Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр
Сибирского отделения Российской академии наук»
(ФИЦ КНЦ СО РАН, КНЦ СО РАН)

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ

к практическому занятию № 1

по дисциплине (модулю) «Генетические аспекты развития заболеваний»

для специальности 31.08.11 Ультразвуковая диагностика

ТЕМА: ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ И ЗАКОНЫ ГЕНЕТИКИ. ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕНОМА ЧЕЛОВЕКА: ДНК УРОВЕНЬ, ГЕННЫЙ УРОВЕНЬ, ГЕНЕТИЧЕСКИЕ КАРТЫ. ТИПЫ НАСЛЕДОВАНИЯ. ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ. КЛАССИФИКАЦИЯ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ

Утверждены на заседании Ученого совета НИИ МПС (протокол № 9 от «25» октября 2021г.)

Составитель:
к.б.н. Смольникова М.В.

Красноярск
2021

1.Занятие № 1

2.Тема: Основные понятия и законы генетики. Характеристика генома человека: ДНК уровень, генный уровень, генетические карты. Типы наследования. Этиология, патогенез, наследственных болезней. Классификация наследственной патологии

3.Цель обучения: обучающийся должен обладать: - готовностью к осуществлению комплекса мероприятий, направленных на сохранение и укрепление здоровья и включающих в себя формирование здорового образа жизни, предупреждение возникновения и (или) распространения заболеваний, их раннюю диагностику, выявление причин и условий их возникновения и развития, а также направленных на устранение вредного влияния на здоровье человека факторов среды его обитания;

-готовностью к определению у пациентов патологических состояний, симптомов, синдромов заболеваний, нозологических форм в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем.

Изучить основные понятия и законы генетики, основы наследственности, аллельный полиморфизм генов, патогенез наследственных заболеваний, размер и структуру генома человека, основы наследственности, типы наследования, классификацию наследственной патологии.

Обучающийся должен

знать: основные понятия и законы генетики. Причины и факторы риска появления наследственных заболеваний**.** Основные методы генетических исследований в клинике. Наследственный материал человека – геном. Причины и факторы риска появления наследственных заболеваний**.** Основные методы генетических исследований в клинике. Основы патогенеза. Виды мутаций ;

уметь*:* определить причины и факторы риска появления наследственных заболеваний**.** Применить основные методы генетических исследований в клинике. Определить причины и факторы риска появления наследственных заболеваний**.** Применить основные методы генетических исследований в клинике. Читать генетические карты. Определить типы наследственных заболеваний по типу клеток, по типу наследования, по клиническим проявлениям;

владеть: основными терминами генетики, основными законами генетики, методами генетического анализа. Основными терминами генетики, основными законами генетики, методами молекулярно-генетического анализа. Основными патогенетическими факторами, классификацией наследственных заболеваний.

4.План изучения темы: обсуждение понятия и положений темы, индивидуальный опрос, изучение генетических карт. Контроль знаний.

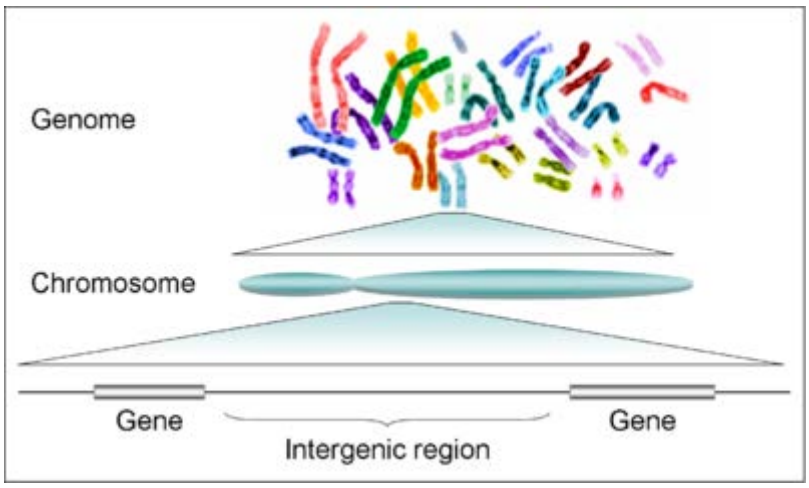
4.1. Вопросы, выносимые на обсуждение.

Медицинская генетика. Наследственность. Изменчивость. Полиморфизм генов. Фенотип и признак. Генотип и ген. Многофакторный болезни и патогенетика. Геном человека, расшифровка. ДНК, нуклеиновые кислоты. Наследственность и типы наследования. Хромосома. Генотип и ген. Полиморфизм генов. Регуляторные последовательности. Патогенез как механизм развития и исхода заболевания. Патогенетические факторы. Наследование. Полиморфизм генов. Аллельные варианты генов. Фенотип и признак. Генотип и ген. Многофакторный болезни. Генные и хромосомные болезни. Болезни с наследственной предрасположенностью. Генетические болезни соматических клеток. Болезни, возникающие при несовместимости матери и плода по антигенам.

Клиническая генетика — прикладной раздел медицинской генетики для решения клинических проблем у пациентов или в их семьях. Эти проблемы следующие: что у больного (диагноз), как ему помочь (лечение), как предупредить рождение больного потомства (прогноз и профилактика). На основании клинических методов высказывается предположение об определении наследственных заболеваний, которые подтверждаются или исключаются лабораторными исследованиями.

Геном человека— совокупность наследственного материала, заключенного в клетке человека. Человеческий геном состоит из 23 пар хромосом, находящихся в ядре, а также митохондриальной ДНК. Двадцать две пары аутосом, две половые хромосомы X и Y, а также митохондриальная ДНК человека содержат вместе примерно 3,1 млрд. пар оснований. В ходе выполнения проекта «Геном человека» была определена последовательность ДНК всех хромосом и митохондриальной ДНК. В настоящее время эти данные активно используются по всему миру в биомедицинских исследованиях. Полное секвенирование выявило, что человеческий геном содержит 20—25 тыс. активных генов, что значительно меньше, чем ожидалось в начале проекта (порядка 100 тыс.) — то есть только 1,5 % всего генетического материала кодирует белки или функциональные РНК. Остальная часть является некодирующей ДНК, которую часто называют мусорной ДНК.

Хромосомы



Геном человека состоит из 23 пар хромосом (*в сумме* 46 хромосом), где каждая хромосома содержит сотни генов, разделённых *межгенным пространством*. Межгенное пространство содержит регуляторные участки и ничего не кодирующую ДНК.

В геноме присутствует 23 пары хромосом: 22 пары аутосомных хромосом, а также пара половых хромосом X и Y. У человека мужской пол является гетерогаметным и определяется наличием Y хромосомы. Нормальные диплоидные соматические клетки имеют 46 хромосом.

Гены. По результатам проекта Геном человека, количество генов в геноме человека составляет около 28000 генов. Начальная оценка была более чем 100 тысяч генов. В связи с усовершенствованием методов поиска генов (предсказание генов) предполагается дальнейшее уменьшение числа генов. Число генов человека ненамного превосходит число генов у более простых организмов, например, круглого червя *Caenorhabditis elegans* или мухи *Drosophila melanogaster*. Так происходит из-за того, что в человеческом геноме широко представлен альтернативный сплайсинг. Альтернативный сплайсинг позволяет получить несколько различных белковых цепочек с одного гена. В результате человеческий протеом оказывается значительно больше протеома рассмотренных организмов. Большинство человеческих генов имеют множественные экзоны, и интроны часто оказываются значительно более длинными, чем граничные экзоны в гене. Гены неравномерно распределены по хромосомам. Каждая хромосома содержит богатые и бедные генами участки. Эти участки коррелируют с хромосомными бендами (полосы поперёк хромосомы, которые видно в микроскоп) и с CG-богатыми участками. В настоящий момент значимость такого неравномерного распределения генов не вполне изучена. Кроме генов, кодирующих белки, человеческий геном содержит тысячи РНК-генов, включая транспортную РНК (tRNA), рибосомную РНК, микроРНК и прочие не кодирующие белок РНК последовательности.

Регуляторные последовательности. В человеческом геноме найдено множество различных последовательностей, отвечающих за регуляцию гена.

Под регуляцией понимается контроль экспрессии гена (процесс построения матричной РНК по участку молекулы ДНК). Обычно это короткие последовательности, находящиеся либо рядом с геном, либо внутри гена. Иногда они находятся на значительном расстоянии от гена (энхансеры). Систематизация этих последовательностей, понимание механизмов работы, а также вопросы взаимной регуляции группы генов группой соответствующих ферментов на текущий момент находятся только на начальной стадии изучения. Взаимная регуляция групп генов описывается с помощью сетей регуляции генов. Изучение этих вопросов находится на стыке нескольких дисциплин: прикладной математики, высокопроизводительных вычислений и молекулярной биологии. Знания появляются из сравнений геномов различных организмов и благодаря достижениям в области организации искусственной транскрипции гена в лабораторных условиях. Идентификация регуляторных последовательностей в человеческом геноме частично была произведена на основе эволюционной консервативности (свойства сохранения важных фрагментов хромосомной последовательности, которые отвечают примерно одной и той же функции). Согласно некоторой гипотезе, в эволюционном дереве ветвь, разделяющая человека и мышь, появилась приблизительно 70-90 миллионов лет назад. Для двух геномов компьютерными методами были выявлены консервативные последовательности (последовательности идентичные или очень слабо отличающиеся в сравниваемых геномах) в не кодирующей части и оказалось, что они активно участвуют в механизмах регуляции генов для обоих организмов. Другой подход получения регуляторных последовательностей основан на сравнении генов человека и рыбы фугу. Последовательности генов и регуляторные последовательности у человека и рыбы фугу существенно схожи, однако геном рыбы фугу содержит в 8 раз меньший объём «мусорной ДНК». Такая «компактность» рыбьего генома позволяет значительно легче искать регуляторные последовательности для генов.

Прочие объекты в геноме. Кодирующие белок последовательности (множество последовательностей составляющих экзоны) составляют менее чем 1,5 % генома . Не учитывая известные регуляторные последовательности, в человеческом геноме содержится масса объектов, которые выглядят как нечто важное, но функция которых, если она вообще существует, на текущий момент не выяснена. Фактически эти объекты занимают до 97 % всего объёма человеческого генома. К таким объектам относятся:

- повторы
  - тандемные повторы
    - сателлитная ДНК
    - минисателлиты
    - микросателлиты
  - диспергированные повторы

        - SINE-ы (short interspersed nuclear element)
        - LINE-ы (long interspersed nuclear element)
- транспозоны
    - Ретротранспозоны
        - LTR-ы (long terminal repeat)
            - Ty1-copia
            - Ty3-gypsy
        - Не LTR-ы
    - ДНК транспозоны
- псевдогены

Представленная классификация не является исчерпывающей. Большая часть объектов вообще не классифицирована мировой научной общественностью на текущий момент. Соответствующие последовательности, скорее всего, являются эволюционным артефактом. В современной версии генома их функция выключена, и на эти участки генома многие ссылаются как на «мусорную ДНК». Однако существует масса свидетельств, которая говорит о том, что эти объекты обладают некоторой функцией, которая не вполне понятна на текущий момент.

Псевдогены. Эксперименты с ДНК-микрочипами показали, что много участков генома, не являющихся генами, вовлечены в процесс транскрипции.

Вирусы. Около 1 % в геноме человека занимают встроенные гены ретровирусов (эндогенные ретровирусы). Эти гены обычно не приносят пользы хозяину, но существуют и исключения. Так, около 43 млн лет назад в геном предков обезьян и человека попали ретровирусные гены, служившие для построения оболочки вируса. У человека и обезьян эти гены участвуют в работе плаценты. Большинство ретровирусов встроились в геном предков человека свыше 25 млн лет назад. Среди более молодых человеческих эндогенных ретровирусов полезных на настоящий момент не обнаружено. Наследственные болезни заболевания человека, обусловленные хромосомными и генными мутациями. Нередко ошибочно термины «наследственная болезнь» и «врожденная болезнь» употребляются как синонимы, однако врожденными б олезнями называют те заболевания, которые имеются уже при рождении ребе нка и могут быть обусловлены как наследственными, так и экзогенными факт орами. Таковы, например, пороки развития, связанные с воздействием на эмб рион и плод ионизирующего излучения, химических соединений, лекарствен ных средств, принимаемых матерью, а также внутриутробных инфекций.

4.2. Самостоятельная работа по теме: подготовить сообщения
Изучение менделеевского закона наследования на примерах.
Изучение генетических карт.
Точечные мутации (SNP) и альтернативный сплайсинг – основа

наследственной изменчивости.

5. Контроль знания по теме: тестовые задания

Перечень тестовых заданий

1. Аллельными считаются следующие пары генов:
а) рост человека-форма его носа б) карие глаза- голубые глаза
в) рогатость коров-окраска коров г) чёрная шерсть- гладкая шерсть.
2. Гетерозигота-это пара:
а) аллельных доминантных генов
б) неаллельных доминантного и рецессивного генов
в) аллельных доминантного и рецессивного генов
г) аллельных рецессивных генов.
3. Потомство, рождающееся от одного самоопыляющегося растения в течении нескольких лет, называется:
а) доминантным б) гибридным в) рецессивным г) чистой линией.
4. Наследственность- это свойство организмов, которое обеспечивает:
а) внутривидовое сходство организмов
б) различия между особями внутри вида
в) межвидовое сходство организмов
г) изменения организмов в течение жизни.
5. В каком случае приведены примеры анализирующего скрещивания:
а) ВВ х Вв и вв х вв
б) Аа х аа и АА х аа
в) Сс хСс и сс х сс
г) DD x Dd и DD x DD
6. Явление сцепленного наследования получило название:
а) третьего закона Менделя
б) гипотезы чистоты гамет
в) кроссинговера
г) закона Моргана.
7. Модификационная изменчивость:
а) наследуется
б) связана с изменениеми генотипа
в) не наследуется
г) не зависит от внешней среды.
8. Закон гомологических рядов наследственной изменчивости утверждает, что генетически близкородственные виды:
а) обладают сходной наследственной изменчивостью
б) мутируют с одинаковой частотой
в) обладают одинаковыми генотипами
г) мутируют чаще, чем родственные виды.
9. Мутации, приводящие к изменению числа хромосом:
а) генные
б) геномные

в) хромосомные
г) соматические.
10. Признак, наследуемый сцепленно с полом:
а) острота зрения
б) свёртываемость крови
б) форма волос
г) число пальцев.
11.Объектом изучения клинической генетики являются:
а) больной человек;
б) больной и больные родственники;
в) больной и все члены его семьи, в том числе и здоровые.
12. Генетические технологии в медицине и здравоохранении применяются для:
а) изучения причин клинического полиморфизма болезней;
б) создания новых вакцин;
в) диагностики наследственных и инфекционных болезней.
13. Наследственная отягощенность человеческой популяции включает в себя:
а) накопленные в процессе эволюции патологические мутации;
б) вновь возникающие мутации в соматических клетках;
в) вновь возникающие мутации в половых клетках;
г) распространенность наследственных болезней.
14. Частота наследственных и врожденных заболеваний среди новорожденных составляет:
а) 5-5,5%;
б) 3-3,5%;
в) 9-10%;
г) 0,1-1,0%.
15. Число известных клинических форм наследственных заболеваний составляет примерно:
а) до 3000;
б) 4000-4500;
в) 6000-10 000;
г) 80 000-100 000.
16. Исключите неправильные утверждения:
а) нет таких признаков, которые бы зависели только от наследственности или только от среды;
б) наследственная изменчивость, ведущая к вариациям нормальных признаков и ведущая к наследственным болезням, - два разных вида изменчивости;
в) в ближайшее время ожидается резкий рост частоты наследственной патологии вследствие увеличения мутагенной нагрузки, миграции населения и других популяционных факторов;
г) новые мутации могут закрепляться в популяции путем естественного отбора.

17. Доля наследственных и врожденных болезней среди причин смерти детей на 1-м году жизни составляет:
а) 50%;
б) 70%;
в) 25%;
г) 5%.
18. Врожденные заболевания - это:
а) заболевания, обусловленные мутацией генов;
б) заболевания, проявляющиеся на 1-м году жизни ребенка;
в) заболевания, проявляющиеся при рождении;
г) заболевания, не поддающиеся лечению.
19. Выберите верное утверждение:
а) механизмы естественного отбора у человека и животных не различаются;
б) в процессе эволюционного развития человеческой популяции происходило накопление патологических мутаций, что привело к большему количеству нозологических форм у человека по сравнению с животными;
в) в процессе эволюции организмов выработались механизмы защиты ДНК от мутационных изменений.
20. Генетическая гетерогенность клинически схожих заболеваний обусловлена:
а) разными аллелями одного гена;
б) мутациями в разных локусах;
в) взаимодействием генетической конституции и среды.
21. К генетическим болезням соматических клеток относятся:
а) болезни, не передающиеся по наследству;
б) злокачественные новообразования;
в) сахарный диабет;
г) некоторые спорадические случаи врожденных пороков развития;
д) психические заболевания.
22. Хромосомные болезни обусловлены:
а) генными мутациями;
б) хромосомными мутациями;
в) геномными мутациями;
г) изменениями межгенных участков структуры ДНК;
д) изменением числа и структуры хромосом.
г) 0,1%.

6.Список рекомендуемой литературы

№ п/п	Наименование, вид издания	Автор (-ы), составитель (-и), редактор (-ы)	Место издания, издательство, год издания
1	2	3	4
1	Клиническая генетика	Бочков Н.П.	М.: ГЭОТАР-

		Пузырев В.П. Смирнихина С.А.	Медиа, 2015
2	Медицинская генетика. Учебное пособие	Ньюссбаум, Р.Л.	М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010
3	Медицинская генетика: учебное пособие https://krasgmu.ru/index.php?page[common]=elib&cat=catalog&res_id=116066	Борисова Т.Н. ЧуваковГ.И.	М.: Юрайт, 2020
4	Генетика человека с основами медицинской генетики: учебник	Рубан Э.Д.	Ростов на/Д.: Феникс, 2014
5	Медицинская генетика. Учебник	Гайнутдинов И.К. Юровская Э.Д.	М.: Дашков и К, 2011
6	Медицинская генетика. Учебное пособие	Акуленко Л.В. Богомазов Е.А. Захарова О.М. [и др.]	М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015

Электронные ресурсы:
ЭБС COLIBRIS
НБ ФИЦ КНЦ СО РАН
Научная электронная библиотека e-library
ЭМБ Консультант врача
Федеральная электронная медицинская библиотека (ФЭМБ)

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр
Сибирского отделения Российской академии наук»
(ФИЦ КНЦ СО РАН, КНЦ СО РАН)

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ

к практическому занятию № 2

по дисциплине (модулю) «Генетические аспекты развития заболеваний»

для специальности 31.08.11 Ультразвуковая диагностика

ТЕМА: ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПАТОЛОГИИ В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ. СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ. ПРИМЕНЕНИЕ ОСНОВНЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Утверждены на заседании Ученого совета НИИ МПС (протокол № 9 от «25» октября 2021г.)

Составитель:
к.б.н. Смольникова М.В.

Красноярск
2021

1.Занятие № 2

2.Тема: Генетические основы патологии в клинике внутренних болезней. Генетические основы заболевания внутренних органов. Современные возможности коррекции генетических проявлений. Применение основных генетических методов для выявления наследственных заболеваний

3.Цель обучения: обучающийся должен обладать: - готовностью к осуществлению комплекса мероприятий, направленных на сохранение и укрепление здоровья и включающих в себя формирование здорового образа жизни, предупреждение возникновения и (или) распространения заболеваний, их раннюю диагностику, выявление причин и условий их возникновения и развития, а также направленных на устранение вредного влияния на здоровье человека факторов среды его обитания;

-готовностью к определению у пациентов патологических состояний, симптомов, синдромов заболеваний, нозологических форм в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем.

Изучить генетические основы патологии в клинике внутренних болезней, основы наследственности, аллельный полиморфизм генов, патогенез наследственных заболеваний, возможные современные методы коррекции генетических проявлений. Сформировать представление об основных методах специфической диагностики наследственных заболеваний, выработать алгоритм трактовки результатов и учета факторов, влияющих на него, основы профилактики и пренатальной диагностики наследственных заболеваний**.**

Обучающийся должен

знать: основные методы генетических исследований в клинике: цитогенетические, биохимические, молекулярно-генетические, синдромологические. Методы специфической диагностики наследственных заболеваний: ультразвуковой диагностики наследственных заболеваний, генеалогическом и популяционно-статистическом методах исследования, которые применяются в диагностической медицине.

Современные возможности коррекции генетических проявлений. Методы пренатальной и доимплантационной генетической диагностики. Методы профилактики наследственных заболеваний. Методы лечения наследственных заболеваний;

уметь: определить причины и факторы риска появления наследственных заболеваний. Определить выбор методов диагностики наследственных заболеваний. Применить основные методы генетических исследований в клинике. Оценивать результаты основных методов специфической диагностики наследственных заболеваний. Адекватно выбирать необходимые подходы для решения конкретных задач анализа. Использовать возможные пути коррекции при генетических проявлениях;

владеть: основными терминами генетики, основными законами генетики,

методами генетического анализа. Основными методами специфической диагностики наследственных заболеваний, классификацией наследственных заболеваний. Комплексом средств и методов коррекции и предотвращения наследственных заболеваний. Основами пренатальной диагностики. Перечнем лекарственных средств, используемых при лечении наследственных заболеваний.

4. План изучения темы: обсуждение понятия и положений темы, индивидуальный опрос. Контроль знаний.

4.1. Вопросы, выносимые на обсуждение.

Группы наследственных заболеваний внутренних органов.

Хромосомные болезни.

Генные болезни.

Многофакторные заболевания.

Основные задачи методов специфической диагностики наследственных заболеваний в медицине.

Цитогенетические, биохимические, молекулярно-генетические, синдромологические методы.

Ультразвуковая диагностика наследственных заболеваний.

Генеалогический и популяционно-статистическом методы исследования. Метаболомика, генотерапия, диетотерапия.

Методы профилактики и лечения наследственных заболеваний. Классификация наследственных заболеваний.

Врожденные пороки развития.

Неинвазивные и инвазивные методы пренатальной диагностики.

Типы нарушения структуры хромосом и возникающие по их причине хромосомные заболевания.

Основные генетические методы для выявления наследственных заболеваний Цитогенетические. Для выявления хромосомных болезней используются цитогенетические методы исследования, которые позволяют исследовать под микроскопом с использованием различных специфических окрасок тонкую организацию хромосом человека и ее нарушения, которые и приводят к появлению хромосомных болезней. В настоящее время, кроме традиционных методов исследования хромосом, все шире начинают применяться молекулярно-цитогенетические методы исследования, которые дают возможность выявлять такие небольшие изменения хромосом, которые не видны при использовании обычных методов исследования. В Центре используется чрезвычайно широкий набор цитогенетических методов, включая самые современные, а все цитогенетики имеют высшую квалификацию.

Биохимические. Некоторые из наследственных болезней характеризуются выраженными биохимическими изменениями, которые связаны с нарушениями определенного метаболического пути. Эта группа заболеваний объединена в особый класс, называемый наследственные нарушения обмена

веществ (НБО). Диагностика НБО включает качественный и количественный анализ различных метаболитов в образцах биологических жидкостей, определение активности ферментов в культуре клеток или лейкоцитах периферической крови. Многие из этих исследований довольно сложные и проводятся с помощью таких высокотехнологичных методов как высокоэффективная жидкостная хроматография, хроматомасс-спектрометрия, тандемная масс-спектрометрия и т.д. Биохимическая диагностика наследственных болезней обмена веществ, осуществляемая в Центре, является лучшей в России.
Молекулярно-генетические - это самые современные методы исследования генетического материала клеток человека, который представлен дезоксирибунуклеиновой (ДНК) и рибунонуклеиновой (РНК) кислотами. Используемые в Центре молекулярно-генетические методы позволяют разрезать нуклеиновые кислоты, размножать их отдельные участки с помощью полимеразной цепной реакции, изучать их тонкую структуру, вплоть до последовательности нуклеотидов, составляющих нуклеиновые кислоты, и, таким образом, выявлять изменения, которые называются мутациями, в генах человека. Для этого используется современная аппаратура. Список моногенных наследственных болезней, для которых проводится молекулярно-генетическая диагностика в Центре, является самым широким в России.
Синдромологические. Большинство наследственных заболеваний характеризуется поражением многих органов и систем и разнообразной клинической симптоматикой. Кроме того, некоторые признаки у больных с наследственными заболеваниями не являются собственно патологическими и, обычно врачи не обращают на них внимание. Надо иметь ввиду, что большинство наследственных заболеваний встречается достаточно редко, и это не позволяет обычно врачу накопить собственный опыт диагностики наследственных заболеваний. Задача врача-генетика заключается в том, чтобы, используя имеющиеся у него специальные знания о проявлении наследственных болезней, и, детально обследовав больного и членов его семьи, постараться поставить диагноз наследственного синдрома. Во многих случаях врач пользуется для этого специальной литературой и компьютерными программами, которые содержат описания и фотографии больных с различными наследственными синдромами. В поликлиническом отделении Центра врачи используют для синдромологической диагностики такие программы как POSSUM и Oxford Medical Databases, содержащие описания нескольких тысяч наследственных синдромов.
Ультразвуковая диагностика

1. Ультразвуковая диагностика наследственных болезней и врожденных пороков развития плода

Ультразвуковое исследование беременных женщин с целью диагностики наследственных болезней и врожденных пороков развития плода

относительно новый метод исследования. В настоящее время в Центре для ультразвукового исследования применяется современная аппаратура экспертного класса Toshiba Apilo MX. Она позволяет по ряду ультразвуковых признаков плода выявлять грубые врожденные пороки развития плода, начиная с I-го триместра беременности, а также заподозрить наличие у плода некоторых хромосомных болезней и отнести беременную женщину в, так называемую, группу риска, которая требует к себе особого внимания и дополнительных исследований.

2. Ультразвуковое исследование органов малого таза у женщин

Позволяет выявлять различные заболевания репродуктивной системы, причины бесплодия, невынашивания беременности. В основу генетической классификации наследственных болезней положен этиологический принцип, а именно тип мутаций и характер взаимодействия со средой. Всю наследственную патологию можно разделить на 5 групп: генные болезни, хромосомные болезни, болезни с наследственной предрасположенностью (синонимы: мультифакториальные, многофакторные), генетические болезни соматических клеток и болезни генетической несовместимости матери и плода. Каждая из этих групп в свою очередь, подразделяется в соответствии с более детальной генетической характеристикой и типом наследования.

Генные и хромосомные болезни в зависимости от уровня организации наследственных структур различают генные, хромосомные и геномные мутации, а в зависимости от типа клеток - гаметические и соматические.

Наследственные болезни в строгом смысле слова подразделяют на две большие группы: генные и хромосомные.

- **Генные болезни** - болезни, вызываемые генными мутациями.
- **Хромосомные болезни** определяются хромосомными и геномными мутациями.

Деление наследственных болезней на эти две группы не формальное. Генные мутации передаются из поколения в поколение в соответствии с законами Менделя, в то время как большинство хромосомных болезней, обусловленных анеуплоидиями, вообще не наследуется (летальный эффект с генетической точки зрения), а структурные перестройки (инверсии, транслокации) передаются с дополнительными перекомбинациями, возникающими в мейозе носителя перестройки.

Болезни с наследственной предрасположенностью могут быть **моногенными** и **полигенными.** Для их реализации недостаточно только соответствующей генетической конституции индивида - нужен ещё фактор или комплекс факторов среды, «запускающих» формирование мутантного

фенотипа (или болезни). С помощью средового фактора реализуется наследственная предрасположенность.

Генетические болезни соматических клеток выделены в отдельную группу наследственной патологии недавно. Поводом к этому послужило обнаружение при злокачественных новообразованиях специфических хромосомных перестроек в клетках, вызывающих **активацию онкогенов** (ретинобластома, опухоль Вильмса). Эти изменения в генетическом материале клеток являются этиопатогенетическими для злокачественного роста и поэтому могут быть отнесены к категории генетической патологии. Уже имеются первые доказательства того, что спорадические случаи врождённых пороков развития являются результатом мутаций в соматических клетках в критическом периоде эмбриогенеза. Следовательно, такие случаи можно рассматривать как генетическую болезнь соматических клеток. Весьма вероятно, что аутоиммунные процессы и старение могут быть отнесены к этой же категории генетической патологии.

Болезни, возникающие при несовместимости матери и плода по антигенам развиваются в результате иммунной реакции матери на антигены плода. Кровь плода в небольшом количестве попадает в организм беременной. Если плод унаследовал от отца такой аллель антигена (Ar^+), которого нет у матери (Ar^-), то организм беременной отвечает иммунной реакцией. Антитела матери, проникая в кровь плода, вызывают у него иммунный конфликт. Наиболее типичное и хорошо изученное заболевание этой группы - гемолитическая болезнь новорождённых, возникающая в результате несовместимости матери и плода по Rh-Ar. Болезнь возникает в тех случаях, когда мать имеет Rh^- группу крови, а плод унаследовал Rh^+ аллель от отца. Иммунные конфликты различаются и при несовместимых комбинациях по антигенам группы АВО между беременной и плодом. В целом эта группа составляет значительную часть патологии (в некоторых популяциях у 1% новорождённых) и довольно часто встречается в практике акушера-гинеколога и в медико-генетических консультациях.

4.2. Самостоятельная работа по теме

1.Изучить на примерах типы наследования генных заболеваний: аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, Х-сцепленный (доминантный и рецессивный), Y-сцепленный.

2.Пренатальная диагностика. Изучить молекулярно-генетические подходы для диагностики дефектов обмена аминокислот.

3.Рассмотреть суть метода генотерапии. Привести примеры коррекции наследственных заболеваний с помощью генной терапии.

5. Контроль знания по теме: контрольные вопросы, тестовые задания с эталонами ответов

Перечень контрольных вопросов

1.Охарактеризовать хромосомные болезни, генные болезни, многофакторные заболевания. Показать отличия. Привести примеры.
2.Назвать принципы популяционно-статистических методов исследования в диагностике наследственных заболеваний.

Перечень тестовых заданий

1. Потомство, рождающееся от одного самоопыляющегося растения в течении нескольких лет, называется:
а) доминантным б) гибридным в) рецессивным г) чистой линией.
2. Наследственность- это свойство организмов, которое обеспечивает:
а) внутривидовое сходство организмов
б) различия между особями внутри вида
в) межвидовое сходство организмов
г) изменения организмов в течение жизни.
3. В каком случае приведены примеры анализирующего скрещивания:
а) ВВ х Вв и вв х вв
б) Аа х аа и АА х аа
в) Сс хСс и сс х сс
г) DD x Dd и DD x DD
4. Явление сцепленного наследования получило название:
а) третьего закона Менделя
б) гипотезы чистоты гамет
в) кроссинговера
г) закона Моргана.
5. Модификационная изменчивость:
а) наследуется
б) связана с изменениеми генотипа
в) не наследуется
г) не зависит от внешней среды.
6.Закон гомологических рядов наследственной изменчивости утверждает, что генетически близкородственные виды:
а) обладают сходной наследственной изменчивостью
б) мутируют с одинаковой частотой
в) обладают одинаковыми генотипами
г) мутируют чаще, чем родственные виды.
7. Мутации, приводящие к изменению числа хромосом:
а) генные
б) геномные
в) хромосомные
г) соматические.
8. Наследственная отягощенность человеческой популяции включает в себя:
а) накопленные в процессе эволюции патологические мутации;
б) вновь возникающие мутации в соматических клетках;
в) вновь возникающие мутации в половых клетках.

9. Частота наследственных и врожденных заболеваний среди новорожденных составляет:
а) 5-5,5%;
б) 3-3,5%;
в) 9-10%;
г) 0,1-1,0%.
10.Врожденные заболевания - это:
а) заболевания, обусловленные мутацией генов;
б) заболевания, проявляющиеся на 1-м году жизни ребенка;
в) заболевания, проявляющиеся при рождении;
г) заболевания, не поддающиеся лечению.
11. При ненаследственных болезнях генетические факторы не влияют на:
а) этиологию;
б) сроки выздоровления;
в) исход заболевания;
г) эффективность лечения.
12. Хромосомные болезни обусловлены:
а) генными мутациями;
б) геномными мутациями;
в) изменениями межгенных участков структуры ДНК;
г) изменением структуры хромосом.
13. Наследственные болезни человека появились:
а) в связи с уменьшением инфекционной заболеваемости;
б) в связи с улучшением условий жизни и медицинской помощи;
в) в процессе эволюционного формирования человека как биологического вида;
г) в процессе социального формирования человеческого общества.
14. Выберите правильное утверждение:
а) термины «наследственная болезнь» и «врожденная болезнь» равнозначны;
б) термины «семейная болезнь» и «наследственная болезнь» равнозначны;
в) спорадические случаи болезни относятся к наследственной патологии.
15. Укажите наиболее верное определение клинико-генеалогического метода:
а) составление родословной с последующим обследованием пробанда;
б) составление родословных;
в) прослеживание передачи наследственных признаков среди родственников одного поколения;
г) прослеживание передачи наследственных признаков среди родственников больного в ряду поколений.
16. Наследственной патологии свойственны:
а) ранняя манифестация клинических проявлений;
б) острое течение;
в) вовлеченность в патологический процесс многих органов и систем;
г) прогредиентное течение;
д) широкая распространенность каждой формы в популяции;
е) резистентность к стандартной терапии.

17.Пробанд - это:
а) больной, обратившийся к врачу;
б) здоровый человек, обратившийся в медико-генетическую консультацию;
в) человек, впервые попавший под наблюдение врача-генетика;
г) индивидуум, с которого начинается сбор родословной.
18. Сибсы - это:
а) все родственники пробанда;
б) дети одной родительской пары;
в) братья и сестры;
г) родственники пробанда, лично обследованные врачом генетиком.
19.Признаки Х-сцепленного рецессивного типа наследования:
а) заболевание наблюдается преимущественно у мужчин;
б) все фенотипически нормальные дочери больных мужчин являются носительницами;
в) больные мужчины передают патологический аллель 50% сыновей;
г) сыновья женщины-носительницы будут больны с вероятностью 50%.
20.Диагноз муковисцидоза устанавливают на основании:
а) результатов биохимического анализа мочи и крови;
б) данных осмотра офтальмологом, кардиологом и параклинических методов исследования;
в) клинических симптомов, концентрации ионов натрия и хлора в потовой жидкости;
г) характерных клинических симптомов, данных электромиографии и определения уровня креатининфосфокиназы в сыворотке крови.
21. Вероятность рождения больного ребенка в семье, в которой мать больна фенилкетонурией, а отец гомозиготен по нормальному аллелю, составляет:
а) 50%;
б) около нуля;
в) 25%;
г) 100%.
22. Генные болезни обусловлены:
а) потерей участка хромосомы;
б) дупликацией части хромосомы;
в) потерей двух генов и более;
г) мутацией одного гена.
23. Диагностические критерии муковисцидоза:
а) хронические бронхоэктазы, правостороннее расположение сердца, хронические синуситы;
б) грубые черты лица, кифосколиоз, деформация грудины, низкий рост, порок клапанов сердца, умственная отсталость;
в) рецидивирующие хронические пневмонии, нарушение функции поджелудочной железы, мальабсорбция, обильный зловонный стул;
г) задержка роста, множественный дизостоз, помутнение роговицы, повышенная экскреция гликозаминогликанов (мукополисахаридов) с мочой.
24. Диагностические критерии фенилкетонурии:

а) двойственное строение наружных половых органов, рвота, дегидратация;
б) прогрессирующие бледность и гипотрофия, спленомегалия, выступающие скулы и лобные бугры, «башенный» череп, анемия;
в) множественные пигментные пятна на коже, опухоли кожные, подкожные и по ходу нервных волокон;
г) отставание в психомоторном развитии, микроцефалия, гипопигментация волос и кожи.

6.Список рекомендуемой литературы

№ п/п	Наименование, вид издания	Автор (-ы), составитель (-и), редактор (-ы)	Место издания, издательство, год издания
1	2	3	4
1	Клиническая генетика	Бочков Н.П. Пузырев В.П. Смирнихина С.А.	М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015
2	Медицинская генетика. Учебное пособие	Ньюссбаум, Р.Л.	М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010
3	Медицинская генетика: учебное пособие https://krasgmu.ru/index.php?page[common]=elib&cat=catalog&res_id=116066	Борисова Т.Н. ЧуваковГ.И.	М.: Юрайт, 2020
4	Генетика человека с основами медицинской генетики: учебник	Рубан Э.Д.	Ростов на/Д.: Феникс, 2014
5	Медицинская генетика. Учебник	Гайнутдинов И.К. Юровская Э.Д.	М.: Дашков и К, 2011
6	Медицинская генетика. Учебное пособие	Акуленко Л.В. Богомазов Е.А. Захарова О.М. [и др.]	М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015

Электронные ресурсы:
ЭБС COLIBRIS
НБ ФИЦ КНЦ СО РАН
Научная электронная библиотека e-library
ЭМБ Консультант врача

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»
(ФИЦ КНЦ СО РАН, КНЦ СО РАН)

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ

к практическому занятию № 3

по дисциплине (модулю) «Генетические аспекты развития заболеваний»

для специальности 31.08.11 Ультразвуковая диагностика

ТЕМА: РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. КОНСТИТУЦИОНАЛЬНО – ОБУСЛОВЛЕННЫЙ УРОВЕНЬ ВОЗБУДИМОСТИ КЛЕТОК-МИШЕНЕЙ К АНТИГЕННОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ. ОСНОВНЫЕ ФОРМЫ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К АЛЛЕРГИИ. ОСОБЕННОСТИ РЕАГИРОВАНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ОРГАНИЗМА

Утверждены на заседании Ученого совета НИИ МПС (протокол № 9 от «25» октября 2021г.)

Составитель:
к.б.н. Смольникова М.В.

Красноярск
2021

1.Занятие № 3

2.Тема: Роль генетических факторов в развитии аллергических заболеваний. Конституционально – обусловленный уровень возбудимости клеток-мишеней к антигенному воздействию. Основные формы наследственной предрасположенности к аллергии. Особенности реагирования иммунной системы организма

3.Цель обучения: обучающийся должен обладать: - готовностью к осуществлению комплекса мероприятий, направленных на сохранение и укрепление здоровья и включающих в себя формирование здорового образа жизни, предупреждение возникновения и (или) распространения заболеваний, их раннюю диагностику, выявление причин и условий их возникновения и развития, а также направленных на устранение вредного влияния на здоровье человека факторов среды его обитания;

-готовностью к определению у пациентов патологических состояний, симптомов, синдромов заболеваний, нозологических форм в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем.

Изучить роль генетических и наследственных факторов в формировании и развитии аллергических заболеваний. Формы наследственной предрасположенности, клетки-мишени. Особенности реагирования иммунной системы человека на различные воздействия (вирусы, техногенные условия, нервно-психические нагрузки и др.) Сформировать представление нормальных значениях показателей иммунного статуса (клеточного и гуморального).

Обучающийся должен

знать: роль генетических факторов в формировании и развитии аллергических заболеваний, основные генетические методы исследования, которые применяются в диагностике аллергических заболеваний, основные формы наследственной предрасположенности к аллергии. Этиологию и патогенез аллергических заболеваний. Врожденный и приобретенный иммунитет. Клеточный и гуморальный иммунитет, лабораторные показатели. Варианты реагирования иммунной системы на инфекцию, внешнее воздействие. Аутоиммунитет. Значение и принцип основных иммунологических методов, применяемых в медицине. Основные формы наследственной предрасположенности к аллергии;

уметь: оценивать вклад отдельных генетических факторов в развитие основных аллергических заболеваний. Адекватно выбирать необходимые методы для установления генетических маркеров. Определить причины и факторы риска появления наследственных заболеваний**.** Применить основные методы генетических исследований в клинике. Исследовать, оценивать и обрабатывать результат иммунологического анализа;

владеть: техникой молекулярно-генетических методов исследования. Приемами и навыками работы с современным оборудованием; понятийно-терминологическим аппаратом в области научных исследований в иммунологии. Вопросами безопасности при работе с биологическими

жидкостями, интерпретацией результатов генетического и цитогенетического анализов.

4. План изучения темы: обсуждение понятия и положений темы, индивидуальный опрос, оценка иммунограмм. Контроль знаний.

4.1. Вопросы, выносимые на обсуждение.

Основные генетические факторы, предрасполагающие к развитию аллергических заболеваний.
Бронхиальная астма.
Ринит.
Поллиноз.
Факторы риска.
Характеристика мультифакториальных заболеваний. Мутации. Виды мутаций.
Наиболее распространенные аллергены.
Иммунная система. Врожденный и приобретенный иммунитет. Клеточный и гуморальный иммунитет, лабораторные показатели.
Лимфоциты, популяционный состав (CD). Аутоиммунитет.
Значение и принцип основных иммунологических методов, применяемых в медицине. Иммунология опухолей. Формы наследственной предрасположенности к аллергии. Клетки-мишени.

Влияние генетических факторов на развитие аллергических заболеваний впервые показали R. Cook и A. Vander-Veer (1916). На основе анализа родословных они пришли к выводу, что наследование аллергической патологии осуществляется по аутосомно-рецессивному типу. В 1923 г. А. Соса ввел термин «атопия» для обозначения группы аллергических заболеваний, связанных с наследственным предрасположением. В 50-60-е годы XX столетия сформировалось представление об аллергических болезнях как мультифакториальных заболеваниях, развитие которых определяется воздействием наследственных и средовых факторов, вызывающих сенсибилизацию организма к различного рода экзогенным аллергенам.Значение наследственного предрасположения в формировании аллергической патологии в детском возрасте подтверждают результаты клинико-генеалогического и близнецового исследований.
У 60-75% детей с атопическими заболеваниями (бронхиальная астма, атопический дерматит, поллинозы) есть наследственная отягощенность аллергическими реакциями и болезнями. В Институте педиатрии РАМН был проведен генеалогический анализ у 80 детей-азербайджанцев и 43 детей московской популяции, больных поллинозами. Выявлены следующие варианты наследственной предрасположенности к развитию аллергии:
- аллергическими реакциями и заболеваниями страдали как родители пробанда, так и родственники по обеим линиям;- отягощенность аллергией отмечалась только у родителей, родственники были здоровы;- аллергические заболевания наблюдались только у матери пробанда, остальные

родственники были здоровы; родственники были здоровы;- отягощенность аллергией была по одной линии: у отца пробанда и его родственников; у матери пробанда и ее родственников;- родители были здоровы; аллергические заболевания отмечались у дальних родственников. Отягощенность аллергическими заболеваниями и реакциями в азербайджанской популяции была выявлена у 38,75% матерей пробанда, при этом поллиноз диагностирован в 3,75% случаев (11 матерей), бронхиальная астма — у 5% матерей, кожные проявления аллергии — у 5%, пищевая аллергия — у 0,68%, лекарственная аллергия — у 0,68%, инсектная аллергия — у 0,34% матерей. Отягощенность аллергическими реакциями и заболеваниями обнаружена у 21,25% отцов пробандов, при этом бронхиальная астма — у 11,25% (9 человек), рецидивирующая крапивница — У 5%, пищевая и лекарственная аллергия — у 3,75% обследованных. Проявления аллергии, связанные с наследственной отягощенностью родственников пробандов, были отмечены в 32,5% случаев: со стороны матери — 20%, со стороны отца — 12,5%. Отягощенность аллергическими заболеваниями и реакциями детей, больных поллинозами, по материнской линии встречалась в 1,6 раза чаще, чем по отцовской (соответственно 70 и 44% случаев). При анализе семейного наследования поллинозов в азербайджанской популяции было установлено их аккумулирование в 13,8% обследованных семей. В 4 (5%) семьях поллинозом страдали 3 члена семьи: пробанд, один из родителей, сибс. При обследовании 7 (8,8%) семей поллинозы выявлены у 2 членов семьи — у пробанда и одного из родителей. У 4 детей с пыльцевой бронхиальной астмой брак их родителей был родственным, причем в 3 семьях близкородственным (двоюродные сибсы), в 1 семье супруги были дальними родственниками. Выявлен также высокий процент наследственной отягощенности семей московской популяции аллергическими реакциями и заболеваниями (58,1%). Отягощенность аллергией отмечена у 34,9% матерей пробандов, у 16,9% отцов пробандов и у 4,6% родственников. При анализе родословных 43 семей московской популяции в 11,6% случаев (5 семей) выявлена семейная заболеваемость поллинозом. В 1 случае поллинозом страдали 3 члена семьи: пробанд, один из родителей, сибс. В 4 семьях поллиноз был отмечен у 2 членов семьи — у пробанда и одного из родителей. Проведенный клинико-генеалогический анализ поллинозов у детей с позиций мультифакториальной модели наследования пороговым эффектом показал большую адекватность полученных данных этому типу наследования. Поллиноз имеет полиморфные клинические проявления, множество клинических вариантов. При исследовании частоты поллинозов у детей в семьях с различными клиническими формами этого заболевания была выявлена большая распространенность данной патологии у родственников большей степени родства. В обеих популяционных группах у детей с наследственной предрасположенностью к аллергии отмечалось более раннее возникновение признаков поллиноза по сравнению с группой детей, не имеющих такой наследственности. Так, если возраст начала поллиноза у детей без

наследственной предрасположенности к аллергии составил в среднем 7,36±0,353 года, то у больных детей из семей, где отмечены те или иные аллергические реакции заболевания, поллиноз начинался в возрасте 6,14±0,317 года (p<0,02). Клинические наблюдения свидетельствуют о более ранней манифестации при выраженной наследственности к аллергии и бронхиальной астмы и аллергического дерматита у детей.
При обследовании 344 семей, в которых были дети, больные бронхиальной астмой, установлено, что риск заболевания при отсутствии бронхиальной астмы у родителей составлял 6,5%, если один из родителей был болен астмой 19,7%, а если оба 63,6%. Таким образом, анализ родословных свидетельствует о существенной роли генетического вклада в развитие атопических болезней у детей и, в частности, поллинозов как классических проявлений атопии. Манифестация аллергии представляет собой суммарный эффект воздействий средовых и генетических факторов, достигающих или превышающих порог подверженности заболеванию. Эта связь более выражена при наличии у родственников больных (особенно первой степени родства) общей среды обитания.Значение наследственного предрасположения к аллергическим заболеваниям показано и близнецовым методом. Внутрипарное сходство монозиготных и дизиготных близнецов дает возможность оценить относительную роль наследственности и среды в возникновении того или иного признака болезни. В Дании M.L. Edforbs-Lubs (1971) обследовал 7000 пар близнецов и обнаружил более высокую конкордантность монозиготных близнецов по разным проявлениям аллергии по сравнению с дизиготными близнецами.
При обследовании 3808 пар близнецов в Австралии кумулятивная' распространенность бронхиальной астмы и поллинозов составила 13,2 и 32%, при этом была выявлена значительная корреляция близнецов в подверженности указанным заболеваниям, показатели корреляционной зависимости были выше у монозиготных близнецов, чем у дизиготных. Авторы установили сходство генетических факторов для бронхиальной астмы и поллинозов. Наследуемость этих болезней в указанной популяции составляла 60-70%.Результаты указанных наблюдений свидетельствуют о существенном влиянии среды и генотипа на формирование аллергической патологии, подтверждая мультифакториальную природу аллергических болезней, и указывают на большую зависимость аллергических проявлений от генотипа у монозиготных близнецов, чему дизиготных.
Атопия рассматривается как один из важных факторов, способствующих развитию бронхиальной астмы, атопического дерматита, аллергического ринита. Атопия характеризуется генетически детерминироW ванной повышенной продукцией IgE на аллергены окружающей среды. Маркерами атопии у детей и взрослых являются повышенные (более 100 МЕ/мл) уровни общего IgE в сыворотке крови, аллергенспецифические IgE-антитела, положительные кожные пробы с экзогенными ал1° А лергенами (папула 4 мм при прик-тесте с испытуемым аллергеном, при щ атопии размер папулы может колебаться от 3 до 12 мм). Атопия чаще всего клинически проявляется

бронхиальной астмой, аллергическим ринитом, атопическим дерматитом, поллинозами, крапивницей, отеком Квинке. Эти заболевания как проявления атопии наиболее часто выявляются у родственников больных бронхиальной астмой. При отсутствии атопии в семье бронхиальная астма возникает у 35% детей с атопическим дерматитом, при наличии атопии и отсутствии астмы в семье — в 43%, а при семейном предрасположении к астме она развивается у 68% детей с атопическим дерматитом. Сочетанные проявления бронхиальной астмы и атопического дерматита у одного и того же больного значительно увеличивают риск возникновения бронхиальной астмы у его родственников.Повышенный уровень общего IgE в сыворотке крови рассматривается как главный эмпирически установленный фактор риска для возникновения аллергического заболевания. Считают, что есть 3 уровня контроля развития аллергического заболевания: генетический контроль базального уровня IgE; связанный с главным комплексом гистосовместимости контроль иммунных ответов на специфические антигены, определяемый иммунными регуляторными генами; существование связанного с HLA гиперреактивного состояния, контролируемого дополнительным генетическим фактором, ответственным за полную экспрессию иммунного ответа. Таким образом, избыточная продукция IgE является генетически предетерминированной, тогда как специфические IgE-ответы запускаются присутствующими в окружающей среде аллергенными субстанциями. При обследовании 68 пар близнецов, воспитывавшихся раздельно, и 121 пары близнецов, воспитывавшихся вместе, установлено, что как воспитывавшиеся раздельно, так и воспитывавшиеся вместе монозиготные близнецы имели значительно большую корреляцию коэффициентов для сывороточных уровней общего IgE. Установлено, что приблизительно 50% изменений в уровне общего IgE может быть связано с влиянием генетических факторов. Монозиготные близнецы также показали 71% конкордантности для специфических IgE к экзогенным аллергенам. Не было выявлено значительного различия в уровнях специфических IgE у монозиготных и дизиготных близнецов, воспитывавшихся вместе или раздельно, что свидетельствует о том, что чувствительность к конкретному антигену больше определяется влиянием средовых, чем генетических факторов. Уровень продукции общего IgE больше определяется наследственным предрасположением, тогда как уровни специфических IgE зависят главным образом от воздействия средовых факторов, прежде всего от концентрации аллергенов в окружающей среде. Клинико-генеалогический анализ свидетельствует о возможной генетической детерминированности бронхиальной гиперреактивности. При исследовании взаимосвязи между бронхиальной гиперреактивностью и генетическими маркерами на хромосоме 5q31—33 у пар сибсов была показана связь между уровнем общего IgE и, следовательно, атопией, и бронхиальной гиперреактивностью. Эти наблюдения свидетельствуют о патогенетической значимости генетических факторов в развитии бронхиальной гиперреактивности. Риск возникновения бронхиальной астмы у ребенка

возрастает, если у родителей есть сочетанные проявления бронхиальной гиперреактивности и атопии. Хромосома llql3 вовлекается в патогенез атопии и связанных с ней аллергических заболеваний. Рядом исследователей была установлена связь между лежащими в основе бронхиальной астмы и аллергического ринита IgE-ответами и хромосомой llq. Расположение гена атопии совпадает с расположением гена высоко-аффинного рецептора для IgE (FceRlp). Взаимодействие специфических FcERlp-антител с указанным рецептором играет важную роль в инициировании аллергических реакций. Вследствие вовлечения FceRip в IgE-опосредуемый механизм он рассматривается как кандидат в гены атопии в хромосоме llq. Хромосома 5q содержит вовлекаемые в патогенез бронхиальной астмы и осуществляющие контроль аллергического ответа гены IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, гены глюкокортикоидного рецептора р2-адренергического рецептора. Полиморфизм генов IL-4 имеет существенное значение в детерминации подверженности бронхиальной астме. (Зг-адренергические рецепторы обнаружены на гладкомышечных клетках бронхов, макрофагов, эозинофилах, нейтрофилах. Эти рецепторы играют существенную роль в обеспечении сократительной способности гладкой мускулатуры дыхательных путей. Полиморфизм гена, кодирующего рг-адренергический рецептор, может способствовать развитию бронхиальной астмы. Мутации гена р2-адреноцептора связывают с замещением глицина на аргинин в позиции 16 и глютаминовой кислоты на глютамин в позиции 27. С полиморфизмом гена р2адренорецепторов связывают развитие более тяжелых форм бронхиальной астмы, ночной астмы, снижение реактивности бронхов на р2-агонисты.В хромосоме 12ql4-q24-33 расположены гены интерферона гамма, а также гены стволового клеточного фактора, стимулирующего рост тучных клеток. Установлена связь между полиморфизмом альфа-субъединшщ рецептора IL-4 на хромосоме 16 и атопией, что косвенно подтверждает его значение в развитии IgE-опосредуемых аллергических реакций. При исследовании взаимосвязи между бронхиальной гиперреактивностью и генетическими маркерами на хромосоме 5q31-33 у пар сибсов была показана связь между уровнем общего IgE и, следовательно, атопией, и бронхиальной гиперреактивностью. Эти наблюдения свидетельствуют о патогенетической значимости генетических факторов в развитии бронхиальной гиперреактивности.

В хромосоме 12ql4-q24-33 расположены гены интерферона гамма, а также гены стволового клеточного фактора, стимулирующего рост тучных клеток. Установлена связь между полиморфизмом альфа-субъединицы рецептора IL-4 на хромосоме 16 и атопией, что косвенно подтверждает его значение в развитии IgE-опосредуемых аллергических реакций.

При атопических болезнях и в том числе при бронхиальной астме у детей развивается поливалентная сенсибилизация, чаще к аллергенам домашней пыли, дерматофагоидных клещей, пыльцы растений, спор плесневых грибов, домашних животных. Маркерами предрасположенности к поливалентной сенсибилизации служат HLAB12, B7, DR.

На коротком плече хромосомы 20 идентифицирован локус, который связан с бронхиальной астмой и бронхиальной гиперреактивностью. Определены 135 полиморфизмов 23 генов в этой области и идентифицирован ADAM-33 ген как значительно связанный с бронхиальной астмой. ADAMs является субсемейством металлопротеиназ, которые являются ферментами, их активность зависит от атома цинка внутри активной части фермента, опосредующего расщепление пептидных связей других белков. Металлопротеиназы подразделяются на коллагеназы, желатиназы, стромелизины и протеиназы мембранного типа. Помимо протеолиза металлопротеиназы играют роль в процессе клеточной адгезии и передаче клеточных сигналов. Другие протеолитические функции металлопротеиназ включают слущивание рецепторов TNF и других поверхностно-клеточных цитокинов, молекул адгезии, ростковых факторов и рецепторов, которые вовлекаются в воспаление, клеточную пролиферацию и апоптоз. ADAM-33 при бронхиальной астме могут участвовать в развитии субэпителиального фиброза, гипертрофии гладких мышц, гиперреактивности бронхов и воспаления через потерю функции полиморфизма (снижения слущивания рецепторов ростковых факторов) или усиления мутаций (путем увеличения слущивания рецепторов ростковых факторов с аутокринным или паракринным влиянием на фибробласты и гладкомышечные клетки). ADAM-33 могут быть также вовлечены в иммунный и хронический ответ через избыточное образование Th2 цитокинов или через уменьшение сбрасывания рецепторов цитокинов.Ген, кодирующий синтез туморнекротизирующего фактора альфа (TNFa), с мощным противовоспалительным действием локализуется в хромосоме 6. В хромосоме 12q выявлен ген, контролирующий образование синтазы оксида азота (NOS1). Оксид азота в настоящее время рассматривается как маркер аллергического воспаления дыхательных путей у больных бронхиальной астмой.Наиболее специфическими для аллергических болезней и в том числе для бронхиальной астмы считаются гены, кодирующие распознание антигена, синтез ТЬ2-типа цитокинов, хемокинов, рецепторов, связанных с ТЪ2-ответом, провоспалительных медиаторов. Основополагающим фактором **формирования аллергических заболеваний** является генетически обусловленная предрасположенность к IgE-ответу, причем передается по наследству не болезнь как таковая, а совокупность генетических факторов, способствующих формированию аллергической патологии. Развитие и фенотипическая **экспрессия аллергических заболеваний** зависит от взаимодействия между генетическими факторами, аллергенами окружающей среды и неспецифическими средовыми адъювантными факторами (средовые ирританты, активное и пассивное курение, инфекции и т. д.). Концепция генно-средового взаимодействия может быть признана основной для понимания возникновения и развития аллергических заболеваний. Факторами окружающей среды, имеющими влияние на развитие аллергических заболеваний, являются: пассивное курение, активное курение среди подростков и взрослых, социально-экономические факторы, проживание в урбанизированном населенном

пункте, особенности питания, воздействие аллергенов (домашняя пыль и др.), повышенная влажность в помещении, средовые факторы транспортного генеза, промышленные химические аллергены, аллергены белково-витаминного концентрата, химические вещества, используемые в сельскохозяйственном производстве, профессиональные вредности, небольшое количество детей в семьях, активное назначение антимикробных препаратов и раннее начало их применения, вакцинация. Снижение уровней заболеваемости определенными инфекциями в детском возрасте и недостаточное воздействие инфекционных агентов на организм ребенка в первые годы жизни также отмечаются как факторы риска развития аллергий. В соответствии с «гигиенической гипотезой» наличие так называемого «западного образа жизни» (небольшое количество детей в семье, высокий гигиенический стандарт условий жизни и т. д.) может служить одним из объяснений **подъема заболеваемости аллергией** в развитых странах в последние десятилетия. Напротив, высокие показатели распространенности детских инфекций в развивающихся странах, где уровень аллергии никогда не достигал показателей подобного уровня в развитых странах, еще раз подчеркивает возможную защитную роль воздействия на организм возбудителей некоторых инфекций при возникновении аллергии. Высокая значимость средовых и неспецифических факторов риска в развитии аллергии была доказана в эпидемиологическом исследовании распространенности некоторых аллергических заболеваний на территориях бывших Восточной и Западной Германии. В ходе исследования было выявлено, что после объединения двух стран и приобретения сходного образа жизни, социально-экономических и экологических условий, распространенность аллергической патологии на территории бывшей Восточной Германии резко возросла в достаточно короткие сроки. Также необходимо отметить немаловажное значение косметики в развитии аллеригических заболеваний, чтоб исключить подобное осложнение необходимо посещать проверенный салон красоты, так как салоны красоты в других регионах чаще всего пользуются дешевой косметикой, которые часто вызывают аллергию. На примере возникновения и развития бронхиальной астмы у детей выделим несколько **категорий факторов риска аллергий**: предрасполагающие, причинные, усугубляющие действие причинных факторов, триггеры. Развитие астмы тесно связано с воздействием генетических и внешнесредовых (экологических) факторов. Знание различных факторов риска бронхиальной астмы может способствовать ее профилактике. Среди многочисленных факторов, повышающих вероятность развития бронхиальной астмы у детей, выделяют неуправляемые (наследственные и биологические) и управляемые (поддающиеся коррекции — образ жизни семьи ребенка). Начало заболевания у детей в большинстве случаев связано с респираторными заболеваниями, экспозицией различных аллергенов и ксенобиотиков. **Клетки-мишени** - это клетки, которые специфически взаимодействуют с гормонами с помощью специальных белков-рецепторов. Эти белки-рецепторы располагаются на наружной

мембране клетки, или в цитоплазме, или на ядерной мембране и на других органеллах клетки. Биохимические механизмы передачи сигнала от гормона в клетку-мишень.

4.2. Самостоятельная работа по теме

1. Описать клинические проявления аллергий.
2. Описать основные методы диагностики аллергических заболеваний.
3. Написать широко известные гены, полиморфизм которых является факторами риска развития бронхиальной астмы (на примере генов цитокинов и их рецепторов).
4. На примерах наглядного материала (результаты иммунограмм) сделать заключение о характере заболевания и о возможной иммунотерапии.

5. Контроль знания по теме

Перечень контрольных вопросов

1. Описать этапы молекулярно-генетического исследования для определения генотипа.
2. Охарактеризовать отличия мультифакториальной природы наследования и менделеевских моделей наследования.

3. Перечислить клетки иммунной системы.

4. Органы, участвующие в формировании иммунного ответа.

5. В-клеточный иммунный ответ. Созревание В клеток.

6. Т-клеточный иммунный ответ. Дифференцировка Т- клеток.

7. Т-хелперы, Т-супрессоры, их функция.

8. Кластеры дифференцировки (CD) их функция и диагностические возможности. Основы проточной цитофлуориметрии.

Перечень тестовых заданий с эталонами ответов:

1. Наследование аллергической патологии осуществляется по:

а) аутосомно-рецессивному типу

б) аутосомно-доминантному

в)х-сцепленному рецессивному

г)у-сцепленному

2. К атопическимим заболеваниями относят: а)бронхиальная астма

б)атопический дерматит

в)синдром Марфана

г) муковисцидоз

3. Варианты наследственной предрасположенности к развитию аллергии:

а) аллергическими реакциями и заболеваниями страдали как родители пробанда, так и родственники по обеим линиям;
б) отягощенность аллергией отмечалась только у родителей, родственники были здоровы;
в) аллергические заболевания отмечались только у отца пробанда, остальные родственники были здоровы;
г) родители были здоровы; аллергические заболевания отмечались у дальних родственников.
4. Вероятность появления аллергии у ребенка составляет:
а) около 30%, если аллергией страдает один из родителей
б) порядка 60-70%, если оба родителя
в)если же ни у одного из родителей, а также у бабушек и дедушек аллергии не наблюдалось, то у детей это заболевание возникает примерно в 10% случаев
г) если ни у одного из родителей, а также у бабушек и дедушек аллергии не наблюдалось, то у детей это заболевание не может возникнуть
5. При изучении роли генотипических факторов в возникновении аллергий используют:
а)гибридологический метод
б)цитогенетический метод
в) генеалогический анализ
г) обследование близнецов
6. Если аллергия есть у одного родителей, риск развития аллергических заболеваний у ребенка составляет
а) 45-50%,
б) 75%.
в)20%
г)65%
7. Врождённая иммунная система:
а) обнаруживается у всех растений и животных
б) адаптирует свою реакцию во время инфекционного процесса, чтобы улучшить распознавание чужеродного биологического материала.
в) не обладает иммунологической памятью
г) специфическая реакция, привязанная к чужеродному антигену
8. Приобретённый иммунитет…
а) обеспечивает более интенсивный иммунный ответ, а также иммунологическую память
б) эта система не создаёт длительной невосприимчивости к конкретной инфекции.

в) относятся лимфоциты, Т-киллеры, Антиген-презентирующие клетки

9. Основными типами лимфоцитов? (В-клетки и Т-клетки)

10. Соотнесите:

а)В-клетки	1)отвечают за гуморальное звено приобретённого иммунитета, то есть вырабатывают антитела,
б)Т-клетки	2)представляют собой основу клеточного звена специфического иммунного ответа.

А-1, б-2

6.Список рекомендуемой литературы

№ п/п	**Наименование, вид издания**	**Автор (-ы), составитель (-и), редактор (-ы)**	**Место издания, издательство, год издания**
1	**2**	**3**	**4**
1	Клиническая генетика	Бочков Н.П. Пузырев В.П. Смирнихина С.А.	М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015
2	Медицинская генетика. Учебное пособие	Ньюссбаум, Р.Л.	М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010
3	Медицинская генетика: учебное пособие https://krasgmu.ru/index.php?page[common]=elib&cat=catalog&res_id=116066	Борисова Т.Н. ЧуваковГ.И.	М.: Юрайт, 2020
4	Генетика человека с основами медицинской генетики: учебник	Рубан Э.Д.	Ростов на/Д.: Феникс, 2014
5	Медицинская генетика. Учебник	Гайнутдинов И.К. Юровская Э.Д.	М.: Дашков и К, 2011
6	Медицинская генетика. Учебное пособие	Акуленко Л.В. Богомазов Е.А. Захарова О.М. [и др.]	М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015

Электронные ресурсы:

ЭБС COLIBRIS

НБ ФИЦ КНЦ СО РАН

Научная электронная библиотека e-library
ЭМБ Консультант врача
Федеральная электронная медицинская библиотека (ФЭМБ)

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр
Сибирского отделения Российской академии наук»
(ФИЦ КНЦ СО РАН, КНЦ СО РАН)

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ

к практическому занятию № 4

по дисциплине (модулю) «Генетические аспекты развития заболеваний»

для специальности 31.08. 11 Ультразвуковая диагностика

ТЕМА: ВПР. ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА. ВПР И ХРОМОСОМНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. ПРОФИЛАКТИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ВПР

Утверждены на заседании Ученого совета НИИ МПС (протокол № 9 от «25» октября 2021г.)

Составитель:
к.б.н. Смольникова М.В.

Красноярск
2021

1.Занятие № 4

2.Тема: ВПР. Пренатальная диагностика. ВПР и хромосомных заболеваний. Профилактика, диагностика и лечение наследственных заболеваний и ВПР

3.Цель обучения: обучающийся должен обладать: - готовностью к осуществлению комплекса мероприятий, направленных на сохранение и укрепление здоровья и включающих в себя формирование здорового образа жизни, предупреждение возникновения и (или) распространения заболеваний, их раннюю диагностику, выявление причин и условий их возникновения и развития, а также направленных на устранение вредного влияния на здоровье человека факторов среды его обитания;

-готовностью к определению у пациентов патологических состояний, симптомов, синдромов заболеваний, нозологических форм в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем.

Изучить основы пренатальной диагностики ВПР и хромосомных заболеваний**.** Основные врождённые пороки развития. Методы пренатальной диагностики, профилактики наследственных заболеваний и ВПР. Основные причины и факторы риска появления врождённых пороков развития**.** Основные ВПР. Не инвазивные и инвазивные методы пренатальной диагностики. Методы лечения наследственных заболеваний.

Обучающийся должен

знать: основные причины и факторы риска появления врождённых пороков развития**.** Основные ВПР. Неинвазивные и инвазивные методы пренатальной диагностики. Методы профилактики наследственных заболеваний и ВПР. Основные причины и факторы риска появления врождённых заболеваний. Методы лечения наследственных заболеваний;

уметь: определить факторы, являющиеся причиной возникновения ВПР. Определить выбор методов диагностики ВПР.

Проводить анализ научной литературы;

Приобретать новые знания, используя информационные технологии;

владеть: популяционной профилактикой ВПР.

Основами пренатальной диагностики.

Классификацией ВПР и хромосомных заболеваний.

Перечнем лекарственных средств, используемых при лечении наследственных заболеваний.

4.План изучения темы: обсуждение понятия и положений темы, оценка иммунограмм. Контроль знаний по теме.

4.1. Вопросы, выносимые на обсуждение.

Методы профилактики и лечения наследственных заболеваний и ВПР. Классификация наследственных заболеваний.

Врожденные пороки развития.

Основные ВПР.

Диагностика ВПР.

Не инвазивные и инвазивные методы пренатальной диагностики.

Типы нарушения структуры хромосом и возникающие по их причине хромосомные заболевания.

Дефекты развития нервной трубки (частота возникновения, причины, типы нарушений, профилактика).

ВПР и питание женщины.

Наследственные болезни— заболевания человека, обусловленные хромосомными и генными мутациями. Нередко ошибочно термины «наследственная болезнь» и «врожденная болезнь» употребляются как синонимы, однако врожденными болезнями называют те заболевания, которые имеются уже при рождении ребенка и могут быть

обусловлены как наследственными, так и экзогенными факторами. Таковы, например, пороки развития, связанные с воздействием на эмбрион и плод ионизирующего излучения, химических соединений, лекарственных средств, принимаемых матерью, а также внутриутробных инфекций. Однако далеко не все наследственные болезни относят к врожденным, поскольку многие из них проявляются уже после периода новорожденности (например, хорея Гентингтона клинически обнаруживается после 40лет). Наследственные и врожденные болезни являются причиной госпитализации детей почти в 30% случаев и даже больше (с учетом болезней неизвестной природы, которые в значительной степени могут быть вызваны генетическими факторами). В качестве синонима термина «наследственные болезни» не следует также рассматривать термин «семейные болезни», т.к.семейные заболевания могут быть обусловлены не только наследственными факторами, но и условиями жизни, национальными либо профессиональными традициями семьи. В зависимости от соотношения роли наследственных и экзогенных факторов в этиологии и патогенезе различных заболеваний все болезни человека условно можно разделить на три группы. Первая группа— собственно наследственные болезни, т.е. болезни, при которых проявление патологической мутации как этиологического фактора практически не зависит от влияния окружающей среды, которая в этом случае определяет лишь степень выраженности симптомов болезни. К болезням первой группы относятся все хромосомные и генные наследственных болезней с полным проявлением, например болезнь Дауна, фенилкетонурия, гемофилия и др.

К болезням второй группы относят так называемые мультифакториальные болезни, в основе которых лежит взаимодействие

генетических и средовых факторов. К болезням этой группы относятся гипертоническая болезнь, атеросклероз, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, сахарный диабет, аллергические заболевания, многие пороки развития, определенные формы ожирения. Генетические факторы, представленные определенной полигенной системой, обусловливают генетическую предрасположенность, которая может быть реализована при воздействии неблагоприятных или вредных факторов окружающей среды (физического или умственного переутомления, нарушения режима и сбалансированности питания ит.п.). Для одних из них влияние окружающей среды имеет большее, для других— меньшее значение. К мультифакториальным болезням относят также состояния, при которых роль генетического фактора может играть один единственный мутантный ген, но проявляется это состояние также только при определенных условиях. Примером такого состояния может служить дефицит глюкозо-6-фосфат- дегидрогеназы. Болезни третьей группы связаны исключительно с воздействием неблагоприятных или вредных факторов окружающей среды, наследственность в их возникновении практически не играет никакой роли. К этой группе относят травмы, ожоги, острые инфекционные болезни. Однако генетические факторы могут оказывать определенное влияние на течение патологического процесса, т. е. на темпы выздоровления, переход острых процессов в хронические, развитие декомпенсации функций пораженных органов. Наследственные болезни обычно подразделяют на три основные группы: моногенные, полигенные (мультифакториальные, или болезни с наследственным предрасположением) и хромосомные. Клиническая классификация наследственных болезней построена по органному и системному принципам. Согласно этой классификации, выделяют наследственные болезни, нервной, эндокринной, дыхательной и сердечнососудистой систем, печени, желудочно-кишечного тракта, почек, системы крови, кожи, уха, носа, глаз и др. Такая классификация в значительной степени условна, т.к. большинство наследственных болезней. характеризуется вовлечением в патологический процесс нескольких органов или

системным поражением тканей. Моногенные болезни по типу наследования могут быть аутосомно-доминантными, аутосомно-рецессивными и сцепленными с полом; по фенотипическому проявлению— ферментопатиями (болезнями обмена веществ, в т.ч. болезнями, обусловленными нарушением репарации ДНК): болезнями, обусловленными молекулярной патологией структурных белков; иммунопатологией, в т.ч. болезнями, вызванными нарушениями в системе комплемента; нарушениями синтеза транспортных белков (в т.ч. белков крови) и пептидных гормонов; патологией свертывающей системы крови; дефектами механизма переноса веществ через клеточные мембраны. Среди моногенных болезней также выделяют группу синдромов с множественными врожденными пороками развития, при которых не уточнен первичный дефект мутантного гена. Моногенные болезни наследуются в полном соответствии с законами Менделя. Большинство известных наследственных болезней. обусловлено мутациями структурных генов, возможность этиологической роли мутаций генов-регуляторов при некоторых заболеваниях до сих пор доказана лишь косвенно. Аутосомно-доминантный тип наследования характерен для наследственных болезней, в основе которых лежит нарушение синтеза структурных белков или белков, выполняющих специфические функции (например, гемоглобина). При аутосомно-доминантном типе наследования действие мутантного гена проявляется практически всегда. Больные мальчики и девочки рождаются с одинаковой частотой. Вероятность развития болезни в потомстве составляет 50%. Вновь возникшая мутация в гамете одного из родителей может привести к спорадическому случаю доминантной патологии. По аутосомно-доминантному типу наследуются Марфана синдром, болезнь Олбрайта, дизостозы, отосклероз, пароксизмальная миоплегия, талассемия и др. При аутосомно-рецессивном типе наследования мутантный ген проявляется только в гомозиготном состоянии. Больные мальчики и девочки рождаются с одинаковой частотой. Вероятность рождения больного ребенка составляет 25%. Родители больных детей фенотипически могут быть здоровы, но являются гетерозиготными носителями мутантного гена. Аутосомно-рецессивный тип наследования более характерен для заболеваний, при которых нарушена функция одного или нескольких ферментов,— так называемый ферментопатий. Рецессивное наследование, сцепленное с Х-хромосомой, заключается в том, что действие мутантного гена проявляется только при XY-наборе половых хромосом, т.е. у мальчиков. Вероятность рождения больного мальчика у матери— носительницы мутантного гена— составляет 50%. Девочки практически здоровы, но половина из них является носительницами мутантного гена (так называемые кондукторами). Часто болезнь обнаруживается у сыновей сестер пробанда (человека, по отношению к которому составляется генеалогическое древо) или его двоюродных братьев по материнской линии. Больной отец не передает болезнь сыновьям. Этот тип наследования характерен для прогрессирующей мышечной дистрофии типа Дюшенна, гемофилии А и В, синдрома Леша— Найхана, болезни Гунтера, болезни Фабри, некоторых форм генетически обусловленной недостаточности глюкозо-6-фосфат— дегидрогеназы. Доминантное наследование, сцепленное с Х-хромосомой, заключается в том, что действие доминантного мутантного гена проявляется в любом наборе половых хромосом (XX, XY, XO и др.). Заболевание более тяжело протекает у мальчиков. Среди детей больного мужчины в случае такого типа наследования все сыновья здоровы, все дочери поражены. Больные женщины передают измененный ген половине сыновей и дочерей. Этот тип наследования прослеживается, например, при фосфат-диабете. Ферментопатии, относящиеся к моногенным наследственным болезням по фенотипическому проявлению, составляют наиболее обширную и лучше всего изученную группу наследственных болезней. Первичный дефект фермента расшифрован более чем для 200ферментопатии. Возможны следующие причины ферментопатии:

а) фермент не синтезируется совсем;

б) в молекуле фермента нарушена последовательность аминокислот, т.е. изменена его первичная структура;

в) отсутствует или неправильно синтезируется кофермент соответствующего фермента;

г) активность фермента изменена в связи с аномалиями в других ферментных системах;

д) блокада фермента обусловлена генетически детерминированным синтезом веществ, вызывающих инактивацию этого фермента. Мутация гена может повлечь за собой нарушение синтеза белков, выполняющих пластические (структурные) функции. Нарушение синтеза структурных белков— вероятная причина таких заболеваний, как остеодисплазии и остеогенез несовершенный. Есть данные об определенной роли этих нарушений в патогенезе наследственных нефритоподобных заболеваний— синдрома Альпорта и семейной гематурии. Дисплазия ткани в результате аномалий в структуре белков может наблюдаться не только в почках, но и в любых других органах. Патология структурных белков характерна для большинства наследственных болезней, наследуемых по аутосомно-доминантному типу. Мутация гена может привести к развитию болезней, вызванных иммунодефицитными состояниям. Наиболее тяжело протекает агаммаглобулинемия, особенно в сочетании с аплазией вилочковой железы. Причиной появления гемоглобина с аномальной структурой при серповидно-клеточной анемии является замена в его молекуле остатка глутаминовой кислоты на остаток валина. Подобная замена является результатом генной мутации. Это открытие послужило началом интенсивного изучения большой группы наследственной болезни, названных гемоглобинопатиями. Известен ряд мутантных генов, контролирующих синтез факторов свертывания крови. Генетически детерминированные нарушения синтеза антигемофилического глобулина (фактор VIII) приводят к развитию гемофилииА. При нарушении синтеза тромбопластического компонента (фактор IX) развивается гемофилияВ. Недостаток предшественника тромбопластина лежит в основе патогенеза гемофилии С. Генные мутации могут быть причиной нарушения механизма транспорта различных соединений через клеточные мембраны. Наиболее изучены наследственная патология транспорта аминокислот в кишечнике и почках, синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы, отмечены генетически обусловленные нарушения нормального функционирования так называемый K^+. Na^+-ионного насоса (АТФ-азы) клетки. Известны заболевания, причиной которых служит дефект механизмов, ответственных за поддержание нормального градиента концентраций ионов K^+ и Mg^{2+} по обе стороны клеточной мембраны, что клинически проявляется периодическими приступами тетании. Примером заболевания, вызванного генетически обусловленным дефектом механизма транспорта аминокислот через клеточные мембраны, является цистинурия, клиническим выражением которой является нефролитиаз и симптомы пиелонефрита. Классическая цистинурия обусловлена нарушением переноса ряда диаминокарбоновых кислот (аргинина, лизина) и цистина через клеточные мембраны, как в кишечнике, так и в почках. Патология реабсорбции глюкозы в почечных канальцах— почечная глюкозурия— связана с нарушением функции мембранных белков-переносчиков или с дефектами в системе обеспечения энергией процессов активного транспорта глюкозы; наследуется по аутосомно-доминантному типу. Нарушение реабсорбции бикарбонатов в проксимальных отделах почечных канальцев или нарушение секреции водородных ионов клетками почечного эпителия дистальных отделов почечных канальцев лежит в основе развития двух типов почечного канальцевого ацидоза.

Полигенные (мультифакториальные) наследственные болезни, или болезни с наследственным предрасположением, обусловлены взаимодействием нескольких (или многих) генов в полигенных системах и факторов окружающей среды. Патогенез болезней с наследственным предрасположением, несмотря на их распространенность, изучен недостаточно.Большое значение имеет поиск фенотипических маркеров наследственной

предрасположенности к определенному заболеванию, например, аллергический диатез может быть диагностирован на основании повышенного содержания в крови иммуноглобулинаЕ и повышенной экскреции с мочой минорных метаболитов триптофана. Определены биохимические маркеры наследственной предрасположенности к сахарному диабету (повышенная толерантность к глюкозе, содержание в крови иммунореактивного инсулина), конституционально-экзогенному ожирению, гипертонической болезни (гиперлипопротеинемия). Достигнуты успехи в изучении взаимосвязи между группами крови АВО, антигенами системы гистосовместимости HLA и возможностью развития некоторых болезней. Установлено, что для лиц с тканевым гаплотипомHLA B8 высок риск заболевания хроническим гепатитом, целиакией и миастенией; для лиц с гаплотипомHLA A2— хроническим гломерулонефритом, лейкозом; для лиц с гаплотипомHLA DW4— ревматоидным артритом, для лиц с гаплотипомHLA A1— атопической аллергией. Корреляция с системой HLA обнаружена примерно для 90заболеваний человека, многие из которых характеризуются нарушениями системы иммунитета. Болезни с наследственным предрасположением также имеют особенности распространения в разных странах. Так, по данным Шандса (A.R.Shands), частота расщепления губы и нёба в Англии составляет 1:515, в Японии— 1:333, а врожденный вывих бедра в Японии наблюдается в 10раз чаще, чем в Англии. Хромосомные болезни подразделяют на аномалии, обусловленные изменениями количества хромосом (полиплоидии, анеуплоидии) или структурными перестройками хромосом— делециями, инверсиями, транслокациями, дупликациями. Хромосомные мутации, возникшие в зародышевых клетках (гаметах), проявляются в так называемых полных формах. Нерасхождение хромосом и структурные изменения, появившиеся на ранних стадиях дробления зиготы, ведут к развитию мозаицизма. Вероятность появления хромосомных аберраций резко увеличивается в гаметах женщин старше 35лет.

Диагноз ряда наследственных болезней не представляет существенных затруднений и основывается на данных, полученных в результате общего клинического обследования (например, диагноз болезни Дауна, гемофилии, гаргоилизма, адреногенитального синдрома). Однако в большинстве случаев при диагностике наследственных болезней возникают серьезные затруднения в связи с тем, что многие из этих болезней по клиническим проявлениям очень сходны с приобретенными болезнями— так называемые фенокопиями наследственных болезней. Известно также существование ряда фенотипически сходных, но гетерогенных в генетическом отношении болезней (например, синдром Марфана и гомоцистинурия, галактоземия и синдром Лоу, фосфат-диабет и почечный канальцевый ацидоз). Все случаи атипично протекающих или хронических заболеваний требуют клинико-генетического анализа. На наследственную болезнь может указывать наличие специфических клинических признаков. Среди них особое диагностическое значение могут иметь признаки дисплазии— эпикант, гипертелоризм, седловидный нос, особенности строения лица («птичье», «кукольное», олигомимичное лицо и др.), черепа (долихоцефалия, брахицефалия, плагиоцефалия, «ягодичная» форма черепа и др.), глаз, зубов, конечностей и др. При подозрении на наследственных болезни генетическое обследование больного начинают с получения подробных клинико-генеалогических данных на основании результатов его опроса о состоянии здоровья ближайших и отдаленных родственников, а также специального обследования членов семьи, что позволяет составить медицинскую родословную больного и определить характер наследования патологии. Вспомогательное, а в ряде случаев решающее диагностическое значение имеют данные, полученные с помощью различных параклинических методов, в т.ч. биохимических, и цитогенетических и молекулярно-генетических исследований. Разработаны биохимические методы диагностики нарушений обмена веществ, основанные на применении хроматографии, электрофореза, ультрацентрифугирования ит.д. Для диагностики заболеваний, вызванных недостаточностью ферментов, применяют методы определения активности этих

ферментов в плазме и клетках крови, в материале, полученном при биопсии органов. Биохимические исследования проводят также на клетках, выращенных в культуре, что позволяет обнаружить ряд болезней, обусловленных нарушением обмена липидов, гликозаминогликанов (мукополисахаридов), углеводов, аминокислот, нуклеиновых кислот,— всего более 100заболеваний. Наиболее разработанными являются методы диагностики болезни Тея— Сакса, синдрома Леша— Найхана, некоторых мукополисахаридов. Проведение биохимических исследований при наследственных болезнях обмена в ряде случаев требует применения нагрузочных проб соединениями, метаболизм которых, как предполагают, нарушен. Однако сложные аналитические методы не могут быть использованы для массовых обследований. В связи с этим при массовых осмотрах проводят двухэтапное обследование с применением на начальном этапе простых полуколичественных методов и (при положительных результатах обследования на первом этапе)— более сложных аналитических методов, выполнение которых возможно лишь в специальных центрах. Эти программы получили название просеивающих, или скрининг-программ. Внедрение методов автоматического биохимического анализа облегчает проведение массового обследования детей на наследственные болезни Массовые обследования детских контингентов (особенно контингентов новорожденных) позволяют выявлять наследственные нарушения обмена в доклинической стадии, когда диетотерапия и соответствующее медикаментозное лечение способны полностью предупредить развитие тяжелой инвалидности. Разработка новых методов культивирования клеток, биохимические и цитогенетическое исследования сделали возможной пренатальную диагностику многих наследственных болезней, в т.ч. всех хромосомных болезней и болезней, сцепленных с Х-хромосомой, а также целый ряд генетически обусловленных нарушений обмена веществ. Результаты подобных исследований могут служить показанием для прерывания беременности или начала лечения аномалий обмена еще во внутриутробном периоде. Пренатальная диагностика наследственных болезней показана в тех случаях, когда у одного из родителей обнаруживается структурная перестройка хромосом (транслокация, инверсия), когда возраст беременных женщин превышает 35лет и когда в семье прослеживаются доминантно наследуемые заболевания или существует высокий риск возникновения рецессивных наследственных болезней— аутосомных или сцепленных с Х-хромосомой. Для антенатальной диагностики используют также рентгенографию и ультразвуковое исследование плода. Лечение и профилактика наследственных болезней. В большинстве случаев наследственных болезней проводится симптоматическое лечение, направленное на коррекцию отдельных проявлений. Одним из наиболее распространенных методов патогенетического лечения наследственных болезней обмена является диетотерапия. Проведение диетотерапии требует строгого соблюдения ряда условий: точного диагноза аномалии обмена, исключающего ошибки, связанные с существованием фенотипически сходных синдромов; максимальной адаптации диеты к потребностям растущего организма; тщательного клинического и биохимического контроля. Наиболее полно изучены возможности диетической коррекции обмена фенилаланина при фенилкетонурии. Для диетической коррекции галактоземии созданы специальные препараты. Препараты типа энпита с успехом применяют при лечении других Н.б. (синдрома Марфана, синдрома Лоренса— Муна— Бидля). Предложены также специальные диеты для лечения гистидинемии, гомоцистинурии, кетоацидурии и др. Продолжается поиск методов лечения больных с наследственными ферментопатиями. Заместительная терапия, при ферментопатиях, в основе которых лежит недостаточность ферментов или их проферментов, участвующих в процессах расщепления и всасывания (муковисцидозе, недостаточности дисахаридаз, трипсиногена и др.), заключается в приеме желудочного сока, препаратов пепсина, трипсина, панкреатина; проходит клинические испытания использование лактазы, дрожжевой сахаразы, гамма-амилазы при нарушениях всасывания лактозы, сахарозы и крахмала. Заместительная терапия препаратами гамма-

глобулина, обогащенными антителами или иммуноглобулинами других классов, проводится при лечении наследственных иммунопатологий, связанных с дефицитом иммуноглобулинов. Для лечения наследственных эндокринных заболеваний вводят кортикостероиды (например, при адреногенитальном синдроме), препараты гормонов щитовидной железы (при гипотиреозе), инсулин (при сахарном диабете) и т.п.

Основным препятствием при лечении наследственных ферментопатий методом введения недостающих ферментов, т.е. методом заместительной ферментотерапии, являются иммунные реакции на введение чужеродного белка. Новые возможности в этом направлении открывает использование искусственно созданных липидных частиц— липосом. Клетки тканей захватывают липосомы, под действием клеточных липаз оболочка липосомы разрушается и фермент получает возможность проявить свое действие внутри клетки. В качестве оболочки для вводимого с терапевтической целью фермента используют также тени эритроцитов больного, капсулы из нейлона. Новым направлением в лечении наследственных болезней является разработка методов индуцирования синтеза ферментов с помощью химических препаратов и гормонов. Так, установлен наследственных болезней но, например, что барбитураты индуцируют синтез глюкуронилтрансферазы— фермента, необходимого для образования глюкуронидов билирубина (так называемого прямого билирубина), стероидных гормонов и ряда других соединений. Отмечено значительное повышение активности глюкуронилтрансферазы под влиянием фенобарбитала у больных с синдромом Криглера— Найяра, который характеризуется резкой гипербилирубинемией в связи с генетически обусловленной недостаточностью этого фермента. Глюкокортиконды активизируют синтез глюкозо-6-фосфат— дегидрогеназы и могут использоваться при лечении гликогеноза I типа (болезни Гирке) с целью предупреждения гипогликемических состояний и снижения интенсивности накопления гликогена в тканях. Установлено индуцирующее влияние кортикостероидов на синтез и созревание ферментных систем кишечника, в частности дисахаридаз. Эстрогенные гормоны обусловливают увеличение концентрации церулоплазмина в крови, поэтому их используют при лечении гепатоцеребральной дистрофии. Индуцировать синтез ферментов могут и витамины, причем это особенно заметно при так называемой витаминозависимых состояниях, которые характеризуются развитием гипо - или авитаминоза не в связи с ограниченным поступлением витаминов в организм, а в результате нарушения синтеза специфических транспортных белков или апоферментов. Хорошо известна эффективность высоких доз витамина B_6 (от 100мг и выше в сутки) при так называемых пиридоксинзависимых состояниях и заболеваниях (цистатионинурии, гомоцистинурин, семейной гипохромной анемии, синдроме Клаппа— Комроуэра, болезни Хартнупа, некоторых формах бронхиальной астмы). Высокие дозы витамина D (до 50000— 200000МЕ в сутки) оказались эффективными при наследственных рахитоподобных заболеваниях (фосфат-диабете, синдроме де Тони— Дебре— Фанкони, почечном канальцевом ацидозе). ВитаминС в дозах до 1000мг в сутки применяют при лечении алкаптонурии. Высокие дозы витаминаА назначают больным с синдромами Гурлер и Гунтера (мукополисахаридозы). Отмечено улучшение состояния больных мукополисахаридозами под влиянием преднизодона.

Успехи пластической и восстановительной хирургии определили высокую эффективность хирургического лечения наследственных и врожденных пороков развития. В практику лечения наследственных болезней внедряются методы трансплантации, что позволит не только заменить органу, подвергшиеся необратимым изменениям, но и осуществлять пересадки с целью восстановления синтеза белков и ферментов, отсутствующих у больных. Большой интерес может представить трансплантация иммунокомпетентных органов (вилочковой железы, костного мозга) при лечении разных форм наследственных иммунопатологий. Одним из методов лечения наследственных болезней является назначение препаратов, связывающих токсические продукты, образующиеся в результате

блокирования определенных биохимических реакций. Так, для лечения гепатоцеребральной дистрофии (болезни Вильсона— Коновалова) применяют препараты, образующие растворимые комплексные соединения с медью (унитиол, пеницилламин). Комплексоны, специфически связывающие железо, находят применение при лечении гемохроматоза, а комплексоны, образующие растворимые комплексные соединения кальция,— при лечении наследственных тубулопатий с нефролитиазом. При лечении гиперлипопротеинемий применяют холестирамин, который связывает холестерин в кишечнике и препятствует его реабсорбции.

Моногенные заболевания обусловлены мутациями или отсутствием отдельного гена. Мутации могут захватывать один или оба аллеля. Клинические проявления возникают в результате отсутствия генетической информации или реализации дефектной. Моногенные заболевания исследуются в полном соответствии с законами Менделя (аутосомное или сцепленное с Х-хромосомой). Известно около 5000 моногенных заболеваний, более половины наследуется по аутосомно-доминантному типу.

К этой группе заболеваний относятся:

— неврофиброматоз (болезнь Реклингхаузена), при котором наиболее тяжело поражается нервная система;

— миотоническая дистрофия с миотонией, мышечной слабостью, катарактой, сердечной аритмией, нарушенной толерантностью к глюкозе, умственной отсталостью;

— синдром Марфана — наследственная болезнь соединительной ткани. Наиболее специфическими признаками являются нарушения скелета, вывих хрусталика, сердечнососудистые изменения, эктазия твердой мозговой оболочки;

— синдром Элерса - Данло — врожденная гиперрастяжимость соединительной ткани в связи с нарушением синтеза коллагена, обусловленным мутациями в разных коллагеновых генах;

— фенилкетонурия, связанная с недостаточностью печеночного фермента фенилаланингидроксилазы, локус которой расположен в длинном плече хромосомы 12. Дети с фенилкетонурией рождаются здоровыми, но в первые, же недели после рождения в связи с поступлением фенилаланина в организм с молоком матери развиваются клинические проявления заболевания: повышенная возбудимость, гиперрефлексия, повышенный тонус мышц, судорожные эпилептиформные припадки; от ребенка исходит «мышиный» запах. Позже развиваются умственная отсталость, микроцефалия;

— муковисцидоз (кистозный фиброз), в основе которого лежит нарушение транспорта ионов хлора и натрия через клеточные мембраны (ген муковисцидоза локализован в хромосоме 7), что приводит к избыточному выведению хлоридов. Отмечается гиперсекреция густой слизи в клетках эндокринной части поджелудочной железы, эпителии бронхов, слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта;

— адреногенитальный синдром (врожденная гиперплазия коры надпочечников) относится к группе наследственных нарушений синтеза стероидных гормонов. Наиболее распространенная форма врожденной гиперплазии коры надпочечников — дефицит 21-гидроксилазы, ген локализован в коротком плече хромосомы 6;

— миопатия Дюшенна, вызванная мутацией в гене, ответственном за синтез белка дистрофина (ген расположен в локусе Х^21). Заболевание проявляется прогрессирующей мышечной слабостью, дистрофией и некрозом отдельных мышечных волокон;

— гемофилия А — заболевание, сцепленное с Х-хромосомой, ген расположен в локусе Х28, мутация гена обусловливает дефицит фактора VIII. Клинические проявления состоят в нарушении гемостаза, увеличении времени свертывания.

Полигенные болезни обусловлены взаимодействием определенных комбинаций аллелей разных локусов и экзогенных факторов. Заболевания контролируются сразу несколькими генами, не подчиняются законам Менделя и не соответствуют классическим типам аутосомно-доминантного, аутосомно-рецессивного наследования и наследования, сцепленного с Х-хромосомой. Проявление признака во многом зависит от экзогенных факторов. Генетический риск полигенных болезней в большой степени зависит от семейной предрасположенности и от тяжести заболевания у родителей. Генетический риск полигенных болезней рассчитывают с помощью таблиц эмпирического риска. Определить прогноз нередко сложно.

Синдром Марфана - наследственная доминантная болезнь соединительной ткани. Клиническая идентификация синдрома была сделана В. Марфаном в 1886 году. Причиной синдрома Марфана являются мутации в гене фибриллина, ведущие к нарушению его синтеза. Обнаружение этих генных нарушений дает возможность проводить молекулярно-генетическую диагностику, включая пренатальную. Симптоматика синдрома Марфана разнообразна с многосистемностью поражений. Клинический полиморфизм по тяжести течения выражен значительно: от легких форм, трудно отличимых от нормы, до инвалидизирующего течения. Наиболее специфическими для синдрома Марфана являются нарушения скелета, вывих хрусталика, изменения в сердечнососудистой системе, эктазия твердой мозговой оболочки.

Фенилкетонурия - аутосомно-рецессивная болезнь аминокислотного обмена. Клинически фенилкетонурия выделена в самостоятельную форму в 1934 г. А. Фелингом. Патологические проявления связаны с недостаточностью печеночного фермента фенилаланингидроксилазы. Недостаточность фермента ведет к нарушению процесса гидроксилирования фенилаланина в тирозин. Следствия этого - накопление фенилаланина в крови в больших концентрациях (фенилаланинемия), образование избыточного количества фенилпировиноградной, фенилуксусной и фенилмолочной кислот и нарушение формирования миелиновой оболочки вокруг аксона в ЦНС. Кроме того, высокая концентрация фенилаланина оказывает ингибирующее влияние на ряд ферментных систем, участвующих в метаболизме других аминокислот. Дети с фенилкетонурией рождаются здоровыми, но в первые месяцы жизни в связи с поступлением фенилаланина в организм с молоком матери развиваются клинические проявления: повышенная возбудимость, гиперрефлексия, повышенный тонус мышц, тремор, судорожные эпилептиформные припадки, характерный "мышиный" запах. Позже развиваются умственная отсталость, микроцефалия. Поскольку нарушение обмена фенилаланина ведет к снижению уровня тирозина, одно из проявлений заболевания - снижение уровня или прекращение образования меланина, поэтому у больных отмечается уменьшенная пигментация кожных покровов, волос, радужной оболочки глаз. Течение болезни прогредиентное. При отсутствии лечения умственная отсталость может достигать тяжелой степени. Диагноз ставится на основании клинической картины и биохимического исследования мочи (обнаружение фенилпировиноградной кислоты) и крови (гиперфенилаланинемия). Ранняя диагностика фенилкетонурии и профилактическое лечение (диета) предупреждают развитие клинической картины болезни. Генетика фенилкетонурии хорошо изучена. Уже через год после клинического описания болезни Л. Пенроуз доказал аутосомно-рецессивный характер наследования. Ген фенилкетонурии (фенилаланингидроксилазы) расположен в длинном плече двенадцатой хромосомы. Для большинства семей возможны молекулярно-генетическая пренатальная диагностика и выявление гетерозигот. Популяционная генетика фенилкетонурии, как и большинства

аутосомно-рецессивных болезней сложная. Частота заболевания в европейских странах в среднем составляет 1:10000 новорожденных, а частота гетерозигот 1:100.

Синдром Дауна. Синдром Дауна, трисомия по 21-й хромосоме - самая частая и наиболее хорошо изученная хромосомная болезнь. Частота рождения детей с синдромом Дауна составляет примерно 1:750 и не имеет какой-либо временной, этнической или географической разницы и родителей одинакового возраста. С возрастом (в большей степени матери и в меньшей мере отца) вероятность рождения ребенка с данной патологией существенно возрастает, и в возрасте 45 лет составляет около 3 %. Цитогенетические варианты синдрома Дауна разнообразны. Основную долю составляют случаи полной трисомии 21 как следствие нерасхождения хромосом в мейозе. Наряду с этим известны случаи регулярной трисомии, связанной с транслокацией 21-й хромосомы на другую - 21, 22, 13, 14 или 15-ю хромосому. Почти 50 % транслокационных форм наследуется от родителей носителей и 50 % - вновь возникшие мутации. Соотношение мальчиков и девочек среди новорожденных с синдромом Дауна составляет 1:1. Клиническая картина синдрома Дауна разнообразна: врожденные пороки развития, нарушения постнатального развития нервной системы, иммунодефициты и другие отклонения. Многие симптомы заметны уже при рождении ребенка и дальнейшем проявляются еще более отчетливо. Из черепно-лицевых дизморфий отмечается монголоидный разрез глаз, круглое уплощенное лицо, плоская спинка носа, крупный язык, брахицефалия, деформированные ушные раковины. Так же характерны мышечная гипотония и разболтанность суставов. Часто диагностируются врожденный порок сердца, клинодактилия. Встречаются изменения дерматоглифики в виде четырехпальцевой, или "обезьяньей", складки на ладони, две кожные складки вместо трех на мизинце. Характерен низкий рост (на 20 см ниже среднего). Диагноз синдрома Дауна ставится на основании клинически на основании сочетания ряда симптомов. Наиболее важные из которых: уплощение профиля лица (90 %), отсутствие сосательного рефлекса (85 %), избыток кожи на шее (80 %), монголоидный разрез глаз (80 %), мышечная гипотония (80 %), разболтанность суставов (80 %), диспластический таз (70 %), деформированные ушные раковины (40 %), клинодактилия мизинца (60 %), четырехпальцевая сгибательная складка (поперечная линия) на ладони (40 %). Большое значение для диагностики имеет задержка умственного и физического развития ребенка. Задержка умственного развития может достигать степени имбицильности, а коэффициент умственного развития у разных детей широко варьируется (IQ от 25 до 75). Больные с синдромом Дауна часто болеют пневмониями, тяжело переносят детские инфекции. У них отмечается недостаток массы тела. Врожденные пороки внутренних органов и недостаточность иммунной системы часто приводят к летальному исходу в первые 5 лет жизни. Дифференциальная диагностика проводится с другими формами хромосомных аномалий и врожденным гипотиреозом. Цитогенетическое исследование показано и при подозрении на синдром Дауна и при клинически установленном диагнозе. В последнем случае это необходимо для прогноза здоровья будущих детей у родителей ребенка и их родственников. Лечебная помощь детям с синдромом Дауна многопланова и неспецифична. Врожденные пороки сердца устраняют оперативно. Постоянно проводится общеукрепляющая терапия, защита от действия вредных факторов внешней среды. Многие больные с трисомией 21 способны вести самостоятельную жизнь, овладевают несложными профессиями, создают семью.

Синдром Патау - трисомия по 13-й хромосоме, выделен в самостоятельную нозологическую форму в 1960 г. в результате генетического исследования у детей с врожденными пороками развития. Обнаружены простые и транслокационные формы трисомии 13, однако клинически и патологоанатомически они неразличимы. Частота синдрома Патау среди новорожденных составляет 1:6000. Соотношение полов при данной патологии близко 1:1. Частое осложнение при вынашивании плода с синдромом Патау - многоводие (50 %). Для заболевания характерны множественные, тяжелые пороки

развития головного мозга, мозговой и лицевой частей черепа, внутренних органов. Окружность черепа обычно уменьшена, лоб скошенный, низкий; глазные щели узкие, переносье запавшее, ушные раковины низко расположены и деформированы (80 %). Типичный признак - расщелина верхней губы и неба (70 %). Всегда обнаруживаются пороки внутренних органов в разных комбинациях: пороки сердца (80 %), незавершенный поворот кишечника (40 %), кисты почек (42 %), аномалии внутренних половых органов (73 %), дефекты поджелудочной железы (43 %). Часто наблюдается полидактилия кистей (50 %) и их флексорное положение(44 %). Дети с синдромом Патау практически всегда имеют глубокую идиотию. Клиническая диагностика основывается на сочетании характерных пороков развития. Однако решающий фактор в диагностике - исследование хромосом. Цитогенетическое исследование показано во всех случаях, в том числе у умерших больных, с целью составления прогноза для будущих детей в семье. Лечебные мероприятия неспецифичны: общеукрепляющее лечение, тщательный уход, профилактика простудных и инфекционных болезней. В связи с тяжелыми врожденными пороками развития большинство детей с синдромом Патау умирают в первые недели или месяцы жизни, но некоторые больные живут до нескольких лет.

Синдром Клайнфельтера относится к группе полисомий по половым хромосомам. Заболевание включает в себя случаи полисомии, при которых имеется не менее двух X-хромосом и не менее одной Y-хромосомы. Наиболее часто (примерно 1:600) встречается синдром Клайнфельтера с набором 47,XXY.Этот синдром является и наиболее типичным клинически. Варианты полисомии с большим числом X - и Y-хромосом (XXXY,XYY,XXXXY,XXYY) встречаются редко. Присутствие Y-хромосомы определяет формирование мужского пола. До периода полового созревания мальчики развиваются почти нормально. Вызываемый добавочной X-хромосомой генетический дисбаланс проявляется клинически в период полового созревания в виде недоразвития семенников и вторичных мужских половых признаков. Мужчины с синдромом Клайнфельтера обычно имеют высокий рост, астеническое или евнухоидное телосложение, слабое оволосение лица, подмышечных впадин и лобка. Выявляется умственная отсталость легкой и средней степени, а в четверти случаев гинекомастия. Больные бесплодны (азооспермия, олигоспермия).

Синдром Шерешевского-Тернера - единственная форма моносомии у живорожденных. Цитогенетика синдрома разнообразна. Более половины всех больных данным синдромом имеют простую полную моносомию по X-хромосоме (45,X). В остальных случаях наблюдаются мозаичные формы и более редкие формы со структурными аномалиями X-хромосом (делеция, транслокация и другие аномалии). Клинически синдром Шерешевского-Тернера проявляется следующими признаками. Со стороны половой системы отмечается либо полное отсутствие гонад (агенезия), либо гипоплазия матки и маточных труб, первичная аменорея, недостаток эстрогенов, половой инфантилизм. Встречаются различные пороки сердечно-сосудистой системы и почек. Снижения интеллекта не отмечается, однако больные обнаруживают эмоциональную неустойчивость и инфантилизм психических процессов. Внешний вид больных своеобразен. Отмечаются характерные симптомы: короткая шея с избытком кожи и крыловидными складками; в подростковом возрасте выявляется отставание в росте и развитии вторичных половых признаков; для взрослых характерны нарушения скелета, черепно-лицевые дизморфии, вальгусная девиация коленных и локтевых суставов, низкое расположение ушных раковин, диспропорции тела (укорочение ног, относительно широкий плечевой пояс, узкий таз). Рост взрослых больных на 20-30 см ниже среднего. Лечение больных с синдромом Шерешевского-Тернера комплексное и включает в себя реконструктивную и пластическую хирургию, гормональную терапию (эстрогены, гормон роста), психотерапию.

Синдром кошачьего крика - частичная моносомия по короткому плечу 5-й хромосомы (5p-). Синдром обусловлен делецией короткого плеча 5-й хромосомы. У детей с этой хромосомной аномалией отмечается необычный плач, напоминающий требовательное кошачье мяуканье или крик. Частота синдрома достаточно велика для делеционных синдромов - 1:45000. Цитогенетически в большинстве случаев выявляется делеция с утратой от трети до половины короткого плеча 5-й хромосомы, реже наблюдается полная утрата короткого плеча. Для развития клинической картины синдрома имеет значение не величина утраченного участка, а конкретный незначительный фрагмент хромосомы. Клиническая картина синдрома довольно сильно варьируется у отдельных больных по сочетанию врожденных пороков развития органов. Наиболее характерный признак - "кошачий крик" - обусловлен изменением гортани. У большинства больных имеются те или иные изменения мозгового черепа и лица: лунообразное лицо, микроцефалия, микрогения, антимонголоидный разрез глаз, высокое небо, плоская спинка носа, деформация ушных раковин. Кроме того, встречаются врожденные пороки сердца, костно-мышечной системы и внутренних органов. Выраженность клинической симптоматики меняется с возрастом. "Кошачий крик", мышечная гипотония, лунообразность лица с возрастом исчезают, а микроцефалия выявляется более отчетливо, прогрессирует психомоторное недоразвитие, косоглазие. Продолжительность жизни больных зависит от выраженности клинической картины в целом, тяжести врожденных пороков внутренних органов (прежде всего сердца), уровня оказываемой медицинской помощи и повседневной жизни. Большинство больных умирает в первое десятилетие жизни. Во всех случаях больным и их родителям показано цитогенетическое обследование.

3 Общие принципы лечения наследственных заболеваний. Общие подходы к лечению наследственных болезней сходны с подходами к лечению болезней любой другой этиологии. При лечении наследственной патологии полностью сохраняется принцип индивидуализированного лечения (лечить не болезнь, а болезнь у конкретного человека). Этот принцип особенно важен, поскольку наследственные болезни обладают гетерогенностью и с одной и той же клинической картиной могут протекать разные наследственные заболевания с разным патогенезом. В зависимости от генотипа, условий пре- и постнатального онтогенеза проявления мутаций у конкретного индивида могут модифицироваться. В лечении наследственных болезней и болезней с наследственной предрасположенностью выделяют следующие направления: симптоматическое, патогенетическое, этиотропное. В основном применяются патогенетические и симптоматические методы, которые нередко задерживают течение болезни, а иногда вызывают обратное развитие симптомов. Комплексная терапия наследственных болезней включает и хирургические методы. Такие врожденные уродства и дефекты, как расщепление верхней губы, мягкого и твердого неба, вывих бедра, пилоростеноз, дивертикул пищевода, полидактилия и другие можно устранить операционно (реконструктивная хирургия). Иногда хирургические методы дополняют другие методы лечения (удаление гинекомастии при синдроме Клайнфельтера). Трансплантация органов и тканей как метод лечения наследственных болезней все больше входит в практику. Аллотрансплантация может рассматриваться как передача нормальной генетической информации пациенту с нарушенным обменом веществ. Таким образом, трансплантацию можно рассматривать как метод генной терапии (подробнее метод генной терапии рассмотрен ниже). Такой подход предполагает пересадку клеток, тканей и органов, имеющих нормальную ДНК, для продукции активных ферментов или других продуктов гена у реципиента. Аллотрансплантация выполняется при разных наследственных болезнях и позволяет непрерывно восполнять недостаток ферментов, гормонов или предохранять орган от функциональных нарушений, обусловленных мутацией структурного гена. Примером может служить трансплантация надпочечников при адренокортикальной недостаточности, пересадка сердца при первичной кардиомиопатии.

Огромные возможности хирургического лечения наследственных болезней, используются еще не в полной мере. В этом плане весьма перспективны микрохирургия и эндоскопическая хирургия.

Симптоматическое лечение применяется практически при всех наследственных болезнях, даже тогда, когда врач располагает методами патогенетической терапии. Для многих форм наследственной патологии симптоматическое лечение - единственно возможное. Лекарственная симптоматическая терапия - наиболее часто используемый метод. Например, симптоматическая терапия миопатии включает в себя - витамины С, В, антихолинэстеразные препараты, АТФ, аминокислоты, анаболические гормоны и другие средства, способствующие улучшению метаболизма в мышцах. Успехи этого раздела терапии связаны с прогрессом фармакологии, обеспечивающим все более широкий выбор лекарств. Вместе с тем расшифровка патогенеза каждой болезни позволяет понять причину возникновения симптома, а на этой основе становиться возможной более тонкая лекарственная коррекция. Симптоматическое лечение включает в себя не только терапию лекарственными средствами. Многие физические методы лечения (климатотерапия, бальнеолечение, разные виды электротерапии, теплолечение) применяются при наследственных болезнях нервной системы, обмена веществ, заболеваниях скелета. У больных после курсов такой терапии улучшается самочувствие, увеличивается продолжительность жизни. Практически при всех наследственных болезнях показано физиотерапевтическое лечение. Например, лекарственная терапия муковисцидозе постоянно дополняется многообразными физиотерапевтическими процедурами (ингаляции, массаж и другие). К симптоматическому можно отнести рентгенорадиологическое лечение при наследственно обусловленных опухолях. Симптоматическое лечение (особенно лекарственное и диетическое) широко применяется и будет использоваться в будущем наряду с самым совершенным патогенетическим и этиотропным лечением наследственных болезней.

Значение наследственной предрасположенности. Болезни с наследственной предрасположенностью - большая нозологически разнообразная группа заболеваний, развитие которых обусловлено взаимодействием определенных наследственных факторов (мутации, сочетания генов) и факторов среды. В основе наследственной предрасположенности лежит широкий полиморфизм человеческой популяции по ферментам, структурным и транспортным белкам, антигенам, обеспечивающий генетическую уникальность каждого человека. Это генетическое разнообразие выражается не только в физических отличиях, но и в реакциях организма на патологические факторы окружающей среды. Болезни с наследственной предрасположенностью возникают у лиц с соответствующим "предрасполагающим" генотипом при провоцирующем действии факторов среды. Наследственная предрасположенность к болезни может иметь моногенную и полигенную основу. Генетическая основа моногенно обусловленных форм наследственной предрасположенности составляют мутации отдельных генов. Но для патологического проявления этих мутаций обязательно необходимо действие внешнесредового фактора (или нескольких факторов), который обычно можно точно идентифицировать. Учитывая важную роль среды в проявлении таких заболеваний, их рассматривают как патологические реакции на различные внешние воздействия, в основе которых лежит наследственная недостаточность некоторых ферментов (цитохром Р450, холинэстераза сыворотки, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, лактаза, ингибиторы протеаз). Например, у человека описана мутация, обусловливающая патологическую реакцию на загрязнение атмосферы, которая проявляется в раннем развитии эмфиземы легких (в возрасте 30-40 лет). Нежелательные реакции у генетически предрасположенных индивидов могут вызывать определенные пищевые продукты. Известна непереносимость молочного сахара - лактозы. У лиц с этим дефектом после употребления молока возникает ощущение

дискомфорта в кишечнике и понос. Суть дефекта сводится к отсутствию выработки лактазы в кишечнике, в результате чего не расщепляется лактоза, что создает условия для размножения гнилостной микрофлоры. Мутантные формы гена лактазы широко распространены у восточных народов, среди американских индейцев и афроамериканцев. Некоторые дети страдают целиакией - синдромом нарушения полостного пищеварения в связи с непереносимостью глютена (белок пшеницы и других злаков). Дети начинают тяжело болеть, как только начинается прикорм манной кашей. Без продуктов из пшеницы такие дети развиваются нормально. Моногенные формы наследственной предрасположенности наследуются, как правило, по аутосомно-рецессивному или по Х-сцепленному рецессивному типу.

Полигенная наследственная предрасположенность определяется сочетанием аллелей нескольких генов. Именно их комбинация предрасполагает к болезням. Свой патологический потенциал они проявляют вместе с комплексом нескольких внешнесредовых факторов. Это мультифакториальные заболевания. Соотношение генетических и средовых факторов различно не только для данной болезни, но и для каждого больного. Болезни с наследственной предрасположенностью можно разделить на три группы: врожденные пороки развития (гидроцефалия, расщелина губы и неба, вывих бедра, спинномозговая грыжа); психические и нервные болезни (шизофрения, эпилепсия, рассеянный склероз) и соматические болезни среднего возраста (псориаз, бронхиальная астма, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца). Для проявления болезней с наследственной предрасположенностью необходимо конкретное сочетание наследственных и внешних факторов. Чем больше будут выражены наследственная предрасположенность и больше вредных воздействий среды, тем выше вероятность заболевания и тяжесть течения. При слабой наследственной предрасположенности и невыраженных неблагоприятных факторах организм успешно поддерживает гомеостаз и болезнь не развивается, но при усилении неблагоприятных воздействий определенный процент лиц все же заболеет. При большей выраженности генетической предрасположенности, при тех же факторах среды болезнь проявится раньше и тяжелее. Кроме того, клиническая картина болезней с наследственной предрасположенностью имеет принципиальное отличие от таковой при других формах наследственной патологии. В отличии, например, от генных болезней, при которых всех членов семьи пробанда можно разделить на здоровых и больных, клиническая картина болезней с наследственной предрасположенностью имеет непрерывные клинические переходы в пределах одной и той же нозологической формы. Механизмы популяционной распространенности таких болезней во времени сложны, поскольку в популяции могут меняться и факторы среды и генетическая предрасположенность. Механизмы развития мультифакториальных заболеваний во многом неясны. Учитывая, что ключевыми для гомеостаза являются ограниченное количество биохимических процессов, можно ожидать преимущественного участия в подверженности разным заболеваниям какого-то числа одних и тех же генов. Эти гены могут быть из разных систем - полигенные системы предрасположенности. Все многообразие клинических вариантов мультифакториальных заболеваний отражает количественное накопление полигенных факторов предрасположенности, взаимодействующих с разными по силе факторами среды.

Характеристики генных болезней. В организме в целом взаимосвязь патогенетических процессов проявляется сочетано на молекулярном, клеточном и организменном уровнях. Патологический процесс, запущенный первичным эффектом мутантного аллеля, приобретает целостность с закономерными индивидуальными вариациями в зависимости от генотипа организма и условий среды. Патогенез любой наследственной болезни у разных индивидов, хотя и сходен по первичным механизмам и этапам, формируется строго индивидуально. Общие характеристики клинической картины генных болезней обусловлены принципами экспрессии, репрессии и взаимодействия генов. В тоже время, в

одном заболевании наблюдать все общие черты в полном объеме невозможно. Знание общих черт генных болезней позволит врачу заподозрить наследственную болезнь даже в спорадическом случае. Выделяют три главные характеристики генных болезней:

· особенности клинической картины;

· клинический полиморфизм;

· генетическая гетерогенность.

Особенностями клинической картины являются:

многообразие проявлений (патологическим процессом затрагивается несколько органов уже на первичных этапах формирования болезни);

различный возраст начала болезни;

прогредиентность клинической картины и хроническое течение;

обуславливающая инвалидность с детства и сокращенную продолжительность жизни.

Для данной группы болезней вовлечение в патологический процесс многих органов и тканей обусловлено тем, что первичный дефект локализован в клеточных и межклеточных структурах многих органов. Например, при наследственных болезнях соединительной ткани нарушен синтез специфического для каждой болезни белка той или иной волокнистой структуры. Поскольку соединительная ткань есть во всех органах и тканях, то и многообразие клинической симптоматики, при этих болезнях - следствие аномалии соединительной ткани в различных органах. Другая особенность - варьирующий возраст. Для этой группы заболеваний возраст начала практически нелимитирован: от ранних стадий эмбрионального развития (врожденные пороки) до пожилого возраста (болезнь Альцгеймера). Биологическая основа варьирующего возраста начала генных болезней заключается в строго временных закономерностях онтогенетической регуляции экспрессии генов. Причинами разного возраста начала одной и той же болезни могут быть индивидуальные характеристики генома больного. Действие других генов на проявление эффекта мутантного гена может менять время развития болезни. Небезразличны для времени начала действия патологических генов и условия среды, особенно во внутриутробном периоде. Обобщенные данные о сроках клинической манифестации генных болезней свидетельствуют, что 25 % всех генных болезней развивается внутриутробно, за первые три года жизни проявляется еще почти 50 % генных болезней. Для большинства генных болезней характерны прогредиентность клинической картины и хроническое затяжное течения с рецидивами. Тяжесть болезни "усиливается" по мере развития патологического процесса. Первичная биологическая основа этой характеристики - непрерывность функционирования патологического гена (либо отсутствие его продукта). К этому присоединяются вторичные процессы (воспаление, дистрофии, нарушения обмена веществ, гиперплазии), которые усиливают патологический процесс. Большинство генных болезней протекает тяжело, приводит к инвалидизации в детском возрасте и сокращает продолжительность жизни. Чем более важное место занимает моногенно детерминируемый процесс в обеспечении жизнедеятельности, тем тяжелее в клиническом плане проявление мутации. Вариабельность сроков начала заболевания. Указанная выше вариабельность сроков начала заболевания, выраженности симптоматики, продолжительности одной и той же болезни, а также толерантность к терапии объединяются понятием клинический полиморфизм. Генетические причины клинического полиморфизма могут быть обусловлены не только патологическим геном, но и генотипом в целом, то есть генотипической средой в виде генов-модификаторов. Геном в целом функционирует, как хорошо скоординированная система. Вместе с патологическим геном индивид наследует

от родителей комбинации других генов, которые могут усиливать или ослаблять действие патологического гена. Кроме того, в развитии генной болезни, как и любого наследственного признака, имеет значение не только генотип, но и внешняя среда. Этому положению есть много доказательств из клинической практики, например, симптоматика фенилкетонурии у ребенка более тяжелая, если во время его внутриутробного развития в рационе матери было много продуктов, богатых фенилаланином.

Генетическая гетерогенность. Кроме того, существует понятие генетической гетерогенности, маскирующееся под клинический полиморфизм. Генетическая гетерогенность означает, что клиническая форма генной болезни может быть обусловлена мутациями в разных генах, кодирующих ферменты одного метаболического пути, или разными мутациями в одном гене, приводящими к возникновению разных его аллелей (множественные аллели). Фактически в этих случаях речь идет о разных нозологических формах, с этиологической точки зрения объединенных в одну форму в связи с клиническим сходством фенотипа. Явление генетической гетерогенности носит общий характер, его можно назвать уже правилом, поскольку оно распространяется на все белки организма, включая не только патологические, но и нормальные варианты. Расшифровка гетерогенности генных болезней интенсивно продолжается в двух направлениях - клиническом и генетическом. Анализ фенотипа (клинической картины болезни) - первый этап в расшифровке генетической гетерогенности. Чем точнее изучен фенотип, тем больше возможностей в открытии новых форм болезней, в подразделении изучаемой формы на несколько нозологических единиц. Наиболее полную информацию о гетерогенности клинической формы болезни дает применение современных методов анализа генов человека (метод ДНК-зондов). Отнесение гена к одной или разным группам сцепления, локализация гена, его структура, сущность мутации - все это позволяет идентифицировать нозологические формы. Концепция генетической гетерогенности генных болезней открывает много возможностей в понимании сущности отдельных форм и причин клинического полиморфизма, что крайне важно для практической медицины (правильная диагностика, выбор метода лечения, медико-генетическое консультирование).

Муковисцидоз (кистозный фиброз) - это аутосомно-рецессивное заболевание, в основе патогенеза которого лежит нарушение транспорта ионов натрия и хлора через клеточные мембраны. Ген муковисцидоза детерминирует синтез белка, называемого муковисцидозным регулятором проводимости. Патогенез болезни обусловлен отсутствием синтеза первичного продукта гена (трансмембранного регулятора), вследствие чего нарушается транспорт хлоридов в эпителиальных клетках. Это приводит к избыточному выведению хлоридов и гиперсекреции густой слизи в клетках эндокринной части поджелудочной железы, эпителии бронхов, слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Выводные протоки поджелудочной железы закупориваются, образуются кисты. Гиперпродукция слизи в бронхах ведет к закупорке мелких бронхиальных ветвей, что создает условия для присоединения инфекции. Подобные процессы развиваются и в других железах организма. Клинически болезнь проявляется в четырех формах (мекониевый илеус новорожденных, кишечная, бронхолегочная и смешанная) с большим размахом клинического полиморфизма. Мекониевый илеус новорожденных - врожденная форма болезни, характеризуется избыточным заполнением кишечника густым миконием к моменту рождения с развитием клиники кишечной непроходимости, требующей оперативного пособия. Врожденная форма встречается редко (не более 1 %). Кишечная форма обусловлена недостаткам панкреатических ферментов, что приводит к нарушению полостного пищеварения. Клиника разворачивается в раннем детском возрасте. Нарушение пищеварения ведет к диарее, гипотрофии, отставанию в развитии. Со временем в патологический процесс вовлекается печень (жировая инфильтрация, холестатический гепатит, цирроз). Частота

кишечной формы составляет 5-10 %. \Бронхолегочная форма (15-20 % всех больных) обусловлена гиперпродукцией мокроты и клинически проявляется в виде бронхообструктивного синдрома. Нарушение дренажной функции бронхов создает предпосылки для возникновения хронического инфекционно-воспалительного процесса. В дальнейшем формируются бронхоэктазы, эмфизема, пневмосклероз и легочное сердце. Смерть больных наступает в результате тяжелой дыхательной и сердечной недостаточности. \Наиболее распространенной (около 70 % всех больных) является смешанная (легочно-кишечная) форма. При этом варианте в клинической картине наблюдаются симптомы характерные для кишечной и бронхолегочной форм с разной степенью выраженности. Диагностика муковисцидоза основана на клинической картине, результатах биохимического анализа и исследования на электролиты (ионы натрия и хлора) секрета потовых желез. В диагностически неясных случаях используют молекулярно-генетическую технологию. Генетика муковисцидоза изучена всесторонне. Ген ответственный за развитие заболевания локализован в седьмой хромосоме, его размер составляет 250000 пар нуклеотидов. В гене обнаружено около 900 мутаций, из которых около 250 дают патологический эффект. Географические и этнические различия в частоте заболевания и его вариантах значительны. В Европе частота муковисцидоза составляет в среднем 1:2500 новорожденных. Частота гетерозигот составляет до 5 % населения. В тоже время муковисцидоз редко встречается в восточных популяциях и у африканского населения. Прогноз при муковисцидозе всегда серьезный. Больному постоянно требуется медицинское наблюдение. Благодаря эффективной антибактериальной терапии, лаважу бронхоальвеолярной системы и применению панкреатических ферментов продолжительность жизни больных достигает 30 лет. Молекулярно-генетическая диагностика муковисцидоза и носительства соответствующего гена возможна на основе полимеразной цепной реакции. Пренатальная диагностика муковисцидоза вошла в широкую практику и проводится в крупных медико-генетических центрах.

Критерии разных типов наследования

Аутосомно-доминантный тип наследования. Основные критерии разных типов наследования следующие. При аутосомно-доминантном типе наследования мутантный ген реализуется в признак в гетерозиготном состоянии, то есть для развития болезни достаточно унаследовать мутантный аллель от одного из родителей. Для этого типа наследования (как для аутосомного типа в целом) характерна равная вероятность встречаемости данного признака, как у мужчин, так и у женщин. Большинство болезней этого типа при проявлении у гетерозигот не наносят серьезного ущерба здоровью человека, и в большинстве случаев не влияют на репродуктивную функцию. Гомозиготы же, как правило, нежизнеспособны.Болезнь встречается в каждом поколении. Так как у больного родителя мутантный ген локализован в половине гамет, которые могут быть оплодотворены в равной степени с нормальными клетками, вероятность возникновения болезни у детей 50 %. Однако, анализируя родословные, необходимо помнить о возможности неполного пенетрирования доминантного аллеля, обусловленного взаимодействием генов или факторами среды. Все фенотипически здоровые дети будут здоровы и генетически, если пенетрантность мутантного гена полная. В случае низкой пенетрантности в некоторых поколениях патологические признаки не проявляются. Необходимо также отметить, что некоторые заболевания проявляются не с момента рождения, а лишь в определенном возрасте. Это создает определенные трудности для установления типа наследования. Наиболее часто в клинической практике встречаются следующие болезни с аутосомно-доминантном типом наследования: нейрофиброматоз (болезнь Реклингхаузена), синдром Марфана (пенетрантность около 30 %), миотическая дистрофия, хорея Гентингтона, синдром Элерса-Данло.

Аутосомно-рецессивный вид наследования. При аутосомно-рецессивном типе наследования мутантный ген реализуется в признак в гомозиготном состоянии. Гетерозиготы клинически не отличаются от здоровых лиц. У фенотипически здоровых родителей, но имеющих рецессивный ген патологического признака, вероятность рождения больных детей составит 25 %, еще 25 % будут здоровы и фенотипически и генетически, а оставшаяся половина окажутся гетерозиготными носителями патологического признака, как и их родители. Вероятность заболевания мальчиков и девочек одинаковая. В родословной при аутосомно-рецессивном наследовании заболевание может проявляться через одно или несколько поколений. Браки гетерозигот (здоровых) с гомозиготами (больными) встречаются в основном среди кровнородственных браков. Вероятность рождения больных детей при этом возрастает до 50 %. Браки, когда оба родителя гомозиготны достаточно редки. Все дети в этих семьях будут гомозиготами, а потому больными. Таким образом, частота возникновения болезней, наследуемых по аутосомно-рецессивному типу, зависит от концентрации рецессивного гена в популяции и находится в прямой зависимости от степени распространения мутантного гена. Особенно повышается частота рецессивных наследственных болезней в изолятах и среди населения с высоким процентом кровнородственных браков. Наиболее типичными болезнями с аутосомно-рецессивным типом наследования являются муковисцидоз, фенилкетонурия, галактоземия, адреногенитальный синдром, мукополисахаридозы. Особенности болезней, сцепленных с полом, обусловлены тем, что у женщин две Х-хромосомы, а у мужчин одна. Женщина получает две свои Х-хромосомы и соответствующие гены, как от отца, так и от матери, а мужчина наследует свою единственную Х-хромосому только от матери. Женщина, унаследовав от одного из родителей патологический ген, является гетерозиготной, а мужчина - гемизиготный, поскольку гены, расположенные в Х-хромосоме не имеют аллелей в Y-хромосоме. В связи с этим признаки, наследуемые по Х-сцепленному типу, встречаются в популяции с разной вероятностью у мужского и женского пола. Наследование, сцепленное с половыми хромосомами, бывает доминантным и рецессивным (чаще рецессивным). При доминантном Х-сцепленном наследовании болезнь в два раза чаще встречается у женщин в связи с большей возможностью получения патологического аллеля либо от отца, либо от матери. Мужчины могут наследовать этот ген только от матери. Женщины, при этом типе наследования, передают патологический признак в равной степени и дочерям и сыновьям. Мужчина в случае доминантного мутантного гена сцепленного с Х-хромосомой, патологический признак передает всем дочерям, так как они получают Х-хромосому, сыновья же оказываются здоровыми, так как Х-хромосома от отца им не передается. В среднем женщины болеют менее тяжело, чем мужчины. Кроме того, болезнь более вариабельна по клиническому течению у гетерозиготных женщин. По Х-сцепленному доминантному типу наследуется D-резистентный рахит (наследственная гипофосфатемия). При некоторых заболеваниях наблюдается гибель мужчин-гемизигот на ранних стадиях онтогенеза (синдром недержания пигмента, синдром Гольца-Горлина, рото-лице-пальцевой синдром). Тогда в родословных среди пораженных должны быть только женщины, в потомстве которых отношение больных дочерей, здоровых дочерей и здоровых сыновей равно 1:1:1. При Х-сцепленном рецессивном типе наследования болезнь преимущественно проявляется у гемизиготных мужчин. Женщины практически всегда гетерозиготны и по этому фенотипически здоровы и являются носительницами. Болезнь у женщин проявляется лишь в гомозиготном состоянии, вероятность чего велика при близкородственных браках. Чаще встречается брак фенотипически здоровых родителей, когда мать является гетерозиготным носителем мутантного гена. В такой семье болезнь передается половине сыновей. Дочери же фенотипически здоровы, но половина из них представляет гетерозиготных носителей мутантного гена. К Х-сцепленным рецессивным болезням относятся гемофилия, мышечная дистрофия Дюшена-Беккера, дальтонизм, синдром

Хантера. Особенности Y-сцепленного наследования обусловлены наличием Y-хромосомы только у представителей мужского пола. Действие гена, локализованного в Y-хромосоме, обнаруживается только у мужчин и передается по мужской линии из поколения в поколение от отца к сыну. По такому типу у человека наследуется гипертрихоз ушной раковины. Кроме того, в Y-хромосоме локализуется еще ряд генов: детерминирующий развитие семенников, отвечающий за сперматогенез (фактор азооспермии), контролирующий интенсивность роста тела, конечностей и зубов. В последнее время выделяется еще один тип наследования - **митохондриальный.** Митохондрии передаются с цитоплазмой яйцеклеток. Спермии не имеют митохондрий, поскольку цитоплазма элиминируется в процессе созревания мужских половых клеток. В яйцеклетке содержится около 25000 митохондрий. Каждая митохондрия содержит кольцевую хромосому. Генные мутации в митохондриальной ДНК обнаружены при атрофии зрительного нерва Лебераф, митохондриальных миопатиях, прогрессирующих офтальмоплегиях. Болезни, обусловленные данным типом наследственности, передаются от матери и дочерям, и сыновьям в равной степени. Больные отцы болезнь не передают ни дочерям, ни сыновьям.

Хромосомные болезни - большая группа врожденных заболеваний обусловленных изменением структуры отдельных хромосом или их количества в кариотипе и характеризующихся множественными пороками развития. Два разных типа мутаций (хромосомные и геномные) составляющих основу этих заболеваний объединяют понятием "хромосомные аномалии". Данное направление в медицине включает в себя не только хромосомные болезни, но и внутриутробную патологию (спонтанные аборты, выкидыши), а также соматическую патологию (лейкозы, лучевая болезнь). На сегодняшний день известно около 1000 хромосомных аномалий, из которых более 100 форм описаны в виде синдромов.Этиологическим фактором хромосомных болезней являются все виды хромосомных мутаций (делеции, дупликации, инверсии, транслокации) и некоторые генные мутации (тетраплоидия, триплоидия и анэуплоидия). При этом из всех вариантов анэуплоидий у человека встречаются только трисомии по аутосомам, полисомии по половым хромосомам (три -, тетра - и пентасомии), а из моносомий встречается только моносомия Х. Классификация хромосомной патологии базируется на нескольких принципах, учитывая которые можно дать точную характеристику форме заболевания у обследуемого индивида и его варианты. Первый принцип - этиологический, подразумевает характеристику хромосомной или геномной мутации с учетом конкретной хромосомы. Форма хромосомной аномалии определяется типом геномной или хромосомной мутации с одной стороны, и индивидуальной хромосомой - с другой. Таким образом, имеет значение то, какая структура вовлечена в патологический процесс (хромосома, сегмент) и в чем состоит генетическое нарушение (недостаток или избыток генетического материала). Клиническая картина не имеет существенного значения, поскольку при разных хромосомных аномалиях имеется большая общность нарушений развития. Второй принцип состоит в определении типа клеток, в которых произошла мутация (в гаметах или зиготе). Гаметические мутации ведут к полным формам хромосомных болезней, при которых все клетки организма несут унаследованную аномалию. Для диагностики такого заболевания достаточно проанализировать кариотип клеток какой-нибудь ткани. Если же мутация возникает в зиготе или на ранних стадиях дробления в одном из бластомеров, то развивается организм с клетками разной генетической (хромосомной) конституцией и формируется мозаичная форма болезни. Мозаичные формы могут совпадать по клинической картине с полными формами в случае, если число мутантных клеток составляет не менее 10 %. Диагностика мозаичных хромосомных болезней весьма трудоемка, поскольку требует изучения кариотипа большого числа клеток из разных тканей. Третий принцип - выявление поколения, в котором возникла мутация. Необходимо установить является эта аномалия спорадическим случаем (возникла в гаметах здоровых родителей) или это наследуемая форма. Наследуемой хромосомная патология будет в тех случаях, когда мутация присутствует во

всех клетках организма, в том числе и в гонадах. Чаще родители имеют нормальный кариотип, а появление больного потомства является результатом мутации, возникшей в одной из гамет. Суммируя вышеизложенное можно сделать вывод, что для точной диагностики необходимо определить тип мутации, вовлеченную хромосому, форму патологии (полная или мозаичная) и место в ряду поколений (спорадический случай или наследуемая форма). Такая диагностика возможна только при цитогенетическом исследовании, проводимом у пациента и его родственников. Несмотря на хорошую изученность клиники и цитогенетики хромосомных болезней, их патогенез неясен даже в общих чертах. Предполагается, что хромосомные аномалии вызывают нарушение общего генного баланса, результатом чего является декоординированность в работе генов и расстройства регуляции на всех стадиях онтогенеза. Однако несбалансированность генотипа - это скорее условие, а не звено патогенеза. Общая схема развития сложных патологических процессов (биохимических и клеточных), реализующих хромосомные аномалии в фенотип (клиническую картину) болезни, не разработана. Учитывая изменение количества генетического материала можно сделать вывод, что патологические эффекты связаны и изменением числа структурных генов, кодирующих синтез белка (при трисомии их число увеличивается, при моносомии уменьшается). Однако изменение числа аллелей гена не всегда вызывает пропорциональное изменение продукции соответствующего белка. Кроме того, при хромосомных болезнях всегда существенно меняется активность других ферментов и белков, гены которых локализованы на не вовлеченной в дисбаланс хромосоме. Обнаруженные при данных заболевания биохимические отклонения (изменение активности ферментов и прочее) трудно связать фенотипическими характеристиками на органном и системном уровнях. На сегодняшний день успешно можно лишь проводить сопоставление клинического фенотипа болезни с цитогенетическими изменениями. Общим для всех форм хромосомных болезней является множественность поражений. Это черепно-лицевые дизморфии, врожденные пороки развития внутренних органов и частей тела, замедленные рост и развитие организма, умственная отсталость, и другие системные нарушения. Всего при каждой болезни наблюдается от 30 до 80 различных нарушений и отклонений от нормы. Патогенез хромосомных болезней развертывается в раннем внутриутробном и продолжается в постнатальном периоде. Множественные врожденные пороки развития формируются в раннем эмбриогенезе, что и объясняет некоторую общность клинической картины разных хромосомных болезней. Клинический полиморфизм хромосомных болезней обусловлен генотипом организма, степени мозаичности по мутантным клеткам и условиями среды. Вариации в проявлении заболевания могут быть очень широкими: от летального исхода до незначительных нарушений (например, около 70 % случаев трисомии 21 заканчивается внутриутробной гибелью, в 30 % рождаются дети с синдромом Дауна разнообразной клинической картиной). Клиническое сопоставление полных и мозаичных форм показывает, что мозаичные формы протекают легче, что вероятно обусловлено присутствием нормальных клеток компенсирующих генетический дисбаланс.

4.2. Самостоятельная работа по теме

1.Цитогенетический анализ препарата с трисомией по 21 хромосоме.
2.Методы диагностики муковисцедоза и фенилкетонурии.
3.Описать основные врождённые пороки развития органов зрения и слуха, лица и шеи.
4.Описать основные врождённые аномалии и деформации костно-мышечной системы.
5.Описать типы нарушения структуры хромосом.

5. Контроль знания по теме

Перечень тестовых заданий

1. Наследственная отягощенность человеческой популяции включает в себя:

а) накопленные в процессе эволюции патологические мутации;

б) вновь возникающие мутации в соматических клетках;

в) вновь возникающие мутации в половых клетках.

2. Частота наследственных и врожденных заболеваний среди новорожденных составляет:

а) 5-5,5%;

б) 3-3,5%;

в) 9-10%;

г) 0,1-1,0%.

3. Врожденные заболевания - это:

а) заболевания, обусловленные мутацией генов;

б) заболевания, проявляющиеся на 1-м году жизни ребенка;

в) заболевания, проявляющиеся при рождении;

г) заболевания, не поддающиеся лечению.

4. При ненаследственных болезнях генетические факторы не влияют на:

а) этиологию;

б) сроки выздоровления;

в) исход заболевания;

г) эффективность лечения.

5. Хромосомные болезни обусловлены:

а) генными мутациями;

б) геномными мутациями;

в) изменениями межгенных участков структуры ДНК;

г) изменением структуры хромосом.

6. Наследственные болезни человека появились:

а) в связи с уменьшением инфекционной заболеваемости;

б) в связи с улучшением условий жизни и медицинской помощи;

в) в процессе эволюционного формирования человека как биологического вида;

г) в процессе социального формирования человеческого общества.

7. Выберите правильное утверждение:

а) термины «наследственная болезнь» и «врожденная болезнь» равнозначны;

б) термины «семейная болезнь» и «наследственная болезнь» равнозначны;

в) спорадические случаи болезни относятся к наследственной патологии.

8. Укажите наиболее верное определение клинико-генеалогического метода:

а) составление родословной с последующим обследованием пробанда;

б) составление родословных;

в) прослеживание передачи наследственных признаков среди родственников одного поколения;

г) прослеживание передачи наследственных признаков среди родственников больного в ряду поколений.

9. Наследственной патологии свойственны:

а) ранняя манифестация клинических проявлений;

б) острое течение;

в) вовлеченность в патологический процесс многих органов и систем;

г) прогредиентное течение;

д) широкая распространенность каждой формы в популяции;

е) резистентность к стандартной терапии.

10. Пробанд - это:

а) больной, обратившийся к врачу;

б) здоровый человек, обратившийся в медико-генетическую консультацию;

в) человек, впервые попавший под наблюдение врача-генетика;

г) индивидуум, с которого начинается сбор родословной.

11. Сибсы - это:

а) все родственники пробанда;

б) дети одной родительской пары;

в) братья и сестры;

г) родственники пробанда, лично обследованные врачомгенетиком.

12. Признаки Х-сцепленного рецессивного типа наследования:

а) заболевание наблюдается преимущественно у мужчин;

б) все фенотипически нормальные дочери больных мужчин являются носительницами;

в) больные мужчины передают патологический аллель 50% сыновей;

г) сыновья женщины-носительницы будут больны с вероятностью 50%.

13. Диагноз муковисцидоза устанавливают на основании:

а) результатов биохимического анализа мочи и крови;

б) данных осмотра офтальмологом, кардиологом и параклинических методов исследования;

в) клинических симптомов, концентрации ионов натрия и хлора в потовой жидкости;

г) характерных клинических симптомов, данных электромиографии и определения уровня креатининфосфокиназы в сыворотке крови.

14. Вероятность рождения больного ребенка в семье, в которой мать больна фенилкетонурией, а отец гомозиготен по нормальному аллелю, составляет:

а) 50%;

б) около нуля;

в) 25%;

г) 100%.

15. Генные болезни обусловлены:

а) потерей участка хромосомы;

б) дупликацией части хромосомы;

в) потерей двух генов и более;

г) мутацией одного гена.

16. Диагностические критерии муковисцидоза:

а) хронические бронхоэктазы, правостороннее расположение сердца, хронические синуситы;

б) грубые черты лица, кифосколиоз, деформация грудины, низкий рост, порок клапанов сердца, умственная отсталость;

в) рецидивирующие хронические пневмонии, нарушение функции поджелудочной железы, мальабсорбция, обильный зловонный стул;

г) задержка роста, множественный дизостоз, помутнение роговицы, повышенная экскреция гликозаминогликанов (мукополисахаридов) с мочой.

17. Диагностические критерии фенилкетонурии:

а) двойственное строение наружных половых органов, рвота, дегидратация;

б) прогрессирующие бледность и гипотрофия, спленомегалия, выступающие скулы и лобные бугры, «башенный» череп, анемия;

в) множественные пигментные пятна на коже, опухоли кожные, подкожные и по ходу нервных волокон;

г) отставание в психомоторном развитии, микроцефалия, гипопигментация волос и кожи.

6.Список рекомендуемой литературы

№ п/п	Наименование, вид издания	Автор (-ы), составитель (-и), редактор (-ы)	Место издания, издательство, год издания

1	2	3	4
1	Клиническая генетика	Бочков Н.П. Пузырев В.П. Смирнихина С.А.	М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015
2	Медицинская генетика. Учебное пособие	Ньюссбаум, Р.Л.	М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010
3	Медицинская генетика: учебное пособие https://krasgmu.ru/index.php?page[common]=elib&cat=catalog&res_id=116066	Борисова Т.Н. ЧуваковГ.И.	М.: Юрайт, 2020
4	Генетика человека с основами медицинской генетики: учебник	Рубан Э.Д.	Ростов на/Д.: Феникс, 2014
5	Медицинская генетика. Учебник	Гайнутдинов И.К. Юровская Э.Д.	М.: Дашков и К, 2011
6	Медицинская генетика. Учебное пособие	Акуленко Л.В. Богомазов Е.А. Захарова О.М. [и др.]	М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015

Электронные ресурсы:
ЭБС COLIBRIS
НБ ФИЦ КНЦ СО РАН
Научная электронная библиотека e-library
ЭМБ Консультант врача
Федеральная электронная медицинская библиотека

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр
Сибирского отделения Российской академии наук»
(ФИЦ КНЦ СО РАН, КНЦ СО РАН)

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ

к практическому занятию № 5

по дисциплине (модулю) «Генетические аспекты развития заболеваний»

для специальности 31.08.11 Ультразвуковая диагностика

ТЕМА: НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ОБМЕНА РАЗВИТИЯ ВЕЩЕСТВ. ХРОМОСОМНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ. ОНКОГЕНЕТИКА. ИММУНОГЕНЕТИКА

Утверждены на заседании Ученого совета НИИ МПС (протокол № 9 от «25» октября 2021г.)

Составитель:
к.б.н. Смольникова М.В.

Красноярск
2021

1.Занятие № 5

2.Тема: Наследственные болезни обмена развития веществ. Хромосомные заболевания. Онкогенетика. Иммуногенетика

3.Цель обучения: обучающийся должен обладать: - готовностью к осуществлению комплекса мероприятий, направленных на сохранение и укрепление здоровья и включающих в себя формирование здорового образа жизни, предупреждение возникновения и (или) распространения заболеваний, их раннюю диагностику, выявление причин и условий их возникновения и развития, а также направленных на устранение вредного влияния на здоровье человека факторов среды его обитания;

-готовностью к определению у пациентов патологических состояний, симптомов, синдромов заболеваний, нозологических форм в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем.

Изучить основы метаболизма. Изучить классификацию наследственных болезней обмена веществ и хромосомных заболеваний. Изучить роль отдельных генов в развитии наследственных болезней обмена веществ. Изучить основы онкогенетики, причины возникновения опухолей, характеристику опухолеобразования. Основы иммуногенетики, полиморфизм генов.

Обучающийся должен

знать: основные наследственные болезни обмена веществ и их классификацию. Причины и факторы риска появления хромосомных заболеваний**.** Основные наследственные болезни обмена веществ. Методы пренатальной диагностики. Основы онкогенетики и иммуногенетики; главные признаки злокачественных опухолей. Причины возникновения опухолей. Основные методы диагностики злокачественных новообразований в различных тканях, диагностическую ценность клинической лабораторной диагностики при идентификации нарушений;

уметь: определить факторы, являющиеся причиной возникновения хромосомных заболеваний. Определить выбор методов диагностики хромосомных заболеваний и наследственных болезней обмена веществ. определить факторы, являющиеся причиной возникновения многофакторных заболеваний, вероятные причины развития злокачественных новообразований. Определить выбор методов ранней диагностики опухолей. Проводить анализ научной литературы. Приобретать новые знания, используя информационные технологии;

владеть: основами пренатальной диагностики. Классификацией хромосомных заболеваний и наследственных болезней обмена веществ.

Изучить основы онкогенетики, причины возникновения опухолей, характеристику опухолеобразования. Изучить основы иммуногенетики, полиморфизм генов. Клинико-генетическим мониторингом групп риска.

Основами иммуногенетических методов диагностики. Знанием основных онкомаркеров, применяемых в лабораторной диагностике.

4.План изучения темы: обсуждение понятия и положений темы, индивидуальный опрос. Контроль знаний.

4.1. Вопросы, выносимые на обсуждение.

Основы онкогенетики и иммуногенетики.
Онкогены. Антионкогены.
Признаки злокачественных опухолей.
Причины возникновения опухолей.
Природа метастазирования.
Основные методы диагностики злокачественных новообразований в различных тканях.
Генетическое и популяционное взаимодействие, иммунная система. Многофакторные заболевания. Полиморфизм генов.
Классификация хромосомных заболеваний и наследственных болезней обмена веществ.
Основные наследственные болезни обмена веществ.
Диагностика. Методы пренатальной диагностики.
Типы нарушения структуры хромосом и возникающие по их причине хромосомные заболевания.

Хромосомные болезни - большая группа врожденных заболеваний обусловленных изменением структуры отдельных хромосом или их количества в кариотипе и характеризующихся множественными пороками развития. Два разных типа мутаций (хромосомные и геномные) составляющих основу этих заболеваний объединяют понятием "хромосомные аномалии". Данное направление в медицине включает в себя не только хромосомные болезни, но и внутриутробную патологию (спонтанные аборты, выкидыши), а также соматическую патологию (лейкозы, лучевая болезнь). На сегодняшний день известно около 1000 хромосомных аномалий, из которых более 100 форм описаны в виде синдромов. Этиологическим фактором хромосомных болезней являются все виды хромосомных мутаций (делеции, дупликации, инверсии, транслокации) и некоторые генные мутации (тетраплоидия, триплоидия и анэуплоидия). При этом из всех вариантов анэуплоидий у человека встречаются только трисомии по аутосомам, полисомии по половым хромосомам (три -, тетра - и пентасомии), а из моносомий встречается только моносомия Х. Классификация хромосомной патологии базируется на нескольких принципах, учитывая которые можно дать точную характеристику форме заболевания у обследуемого индивида и его варианты. Первый принцип - этиологический, подразумевает характеристику хромосомной или геномной мутации с учетом конкретной хромосомы. Форма хромосомной аномалии определяется типом геномной или хромосомной мутации с одной стороны, и

индивидуальной хромосомой - с другой. Таким образом, имеет значение то, какая структура вовлечена в патологический процесс (хромосома, сегмент) и в чем состоит генетическое нарушение (недостаток или избыток генетического материала). Клиническая картина не имеет существенного значения, поскольку при разных хромосомных аномалиях имеется большая общность нарушений развития. Второй принцип состоит в определении типа клеток, в которых произошла мутация (в гаметах или зиготе). Гаметические мутации ведут к полным формам хромосомных болезней, при которых все клетки организма несут унаследованную аномалию. Для диагностики такого заболевания достаточно проанализировать кариотип клеток какой-нибудь ткани. Если же мутация возникает в зиготе или на ранних стадиях дробления в одном из бластомеров, то развивается организм с клетками разной генетической (хромосомной) конституцией и формируется мозаичная форма болезни. Мозаичные формы могут совпадать по клинической картине с полными формами в случае, если число мутантных клеток составляет не менее 10 %. Диагностика мозаичных хромосомных болезней весьма трудоемка, поскольку требует изучения кариотипа большого числа клеток из разных тканей. Третий принцип - выявление поколения, в котором возникла мутация. Необходимо установить является эта аномалия спорадическим случаем (возникла в гаметах здоровых родителей) или это наследуемая форма. Наследуемой хромосомная патология будет в тех случаях, когда мутация присутствует во всех клетках организма, в том числе и в гонадах. Чаще родители имеют нормальный кариотип, а появление больного потомства является результатом мутации, возникшей в одной из гамет. Суммируя вышеизложенное можно сделать вывод, что для точной диагностики необходимо определить тип мутации, вовлеченную хромосому, форму патологии (полная или мозаичная) и место в ряду поколений (спорадический случай или наследуемая форма). Такая диагностика возможна только при цитогенетическом исследовании, проводимом у пациента и его родственников. Несмотря на хорошую изученность клиники и цитогенетики хромосомных болезней, их патогенез неясен даже в общих чертах. Предполагается, что хромосомные аномалии вызывают нарушение общего генного баланса, результатом чего является декоординированность в работе генов и расстройства регуляции на всех стадиях онтогенеза. Однако несбалансированность генотипа - это скорее условие, а не звено патогенеза. Общая схема развития сложных патологических процессов (биохимических и клеточных), реализующих хромосомные аномалии в фенотип (клиническую картину) болезни, не разработана. Учитывая изменение количества генетического материала можно сделать вывод, что патологические эффекты связаны и изменением числа структурных генов, кодирующих синтез белка (при трисомии их число увеличивается, при моносомии уменьшается). Однако изменение числа аллелей гена не всегда вызывает пропорциональное изменение продукции соответствующего белка. Кроме того, при хромосомных болезнях всегда существенно меняется активность других ферментов и белков, гены которых локализованы на не

вовлеченной в дисбаланс хромосоме. Обнаруженные при данных заболевания биохимические отклонения (изменение активности ферментов и прочее) трудно связать фенотипическими характеристиками на органном и системном уровнях. На сегодняшний день успешно можно лишь проводить сопоставление клинического фенотипа болезни с цитогенетическими изменениями. Общим для всех форм хромосомных болезней является множественность поражений. Это черепно-лицевые дизморфии, врожденные пороки развития внутренних органов и частей тела, замедленные рост и развитие организма, умственная отсталость, и другие системные нарушения. Всего при каждой болезни наблюдается от 30 до 80 различных нарушений и отклонений от нормы. Патогенез хромосомных болезней развертывается в раннем внутриутробном и продолжается в постнатальном периоде. Множественные врожденные пороки развития формируются в раннем эмбриогенезе, что и объясняет некоторую общность клинической картины разных хромосомных болезней. Клинический полиморфизм хромосомных болезней обусловлен генотипом организма, степени мозаичности по мутантным клеткам и условиями среды. Вариации в проявлении заболевания могут быть очень широкими: от летального исхода до незначительных нарушений (например, около 70 % случаев трисомии 21 заканчивается внутриутробной гибелью, в 30 % рождаются дети с синдромом Дауна разнообразной клинической картиной). Клиническое сопоставление полных и мозаичных форм показывает, что мозаичные формы протекают легче, что вероятно обусловлено присутствием нормальных клеток компенсирующих генетический дисбаланс.

Иммуногенетика комплексная научная дисциплина, сочетающая методы иммунологии, молекулярной биологии и генетики для изучения наследственных факторов Иммунитета, внутривидового разнообразия и наследования тканевых антигены. Антигены, генетических и популяционных аспектов взаимоотношений макро- и микроорганизма и тканевой несовместимости Начало И. положили работы немецких учёных П. Эрлиха и Ю. Моргенрота, обнаруживших в начале 20 в. группы крови у коз, и открытие К. Ландштейнером групп крови у человека. Термин «И.» предложен американским учёным М. Ирвином в 1930. Индивидуальная и видовая устойчивость растений и животных к бактериальным и вирусным инфекциям обеспечивается сложной многоступенчатой системой защитных сил организма. В борьбе между защитными силами и инфекционными агентами «преимущество» часто остаётся на стороне последних, так как микроорганизмы быстро размножаются, образуя многомиллионные популяции, в которых рано или поздно возникают мутантные формы с более агрессивными свойствами, чем у исходного штамма. Вероятно, как ответное защитное средство на определённом этапе эволюции позвоночных животных возникла система адаптивного иммунитета (антителообразование) — наиболее мощная линия обороны организма, особенно при повторных

контактах с инфекционными агентами. Способность (или неспособность) вырабатывать антитела — наследственный признак. Генетическая регуляция биосинтеза антител имеет характерные особенности. Так, образование одной полипептидной цепи молекулы антитела контролируется двумя разными Генами. Один из них контролирует образование части цепи, участвующей в построении активного центра; строение этой части различно у антител разной специфичности. Другой ген контролирует образование части цепи, строение которой одинаково у антител, относящихся к данному классу иммуноглобулинов. Помимо групповых антигенов, существуют наследуемые их варианты, специфичные для отдельных типов клеток, например для лейкоцитов. Различия в строении лейкоцитарных антигенов у донора и реципиента — одна из причин несовместимости при пересадке органов и тканей. Наследственные внутривидовые различия в строении многих белков сыворотки крови (Альбумины, Трансферрины и др.) контролируются, как правило, аллельными генами, причём частота каждой Аллели в популяции высока (20% и выше), что указывает на «давление» естественного отбора. Одна из важнейших задач И. — установление факторов, обусловливающих распространение в популяциях новых аллелей. Таким фактором может служить сходство в строении антигенов у болезнетворных микроорганизмов и макроорганизма. Животные в норме не вырабатывают антител к собственным антигенам, поэтому сходство в антигенном строении между каким-либо компонентом микробной клетки и той или иной молекулой макроорганизма приведёт к тому, что последний не сможет синтезировать антитела, обезвреживающие данный вид микроба. В связи с этим снижаются защитные силы макроорганизма. Поэтому отбор будет подхватывать появление видоизменённых молекул белков (или полисахаридов), повышая тем самым иммунную устойчивость организма. Распространение в популяции новых аллелей может происходить также и в тех случаях, когда в результате Мутации соответствующего гена молекула макроорганизма изменяется так, что ферментативные системы микроба уже не могут её использовать в качестве субстрата. Иногда для этого достаточно замены одной аминокислоты в полипептидной цепи, как это имеет место у некоторых мутантных форм Гемоглобина. Такие формы распространились в районах земного шара, где высока заболеваемость малярией: носители мутантного гемоглобина не болеют малярией, так как малярийный плазмодий неспособен использовать его в качестве субстрата. В ряде случаев распространяются мутации, которые изменяют биохимию клетки или органа в целом и тем самым нарушают приспособленность паразита. По-видимому, существуют и другие механизмы наследственного иммунитета, благодаря которым достигается наследственная гетерогенность

вида-хозяина, препятствующая распространению паразитического штамма микроорганизма. Таким образом, степень естественной устойчивости к заболеванию животных данного вида определяется многими факторами, суммарно отражая особенности конституции и животного, и возбудителя заболевания. Трёхмерная модель этих взаимоотношений представлена на ***рис.***, где показано, что процент особей, выживших после инфекции, зависит как от наследственной устойчивости организма к возбудителю заболевания, так и от вирулентности последнего. Наследственная устойчивость к заболеваниям, как правило, специфична, так как физиологические основы устойчивости к разным заболеваниям обычно неодинаковы. Так, африканский скот зебу, прекрасно переносящий жару и устойчивый к туберкулёзу очень чувствителен к трипаносомозу; линия белых леггорнов, устойчивая к моноцитозу кур, чувствительна к куриному лейкозу; линии мышей, устойчивые к мышиному тифу, чрезвычайно восприимчивы к вирусу ложного бешенства. С древнейших времён генетическая устойчивость отдельных особей, пород, рас и т. д. к заболеваниям служила предпосылкой для селекции. Так были выведены овцы породы ромни-марш, устойчивые к трихостронгилидам, раса кроликов, устойчивая к миксоматозу, и медоносные пчёлы, устойчивые к американскому гнильцу. Естественный отбор на устойчивость существовал и среди людей. Так, после открытия Нового Света оказалось, что индейцы Северной Америки более чувствительны к кори и ветряной оспе, чем европейцы, для которых эти заболевания были привычны и легко переносимы. В основе генетической устойчивости к заболеваниям лежат разнообразные механизмы, в том числе и неиммунологические. Белые леггорны, например, устойчивы к белому поносу потому, что имеют более совершенную терморегуляцию; устойчивость скота зебу к клещевым заболеваниям обусловлена более толстой кожей и особенностями кожных выделений, которые отпугивают клещей. Чувствительность к оспе у лиц с группами крови А и АВ связана с общностью антигена А человека и антигенов вируса оспы. Поэтому лица с группами крови В и О (Н) легче переносят оспу. Перенесение генетических представлений в область иммунологии позволило советскому учёному В. П. Эфроимсону сформулировать эволюционно-генетическую концепцию иммуногенеза, объясняющую внутривидовое антигенное разнообразие и гетерогенность антител по специфичности. Каждая здоровая зрелая в иммунологическом отношении особь способна к иммунному ответу на тканевые антигены особи с другим генотипом. Таким образом, тканевая несовместимость — универсальная биологическая закономерность. Лишь однояйцевые близнецы и животные одной чистой линии не разделены барьером тканевой несовместимости, выраженность которой зависит от степени несходства

генотипов донора и реципиента. Для успешных пересадок органов и тканей, переливаний крови и клеток костного мозга очень важно снизить до минимума величину этого несходства путём подбора совместимого донора. Изучение клеточных антигенов, их наследования и разнообразия, их обнаружение (типирование) — это те разделы, которые особенно важны для трансплантологии, трансфузиологии, иммуногематологии и клинической иммунологии.

4.2. Самостоятельная работа по теме

1.Исследование кариотипов.

2.По группам крови родителей определить вероятность рождения ребенка с определенной группой крови. Несколько примеров задач.

5. Контроль знания по теме

Перечень тестовых заданий

1. Метод точной диагностики хромосомных болезней:

а) клинический;

б) дерматоглифический;

в) цитогенетический;

г) клинико-генеалогический;

д) специфическая биохимическая диагностика.

2. Риск рождения ребенка с хромосомными аномалиями существенно повышается в возрастных интервалах:

а) 20-25 лет;

б) 25-30 лет;

г) 30-35 лет;

д) 35-40 лет.

3. К хромосомным относятся мутации:

а) делеция;

б) триплоидия;

в) инверсия;

г) изохромосома.

4. Показания для проведения цитогенетического анализа:

а) гепатоспленомегалия, катаракта, умственная отсталость;

б) привычное невынашивание беременности и мертворождения в анамнезе;

в) непереносимость некоторых пищевых продуктов, гемолитические кризы;

г) умственная отсталость, микроаномалии развития или врожденные пороки развития.

5. В основе хромосомных болезней лежат хромосомные и геномные мутации, возникающие:

а) только в половых клетках;

б) в соматических и половых клетках;

в) только в соматических клетках.

6. Показания для проведения кариотипирования:

а) задержка физического и полового развития, гипогонадизм, гипогенитализм;

б) задержка психомоторного развития в сочетании с диспластичным фенотипом;

в) приобретенные деформации позвоночника и грудины, помутнение роговицы, гепатоспленомегалия;

г) прогредиентная утрата приобретенных навыков, судорожный синдром, спастические параличи.

7. Клинически хромосомные болезни проявляются:

а) множественными признаками дисморфогенеза;

б) врожденными пороками развития;

в) отставанием в умственном развитии;

г) необычным цветом и запахом мочи.

8. Возможные формулы кариотипа при синдроме Дауна:

а) 47,XX,+13;

б) 47,XX,+22;

в) 46,XY,-14,t(14;21);

г) 47,XXX;

д) 47,XX,+21.

9. Более тяжелые клинические проявления имеют хромосомные болезни, обусловленные:

а) недостатком генетического материала;

б) избытком генетического материала.

10. Исследование кариотипа показано:

а) у женщины с 1 спонтанным абортом в анамнезе;

б) у родителей ребенка с простой формой трисомии 21;

в) у супружеской пары с мертворождением и 3 спонтанными абортами в анамнезе.

11. Многофакторные болезни:

а) гемофилия, талассемия, серповидно-клеточная анемия;

б) врожденные пороки сердца, почек, диафрагмальная грыжа;

в) шизофрения, эпилепсия, маниакально-депрессивный психоз;

г) рак желудка, рак поджелудочной железы.

12. Для доказательства многофакторной природы болезни используют методы:

а) близнецовый;

б) исследование ассоциации генетических маркеров с болезнью;

в) цитогенетический;

г) клинико-генеалогический;

д) популяционно-статистический.

13. Многофакторным болезням свойственны:

а) высокая частота в популяции;

б) низкая частота в популяции.

14. Ассоциация многофакторной болезни с полиморфными системами означает:

а) более высокую частоту определенного маркера у больных по сравнению с таковой у здоровых;

б) расположение гена, обусловливающего болезнь, и гена маркерного признака на одной хромосоме;

в) наличие рекомбинации между геном болезни и геном полиморфной системы.

15. В основе клеточного онкогенеза могут лежать:

а) структурные хромосомные перестройки;

б) увеличение копий онкогена;

в) наличие мутантного аллеля антионкогена;

г) изменение последовательности ДНК в протоонкогене.

16. Повышенный риск многофакторной болезни оценивают на основании:

а) близкого родства супругов;

б) данных клинико-генеалогического анализа;

в) вредных привычек;

г) наличия специфического биохимического маркера.

17. Многофакторные болезни имеют:

а) различия больных по полу и возрасту;

б) широкий спектр клинических проявлений;

в) менделирующий характер;

г) популяционные различия в частоте.

18. Этиологические генетические факторы при многофакторной патологии:

а) действие двух аллелей гена одного локуса;

б) микроделеции и другие микроперестройки какой-либо хромосомы;

в) эффект единичного гена;

г) аддитивный эффект многих генов с различным относительным вкладом каждого в патогенез.

19. Риск многофакторной болезни повышают:

а) аналогичная болезнь у кровных родственников;

б) гетерозиготность по аутосомно-рецессивной болезни;

в) вредные факторы окружающей среды;

г) большое число детей в семье.

20. Возможные механизмы потери конституциональной гетерозиготности по антионкогену:

а) потеря участка хромосомы с нормальным аллелем антионкогена;

б) амплификация антионкогена;

в) мутация нормального аллеля антионкогена;

г) митотический кроссинговер между хромосомами с нормальным и мутантным аллелем.

21. Реализации предрасположенности к ишемической болезни сердца способствуют:

а) жирная пища;

б) физическая активность;

в) высококалорийная диета;

г) курение.

22. Болезни с многофакторно обусловленной предрасположенностью:

а) шизофрения;

б) ишемическая болезнь сердца;

в) язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки;

г) галактоземия.

23. Индивида можно отнести в группу повышенного риска по многофакторной болезни на основании:

а) генеалогических данных;

б) иммунологических или биохимических показателей;

в) тяжести течения болезни;

г) результатов цитогенетического исследования.

24. Доказательства генетической обусловленности многофакторных болезней:

а) болезнь передается соответственно менделевским законам наследования;

б) более высокая конкордантность у монозиготных близнецов по сравнению с таковой у дизиготных близнецов в сходных средовых условиях;

в) заболеваемость у биологических родственников выше, чем у родственников, не имеющих кровного родства.

25. Коэффициент наследуемости отражает:

а) тяжесть заболевания;

б) вероятность развития заболевания у родственников пробанда;

в) вклад генетических факторов в подверженность заболеванию;

г) часть вариации количественного показателя, определяемую наследственными факторами.

6.Список рекомендуемой литературы

№ п/п	Наименование, вид издания	Автор (-ы), составитель (-и), редактор (-ы)	Место издания, издательство, год издания
1	2	3	4
1	Клиническая генетика	Бочков Н.П. Пузырев В.П. Смирнихина С.А.	М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015
2	Медицинская генетика. Учебное пособие	Ньюссбаум, Р.Л.	М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010

3	Медицинская генетика: учебное пособие https://krasgmu.ru/index.php?page[common]=elib&cat=catalog&res_id=116066	Борисова Т.Н. ЧуваковГ.И.	М.: Юрайт, 2020
4	Генетика человека с основами медицинской генетики: учебник	Рубан Э.Д.	Ростов на/Д.: Феникс, 2014
5	Медицинская генетика. Учебник	Гайнутдинов И.К. Юровская Э.Д.	М.: Дашков и К, 2011
6	Медицинская генетика. Учебное пособие	Акуленко Л.В. Богомазов Е.А. Захарова О.М. [и др.]	М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015

Электронные ресурсы:
ЭБС COLIBRIS
НБ ФИЦ КНЦ СО РАН
Научная электронная библиотека E-LIBRARY
ЭМБ Консультант врача
Федеральная электронная медицинская библиотека

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр
Сибирского отделения Российской академии наук»
(ФИЦ КНЦ СО РАН, КНЦ СО РАН)

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ

к практическому занятию № 6

по дисциплине (модулю) «Генетические аспекты развития заболеваний»

для специальности 31.08.11 Ультразвуковая диагностика

ТЕМА: ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. ПРИМЕНЕНИЕ ОСНОВНЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Утверждены на заседании Ученого совета НИИ МПС (протокол № 9 от «25» октября 2021г.)

Составитель:
к.б.н. Смольникова М.В.

Красноярск
2021

1.Занятие № 6

2.Тема: Основные методы специфической диагностики наследственных заболеваний. Применение основных генетических методов для выявления наследственных заболеваний

3.Цель обучения: обучающийся должен обладать: - готовностью к осуществлению комплекса мероприятий, направленных на сохранение и укрепление здоровья и включающих в себя формирование здорового образа жизни, предупреждение возникновения и (или) распространения заболеваний, их раннюю диагностику, выявление причин и условий их возникновения и развития, а также направленных на устранение вредного влияния на здоровье человека факторов среды его обитания;

-готовностью к определению у пациентов патологических состояний, симптомов, синдромов заболеваний, нозологических форм в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем.

Обучающийся должен

знать: основные методики диагностики для выявления наследственных заболеваний;

уметь: определить и интерпретировать результаты диагностики по выявлению наследственных заболеваний;

владеть: навыками проведения методов диагностики по выявлению наследственных заболеваний.

4.План изучения темы: обсуждение понятия и положений темы, индивидуальный опрос

Выделяют следующие методы выявления наследственных болезней. **1. Генеалогический метод** — один из важнейших методов в генетике, он представляет собой систему изучения заболеваемости в роду с составлением соответствующей родословной. Правильно построенная родословная дает возможность про следить семейные связи, соотношение между лицами женского и мужского пола, заболеваемость и причины смерти отдельных членов семьи в разных поколениях. При генеалогическом исследовании родословная строится не только на основании расспроса, но и на непосредственном обследовании максимально возможного числа родственников. С помощью генеалогического метода можно установить доминантный тип на следования заболевания (у кого он чаще всего проявляется — в некоторых случаях и рецессивный тоже). В этом случае один из родителей также будет страдать данным заболеванием, и будет отмечаться, что это же заболевание имелось у его более отдаленных предков. Если один из родителей при доминантном типе наследования является гомозиготным по данному признаку, то все его дети бывают больными; если родитель является гетерозиготным, что наблюдается чаще всего, то риск рождения больного ребенка снижается в 2 раза. У различных родственников выраженность признаков болезни может быть разной. У от

дельных лиц при наличии доминантного измененного гена заболевание может вовсе не проявиться. Такие носители гена остаются практически здоровыми, что связано с неполной распространенностью гена. Выраженность и частота проявлений гена зависят от влияния других генов, перекрывающих неполно ценную информацию измененного участка. При рецессивном типе наследования болезни на родословной можно видеть, что одно и то же заболевание обнаруживается только у братьев и се стер больного. У других представителей родословной такого заболевания не отмечается. Родители, как правило, здоровы, но они являются носителями измененного гена, т.е. гетерозиготными. Иногда в таких случаях при составлении родословной удается установить кровное родство родителей. При браках между близкими родственниками (родные брат, сестра) особен но часто встречаются скрытые измененные гены, совмещение которых у ребенка обусловливает развитие наследственного заболевания. При рецессивном наследовании заболеванием в семье может страдать один ребенок из четырех. При исследовании родословных можно заметить, что заболевание, которым страдает ребенок мужского пола, обнаруживается в различных поколениях и только у мужчин, т.е. четко выступает явная передача болезни по наследству у лиц мужского пола. Такое наследование характерно для гемофилии (заболевание крови, при котором нарушается ее свертываемость), цветовой слепоты (дальтонизма) и др. В настоящее время известно более 50 наследственных заболеваний, связанных с полом. Пол определяется половыми хромосомами: женский — хромосомами XX, мужской — XY. Если измененный ген локализуется на X хромосоме, то другой, нормальный ген, отвечающий за этот же признак, — на такой же Xхромосоме у женщины, компенсирует отсутствие или низкую активность фермента, образующегося при считывании информации с измененного участка. Поэтому у лиц женского пола заболевание не проявляется, но 50% женщин такой семьи будут носителями патологического гена, который передадут половине своих сыновей. У лиц мужского пола, получивших от матери X хромосому с измененным геном, дефект не возмещается, и у них развивается заболевание.

2. Биохимикогенетические методы исследования широко применяются в диагностике наследственных заболеваний обмена веществ и других форм. Биохимические методы исследования заболеваний обмена веществ применяются по двум про граммам. Первая программа называется просеивающей (сканирующей), когда путем простых и быстро выполнимых те стов сортируют всех обследуемых детей на здоровых и, вероятно, больных. Эти программы применяют как для массовых ис следований, например, для обследования всех новорожденных на такие наследственные заболевания обмена веществ, как га лактоземию, фенилкетонурию, так и для обследования специальных групп детей, занимающихся во вспомогательных шко лах. На втором этапе у детей, подозреваемых на наследственное заболевание, проводят более целенаправленные исследования, при которых определяют качественно и количественно содер

жание аномального белка или промежуточных продуктов обмена в крови и моче. На основании результатов второго этапа исследований и ставят окончательный диагноз. Биохимические анализы второго этапа часто отличаются большой сложностью, их выполняют в специальных генетических лабораториях. Биохимическим методам принадлежит главная роль в диагностике наследственных болезней.
3. Цитогенетический метод позволяет установить количественный состав хромосом в ядре клетки и некоторые их морфо логические особенности (внешние формы), что имеет решающее значение в диагностике хромосомных болезней. Метод основан на том, что каждая пара хромосом имеет свои особенности, обнаруживаемые при микроскопическом исследовании клетки в стадию деления. Культуру защитных клеток крови и клеток кожи фиксируют в период наибольшей активности, когда происходит размножение клеток. Их окрашивают, исследуют под микроскопом с большим увеличением, фотографируют хромосомы клеток, ядра которых находятся в стадии деления, вырезают и классифицируют. Дальнейшим анализом устанавливают возможные отклонения в структуре и количестве хромосом. Хромосомный анализ необходим:

1.для уточнения диагноза при наличии у ребенка нечетких клинических признаков, характерных для хромосомного заболевания (болезни Дауна, синдрома Шерешевского—Тернера, Клайнфельтера и др.);

2.при врожденных заболеваниях неясной причины с проявлениями, не вписывающимися в известные синдромы;

3.при повторных спонтанных абортах (выкидышах) в ранние сроки, мертворождениях и если в семье уже есть дети с врожденными пороками развития. К цитологическому методу исследования относится и исследование полового хроматина, вещества из которого образуются хромосомы. Для этого используется мазок из снятого шпателем верхнего слоя клеток слизистой полости рта (щеки), который окрашивают ацетоорсеином. У нормальных женщин при наличии двух Х хромосом одна из них во многих клетках принимает функционально пассивное состояние и обнаруживается в отдалении от клеточного ядра в виде интенсивного окрашивающегося основными красителями пятна (тельца Бара), называемого половым хроматином. У мальчиков половой хроматин в норме встречается не бо лее чем в 5% клеток, тогда как у девочек он содержится в 20— 70% клеток.

4. Дерматоглифика — метод исследования отпечатков пальцев, ладоней и стоп или непосредственного осмотра кожных складок. При этом в период новорожденности легко могут быть замечены поперечная складка ладони, одна сгибательная складка на мизинце, наличие которых характерно для некоторых хромосомных заболеваний.

5. Микробиологические методы экспресс-диагностики внедряются для профилактического обследования детей, а также для выявления наследственных болезней новорожденных. Удобство микробиологических экспресс-методов в том, что они могут быть внедрены в работу обычных микробиологических лабораторий и позволяют быстро обследовать большие группы здоровых и больных. Исследование новорожденных с их помощью дает возможность рано диагностировать многие заболевания обмена веществ, распространение которых составляет 1 : 20 000 родов и чаще.

6. Метод сцепления генов основан на том, что гены, которые близко расположены в одной хромосоме, во время деления половых клеток не разделяются, а передаются из поколения в поколение в сцепленном состоянии (группы сцепления). В таком случае при стертых формах наследственных заболеваний неизмененный ген может свидетельствовать о большой вероятности наличия мутантного гена. Исследование у детей групповой принадлежности крови может явиться важным дополнительным диагностическим фактором. Метод сцепления генов может быть использован также при диагностике гемофилии, миопатии Дюшенна (поражение мышц) и других заболеваний.

7. Пренатальную диагностику проводят во время беременности, при высокой вероятности рождения ребенка с наследственным заболеванием обмена веществ или обусловленного хромосомными изменениями. В таких случаях в первые 20 недель беременности проводят исследования плода на наличие у него наследственного заболевания. Для этого могут быть ис пользованы ультразвуковое сканирование (ультрасонография), контрастная рентгенография и др. В последнее время активно внедряется в практику метод амниоцентеза. Для этого на 13—20й неделе беременности после установления с помощью ультразвука расположения плаценты делают амниоцентез — извлечение порции околоплодной жидкости с содержащимися в ней клетками кожи плода. В клеточном материале после его выращивания определяются кариотип половой хроматин. Установление диагноза наследственного заболевания является основанием для прерывания беременности

4.2. Самостоятельная работа по теме: изучение литературы

5.Список рекомендуемой литературы

№ п/п	Наименование, вид издания	Автор (-ы), составитель (-и), редактор (-ы)	Место издания, издательство, год издания
1	**2**	**3**	**4**
1	Клиническая генетика	Бочков Н.П.	М.: ГЭОТАР-

		Пузырев В.П. Смирнихина С.А.	Медиа, 2015
2	Медицинская генетика. Учебное пособие	Ньюссбаум, Р.Л.	М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010
3	Медицинская генетика: учебное пособие https://krasgmu.ru/index.php?page[common]=elib&cat=catalog&res_id=116066	Борисова Т.Н. ЧуваковГ.И.	М.: Юрайт, 2020
4	Генетика человека с основами медицинской генетики: учебник	Рубан Э.Д.	Ростов на/Д.: Феникс, 2014
5	Медицинская генетика. Учебник	Гайнутдинов И.К. Юровская Э.Д.	М.: Дашков и К, 2011
6	Медицинская генетика. Учебное пособие	Акуленко Л.В. Богомазов Е.А. Захарова О.М. [и др.]	М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015

Электронные ресурсы:
ЭБС COLIBRIS
НБ ФИЦ КНЦ СО РАН
Научная электронная библиотека E-LIBRARY
ЭМБ Консультант врача
Федеральная электронная медицинская библиотека

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр
Сибирского отделения Российской академии наук»
(ФИЦ КНЦ СО РАН, КНЦ СО РАН)

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ

к семинарскому занятию № 1

по дисциплине (модулю) «Генетические аспекты развития заболеваний»

для специальности 31.08.11 Ультразвуковая диагностика

ТЕМА: ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ РФ. МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ. ОРГАНИЗАЦИЯ И ПРИНЦИПЫ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ СЕМЕЙ, ОТЯГОЩЕННЫХ РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Утверждены на заседании Ученого совета НИИ МПС (протокол № 9 от «25» января 2021г.)

Составитель:
к.б.н. Смольникова М.В.

Красноярск
2021

1.Занятие № 1

2.Тема: Организация медико-генетической службы РФ. Медико-генетическое консультирование. Организация и принципы медико-генетического консультирования семей, отягощенных различными формами наследственных заболеваний

3.Цель обучения: обучающийся должен обладать: - готовностью к осуществлению комплекса мероприятий, направленных на сохранение и укрепление здоровья и включающих в себя формирование здорового образа жизни, предупреждение возникновения и (или) распространения заболеваний, их раннюю диагностику, выявление причин и условий их возникновения и развития, а также направленных на устранение вредного влияния на здоровье человека факторов среды его обитания;

-готовностью к определению у пациентов патологических состояний, симптомов, синдромов заболеваний, нозологических форм в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем

Рассмотреть организацию медико-генетической службы в РФ. Освоить принципы и подходы медико-генетического консультирования. Основные типы наследственных заболеваний. Организацию медико-генетического консультирования. Освоить принципы и подходы медико-генетического консультирования.

Обучающийся должен

знать: концептуальные основы организации медико-генетической службы в РФ; принципы медико-генетического консультирования; методы пренатальной диагностики; ценность профилактической медицины;

уметь: распознать и обнаружить генетические риски при анализе родословной. Оказывать помощь в постановке диагноза наследственной болезни;

владеть: основами медико-генетической службы в РФ. Основами генетического прогноза. Навыками научной дискуссии.

4.План изучения темы: обсуждение понятия и положений темы, индивидуальный опрос, рассмотрение контрольных вопросов по теме

Многоуровневая система организации медико-генетической службы в России. Медико-генетическое консультирование. Профилактическая медицина. Перспективное и ретроспективное консультирование семей. Пренатальная диагностика врожденных и наследственных заболеваний. Генетический прогноз. Генетический груз. Система организации медико-генетического консультирования. Терапия наследственных заболеваний.

В Российской Федерации формирование медико-генетической службы носит многоуровневый характер - от областных медико-генетических консультаций до федеральных центров. Функциональные взаимосвязи МГС:

- Специализированные НИИ (глазных болезней, эндокринологии, хирургии, молекулярной генетики, ЛОР-патологии и др.);
- Кафедры медицинской генетики;
- Научные учреждения смежного профиля (биохимии, энзимологии, иммунологии, цитологии и др.).

Как было отмечено выше, **4-й уровень оказания** медико-генетической помощи детям - это федеральный уровень. В Российской Федерации функционируют в соответствии с приказом МЗ РФ № 316 семь федеральных центров — Республиканский центр наследственных болезней у детей (московский НИИ педиатрии и детской хирургии), Научный медико-генетический центр РАМН (Москва), НИИ медицинской генетики СО РАМН (Томск), Республиканский центр неонатального скрининга (Москва), НИ центр акушерства, гинекологиии и перинаталогии РАМН (Москва), Научно-практический центр медико-социальной реабилитации больных с врожденной и наследственной патологией (Московский стоматологический институт), НИИ акушерства и гинекологии им.Д.-О.Отта (Санкт-Петербург). В этих центрах оказывается специализированная но соответствующим разделам (диагностика наследственной патологии, пренатальная диагностика, массовый скрининг и др.).

Многоуровневая система **организации медико-генетической службы** в России направлена на иерархическое возрастание (от низшего к высшему) глубины обследования ребенка и в конечном итоге установление точной нозологической принадлежности патологии. Становится очевидным, что дифференциальную диагностику наследственной и ненаследственной патологии могут проводить медико-генетические учреждения, располагающиеся на базе крупных многопрофильных больниц или научно-исследовательских институтов клинического профиля, имеющие специалистов различных профилей и мощные лабораторно-функциональные подразделения. Успешность их работы значительно повышается при тесном взаимодействии с научными подразделениями специализированного типа (институты и кафедры глазных болезней, ЛОР-патологии, хирургии и т.п.).

Медико-генетическое консультирование является наиболее распространенным видом профилактики наследственных болезней. Суть его заключается в определении прогноза рождения ребёнка с наследственной патологией, объяснении вероятности этого события консультирующимся и помощи семье в принятии решения о дальнейшем деторождении. Медико-генетическое консультирование как способ профилактики врождённой или наследственной патологии особенно эффективен до зачатия или на самых ранних сроках беременности . Включает 3 этапа:

1. Уточнение диагноза с использованием специальных генетических методов: генеалогическое обследование и составление родословной,

биохимико-генетические методы, позволяющие выявить генетически обусловленные изменения обмена веществ, диагностика гетерозиготного носительства рецессивных аллелей, пренатальная диагностика (УЗИ, биохимический скрининг маркерных белков в сыворотке беременной, амниоцентез — забор околоплодной жидкости для кариотипирования плода).

2. Определение прогноза потомства, который основывается на данных о типе и варианте наследования патологического состояния, результата пренатальной диагностики.
3. Формулирование заключения и объяснение заинтересованным лицам в доступной форме смысла генетического риска[2].

В идеальном варианте медико-генетическое консультирование должны пройти все семьи, планирующие иметь ребёнка (т.н. *проспективное* консультирование). Прямыми показаниями для направления к специалисту-генетику являются:

- установленная или подозреваемая наследственная болезнь в семье;
- кровнородственные браки;
- воздействие возможных мутагенов или тератогенов до или в течение первых трёх месяцев беременности;
- значимые отклонения результатов биохимического скрининга маркерных сывороточных белков у беременной;
- выявление у плода маркёров хромосомных болезней и врождённых

5. Контроль знания по теме

Контрольные вопросы по теме занятия

1.Показания для направления семьи в медико-генетическую консультацию.
2.Основные показания для проведения цитогенетического анализа.
3.Описать цель и методы медико-генетического консультирования.
4.Описать показания для направления семьи в медико-генетическую консультацию.
5. Основные показания для проведения цитогенетического анализа.
6. Описать цель, методы и этапы медико-генетического консультирования.
7. На примере кариотипа сделать генетический прогноз.

4.2. Самостоятельная работа по теме

Определить степень генетического риска в семье В. по вводным данным. Сделать прогноз для потомства.

6.Список рекомендуемой литературы

№ п/п	Наименование, вид издания	Автор (-ы), составитель (-и), редактор (-ы)	Место издания, издательство, год издания
1	**2**	**3**	**4**
1	Клиническая генетика	Бочков Н.П. Пузырев В.П. Смирнихина С.А.	М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015
2	Медицинская генетика. Учебное пособие	Ньюссбаум, Р.Л.	М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010
3	Медицинская генетика: учебное пособие https://krasgmu.ru/index.php?page[common]=elib&cat=catalog&res_id=116066	Борисова Т.Н. Чуваков Г.И.	М.: Юрайт, 2020
4	Генетика человека с основами медицинской генетики: учебник	Рубан Э.Д.	Ростов на/Д.: Феникс, 2014
5	Медицинская генетика. Учебник	Гайнутдинов И.К. Юровская Э.Д.	М.: Дашков и К, 2011
6	Медицинская генетика. Учебное пособие	Акуленко Л.В. Богомазов Е.А. Захарова О.М. [и др.]	М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015

Электронные ресурсы:
ЭБС COLIBRIS
НБ ФИЦ КНЦ СО РАН
Научная электронная библиотека E-LIBRARY
ЭМБ Консультант врача
Федеральная электронная медицинская библиотека

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр
Сибирского отделения Российской академии наук»
(ФИЦ КНЦ СО РАН, КНЦ СО РАН)

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ

к семинарскому занятию № 2

по дисциплине (модулю) «Генетические аспекты развития заболеваний»

для специальности 31.08.11 Ультразвуковая диагностика

ТЕМА: МЕСТО НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ В СТРУКТУРЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ НАСЕЛЕНИЯ

Утверждены на заседании Ученого совета НИИ МПС (протокол № 9 от «25» октября 2021г.)

Составитель:
к.б.н. Смольникова М.В.

Красноярск
2021

1.Занятие № 2

2.Тема: Место наследственной патологии в структуре заболеваний населения. Успехи теоретических биологических дисциплин в раскрытии основ наследственной патологии. Молекулярные основы наследственной патологии. Понятие о болезнях с наследственной предрасположенностью (Мультифакториальная болезнь)

3.Цель обучения: обучающийся должен обладать: - готовностью к осуществлению комплекса мероприятий, направленных на сохранение и укрепление здоровья и включающих в себя формирование здорового образа жизни, предупреждение возникновения и (или) распространения заболеваний, их раннюю диагностику, выявление причин и условий их возникновения и развития, а также направленных на устранение вредного влияния на здоровье человека факторов среды его обитания;

-готовностью к определению у пациентов патологических состояний, симптомов, синдромов заболеваний, нозологических форм в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем.

Рассмотреть роль наследственной патологии в структуре заболеваемости населения, классификацию наследственной патологии. Роль теоретических биологических дисциплин в раскрытии основ наследственной патологии человека. Этиологию и патогенез наследственных заболеваний. Основы наследственности, аллельный полиморфизм генов. Основы мультифакториальной природы наследственности. Рассмотреть молекулярные и цитологические основы наследственности, строение и функционирование генетических структур клетки.

Обучающийся должен

знать: причины и факторы риска появления наследственных заболеваний**.** Основы этиологии и патогенеза. Виды мутаций. Основные методы генетических исследований в клинике. молекулярные и цитологические основы наследственной патологии. Методы изучения полиморфизма генов. Генетические структуры организма. Основные понятия и законы генетики. Методы изучения хромосом и кариотипа;

уметь: определить типы наследственных заболеваний по типу клеток, по типу наследования, по клиническим проявлениям**,** применить основные методы генетических исследований в клинике. Причины и факторы риска появления мультифакториальных заболеваний**.**

владеть: классификацией наследственных заболеваний, методами молекулярно-генетического анализа. Основными терминами генетики, основными законами генетики, методами генетического анализа, молекулярными методами.

4.План изучения темы: обсуждение понятия и положений темы, индивидуальный опрос, рассмотрение контрольных вопросов по теме.

4.1. Вопросы, выносимые на обсуждение.

Заболеваемость населения России.

Болезни с наследственной предрасположенностью.

Типы наследования. Генные и хромосомные болезни.

Генетические болезни соматических клеток.

Полиморфизм генов.

Аллельные варианты генов.

Наследственность. Изменчивость. Фенотип и признак. Генотип и ген. Многофакторные болезни и патогенетика.

Клеточная организация. Структура клетки, генетический материал. Медицинская генетика.

Наследственность. Изменчивость. Хромосомы. Фенотип и признак. Хромосомные болезни.

Профилактика наследственных заболеваний.

Систематическое изучение наследственности начиналось со сложных в генетическом отношении объектов - растений и животных. Благодаря этим ранним исследованиям была сформулирована концепция неделимого гена как функциональной единицы наследственности и принято положение, что перенос генов от одного поколения к другому подвержен действию разных случайных факторов. Однако до понимания химической природы генов и механизма их функционирования было еще далеко. Исследование генетических молекул и тонких механизмов регуляции наследственности стало возможным лишь тогда, когда в качестве экспериментальных моделей начали использоваться бактерии и вирусы, о существовании которых первые генетики даже не подозревали. Только благодаря этим организмам впервые было показано, что дезоксирибонуклеиновая кислота, рибонуклеиновая кислота и белок - универсальные детерминанты генетического поведения. Стремительность дальнейшего прогресса в этой области и убедительность полученных результатов стали реальными благодаря особым биологическим свойствам микроорганизмов, которые позволяли проводить манипуляции, необходимые для анализа генетических структур. Аналогичные аналитические исследования более сложных генетических систем тогда были невозможны, поэтому на животных и растения этот прогресс не распространялся. Развитие технологии рекомбинантных ДНК разрушило труднопреодолимые технические и концептуальные барьеры на пути расшифровки и понимания сложных генетических систем. Неудивительно, что наши взгляды на структуру и функцию генов значительно изменились, а новое мышление в свою очередь радикально изменило перспективы биологии.

Некоторые предпосылки последних достижений можно обнаружить, изучая историю создания фундаментальных положений о наследственности и их последующих изменений. Основным препятствием на пути формирования единых принципов наследственности служило исключительное разнообразие живых форм. Первым, кто проследил аналогии между процессами воспроизведения животных и растений и ввел слова "самец" и "самка" применительно к участникам этого процесса, был ученик Аристотеля - Теофраст. Еще раньше греческие философы V в., воззрения которых оказали заметное влияние на последующее развитие научных идей, пришли к заключению, что, поскольку дети похожи на обоих родителей, оба пола вносят определенный вклад в формирование нового индивидуума. Они полагали, что этим вкладом является своего рода информация, сконцентрированная в мужском или женском "семени" и поступившая туда из разных частей тела зрелых индивидуумов. Демокрит, мнение которого не было общепринятым, предположил, что информация заключена в частицах, размер, форма и строение которых влияют на свойства потомства.

В начале XIX в., после создания более совершенных микроскопов, основной унифицирующей единицей в биологии стала клетка. Все организмы могли рассматриваться как одиночные, свободно живущие клетки или как сообщество клеток. Постоянное усовершенствование оптических систем микроскопа и новаторские методы подготовки и окрашивания материала позволяли все более детально описывать содержимое клеток не имеют ядра. Было установлено, что новые клетки появляются только в результате деления предсуществующих клеток. В настоящее время все живые организмы подразделяют на две группы. Первая-эукариоты - многоклеточные организмы, клетки которых содержат оформленное ядро; внутри ядра заключены хромосомы-хранители генетической информации. Вторая - прокариоты - представлена одноклеточными бактериями, лишенными ядра, с хромосомами, находящимися в цитоплазме. За немногими исключениями, все клетки многоклеточного организма содержат одинаковый полный набор хромосом. Эукариотические организмы имеют более сложное строение и, как правило, содержат больше генетической информации. Кроме того, эукариоты способны к истинному половому воспроизведению и для многих из них этот способ обязателен для образования потомства. Одним из важных моментов процесса

полового размножения является наличие в дочерних ядрах двух копий каждой хромосомы; такие эукариотические клетки называются диплоидными. Прокариоты, содержащие только одну хромосому, называются гаплоидами. При некоторых обстоятельствах у прокариот наблюдаются процессы, аналогичные по результату процессу оплодотворения у эукариот, вследствие которых они могут стать частично диплоидными; эти процессы широко используются в генетических исследованиях. Сразу после принятия клеточной теории в изучении живых организмов выделились три направления: исследование хромосом, статистический анализ наследования одиночных признаков, выделение и характеристика компонентов хромосом.

В анафазе пары сестринских хроматид разделяются и каждый член пары движется по направлению к полюсу веретена. В это же время и нити веретена, и клетка начинают растягиваться. Когда в телофазе хроматиды достигают противоположных полюсов, вокруг каждого набора хроматид формируется новая ядерная оболочка и начинается деконденсация хромосом. Наконец, плазматическая мембрана разделяет два ядра и окружающую цитоплазму на две клетки. Хромосомы приобретают растянутую, диффузную форму, типичную для интерфазы, и процесс деления начинается снова.Б. Микрофотографии митоза в клетках лилии Haemanthus katherinae. Клетки окрашены иммунозолотом/серебром. Увеличение 600. правления параллельно развивались и превращались в важные научные дисциплины до момента их слияния в середине нашего века.

Хромосомы

Во второй половине XIX в. продолжалось детальное изучение морфологии и поведения хромосом. Оказалось, что во всех клетках любого организма, за одним лишь существенным исключением, содержится одно и то же, вполне определенное число хромосом. Например, плодовая мушка Dro-sophila melanogaster имеет 8 хромосом, человек и летучая мышь-46, пшеница-20, носорог - 84. Хромосомы на основе сходства их морфологии могут быть разделены на гомологичные пары: 4 пары у D. melanogaster, 23 - у человека и т.д. Микроскопическое исследование фиксированных и окрашенных клеток дает лишь статическую картинку, но эти картинки можно расположить во временной последовательности, начиная с момента образования клетки при делении и кончая ее делением на две себе подобные. И тогда становится очевидным, что дупликация каждой хромосомы, происходящая в цикле клеточного деления, приводит к удвоению числа хромосом. При делении этот удвоенный набор распределяется таким образом, что каждая из двух дочерних клеток получает такое же число и тип хромосом, что и родительская клетка. Весь процесс в целом называется митозом.

Клеточный цикл. События, происходящие в период от одного клеточного деления до другого, называются клеточным циклом. Фаза митоза цикла охватывает период деления и хромосом, и клеток. После расхождения клеток каждая дочерняя клетка вступает в период повышенной биосинтетической активности - в так называемую Gj-фазу. Gj-фаза заканчивается перед началом удвоения хромосом, или, в молекулярных терминах, с началом дупликации хромосомной ДНК; период репликации генома называется фазой синтеза. С момента завершения S-фазы в клетках инициируются события, характерные для митотической профазы,-части цикла, называемой Gj-фазой. В конце концов опять начинаются митоз и цитокинез, и цикл повторяется. Как правило, G_r, S - и G_2-периоды, вместе составляющие интерфазу, занимают около 90% времени клеточного цикла, а M-фаза - менее 10%. Полное время прохождения клеточного цикла в клетках разного типа сильно варьирует в зависимости от условий роста. Основным показателем продолжительности всего цикла является продолжительность Gj-фазы. Например, покоя:

Клеточный цикл: митоз и цитокинез составляют M-фазу цикла, кульминацией которой является образование двух дочерних клеток. Каждая дочерняя клетка вступает в G_1-период интерфазы и может начать новый клеточный цикл. За периодом G_1 следует S-фаза, во время которой ДНК и хромосомы дуплицируются, и далее - фаза G_2. Начало митоза

означает конец интерфазы. Покоящиеся клетки задерживаются в фазе G_1 и, как говорят, находятся в фазе G_0. Обычно эукариотические клетки, которые не остановились в фазе G_0, завершают цикл за 24 ч.

Мейоз: этапы деления диплоидной клетки на четыре гаплоидные дочерние клетки. Этот процесс отличается от митоза тем, что включает два клеточных деления и только один "раунд" репликации хромосом. На схеме показаны две пары гомологичных хромосом. Во время интерфазы хромосомы имеют вид тонких диффузных нитей. После репликации сестринские хроматиды остаются тесно связанными и начинают конденсироваться, что указывает на начало профазы. Затем гомологичные пары сестринских хро-матид приходят в тесное соприкосновение, образуя тетрады; этот процесс называется синапсисом. Начало мейотической метафазы I характеризуется дальнейшей конденсацией хромосом и дезинтеграцией ядерной мембраны. В анафазе I члены гомологичной пары сестринских хроматид начинают перемещаться к разным полюсам удлиняющейся клетки. К концу телофазы I и клеточного деления I образуются две дочерние клетки, в каждой из которых имеется по одной гомологичной паре сестринских хроматид. Второй раунд клеточного деления происходит без дополнительной дупликации хромосом и начинается с профазы II, с переходом в метафазу II. В стадии анафазы II две сестринские хроматиды, которые оставались до этого момента вместе, начинают перемещаться к противоположным концам удлиняющейся клетки. После телофазы II и клеточного деления II образуются четыре гаплоидные клетки - предшественники половых клеток. В каждую дочернюю клетку попадает только по одной хромосоме из исходных гомологичных пар.

Мейоз и образование гамет. Образование яйцеклеток и сперматозоидов подразумевает уменьшение нормального числа хромосом ровно вполовину; этот процесс называется мейозом. Гаметы, или половые клетки, гаплоидны, т.е. в них содержится по одному члену каждой пары гомологичных хромосом, и, таким образом, только половинное число хромосом каждого из родителей попадает во все другие, соматические, клетки организма потомка. Распределение хромосом в мейозе происходит случайно, поэтому любой из членов гомологичной пары может оказаться во вновь образовавшихся зародышевых клетках. При оплодотворении гаплоидные наборы хромосом сперматозоидов и яйцеклеток объединяются. Таким образом восстанавливается полный набор гомологичных хромосомных пар, каждый из членов которых произошел из яйцеклетки и из сперматозоида соответствующих родителей. Диплоидное состояние оплодотворенной яйцеклетки поддерживается далее во всех соматических клетках механизмом митотического деления. Иногда зрелые организмы могут развиться из неоплодотворенных гаплоидных яйцеклеток или из оплодотворенных яйцеклеток с неполным набором родительских хромосом. Как уже отмечалось, любой из членов гомологичной пары может попасть в функциональную гамету. В зрелую яйцеклетку или сперматозоид попадает по одному члену каждой пары в процессе редукции числа хромосом в мейозе.

Строение хромосом. Легче всего наблюдать метафазные хромосомы. Под микроскопом их фотографируют или зарисовывают. В этой стадии хромосомы наиболее сконденсированны и образуют дискретные структуры. У многих организмов индивидуальные хромосомы и их гомологи легко различимы по размеру и форме. Каждая метафазная хромосома действительно состоит из двух идентичных частей, называемых сестринскими хроматидами, поскольку дупликация хромосомной ДНК протекает как раз перед метафазой, в S-фазе клеточного цикла.

У хромосомы имеется перетяжка, называемая центромерой. Положение центромеры для каждой хромосомы строго определено. С центромерой связаны специфические хромосомные функции; это последняя точка, соединяющая плечи сестринских хроматид перед полным расхождением при митотическом или II мейотическом делении. Сами плечи имеют вид отдельных образований задолго до расхождения центромер в анафазе.

Образование гаплоидных гамет при мейозе и слияние двух гамет с образованием диплоидной клетки при оплодотворении. Обратите внимание на то, что у D. melanogaster,

рассмотренной здесь в качестве примера, как и у других организмов, включая млекопитающих, две половые хромосомы у самца не гомологичны друг другу. При мейозе формируются два типа сперматозоидов, из которых один несет X-, а другой - Y-хромосому. У самок, несущих пару X-хромосом, в результате мейоза образуются гаметы одного типа. Пол потомков зависит от того, какую из хромосом - X или Y - несут оплодотворяющие сперматозоиды. У некоторых организмов негомологичную, определяющую пол хромосому несет самка. Различие между областью центромеры и плечами хромосом становится очевидным после обработки определенными красителями. После окрашивания центромеры выглядят более плотными и компактными по сравнению с плечами. Такие плотные, интенсивно окрашиваемые хромосомные области называются гетерохроматиновыми. Гетерохроматин центромеры можно наблюдать после окрашивания даже в плохо различимых интерфазных хромосомах. Другие, негетерохроматиновые области хромосом принято называть эухроматиновыми. Эухроматиновые области окрашиваются гораздо менее интенсивно, чем гетерохроматиновые. Концевые участки хромосом называются теломерами. Часто они тоже гетерохроматиновые. Нередко в митотических хромосомах можно наблюдать небольшие перетяжки, называемые районом ядрышкового организатора. В мейотических хромосомах они имеют вид утолщений. В пределах данного вида районы ядрышковых организаторов встречаются на одной или нескольких специфических хромосомах, и если они есть, то всегда находятся в одном и том же месте. В G_1-фазе клеточного цикла некоторые ядрышковые организаторы начинают разрастаться; если их больше, чем один, то такие разросшиеся области объединяются в одну или несколько больших, почти сферических структур - нуклеолей. Этот рисунок достоверно воспроизводится, и каждую хромосому в наборе можно идентифицировать. На рис. I.9 представлен полный набор прометафазных хромосом в клетке человека. На этом изображении, называемом кариотипом человека, отражены относительный размер и форма хромосом наряду с положением центромеры и характерным видом полос.

В интерфазе хромосомы сильно растягиваются и, как правило, не видны. Встречаются, однако, и существенные исключения, которые уже много лет интенсивно исследуются. Секреторные клетки личинок некоторых насекомых разрастаются до огромных размеров и проходят несколько S-фаз без митоза и клеточного деления. В результате формируется комплекс из множества, иногда вплоть до тысячи, хроматид, которые остаются сцепленными и лежат рядом друг с другом, образуя толстые нити, называемые политенными хромосомами. Так же как и все интерфазные хромосомы, политенные хромосомы растянуты значительно сильнее, чем конденсированные метафазные хромосомы. При окрашивании политенных хромосом специальными красителями выявляется определенный рисунок чередования темных и светлых полос. В отличие от того, что наблюдается в высококонденсированных метафазных хромосомах, число полос огромно. Например, на четырех политенных хромосомах D. me-lanogaster можно насчитать почти 5000 темных полос, а в полном наборе из 23 метафазных хромосом человека видны по крайней мере 2000 полос.

Четко различимые морфологические признаки индивидуальных прометафазных и политенных хромосом стабильно воспроизводятся из поколения в поколение у данного вида. Необычная форма хромосом или характер полос наряду с атипичным числом хромосом сигнализируют о повреждении хромосомного материала. Наличие таких измененных хромосом часто связано с наследственными заболеваниями. Например, сегмент одной хромосомы иногда перемещается на совершенно неродственную хромосому, и такие перестройки сразу выявляются по необычному размеру или характеру полос. Подобные транслокации иногда бывают реципрокными, т.е. две неродственные хромосомы могут обменяться фрагментами. Другим примером изменений, или аберраций, хромосом служат делеции части нормальной хромосомы, дупликации некоторых областей и даже инверсии сегментов. Иногда наблюдаются потери хромосом или, напротив,

появление лишних. Например, заболевание человека, известное как синдром Дауна, обусловлено присутствием трех копий 21-й хромосомы вместо обычных двух. Успехи в изучении структуры хромосом определялись выбором подходящих экспериментальных объектов. Так, огромные политенные хромосомы D. melanogaster стали излюбленной экспериментальной системой еще на заре развития области биологии, именуемой теперь цитогенетикой; систематическое изучение небольших по размеру хромосом человека и других млекопитающих могло начаться лишь с усовершенствованием экспериментальной техники в начале 50-х годов. Хромосомы прокариот не видны в световом микроскопе; недоступны для анализа с помощью светового микроскопа и мелкие, диффузные хромосомы таких низших эукариот, как дрожжи и трипаносомы.

Наследование одиночных признаков. Слово ген было введено В. Йогансеном в 1910 г. и относилось к гипотетической единице информации, регулирующей наследование индивидуальных признаков организма. Предположение о существовании генов было высказано на основании данных о статистическом распределении простых наследуемых признаков в потомстве известных родителей в течение нескольких поколений. В этих первых исследованиях генами оперировали как абстрактными статистическими понятиями, поскольку не было никакой информации относительно химической природы изучаемых признаков. Например, форма или цвет семян или цветков рассматривались как видимый наглядный наследуемый признак независимо от химической или метаболической основы этого свойства. Тем не менее, логический интеллектуальный фундамент, заложенный Менделем и его последователями, вполне соответствует нашим теперешним представлениям о химической структуре генов и тому, как эта структурная информация воплощается в свойства организма.

Связь между генами и хромосомами. В начале XX в. была обнаружена корреляция между физическим поведением хромосом и положениями менделевской генетики. Каждый член аллельной пары генов мог быть ассоциирован с одной из хромосом пары, а независимое распределение аллелей можно было объяснить, если считать, что различные аллельные пары находятся на разных хромосомах. Томас Гент Морган и его коллеги доказали, что у D. melanogaster гены ассоциированы с хромосомами. Они выбрали этот организм для генетических исследований, поскольку короткое время генерации и большое число особей в потомстве, получаемом от каждого скрещивания, делает генетический анализ удобным и точным; кроме того, хромосомы D. melanogaster легкоразличимы в световом микроскопе. В ходе экспериментов было установлено, что наследование аллеля, приводящего к появлению у потомства белых, а не обычных красных глаз, всегда сцеплено с наследованием X-хромосом и никогда-Y-хромосомы. Были обнаружены и другие аллели, коррелирующие с разными признаками, также связанные с наследованием X-хромосом, и аллели, наследуемые совместно, сцепленными группами, но независимо от X-хромосомы. Таким образом, стало очевидным, что число групп совместно наследуемых аллелей соответствует числу хромосомных пар. В ходе исследования было установлено, что аллели, ассоциируемые с различными хромосомами, распределяются в потомстве независимо, а группы аллелей, связанные с определенной хромосомой, остаются сцепленными и в потомстве.

Связь между генами и белками. Одно из первых предположений о том, как информация, заключенная в генах, проявляется в специфических свойствах клетки и целого организма, было высказано еще до того, как изобрели слово "ген". В первом десятилетии XX в. английский врач Арчибальд Гаррод заметил, что наследование некоторых метаболических идиосинкразий и других расстройств у людей происходит в соответствии с правилами Менделя. Он предположил, что причиной подобных наследственных расстройств, служит недостаток или отсутствие особых ферментов, необходимых для нормального метаболизма. Тогда же Гаррод высказал гипотезу, что детерминанты наследственности контролируют образование ферментов. Таким образом, способность к синтезу особых ферментов или даже их свойства связывались с генами. Предположение казалось очень

заманчивым даже при отсутствии экспериментальных доказательств, потому что оно связывало имеющиеся в то время генетические данные, полученные для мух и растений, с биологией человека. Дальнейшее развитие идеи Гаррода могли получить лишь с появлением новых экспериментальных подходов. В конце 1930-х годов такие подходы появились благодаря использованию в качестве экспериментальных объектов микроорганизмов. Вначале в центре внимания исследователей оказались низшие грибы из родов Aspergillus и Neurospora. Эти организмы хорошо росли в определенных условиях культивирования и достаточно быстро размножались. К середине 40-х годов было накоплено и проанализировано достаточно генетических и биохимических данных для того, чтобы прийти к выводу, что наличие или отсутствие фермента наследуемо и зависит от экспрессии одного гена. Джордж Бидл и Эдвард Татум обобщили связь между ферментом и геном в виде постулата один фермент - один ген. Поскольку ферменты - это белки, а многие белки состоят из более чем одного типа полипептидных цепей, постулат в дальнейшем стал формулироваться как "один полипептид - один ген". Проведенные исследования показали, что некоторые гены кодируют белки, не являющиеся ферментами, а другие гены контролируют образование молекул РНК, которые необходимы для синтеза белков.

Для обоих компонентов этой информационной цепочки часто используются такие термины, как генотип и фенотип, относящиеся соответственно к гену и признаку, который им кодируется. В общем виде генотип иногда трактуется как вся генетическая информация отдельной клетки или организма. Аналогично и термин фенотип применяется более широко для описания видимых свойств клетки или организма, будь то особые белки или функции либо морфологические и даже поведенческие признаки. Фенотип, как правило, является результатом взаимодействия между генетической информацией и условиями окружающей среды, в которой она реализуется. Термин геном применяется к совокупности хромосом, свойственных отдельному организму, в отличие от термина генотип, который относится к информации, заключенной в этих хромосомах. Обычная кишечная бактерия Escherichia coli имеет примитивные питательные потребности и делится каждые 20-60 мин, давая в потомстве огромное число клеток. У нее было обнаружено множество легко выявляемых генетически контролируемых физиологических признаков. Кроме того, использование мутантов, которые достаточно просто выделить и охарактеризовать, позволило идентифицировать гены, кодирующие специфические функции клетки. Таким образом был открыт путь для более формального генетического анализа и создания генетической карты единственной хромосомы E. coli. Еще одним преимуществом E. coli оказалось то, что эта бактерия является хозяином для нескольких вирусов, для которых в свою очередь характерно значительное генетическое разнообразие инфекционных свойств.

Бактериофаги, или, для краткости, фаги, оказались еще более удобной системой для генетических исследований. Два или даже больше фагов могут обмениваться фрагментами своих гомологичных геномов, порождая фаговое потомство с новыми генетическими свойствами. Фаговые геномы даже способны к обратимой интеграции с бактериальной хромосомой. При выщеплении из хромосомы фаг может включить в свой геном часть бактериального генома и, таким образом, стать носителем бактериальных генов. Анализ подобного обмена генетическим материалом показал, что даже такие примитивные организмы обладают упорядоченным геномом и индивидуальные гены могут составить генетическую карту.

Гены и ДНК. Современная биохимическая генетика ведет свое начало от открытия ДНК в 1869 г. Фридрихом Мишером. Он установил, что вещество, экстрагируемое из гнойной массы и клеточных ядер, химически отличается от белков как по содержанию органического фосфора, так и по устойчивости к расщеплению протеолитическими ферментами. В течение последующих 85 лет были разработаны разные методы выделения ДНК с целью исследования природы ее химических составляющих и связи между ними.

Кульминацией этих исследований стало установление основной структурной единицы ДНК: она состоит из фосфорилированного сахара, дезоксирибозофосфата, соединенного с азотистым основанием-либо с одним из пуринов, либо с одним из пиримидинов. Кроме того, с помощью биофизических методов было становлено, что молекула ДНК-это очень длинная цепочка, остов которой построен из дезоксирибозофосфатных единиц, соединенных друг с другом фосфодиэфирными мостиками; к каждой дезоксирибозной единице цепи присоединено либо пуриновое, либо пиримидиновое основание. В 1953 г. Джеймс Уотсон и Фрэнсис Крик обобщили накопленные к тому времени данные о составе и структуре ДНК, построив ставшую теперь классической теорию двойной спирали ДНК. Импульсом к ее созданию послужило обогатившее науку открытие Освальда Эвери и его коллег, а также Альфреда Херши и Маргарет Чейз, состоявшее в том, что только ДНК является носителем генетической информации. Центральная роль в наследственности, приписываемая хромосомам, могла быть теперь отнесена к ДНК, которую они содержат.

ДНК - не единственная нуклеиновая кислота, обнаруживаемая в клетке. Близкородственные молекулы - рибонуклеиновые кислоты - отличаются от ДНК в основном тем, что вместо дезоксирибозы содержат рибозу и чаще имеют одноцепочечную структуру. Расшифровка структуры ДНК и установление ее центральной роли в наследственности увенчали накопленные наукой данные и позволили генетике из статистической и феноменологической науки превратиться в науку с преобладанием химических и молекулярных направлений развития. Незамедлительная бурная реакция ученых на открытие двойной спирали свидетельствовала об ее адекватности. Модель структуры ДНК не только соответствовала химическим и физическим данным, но и полностью отвечала функциям, присущим генетическому материалу. В линейной последовательности четырех пуринов и пиримидинов могло быть закодировано огромное количество информации, и в принципе эта структура могла обеспечить свою собственную репликацию. Расшифровка структуры ДНК проливала свет на самые разные аспекты биологии и создавала основу для объяснения многих разноречивых данных, полученных ранее. Она обеспечила фундаментальную целостность при интерпретации огромного многообразия жизненных форм. Раз и навсегда наследственность связывалась с определенной молекулярной структурой. Проблемы механизмов переноса, перераспределения и экспрессии генетических признаков, долгое время не находившие решения, с начала 50-х годов перешли на молекулярный и химический уровни. Как реплицируются и рекомбинируют молекулы ДНК? Каким образом они сохраняются в последующих поколениях? Каким способом информация, закодированная в ДНК, обеспечивает образование фенотипических продуктов - белков? Как регулируется считывание информации, закодированной в ДНК, в процессе роста клеток или развития организма и при других физиологических состояниях? Как нарушаются эти процессы при заболеваниях? Эти и еще многие другие вопросы стояли в центре молекулярно-генетических исследований в течение последних 35 лет. Бурный прогресс в первые 20 из них был достигнут благодаря использованию систем прокариот и связан с идентификацией молекулярных структур, участвующих в процессах хранения, поддержания, передачи и использования генетической информации.

Перенос генетической информации в клетке. Информационные взаимоотношения между ДНК, РНК и белками теперь точно установлены. Репликация, с помощью которой создаются идентичные копии родительской молекулы ДНК, обеспечивает генетическую непрерывность в ряду поколений. Транскрипция ДНК с образованием РНК опосредует трансляцию этой информации на уровень белков. Итак, ДНК выполняет две основополагающие функции. Первая-это осуществление своей собственной репликации. Вторая - это формирование фенотипа через образование молекул РНК, участвующих в трансляции информации, содержащейся в ДНК, на язык белков. И, насколько это известно, только у эукариот информация может передаваться в обратном направлении, от РНК к ДНК, посредством процесса, именуемого обратной транскрипцией.

В основе переноса информации от ДНК к РНК или от РНК к ДНК лежит универсальная способность нуклеиновых кислот служить матрицей. Нуклеиновые кислоты направляют сборку идентичных или родственных молекул и непосредственно участвуют в процессе синтеза белка. Насколько известно, информация не передается от белков к нуклеиновым кислотам. Однако белки помимо самосборки осуществляют важнейшую функцию катализа и информационного переноса между нуклеиновыми кислотами.

Далее мы рассмотрим вкратце ключевые характеристики генетического аппарата и его функционирования: структурные особенности важнейших компонентов молекул - ДНК, РНК и белков - и то, как они работают, обеспечивая сохранение целостности генома и трансляцию генотипа организма в его фенотип. Эти вопросы детально рассматриваются в гл.1, 2 и 3, составляющих первую часть книги.

Структура и сохранение геномной ДНК. Все клеточные ДНК состоят из двух полинуклеотидных цепей, закрученных вокруг общей оси с образованием двойной спирали. Наружную поверхность спирали составляет остов каждой цепи, состоящий из повторяющихся остатков дезоксирибозы. Цепи удерживаются вместе благодаря водородным связям между пуриновыми основаниями одной цепи и пиримидиновыми - другой: аденин всегда спарен с тимином, а гуанин - с цитозином. В результате образования таких практически инвариантных пар последовательность оснований одной цепи однозначно определяет их последовательность в другой - иными словами, цепи двойной спирали ДНК комплиментарны.

Молекулы ДНК выполняют две разные функции. Первая - последовательность пуриновых и пиримидиновых оснований каждой цепи служит матрицей, с которой копируется новая цепь. Вторая - гены, составляющие ДНК, детерминируют синтез ферментов и других белков, необходимых для синтеза новых молекул ДНК. При репликации в особом участке двойной спирали ДНК происходит расплетание цепей. В результате каждая цепь начинает функционировать как матрица, на которой синтезируется новая, комплиментарная цепь. Таким образом, каждая из обеих образовавшихся дочерних спиралей получает одну цепь от родительской спирали, а другую - образованную в результате синтеза de novo. Несмотря на кажущуюся логическую простоту, процесс репликации в действительности очень сложен и для его осуществления необходимо множество белков. Важнейшими из них являются ферменты, называемые ДНК-полимеразами. Их роль в репликации состоит в сборке полинуклеотидных цепей из отдельных мононуклеотидов. Все ДНК-полимеразы удлиняют полинуклеотидную цепь последовательным добавлением отдельных дезоксинуклеотидов.

Выбор нуклеотида, который должен быть присоединен к цепи, определяется способностью входящего в его состав основания образовывать комплиментарную пару со следующим свободным основанием цепи-матрицы. Высокая надежность процесса репликации гарантирует практически безошибочную передачу генетической информации в ряду поколений. Одно из открытий, сделанных при изучении простейших геномов, состояло в том, что они кодируют аппарат для собственного увековечения и сохранения. Более того, генетическая программа допускает возможность перестроек ДНК, и хотя при этом часто образуются невыгодные, неблагоприятные перестройки, создаваемые новые комбинации генов являются материалом для эволюционного экспериментирования. Все геномы содержат информацию, необходимую для синтеза РНК, ферментов и различных белков, участвующих в этих процессах. Один из таких процессов - генетическая рекомбинация, в результате которой происходит обмен между сегментами гомологичных хромосом. Ранее мы отмечали, что генетические обмены связаны, по-видимому, со спариванием хромосом в мейозе; более того, процесс кроссинговера можно визуализировать. Если рассматривать эти события на молекулярном уровне, то рекомбинация происходит в местах перекреста и состоит в разрыве и воссоединении цепей в пределах соответствующих областей ДНК рекомбинирующих хромосом. Рекомбинация, также генетически детерминированная, может происходить и между

определенными участками ДНК негомологичных хромосом; в результате создаются новые связи между генетическими структурами. Для осуществления различных процессов рекомбинации, обнаруженных у прокариот, требуется целая армия ферментов, обеспечивающих спаривание гомологов или особых последовательностей и катализирующих разрывы и воссоединение цепей. Существуют также и специальные механизмы репарации повреждений ДНК. Облучение клеток ультрафиолетовым светом или рентгеновскими лучами либо обработка различными химическими агентами приводят к повреждениям, затрагивающим основания или остов молекулы ДНК. В ДНК закодирована информация о синтезе репарирующих ферментов и белков, поддерживающих целостность генома любого организма.

Экспрессия и регуляция генов. Белки - основные детерминанты фенотипа организма. Из них построены и ферментативный аппарат, обеспечивающий метаболическую, энергетическую и биосинтетическую активность всех клеток, и регуляторные элементы, координирующие эти виды активности в ответ на эндогенные и экзогенные сигналы. Белки являются также основными компонентами многих структурных элементов, характеризующих морфологию клетки и опосредующих ее движение. Говоря в двух словах, организмы - это в конечном счете те белки, которые они сами и производят.

Постулат "один ген - один полипептид" создал концептуальную базу для анализа связи генотипа организма с его фенотипом. Но до решения проблемы структурной организации белков и ДНК, т.е. до начала 50-х годов, эта теория не имела молекулярной основы. С разработкой новых методов анализа белковой структуры было установлено, что каждый белок обладает уникальной линейной аминокислотной последовательностью. Эта последовательность, называемая первичной структурой, определяет характер укладки полипептидной цепи с образованием биологически активной трехмерной формы. Таким образом, структура белка определяется его аминокислотной последовательностью, которая в свою очередь кодируется генами. Доказательством этому служит тот факт, что мутации в гене приводят к изменению аминокислотной последовательности соответствующего белка. Более того, последовательности мутантных сайтов в генах и последовательности измененных аминокислот в соответствующих белках коллинеарны, т.е. порядок их следования одинаков. Таким образом, было показано, что линейное расположение нуклеотидов в ДНК и аминокислот в белках взаимосвязано, т.е. одна из характеристик генетического кода установлена. Идея генетического кода подразумевает существование определенного механизма перевода нуклеотидной последовательности ДНК в аминокислотную последовательность белков. С середины 50-х до начала 60-х годов молекулярные основы генетического кода и механизм его расшифровки при сборке полипептидной цепи были установлены. Раскрытие этой тайны стало одним из монументальных достижений молекулярной генетики. Неожиданно код оказался очень простым и абсолютно одинаковым для всех жизненных форм. Более того, выяснилось, что универсальны и общие правила трансляции генетически закодированных посланий.

Генетический словарь состоит из 64 кодонов, каждый из которых представлен тремя последовательно расположенными нуклеотидами в цепи ДНК.61 из 64 триплетов кодируют аминокислоты, причем каждый триплет - только одну аминокислоту. Один из этих триплетов имеет двойную функцию: кодирует аминокислоту метионин и обозначает начало фрагмента ДНК, кодирующего белок. Каждый из трех остальных триплетов может служить сигналом окончания последовательности, кодирующей белок. Генетический код вырожден, поскольку одной и той же аминокислоте может соответствовать более чем один кодон; но, с другой стороны, код не двусмысленный, потому что любой кодон обозначает только одну аминокислоту. Если известен словарь кодонов, то перевести генную последовательность в соответствующий белковый продукт не составляет труда. Для экспрессии гена в виде белкового продукта сначала должна произойти транскрипция ДНК с образованием РНК. Этот процесс осуществляется с помощью РНК-полимераз - ферментов, катализирующих синтез цепи РНК путем копирования нуклеотидной

последовательности одной цепи ДНК с помощью комплиментарного спаривания оснований. Гены, кодирующие белки, детерминируют синтез молекулы "мессенджер", или матричной РНК, называемой так потому, что она несет генетическую информацию, закодированную в соответствующем сегменте ДНК, и непосредственно участвует в сборке белков. Некоторые гены не кодируют никаких белков. При их транскрипции образуются не мРНК, а молекулы РНК, необходимые для образования зрелых РНК разного типа и для трансляции мРНК в белки.

Исследование взаимодействия РНК-полимераз и других вспомогательных белков транскрипции с ДНК расширило наши знания о специфичности и прочности межмолекулярных взаимодействий. Так, было показано, что осуществляются очень точные молекулярные контакты между белками и специфичными группами нуклеотидов в ДНК, а это в свою очередь открыло новые перспективы в исследовании проблем экспрессии и регуляции генов. Мы вкратце прокомментируем, как такие взаимодействия опосредуют регуляцию работы генов. Трансляцию молекул мРНК в белки катализируют рибонуклеопротеиновые частицы, содержащие более 50 различных белков и три вида молекул РНК. Синтез белковой цепи начинается с присоединения рибосом к матричной РНК. Белковая цепь удлиняется на одну аминокислоту, когда рибосома продвигается вдоль молекулы мРНК на один кодон. Ключевой момент трансляции - перевод генетической информации, закодированной в триплетных кодонах матричной РНК, в специфические аминокислоты - зависит от комплиментарного спаривания оснований. Каждая аминокислота присоединяется к особой, родственной ей транспортной РНК, содержащей триплет, комплиментарный кодоновому триплету в матричной РНК. Благодаря спариванию оснований между кодоном мРНК и антикодоном тРНК нужная аминокислота занимает свое место в растущей полипептидной цепи. За один цикл перемещения рибосомы по всей длине молекулы мРНК, кодирующей данный белок, образуется одна молекула этого белка.

Изучение экспрессии генов - только один из аспектов исследования механизма их действия. Другой связан с регуляторными процессами, контролирующими время и степень экспрессии при разных условиях. Неудивительно, что прогресс в понимании механизма транскрипции и трансляции позволил прояснить и проблему регуляции. Так, было показано, что у бактерий регуляция экспрессии генов происходит дифференцированно. Действительно, при некоторых условиях многие гены не экспрессируются вовсе, а степень экспрессии других различается на порядки. Однако изменение условий может приводить к активации молчавших ранее генов и, напротив, к репрессии активных. Это предоставляет клеткам широкие возможности для изменчивости, обеспечивающей приспособленность их фенотипов к условиям среды.

Экспрессия генов обычно регулируется на уровне образования РНК. Как правило, инициация транскрипции регулируется либо репрессорными белками, блокирующими транскрипцию, либо активаторными, необходимыми для ее запуска. В первом случае экспрессия начинается после снятия репрессии в результате модификации белка-репрессора. Во втором ген транскрибируется только в том случае, если активаторный белок находится в соответствующем функциональном состоянии. Репрессорные и активаторные белки - не единственные средства регуляции транскрипции. В некоторых случаях белки - продукты генной экспрессии - сами служат регуляторами транскрипции собственных генов. Известны также случаи, когда на эффективность транскрипции влияют структурные изменения в ДНК. Образование РНК может регулироваться и путем контроля скорости элонгации или места ее окончания, т.е. транскрибироваться может весь ген или какая-то его часть при наличии специфического стоп-сигнала. Экспрессия генов может также регулироваться на уровне трансляции матричной РНК в белки. В этом случае специфическая регуляция тоже обычно осуществляется на начальных этапах процесса декодирования. **Полигенные болезни** (ранее - *заболевания с наследственной предрасположенностью*) обусловлены как наследственными факторами, так и, в

значительной степени, факторами внешней среды. Кроме того, они связаны с действием многих генов, поэтому их называют также **мультифакториальными.** К наиболее часто встречающимся мультифакториальным болезням относятся: ревматоидный артрит, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая и язвенная болезни, цирроз печени, сахарный диабет, бронхиальная астма, псориаз, шизофрения и др.

- Полигенные заболевания тесно связаны с врождёнными дефектами метаболизма, часть из которых может проявляться в виде метаболических заболеваний.

Распространение полигенных наследственных заболеваний. Эта группа болезней в настоящее время составляет 92% от общего числа наследственных патологий человека. С возрастом частота заболеваний возрастает. В детском возрасте процент больных составляет не менее 10 %, а в пожилом - 25-30 %. Распространение мультифакториальных болезней в разных популяциях человека может значительно варьировать, что связано с различием генетических и средовых факторов. В результате генетических процессов, происходящих в человеческих популяциях (отбор, мутации, миграции, дрейф генов), частота генов, определяющих наследственную предрасположенность, может возрастать или уменьшаться вплоть до полной их элиминации.

Особенности полигенных болезней. Клиническая картина и тяжесть течения мультифакториальных болезней человека в зависимости от пола и возраста очень различны. Вместе с тем, при всем их разнообразии, выделяют следующие общие особенности:

- Высокая частота заболеваний в популяции. Так, шизофренией болеют около 1% населения, сахарным диабетом — 5%, аллергическими заболеваниями — более 10%, гипертонией — около 30%.
- Клинический полиморфизм заболеваний варьирует от скрытых субклинических форм до ярко выраженных проявлений.
- Особенности наследования заболеваний не соответствуют менделевским закономерностям.
- Степень проявления болезни зависит от пола и возраста больного, интенсивности работы его эндокринной системы, неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды, например, нерационального питания и др.

Генетический прогноз при мультифакториальных заболеваниях зависит от следующих факторов:

- чем ниже частота болезни в популяции, тем выше риск для родственников пробанда;
- чем сильнее степень выраженности болезни у пробанда, тем больше риск развития болезни у его родственников;
- риск для родственников пробанда зависит от степени родства с пораженным членом семьи;
- риск для родственников будет выше, если пробанд относится к менее поражаемому полу.

Полигенная природа болезней с наследственной предрасположенностью подтверждается с помощью генеалогического, близнецового и популяционно-статистического методов. Достаточно объективен и чувствителен близнецовый метод. С помощью близнецового метода показана наследственная предрасположенность к некоторым инфекционным заболеваниям (туберкулез, полиомиелит) и многим распространенным болезням

(ишемическая болезнь сердца, ревматоидный артрит, сахарный диабет, язвенная болезнь, шизофрения и др.).

4.2. Самостоятельная работа по теме:
1.Перечислить типы наследования, на примерах разобрать различия в наследовании, указать типичные черты каждого варианта.
2.Выделение ДНК из цельной крови. Использование тест-системы с сорбентом – 1,5 часа.
3.Проведение полимеразной цепной реакции (ПЦР) для определения аллельного полиморфизма гена интерлейкина. Использование тест-системы.
4.Подсчитать частоту распределения генотипа среди группы больных по сравнению со здоровыми группами.
5.Рассчитать критерий отношения шансов и доверительный интервал.

6.Список рекомендуемой литературы

№ п/п	Наименование, вид издания	Автор (-ы), составитель (-и), редактор (-ы)	Место издания, издательство, год издания
1	**2**	**3**	**4**
1	Клиническая генетика	Бочков Н.П. Пузырев В.П. Смирнихина С.А.	М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015
2	Медицинская генетика. Учебное пособие	Ньюссбаум, Р.Л.	М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010
3	Медицинская генетика: учебное пособие https://krasgmu.ru/index.php?page[common]=elib&cat=catalog&res_id=116066	Борисова Т.Н. Чуваков Г.И.	М.: Юрайт, 2020
4	Генетика человека с основами медицинской генетики: учебник	Рубан Э.Д.	Ростов на/Д.: Феникс, 2014
5	Медицинская генетика. Учебник	Гайнутдинов И.К. Юровская Э.Д.	М.: Дашков и К, 2011
6	Медицинская генетика. Учебное пособие	Акуленко Л.В. Богомазов Е.А. Захарова О.М. [и др.]	М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015

Электронные ресурсы:
ЭБС COLIBRIS
НБ ФИЦ КНЦ СО РАН
Научная электронная библиотека E-LIBRARY
ЭМБ Консультант врача
Федеральная электронная медицинская библиотека

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр
Сибирского отделения Российской академии наук»
(ФИЦ КНЦ СО РАН, КНЦ СО РАН)

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ

к семинарскому занятию № 3

по дисциплине (модулю) «Генетические аспекты развития заболеваний»

для специальности 31.08.11 Ультразвуковая диагностика

ТЕМА: СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ. ЗНАЧЕНИЕ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ В ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ. СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ

Утверждены на заседании Ученого совета НИИ МПС (протокол № 9 от «25» октября 2021г.)

Составитель:
к.б.н. _____ Смольникова М.В.

Красноярск
2021

1.Занятие № 3

2.Тема: Современные методы диагностики генетических нарушений. Значение наследственности в этиологии и патогенез внутренних болезней. Современные возможности коррекции генетических проявлений

3.Цель обучения: обучающийся должен обладать: - готовностью к осуществлению комплекса мероприятий, направленных на сохранение и укрепление здоровья и включающих в себя формирование здорового образа жизни, предупреждение возникновения и (или) распространения заболеваний, их раннюю диагностику, выявление причин и условий их возникновения и развития, а также направленных на устранение вредного влияния на здоровье человека факторов среды его обитания;

-готовностью к определению у пациентов патологических состояний, симптомов, синдромов заболеваний, нозологических форм в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем; -готовностью к ведению, родовспоможению и лечению пациентов, нуждающихся в оказании акушерско-гинекологической медицинской помощи; -готовностью к формированию у населения, пациентов и членов их семей мотивации, направленной на сохранение и укрепление своего здоровья и здоровья окружающих.

Сформировать представление об основных методах диагностики генетических нарушений. Изучить основы этиологии и патогенеза, значение наследственности, возможные современные методы коррекции генетических проявлений. Изучить основы профилактики и пренатальной диагностики наследственных заболеваний**.**

Обучающийся должен

знать: об основных методах диагностики генетических нарушений. О практическом их применении в медицине. Основы этиологии и патогенеза. Причины и факторы риска появления наследственных заболеваний**.** Современные возможности коррекции генетических проявлений. Методы пренатальной и доимплантационной генетической диагностики, лечения профилактики наследственных заболеваний;

уметь: оценивать результаты основных методов диагностики генетических нарушений, адекватно выбирать необходимые подходы для решения конкретных задач анализа. Определить роль наследственных факторов в развитии патологии внутренних органов. Использовать возможные пути коррекции при генетических проявлениях. Определить выбор методов диагностики наследственных заболеваний;

владеть: основными методами диагностики генетических нарушений. Терминами генетики, основными патогенетическими факторами, методами генетического анализа. комплексом средств и методов коррекции и предотвращения наследственных заболеваний. Основами пренатальной диагностики. Перечнем лекарственных средств, используемых при лечении наследственных заболеваний.

4.План изучения темы: обсуждение понятия и положений темы, индивидуальный опрос, рассмотрение контрольных вопросов по теме.

4.1. Вопросы, выносимые на обсуждение.

Современные методы диагностики: цитогенетические, молекулярно-генетические, генеалогический, популяционно-статистический.

Этиологические факторы. Патогенез как механизм развития и исхода заболевания.

Патогенетические факторы. Наследование. Полиморфизм генов.

Аллельные варианты генов. Фенотип и Генотип.

Многофакторный болезни.

Метаболомика, генотерапия, диетотерапия.

Методы профилактики и лечения наследственных заболеваний. Классификация наследственных заболеваний.

Врожденные пороки развития.

Неинвазивные и инвазивные методы пренатальной диагностики.

Типы нарушения структуры хромосом и возникающие по их причине хромосомные заболевания.

Современные методы диагностики генетических нарушений. Цитогенетические Для выявления хромосомных болезней используются цитогенетические методы исследования, которые позволяют исследовать под микроскопом с использованием различных специфических окрасок тонкую организацию хромосом человека и ее нарушения, которые и приводят к появлению хромосомных болезней. В настоящее время, кроме традиционных методов исследования хромосом, все шире начинают применяться молекулярно-цитогенетические методы исследования, которые дают возможность выявлять такие небольшие изменения хромосом, которые не видны при использовании обычных методов исследования. В Центре используется чрезвычайно широкий набор цитогенетических методов, включая самые современные, а все цитогенетики имеют высшую квалификацию.

Биохимические. Некоторые из наследственных болезней характеризуются выраженными биохимическими изменениями, которые связаны с нарушениями определенного метаболического пути. Эта группа заболеваний объединена в особый класс, называемый наследственные нарушения обмена веществ (НБО). Диагностика НБО включает качественный и количественный анализ различных метаболитов в образцах биологических жидкостей, определение активности ферментов в культуре клеток или лейкоцитах периферической крови. Многие из этих исследований довольно сложные и проводятся с помощью таких высокотехнологичных методов как высокоэффективная жидкостная хроматография, хроматомасс-спектрометрия, тандемная масс-спектрометрия и т.д. Биохимическая диагностика наследственных болезней обмена веществ, осуществляемая в Центре, является лучшей в России.

Молекулярно-генетические - методы это самые современные методы исследования генетического материала клеток человека, который представлен дезоксирибунуклеиновой (ДНК) и рибунонуклеиновой (РНК) кислотами. Используемые в Центре молекулярно-генетические методы позволяют разрезать нуклеиновые кислоты, размножать их отдельные участки с помощью полимеразной цепной реакции, изучать их тонкую структуру, вплоть до последовательности нуклеотидов, составляющих нуклеиновые кислоты, и, таким образом, выявлять изменения, которые называются мутациями, в генах человека. Для этого используется современная аппаратура. Список моногенных наследственных болезней, для которых проводится молекулярно-генетическая диагностика в Центре, является самым широким в России.
Синдромологические Большинство наследственных заболеваний характеризуется поражением многих органов и систем и разнообразной клинической симптоматикой. Кроме того, некоторые признаки у больных с наследственными заболеваниями не являются собственно патологическими и, обычно врачи не обращают на них внимание. Надо иметь ввиду, что большинство наследственных заболеваний встречается достаточно редко, и это не позволяет обычно врачу накопить собственный опыт диагностики наследственных заболеваний. Задача врача-генетика заключается в том, чтобы, используя имеющиеся у него специальные знания о проявлении наследственных болезней, и, детально обследовав больного и членов его семьи, постараться поставить диагноз наследственного синдрома. Во многих случаях врач пользуется для этого специальной литературой и компьютерными программами, которые содержат описания и фотографии больных с различными наследственными синдромами. В поликлиническом отделении Центра врачи используют для синдромологической диагностики такие программы как POSSUM и Oxford Medical Databases, содержащие описания нескольких тысяч наследственных синдромов.
1. Ультразвуковая диагностика наследственных болезней и врожденных пороков развития плода. Ультразвуковое исследование беременных женщин с целью диагностики наследственных болезней и врожденных пороков развития плода относительно новый метод исследования. В настоящее время в Центре для ультразвукового исследования применяется современная аппаратура экспертного класса Toshiba Apilo MX. Она позволяет по ряду ультразвуковых признаков плода выявлять грубые врожденные пороки развития плода, начиная с I-го триместра беременности, а также заподозрить наличие у плода некоторых хромосомных болезней и отнести беременную женщину в, так называемую, группу риска, которая требует к себе особого внимания и дополнительных исследований.

2. Ультразвуковое исследование органов малого таза у женщин. Позволяет выявлять различные заболевания репродуктивной системы, причины бесплодия, невынашивания беременности.

В основу генетической классификации наследственных болезней положен этиологический принцип, а именно тип мутаций и характер взаимодействия со средой. Всю наследственную патологию можно разделить на 5 групп: генные болезни, хромосомные болезни, болезни с наследственной предрасположенностью (синонимы: мультифакториальные, многофакторные), генетические болезни соматических клеток и болезни генетической несовместимости матери и плода. Каждая из этих групп в свою очередь подразделяется в соответствии с более детальной генетической характеристикой и типом наследования.

4.2. Самостоятельная работа по теме

1.Определить на примерах патологий внутренних органов, каким методом необходимо воспользоваться для пренатальной диагностики.

2.Изучить возможные современные методы коррекции генетических проявлений. Изучить основы профилактики и пренатальной диагностики наследственных заболеваний**.**

3.Рассмотреть суть метода генотерапии. Привести примеры коррекции наследственных заболеваний с помощью генной терапии.

6.Список рекомендуемой литературы

№ п/п	**Наименование, вид издания**	**Автор (-ы), составитель (-и), редактор (-ы)**	**Место издания, издательство, год издания**
1	**2**	**3**	**4**
1	Клиническая генетика	Бочков Н.П. Пузырев В.П. Смирнихина С.А.	М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015
2	Медицинская генетика. Учебное пособие	Ньюссбаум Р.Л.	М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010
3	Медицинская генетика: учебное пособие https://krasgmu.ru/index.php?page[common]=elib&cat=catalog&res_id=116066	Борисова Т.Н. Чуваков Г.И.	М.: Юрайт, 2020
4	Генетика человека с основами медицинской генетики: учебник	Рубан Э.Д.	Ростов на/Д.: Феникс, 2014
5	Медицинская генетика. Учебник	Гайнутдинов И.К. Юровская Э.Д.	М.: Дашков и К, 2011
6	Медицинская генетика. Учебное	Акуленко Л.В.	М.: ГЭОТАР-

	пособие	Богомазов Е.А. Захарова О.М. [и др.]	Медиа, 2015

Электронные ресурсы:
ЭБС COLIBRIS
НБ ФИЦ КНЦ СО РАН
Научная электронная библиотека E-LIBRARY
ЭМБ Консультант врача
Федеральная электронная медицинская библиотека