



# Генные болезни человека



*Лектор: доцент кафедры  
медицинской биологии, к.м.н.  
Бигуняк Татьяна Владимировна*

**Актуальность темы.** 5% детей рождаются с генетическими дефектами. Хромосомные заболевания наблюдаются у 1% новорожденных. Они являются причиной 45-50% множественных пороков развития, 36% случаев умственной отсталости, 50% бесплодия женщин и 10 бесплодия мужчин. Генных заболеваний насчитывают более 3500. Они составляют 8% всех аномалий развития человека.

## **Основные вопросы:**

**1. Наследственные заболевания, обусловленные дисбалансом хромосом.**

**1.1. Изменение количества аутосом (анэуплоидия).**

**1.2. Структурные изменения аутосом (хромосомные абберации).**

**1.3. Изменения количества половых хромосом.**

**2. Генные заболевания**

**3. Профилактика наследственных заболеваний**

**Генные (молекулярные) болезни** – это наследственные болезни, которые возникают в результате генных мутаций.

*Генные мутации* – изменение структуры ДНК гена.

*Виды генных мутаций:* замены, вставки, выпадения, удвоения пар нуклеотидов. В результате нарушается строения белков.

# Классификация генных заболеваний

1. *Нарушение обмена аминокислот:*

**фенилкетонурия.**

2. *Нарушение обмена углеводов:* **галактоземия,**

**фруктоземия.**

3. *Нарушение обмена липидов:*

**семейная гиперхолестеринемия.**

4. *Нарушения биосинтеза гормонов:*

**адреногенитальный синдром.**

5. *Нарушение обмена витаминов:* **нарушение**

**всасывания витамина В<sub>12</sub>.**

6. *Нарушения синтеза гемоглобина:*

**серповидно-клеточная анемия, таласемии.**

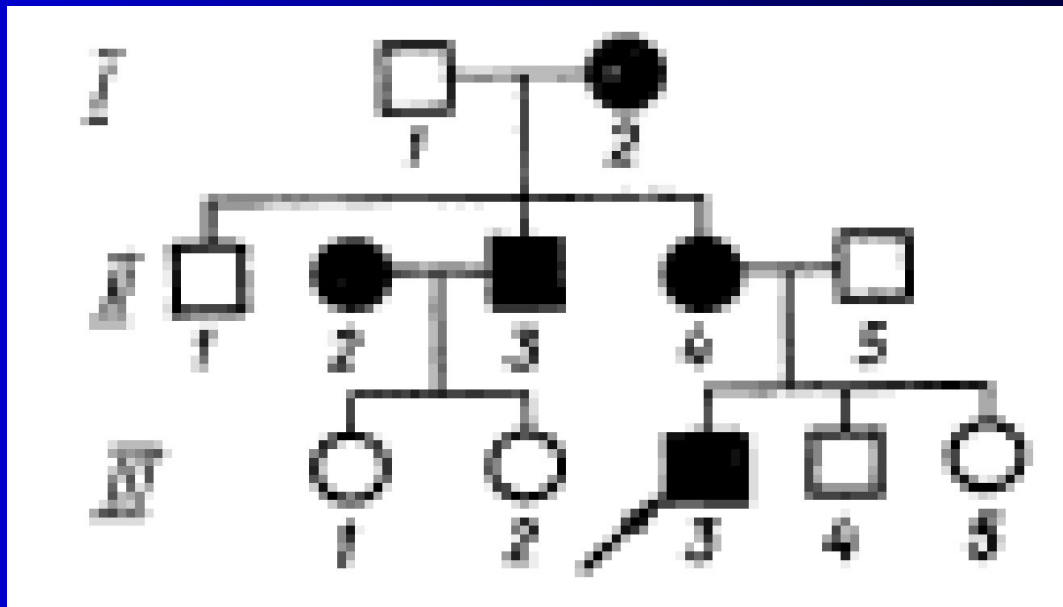
**По типу наследования генные заболевания распределяют на группы:**

- 1)аутосомно-доминантные**
- 2)Аутосомно-рецессивные**
- 3)X-сцепленные доминантные**
- 4)X-сцепленные рецессивные**
- 5)Y-сцепленные**

**Для диагностики генных заболеваний используют биохимический, генеалогический методы генетики и метод амниоцентеза.**

## *Аутосомно-доминантный тип:*

- 1) болеют одинаково мужчины и женщины;
- 2) признак наследуется по вертикали;
- 3) один или оба родителя больного ребенка больны.

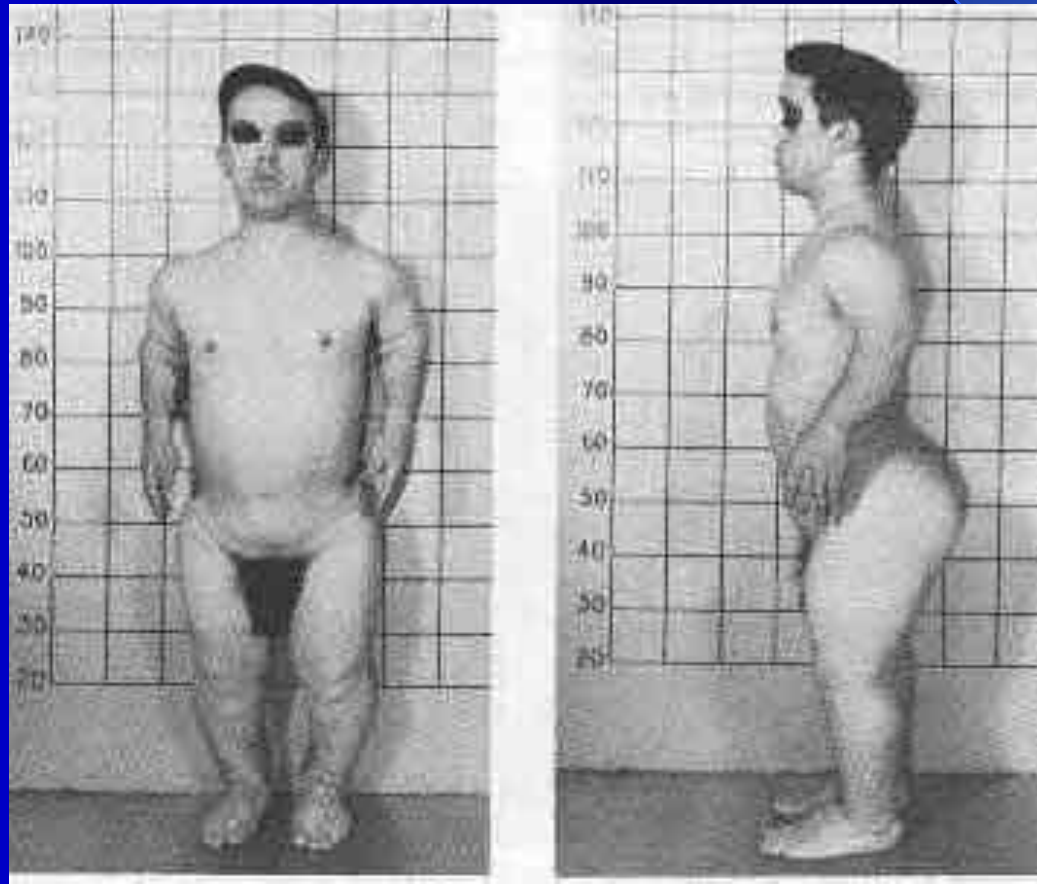




**Ахондроплазия – аутосомно-доминантное заболевание.**

**Частота: 1 : 100 000 новорожденных.**

**Причина – нарушение роста трубчатых костей. Основные проявления: карликовость с короткими конечностями, большой головой, нормальным туловищем, лордозом. Интеллект, как правило, нормальный. Репродуктивная способность не нарушена.**





**Брахидактилия - аутосомно-доминантное заболевание, которое проявляется короткими пальцами.**

***Частота: 1,5 : 100 000 новорожденных.***

***Причина – нарушения роста фаланг или метакарпальных (метатарзальных) костей.***



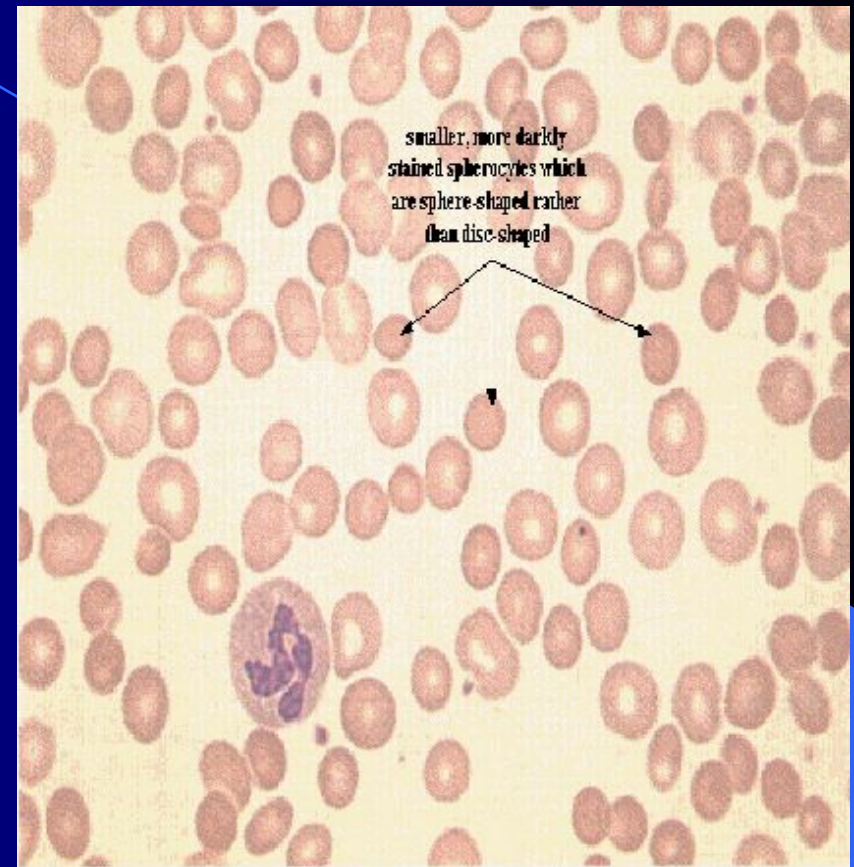
**Прогнатизм  
мандибулярный  
(прогения) - аутосомно-  
доминантный признак.  
*Характеризуется*  
излишним развитием  
нижней челюсти.  
Отмечаются аномалии  
прикуса, а в некоторых  
случаях  
преждевременное  
разрушение нижних  
моляров.**



**Наследственный  
сфероцитоз (болезнь  
Минковского-Шофара)  
аутосомно-доминантное  
заболевание.**

**Частота: 2,2:10 000  
новорожденных.**

**Основные проявления:  
уменьшение количества и  
диаметра эритроцитов, их  
сферическая форма. У  
больных развивается  
гемолитическая анемия,  
увеличение печени и  
селезенки.**



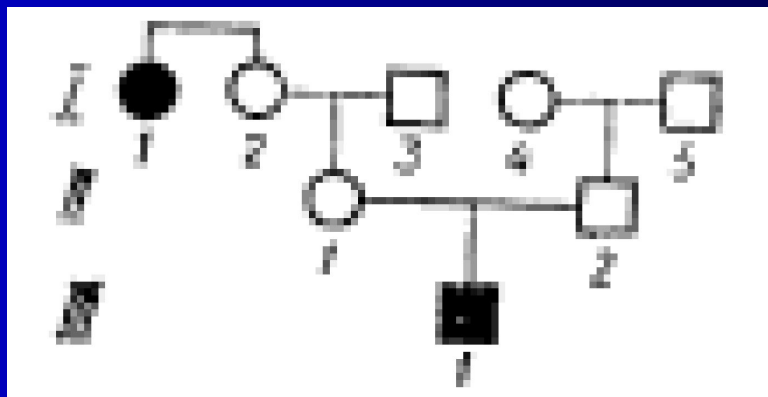
**Прогерия (синдром Гетчинсона-Гилфорда)** аутосомно-доминантное заболевание. *Клинические проявления:* прогрессирующее, быстрое старение организма с 5-6-летнего возраста. Больные умирают к 12 годам.





## *Аутосомно-рецессивный тип:*

- 1) болеют одинаково мужчины и женщины;
- 2) признак наследуется по горизонтали;
- 3) родители больного ребенка могут быть здоровыми;
- 4) ген болезни проявляется только в гомозиготном состоянии (aa)



**Альбинизм – аутосомно-рецессивное заболевание. Причина – отсутствие фермента тирозиназы, необходимого для синтеза меланина. Проявляется депигментацией кожи, волос, радужки глаз одинаково для всех рас.**



**Фенилкетонурия – аутосомно-рецессивное заболевание. Причина – недостаток фермента фенилаланин-4-монооксидазы. Частота: 1 : 20 000 новорожденных. Характерно увеличение фенилаланина в крови, судорги, задержка умственного развития, гипопигментация кожи, волос. Лечение состоит в выключении фенилаланина с пищи до 5-летнего возраста.**





**Галактоземия - аутосомно-рецессивное заболевание.**  
**Причина – недостаток фермента галактозо-1-фосфатуридил-трансферазы, который расщепляет молочный сахар лактозу.**  
**Симптомы** заболевания проявляются в новорожденных после приема молока. **Характеризуется** увеличенной печенью, рвотой, поносами, умственной отсталостью. **Лечение** состоит в выключении молока из пищи.



# Алкаптонурия – аутосомно-рецессивное заболевание

наследственное заболевание, обусловленное выпадением функций оксидазы гомогентизиновой кислоты и характеризующееся расстройством обмена тирозина и экскрецией с мочой большого количества гомогентизиновой кислоты. Моча ребенка черного цвета. Постепенно чернеют (охроноз) щеки, склеры, нос, уши. Есть изменения суставов.

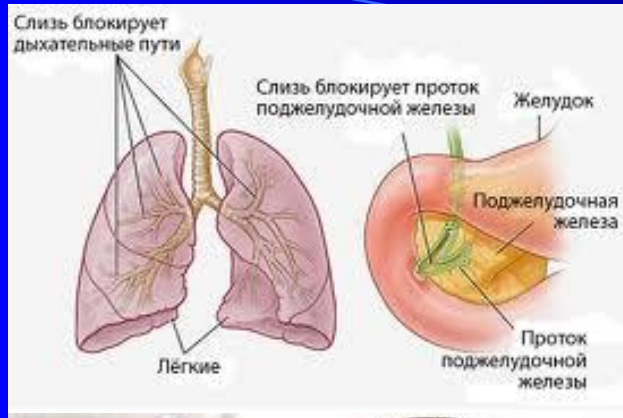
**Диагностика:** 1) потемнение мочи при добавлении щелочи; 2) при добавлении хлорида железа моча становится пурпурно-черного цвета; 3) реакция Бенедикта дает коричневый цвет с желтым осадком; 4) хроматография.

**Лечение** включает выключение животных продуктов (мясо, яйца, сыр), употребление витамина С.



Fig. 3: Comparison of Colour of Freshly Voided Urine and Urine after 24 Hours

# Муковисцидоз - аутосомно-рецессивное заболевание



*Причина* – нарушение проникновения ионов хлора через мембраны эпителиальных клеток. *Вязкий секрет* слюнных желез, бронхов, поджелудочной железы, кишечника. Излишнее потовыделение

*Частота:* 1 : 2 500 новорожденных.

*Клинические формы:* 1) *смешанная* (поражение дыхательной и пищеварительной систем;

2) *легочная*; 3) *кишечная*; 4) *печеночная*; 5) *электролитная* (поражение поджелудочной железы).

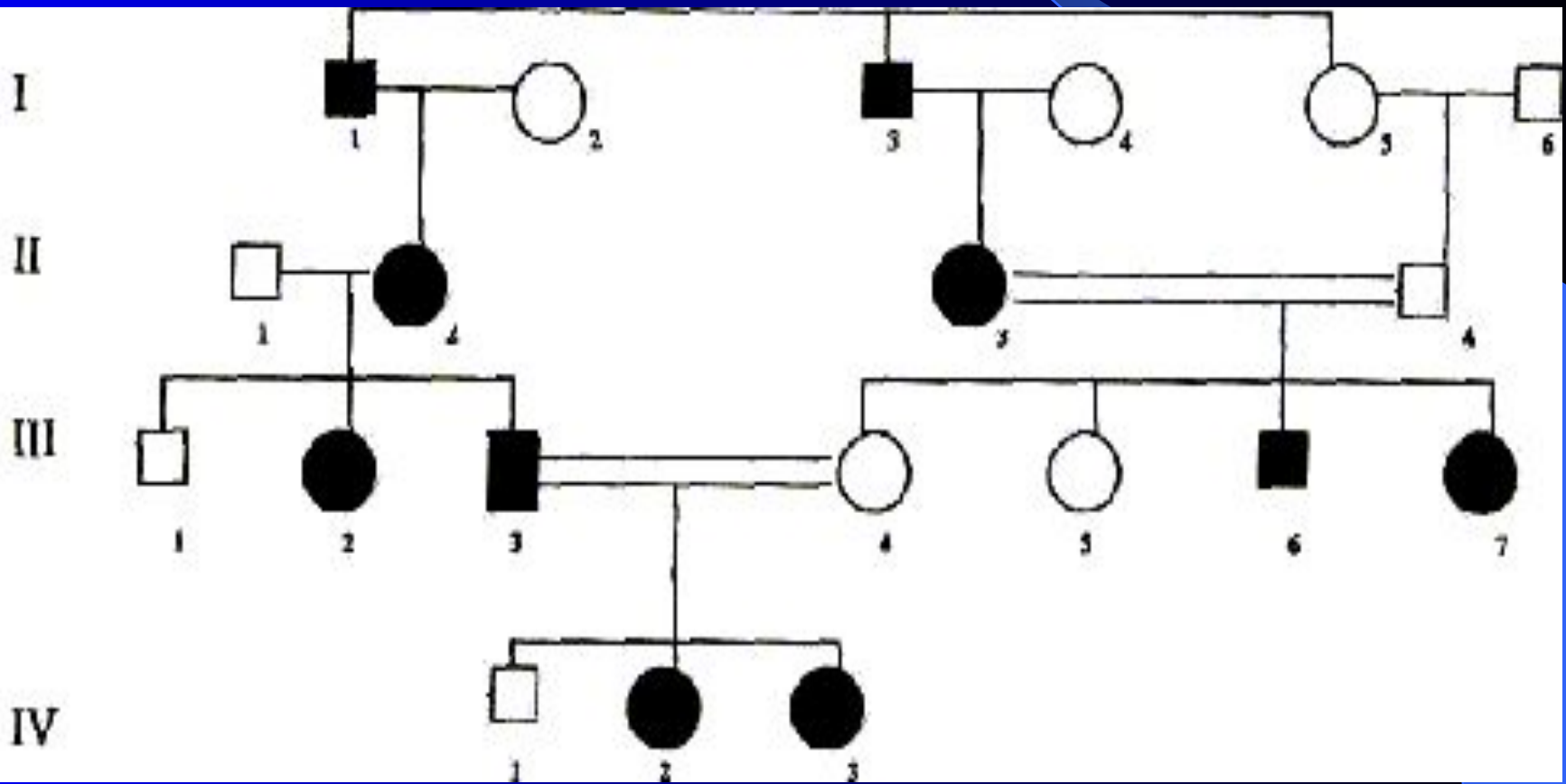
*Диагностика* 1) *потова* проба (увеличение натрия хлорида в поте); 2) *наличие* трипсина в кале; 3) *ДНК-диагностика*.

*Лечение* включает ферменты поджелудочной железы, муколитики



## *X-сцепленный доминантный тип:*

- 1) женщины болеют чаще, чем мужчины;
- 2) признак наследуется по вертикали;
- 3) отец передает признак всем дочерям.



## Витамин D- резистентный рахит

**X-сцепленное  
доминантное заболевание.  
Причина – снижение  
реабсорбции фосфатов в  
почечных канальцах.  
Характеризуется  
гипофосфатемией,  
искривлением длинных  
трубчатых костей,  
нечувствительностью к  
лечению витамином D.**

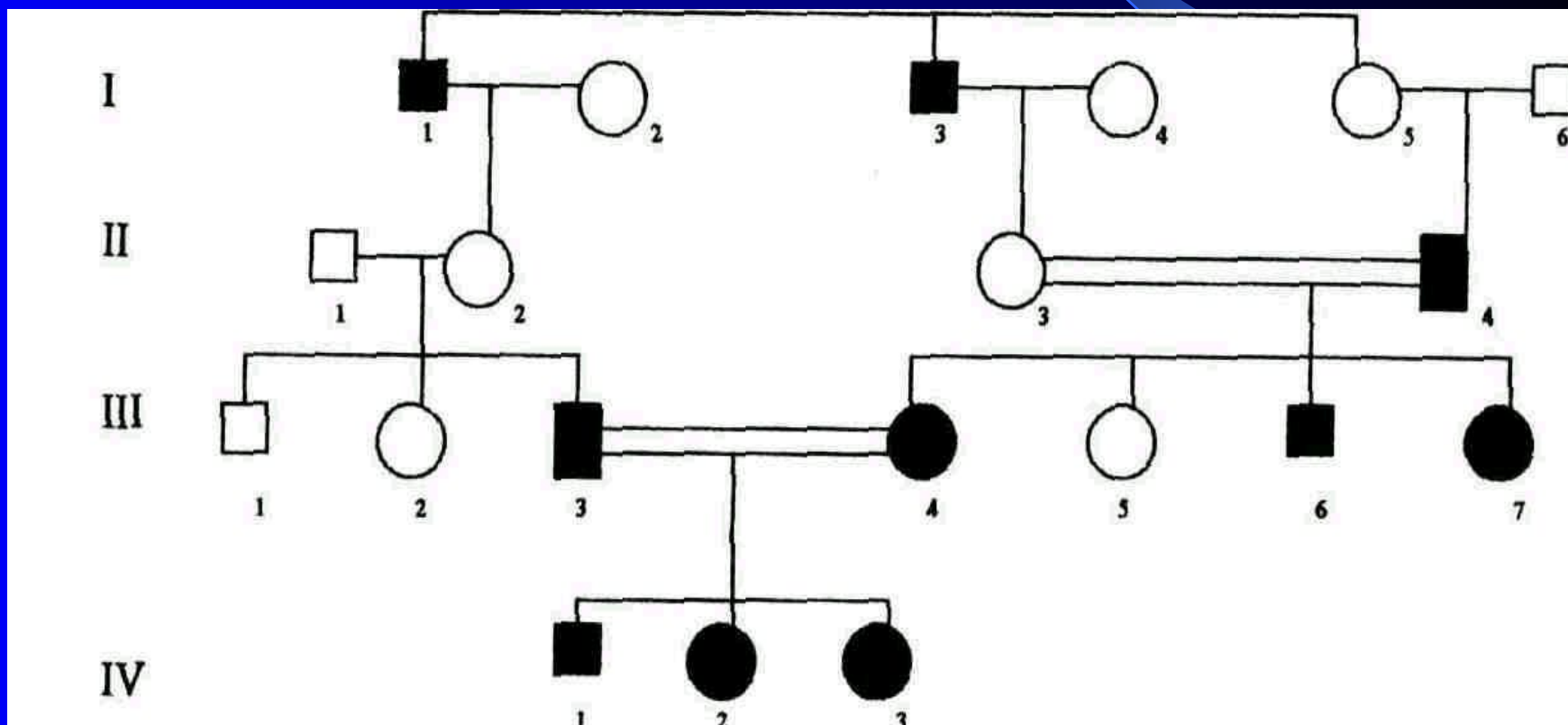




**Гипоплазия эмали - X-сцепленный доминантный признак. Характеризуется коричневой эмалью зубов в связи с нарушением ее развития.**

## *X-сцепленный рецессивный тип:*

- 1) болеют чаще мужчины;
- 2) мать передает признак сыновьям, а отец - дочкам.



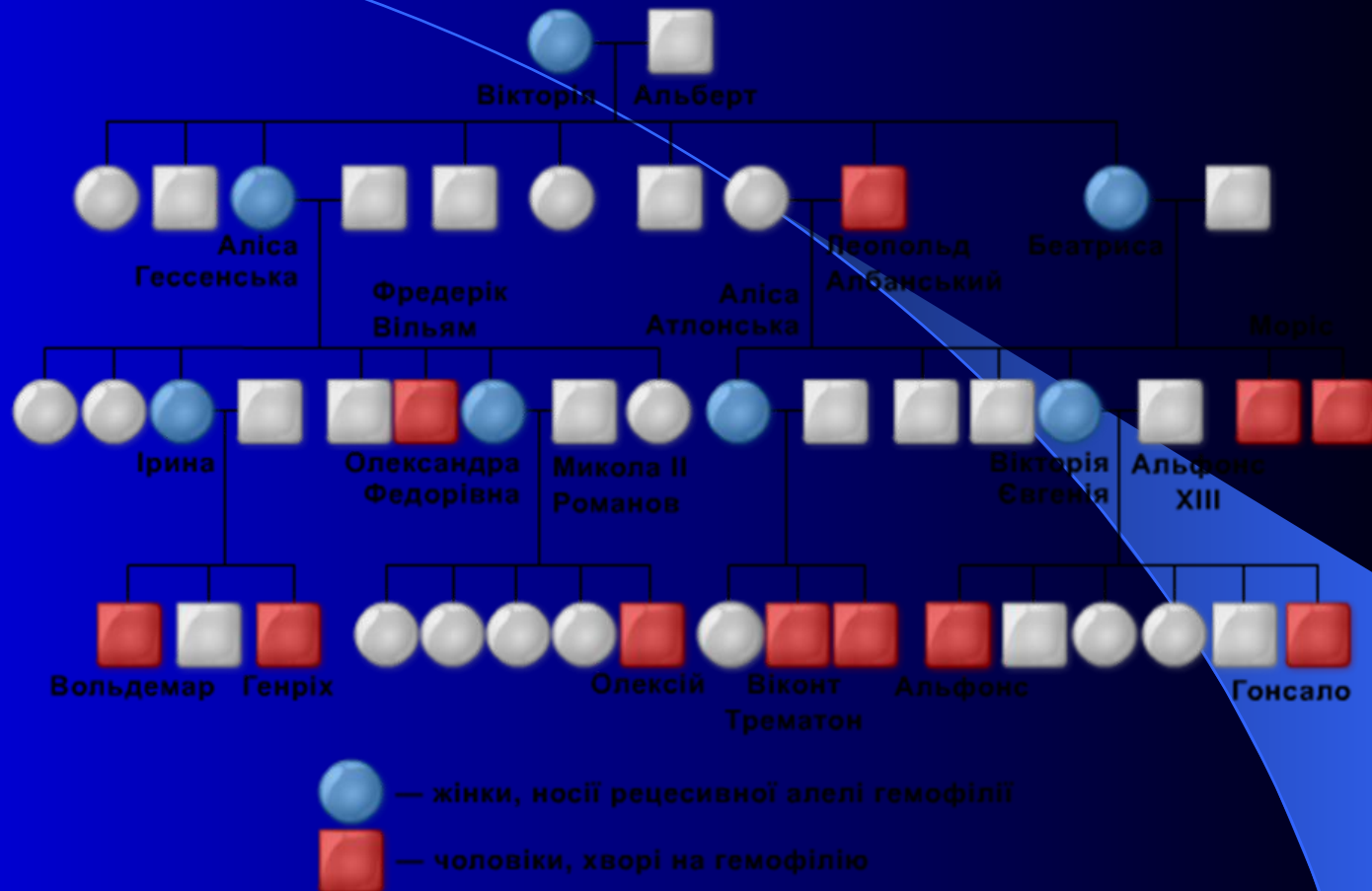




**Гемофилия - X-сцепленное рецессивное заболевание. Частота: 1:2500 новорожденных. Характеризуется кровотечениями, гемартрозами (кровоизлияния в суставы). Причина – дефицит VIII или IX факторов свертывания крови.**



**Гемофилия. Гемартрозы коленных суставов (а) и стоп (б)**

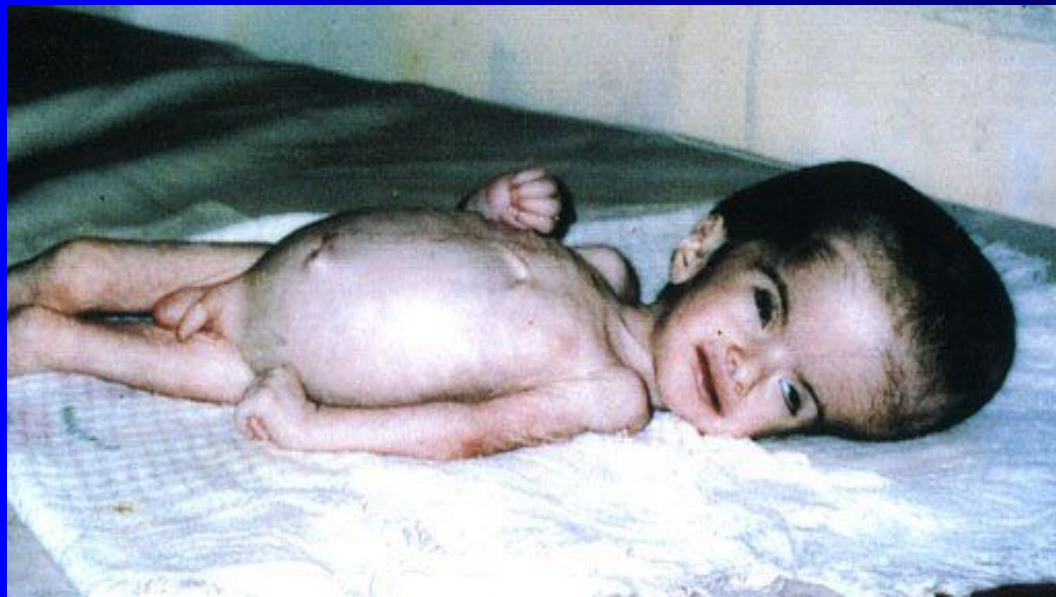


***Родословная королевы Виктории, где встречается гемофилия***



**Гидроцефалия - X-сцепленное рецессивное заболевание. Частота: 1 : 2000 новорожденных.**

**Причина – нарушение оттока спинномозговой жидкости. Характеризуется увеличением размеров головы, неврологическими расстройствами, умственной отсталостью.**



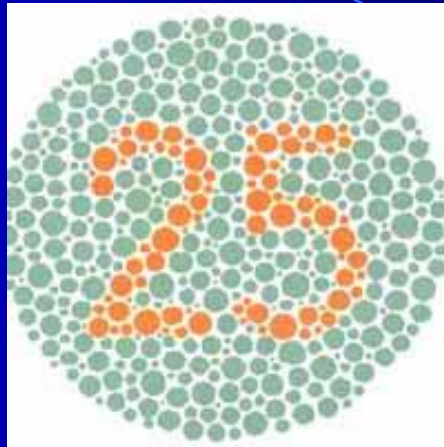
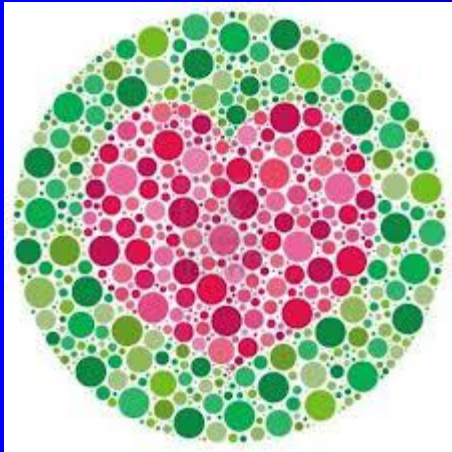
# *Дальтонизм*

является одной из наиболее распространенных аномалий, которые наследуются рецессивно, сцепленно с X-хромосомой.

Характеризуется нарушением восприятия красного и зеленого цветов.

Принципы его наследования такие самые, как гемофилии.

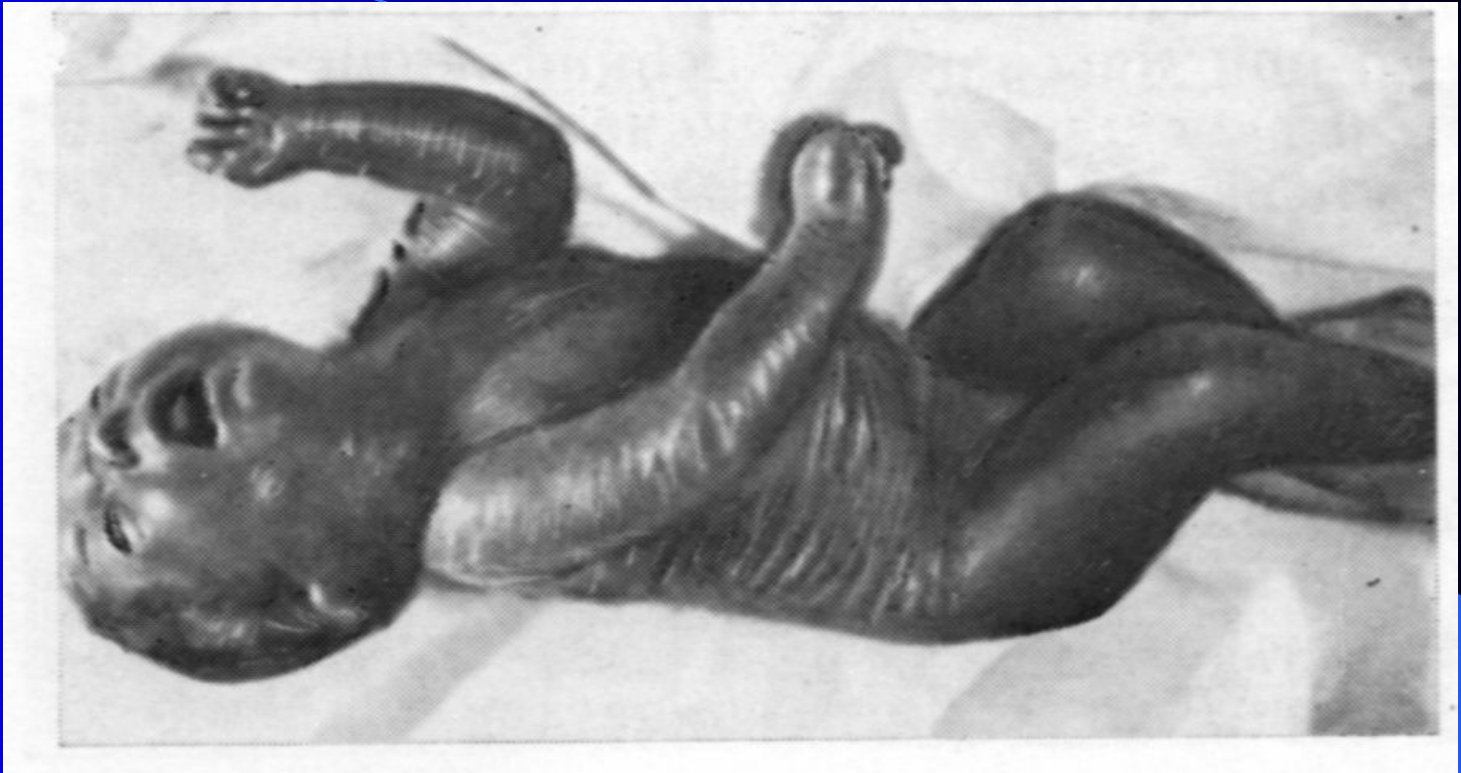
# Дальтонизм



	$X^N$	$y$
$X^N$	$X^N X^N$	$X^N y$
$X^n$	$X^N X^n$	$X^n y$

$N$  = норма

$n$  = дальтонизм

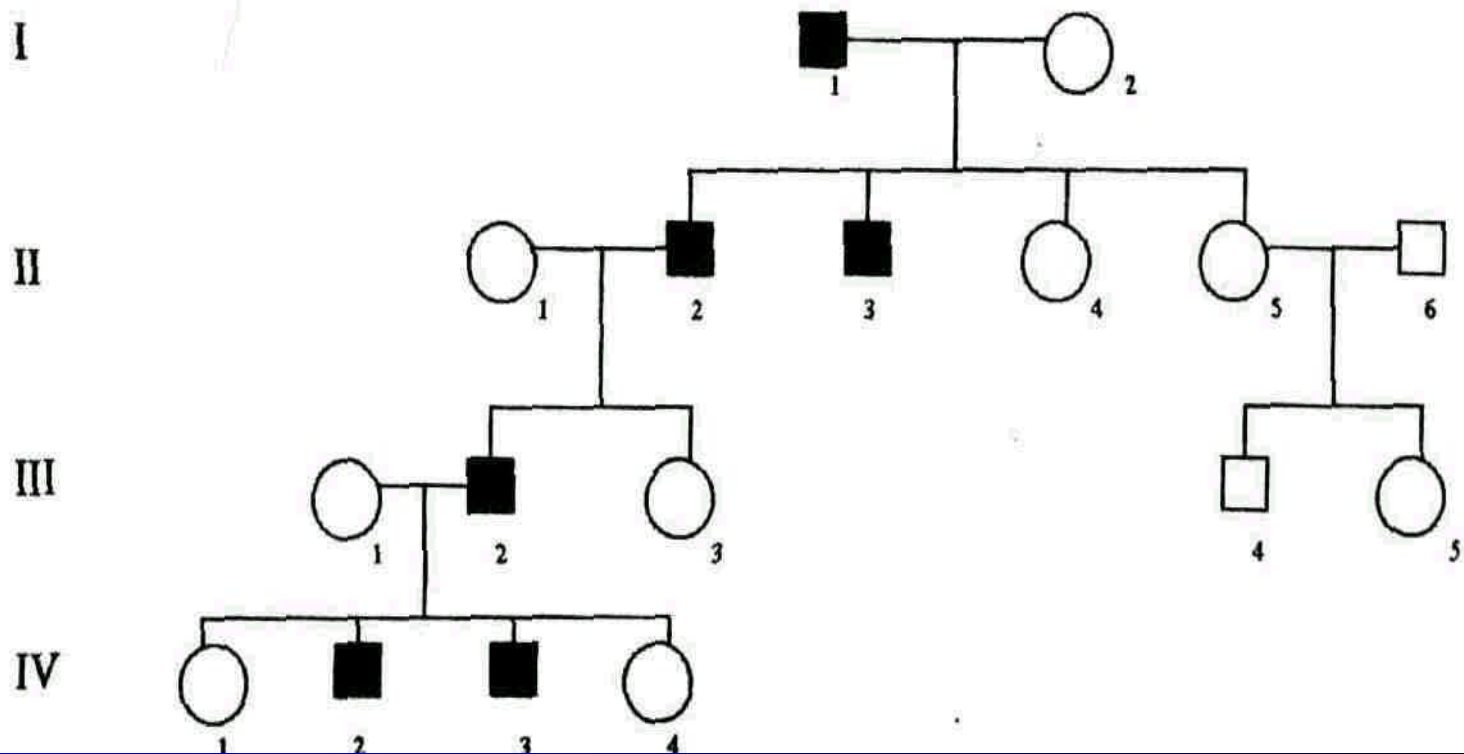


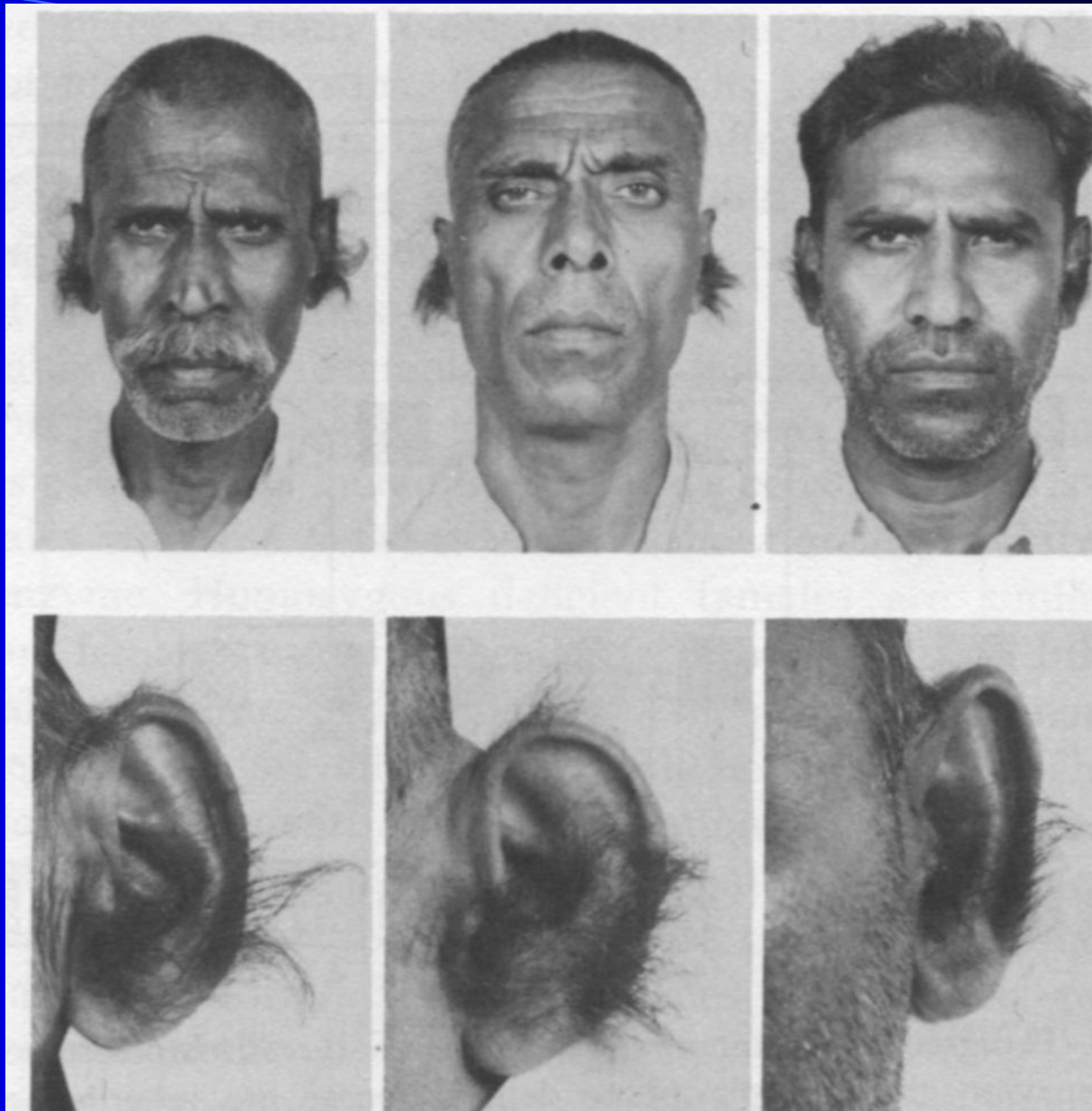
**Ихтиоз - X-сцепленное рецессивное заболевание.**  
**Причина – дефицит фермента стерил-сульфатазы.**  
**Характеризуется усиленной кератинизацией кожи**  
**(“чешуя рыбы”).**



## *Y-сцепленный тип:*

- 1) болеют только мужчины;
- 2) отец передает признак всем сыновьям.





**Гипертрихоз ушных раковин - Y-сцепленный признак**

# Сравнение аутосомных и сцепленных с полом генных заболеваний

## *Аутосомные заболевания*

- 1. Возникают после генной мутации в аутосомах.**
- 2. Мутантные гены бывают доминантные или рецессивные.**
- 3. Встречаются одинаково у мужчин и женщин.**
- 4. Больные гомозиготные по рецессивным генам; гомозиготные или гетерозиготные по доминантным генам.**

## *Сцепленные с полом заболевания*

- 1. Возникают после генной мутации половых хромосомах.**
- 2. Мутантные гены чаще рецессивные.**
- 3. Встречаются чаще у мужчин.**
- 4. Больные женщины гомозиготные по рецессивным генам и гомозиготные или гетерозиготные по доминантным генам X-хромосомы.**

# Митохондриальные болезни

Каждая митохондрия имеет собственную ДНК кольцевой формы. В этой хромосоме (М-хромосома) содержится 16569 пар нуклеотидов.

Генные мутации в митохондриальной ДНК наблюдаются при наследственной атрофии зрительного нерва Лебера, митохондриальных миопатиях, при прогрессирующих офтальмоплегиях, миокардиопатиях, атаксии-слепоте. Митохондрии передаются с цитоплазмой яйцеклеток, сперматозоиды цитоплазмы почти не содержат.

Для митохондриального наследования характерны следующие признаки:

- 1) болезнь передается только от матери детям;
- 2) болеют и девочки, и мальчики;
- 3) больной отец не передает заболевания ни дочерям, ни сыновьям.

**Мультифакториальные болезни, или болезни с наследственной склонностью, обусловленные комбинацией генетических и негенетических факторов (внешняя среда).**

Для реализации мультифакториальных болезней необходима не только соответствующая генетическая конституция индивида, но и фактор или комплекс факторов среды, которые сыграют роль пусковых моментов в формировании патологии.

К таким заболеваниям относятся: *атеросклероз, подагра, ревматизм, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, эпилепсия, язвенная болезнь желудка и 12-палой кишки, цирроз печени, сахарный диабет, бронхиальная астма, туберкулез, псориаз, шизофрения.*

# *Характерные признаки мультифакториальных болезней:*

- 1) большой полиморфизм клинических форм и индивидуальных проявлений; существование переходных форм от здоровых людей к больным, от субклинических форм к тяжелому протеканию болезни;
- 2) высокая частота в популяции (сахарным диабетом страдает 5 % людей земного шара, аллергическими заболеваниями – свыше 10 %, шизофренией – 1 %, гипертонией – около 30 %);
- 3) несоответствие наследования законам Менделя;
- 4) разный возраст больных.



По наследственности передается *склонность к определенному заболеванию.*

Для некоторых клинических форм роль наследственного (семейного) фактора является решающей.

Степень риска для родственников больного зависит от *частоты болезни в популяции.*

Чем ближе степень родственности с больным у родственников, тем большая вероятность рождения у них больного ребенка.



В ряде случаев наблюдается неодинаковая частота патологии в зависимости от пола.

Например, *врожденная дисплазия тазобедренного сустава* (врождённая неполноценность сустава, обусловленная его неправильным развитием, которая может привести к подвывиху или вывиху головки бедренной кости — к «врождённому вывиху бедра») чаще встречается у девочек, а *пилоростеноз* — у мальчиков.

Болезни с наследственной предрасположенностью могут быть *моногенными* и *полигенными*.

Основу составляет полигенное наследование и часто *гетерозиготность*.

При полигенном наследовании признак обуславливают несколько неаллельных генов, но проявляются они в зависимости от условий среды.

При гетерозиготном носительстве патологический рецессивный ген в гетерозиготном состоянии не проявляется, но может проявиться при неблагоприятных условиях жизни.

Поскольку болезни с наследственной склонностью определяются объединением наследственных и внешних факторов, их относят к заболеваниям с *пенетрантностью*, которая в значительной мере зависит от условий среды.

Изменяя *условия среды*, можно значительно изменить проявление таких болезней и даже предупредить их.

# *Показания к медико-генетическому консультированию:*

- 1) рождение ребенка с врожденным пороком развития;
- 2) установленная или подозреваемая наследственная болезнь в семье в широком смысле слова;
- 3) задержка физического развития или умственная отсталость у ребенка;
- 4) повторные спонтанные аборты, выкидыши, мертворождения;
- 5) близкородственные браки;
- 6) воздействие подозреваемых на тератогенность или известных тератогенов в первые 3 мес. беременности;
- 7) неблагоприятное протекание беременности.

*Каждая супружеская пара должна пройти медико-генетическое консультирование до планирования деторождения (проспективно) и безусловно после рождения больного ребенка (ретроспективно).*

# Медико-генетическое консультирование

*- это специализированный вид медицинской помощи, который является наиболее распространенным видом профилактики наследственных болезней. Суть его заключается в определении прогноза рождения ребенка с наследственной патологией, объяснении вероятности этого события консультирующимся и помощи семье в принятии решения о дальнейшем деторождении.*



# *Показания к медико-генетическому консультированию:*

- 1) рождение ребенка с врожденным пороком развития;
- 2) установленная или подозреваемая наследственная болезнь в семье в широком смысле слова;
- 3) задержка физического развития или умственная отсталость у ребенка;
- 4) повторные спонтанные аборты, выкидыши, мертворождения;
- 5) близкородственные браки;
- 6) воздействие подозреваемых на тератогенность или известных тератогенов в первые 3 мес. беременности;
- 7) неблагоприятное протекание беременности.

*Каждая супружеская пара должна пройти медико-генетическое консультирование до планирования деторождения (проспективно) и безусловно после рождения больного ребенка (ретроспективно).*

# Основные задачи медико-генетического консультирования

- 1) постановка точного диагноза наследственного заболевания;
- 2) установление типа наследования заболевания в данной семье;
- 3) расчет риска повторения наследственного заболевания в семье;
- 4) определение способа профилактики;
- 5) объяснение тем, кто обратился за помощью, содержания собранной информации, медико-генетического прогноза и методов профилактики.

# Основные задачи медико-генетического консультирования

- 1) постановка точного диагноза наследственного заболевания;
- 2) установление типа наследования заболевания в данной семье;
- 3) расчет риска повторения наследственного заболевания в семье;
- 4) определение способа профилактики;
- 5) объяснение тем, кто обратился за помощью, содержания собранной информации, медико-генетического прогноза и методов профилактики.

Современной основой профилактики наследственной патологии являются теоретические разработки в области генетики человека и медицины, которые позволили ПОНЯТЬ:

- 1) молекулярную природу наследственных болезней, механизмы и процессы их развития в пре и постнатальном# периоде;
- 2) закономерности сохранения мутаций (а иногда и распространения) в семьях и популяции;
- 3) процессы возникновения и становления мутаций в зародышевых и соматических клетках.





*Спасибо за внимание!*