

Изменчивость. Наследственные болезни



Изменчивость

Изменчивость - свойство организмов приобретать новые признаки, свойства и особенности в процессе индивидуального развития под влиянием внешних и внутренних факторов.

Благодаря изменчивости, организмы могут приспособливаться к изменяющимся условиям среды обитания.

Различают две основные формы изменчивости: **наследственную и ненаследственную.**

Изменчивость

```
graph TD; A[Изменчивость] --> B[Наследственная  
(генотипическая, т.е. связанная  
с изменением генотипа, по  
Дарвину - неопределенная или  
индивидуальная)]; A --> C[Ненаследственная  
(фенотипическая, т.е.  
связанная с изменением  
фенотипа, по Дарвину –  
определенная или  
групповая.)]; B --> D[Мутационная]; B --> E[Комбинативная]; C --> F[Модификационная];
```

Наследственная
(генотипическая, т.е. связанная
с изменением генотипа, по
Дарвину - неопределенная или
индивидуальная)

Мутационная

Комбинативная

Ненаследственная
(фенотипическая, т.е.
связанная с изменением
фенотипа, по Дарвину –
определенная или
групповая.)

Модификационная

Модификационная изменчивость

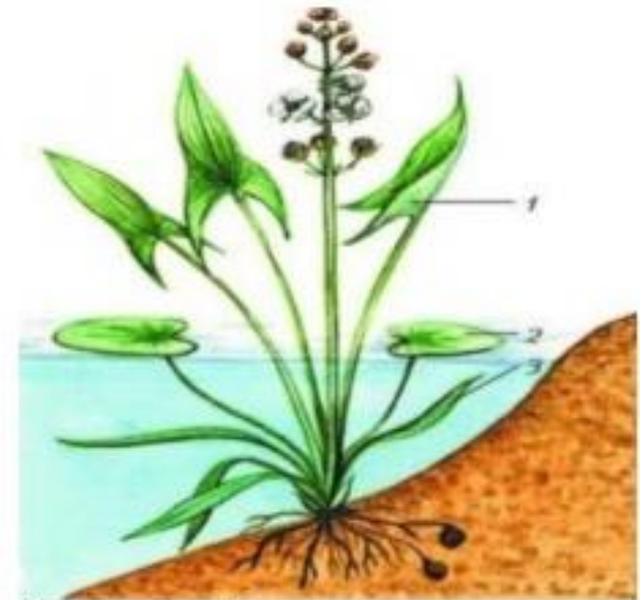
Изменчивость организмов, возникающая под влиянием факторов внешней среды и не затрагивающая генотипа называется **модификационной**.

Примеры:

1. Разнолистность (гетерофиллия) у стрелолиста обыкновенного: погруженные в воду листья (3) имеют лентовидную форму; листья, плавающие на поверхности воды (2) – округлую; листья, находящиеся в воздушной среде (1) – стреловидную.

Если же все растение оказывается полностью погруженным в воду, все его листья только лентовидные.

2. Под действием ультрафиолетовых лучей у людей (если они не альбиносы) возникает загар в результате накопления в коже меланина. Если же человек лишен действия ультрафиолетовых лучей, изменение окраски кожи у него не происходит.



Стрелолист



Модификационная изменчивость

- **изменения затрагивают только фенотип и не затрагивают генотип;**
- **не передается по наследству** (если, например, собрать семена со стрелолиста, выросшего в условиях полного погружения в воду, и высадить их в мелком водоеме, то вырастут растения, форма листьев которых будет зависеть от условий среды – лентовидные, округлые, стреловидные);
- **носит групповой характер**, то есть все особи одного вида, помещенные в одинаковые условия, приобретают сходные признаки (например, если сосуд с зелеными эвгленами поместить в темноту, то все они утратят зеленую окраску, если же вновь выставить его на свет – все они опять станут зелеными);
- **является определенной**, то есть всегда соответствует факторам, которые ее вызывают
(например, ультрафиолетовые лучи изменяют окраску кожи человека, но не изменяют пропорций тела, а возросшие физические нагрузки влияют на степень развития мышц, а не на цвет кожи);
- модификационная изменчивость **носит адаптивный (приспособительный) характер;**
- данный вид изменчивости **обратим**
- пределы проявления признака **определяются нормой реакции** – варьирование признака в пределах генотипа: узкая и широкая.



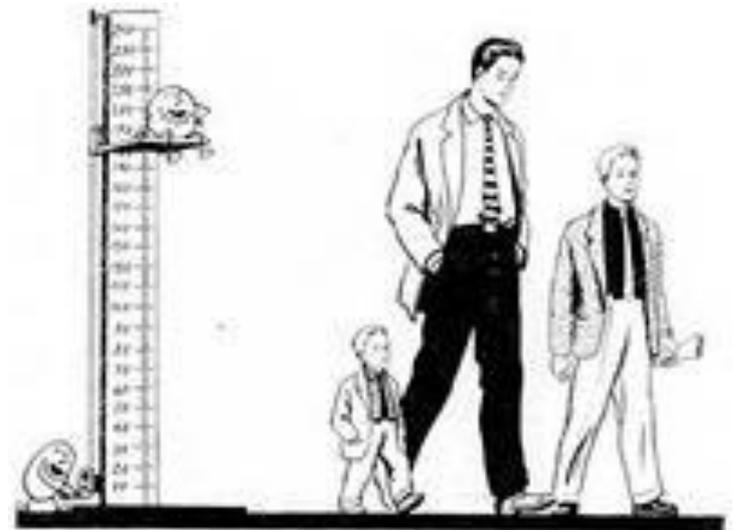
Норма реакции

Хотя под влиянием условий внешней среды признаки могут изменяться, эта изменчивость не беспредельна. Генотип определяет границы, в пределах которых может происходить изменение признака. **Степень варьирования признака, или пределы модификационной изменчивости, называют нормой реакции.** Она может быть:

узкой, когда признак изменяется незначительно, в узких пределах. Чаще это качественные или непластичные признаки (признаки, устанавливаемые описательным путем) – например, группы крови, форма носа, цвет шерсти, жирность молока и т.д.

и широкой, когда признак изменяется в широких пределах. Это пластичные признаки или количественные (признаки, определяющиеся путем измерения – например, пигментация кожи у человека, рост, масса тела, высота растений, удойность коров, размер листьев и т. д.).

Такие признаки можно выстроить в модификационный (вариационный) ряд.

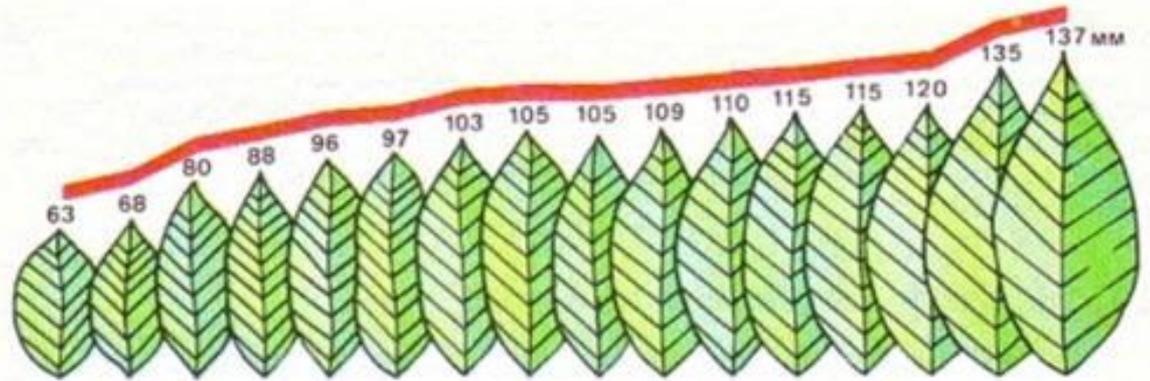


Вариационный ряд

Статистические закономерности модификационной изменчивости можно выразить вариационным рядом и вариационной кривой.

Вариационный ряд — ряд значений признака, расположенных в порядке возрастания или убывания.

Например, если собрать листья с одного и того же дерева и расположить их по мере увеличения длины листовой пластинки, то получается вариационный ряд изменчивости данного признака.



Вариационный ряд длин листьев лавровишни

Вариационная кривая — это графическое отображение зависимости частоты проявления варианта от его интенсивности.

Знание закономерностей модификационной изменчивости имеет большое практическое значение, позволяя предвидеть и заранее планировать степень выраженности многих признаков организмов в зависимости от условий внешней среды.



Виды фенотипической изменчивости

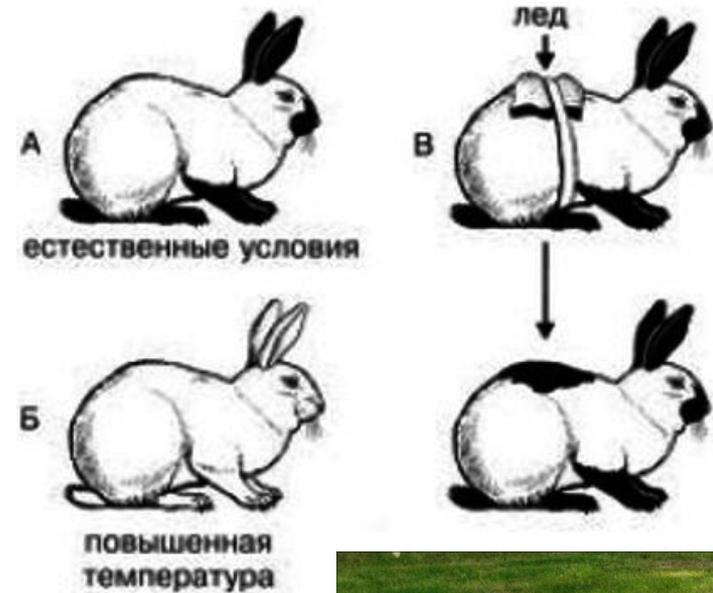
Выделяют следующие виды фенотипической изменчивости: модификации, морфозы и фенкопии.

Модификации — ненаследственные изменения признаков организма, возникающие под влиянием изменившихся условий внешней среды.

Возникновение модификаций связано с тем, что факторы среды воздействуют на активность ферментов и в известной мере изменяют ход биохимических реакций, протекающих в развивающемся организме.

Гималайские кролики в зависимости от температуры среды могут менять окраску от чёрной на холоде, через горностаевую при умеренных температурах, до чисто белой при повышенных температурах. Все выступающие части тела гималайского кролика имеют темную окраску, так как при более высокой температуре пигмент разрушается (белая окраска шерсти). Но та или иная окраска родителей крольчатами не наследуется, а наследуется лишь способность менять окраску в зависимости от температуры.

Эксперимент с гималайским кроликом. Кролика с выстриженной на спине белой шерстью помещали в холодные условия. Выростала чёрная шерсть. При изменении холода на тепло спина обростала белой шерстью.



Виды фенотипической изменчивости

Морфозы — это ненаследственные изменения фенотипа, которые возникают под действием экстремальных факторов среды, не носят адаптивный характер и необратимы (ожоги, шрамы, травматические ампутации). Часто это грубые изменения фенотипа, выходящие за пределы нормы реакции, в итоге развивается патология и может наблюдаться даже гибель организма.

Фенокопии — это ненаследственные изменения фенотипа под влиянием неблагоприятных факторов среды, по проявлению похожие на мутации. Эти изменения проявляются только при определенных факторах (физических, химических или биологических), если воздействие прекращается, то фенотип возвращается к своему нормальному состоянию.

Фенокопии сохраняются в течение всей жизни только тогда, когда преобразующий внешний фактор действует в период эмбрионального развития. Но и в таком случае изменённый признак не передаётся по наследству.

В медицине фенокопии — ненаследственные болезни, сходные с наследственными. *Например, у человека приём алкоголя во время беременности приводит к комплексу нарушений, которые до некоторой степени могут копировать симптомы болезни Дауна.*



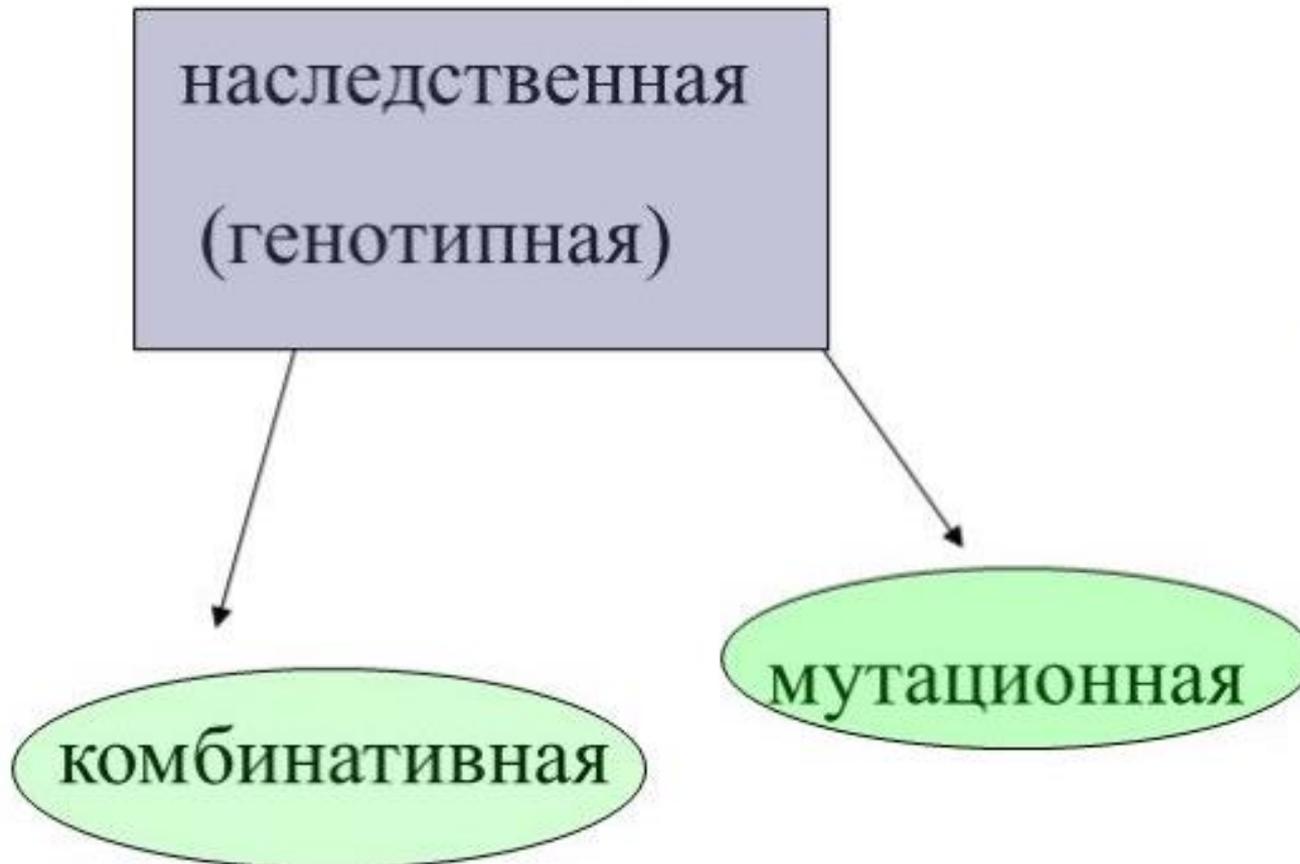
Морфозы – ожоги, шрамы



Фенокопии - увеличение щитовидной железы при недостатке йода копирует наследственную форму - гипотиреоз – нарушение синтеза гормона.

Наследственная изменчивость

Наследственная, или генотипическая изменчивость, — изменения признаков организма, обусловленные изменением генотипа. Она, в свою очередь, подразделяется на **комбинативную** и **мутационную**.



Комбинативная изменчивость

Комбинативная изменчивость возникает вследствие рекомбинации наследственного материала (генов и хромосом) во время гаметогенеза и полового размножения.

Комбинационная изменчивость связана с рекомбинацией генов вследствие слияния гамет. Основными процессами, которые ответственны за реализацию комбинативной изменчивости, являются:

- независимое расхождение хромосом во время мейоза;
- случайное сочетание гамет во время оплодотворения;
- рекомбинация генов вследствие кроссинговера.

В результате комбинативной изменчивости возникает огромный набор разнообразных генотипов, которые отсутствовали у родительских особей.

Комбинативная изменчивость используется в селекционной практике для создания новых пород животных и сортов растений. Это происходит путём подбора, которые позволяют получить ценные наследственные сочетания, уменьшить недостатки одного из родителей и усилить положительные качества другого. Большую роль комбинативная изменчивость играет в эволюции.



Мутационная изменчивость

Мутационная изменчивость возникает в результате изменения структуры наследственного материала.

Основу мутационной изменчивости составляют мутации, происходящие на генном, хромосомном и геномном уровнях.

Мутации — это стойкие внезапно возникшие изменения структуры наследственного материала на различных уровнях его организации, приводящие к изменению тех или иных признаков организма.

Термин «мутация» введен в науку **Гуго де Фризом** (1901-1903 гг.). Им же создана **мутационная теория**, основные положения которой не утратили своего значения по сей день:

- мутации возникают внезапно, скачкообразно, без всяких переходов;
- мутации наследственны, т.е. стойко передаются из поколения в поколение;
- генные мутации наследуются по доминантному или рецессивному типу;
- мутации ненаправлены — мутировать может любой локус, вызывая изменения как незначительных, так и жизненно важных признаков в любом направлении;
- мутации индивидуальны, то есть возникают у отдельных особей;
- одна и та же мутация возникает многократно, то есть может повторяться.

Мутагенез. Мутагены

Процесс возникновения мутаций называют **мутагенезом**, а факторы среды, вызывающие появление мутаций, — **мутагенами**.

Виды мутагенов	Примеры
Химические	формалин, цитостатики, спирты, фенолы, циклические ароматические соединения, иприт и др.
Физические	Радиация, температура, излучение и др.
Биологические	Вирусы, токсины, мобильные элементы генома.

Классификации мутаций

По месту возникновения:

- генеративные (возникают в половых клетках. Они не влияют на признаки данного организма, а проявляются только в следующем поколении);
- соматические (возникают в соматических клетках. Проявляются у данного организма и не передаются потомству при половом размножении. Сохранить соматические мутации можно только путем бесполого размножения).

По адаптивному значению:

- полезные (повышают жизнеспособность особей);
- нейтральные (не влияют на жизнеспособность особей);
- вредные (подразделяются на летальные – вызывающие гибель особей и полуметальные – снижают жизнеспособность особей).

По характеру проявления:

- рецессивные (большинство мутаций. Они не проявляются у гетерозигот, поэтому длительное время сохраняются в популяции и образуют резерв наследственной изменчивости);
- доминантные (встречаются реже рецессивных. Могут делать обладателей этих мутаций нежизнеспособными и вызывать их гибель).

Классификации мутаций

По степени фенотипического проявления:

- крупные (хорошо заметные, сильно изменяющие фенотип);
- малые (практически не дающие фенотипического проявления).

По изменению состояния гена:

- прямые (переход гена от дикого типа к новому состоянию);
- обратные (переход гена от мутантного состояния к дикому типу);

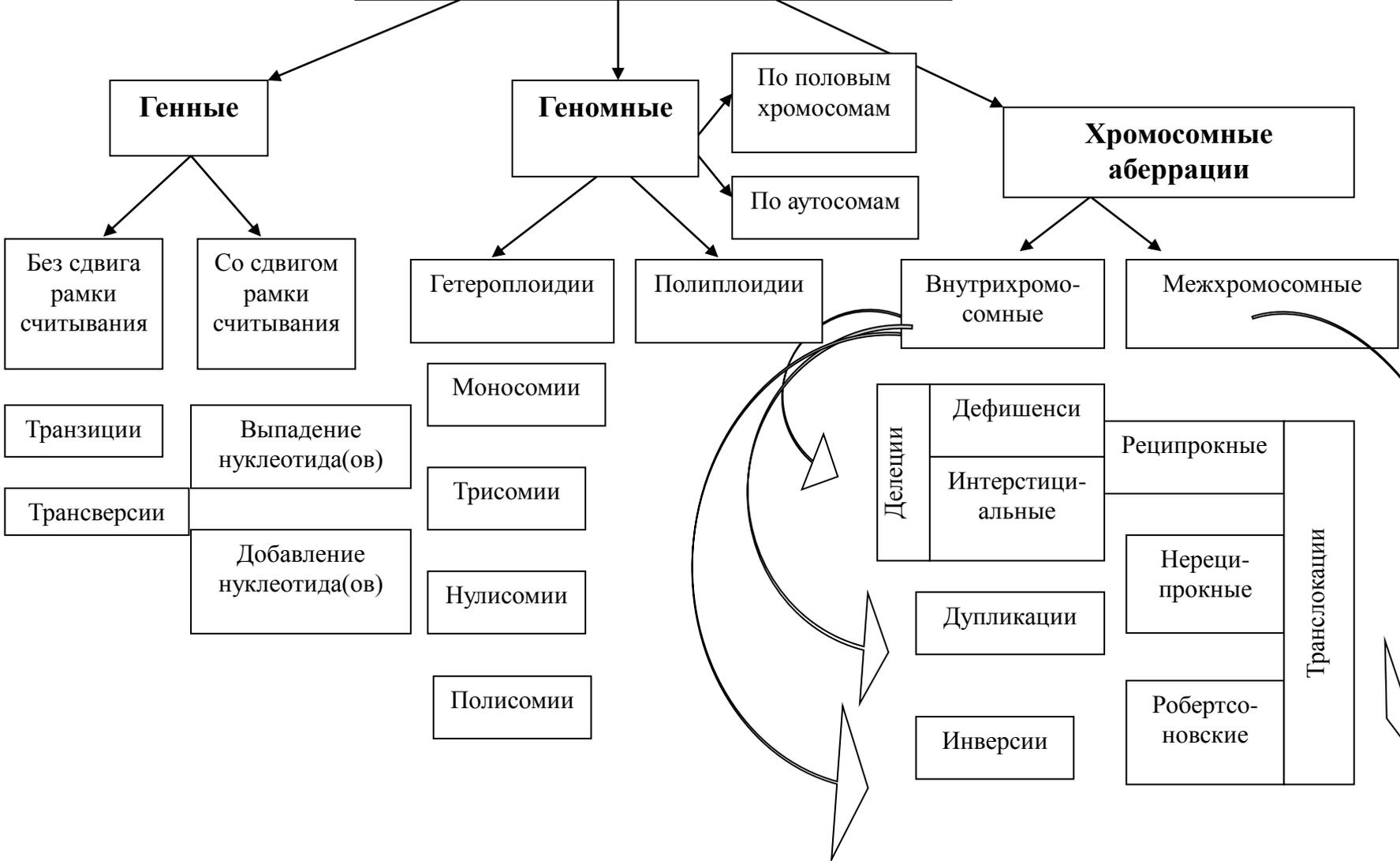
По характеру появления:

- спонтанные (возникают естественным путем под влиянием факторов среды обитания);
- индуцированные (искусственно вызванные действием мутагенных факторов).

По характеру изменения генотипа:

- генные;
- геномные;
- хромосомные

По уровню поражения наследственного аппарата



Генные мутации – изменение структуры молекулы ДНК на участке гена, кодирующего структуру определенной молекулы белка

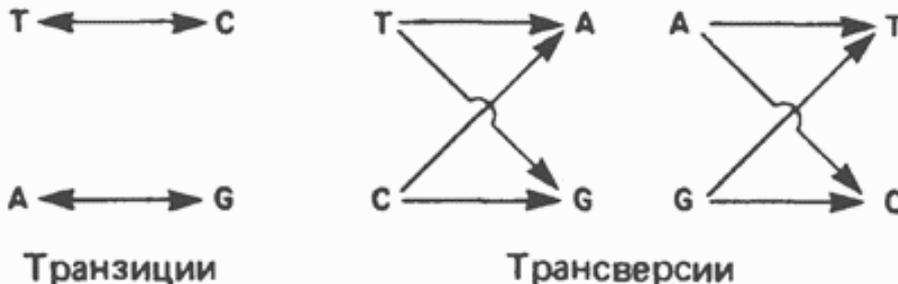
без сдвига рамки считывания

Транзиции

замена азотистого основания в молекуле ДНК: одно пуриновое основание заменяется на другое пуриновое, или наоборот, одно пиримидиновое основание на другое пиримидиновое.

Трансверсии

замена азотистого основания в молекуле ДНК: пуриновое основание заменяется пиримидиновым или пиримидиновое основание — пуриновым



со сдвигом рамки считывания

Инсерции

– вставки нуклеотида (ов)

Эксцизии

– потери нуклеотида (ов)



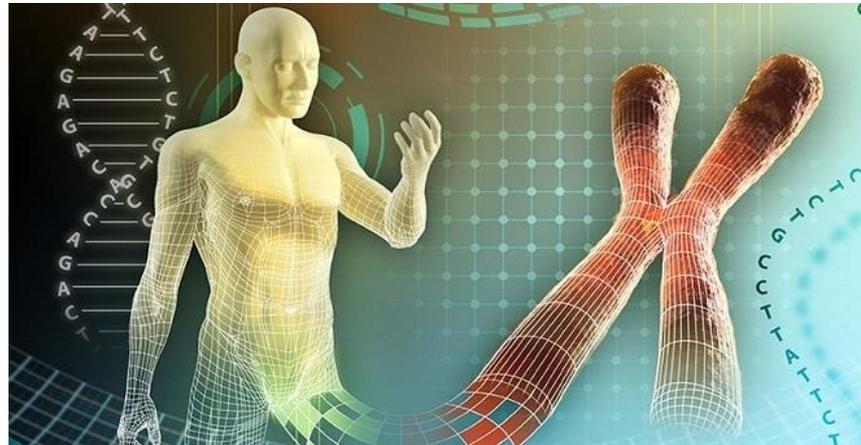
Нонсенс-мутации –

особая группа точечных мутаций, которые приводят к замене смыслового кодона стоп-кодоном.

Генные мутации лежат в основе развития генных болезней, связанных чаще всего с нарушением обмена веществ.

К таким болезням относятся:

- Серповидно-клеточная анемия;
- Фенилкетонурия;
- Галактоземия;
- Альбинизм
- Оксалурия
- Уратурия
- Цистинурия
- Фруктоземия и др.



Диагностика генных болезней:

- **Биохимический анализ**
- **Методы молекулярной диагностики**

Геномные мутации

Геномные мутации - мутации, в результате которых происходит изменение числа хромосом. Выделяют полиплоидии и анеуплоидии.

Полиплоидии - изменение числа хромосом, равное гаплоидному.

Анеуплоидии (гетероплоидии) - изменение числа хромосом, не равное гаплоидному.

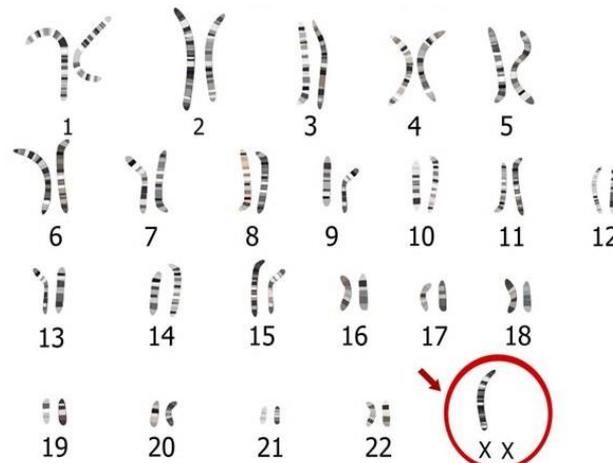
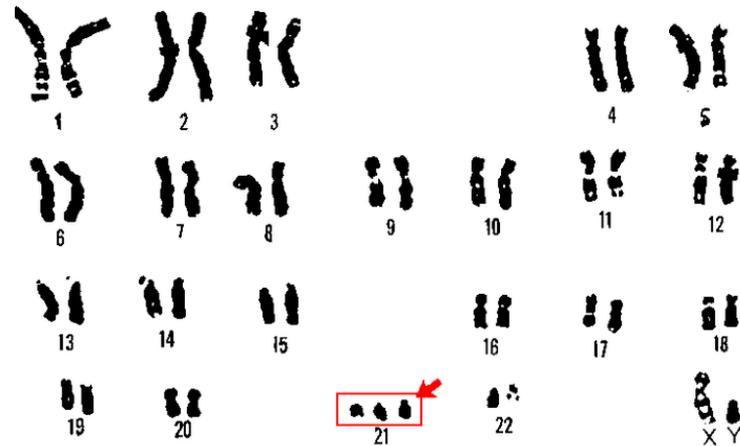
Среди анеуплоидий чаще всего у человека наблюдаются:

- трисомии

(увеличение количества хромосом на одну: $2n+1$), например, синдром Дауна, т.е. трисомия по 21-й паре хромосом;

- моносомии

(отсутствие одной хромосомы: $2n-1$), например, синдром Шерешевского-Тернера, т.е. моносомия по X-хромосоме.



Хромосомные мутации (абберрации)

Хромосомные мутации - мутации, в результате которых происходит изменение структуры хромосом.



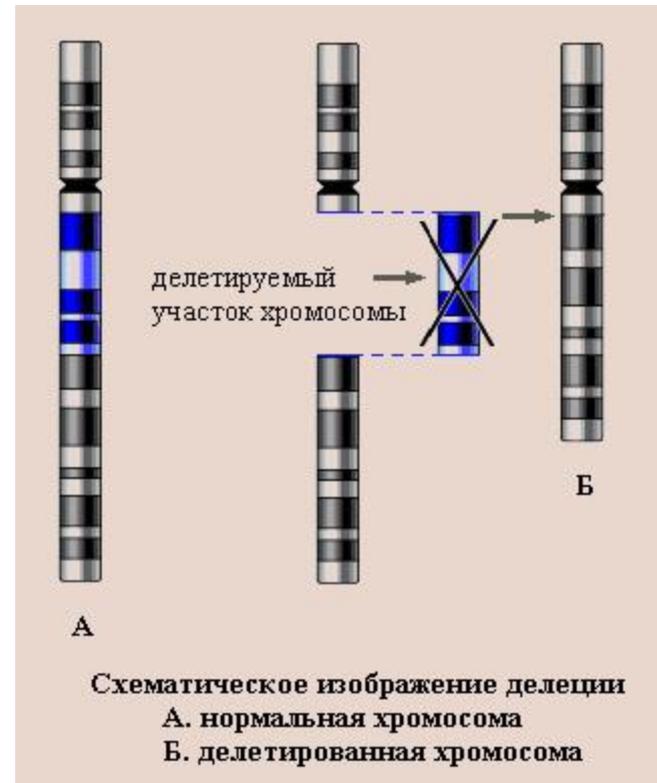
Внутрихромосомные aberrации

1. Делеции - это утрата части хромосомного материала.

а) **Дефишенси** (концевая, терминальная делеция) — утрата концевой участка хромосомы.

б) **Интерстициальные делеции** - утрата внутреннего участка хромосомы, не затрагивающая теломеры.

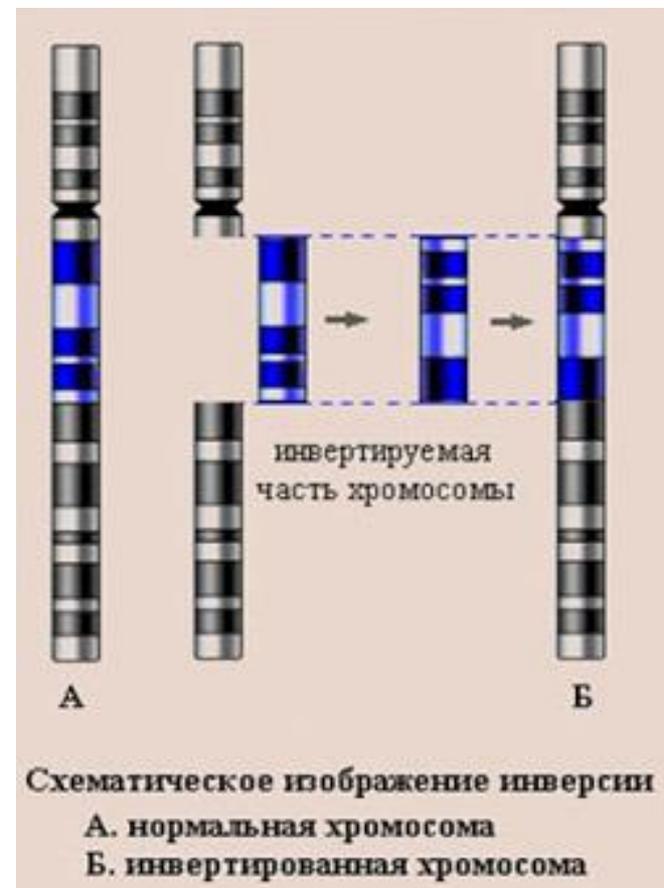
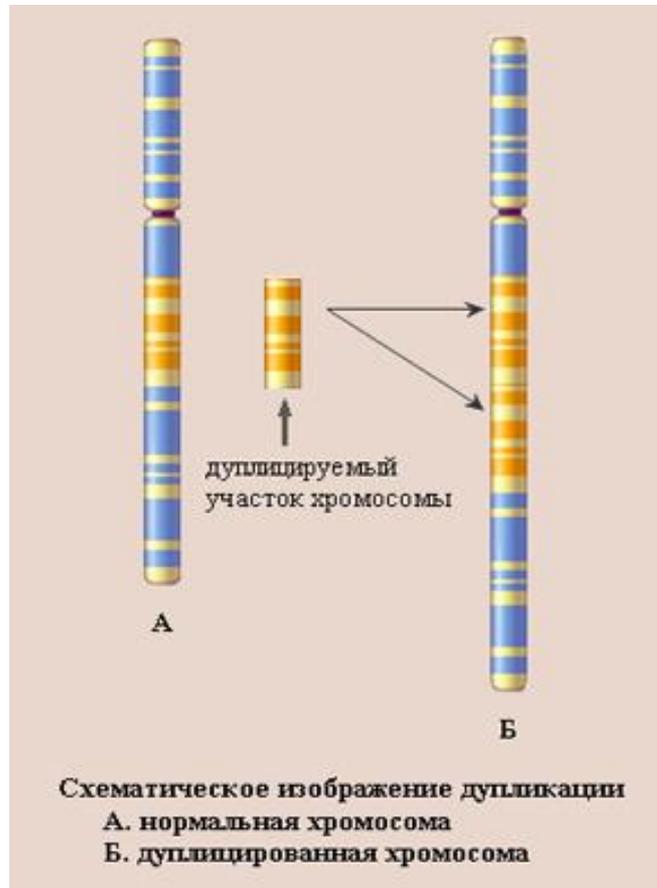
Дефишенси



Внутрихромосомные aberrации

2. Дупликации - (лат. duplicatio — удвоение) — разновидность хромосомных перестроек, при которой участок хромосомы оказывается удвоенным.

3. Инверсии - хромосомные перестройки, при которых происходит поворот участка хромосомы на 180° .



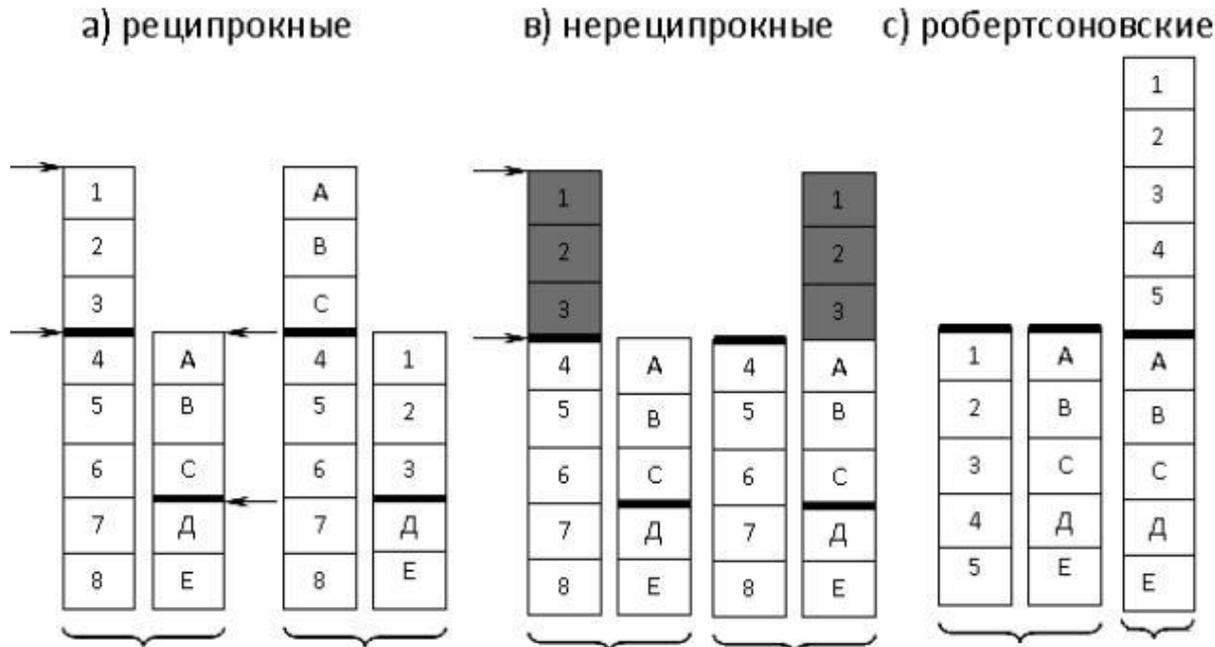
Межхромосомные aberrации

Транслокации - хромосомные мутации, при которых происходит перенос участка хромосомы на негомологичную хромосому. Выделяют:

а) **реципрокные транслокации**, при которых происходит взаимный обмен участками между хромосомами.

б) **нереципрокные транслокации** – фрагмент одной из хромосом переносится на другую.

в) **Робертсоновские транслокации** - хромосомная перестройка, при которой происходит слияние двух акроцентрических хромосом с образованием одной метацентрической или субметацентрической хромосомы.



Наследственные болезни



Наследственные болезни - заболевания, возникновение и развитие которых связано с различными дефектами и нарушениями в наследственном аппарате клеток.

Генные болезни

Хромосомные болезни

Этиология:

Генные мутации

Геномные мутации

Хромосомные
абберации

Генные болезни

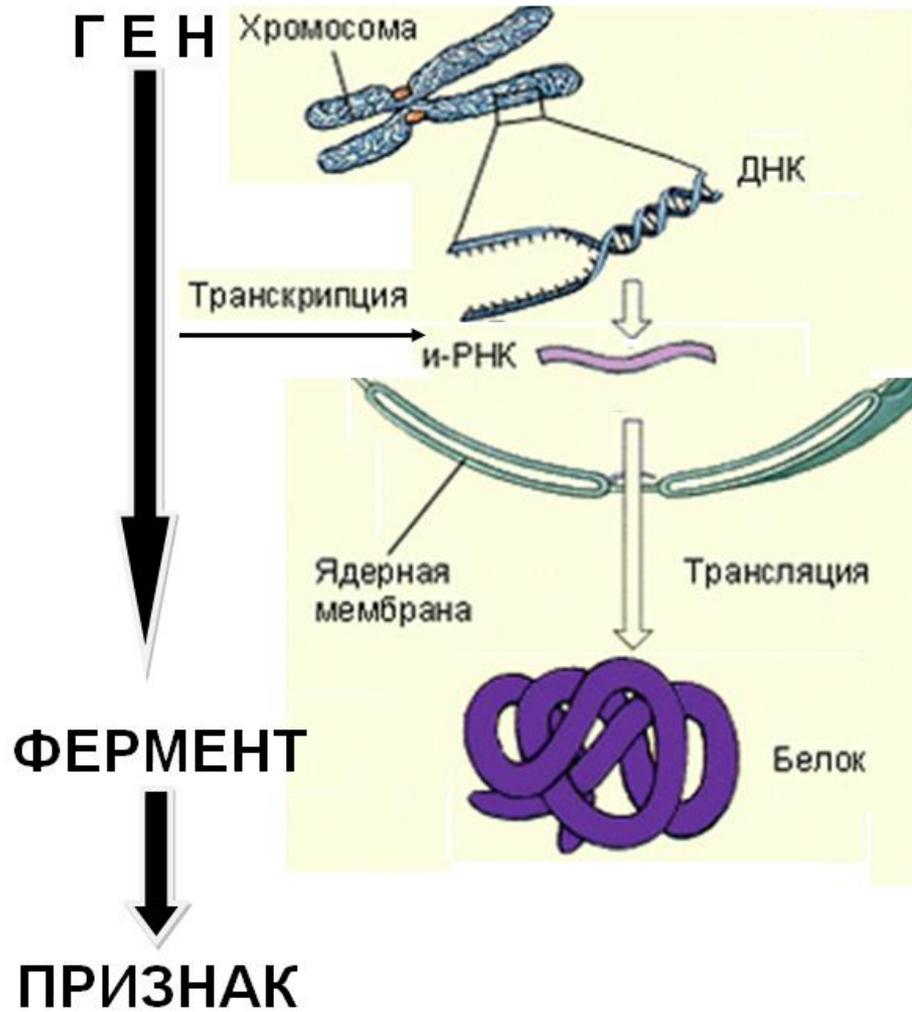
Генные болезни — это большая группа заболеваний, возникающих в результате повреждения ДНК на уровне гена.

Мутантные гены могут привести либо к изменению белковых молекул, либо к изменению содержания белка, особенно белка-фермента, вплоть до его отсутствия. Мутации возникают в любых хромосомах, они могут быть доминантными и рецессивными.

По доминантному типу наследуются болезни, связанные с нарушением структурных, транспортных белков, белков-рецепторов – это болезни костной системы и соединительной ткани (ахондроплазия, синдром дефекта ногтей и коленной чашечки и др.).

По рецессивному типу наследуются болезни обмена веществ – ферментопатии (фенилкетонурия, галактоземия, серповидно-клеточная анемия, альбинизм, адреногенитальный синдром, врожденный гипотиреоз, муковисцидоз и др.).

Для диагностики генных болезней используют **биохимический метод**.



Правило Бидла-Татума

Фенилкетонурия

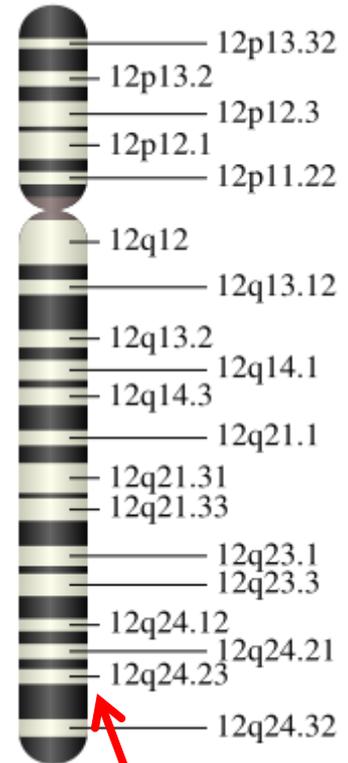
Наследственное заболевание, характеризующееся нарушением обмена **аминокислоты фенилаланина** и выражающееся в накоплении ее токсических производных внутри организма.

Причины заболевания: мутация гена 12-й хромосомы (12q22-24) - **генная мутация**

Тип наследования – **аутосомно-рецессивный**

Признаки фенилкетонурии:

- задержка психического развития, развития речи;
- отставания в физическом развитии;
- специфический «мышинный» запах (или запах плесени) от ребенка, в результате выделения продуктов метаболизма фенилаланина (фенилпировиноградной, фенилмолочной, фенилуксусной кислот) через кожу и с мочой;
- нарушение пигментации: у таких детей обычно голубые глаза, очень светлая кожа и волосы, в результате снижения количества меланина.



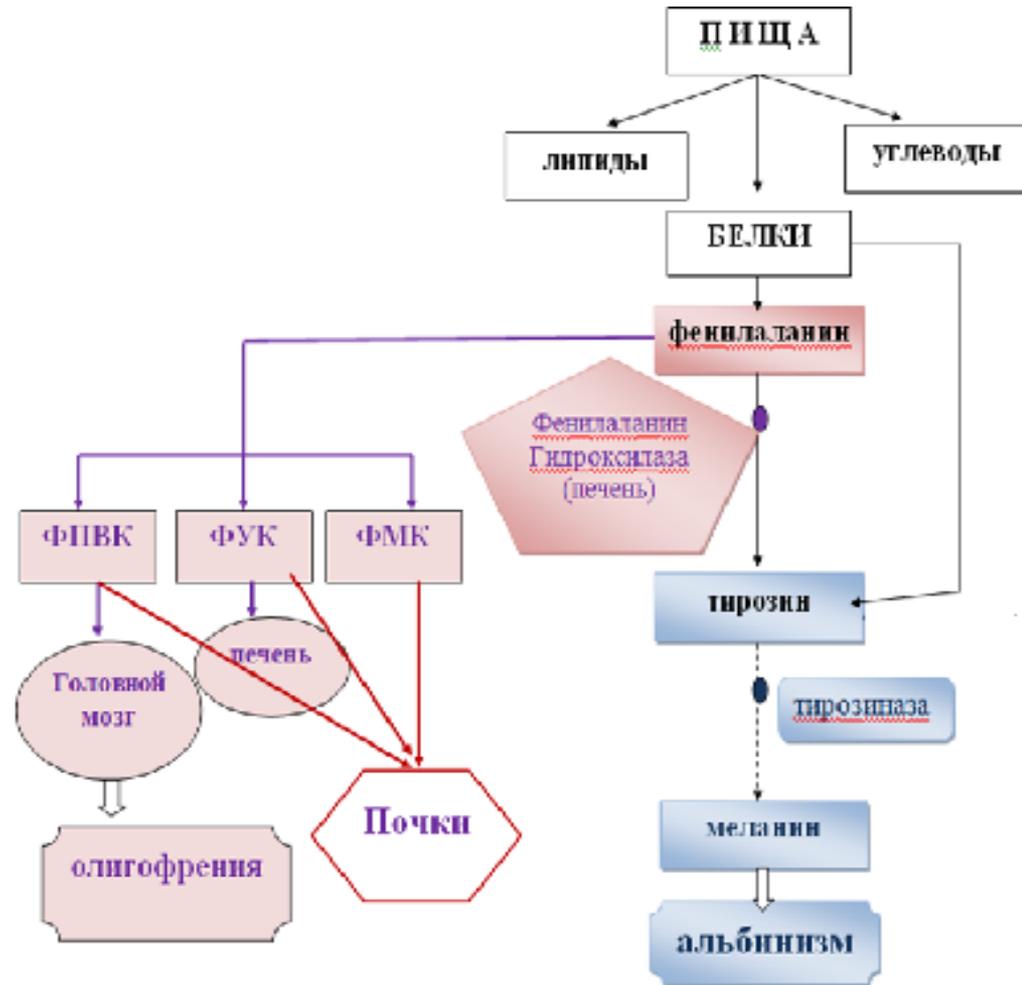
Механизм развития фенилкетонурии

С пищей мы получаем аминокислоту **фенилаланин**, которая превращается в тирозин под действием фермента **фенилаланин-4-гидроксилаза**.

Ген, отвечающий за синтез данного фермента находится в 12 хромосоме. Если она подвергается изменениям (мутациям), то фермент фенилаланин-4-гидроксилаза не может синтезироваться и превращать фенилаланин в тирозин.

Аминокислота **фенилаланин** будет накапливаться в крови, а ее производные (**фенилпировиноградная, фенилмолочная, фенилуксусная кислота**) - в моче.

Тирозин является производным меланина, именно его нехватка будет вызывать у детей, болеющих фенилкетонурией, нарушение пигментации кожи, глаз и волос.



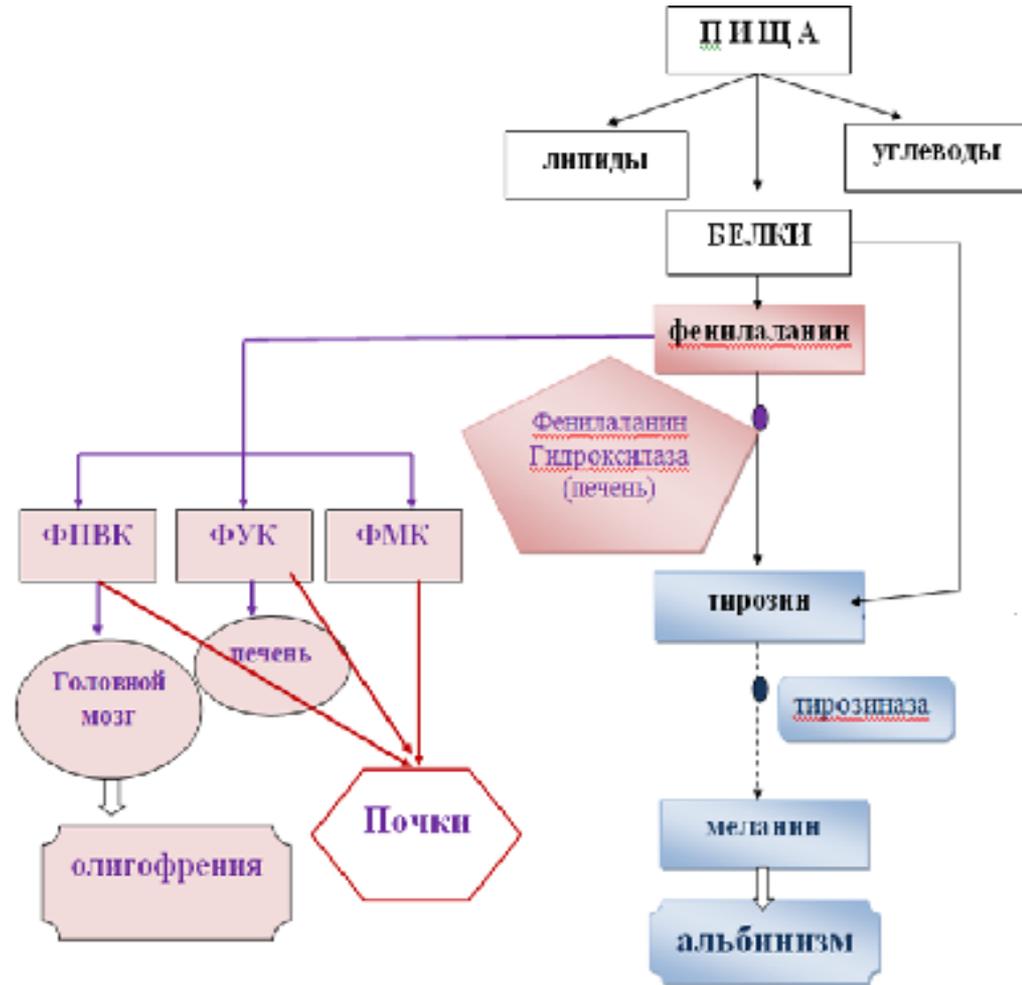
Механизм развития фенилкетонурии

Фенилпировиноградная кислота (ФПВК) выделяется с мочой, вследствие чего от больных **исходит "мышинный" запах.**

Высокая концентрация ФПВК приводит к нарушению формирования **миелиновой оболочки вокруг аксонов в ЦНС.**

Дети с фенилкетонурией рождаются здоровыми, но в первые же недели жизни у них развиваются клинические проявления заболевания.

ФПВК является **нейротропным ядом**, в результате чего повышаются возбудимость, тонус мышц, развиваются гиперрефлексия, тремор, судорожные эпилептиформные припадки. Позже присоединяются нарушения высшей нервной деятельности, умственная отсталость, микроцефалия.



Диагностика фенилкетонурии

В связи с тем, что фенилкетонурия сопровождается развитием необратимых умственных нарушений, во многих странах мира, в том числе и в России, используют **скрининг-методы диагностики**.

Всем без исключения новорожденным детям в роддоме **проводят экспресс-тесты на содержание фенилаланина (неонатальный скрининг)**. Для этого берут капиллярную кровь (из пятки) на 4-5-й день жизни ребенка (у недоношенных на 7-й), наносят на специальный бумажный бланк и отправляют в лабораторию, где делают выводы о содержании фенилаланина в крови.

Если тест оказывается положительным, то тогда проводят дополнительные исследования для определения содержания фенилаланина и его производных в крови и моче. Возможно проведение генетического исследования для подтверждения мутации в гене, отвечающем за фенилаланин-4-гидроксилазу. Подобное исследование возможно в качестве **пренатальной диагностики на этапе беременности**.



Лечение и профилактика

На сегодняшний день самым эффективным и распространенным способом лечения фенилкетонурии является диета с исключением продуктов, содержащих фенилаланин. Если ее строго придерживаться в первые годы жизни ребенка, когда развитие нервной системы еще продолжается, то можно вырастить здорового и полноценного человека.

Дефицит белка восполняется аминокислотными смесями без фенилаланина. Лечение проводится в виде строгой диеты от обнаружения заболевания как минимум до полового созревания или пожизненно.



ЛЕЧЕБНЫЕ СМЕСИ ДЛЯ БОЛЬНЫХ ФЕНИЛКЕТОНУРИЕЙ



Альбинизм

Наследственное заболевание, характеризующееся полным отсутствием или недостаточным количеством **меланина** - пигмента, определяющего цвет волос, кожи и глаз.

Причины заболевания: мутация гена 11-й хромосомы (**генная мутация**).

Тип наследования – **аутосомно-рецессивный**.

Признаки альбинизма:

- очень светлая или белая кожа, волосы белого или светлого цвета;
- высокая чувствительность к солнечным лучам (жжение, покраснение, болезненность при прикосновении к коже, даже при непродолжительном нахождении под открытым солнцем);
- красная радужка глаз (так как в радужке нет пигмента, она становится прозрачной, и через нее просвечиваются сосуды).
- снижение остроты зрения (часто не может быть достаточно скорректировано очками и контактными линзами).



Механизм развития альбинизма

С пищей мы получаем **аминокислоту тирозин**, которая превращается в меланин под действием **фермента тирозиназы**. Ген, отвечающий за синтез данного фермента находится **в 11 хромосоме**. Если она подвергается изменениям (мутациям), то фермент тирозиназа не может синтезироваться и превращать тирозин в меланин. В результате чего развивается заболевание альбинизм.

Лечение безуспешно. Восполнить недостаток меланина или предупредить расстройства зрения, связанные с альбинизмом, невозможно. Следует рекомендовать больному избегать солнечных облучений и применять светозащитные средства при выходе на улицу: фильтры, солнцезащитные очки или затемнённые линзы. Обычно подобные функции выполняет меланин. Иногда необходимо хирургическое вмешательство, в частности для коррекции глазодвигательных мышц при косоглазии. Развивающиеся патологические изменения в сетчатке и нервах глаза обычно устранить не удаётся.

С целью профилактики передачи аномалии по наследству необходимы медико-генетические консультации.



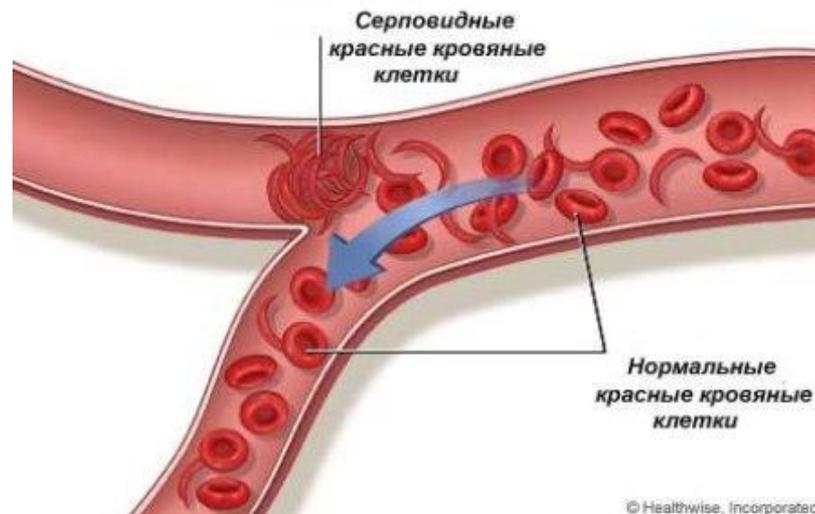
Серповидно-клеточная анемия

Наследственное заболевание системы крови, характеризующееся генетическим дефектом, в результате которого нарушается **образование нормальных цепей гемоглобина в эритроцитах**.

Причины заболевания: **генная мутация**, обуславливающая синтез аномального гемоглобина S (HbS).

Признаки серповидно-клеточной анемии:

- бледность (развивается из-за уменьшения количества красных клеток в крови). Кожа и видимые слизистые оболочки (полости рта, конъюнктивы глаза и другие) становятся бледными и сухими, кожа менее эластична;
- повышенная утомляемость (дети с серповидно-клеточной анемией характеризуются вялым и малоподвижным образом жизни). При любой физической нагрузке увеличивается потребность организма в кислороде, то есть развивается гипоксия;
- частые головокружения (обусловлены недостатком кислорода на уровне головного мозга, что является опасным для жизни состоянием);
- сердечная недостаточность (причиной поражения сердца может быть закупорка серповидными эритроцитами сосудов, доставляющих кровь к сердечной мышце);
- поражение суставов (отмечаются припухлость и болезненность суставов конечностей: стоп, голеней, кистей, пальцев рук и ног).



Серповидно-клеточная анемия

Механизм развития серповидно-клеточной анемии:

Данное заболевание возникает в том случае, если происходит мутация генов, контролирующая образование бета-цепей гемоглобина.

В результате мутации происходит замещение всего лишь одной аминокислоты в структуре б-глобиновой цепи (**глутаминовая кислота в 6-ой позиции заменяется на валин**). Это не нарушает процесс образования молекулы гемоглобина в целом, однако приводит к изменению его электрофизиологических свойств. Гемоглобин становится неустойчивым и в условиях гипоксии (недостатка кислорода) изменяет свое строение (кристаллизуется, полимеризуется), превращаясь в гемоглобин S (HbS). Это приводит к изменению формы эритроцита - он удлиняется и истончается, становясь похожим **на полумесяц или серп**.



Нормальный эритроцит



Серповидный эритроцит

CAC	GTG	GAC	TGA	GGA	CTC	CTC
GTG	CAC	CTG	ACT	CCT	GAG	GAG

Valine	Histidine	Leucine	Threonine	Proline	Glutamic acid	Glutamic acid
--------	-----------	---------	-----------	---------	---------------	---------------

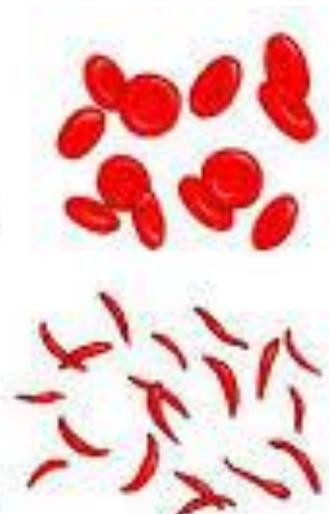
Глутаминовая кислота

CAC	GTG	GAC	TGA	GGA	CAC	CTC
GTG	CAC	CTG	ACT	CCT	GIG	GAG

Valine	Histidine	Leucine	Threonine	Proline	Valine	Glutamic acid
--------	-----------	---------	-----------	---------	--------	---------------

Валин

Серповидно-клеточная анемия



Серповидно-клеточная анемия

Серповидно-клеточная анемия **наследуется по аутосомно-рецессивному типу (с неполным доминированием)**.

Носители, гетерозиготные по гену серповидно-клеточной анемии, в эритроцитах имеют примерно в равных количествах гемоглобин S и гемоглобин A. При этом в нормальных условиях у носителей симптомы практически никогда не возникают, и серповидные эритроциты выявляются случайно при лабораторном исследовании крови. Симптомы у носителей могут появиться при гипоксии (например, при подъёме в горы) или тяжёлой дегидратации организма. У гомозигот по гену серповидно-клеточной анемии в крови имеются только эритроциты, несущие гемоглобин S, и болезнь протекает тяжело.

Носители аллеля серповидности **невосприимчивы к малярии**. Это объясняется тем, что ее возбудитель - малярийный плазмодий - не может жить в эритроцитах, содержащих аномальный гемоглобин.

Диагностика серповидно-клеточной анемии:

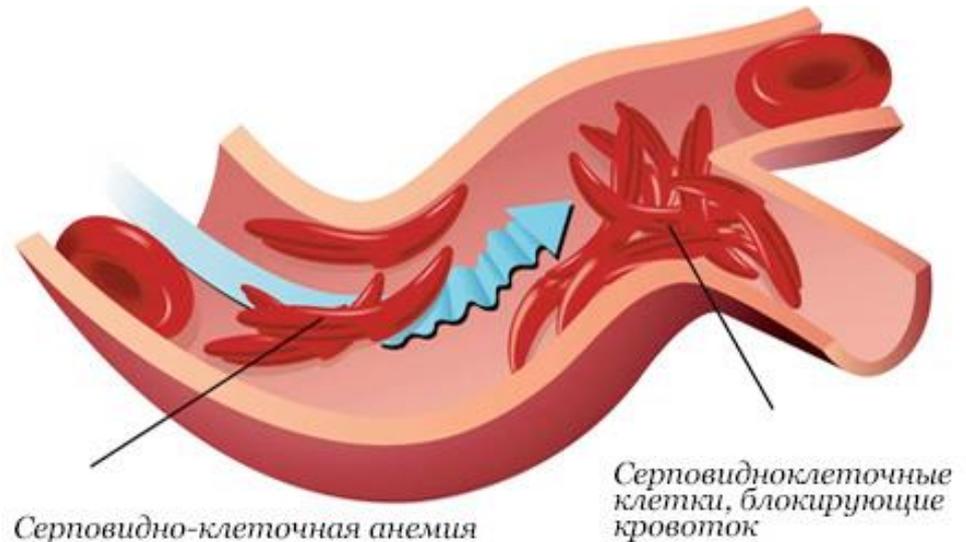
- биохимический анализ крови (производится качественная и количественная оценка содержания различных химических веществ в венозной крови);

- электрофорез гемоглобина (метод, позволяющий определить качественный состав гемоглобина в крови).

Серповидно-клеточная анемия

Серповидно-клеточная анемия – неизлечимая болезнь. Однако ее выявление крайне важно для правильного лечения других заболеваний у данных больных, а также для оказания им адекватной хирургической и акушерской помощи. Правильное ведение больных с хронической серповидно-клеточной анемией способствует предотвращению тяжелых обострений (кризов) и продлению жизни.

Для лечения развившегося криза используют кислород, обезболивающие средства, внутривенное введение жидкости и антибиотиков. Иногда приходится прибегать к переливанию эритроцитарной массы, а также применять многие другие средства, например противосудорожные препараты, для купирования отдельных симптомов.



Галактоземия

Наследственное заболевание, в основе которого лежит **нарушение углеводного обмена на пути преобразования галактозы (простой сахар) в глюкозу.**

Причины заболевания – генная мутация - мутация гена 9 хромосомы, отвечающего за синтез **фермента галактозо-1-фосфат уридилтрансферазы**, который расщепляет галактозу до глюкозы.

Заболевание проявляется в первые дни и недели жизни выраженной желтухой, увеличением печени, рвотой, отказом от еды, снижением массы тела, неврологической симптоматикой, гипотонией мышц; в дальнейшем обнаруживается отставание в физическом и нервно-психическом развитии, развивается умственная отсталость, возникает катаракта.

Тяжесть заболевания может значительно варьировать; иногда единственным проявлением галактоземии бывают лишь катаракта или непереносимость молока. Классическая галактоземия часто носит жизнеугрожающий характер.

Галактоземия

нарушено превращение галактозы в
глюкозу



Механизм развития галактоземии

Галактоземия характеризуется нарушением естественной способности организма расщеплять один из моносахаридов лактозы. Вне зависимости от вида болезни она передается **по аутосомно-рецессивному типу**. Это и обуславливает редкость патологии – в среднем один случай на 50 тысяч новорожденных. Для наследования болезни необходимо, чтобы малыш получил по копии дефектного гена от каждого из родителей.

При данном дефекте не образуется один из важнейших ферментов - галактозо-1-фосфат уридилтрансфераза, влияющих на преобразование галактозы в глюкозу, следовательно, она накапливается и оказывает токсическое действие на организм.

Отсутствие корректного и своевременного лечения может привести к летальному исходу из-за церебральной или почечной недостаточности.



Диагностика и профилактика

В настоящее время проводится массовое обследование новорождённых (неонатальный скрининг) на галактоземию. Определяется уровень тотальной (общей) галактозы в пятнах высушенной крови флуоресцентным методом. При выявлении повышенного уровня общей галактозы проводится подтверждающая диагностика определением уровня активности фермента **галактозо-1-фосфат уридилтрансфераза**.

При подтверждении диагноза необходим перевод ребёнка на питание с исключением молока. Для этого разработаны специальные смеси.

Учёт семей риска позволяет рано, то есть ещё в доклинической стадии, подвергнуть специальному обследованию новорожденного и при положительных результатах перевести его на безлактозное вскармливание. Для раннего выявления предложены также специальные **скрининг-программы массового обследования новорожденных**.

С возрастом наблюдается ослабление этого специфического нарушения обмена.



Хромосомные болезни

Хромосомные болезни — наследственные заболевания, обусловленные изменением числа или структуры хромосом (геномными или хромосомными мутациями соответственно).

Хромосомные болезни занимают одно из ведущих мест в структуре наследственной патологии человека.

Хромосомные болезни принято делить на две группы:

- **аномалии числа хромосом (геномные мутации);**
- **нарушения структуры хромосом (хромосомные aberrации).**

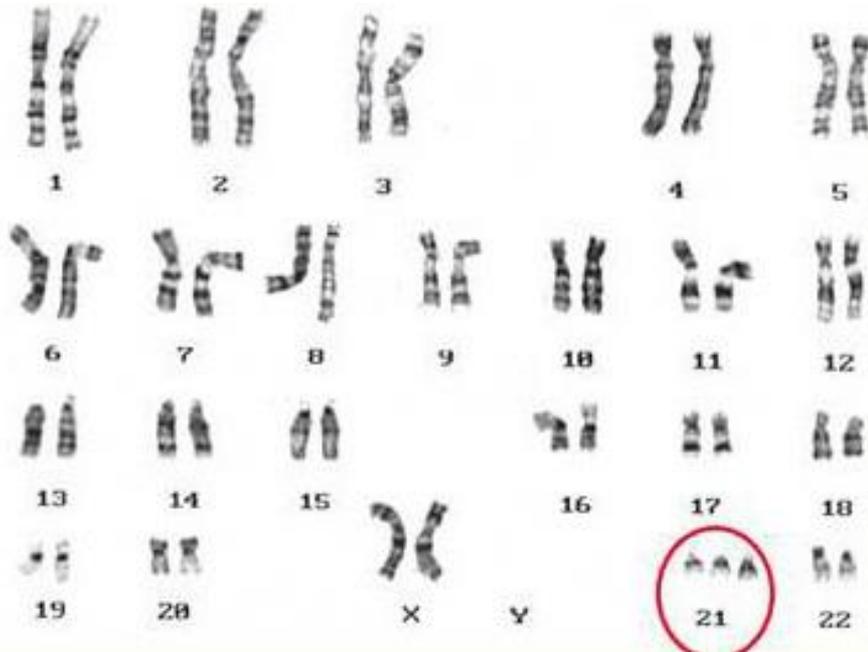


Синдром Дауна

популяционная частота - 1:600-700 новорожденных

Трисомия 21

Транслокационная форма



перенос гена или фрагмента хромосомы в другое положение в той же или другой хромосоме. В транслокацию вовлекаются 13-15-я и 21-22-я аутосомы, но число хромосом в наборе остается равным 46.

Например,

Кариотип: 46, trans(15p21q)

Тип мутации: хромосомная

Кариотип: 47, 21+

Тип мутации: геномная

ОСНОВНЫЕ ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Типичное плоское лицо, брахицефалия (короткоголовость), аномалии глаз (монголоидный разрез глаз), эпикант (складка верхнего века у внутреннего угла глаза), ранняя катаракта, миопия (близорукость), открытый рот, аномалии зубов, короткий нос и плоская переносица, избыток кожи на шее, короткие конечности, поперечная четырех-пальцевая ладонная складка, широкий промежуток между первым и вторым пальцами стоп.

Пороки внутренних органов: часто отмечаются дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок и желудочно-кишечного тракта. Большинство больных имеет умеренную или тяжелую степень умственной отсталости.



«СОЛНЕЧНЫЕ ДЕТИ» ЗНАМЕНИТОСТЕЙ



Известный политик Ирина Хакамада в возрасте 42-х лет родила ребенка с синдромом Дауна. Впервые Хакамада рассказала о том, что у ее дочери Маши синдром Дауна, в 2008 году. До этого не показывала девочку общественности, боясь косых взглядов. В какой-то момент осознав, что синдром Дауна не делает ребенка изгоем, стала появляться с Марией на публике. Благодаря маме сегодня 23-летняя Маша чувствует себя в социуме обычным человеком. Она занимается в театральной студии, хореографией, мечтает стать такой же знаменитой, как мама.

Внук Бориса Ельцина, родившийся в 1995 году у дочери Татьяны, тоже с синдромом Дауна. Этот солнечный мальчик, как говорят люди, бывшие в окружении экс-президента, был его любимым внуком. Сейчас 24-летний Глеб Дяченко - чемпион мира по плаванию.



Актриса Эвелина Блédанс стала одной из первых знаменитостей в России, которая публично призналась, что у нее растет «солнечный» ребенок – сын Семен. То, что родится ребенок с синдромом Дауна, актрисе сказали врачи на 14-й неделе беременности. Но Эвелина отказалась делать аборт. Она уверена, что дети с синдромом Дауна не уроды и какие-то ущербные люди, а просто дети, которым требуются немного другие условия жизни.



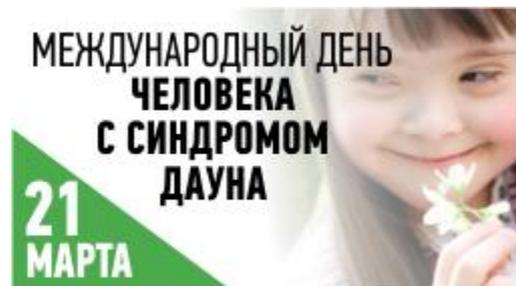
Синдром Дауна

Причины заболевания:

- поздние роды: женщины старше 35 лет больше подвержены риску рождения больного ребенка.
- возраст отца: этот фактор оказывает влияние в меньшей степени, чем возраст матери, но ухудшение качества спермы с возрастом, ориентировочно после 42 лет, тоже повышает риски генетических дефектов.
- брак между кровными родственниками. У людей со схожей генетической информацией вероятность проявления генетических отклонений очень велика.
- наследственность: риск передачи заболевания по наследству, от близких родственников, крайне мал, но возможен при некоторых разновидностях синдрома.
- Вредные привычки: курение, алкоголь, наркотики, которыми злоупотребляют будущие родители, могут существенно повлиять на их генетический материал и здоровье будущего ребёнка.

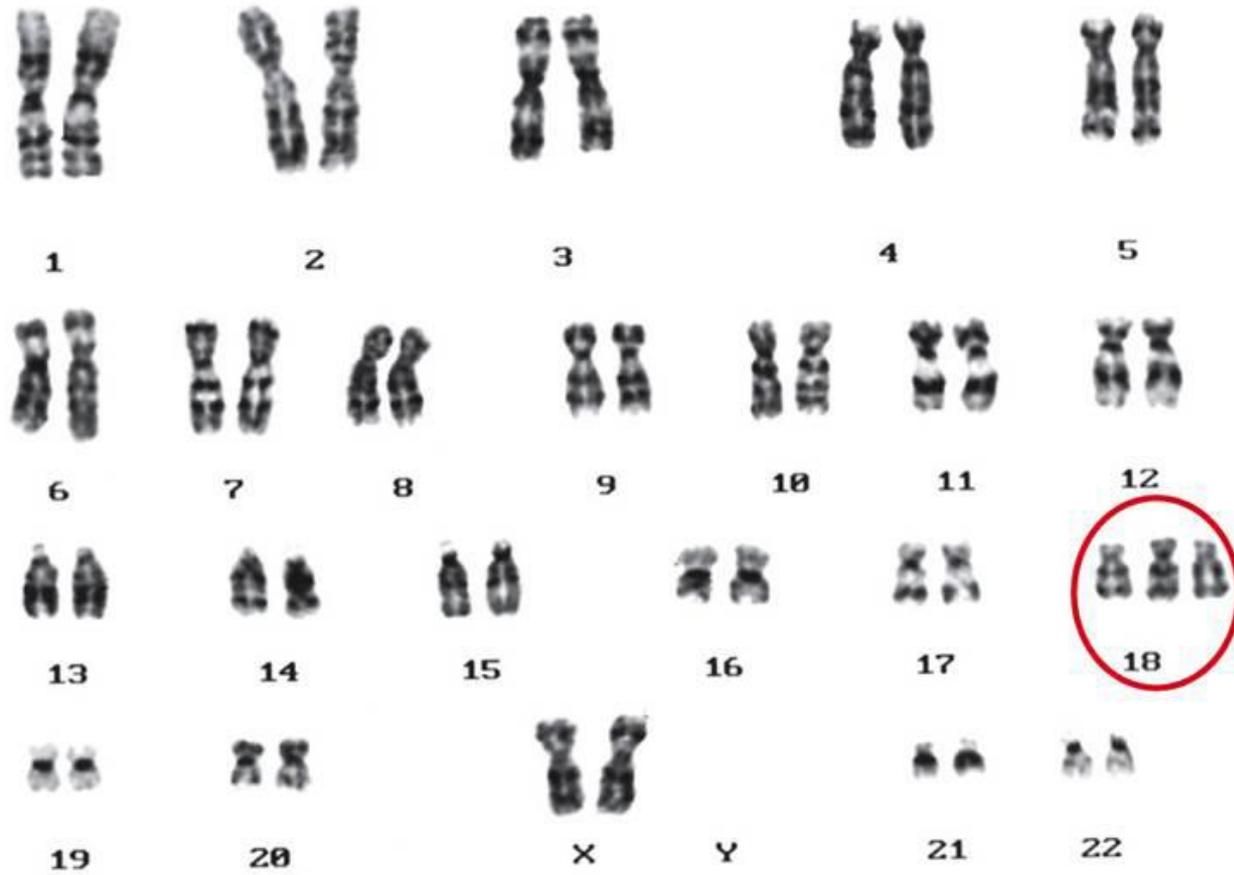
Диагностика:

- пренатальные методы: неинвазивные (УЗИ) и инвазивные (амниоцентез, кордоцентез, хориоцентез)
- цитогенетический метод - кариотипирование
- биохимический метод - забор и анализ крови беременной женщины



СИНДРОМ ЭДВАРДСА

Популяционная частота - 1:6000-8000



Кариотип: 47, 18+

Тип мутации: геномная

ОСНОВНЫЕ ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Признаки синдрома Эдвардса можно разделить на две группы. **К первой группе относятся симптомы, характерные для внешнего вида ребенка:** при рождении низкая масса тела, непропорционально маленькая голова, дефекты развития верхней или нижней челюстей (микрогнатия), искажение формы лица и формирование неправильного прикуса; пальцы кисти сжаты, в кулаке располагаются неровно, низкая посадка ушей, перепончатость или полное слияние пальцев нижних конечностей, врожденная косолапость, «стопа–качалка», относительно малых размеров ротовая щель (микростомия).

Ко второй группе можно отнести признаки нарушения работы внутренних органов, моторики и нервно–психического развития: наличие врожденных пороков сердца, нарушение глотательного и сосательного рефлекса, подковообразная или сегментированная почка, удвоение мочеточников, атрезия пищевода или заднего прохода, нарушение расположения кишечника; задержка нервно–психического развития, умственная отсталость.



СИНДРОМ ЭДВАРДСА

Причины заболевания:

- неблагоприятные факторы окружающей среды; радиация, токсичные химические вещества, излучения, табак, алкоголь;
- воздействие некоторых лекарственных препаратов;
- кровное родство супругов;
- возраст будущей матери – начиная с 35 лет, вероятность возникновения у плода синдрома Эдвардса увеличивается.

Диагностика:

УЗИ, пренатальный скрининг: анализ крови на наличие сывороточных маркеров. Если на основании этих анализов беременная попадает в группу высокого риска, ей предлагается проведение дополнительной диагностики.

Инвазивные методы диагностики: проводятся в исключительных случаях, когда риск рождения малыша с синдромом Эдвардса очень велик. К инвазивной диагностике относятся биопсия хориона, амниоцентез, кордоцентез и последующее кариотипирование плода.

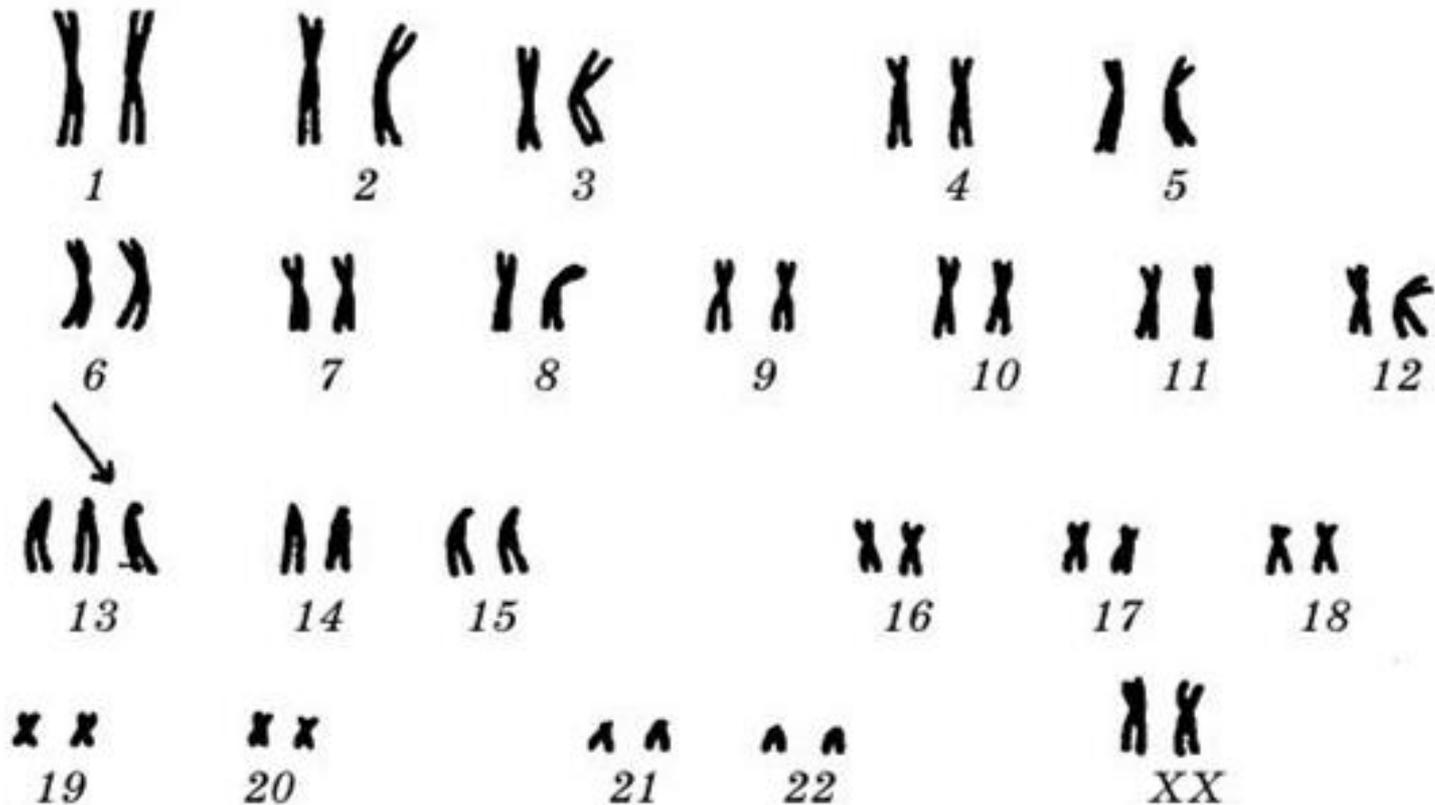
Если заболевание не было вовремя выявлено, и ребёнок с синдромом Эдвардса рождается, он подвергается немедленному всестороннему обследованию.

Прогноз и профилактика:

В целом прогноз крайне неблагоприятный: в среднем мальчики живут 2-3 месяца, девочки – 10 месяцев. До года доживает лишь 10% больных, до 10 лет – не более 1%. Риск рождения ребёнка с синдромом Эдвардса теоретически существует в любой супружеской паре: известно, что такая вероятность выше у возрастных родителей.

СИНДРОМ ПАТАУ

популяционная частота - 1:7800 – 14000



Кариотип: 47, 13+

Тип мутации: геномная

ОСНОВНЫЕ ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

- низкая масса тела при рождении;
- расщелина верхней губы и нёба; нарушение строения черепа, низкий и скошенный лоб, короткая шея, умеренная микроцефалия;
- полидактилия, флексорное положение кистей;
- суженные глазные щели, уменьшенное расстояние между глазными щелями, помутнение роговицы;

Множественные пороки внутренних органов: дефекты перегородок и крупных сосудов, незавершенный поворот кишечника, поликистоз почек, удвоение мочеточника, различные нарушения развития ЦНС, аномалии развития половых органов; пупочная эмбриональная грыжа, изменения поджелудочной железы, кисты в корковом слое почек.

В большинстве случаев больные дети гибнут в первые месяцы жизни. Дети, дожившие до 2-3 лет, имеют выраженную степень умственной отсталости, глубокую идиотию. Смертельный исход наступает ввиду многочисленных пороков развития в организме.



СИНДРОМ ПАТАУ

Причины заболевания:

- неправильное расхождение хромосом во время деления клеток у одного из родителей;
- неблагоприятная экологическая обстановка;
- браки между родственниками;
- наличие наследственных заболеваний в предыдущих поколениях родителей;
- возраст матери (45 лет и более).

Причины заболевания на сегодняшний день до конца не изучены. Для данного синдрома характерна спонтанность и предотвратить его невозможно.

Диагностика:

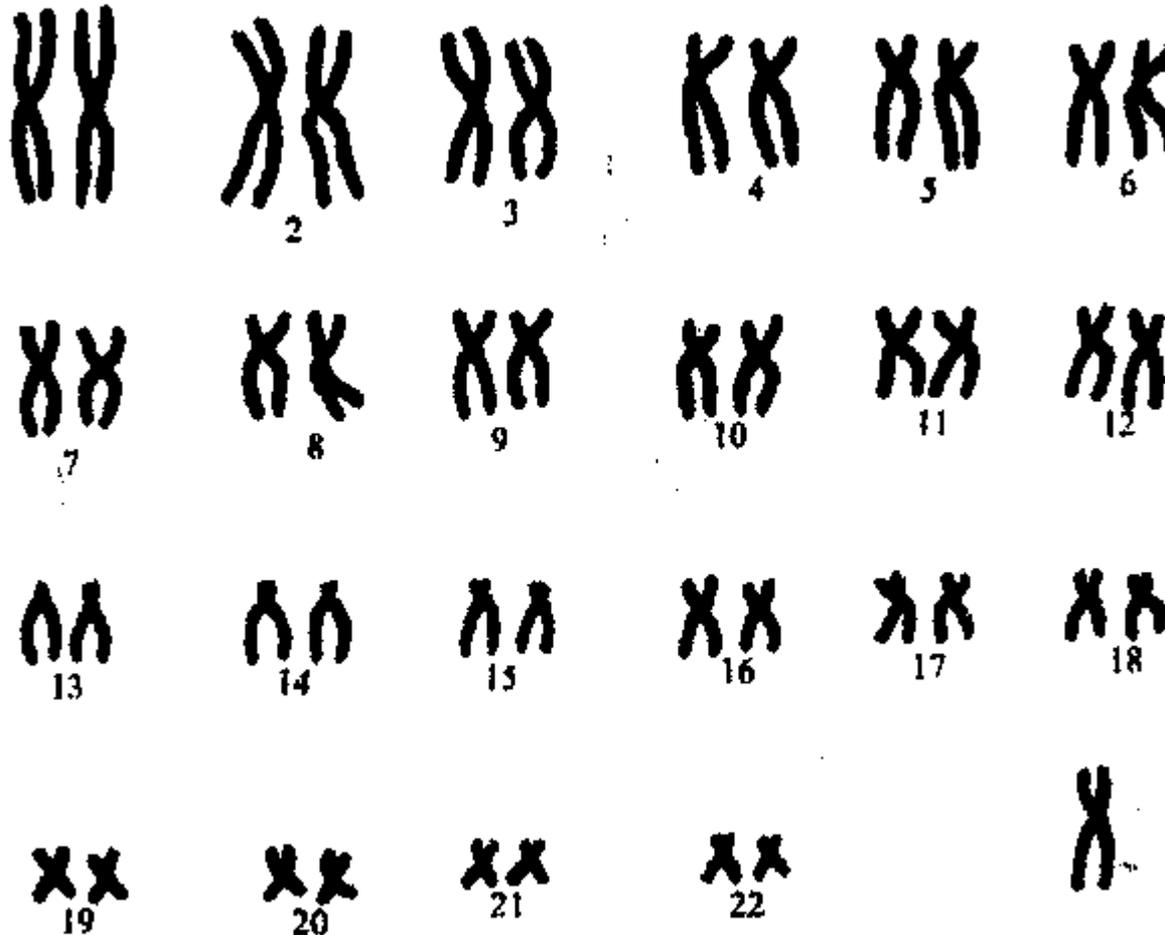
Для подтверждения диагноза решающее значение имеет определение состава хромосом (кариотипирование), при этом данное исследование часто проводят даже в случае смерти ребенка, так как его результаты могут играть важную роль в определении риска развития наследственных заболеваний у других детей у одних и тех же родителей.

Дополнительные методы обследования:

- ультразвуковое исследование сердца и внутренних органов;
- компьютерная томография (КТ) головного мозга;
- консультации специалистов с целью определения показаний для оперативного лечения.

СИНДРОМ ШЕРЕШЕВСКОГО-ТЕРНЕРА (МОНОСОМИЯ X)

популяционная частота - 1:3000-5000 новорожденных



Кариотип: 45, X0

Тип мутации: геномная

Синдром Шерешевского-Тернера

Признаки заболевания:

- низкая масса тела и рост ребенка при доношенной беременности; сохранение низкого роста по мере развития ребенка (как правило, рост не превышает 150-155 см);
- «шея сфинкса» (короткая шея с крыловидными складками); широкая грудная клетка; маленькие низко расположенные уши;
- искривление локтевых суставов; короткие пальцы рук за счет укорочения пястных костей; лимфостаз (отечность) стоп и кистей;
- пороки половой системы (уменьшение размеров матки, отсутствие яичников);
- отсутствие или слабая выраженность вторичных половых признаков (отсутствие менструаций, малое оволосение, недоразвитие молочных желез);
- возможные пороки развития сердечно-сосудистой, мочевыводящей и эндокринной систем;
- склонность к повышенному артериальному давлению и ожирению.



Синдром Шерешевского-Тернера

Диагностика:

При исследовании крови (**биохимический метод**) обнаруживается пониженный уровень эстрогенов.

Кариотипирование позволяет выявить дефектный набор хромосом. Другой характерной особенностью является **отсутствие полового хроматина** в ядрах клеток кожи.

Прогноз и профилактика:

В целом синдром не оказывает значительного влияния на продолжительность жизни. При адекватной терапии больные способны создавать семьи, вести нормальную сексуальную жизнь, однако остаются бесплодными.

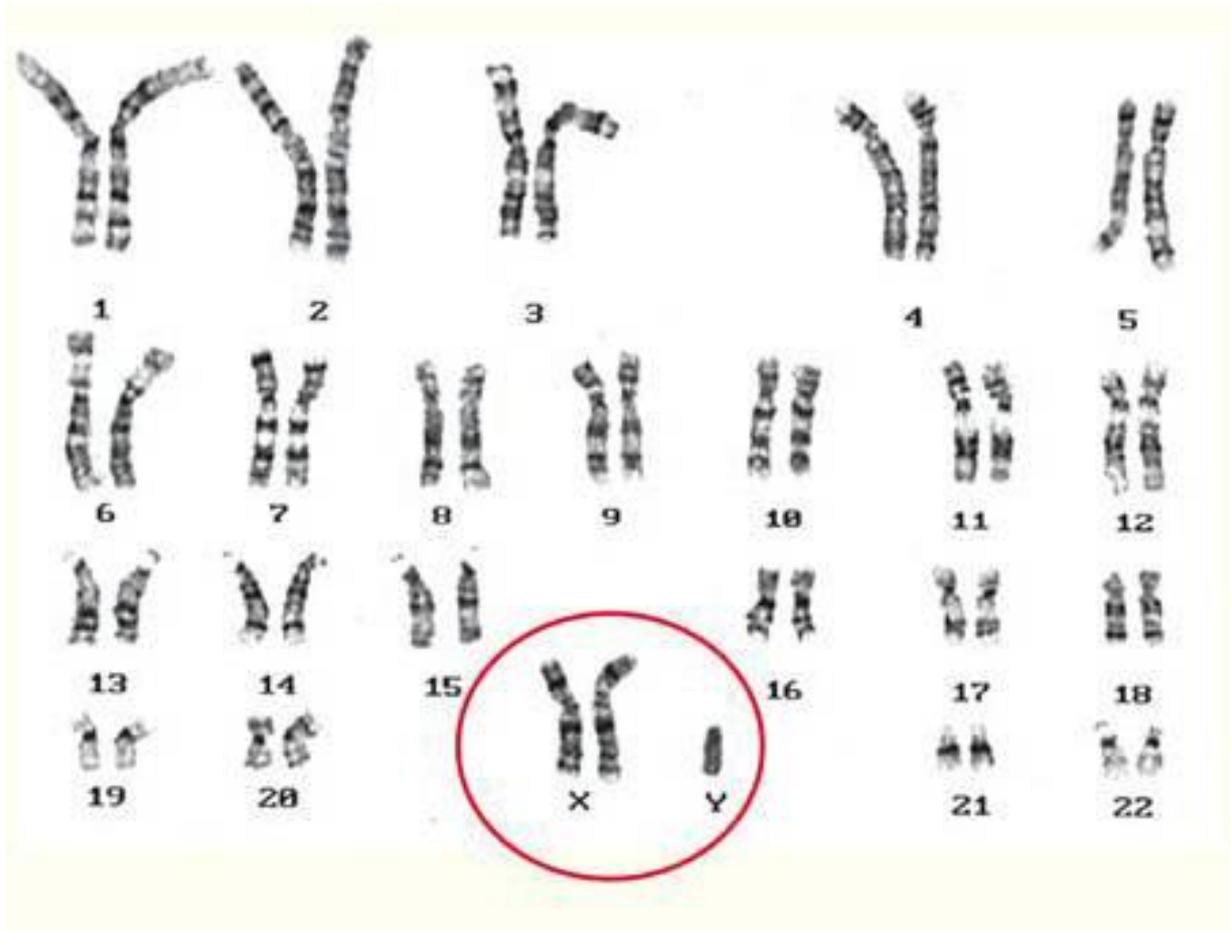
Специфическое лечение синдрома Шерешевского – Тернера отсутствует, на данный момент нет возможности изменения кариотипа человека, но своевременно начатая терапия помогает ребенку вести нормальный образ жизни.

Симптоматическое лечение состоит из нескольких этапов: прием гормональных препаратов для увеличения роста пациентки, эстрогеносодержащих препаратов для развития вторичных половых признаков и формирования женского телосложения; лечение врожденных пороков развития, коррекция возможных косметических дефектов.

Единственно возможными методами профилактики рождения ребёнка с таким синдромом могут служить медико – генетическое консультирование и пренатальная диагностика.

СИНДРОМ КЛЯЙНФЕЛТЕРА

популяционная частота - 1:1000 новорожденных мальчиков



Кариотип: 47,XXY

Тип мутации: геномная

48,XXYY, 48,XXX, 49,XXXXY

СИНДРОМ КЛЯЙНФЕЛЬТЕРА

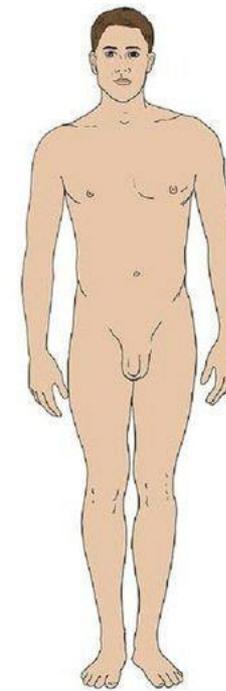
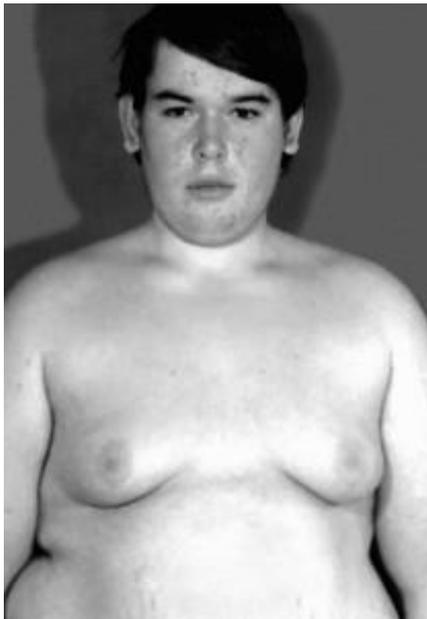
Признаки заболевания:

Признаки заболевания часто отсутствуют до полового созревания и проявляются позднее:

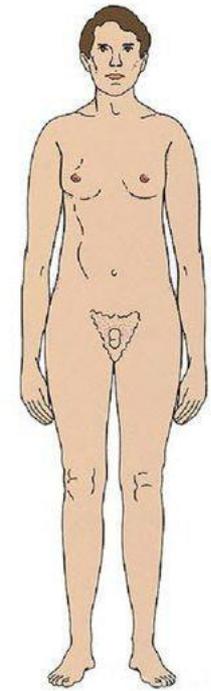
- слабовыраженный рост волос по всему телу;
- узкие плечи, широкие бедра, часто ожирение и слаборазвитая мускулатура (евнухоидный тип телосложения);
- относительно высокий рост, длинные ноги, высокое расположение талии;
- увеличение грудных желез (гинекомастия); снижение половой функции;

недоразвитие яичек, что в дальнейшем ведет к бесплодию, уменьшение плотности костной ткани (остеопороз):

- задержка умственного и психического развития;
- беспричинная агрессия к окружающим.



Здоровый мужчина



Мужчина с синдромом Клайнфельтера

СИНДРОМ КЛЯЙНФЕЛЬТЕРА

Диагностика:

Раннее выявление заболевания играет огромную роль в предупреждении возможных осложнений (например, задержка умственного развития, психические отклонения). Для подтверждения диагноза решающее значение имеет определение состава хромосом (**кариотипирование**).

Очень важным диагностическим тестом является определение уровня половых гормонов, при этом концентрация тестостерона может быть снижена (**биохимический метод**). Из дополнительных методов исследования используют **метод определения полового хроматина**.

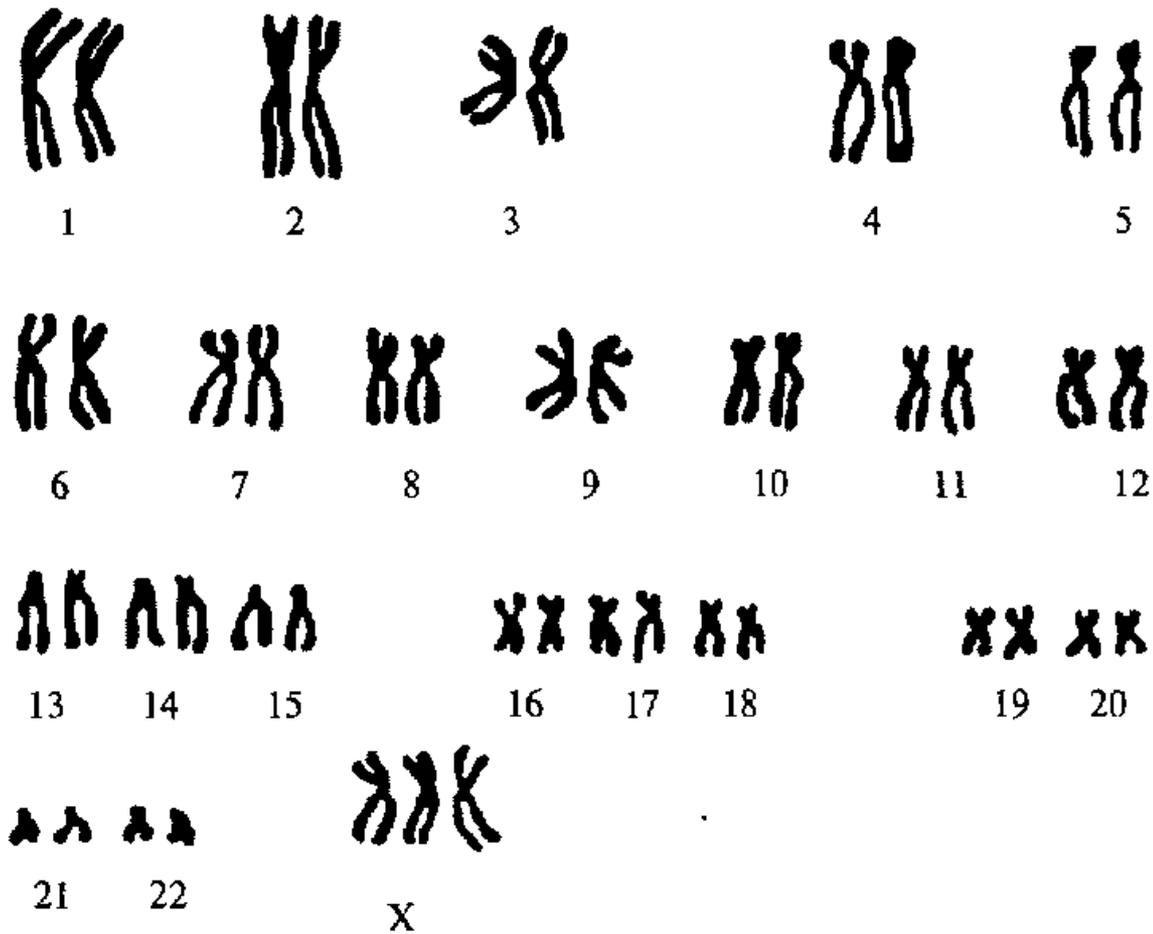
Прогноз и профилактика:

Пациенты имеют нормальную продолжительность жизни, однако склонность к развитию хронических заболеваний может стать фактором ранней смертности. Большинство больных бесплодны, единственным возможным вариантом рождения детей в семьях, где партнёр болен, является использование донорской спермы.

Основное направление лечения - пожизненное введение препаратов гормона тестостерона (заместительная терапия). Дополнительные методы: коррекция ожирения; лечение остеопороза; борьба с повышенным уровнем артериального (кровенного) давления; хирургическое лечение увеличения грудных желез; наблюдение у психотерапевта при необходимости.

Специфических методов профилактики заболевания не существует. При наличии наследственных заболеваний в предыдущих поколениях или других факторов риска обязательно **медико-генетическое консультирование**.

Синдром трисомии X



Кариотип: 47, XXX

Тип мутации: геномная

Синдром трисомии X

Признаки заболевания:

Чаще всего больные с данным синдромом выявляются случайно при обследовании, так как отклонения от нормы у них встречаются редко. Однако у некоторых возможно нарушение умственного развития и репродуктивной функции:

- вторичная аменорея – отсутствие менструации у женщин с регулярным циклом;
дисменорея — нарушение менструации с болями внизу живота; ранняя менопауза – полная остановка менструаций у женщин в результате угнетения функции яичников (женских половых желез).

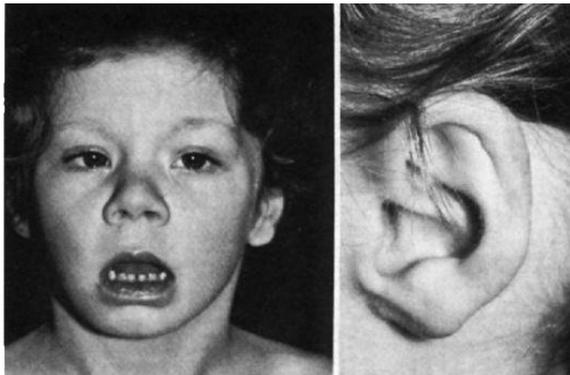
Диагностика:

основывается на обнаружении 2-х телец Барра (половой X-хроматин) в клетках слизистой ротовой полости или влагалища. Кариотипирование.

Прогноз и профилактика:

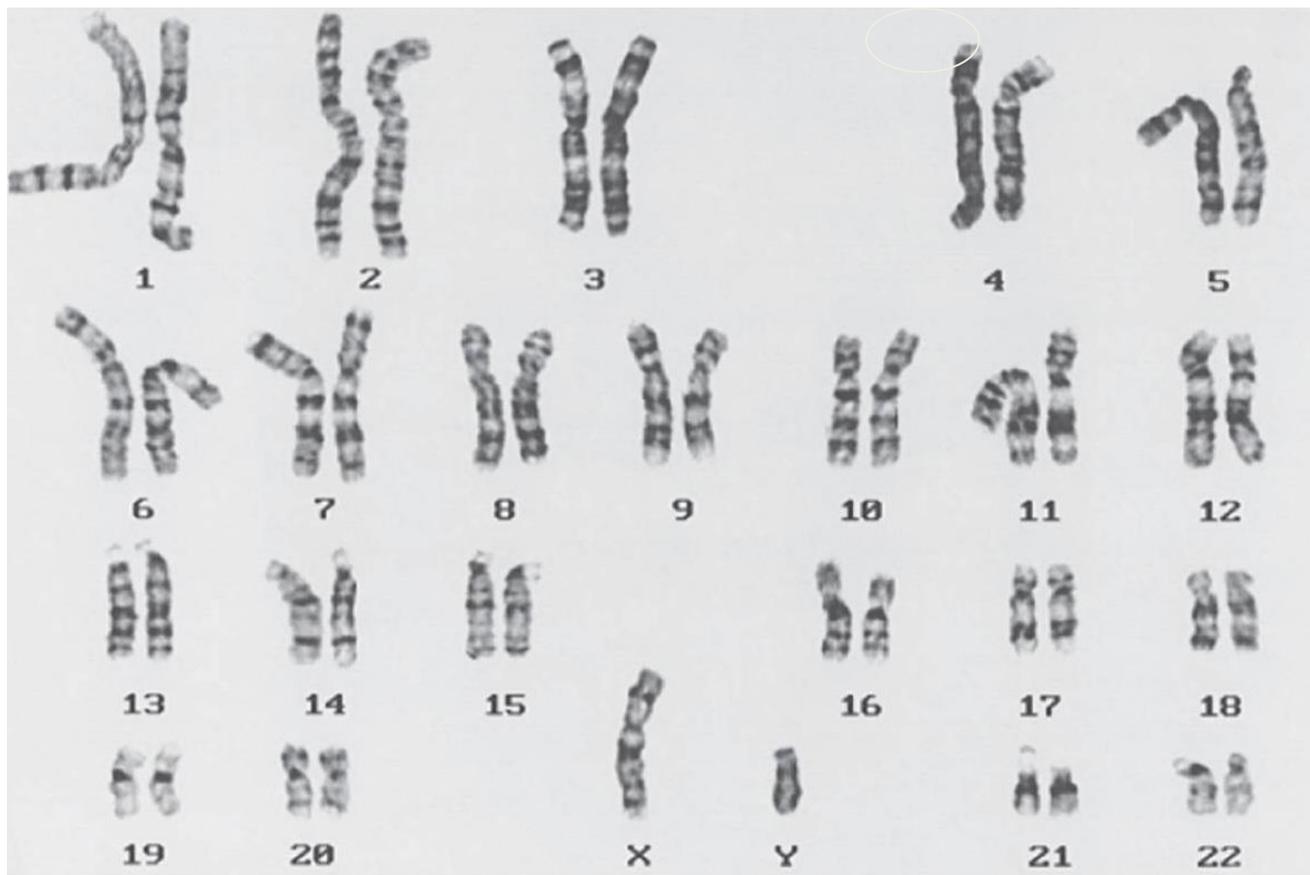
Как правило, данный синдром лечения не требует. Однако при снижении женских половых гормонов необходима заместительная терапия гормонами. При снижении интеллекта назначают ноотропные препараты. Есть риск развития психоза.

В результате нарушения менструального цикла, который чаще изменяется в результате недостаточности женских половых гормонов, могут быть проблемы с детородной функцией.



СИНДРОМ «КОШАЧЬЕГО КРИКА» – делеция короткого плеча хромосомы 5 (5p-)

Популяционная частота - 1:20000 – 1:50000 новорожденных



Кариотип: 46, 5p-

ОСНОВНЫЕ ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Необычный крик или плач, **напоминающий мяуканье кошки**, причиной которого является изменение гортани (сужение, мягкость хрящей, уменьшение надгортанника, необычная складчатость слизистой оболочки) или недоразвитие гортани. Признак исчезает к концу первого года жизни.

Микроцефалия, антимонголоидный разрез глаз, лунообразное лицо, широкая переносица, низко посаженные деформированные ушные раковины. На ладонях имеется поперечная складка, также характерны клинодактилия или синдактилия. Умственная отсталость сильной степени.

Кроме того, встречаются врождённые пороки сердца, костно-мышечной системы и внутренних органов, гипертелоризм (увеличенное расстояние между какими-либо парными органами — например, между внутренними краями глазниц, грудными сосками), эпикантус (вертикальная кожная складка около внутреннего угла глаза, обычно двусторонняя).

Диагноз подтверждается кариологическим исследованием с применением одного из методов идентификации хромосом. Клиническая картина синдрома и продолжительность жизни людей с этим синдромом довольно сильно варьируются по сочетанию врождённых пороков развития органов. Лечение симптоматическое. Показаны средства, стимулирующие психомоторное развитие, лечебный массаж и гимнастика.



Спасибо за внимание!

