**ВВЕДЕНИЕ**

Наследственность всегда представляла собой одно из наиболее трудно объяснимых явлений в истории человечества.

Ёще в древности люди старались разгадать явление наследственности, бессознательно применяя генетические методы в разведении растений и животных. В отношении человека также имелись жизненные наблюдения, относящиеся к наследованию самых разнообразных признаков: цвета волос, глаз, формы уха, носа, губ, роста, телосложения и прочих признаков, наследование уродств, наблюдаемых у предков и потомков одной семьи. Такая наследственная болезнь, как гемофилия, известна с давних времён. Именно поэтому в древних законах некоторых народов запрещались браки с родственниками больных эпилепсией и гемофилией.

Многие ученые выдвигали свои гипотезы о возникновении наследственных патологии. Однако их предположения не были основаны на строгих научных наблюдениях. В XX веке с развитием науки “генетики“ было выяснено и научно подтверждено, что такие патологии имеют наследственную природу. До этого такие заболевания считались болезнями с неустановленной этиологией. Изучением наследственных болезней занимается наука, получившая название “медицинская генетика“.

“Генетика“ в современном понимании – это наука о наследственности и её изменчивости.Законы, лежащие в основе современной генетико-хромосомной теории наследственности были открыты ещё и начале XX столетия. Особенно больших успехов достигла генетика в последнее время в связи с внедрением в биологию достижений физики, химии, и их принципиально новых направлении.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

- 2 -

**НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ –**

**ЭТО БОЛЕЗНИ,ОБУСЛОВЛЕННЫЕ**

**НАРУШЕНИЯМИ В ПРОЦЕССАХ ХРАНЕНИЯ,**

**ПЕРЕДАЧИ И РЕАЛИЗАЦИИ**

**ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ.**

**ХРОМОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ.**

Все наследственные заболевания, обусловленные наличием одного патологического гена, наследуются, в соответствии с законами Менделя. Возникновение наследственных болезней обусловлено нарушениями в процессе хранения, передачи и реализации наследственной информации. Ключевую роль наследственных факторов в возникновении патологического гена, приводящего к заболеванию, подтверждает очень высокая частота ряда заболеваний в некоторых семьях по сравнению с населением в целом.

В основе возникновения наследственных заболевании лежат мутации: преимущественно хромосомные и генные. Следовательно, выделяют хромосомные и наследственные генные болезни.

Хромосомные болезни классифицируются по типу генной или хромосомной мутации и сопутствующей индивидуальности, вовлекаемой в изменение хромосомы. В связи с этим выдерживается важный для подразделения по нозологическому принципу наследственной патологии патогенетический принцип:

1. для каждой болезни устанавливается генетическая структура (хромосома и её сегмент), которая определяет патологию;
2. выявляется, в чём состоит генетическое нарушение. Оно определяется недостатком либо избытком хромосомного материала.

- 3 -

Определение хромосомных болезней по клиническим наблюдениям имеет второстепенное вспомогательное значение, поскольку она всегда затруднена из-за значительной общности нарушений физического пибо умственного развития при совершенно разных хромосомных аномалиях. В каждом случае болезни необходимо определить, где произошла мутация: в гаметах родителей или же в зиготе, а также установить: является мутация возникшей заново или она унаследована от родителей, имевших её в соматических клетках до формирования гамет. Сама по себе мутация ведёт к нарушению синтеза определённого полипептида (структурного белка или фермента). В зависимости от того, какова роль этого полипептида в жизнедеятельности организма, у больного возникают нарушения фенотипа, локального, а чаще системного порядка. Клинико-цитогенетические сопоставления при хромосомных болезнях преследуют две цели: правильную диагностику болезни и выяснение роли отдельных хромосом и их сегментов в возникновении аномалий развития. Такие сопоставления помогают определить связь патологического фенотипа с изменениями хромосом.

Нарушение нормального хромосомного баланса приводит к расстройству развития организма, как единой системы. Степень отклонений в развитии организма зависит от степени хромосомных нарушений. Дисбаланс по крупным хромосомам встречается реже, чем по мелким. Полные формы хромосомных аномалий вызывают более серьёзные отклонения, нежели частичные. Недостаток генетического материала вызывает более серьёзные пороки, чем его избыток. Качественный, то есть генный состав численно или структурно изменяющихся хромосом, является важнейшим фактором тяжести и спектра нарушений в развитии организма.

Но всё же фенотипический эффект определяется не только относительным содержанием в хромосоме генетически неактивного материала, но и составом структурных генов. Об этом свидетельствует значительная разница в частоте вовлеченности индивидуальных хромосом в полный или частичный дисбаланс. Множественные врождённые пороки развития, как главное фенотипическое проявление хромосомных болезней, формируется в раннем эмбриогенезе, когда только начинается гистогенез (формирование тела зародыша) и происходит органогенез

- 4 -

(формирование органов).К моменту рождения все пороки развития уже имеются. Исключение составляют лишь те,которые связаны с формированием первичных или вторичных половых признаков в период полового созревания. Они наблюдаются при нарушениях в системе половых хромосом.

Ранее и множественное нарушение развития систем организма объясняет такую характерную черту фенокариотипических связей, как общность клинических признаков при разных хромосомных болезнях.

Задержка общего физического или умственного развития, черепно-лицевые дисморфии и аномалии других частей скелета, порока сердечно-сосудистой, мочеполовой, нервной и других систем, различные отклонения в гормональном, иммунологическом и биохимическом статусе организма служат проявлениями различных хромосомных болезней. Они вызывают развитие какого-либо отдельного специфического порока. Зачастую хромосомное заболевание выражается в сочетании нескольких пороков.

Именно из-за всего выше изложенного, постановка диагноза по клиническим или паталого-анатомическим показателям возможна лишь для некоторых болезней и всегда нуждается в цитогенетическом подтверждении.

**КЛАССИФИКАЦИЯ ПО ТИПУ МУТАЦИЙ.**

Все хромосомные болезни классифицируются по типу мутаций их вызывающих. По этому принципу все хромосомные болезни можно разделить на две большие группы: болезни, вызванные изменением числа хромосом при сохранении их структуры (геномные мутации), и болезни, обусловленные изменениями структуры хромосом (хромосомные мутации). У человека все известные виды мутации изучены и описаны.

**ЧИСЛЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ:** состоят в изменении плоидности хромосомного набора и в отклонении числа хромосом от диплоидного по каждой их паре в сторону уменьшения (такое нарушение называется моносомия) или в сторону увеличения (трисомия и другие формы полисомий). Хорошо изучены триплоидные и тетраплоидные организмы; частота их

- 5 -

возникновений низкая. В основном это самоабортировавшие эмбрионы (выкидыши) и мёртворождённые. Если всё-таки и появляются новорождённые в с такими нарушениями, то живут они, как правило, не больше 10 дней.

Геномные мутации по отдельным хромосомам многочисленны, они составляют основную массу хромосомных болезней. Полные моносомии наблюдаются по X-хромосоме, приводя к развитию синдрома Шеревского-Тернера. Аутосомные моносомии среди живорождённых очень редки. Живорождённые – это организмы с существенной долей нормальных клеток: моносомия касается аутосом 21 и 22.

Полные трисомии изучены по значительно большему числу хромосом: 8, 9, 13, 14, 18 ,21, 22 и Х-хромосом. Число Х-хромосом у индивида может доходить до 5 и при этом сохраняется его жизнеспособность, в основном непродолжительная.

Изменения количества индивидуальных хромосом вызывают нарушения их распределения по дочерним клеткам во время первого и второго мейотического деления в гаметогенезе или в первых дроблениях оплодотворённой яйцеклетки.

Причинами такого нарушения могут быть:

1. Нарушение расхождения во время анафазы ре-дуплицируемой хромосомы, в результате чего удвоенная хромосома попадает лишь в одну дочернюю клетку.
2. Нарушение конъюгации гомологичных хромосом, что также может нарушить правильность расхождения гомологов по дочерним клеткам.
3. Отставание хромосом в анафазе при их расхождении в дочерней клетке, что может привести к утрате хромосомы.

Если одно из выше изложенных нарушений происходит в двух или более последовательных делениях, возникают тетросомии и другие виды полисомии.

**СТРУКТУРНЫЕ НАРУШЕНИЯ.** Какого бы вида они ни были, вызывают части материала по данной хромосоме ( частичная моносомия), либо его избытка (частичная трисомия). К частичной моносомии могут привести простые делеции всего плеча, интерстициальные и концевые (терминальные). В случае концевых делеций обоих плеч Х-хромосома может стать кольцевой. Такие события могут произойти на любом этапе гаметогенеза, в том

- 6 -

числе и после завершения половой клеткой обоих мейотических делений. Также к частичной моносомии могут привести имеющиеся в организме родителя сбалансированные перестройки типоинверсий, реципрокных и робертсоновских транслокаций. Это является результатом формирования несбалансированной гаметы. Частичные трисомии также возникают неодинаково. Это могут быть возникшие заново дубликации того или иного сегмента. Но чаще всего они являются унаследованными от нормальных фенотипических родителей, которые являются носителями сбалансированных транслокаций или инверсий в результате попадания в гамету хромосомы несбалансированной в сторону избытка материала. Порознь частичные моносомии или трисомии встречаются реже, чем в комбинации, когда пациент одновременно имеет частичную моносомию по одной хромосоме и частичную трисомию по другой.

Основную группу составляют изменения содержания в хромосоме структурного гетерохроматина. Это явление лежит в основе нормального полиморфизма, когда вариации в содержании гетерохроматина не ведут за собой неблагоприятных изменений фенотипа. Однако в ряде случаев дисбаланс по гетерохроматиновым районам приводит к разрушению умственного развития.

**ФАКТОРЫ,ВЫЗЫВАЮЩИЕ**

**ГЕНОМНЫЕ И ХРОМОСОМНЫЕ**

**МУТАЦИИ.**

Решающим фактором в проявлении хромосомного заболевания является возникновение в гаметах или зиготе на первых этапах её дробления хромосомного нарушения.

Схема этих нарушений у человека недостаточно хорошо изучена из-за чрезвычайной сложности изучения влияния внешних и внутренних факторов на гаметогенез и первые дробления оплодотворённой яйцеклетки. К примеру, в мутации в яйцеклетках могут иметь место ещё во внутриутробном периоде развития, поскольку в это время протекает первое мейотическое деление.

- 7 -

Фактором, провоцирующим хромосомное нарушение может быть мутагенный фактор физической, химической или биологической природы, действующей в окружающей среде. Иногда мутагенами могут выступать и факторы эндогенного происхождения. Это подтверждают наблюдения за повышенной частотой хромосомных аберраций в организмах при нарушении обмена витамина В12 при некоторых аутоиммунных состояниях. Однако в каждом конкретном случае заболевания выделить мутогенный фактор практически не удаётся и поэтому вернее всего предположить, что такие геномные или хромосомные мутации спонтанны, а не индуцированы. Возникновение хромосомных болезней зависит от возраста, физического здоровья родителей и других факторов. Учёт этих факторов важен для правильного прогнозирования здоровья потомства. Риск иметь ребёнка с трисомией 13, 18 или 21 для женщин в возрасте 40 лет и старше в несколько раз выше, чем у женщин в возрасте 23-25 лет. Механизм такого влияния возраста не выяснен. Влияние возраста матери может быть и обратным: Х-хромосомия чаще встречается у молодых матерей. На примере болезни Дауна обоснована разная роль женского и мужского организмов в рождении детей с трисомией 21: не расхождение хромосомы 21 в мейозе у женщин встречается в 3 раза чаще, а в первом мейотическом делении в 5 раз чаще, чем у мужчин. Если судить по частоте передачи хромосомно несбалансированных гамет от носителей сбалансированных перестроек, между мужчинами и женщинами также имеется существенная разница.

Ещё одним внутренним фактором, влияющим на возникновение хромосомного заболевания, является наследственное предрасположение (семейное предрасположение).

В семьях, имевших ребёнка хромосомной болезнью при кариотипически нормальных родителях, повторный риск рождения ребёнка с хромосомной патологией хоть и незначителен, но повышен. Известно много подобных случаев, но основные причины остаются до сих пор неясными. Поскольку из экспериментальной цитогенетики известно, что стадии мейоза, включая расхождения хромосом, находятся под генетическим контролем, можно предполагать, что предрасположение к повторному возникновению

гамет с численным дисбалансом хромосомного набора также является генетическим.

- 8 -

**МЕХАНИЗМ НАРУШЕНИЙ РАЗВИТИЯ**

**ПРИ ХРОМОСОМНЫХ БОЛЕЗНЯХ.**

Хромосомные болезни развиваются вследствии того, что изменение количества вещества какой-то части генетической информации в сторону её избытка или недостатка расстраивает ход нормальной реализации генетической программы развития. Существенно именно несбалансированное изменение генетической информации.

Избыток хромосомного материала при триплоидии огромен, однако его увеличение пропорционально при всех составных частях. И у триплоидного жоворождённого организма пороки развития выражены относительно слабо. И эти пороки, и гибель таких организмов обусловлены аномалиями формирования плаценты.

При трисомиях или моносомиях любого типа можно выделить три вида генетических эффектов: специфические, полуспецифические и неспецифические.

**СПЕЦИФИЧЕСКИЕ:** связаны с изменением содержания структурных генов, кодирующих определённые специфические белки. Выяснение таких эффектов зависит от определения локализации отдельных генов в конкретных хромосомах и их участках, а также необходимо уметь с точностью определять активность соответствующих белков или иных ферментов организма.

**ПОЛУСПЕЦИФИЧЕСКИЕ:** эффекты, обусловленные изменением содержания таких генов, которые содержатся в многочисленных копиях и контролируют ключевые этапы метаболизма клетки, важные для её деления, миграции и других форм поведения. К этим генам относятся гены рибосомных и транспортных РНК, гистоновых и рибосомных белков, сократительных белков: актина, тубулина и других.

Каковы фенотипические эффекты их дисбаланса сказать пока трудно. Они являются важнейшими в изучении этого вопроса на человеке.

**НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ:** связаны с изменённым содержанием гетерохроматина в клетке. Генетическая роль гетерохроматина в

- 9 -

конкретных понятиях действия гена изучена полностью. Однако, многочисленные наблюдения, накопленные при изучении эффектов дисбаланса по гетерохроматину на многих биологических видах, дают основание говорить о важной роли гетерохроматина для нормального протекания делений клеток и клеточного роста. Также гетерохроматин необходим для нормального формирования в онтогенезе количественных признаков, определяемых полигенно (рост, длина конечностей, размер тела).

Выяснению полуспецифических и неспецифических эффектов генного дисбаланса при хромосомных болезнях помогает изучениефенотипа на клеточном уровне. Исследования показали, что клеточные характеристики при хромосомных болезнях могут меняться. Из этого следует, что существует общий для многих трисомий “клеточный синдром”. Этот синдром как раз и включает отклонения в параметрах клеточной репродукции.

Следствием отклонений в фенотипе клетки могут стать наруженные межклеточные взаимодействия, важные для нормального морфогенеза.

**ПРИМЕРЫ**

**ПОЛИСОМНЫХ БОЛЕЗНЕЙ.**

**ПОЛИСОМИИ ПО ПОЛОВЫМ ХРОМОСОМАМ.**

Полисомии по половым хромосомам очень разнообразны. Они отличаются числом лишних хромосом, их типом и перекомбинациями. Частота Х и Y-полисомий в популяции, если её определять на основании хромосомного исследования, составляет 2:1000. Подавляющая часть Х и Y-полисомий приходится на трисомии: ХХХ, ХХY, ХYY.

**Х-полисомии при отсутствии Y-хромосомы.**

При хромосомном обследовании группы новорождённых девочек частота наиболее распространённого варианта X-полисомий – Х-трисомий составляет 1,3:1000.

Заподозрить у больных Х-трисомию по фенотипу невозможно. У больных с кариотипом 47ХХХ нормальное умственное и физическое развитие, нормальная плодовитость, половое развитие

- 10 -

без отклонений. Однако риск хромосомных нарушений у детей таких больных повышен. Соматические аномалии обнаруживаются при тчательном обследовании почти у всех таких больных, но они выражены слабо, касаются отдельных органов и не служат поводом для обращения к врачу-специалисту. Интеллектуальное развитие нормальное, но в пределах нижней границы нормы. Больные намного чаще страдают шизофринией. С увеличением числа лишних Х-хромосом в хромосомном наборе частота и степень отклонений от нормы нарастают, однако даже больные с тетросомией и пентосомией могут быть уже умственно неполноцеными, иметь черепно-лицевые дисморфии, аномалии зубов, скелета, различные отклонения в системах организма.

**Синдром Клайнфельтера.** Страдают только женщины. Синдром характеризуется мужской конституцией, но часто имеющей явные или скрытые признаки гепоандризма (скудный волосяной покров, слабо развитая мускулатура, евнуховидные пропорции). Встречается односторонняя или двусторонняя гинекомастия. Половые органы отрафированы, наблюдается бесплодие.

**Х-моносомии.** Моносомии по всей Х-хромосоме или какой-то её составной части, которая лежит в основе полового недоразвития у женщин. Суммарная частота Х-моносомии составляет 0,7:1000 новорождённых девочек.

Основной клинико-цитогенетической формой Х-моносомии является синдром Шерешевского-Тернера.

**Синдром Шерешевского-Тернера.** Постановка диагноза этого синдрома возможна лишь в том случае, если у больной имеется три группы отклонений:

1. недоразвитие половых признаков;
2. врождённые соматические пороки развития;
3. низкий рост.

В классическом виде синдром развивается при полной Х-моносомии, когда все клетки или их большинство имеют хромосомный набор 45Х. Приполной Х-моносомии клинические проявления синдрома многочисленны и характерны. Со стороны половой системы часто встречаются следующие отклонения: гипоплазия матки и фаллопиевых труб, первичная аменорея, отсутствие оволосения лобка и подмышечных впадин, недоразвитие грудных желез, бесплодие.

- 11 -

Многочисленные отклонения наблюдаются и со стороны соматического статуса: нарушение скелета, черепно-лицевые дисморфии, девиация коленных суставов, укорочение костей, бочкообразная грудная клетка, характерен избыток кожи на шее, низкая линия волос, многочисленны кожные складки, лимфатический отек стоп, голеней, кистей рук и предплечий.

В подростковом возрасте характерны: отставания в росте, слабое развитие вторичных половых признаков, аменорея, костные аномалии.

Интеллект больных не отличается от нормального.

**ПОЛНЫЕ ТРИСОМИИ АУТОСОМ.**

Результаты анализа частоты встречаемости у человека полных трисрмий и моносомий по аутосомам объясняют положения о неравном генетическом эффекте избытка и недостатка хромосомного материала и о большом различии между индивидуальными аутосомами по патологическому морфогенетическому эффекту.

Полная моносомия по аутосоме у живорождённых – исключительно редкое явление, недосказанное окончательно даже для наименее генетически ценной хромосомы, которой можно было бы считать аутосому 21. Полные моносомии нежизнеспособны уже на стадии гамет и зиготы по всем аутосомам, поскольку даже среди спонтанных абортов такие находки единичны и относятся к немногим аутосомам.

Трисомии среди спонтанных абортов встречаются по всем аутосомам, исключая хромосому 1, с различной частотой. В постнатальном периоде с сохранением жизни в течение непродолжительного времени совместимы полные трисомии по немногим аутосомам: 8, 9, 13, 18, 21, 22, причем по аутосомам 8 и 9 часты случаи с наличием скопированных нормальных клеток, что уменьшает летальный эффект, вызванный дисбалансом генетического материала. Цитогенетические механизмы возникновения полных трисомий сводятся для всех аутосом главным образом к не расхождению пары гомологичных хромосом в мейозе у родителей. В небольшой части случаев наблюдается

расхождение при делении зиготы. Для трисомии акроцентрических

- 12 -

хромосом 13, 21, 22 имеет значение передача дополнительной

хромосомы в транслокациях робертсоновского типа. Совсем редка передача полной аутосомы в транслокации с другими хромосомами.

**Трисомия 8.** Хромосома 8 относится к числу тех немногих аутосом, трисомное состояние которых наблюдается у живорождённых младенцев. Количество новорождённых составляет 1:50000.Имеет место значительный полиморфизм клинической картины. Отмечается сравнительно неглубокая умственная отсталость, физическое недоразвитие, пороки умственного развития встречаются с частотой от 80% и более физические пороки до 20% (в основном лицевые дисморфии). При выраженном полиморфизме клинической картины более типичными проявлениями являются: удлинённость конечностей, скелетные аномалии, аплазия мышц конечностей, нарушение речи. Такие больные относительно жизнеспособны. В половозрелом возрасте могут иметь потомство.

**Трисомия 9.** Частота обнаружения трисомии 9 среди спонтанных абортов равна 1:1000 беременностей. Практически все зачатия кончаются внутриутробной гибелью носителя лишней

хромосомы 9. Для больных характерно: выраженное физическое внутриутробное недоразвитие, ряд черепно-лицевых пороков (расщелина нёба, микрофтальмия), аномалия костей и суставов, порок сердца, пороки крупных сосудов, патология почек, выделительной системы, половых органов. Зафиксировано всего 5 живорождений. Продолжительность жизни не превышает трёх месяцев и двух недель.

**Трисомия 21 (болезнь Дауна).** Синдром Дауна характеризуется уменьшенным размером черепа, плоским затылком, косым расположением глаз, отсталостью в росте, несоответствием размеров туловища с размером конечностей, недоразвитием половых признаков, не проявлением вторичных половых признаков, значительной задержкой умственного развития. Синдромом Дауна поражаются оба пола в одинаковой степени, на 800 новорождённых приходится 1 с болезнью Дауна. Возникновение заболевания приходится на 8-10 неделю внутриутробного заболевания. При исследовании детей с синдромом Дауна обнаружили в клетках 47 хромосом. Наличие

- 13 -

клеток с 47 хромосомами было установлено у всех 20 обследованных детей, независимо от половых различий. Лишняя хромосома, вызывающая болезнь Дауна, появляется вследствие нерасхождения соответствующей пары хромосом в мейозе.

В некоторых случаях при рождении детей с болезнью Дауна у матерей найдено 46 хромосом вместо 47 типичных для этого заболевания. Одна из аутосом в этих случаях оказывается изменённой (удлинённой). Наблюдения за близнецами подтверждают сугубо наследственный характер этого заболевания. Изучено более 120 случаев этого деффекта у новорождённых близнецов. Конкордатность однояйцевых близнецов составляет около 88,89%, а двуяйцевых – 6,67%, что достоверно доказывает большую роль наследственности в этой болезни.

В 1960 году наблюдались 3 случая болезни Дауна у близнецов –

2 случая у двуяйцевых в возрасте от трёх лет и 1 – у однояйцевых в возрасте одного года.

**ГЕННЫЕ БОЛЕЗНИ.**

**ТИПЫ НАСЛЕДОВАНИЯ ГЕННЫХ**

**БОЛЕЗНЕЙ.**

Диагностика каждого наследственного заболевания всегда начинается с клинического анализа, далее проводится генеалогический анализ и за тем устанавливается тип наследования как заключительный этап клинико-генетического обследования больного и ого семьи. В зависимости от того, где локализован патологический ген – в аутосоме или половой хромосоме – и каковы его взаимоотношения с нормальным аллелям, то есть, является ли мутация доминантной (нормальный ген подавляется патологическим) или рецессивной (патологический ген подавляется нормальным), различают следующие основные типы наследования: аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный и сцепленный с полом (Х-сцепленное наследование). Тип наследования устанавливается путём анализа родословной. При составлении

- 14 -

последней учитывают распространение в семье изучаемого заболевания и родственные отношения между носителями патологических генов. Построение и анализ родословной составляют предмет клинико-генеалогического исследования.

**Аутосомно-доминантный тип наследования.**

Фенотипически при этом типе наследования патологическое состояние обнаруживается у гетерозигот. Генетическая характеристика болезней, наследующихся по этому типу, представлена наиболее полно на примере таких патологических состояний, которые не наносят серьёзного ущерба здоровью индивида и не влияют на его способность иметь потомство. Родословные таких лиц особенно широко описаны в прошлом, когда в семьях было по многу детей, дают возможность отметить несколько характерных черт ауотсомно-доминантных форм наследственной патологии.

**1.**Патологический признак встречается в каждом поколении родословной и проявляется у гетерозиготных носителей гена. Если сибсов в данном поколении много, соотношение больных и здоровых сибсов приближается к 1:1.

**2.**Полная пенетрантность патологических проявлений наблюдается далеко не всегда. Чаще всего она ниже 100%, в том или ином поколении могут встретиться индивиды без выраженных признаков болезни, но являющихся гетерозиготами, о чём свидетельствует появление болезни у части их детей.

**3.**Для доминантно наследуемых состояний характерна различная выраженность клинических проявлений не только между разными семьями, но и внутри каждой семьи. Например, при множественном нейрофиброматозе у одних членов семьи нейрофибромы распространены генерализванно, а у других – имеются лишь отдельные кожные поражения.

**4.**Клинические проявления некоторых доминантных болезней могут развиваться спустя ряд лет после рождения, и по сроку появления имеется также большая вариабельность между членами разных семей и даже в одной семье. Традиционным примером этому служит хорея Гентингтона. При анализе больших выборок больных возрастное проявление первых её симптомов описывается нормальным распределением с наибольшей проявляемостью в возрасте 41-45 лет. У редко встречающихся гомозиготных особей

- 15 -

по доминантному признаку все проявления болезни бывают более тяжелыми. Объяснение этому простое: в случаях болезней с расшифрованным биохимическим эффектом у гомозигот патологический дефект касается всего продукта, у гетерозигот 50% его составляет нормальный белок. При значительной тяжести поражения, особенно если снижается способность индивида оставить потомство, родословная не является типичной, часто в таких случаях врач имеет дело с заново возникшей мутацией.

**Аутосомно-рецессивный тип наследования.**

Фенотипически при этом типе передачи патологического состояния гетерозиготы не отличаются от носителей обоих нормальных аллелей. Для клинического проявления болезни патологический ген должен быть в гомозиготном состоянии. Гомозиготы образуются в нескольких типах потомства.

**1.**Потомство, оба родителя которого гетерозиготы, встречается чаще всего. Сегрегация потомства следует менделеевскому соотношению 1:2:1, то есть риск рождения больного ребёнка в таком браке 25%. В современных малодетных семьях установление затруднено. Правильному анализу способствует:

а) указание на кровное родство родителей;

б) биохимическое обследование, помогающее выявить носительство родителями патологического гена по биохимическому дефекту при болезни с выясненным первичным дефектом.

Это обстоятельство важно, поскольку рецессивные болезни в основном являются энзимопатиями, многие из них – с известным биохимическим эффектом.

**2.**Потомство, когда оба родителя гомозиготы. Такие случаи редки. Теоретически все сибсы должны быть больными. Однако описаны семьи, например, альбиносов, когда у родителей все дети были здоровыми. Такие случаи свидетельствуют о том, что родители несут мутации в разных участках гена. По своей генетической сущности эти случаи следует квалифицировать как двойные гетерозиготы, хотя мутации и относятся к одному гену; это одно из проявлений генетической гетерозиготности болезни.

**3.**Потомство гетерозигот с гомозиготами, которые возможно вследствие кровнородственных браков. Менделеевское расщепление больных и здоровых сибсов будет 1:1. Такое

- 16 -

сегрегационное отношение анологично тому, что имеется при аутосомно-доминантном типе наследования, поэтому его иногда называют псевдодоминантным.

**Х-сцепленное наследование.**

Родословные с наследственной передачей патологических признаков, как и ранее разобранных нормальных признаков, если определяющие их гены локализованы в Х-хромосоме, имеют свои особенности, которые зависят от того, является ли признак рецессивным или доминантным.

При Х-сцепленном рецессивном типе наследования, который характерен для таких сравнитнльно распространённых болезней, как гемофилия и некоторые типы мышечной дистрофии, гетерозиготы фенотипически будут здоровыми. Ими являются женщины, так как в норме лишь они несут две Х-хромосомы. У женщины болезнь развивается лишь в том случае, если мутацию несут обе Х-хромосомы, возможно проявление такой мутации при кариотипе 45Х. Такие случаи исключительно редки, так как браки между гетерозиготной женщиной и больным мужчиной. В основном эти формы патологий встречаются среди мужчин, у которых патологический ген проявляет своё действие в гомозиготном состоянии. На практике источником обычного потомства являются браки гетерозиготных женщин и здоровых мужчин. В таком браке сегрегационные характиристики сибсов будут следующие:

1. больными будут только сыновья. Статическое соотношение здоровых и больных мужчин составляет 1:1.
2. Все гетерозиготные дочери будут носительницами аномального гена, их соотношение с дочерями без аномального гена будет составлять 1:1.

**Х-сцепленный доминантный тип наследования.**

Присущ немногим формам патологии, например, витамин

D-рахиту. Фенотипическое проявление заболевания будут иметь как гомозиготы, так и гетерозиготы. Генетически возможны разные браки, но информативными являются те, в которых больным будет отец. В браке со здоровой женщиной наблюдаются следующие особенности наследования патологий:

1. все сыновья и их дети будут здоровыми, так как от отца им может быть передана только Y-хромосома;

- 17 -

1. все дочери будут гетерозиготами, причем фенотипически больными.

Этими двумя особенностями данный тип отличается от аутосомно-доминантного типа, при котором соотношение больных и здоровых сибсов составляет 1:1 и одинаково для детей неотличимы от таковых при аутосомно-доминантном топе наследования (1:1),и половых различий также не должно быть. Отмечается более сильное проявление заболевания у мужчин, поскольку у них отсутствует компенсирующее действие нормального аллея. В литературе описаны родословные при некоторых болезнях с этим типом передачи, у которых нет сибсов мужского пола, поскольку сильная степень поражения вызывает их внутриутробную гибель. Такая родословная выглядит своеобразно: в потомстве только женщины, около половины их больны, в анамнезе могут значиться спонтанные аборты и мёртворождения плодов мужского пола.

Перечисленные типы наследования предусматривают главным образом моногенные заболевания (определяемые мутацией одного гена). Однако патологическое состояние может зависеть от двух и более мутантных генов. Ряд патологических генов обладает сниженной пенетрантностью. При этом присутствие их в геноме, даже в гомозиготном состоянии, необходимо, но недостаточно для развития болезни. Таким образом, не все типы наследования болезней человека укладываются в три перечисленные выше схемы.

**МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ**

**ПЕРВИЧНОГО БИОХИМИЧЕСКОГО**

**ДЕФЕКТА.**

При рассмотрении истории открытия моногенных нозологических форм хорошо видно, что самый продолжительный, примерно до середины 50-х годов, её период связан с выделением таких форм на основе клинико-генеалогического обследования семей. Этот период тем не менее не является очень результативным. Например, выделенные в настоящее время 18 генетических форм наследственных мукополисахаридозов, обусловленные мутациями

- 18 -

11-12 разных генов, клинически формируют всего два несильно различающихся фенотипа, и на основании клинической картины и типа наследования были открыты только две нозологические единицы – синдром Гурлер и синдром Хантера. Такое же положение сложилось с другими классами наследственных дефектов обмена веществ. Обнаружение и описание наследственных болезней не следует считать законченным. В настоящее время известно около двух тысяч менделирующих патологических состояний. Теоретически, исходя из общего количества структурных генов порядка 50-100 тысяч, можно было бы считать, что большая часть патологических мутантных аллелей ещё не открыто. Даже если признать, что многие такие мутации летальны, а другие, наоборот, не затрагивают серьёзных функций и проходят клинически нераспознанными, то и тогда следует ожидать продолжение открытия всё новых форм наследственной патологии. Но можно с уверенностью сказать, что наиболее распространённые и дающие чёткую клиническую картину болезни уже описаны. Вновь открываемые формы явлвются следствием редких мутаций. Кроме того, с генетической точки зрения, приведут мутации того же гена, но затрагивающие новые его структуры или являющиеся иными по своей молекулярной природе (например, мутации в регуляторной, а не структурной части гена). Вот почему открытие новых мутантных аллелей, дробление известных болезней на генетически различающиеся формы неотделимы от подключения к традиционному клинико-генетическому анализу новых генетических подходов, которые позволяют выходить на более дискретные и приближающиеся к элементарным признаки.

Первое место при этом занимают биохимические методы. Впервые биохимический подход был применён и оказался весьма плодотворным в начале нашего века при клинико-генетическом изучении алькаптунурии. Именно в результате этого исследования для одной из наследственных болезней был найден биохимический менделирующий признак, в форме избыточного выделения с мочой гомогентизиновой кислоты и высказано предположение, что существуют сходные врождённые болезни обмена веществ со своим специфическим боихимическим дефектом. В настоящее время в биохимической генетике описано более 300

- 19 -

наследственных болезней обмена веществ с изученой аномалией. В клинической практике для биохимической диагностики известных болезней обмена веществ применяют систему качественных и полуколичественных тестов, с помощью которых удаётся уловить нарушенное содержание продуктов обмена (например, избыточное выделение с мочой фенилпировиноградной кислоты при фенилкетонурии или гомоцистина при гомоцистинурии).Применение различных видов электрофореза и хромотографии раздельно и в комбинации, а также других методов позволяет установить, какое метаболическое звено нарушено. Для выяснения того, какой фермент или иной белок вовлечен в метаболический эффект и в чём состоит изменение белка, используют, как правило, не только биологические жидкости, но и клетки больного, применяют сложные методы определения содержания фермента, его каталитической активности и молекулярной структуры.

К биохимическим методам примыкают имеющие самостоятельное значение для расшифровки природы мутаций непосредственно в ДНК молекулярно-гентические методы. Традиционно их применение возможно после выявления дефекта в соответствующем генном продукте, однако пока оно реально для немногих случаев патологии, например, для мутаций глобиновых генов.

Плодотворность биохимических методов исследования в значительной мере бусловлено тем, что биохимический анализ биологических жидкостей дополнен анализом клеток организма. Генетический биохимический анализ на клетках оказался решающим в переходе к биохимической диагностике с анализом метаболитов на исследование непосредственно ферментов и структурных белков, в частности клеточных рецепторов.

Это привело к открытию первичных дефектов белковых молекул и многих наследственных болезней. Близки биохимическим методам по своим возможностям иммунологические методы. На методах оценки уровня сывороточных иммуноглобулинов разных классов, а также состояния клеточного иммунитета основана диагностика и углублённое изучение генетических форм различных наследственных иммундефицитных состояний. Видное место в арсенале этих методов занимают классические серологические

- 20 -

реакции с эритроцитами или лейкоцитами для определения состояния поверхностных антигенов. В последние годы всё более широкое применение получают радиоиммунохимические методы определения дефекта гормонов и некоторых других биологически активных веществ.

Все указанные методы применяются для выявления биохимических дефектов и молекулярной природы мутаций с популяционно-географическим подходом. Значение этого подхода состоит в том, что редкие дефекты и мутации могут возникать преимущественно в каких-то определённых географических регионах в связи со специфическими условиями окружаюшей человека среды. Достатачно вспомнить о преимущественном распространении разных геноглобинопатий, особенно в зонах распространения малярии. Изолированные популяции с большим количеством кровных браков нередко служили источником открытия новых мутаций в связи с более частым выщеплением гомозигот при рецессивном состоянии. Популяционно-географический подход помогает также при больших выборках больных скорее дифференцироватьфенотипически сходные, но генетически различные мутации.

**БОЛЕЗНИ С ВЫЯСНЕННЫМ**

**ПЕРВИЧНЫМ**  **БИОХИМИЧЕСКИМ**

**ДЕФЕКТОМ.**

По существующим биохимическим оценкам, основанным на изучении метаболических превращений известных продуктов обмена, в организме человека должно функционировать не менее 10000 различных ферментов. К настоящему времени наследственные дефекты найдены приблизительно для 140-150 ферментов, то есть для 1-2% от числа теоретически возможных. Анализ состава ферментов, для которых известны генетические дефекты, позволяет охарактеризовать обнаруженные генетические дефекты и наметить перспективы дальнейших их поисков.

Обмен любых веществ в организме складывается из двух сопряжённых процессов – ферментального расщепления молекул

- 21 -

на более простые соединения (катаболизма) и ферментативного синтеза сложных молекул из более простых предшественников (анаболизма). Оказывается, что подавляющее число дефектов касается ферментов, которые осуществляют катаболизм различных биологических субстратов: аминокислот, сахаров, а также более сложных полимеров (гликогена). Сравнительно редки мутантные ферменты, осуществляющие анаболизм биологических субстратов.

Обнаружены единичные мутации, связанные с ферментами репарации ДНК, ферментами энергетического обмена циклотрикарбоновых кислот, системы цитохромов. Не имеется сведений о мутациях генов, которые кодируют ферменты ключевых биосинтетических процессов в клетке, связанных с клеточной репродукцией (синтез ДНК, белков) и делением клеток. Другая особенность известных энзимопатий заключается в том, что их можно диагностировать по состоянию доступных биологических жидкостей (кровь, моча, желудочный сок) или клеток (клетки крови, кожи, костного мозга). Поэтому можно предполагать, что дальнейший прогресс в обнаружении новых наследственных болезней обмена веществ, обусловленных дефектами ферментов, будет связан с доступностью для анализа, особенно для культивирования вне организма клеток более специализированных тканей. Можно предполагать, что этим путём будут открыты как новые типы ферментов, так и их генетические дефекты. По-видимому, дефекты большинства ферментов, известных и ещё неоткрытых, которые участвуют в жизненно важных для клетки функциях, являются летальными, и соответствующие гаметы или эмбрионы погибают.

Для открытых наследственных энзимопатий характерно несколько общих особенностей, которые учитываются при клинической диагностике, расшифровке биохимического дефекта и выделении новых генетических форм.

**1.**Мутации соответствующих генов влияют на структурно-функциональное состояние фермента различными путями, что зависит от типа мутации и её локализации в гене.

**2.**Мутация может затрагиватьбиосинтез фермента, приводя к снижению его интенсивности.

**3.**Часто мутации касаются активности фермента, не отражаясь на абсолютном его содержании. Степень снижения активности может

- 22 -

быть разной при различных энзимопатиях. Разработанные в последнее время чуствительные методы позволяют в большинстве случаев обнаружить даже небольшую остаточную активность ферментов. Снижение активности или её отсутствие может быть связано не с изменением самого фермента, а с мутационным дефектом кофактора, если фермент активируется кофактором.

**4.**У гетерозиготных носителей мутантного гена присутствие нормального аллея обеспечивает сохранение примерно 50% активности фермента по сравнению с её нормальным уровнем. Поэтому наследственные дефекты ферментов клинически проявляются у гомозигот, патологические состояния наследуются, следовательно, по аутосомно-рецессивному или сцепленному с

Х-хромосомой рецессивному типу. Недостаточная активность фермента у гетерозиготного носителя может быть обнаружена путём непосредственного определения активности фермента в клетках по изменённому количеству метаболита после нагрузки организма соответствующим субстратом.

**5.**Большинств ферментов существует в виде двух или более изоферментов. Мутации могут затрагивать состояние одного из них, и если этот изофермент имеет тканеспецифическое распределение, дефект на клеточном уровне проявится лишь в тех клетках, которые содержат изофермент.

**6.**Разные мутации (независимые случаи заболевания) по данному ферменту, происходящие в разных кодонах гена, могут затрагивать разные физико-химические свойства фермента, отражаясь на его термоустойчивости, кинетических параметрах, электрофоретической подвижности и других свойствах.

Физико-химическая характеристика фермента является основой выделения генетических вариантов мутации, установления генетической гетерогенности энзимопатии.

**7.**Для данной энзимопатии степень снижения активности фермента у разных больных может коррелировать с тяжестью клинических проявлений, поэтому по каждой из нозологических форм всегда имеется спектр различающихся по тяжести проявлений. Проявление каждой энзимопатии зависит от специфической функции фермента, характера дополнительных нарушений обмена, обусловленных основным ферментным дефектом.

- 23 -

**8.**Биохимический патогенез энзимопатий определяется значением фермента в данном метаболическом пути, характером его функционирования. Можно выделить следующие в катаболизме:

а) накопление субстрата, который должен расщепляться мутантным ферментом; избыток субстрата может обнаруживаться чаще всего в крови и моче, а также в клетках при дефектах лизосомных ферментов;

б) недостаточное содержание продуктов обмена данного субстрата, вторичные сдвиги в содержании метаболитов других ступеней данного метаболического пути;

в) активация минорных путей биосинтеза со сдвигами в активности ферментов и субстратов смежных метаболических путей.

**9.**Наследственные дефекты индивидуальных ферментов редки, для разных ферментов частота дефектов различна, в целом же они составляют значительную часть моногенных наследственных дефектов.

Ниже, на примере нескольких энзимопатий, относящихся к разным видам обмена веществ, высказанные положения будут рассмотрены.

**БОЛЕЗНИ, СВЯЗАННЫЕ**

**С**  **НАРУШЕНИЕМ УГЛЕВОДНОГО**

**ОБМЕНА.**

# К наследственным заболеваниям углеводного обмена относится галактоземия, фруктозурия, рецессивная врождённая семейная негемолитическая желтуха, хроническая идеопатическая желтуха, рецессивная негемолитическая желтуха, доминантная идеопатическая желтуха, болезнь Гирке и сахарный диабет, являющийся самым распространённым заболеванием углеводного обмена. Сахарный диабет характеризуется повышенным содержанием сахара в крови.

# Гипергликемия является одним из существенных симптомов диабета. При этом заболевании уровень сахара в крови варьируется от 130 до 600 мг. При концентрации сахара в крови выше 350-400 мг наступает коматозное состояние.

# Стёртые или лёгкие формы диабета могут протекать при

- 24 -

нормальном уровне сахара в крови. Поэтому в таких случаях единичная или двойная нагрузка глюкозой имеет диагностическое значение. При диабете одновременно с гипергликемией наблюдается и резко выраженная гиперлипемия, вызываемая сверх мобилизацией жиров из жировых запасов. У больных значительно снижается способность синтезировать липиды в эритроцитах по сравнению со здоровыми людьми. По-видимому, у больных диабетом важную роль играют нарушения ферментативной деятельности системы, учавствующей в образовании жира. В перспективе, для лечения людей, больных диабетом, будут использовать ферменты, которые осуществляют окисление жирных кислот в тканях. Сахарный диабет, связанный с нарушением углеводного обмена, распространён по планете неравномерно. В таких странах, как США, Канада, Новая Зеландия, Австралия, Россия, Швеция, Дания, Норвегия, Голландия, Япония, Португалия, Израиль, Испания, Германия это заболевание распространено настолько широко, что считается социальной болезнью. В мире насчитывается около 40 миллионов человек, страдающих сахарным диабетом.

Заболевание диабетом встречается и у домашних животных, достигает средней частоты 1:1000 и проявляется во всех возрастах. Смертность увеличивается с возрастом. Наследственный характер сахарного диабета подтверждается многочисленными данными. Описаны родословные семей, в которых заболеванию сахарным диабетом были подвержены целые поколения.

В 1956 году ученый Каза обнаружил наличие диабета: из 16 обследованных людей в 4 случаев у двух братьев, в двух случаях у одного из родителей, в трёх случаях у одного дяди и одного племянника. В семьях обнаруживались случаи как гипергликемии, так и гипогликимии. Однако формы наследования при диабете в настоящее время в достаточной мере не выражены.

**БОЛЕЗНИ, СВЯЗАННЫЕ**

**С НАРУШЕНИЕМ ОБМЕНА**  **ЛИПИДОВ.**

К наследственным нарушениям липоидного обмена относится несколько форм такого рода заболеваний, которые

- 25 -

МИНИСТЕРСТВО ПРОСВЕЩЕНИЯ

РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ.

ПО “ОБЩЕЙ БИОЛОГИИ”

Тема:

**УЧЕНИЦЫ 11 КЛАССА “А”**

**СРЕДНЕЙ ШКОЛЫ № 3**

**ЛЫСОВОЙ ТАТЬЯНЫ.**

ПРЕПОДАВАТЕЛЬ:

**КУРЗАНОВА ОЛЬГА ПЕТРОВНА.**

г. БРЯНСК

1999 г.

рассматриваются как ретикула-эндотелиоз с нарушением обменных процессов.

Среди них различают болезнь Гоше и болезнь Нимана-Пика с поражением ретикулярной ткани. Болезнь Гоше характеризуется отложением в клетках ретикуло-эндотетия цероброзидов. В здоровом организме человека цереброзид в значительном количестве встречается только в мозгу (8-10% всех липидов); в печени и селезёнке он отсутствует. При болезни Гоше цереброзиды составляют 6-8% сухого веса печени и селезёнки. Установлено, что в цереброзиде, накапливающемся при болезни Гоше в селезёнке, в качестве сахарного компонента имеется не галактоза, а глюкоза.

Различают острую и хроническую формы болезни. Острой формой болезни поражаются главным образом дети в возрасте около 6 месяцев, хронической – дети более старшего возраста. Для болезни Гоше характерно изменение со стороны селезёнки и костей. Кожа лица имеет коричневую окраску, а на нижних конечностях появляются серые или коричневые пигментации. Костный мозг увеличивается в объёме благодаря разрастанию в нём клеток Гоше и принимает, особенно в диафизе бедра, бутылкообразную форму. Наблюдается также остеопороз костей позвонков, голени, бедра, что является причиной частых переломов и вывихов. В пунктате грудной клетки обнаруживаются клетки Гоше. Со стороны крови имеется нормоцитарная анемия с тромбоцитопенией (до 17000 тромбоцитов), лейкопенией (до 900 лейкоцитов). Болезнь Гоше относится к редким заболеваниям. В мировой практике зарегистрировано 310 случаев этого заболевания. Заболевание носит нередко семейный характер – заболевают два и более членов семьи, чаще всего несколько сестёр. Преимущественно болеют женщины.

**БОЛЕЗНИ, СВЯЗАННЫЕ С НАРУШЕНИЕМ**

**АМИНОКИСЛОТНОГО ОБМЕНА.**

К наследственным болезням аминокислотного обмена относится фенилкетонурия (фенилпировиноградная олигофрения). Заболевание характеризуется умственной отсталостью о обусловлено недостаточной активностью фенилаланина

- 26 -

гидроксилазы, ненормально высоким уровнем фенилаланина в моче и крови, а также наличием фенилпировиноградной кислоты в моче.

У больного с мочой выделяется большое количество фенилаланина, а также продуктов патологического обмена в виде фенилпировиноградной кислоты и фенилмолочной кислоты. При фенилкетонурии количество фенилпировиноградной кислоты в моче за сутки может достичь 2 г. В основе данного заболевания лежит отсутствие в печени нормального фермента (фенилаланин-оксидазы), который при нормальном процессе синтеза является необходимым продуктом превращения фенилаланина в тирозин. Вследствие этого обмен фенилаланина сдвинут в сторону образования посредством трансаминирования фенилпировиноградной кислоты, которая в организме не распадается с необходимой интенсивностью и выделяется с мочой. Наследуется фенилкетонурия по аутосомно-рецессивному типу.

**БОЛЕЗНИ, СВЯЗАННЫЕ С НАРУШЕНИЕМ**

**МИНИРАЛЬНОГО ОБМЕНА.**

Некоторые болезни минерального обмена имеют наследственный характер. К ним относится гепатолентикулярная дегенерация (болезнь Вильсона-Коновалова). Болезнь поражает членов одной семьи, поэтому большинство авторов относит это заболевание к семейному. Болезнь характеризуется развитием цирроза печени, в сочетании с деструктивными процессами в головном мозгу и спинном.

Профессор Н.В.Коновалов на основании собственных исследований раскрыл этиологию и патогенез гепатолентикулярной дегенерации и выделил новые формы этого заболевания. В некоторых случаях, болезнь обусловлена нарушением белкового и минерального обмена и при этом вызывается как экзогенными, так и наследственными факторами. Профессор Н.В.Коновалов внёс много нового в отношении установления роли наследственного фактора в этиологии этого заболевания. Он приходит к выводу, что гепатолентикулярная дегенерация является наследственным заболеванием, так как в его происхождении обязательно участие

- 27 -

конституциональных особенностей целого организма, неразрывно связанных с наследственными качествами.

Конституционными особенностями, создающими предрасположение к заболеванию, являются функциональные гипотонические расстройства кровообращения, повышенная склонность к аллергическим реакциям, нарушение медного или аминокислотного обмена.

В основе наследственного типа гепатолентикулярной дегенерации лежит дефект в цепи энзиматического синтеза белка церулоплазмина, содержащего медь с ферментативными свойствами аксидазы. Уровень церулоплазмина в крови понижен. Учёным Бирном была проведена работа для выяснения того, какой дефект обмена наследует первично и вторично – обмен меди или обмен аминокислот при гепатолентикулярной дегенерации. С этой целью автор изучил взаимосвязь между обменом меди и обменом аминокислотами у больных гепатолентикулярной дегенерацией, а также у их братьев и сестёр. Применяя радиоактивный метод исследования (радиоактивную медь), автор установил, что уменьшение у больных содержания церулоплазмина в сыворотке обусловлено нарушением синтеза церулоплазмина. Количественным определением аминокислот в моче было выяснено, что нормальная их экскрекция может наблюдаться, несмотря на уменьшение количества церулоплазмина в сыворотке. Академик В.П.Патрунов провёл изучение обмена меди и аминокислот у 10 клинически здоровых родственников из 7 семей больных гепатолентикулярной дегенерацей, в эту группу входило 9 братьев и сестёр в возрасте от 9 до 28 лет и их мать 51 года. У всех отмечались те или иные изменения в обмене меди и аминокислот. Наиболее постоянным было увеличение содержания в моче двух аминокислот – тирозина и треонина. Ни в одном случае одновременно не отмечалось повышенного выделения цистина, серина, треонина и тирозина, лизина, валина, фенилаланина и лецитина, что, по данным В.П.Патрунова, обнаруживалось у всех больных гепатолентикулярной дегенерацией. Наличие тех или иных изменений в обмене аминокислот у родственников больных не является идентичным нарушением аминокислотного обмена при выраженной картине заболевания. Гепатолентикулярная

- 28 -

дегенерация наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

**БОЛЕЗНИ, СВЯЗАННЫЕ С НАРУШЕНИЕМ**

## ПУРИНОВОГО И ПИРИМИДИНОВОГО

**ОБМЕНА.**

К типу наследственных болезней пуринового и пиримидинового обмена прежде всего следует отнести подагру. В распространении подагры имеют большое значение социальные факторы, неполноценное питание, частое употребление алкоголя и курение.

Клиническая картина подагры в ХХ веке, отличается от подагры, описанной в прошлом. Так, вместо острых приступообразных форм наблюдается хроническое течение. Подагра – следствие нарушения нуклеинового обмена, связанного с усиленным выделением мочевой кислоты и её солей, отложением уратов в хрящах и других тканях. При этом заболевании отмечается повышенный синтез мочевой кислоты. Выделяемый с мочой 6-сукцинаминоикрин является промежуточным продуктом синтеза аденина (пуринового основания ДНК) и 8-окси-7-метилгуанина. Это свидетельствует о том, что расстройство обмена при подагре, прежде всего, связано с нарушением правильного соотношения предшественников аденина и гуанина в появлении и развитии подагры неодинаково. Семейное предрасположение при подагре подтверждается изучением многочисленных родословных. Характер наследования предполагается доминантный. К этому же типу наследственных заболеваний относится ксантинурия, сопровождающаяся повышенным выделением ксантина с мочой и уменьшением количества мочевой кислоты в сыворотке и моче.

**НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ**

**С**  **НЕВЫЯСНЕННЫМ ПЕРВИЧНЫМ**

**БИОХИМИЧЕСКИМ ДЕФЕКТОМ.**

Подавляющее число моногенных наследственных болезней – это болезни с неизвестным первичным биохимическим дефектом. Для многих из них установлены те или иные обменные нарушения в

- 29 -

организме на уровне патологических метаболитов, однако, остаётся неясным место обнаруживаемых биохимических отклонений в патогенезе болезни или последовательность отклонений. В других случаях нет никаких сведений о биохимических отклонениях в организме. Как правило, невыясненность биохимической природы мутаций сопровождает патологию таких функций, для которых остается до конца невыясненной их биохимическая основа. Это даёт основание надеяться на раскрытие в будущем биохимической основы многих мутаций, которые пока описываются на уровне клинических и патологоанатомических проявлений. Ниже на нескольких нозологических формах будет дано представление о моногенных болезнях этой группы.

**МУКОВИСЦИДОЗ.**

Это очень распространённая болезнь, с которой неизбежно имеют дело педиатры. Она встречается с частотой 1:2500 новорождённых. Развивается уже у новорождённых или детей раннего возраста, проявляясь преимущественно лёгочной и кишечной патологией. Среди детей с хронической лёгочной патологией муковисцидоз встречается в 20% случаев. Установлено, что в основе патогенеза всех форм муковисцидоза лежит исходное наследственное поражение экзокринных желез и железистых клеток организма: секретирующих клеток бронхов, поджелудочной железы, кишечника, потовых желез и печени. Общим моментом патологии желез внешней секреции является нарушение их функций – выделение густого, изменённого по составу секрета. Это ведёт к застойным изменениям в соответствующих органах, последующим воспалительным и склеротическим процессам. В секретах организма при муковисцидозе изменяется соотношение фракций его белково-углеводных компонентов; наблюдается снижение реабсорбции электролитов в выводных протоках потовых желез; поджелудочная железа не выделяет нужного количества фермента. Природа отклонений в составе секретов является сложной. Учитывая многообразие эндокринных желез, специфику их секреций и сложность состава секрета, можно предполагать, что мутация касается не одного гена. Различаются несколько форм

- 30 -

муковисцидоза. У новорождённых может развиться непроходимость кишечника, обозначаемая как мекониальный илеус. Это проявление тяжёлой формы муковисцидоза, встречающееся у 10-20% больных муковисцидозом новорождённых. Патологические изменения в лёгких при муковисцидозе имеют место у 85-95% всех больных и проявляются либо в преимущественно легочной форме этой болезни, либо в смешанной лёгочно-кишечной форме. Заболевание начинается в грудном возрасте, как острое воспалительное. В начале развивается острая пневмония. В последующем пневмонии становятся повторными, затяжными и хроническими. Обязательным компонентом патологии становятся бронхиты, позднее развивается энфизема и пневмосклероз.

При кишечной форме муковисцидоза доминируют симтомы нарушения пищеварительных функций поджелудочной железы и кишечника. Нарушенная усвояемость пищи приводит к дистрофии. У 20% больных муковисцидозом в клинической картине могут преобладать симптомы гепатита, жировой дистрофии, а позже и билиарного цирроза печени. Муковисцидоз наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

**АХОНДРОПЛАЗИЯ.**

Ахондроплазия (хондродистрофия). Из-за сниженной способности больных иметь потомство в 80-95% случаев это заболевание связано с заново возникающими мутациями. Как большинство доминантных мутаций, ахондроплазия встречается редко. Это одна их наследственных болезней костной системы, клиническая картина её обусловлена аномальным ростом и развитием хрящевой ткани, главным образом в эпифизах трубчатых костей и оснований черепа. Хрящевые зоны этих костей могут быть гипопластичными или аномально гиперплазированными, результатом чего является резкое недоразвитие костей в длину. О биохимической природе этой формы хондродистрофий ничего неизвестно, если не считать сведений о различных отклонениях активности ряда ферментов, значение которых остаётся пока неясным. Патология роста костей определяет характерную клиническую картину, полностью

- 31 -

оформляющуюся в половозрелом возвасте:

1. низкий рост (до 120 см) при сохранении нормальной длины

туловища;

2) бугристая мозговая часть черепа, характерное лицо;

1. сильное укорочение верхних и нижних конечностей, особенно за

счёт бедренной и плечевой костей, деформированных и

утолщенных.

Ахондроплазия зачастую сочетается с пороками психики, нулевым уровнем интеллекта и умственной отсталостью. Основа болезни – нарушение процесса окостенения на границах эпифизов и диафезов костей. Ахондроплазия представляет собой пример наследственной болезни с твёрдо установленным доминантным типом наследования.

**МЫШЕЧНЫЕ ДИСТРОФИИ**

**(МИОПАТИИ).**

К ним относятся группа из нескольких поражений поперечно-полосатых и гладких мышц, объединяемая общим патологическим проявлением – дистрофическими, обычно прогрессирующими процессами в мышечных волокнах и мышечной ткани в целом.

Гистологическое изучение биопсий мышц даёт картину глубоких дистрофических изменений мышечных волокон, со специфическими особенностями для разных форм миопатии. При электромиографических исследованиях обнаружены характерные сдвиги в характеристике мышц. Первичный биохимический дефект остаётся нераспознанным ни для одной из форм , хотя установлены разнообразные сдвиги в метаболизме мышц с повышением содержания в крови и моче некоторых ферментов и метаболитов. В основе развития меопатий лежат нарушения обмена в мышечных клетках, изменение синтеза нуклеиновых кислот, значительное преобладание ускоренного распада белков мышц над изменённым их синтезом. Мышцы при миопатии истончены, часть волокон замещена жировой тканью. Основные признаки миопатии – нарастающая мышечная слабость симметричная атрофия мышц, снижение сухожильных рефлексов, в поздних стадиях – деформация костей и суставов. Наследуется по аутосомно-рецессивному и доминантному типам.

- 32 -

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.**

Благодаря прогрессу медицинской генетики и расширению представлений о характере наследования всевозможных заболеваний и влияний факторов внешней среды на проявляемость мутантных генов, стали намного яснее пути лечения, а самое главное – профилактика наследственных заболеваний.

Основные принципы лечения: исключение или ограничение продуктов, превращение которых в организме в отсутствии необходимого фермента приводят к патологическому состоянию; терапия замещения дефицитным в организме ферментом или нормальным конечным продуктом искажённой реакции; индукция дефицитных ферментов. Большое значение предаётся фактору своевременности терапии. Терапию следует начинать до развития у больного выраженных нарушений в тех случаях, когда больной рождается ещё фенотипически нормальным. Некоторые биохимические дефекты могут частично компенсироваться с возрастом или в результате вмешательства. В перспективе большие надежды возлагаются на генную инженерию, под которой подразумевается направленное вмешательство в структуру и функционирование генетического аппарата – удаление или исправление мутантных генов, замена их нормальными.

Но самой важнейшей задачей медицинской генетики остается профилактика наследственных заболеваний, своевременное предупреждение появления на свет больных детей. Профилактики наследственных заболеваний осуществляется в основном через медико-генетические консультации и областные диагностические центры.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

- 33 -

**СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТАРАТУРЫ:**

**1.** Н.П.Бочков, А.Ф.Захаров, В.И.Иванов.

“Медицинская генетика”.

Издание: Москва, “Медицина”, 1984 г.

**2.** Н.П.Соколов.

“Наследственные болезни человека”.

Издание: Москва, “Медицина”, 1965 г.

**3.** “Большая советская энциклопедия”, 2, 16, 17 тома.

Главный редактор А.М.Прохоров.

Издание: Москва

Издательство: “Советская энциклопедия”, 1974 г.

- 34 -

**ПЛАН.**

Введение.\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_2 стр.

**I.** Хромосомные болезни.\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_3 стр.

**1.** Классификация по типу мутаций.\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_5 стр.

**2.** Факторы, вызывающие геномные и хромосомные

мутации.\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_7 стр.

**3.** Механизм нарушения развития при хромосомных

болезнях.\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_9 стр.

**4.** Примеры полисомных болезней:\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_10 стр.

**а)** полисомии по половым хромосомам;\_\_\_\_\_\_\_\_\_10 стр.

**б)** полные трисомии аутсом.\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_12 стр.

**II.** Генные болезни.\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_14 стр.

**1.** Типы наследования генных болезней.\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_14 стр.

**2.** Методы определения первичного биохимического

дефекта.\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_18 стр.

**3.** Болезни с выясненным биохимическим дефектом:21 стр.

**а)** болезни, связанные с нарушением углеводного

обмена;\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_24 стр.

**б)** болезни, связанные с нарушением обмена

липидов;\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_25 стр.

**в)** болезни, связанные с нарушением аминокислотного

обмена;\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_26 стр.

**г)** болезни, связанные с нарешением минерального

обмена;\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_27 стр.

**д)** болезни, связанные с нарушением пуринового и

пиримидинового обмена.\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_29 стр.

**4.** Наследственные болезни с невыясненным первичным

биохимическим дефектом:\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_29 стр.

**а)** муковисцидос;\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_30 стр.

**б)** ахондроплазия;\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_31 стр.

**в)** мышечные дистрофии.\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_32 стр.

Заключение.\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_33стр.

Список использованной литературы.\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_34 стр.

- 1 -