

# Медицинская генетика

- изучает закономерности наследственности и изменчивости у человека с точки зрения патологии.



## К основным задачам медицинской генетики относятся:

- анализ причин возникновения наследственных болезней, характера их наследования в разных семьях,
- распространенность в популяциях человека,
- изучение специфических молекулярных механизмов, запускающих патологический процесс.
- Одной из основных практических задач медицинской генетики является поиск возможных подходов к профилактике и лечению наследственных болезней.

- К наследственным заболеваниям относится очень большое число патологических состояний. Это многочисленные болезни внутренних органов, нарушения обмена веществ, крови, эндокринной, мочеполовой, нервной и др. систем организма человека.
- Ранее врачи полагали, что наследственные болезни встречаются крайне редко и не влияют сколько-нибудь значительно на суммарную заболеваемость населения.

- Действительно, отдельные наследственные болезни редки, т.к. являются следствием очень редких мутаций. Однако, существует целый ряд широко распространенных форм генетически обусловленных патологий, которые поражают большие группы людей и наносят существенный вред здоровью населения.
- Например, частота сахарного диабета в популяциях человека варьирует в пределах 1%, а это означает, что во всем мире насчитывается десятки миллионов больных. К числу широко распространенных наследственных болезней относится дальтонизм, который отмечается у 8% всех мужчин и у 0,5% - женщин. Сюда же можно отнести наиболее распространенные патологии зрения: близорукость и дальнозоркость и др.

- Прогресс в развитии медицины приводит к **относительному возрастанию доли генетически обусловленной патологии**. К настоящему времени описано свыше 3500 наследственных болезней. Около 5-5,5% детей рождаются с наследственной или врожденной патологией. Половина спонтанных абортов обусловлена генетическими причинами. Не менее 30% перинатальной и неонатальной смертности обусловлено врожденными пороками развития и наследственными болезнями с другими проявлениями.

Человечество отягощено огромным грузом патологических мутаций, который проявляется в двух вариантах эффектов:

- Генетические его последствия, как и в любых популяциях животных, выражаются в снижении приспособленности носителей патологических мутаций, т.е. уменьшении числа потомков.
- Медицинские последствия отягощенности человечества патологическими мутациями – это болезни и сокращение продолжительности жизни.

# Типы мутаций у человека и их последствия

Тип мутации	Характеристика	Последствия
Генные	Молекулярные изменения в генах	Нарушение синтеза первичных продуктов гена. Генные болезни. Мультифакториальные болезни
Хромосомные	Нарушения в структуре отдельных хромосом	Существенные нарушения органогенеза. Летальные эффекты. Хромосомные болезни
Геномные	Изменения числа хромосом или наборов	Глубокое нарушение эмбрионального развития. Летальные эффекты. Хромосомные болезни

Общий груз мутаций с медицинской точки зрения  
выражается в достаточно значимых величинах

Тип наследственной патологии	Распространенность на 1000 человек (в среднем)
Генные болезни	10,0
Хромосомные болезни	5,0
Врожденные пороки развития	20,0
Болезни с наследственной предрасположенностью у детей	10,0
Болезни с наследственной предрасположенностью у взрослых	150,0



Разносторонняя количественная оценка различных факторов показывает, что здоровье населения в развитых странах определяется:

- состоянием здравоохранения и медицинской помощи на 8-14%,
- окружающей средой на 20-22%,
- условиями и образом жизни на 48-50%,
- генетическими факторами на 18-20%.

## Доля генетической обусловленности показателей медицинской статистики и здравоохранения

Показатели	Доля вклада, %
Младенческая смертность	20 - 30
Спонтанные аборт и выкидыши	40 - 50
Врожденная глухота	50
Врожденная слепота	70
Умственная отсталость	80
Причины болезней госпитализированных детей	20 - 40
Причины болезней госпитализированных взрослых	20 - 50

# Вклад наследственных и средовых факторов в патологию человека

Болезни человека

Собственно наследственные

Мульти-факториальные

«Средовые»

# Собственно наследственные болезни

- - фенотипическое проявление мутации как этиологического (причинного) фактора практически не зависит от среды; последняя может только изменять выраженность симптомов и тяжесть течения болезни.
- Это генные и хромосомные наследственные болезни (гемофилия, альбинизм, фенилкетонурия, муковисцидоз, болезнь Дауна и др.).

# Болезни с наследственной предрасположенностью (мультифакториальные)

Их в свою очередь можно подразделить еще на два вида:

- Болезни, наследственность при которых является этиологическим фактором, но для их проявления необходимо действие соответствующего фактора внешней среды (например, подагра, диабет, серповидно-клеточная анемия).
- Болезни, этиологическими факторами при которых являются влияния среды, однако частота возникновения и тяжесть течения этих болезней зависят от наследственной предрасположенности. К таким заболеваниям относятся атеросклероз, ИВС, гипертоническая болезнь, язвенная болезнь, псориаз, большинство видов рака и др.

# «Средовые» болезни

- Болезни, в происхождении которых наследственность не играет роли. Это, например, травмы, ожоги, инфекционные болезни.
- Генетические факторы в этом случае могут влиять только на патогенез заболевания, т.е. на особенности протекания патологических процессов (скорость регенерации, выздоровления, компенсации функций и др.).

- Общим этиологическим фактором собственно генетических заболеваний служит патологическая наследственность (в виде геномных, хромосомных и генных мутаций). Соответственно, принято различать **генные** и **хромосомные** болезни.

- Заболевания, обусловленные изменениями структуры молекулы ДНК (генные мутации), называются генными болезнями (**моногенные синдромы**).
- Заболевания, обусловленные изменениями числа и структуры хромосом (геномные и хромосомные мутации соответственно), называются **хромосомными болезнями**.



- Помимо геномных, хромосомных и генных мутаций причинами возникновения наследственных болезней могут быть и иные изменения генетического материала (нетрадиционный тип наследования): нарушение сплайсинга ДНК, увеличение числа (экспансия) тринуклеотидных повторов, геномный импринтинг и др.

# Нарушение сплайсинга

- нарушенный сплайсинг пре-мРНК аргининсукцинатсинтетазы приводит к цитрулинемии (респираторные расстройства, судороги, угнетение нервной системы)
- нарушенный сплайсинг пре-мРНК глобинов - к различным типам талассемий (наследственные гемолитические анемии, характеризующиеся нарушением синтеза глобина)
- нарушенный сплайсинг пре-мРНК иммуноглобулинов - к заболеваниям, связанным с нарушением синтеза тяжелых цепей антител.

# Экспансия тринуклеотидных повторов

- Под экспансией ДНК понимают увеличение числа копий коротких повторяющихся последовательностей нуклеотидов внутри кластера при передаче генетической информации от родителей потомкам.
- увеличение числа тринуклеотидных повторов вызывают такие заболевания как синдром ломкой X-хромосомы, атрофическая миотония, болезнь Гентингтона, X - сцепленную бульбоспинальную амиотрофию, спиноцеребеллярные дегенерации и др.

# Болезни импринтинга

- К настоящему времени обнаружено около 30 генов, которые по-разному экспрессируются в отцовских и материнских хромосомах.
- Классическим примером болезней импринтинга являются синдромы Прадера-Вилли и Ангельмана, основными клиническими проявлениями которых является умственная отсталость разной степени тяжести в сочетании с тяжелыми неврологическими нарушениями.

# Болезни импринтинга

- Наиболее частой причиной возникновения синдромов Прадера-Вилли и Ангельмана является делеция критического региона (q11 – q13) в хромосоме №15.
- Синдром Прадера-Вилли развивается, когда ребенок наследует делетированную 15 хромосому от отца.
- Причиной проявления синдрома Ангельмана является делеция в этой же области, но на материнской хромосоме 15.
- Таким образом, возникновение этих двух клинически различающихся наследственных синдромов зависит от родительского происхождения хромосомной мутации.

# Клинический полиморфизм

- Для наследственных болезней характерен клинический полиморфизм, который проявляется в различии у индивидов времени начала болезни, в динамике появления симптомов, в их спектре и степени выраженности, в течении болезни и ее исходе.
- клинический полиморфизм обусловлен взаимодействием генетических и средовых факторов. Важное место в этом феномене занимают такие генетические явления, как генетическая гетерогенность организмов, пенетрантность и экспрессивность генов, явления плейотропии и взаимодействие аллельных и неаллельных генов.

# Хорея Гентингтона

- (от греч. choreia — танец) — хронически прогрессирующее заболевание нервной системы, характеризующееся сочетанием хореического гиперкинеза и деменции.



(из [www.medkursor.ru](http://www.medkursor.ru))

# Клинический полиморфизм

- Хорея Гентингтона является хорошо изученным аутосомно-доминантным заболеванием, основу патогенеза которого составляет поражение базальных ганглиев головного мозга. Начинается заболевание с появления гиперкинезов, время появления которых варьирует у разных больных в весьма широких пределах. Со временем начала заболевания коррелирует и его тяжесть. Важно отметить, что большой полиморфизм проявлений обнаруживается и у членов одной семьи, в этом случае причина полиморфизма едва ли кроется в генетической гетерогенности болезни.



# Манифестация заболеваний

- Чаще всего наследственные болезни проявляются еще до рождения (в эмбриональном периоде), либо сразу после рождения, однако имеются и такие, которые дают первые симптомы только в зрелом или даже в пожилом возрасте. В этих случаях говорят о т.н. манифестации заболевания.
- Так, например, мозжечковая атаксия впервые обнаруживается у носителей соответствующего мутантного гена в возрасте 20-30 лет. Такие распространенные заболевания как подагра, болезнь Паркинсона и болезнь Альцгеймера проявляются в основном в зрелом возрасте или в старости.

# Клиническая манифестация моногенных болезней в онтогенезе

Возраст больных	Доля больных с клинической манифестацией, %
Новорожденные	25
3 года	70
Конец пубертатного периода	90

# Наследственная и врожденная патология

- В медицине существуют два понятия, выражаемые терминами "наследственные болезни" и "врожденные болезни". Эти понятия не являются синонимами, так как врожденные болезни (проявляющиеся с момента рождения) могут быть обусловлены как наследственными, так и средовыми факторами.
- Например, причинами таких аномалий как «волчья пасть», «заячья губа», полидактилия, синдактилия, пороки сердца и других внутренних органов могут быть не только мутантные гены, но и воздействие на плод во время беременности со стороны любого (не обязательно мутагенного) фактора, способного нарушить развитие.

# Тератогены

- Формирование врожденных пороков развития в результате нарушения нормального течения эмбриогенеза называется **тератогенезом** (teras, teratos - урод, чудовище). Факторы, вызывающие появление врожденных пороков развития принято называть **тератогенными**, а наука об этиологии, патогенезе и проявлениях врожденных пороков развития называется **тератологией**.

# ВПР

- Врожденный порок развития (ВПР) – стойкое морфологическое изменение органа, части органа или части тела, выходящее за пределы нормальных вариаций строения и нарушающих их функцию.

# Причины ВПР

## Эндогенные факторы:

- **мутации** (генные – 20%), (хромосомные и геномные – 10%);
- **Эндокринные заболевания или метаболические дефекты у матери** (сахарный диабет, фенилкетонурия, некоторые опухоли у матери);
- **«перезревание» половых клеток** (десинхронизация процессов овуляции и оплодотворения – трисомии, моносомии);
- **Возраст родителей** (имеется зависимость между возрастом отца и частотой некоторых ВПР, например, незаращением губы и неба; пороки дыхательной системы чаще наблюдаются у детей, рожденных юными матерями, у матерей старшего возраста увеличен риск возникновения в потомстве пороков, связанных с анеуплоидиями (с.Дауна, с.Патау, с. Эдвардса и др.)

# Причины ВПР

## Экзогенные факторы:

- алкоголь (имеет значение алкоголизм родителей, прежде всего матери. Употребление матерью алкоголя во время беременности может привести к возникновению фетального алкогольного синдрома).

# Фетальный алкогольный синдром

- Мозговые аномалии и расстройства, связанные с деятельностью центральной нервной системы, включая неврологические аномалии, умственную отсталость, нарушения поведения, нарушения интеллекта и \ или аномалии структуры мозга;
- Пренатальный и/или постнатальный дефицит роста и веса.
- Специфические особенности строения лица: короткая глазная щель, сглаженный губной желобок, тонкая верхняя губа (кайма верхней губы)



(из <http://www.medalcohol.ru>)



# Причины ВПР

## Экзогенные факторы:

- Инфекционные заболевания, передающиеся от матери плоду.
- Ряд вирусных заболеваний перенесенных во время беременности (краснуха, эпидемический паротит, инклюзионная цитомегалия).

# Причины ВПР

## Экзогенные факторы:

- Ионизирующее излучение - рентгеновские лучи, воздействие радиоактивных изотопов могут оказывать прямое действие на генетический аппарат. Кроме прямого действия, ионизирующее излучение обладает также токсическим эффектом и является причиной многих врожденных аномалий.

# Причины ВПР

## Экзогенные факторы:

- Химические соединения (пестициды, диоксины, свинец, хлоропрен, ртуть и др.) способны вызывать поражение нервной системы, слепоту и аномалии поведения у детей, матери которых во время беременности ели пищу, содержащую эти токсические вещества в высоких концентрациях.

# Болезнь Минамата

- Это заболевание стало известно в семидесятых годах прошлого столетия. Возникло оно в Японии, вследствие загрязнения прибрежных вод залива Минамата отходами, содержащими ртуть. Соли ртути попадали в организм людей при потреблении рыбы, в которой они накапливались. Каждый третий ребенок рождался с психическими или умственными отклонениями.



(из <http://bioelements.studenthost.ru>)

# Причины ВПР

## Экзогенные факторы:

- Лекарственные препараты (в отличие от сформированного организма взрослого человека, развивающийся организм плода не всегда может справиться с отклонениями в своем биохимическом статусе, которое вызывает лекарство, принятое его матерью).

# Лекарства - тератогены

Наименование	Тератогенное воздействие на плод
Талидомид	Серьезные дефекты конечностей (фокомелия)
Изотретиноин (Аккутан)	Увеличение риска аборта, дефекты нервной системы, лицевые дефекты, расщелина неба.
Фенитоин (Дилантин)	Замедленные рост и умственное развитие, микроцефалия
Триметадин	"Заячья губа", расщепленное небо, замедление роста, риск самопроизвольного аборта.
Тетрациклин	Гипоплазия эмали зубов, обесцвечивание постоянных зубов
Стрептомицин	Потеря слуха, повреждение черепного нерва
Андрогены, Антикоагулянты (варфарин)	Уродство костей и рук, задержка внутриутробного развития, пороки центральной нервной системы и глаз.

# Фокомелия



**Фокомелия** – тяжелый порок развития у детей, родившихся у женщин, применявших талидомид во время беременности

# Классификация ВПР

ВПР

Агенезия

Аплазия,  
гипоплазия

Атрезия

Стеноз

Удвоение

Эктопия

Гетеротопия  
клеток

Персисти-  
рование



- **Персистирование** - замедленное обратное развитие (атрофия) органа или ткани (например, открытый артериальный проток у годовалого ребенка).
- **Гетеротопия** - изменение места закладки и развития органа.
- **Эктопия** - смещение органа в соседние полости тела или наружу (например, почки в малом тазу).
- **Удвоение** – увеличение числа органов или их частей (например, полидактилия).
- **Стеноз** - сужение любого кровеносного или пищеварительного канала (например, клапанного отверстия сердца).
- **Атрезия** - заращение каких-либо естественных каналов или полостей (влагалища, матки, слезного канала и т.д.).
- **Аплазия, агенезия** - врожденное отсутствие какой-либо части тела или органа.
- **Гипоплазия** – врожденное недоразвитие какой-либо части тела или органа.

# Волчья пасть, заячья губа

- Волчья пасть — врождённый порок развития, заключающийся в незаращении верхней челюсти и твёрдого нёба, в результате чего получается расщелина, соединяющая полости рта и носа. Встречается приблизительно у 1 из 1000 новорождённых. Причиной является задержка срастания верхнечелюстных отростков с сошником. Различают четыре формы: 1) незаращение мягкого нёба; 2) незаращение мягкого и части твёрдого нёба; 3) полное одностороннее незаращение мягкого и твёрдого нёба; 4) полное двухстороннее незаращение.



(из <http://ru.wikipedia.org>)

# Гипертрихоз

- избыточный рост волос, не свойственный данному участку кожи, не соответствующий полу и возрасту. Клинически различают врожденную (общую и ограниченную) и приобретенную формы гипертрихоза. Врожденная форма общего гипертрихоза, при которой вся поверхность кожи покрыта длинными волнистыми волосами, — очень редкая аномалия, прогрессирующая до периода полового созревания. При врожденной ограниченной форме гипертрихоза в одних случаях избыточный рост волос наблюдается на пигментированной коже в виде так называемых полосатых пигментных родимых пятен, в других — на нормально пигментированной коже, обычно в области крестца (так называемый пучок фавна).
- внизу - Федор Евтищев - знаменитый русский уникум 19 века



(из <http://med-films.ucoz.ru>)

# Гипоспадия

- - аномалия анатомического строения пениса у мальчика, при которой отверстие мочеиспускательного канала при этом может как находиться на своём нормальном месте («гипоспадия без гипоспадии»), так и быть смещено вниз, вплоть до нахождения вообще не на головке, а снизу на теле члена, на мошонке или в промежности.



(из <http://med-films.ucoz.ru>)

# Полидактилия

- (лат. polydactyly) — это анатомическое отклонение от нормы, при котором у человека на руках или ногах изменённое количество пальцев.



# Синдактилия

- (от греч. *sýn* — вместе и *dáktylos* — палец), врождённая деформация кисти или стопы человека, заключающаяся в сращении двух или нескольких пальцев



(из <http://newborns.stanford.edu>)