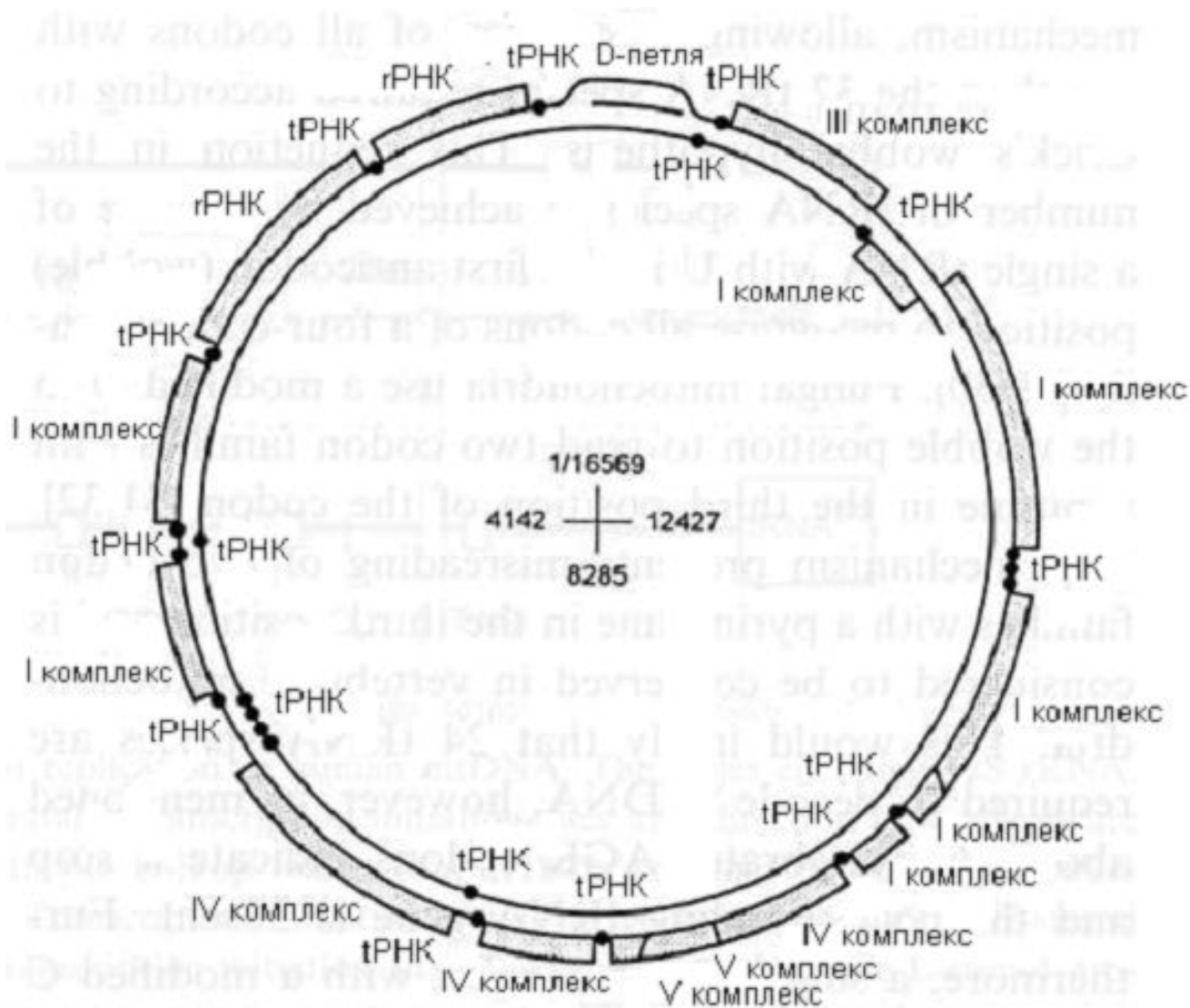
# Митохондрии



**Митохондриальная ДНК**



# Схема строения митохондриальной ДНК



# Углеводы

глюкоза

лактат

тиамин  
биотин

Ацетил КоА

никотинамид  
рибофлавин

Цикл  
Кребса

# Жиры

жирные кислоты

L-карнитин

Бета-окисление

рибофлавин

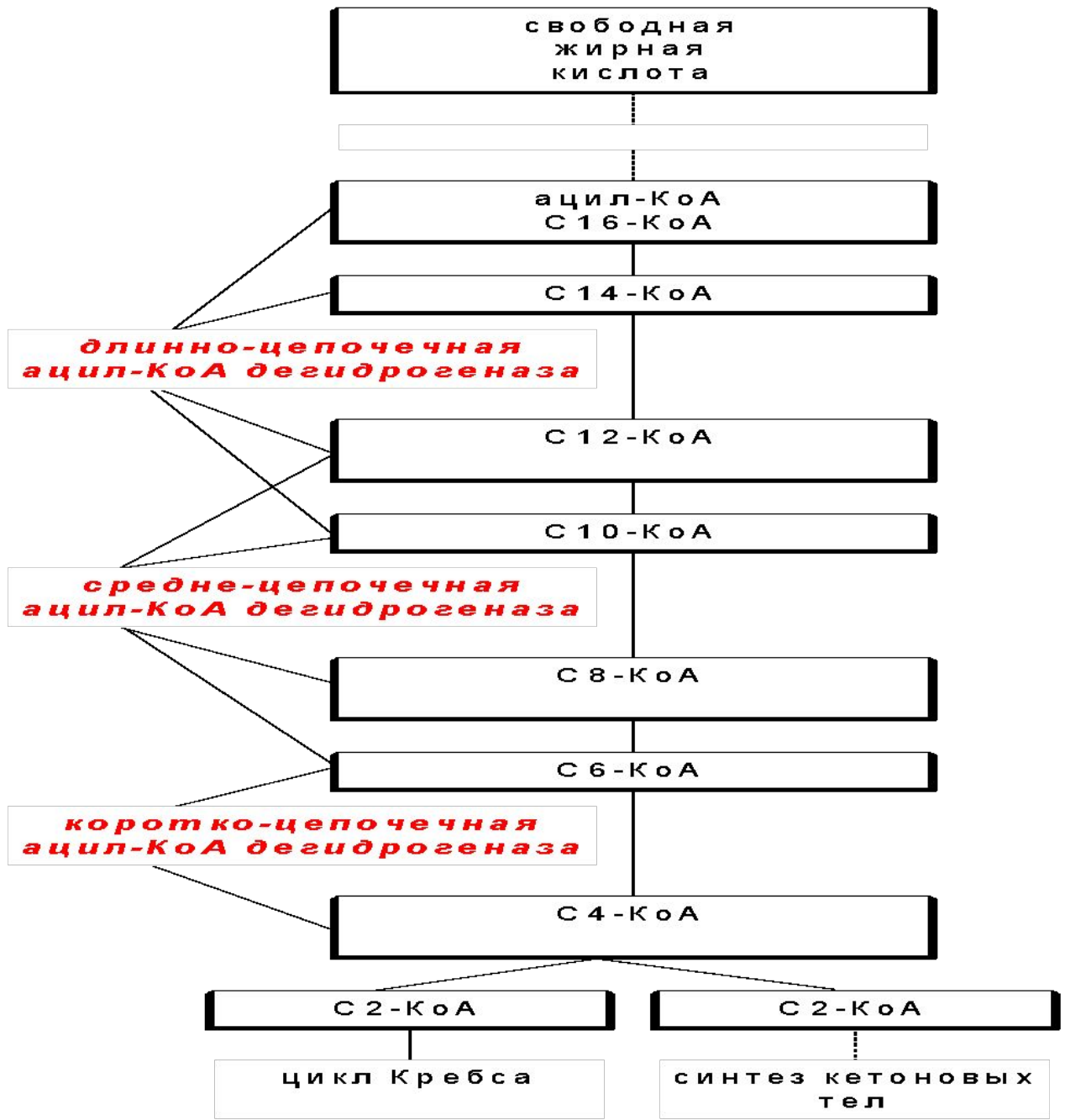
МИТОХОНДРИЯ

I  
II  
III  
IV  
V

Дыхательная цепь

АТФ

Коэнзим Q10



# Клинические проявления митохондриальных болезней (основные)

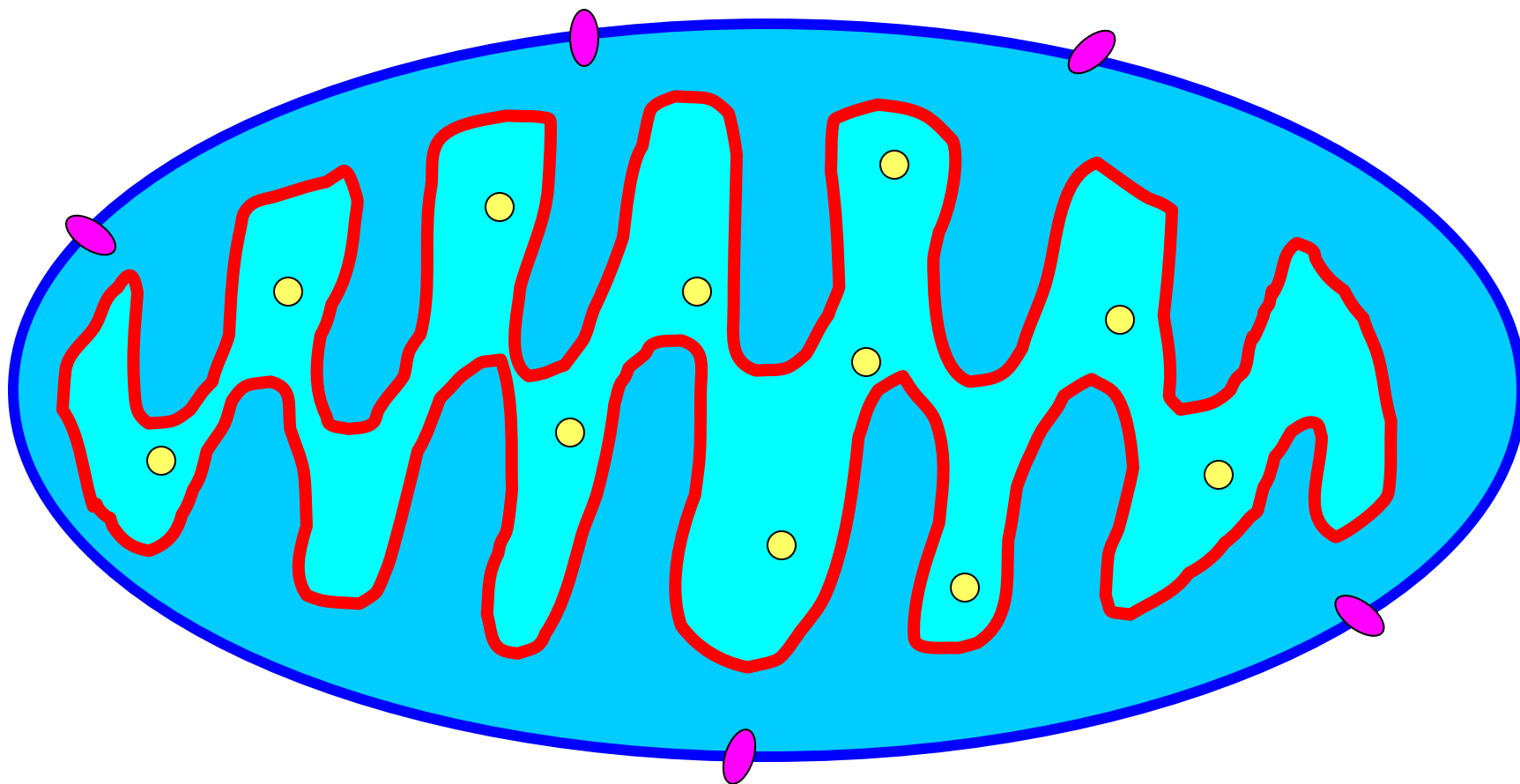
- ***миопатический синдром*** - слабость и атрофия мышц, снижение мышечного тонуса, мышечные боли (“кramпи”), непереносимость физической нагрузки (усиление мышечной слабости и боли, появление рвоты и головной боли);
- ***поражение нервной системы*** - нарушение психического и статико-моторного развития, регресс приобретенных навыков, судороги, в т.ч. тонико-клонические, миоклонические, атаксия, спастичность, птоз, наружная офтальмоплегия; в старшем возрасте инсультоподобные эпизоды, головные боли, головокружение, периферическая нейропатия;
- ***поражение сердца*** в виде гипертрофической или дилатационной кардиомиопатии, блокады проводящей системы сердца;

# Клинические проявления митохондриальных болезней (дополнительные)

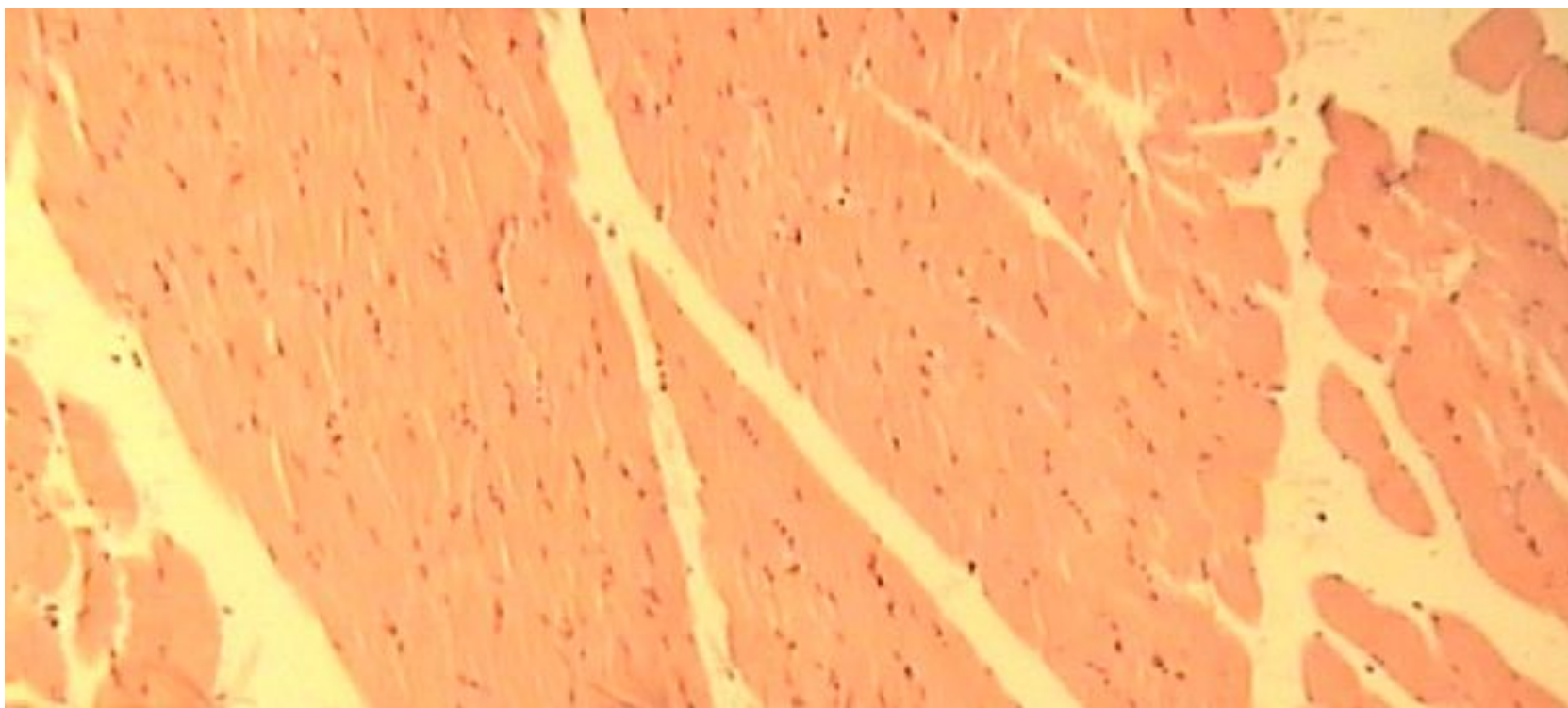
- **снижение слуха** сенсоневрального происхождения;
- **нарушение зрения** - атрофия зрительных нервов, пигментная дегенерация сетчатки, катаракта, помутнение роговицы;
- **поражение печени** - прогрессирующее увеличение печени с нарушением функции и развитием печеночной недостаточности;
- **поражение почек** (фосфатурия, глюкозурия, аминоацидурия);
- **эндокринные нарушения** - задержка роста и костного возраста, нарушение полового развития, гипогликемия, сахарный и несахарный диабет, гипоталамо-гипофизарная недостаточность, дефицит гормона роста, гипотиреоз, гипопаратиреоз, гиперальдостеронизм;
- **желудочно-кишечные расстройства** - повторные рвоты (особенно после физической нагрузки), поносы с признаками недостаточности поджелудочной железы.

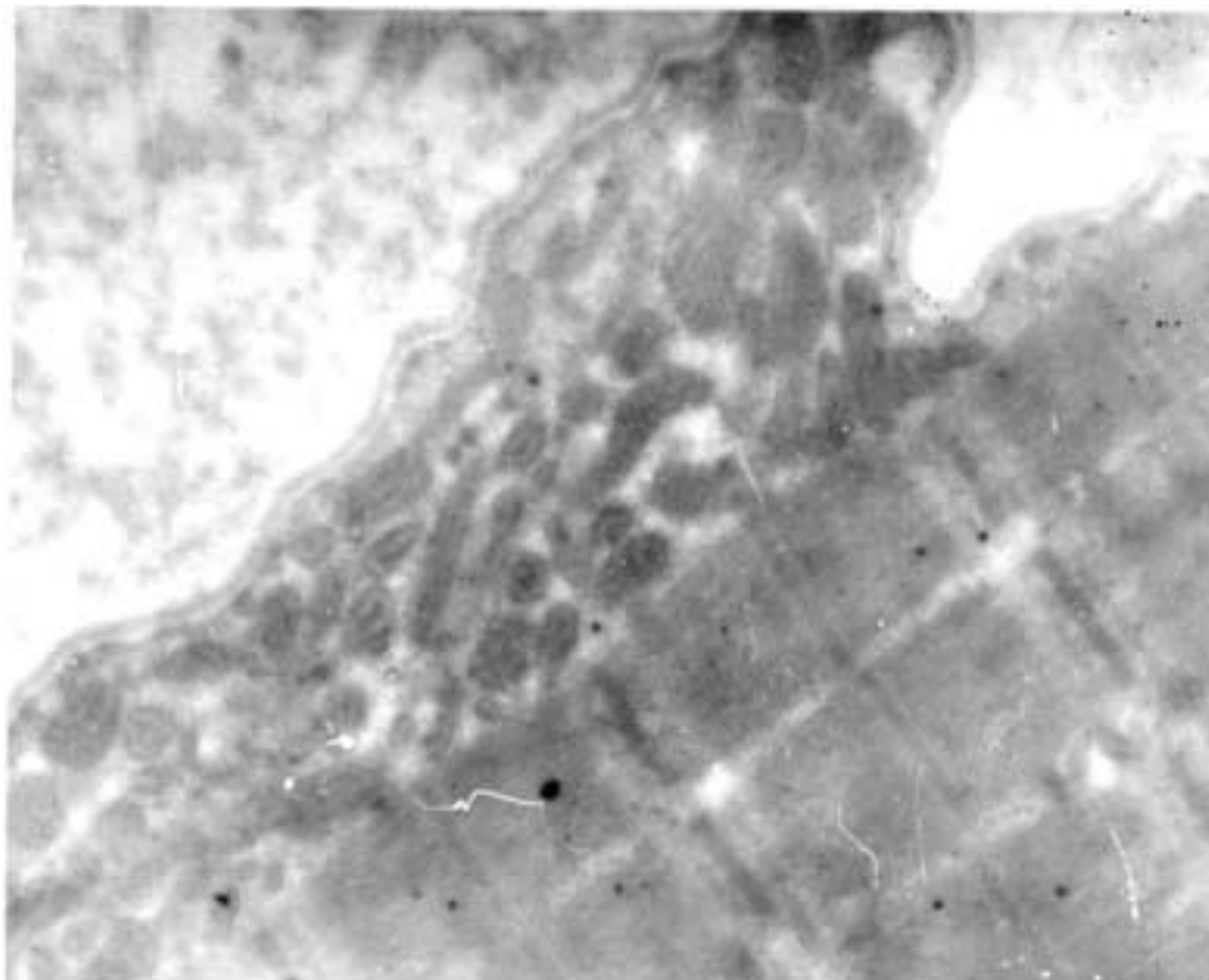


# Схема строения митохондрии



**Феномен RRF (рваных (или шероховатых) красных волокон) в биоптатах мышц при митохондриальных болезнях.**





# Синдром Кернса-Сейра



# Синдром Кернса-Сейра

- Манифестация с 4 - 18 лет
- Снижение толерантности к физ. нагрузке, миопатич. синдром, птоз, офтальмоплегия, пигментный ретинит, нарушение сердечной проводимости, атаксия, глухота, сахарный диабет, низкий рост, умственная отсталость
- Делеция мит.ДНК у 85-95 % больных



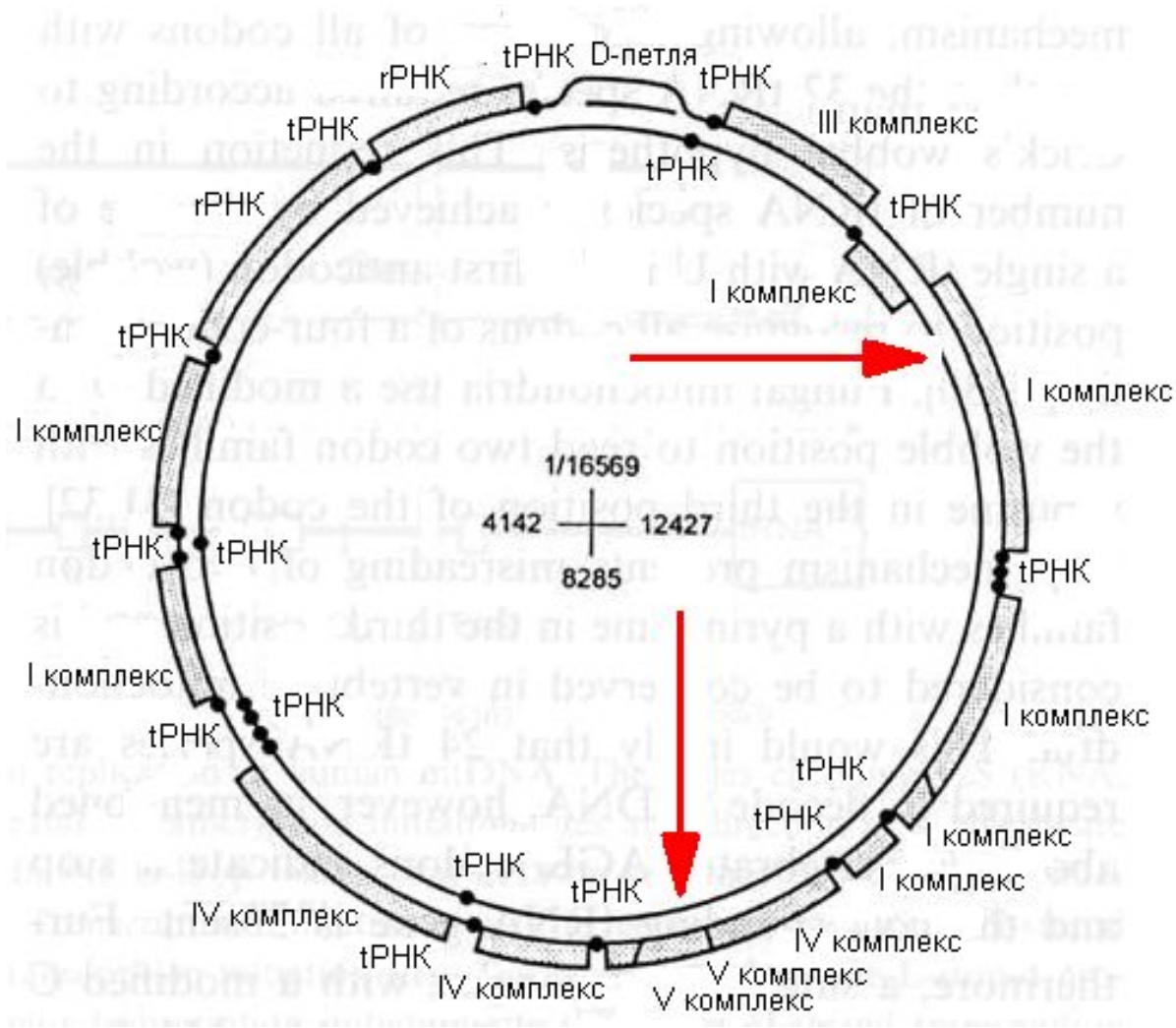
# **Динамика появления клинических симптомов**

- **Частичный птоз век - 9 лет**
- **Частичная офтальмоплегия - 10,5 лет**
- **Снижение толерантности к  
физической нагрузке - 11 лет**

# Причина синдрома Кернса-Сейра - делеция митохондриальной ДНК

- Размер от 1,3 до 8 тыс. пар нуклеотидов
- Наиболее частая делеция: размер 4,9 тыс. пар нуклеотидов

# Делеция митохондриальной ДНК



# **Клиническая экспрессия митохондриальной делеции зависит от**

- Локализации делеции в тканях**
- Чувствительности данной ткани к энергетическому дефициту**
- Уровня гетероплазмии  
(% соотношение мутантной и  
нормальной ДНК) в клетке и ткани**

# Синдром MELAS -

(митохондриальная энцефаломиопатия, лактатацидоз, инсультоподобные эпизоды).

В основе заболевания – точковая мутация митохондриального гена транспортной РНК.

**Тип наследования** материнский.

**Клинические проявления:** непереносимость физ. нагрузки, мышечная слабость, судороги, тошнота, сонливость, головные боли, инсультоподобные состояния, и, как следствие последних, - очаговая неврологическая симптоматика, деменция, глухота, снижение зрения, низкий рост.





# Синдром MERRF

(миоклонус-эпилепсия с «рваными» красными волокнами).

В основе заболевания – точковая мутация митохондриального гена транспортной РНК.

**Тип наследования** материнский.

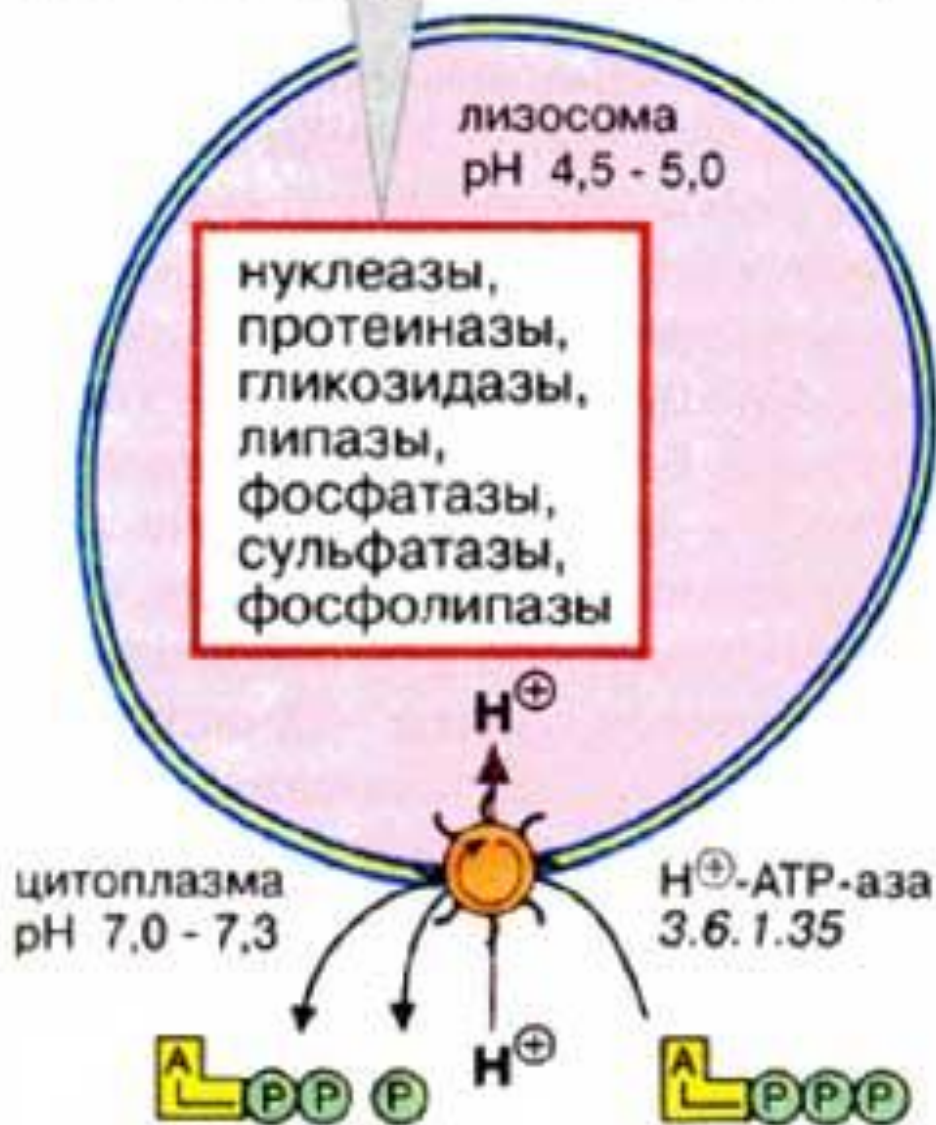
**Клинические проявления:**

Генерализованные тонико-клонические судороги, миоклонии, мышечная слабость, судороги, атаксия, деменция, глухота, снижение зрения, низкий рост.

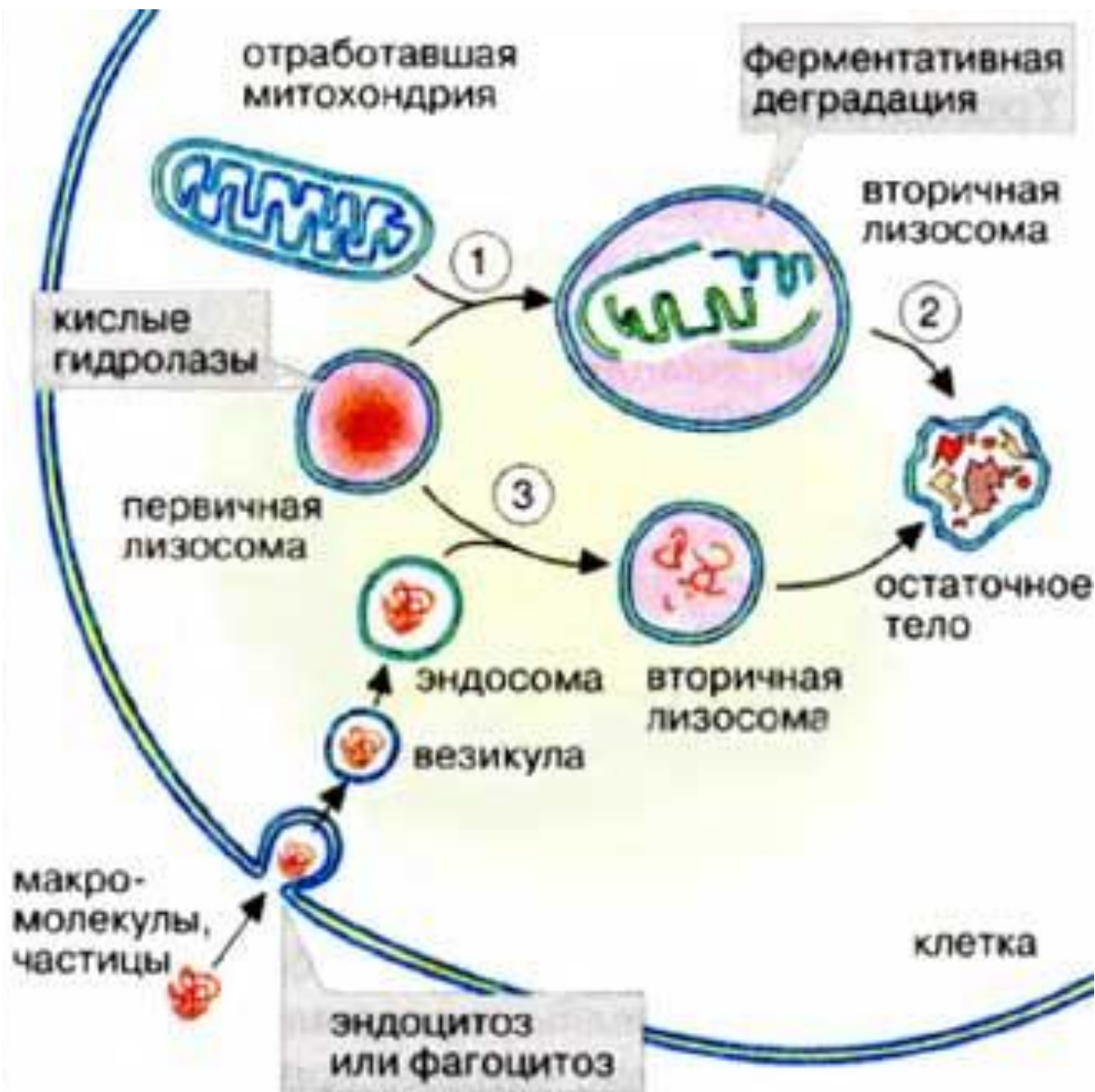


## **2.Лизосомные болезни накопления**

около 40 различных гидролаз  
с оптимумом рН в кислой области



**А. Структура и состав**



## Б. Функции

# Классификация лизосомных болезней

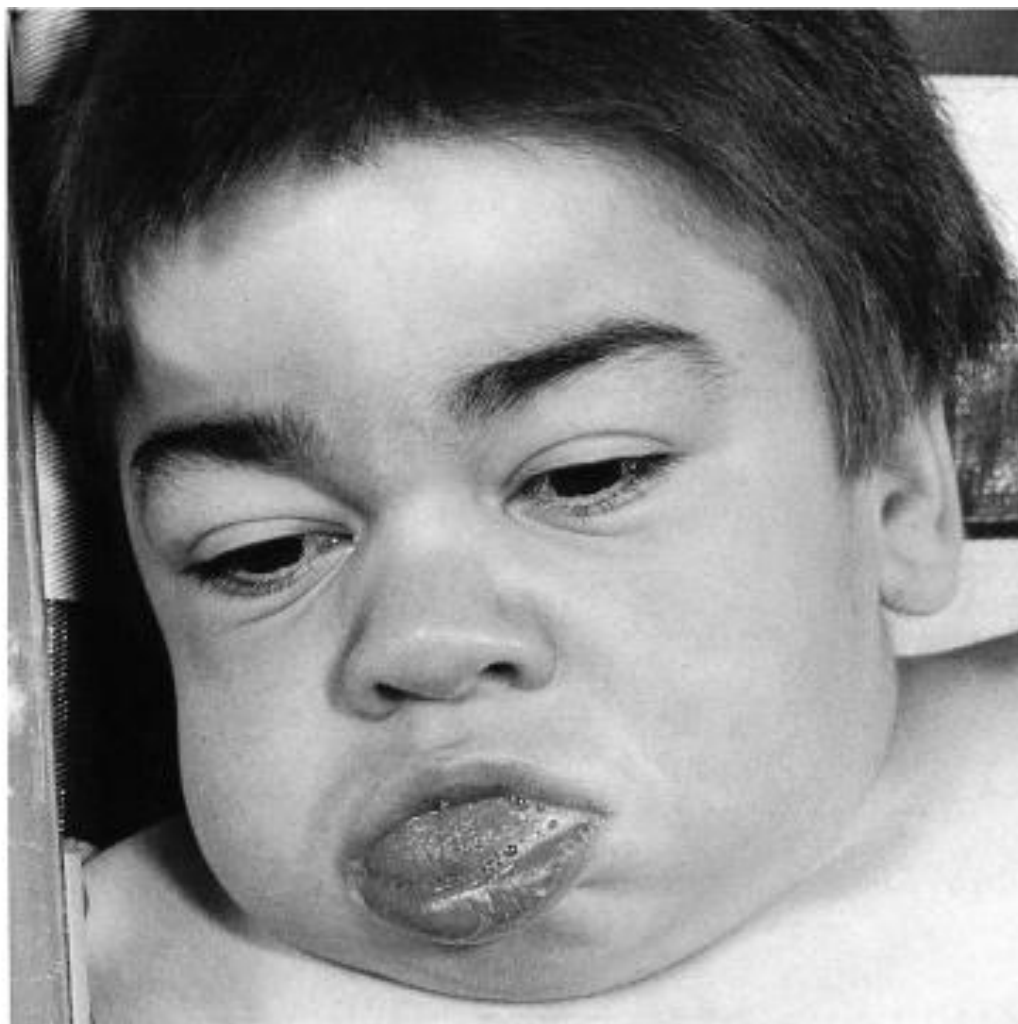
- мукополисахаридозы
- сфинголипидозы
- муколипидозы



# Мукополисахаридозы

- Мукополисахариды являются сложными гетерогенными соединениями. Из них хондроитин-серная и гиалуроновые кислоты служат основными строительными элементами соединительной ткани.
- Мукополисахаридозы – группа заболеваний, обусловленных генетическим дефектом ферментного расщепления углеводной части молекулы мукополисахаридов, при этом наблюдается накопление мукополисахаридов в тканях.

# Лицо больного мукополисахаридозом



# Типы мукополисахаридозов

**I тип** — 1:20000 — 1:25000. Наследование аутосомно-рецессивное. Дефицит  $\alpha$ -L-идуронидазы.

**тип I-H, синдром Гурлер.**

**тип I-S, болезнь Шейе**

**II тип** — **синдром Хантера.** 1: 70 000. Наследование рецессивное, сцепленное с полом.

**III тип** — **синдром Санфилиппо.** 1 на 100 000—200 000. Наследование аутосомно-рецессивное.

**Тип IIIA** – дефицит сульфамидазы.

**Тип IIIB** – дефицит N-ацетил –  $\alpha$ -D – глюкозаминидазы.

**Тип IIIC** – дефицит ацетил – КоА -  $\alpha$  – глюкозаминидазы – N – ацетилтрансферазы.

**Тип IIID** – дефицит N – ацетил – глюкозамин - 6 - сульфат – сульфатазы.

**IV тип** — **синдром Моркио.** 1: 40 000. Наследование аутосомно-рецессивное.

**Тип**

**IV A** - дефицит галактозамин-6-сульфатазы

**Тип IV B** - дефицит  $\beta$ -галактозидазы.

**VI тип** — **синдром Марото—Лами.** Наследование аутосомно-рецессивное. Дефицит арилсульфатазы B.

**VII тип** - **синдром Слая.** Наследование аутосомно-рецессивное. Дефицит  $\beta$ -глюкуронидазы.

**VIII тип** - **синдром Ди Ферранте.** Наследование аутосомно-рецессивное.



# Синдром Гурлер (МПСИ)



# Синдром Гурлер (МПС1)

Ген локализован в 22q11.

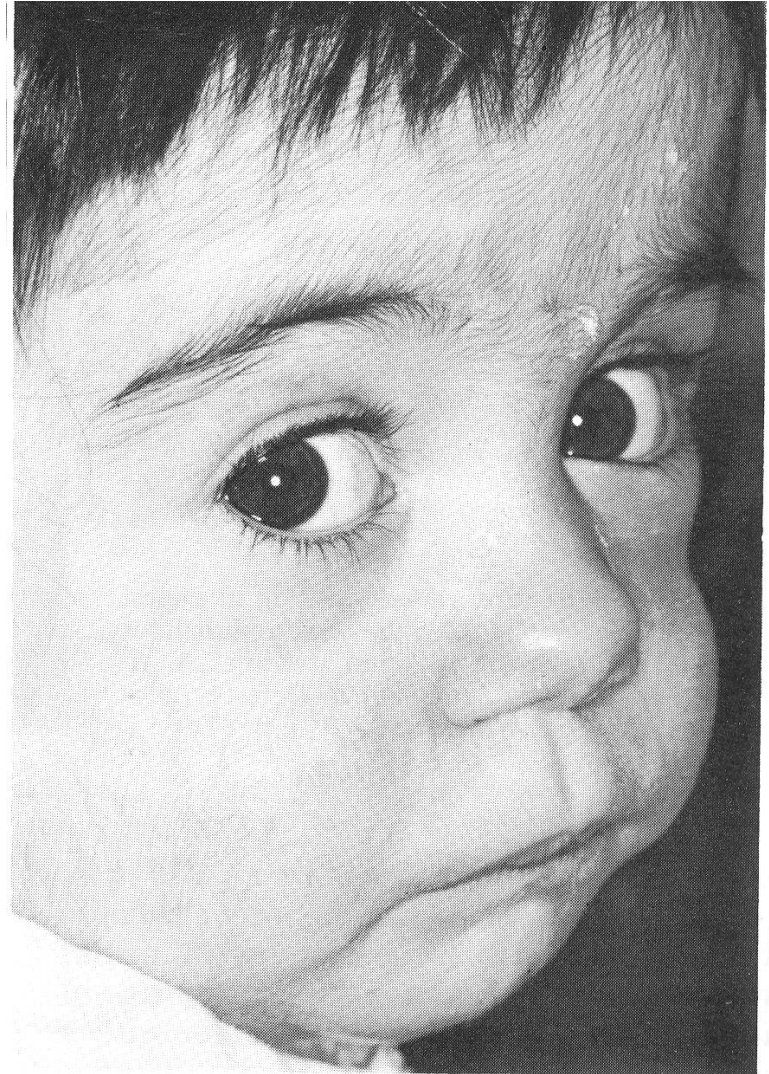
## **Клинические признаки:**

Тяжелая симптоматика и ранняя манифестация.

Грубые черты лица (гаргоилизм), гирсутизм, низкий рост, тугоподвижность суставов, кифозы, грыжи, гепатоспленомегалия, гипертрофическая кардиомиопатия, грубое снижение интеллекта, помутнение роговицы и глаукома, тугоухость.



# Гипертрихоз



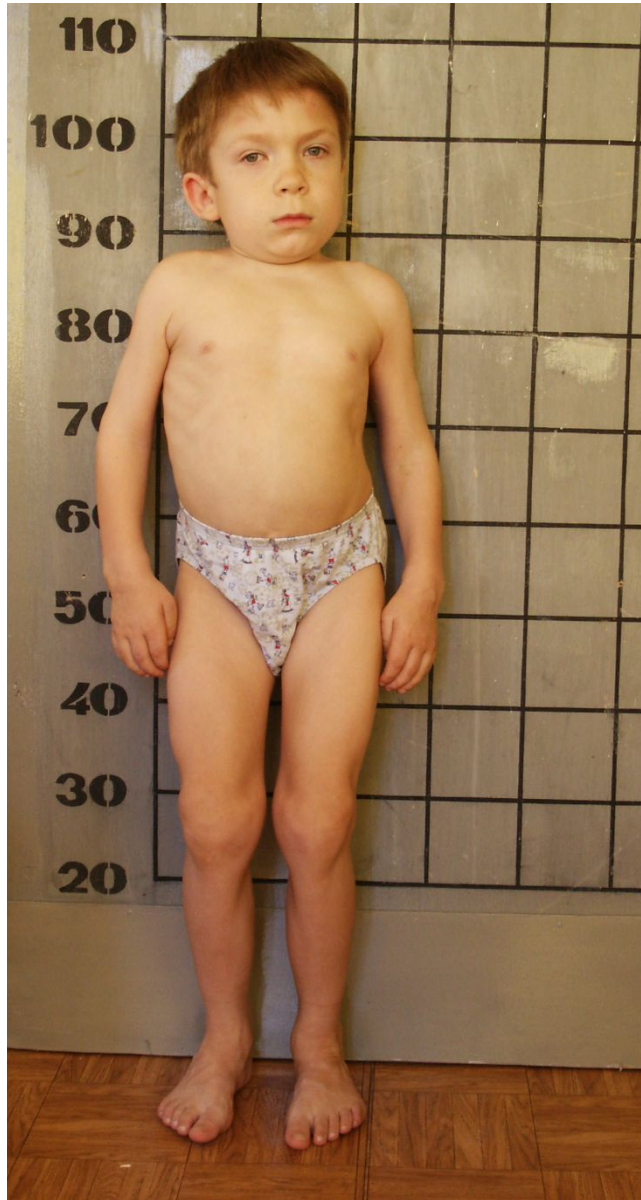


## Рентгенологические изменения при синдроме Гурлер:

Кубовидной формы позвонки с закругленными контурами, углообразный кифоз пояснично-грудного отдела, гипоплазия концевых фаланг, остальные фаланги и пястные кости - короткие и широкие, таз «сдавлен» с боков.



# Синдром Гурлер-Шейе

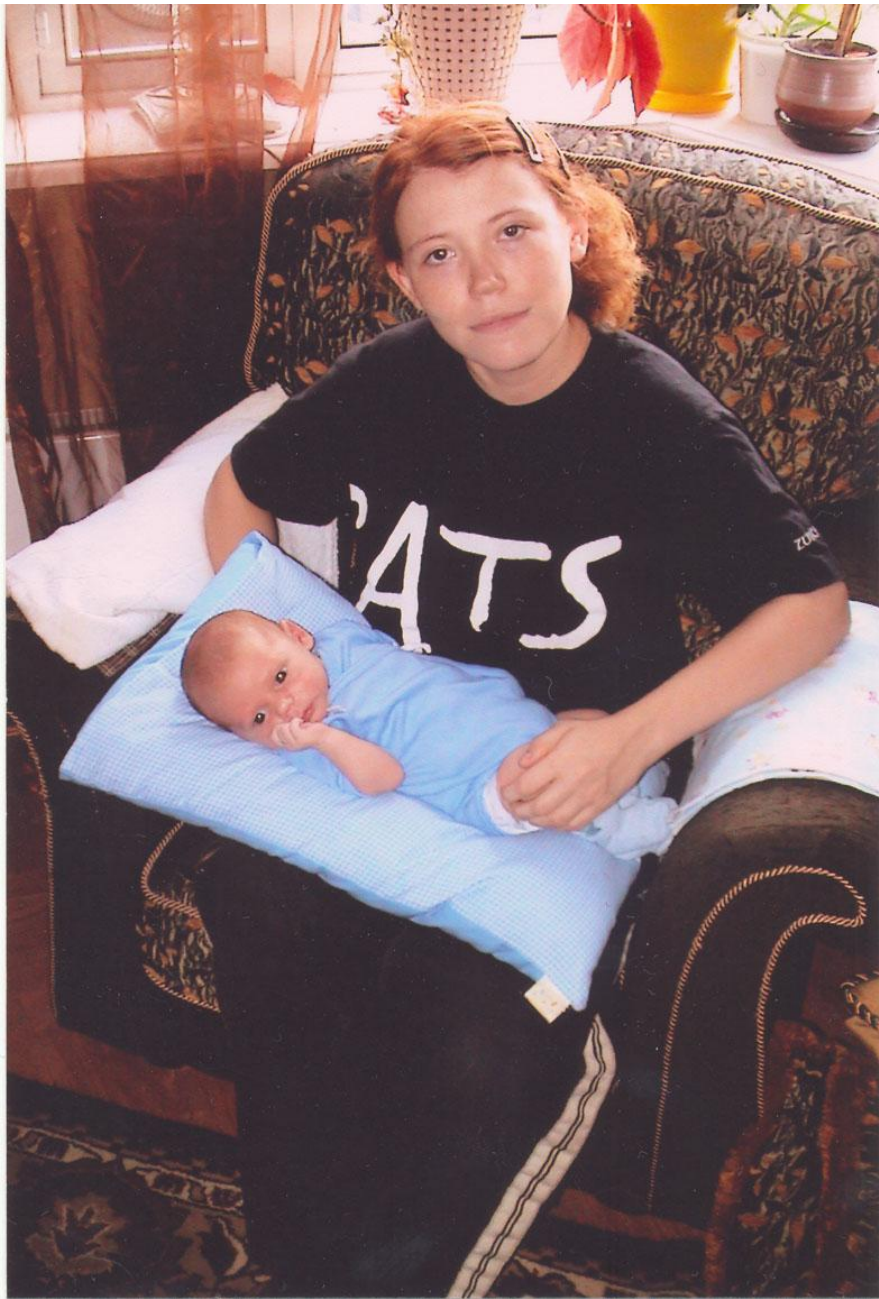














# Синдром Хантера (МПСII)





# Синдром Хантера (МПСII)

Ген локализован в Xq27.1-q28.

## **Клинические признаки:**

Признаки подобные синдрому Гурлер, но более поздняя манифестация, чем при синдроме Гурлер, менее выраженным нарушением интеллекта, отсутствием помутнения роговицы.

Узелково-папулезное поражение кожи в области лопаток, плеч и бедер (отложение липидов и мукополисахаридов).





# **Ферментозаместительная терапия больных с МПСІ и МПСІІ.**

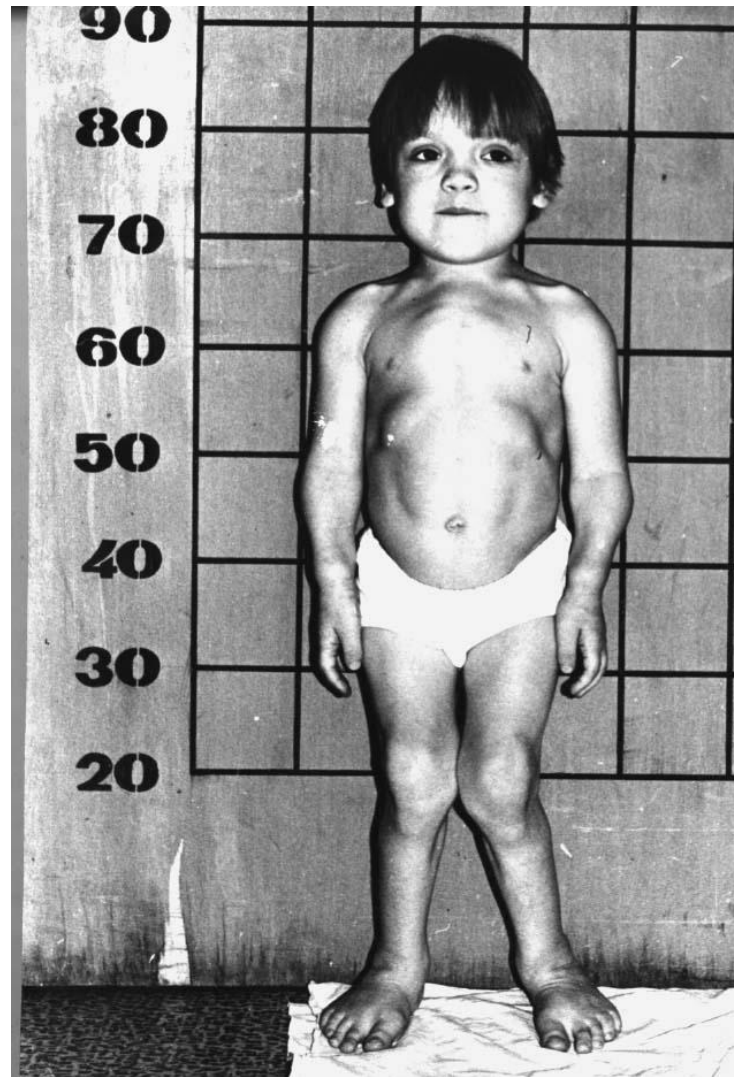
- Альдуразим разработан американской фирмой «Джинзайм» (GENZYME) для лечения МПСІ**
- Элапраза разработана британско--американской компанией Шайер (SHIRE) для лечения МПСІІ**
- Ферменты вводятся внутривенно капельно в течение нескольких часов пожизненно один раз в неделю.**

# **Эффективность лечения ферментозамещающими препаратами «Альдуразим» и «Элапраза»**

**Улучшение общего состояния больных:**

- нарастание двигательной активности**
- увеличение длины тела**
- уменьшение тугоподвижности суставов**
- сокращение размеров сердца, печени и селезенки**
- повышение концентрации внимания**
- увеличение словарного запаса**
- прекращение апноэ**
- улучшение показателей функции внешнего дыхания**
- снижение показателей почечной экскреции гликозаминогликанов (ГАГ)**

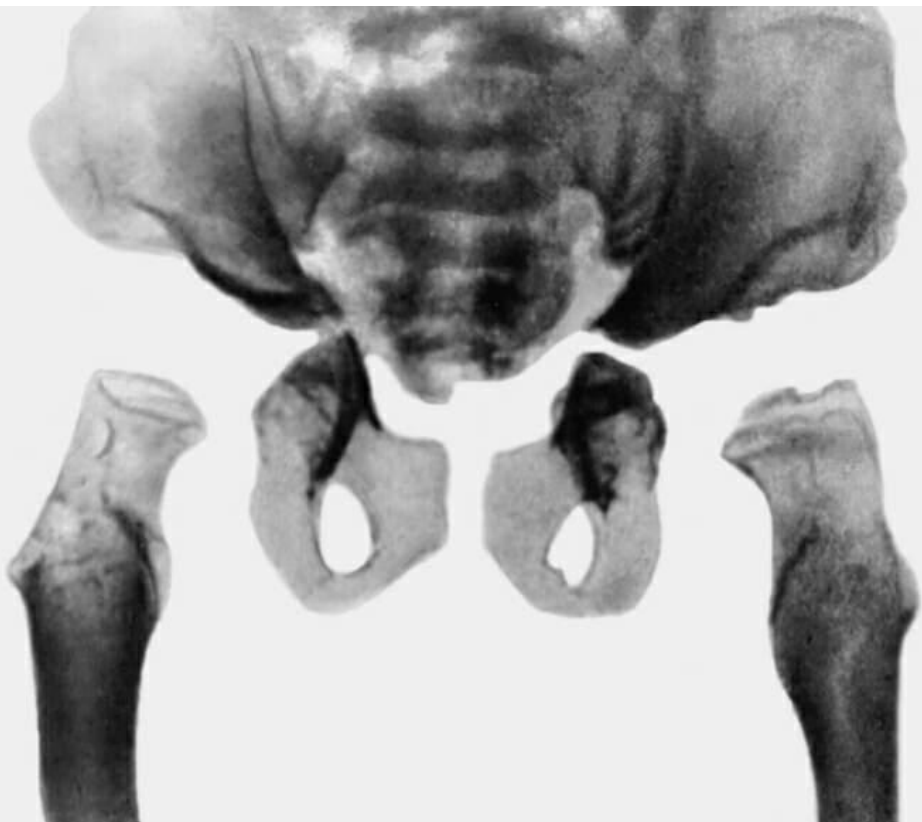
# Синдром Моркио (МПСIV)





## **Рентгенологические признаки синдрома Моркио:**

деформация костей таза, вертлужных впадин, гипоплазия головок бедренных костей, деформация костей кистей.













# Морато-Лами синдром (МПСVI)



# **3. Пероксисомные болезни**



# Адренолейкодистрофия

**Дегенеративное заболевание белого вещества головного мозга и надпочечников, обусловленное дефектом обмена жирных кислот.**

**Тип наследования рецессивный, сцепленный с X-хромосомой. Ген *ALD*. Заболевание поражает преимущественно мальчиков (частота 1:20 000 рождений).**

**Выражены признаки недостаточности надпочечников (гиперпигментация кожи, гипогонадизм), сочетающиеся с интеллектуальная , поведенческая недостаточность (лабильность настроения, эйфория, депрессия), расстройства памяти, нарушение походки, постепенное развитие спастичности.**

**Атрофия зрительных нервов.**

**Фокальные приступы судорог.**

**Повышено содержание жирных кислот с длинной цепью.**



# MPT больного с адренолейкодистрофией

