

## ТЕМА 6. МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА

1. Предмет медицинской генетики
2. Пороки развития
3. Медико-генетическое консультирование и методы пренатальной диагностики наследственных и врожденных болезней

### 1. ПРЕДМЕТ МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ

*Медицинская генетика* это область медицины, которая изучает явления наследственности и изменчивости в различных популяциях людей, особенности проявления и развития нормальных и патологических признаков, зависимость заболеваний от генетической предрасположенности и условий окружающей среды.

Задачей медицинской генетики является выявление, изучение, профилактика и лечение наследственных болезней, разработка путей предотвращения воздействия негативных факторов среды на наследственность человека

В специальной литературе (генетической, медицинской) используют различные понятия для описания патологий человека: *наследственные, генетические, семейные, врожденные*.

*Генетические болезни* представляют собой заболевания, связанные с нарушениями в генетическом материале. Для генетических болезней существенным является не факт передачи по наследству, а то, что причиной болезни являются изменения в генетическом аппарате. Это понятие более широкое и включает в себя и наследственные болезни.

*Наследственные болезни* – это патологии, которые передаются от родителей к детям, за исключением случаев летального исхода и стерильности носителей болезни. Причиной этих болезней являются генные и хромосомные мутации.

*Семейные болезни* – это болезни, встречающиеся у многих членов данной семьи. Они могут быть наследственными, но также могут быть вызваны и другими, негенетическими факторами, например: общими вредными привычками, недостатком питания, общими неблагоприятными условиями жизни и др. В последнем случае они не передаются по наследству.

*Врожденные болезни* включают различные нарушения развития, которые проявляются при рождении.

Существуют два основных критерия классификации наследственных болезней: *по типу проявления и генетический*.

#### **Классификация наследственных болезней по типу проявления:**

- болезни при которых экспрессия патологических генов не зависит от внешней среды (болезни обмена веществ, гемофилия, хромосомные перестройки);
- болезни обусловлены генами, реализация действия которых в той или иной степени зависит от неблагоприятных воздействии среды, например при неправильном питании, в случае подагры.

Подагра – обусловлена нарушением обмена мочевой кислоты, в результате чего концентрация ее в организме повышена. Происходит отложение уратов в различных тканях, проявляется приступами артритов и образованием почечных камней. Клиническая картина выражена не всегда и лишь в пожилом возрасте.

- болезни имеющие мультифакториальную природу, с наследственным предрасположением (гипертоническая болезнь, язва желудка и двенадцатиперстной кишки, многие формы злокачественных опухолей).

#### **Генетическая классификация:**

В первую очередь их подразделяют на

##### 1. Моногенные (в зависимости от типа наследования)

###### 1.1. Аутомные-доминантные.

- *ахондроплазия* – нарушения роста длинных трубчатых костей, как следствие – низкий рост;
- *арахнодактилия* – удлинение и утончение костей, тонкие «паучьи» пальцы;
- *брахидактилия* – укороченные фаланги пальцев;
- *хорея Гентингтона* – прогрессирующая дегенерация нервной системы (проявляется после 35–50 лет)

###### 1.2. Аутомные-рецессивные.

- *альбинизм* – отсутствие меланина в клетках кожи (у больных наблюдается высокая чувствительность к УФ-облучению и повышенный риск развития рака кожи);
- *алкаптонурия* – темный цвет мочи у новорожденных, артриты, как следствие нарушений в метаболизме;
- *болезнь Тея-Сакса* – гипотония мышц, психомоторные нарушения;
- *фенилкетонурия* – метаболические и психические нарушения, умственная отсталость из-за накопления аминокислоты фенилаланина в клетках организма;
- *галактоземия* – нарушения метаболических процессов в печени, почках, головном мозге.

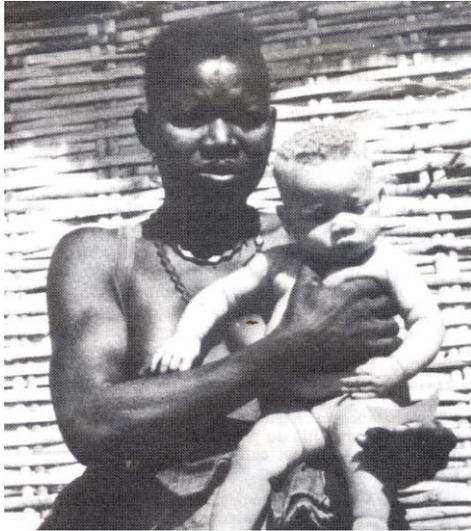


Рис.1. Альбинизм

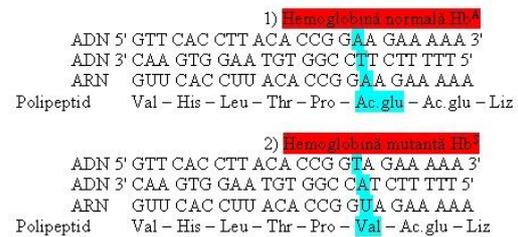
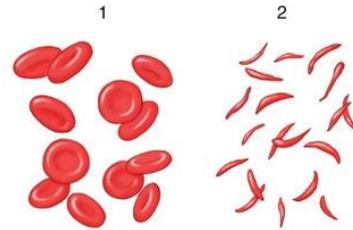


Рис. 2. Серповидноклеточная анемия

### 1.3. Сцепленные с половыми хромосомами.

#### 1.3.1. Доминантные X сцепленные болезни:

- *несовершенный амелогенез* – нарушения зубной эмали, темные зубы;
- *гипофосфатоземия* – нарушения в развитии костной ткани.

#### 1.3.2. Рецессивные X сцепленные болезни:

- *дальтонизм* – отсутствие или нарушение цветового зрения;
- *гемофилия* – отсутствие фактора свертывания крови;
- *миопатия Дюшенна* – прогрессирующая мышечная дистрофия.

### 2. Полигенные (болезни с наследственными предрасположением).

### 3. Молекулярные болезни вызванные генными мутациями (болезни обмена веществ)

### 4. Хромосомные болезни (аномалии связанные с структурными мутациями хромосом и с числом хромосом).

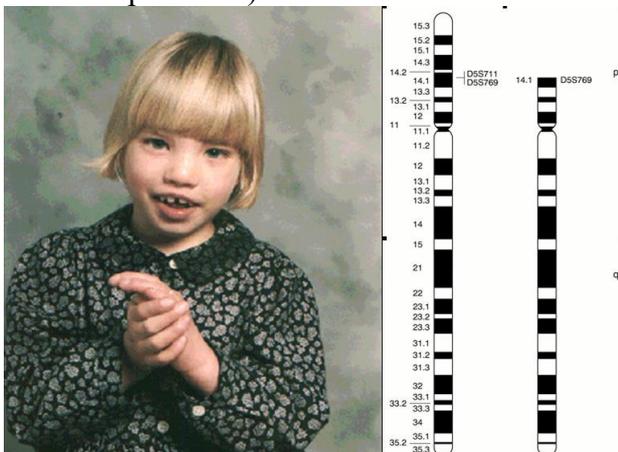


Рис. 3. Синдром кошачьего крика (англ. *cri du chat syndrome*)

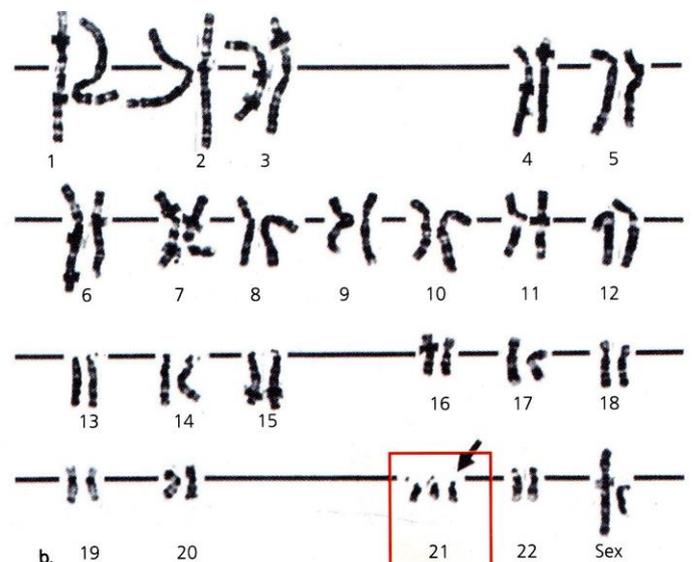


Рис. 4. Синдром Дауна

**Генетический груз.** В популяциях человека так же, как и в популяциях других организмов, в гетерозиготном состоянии содержится значительный груз, т.е. рецессивные аллели, приводящие к развитию различных наследственных болезней. Повышение степени инбридинга (скрещивание генетически близких форм) в популяциях приводит к повышению частоты гомозиготизации рецессивных аллелей. Эта закономерность должна предостерегать от заключения близкородственных браков. При изучении летальных эффектов в близкородственных браках показано, что около 8% всех людей несут вновь возникшую мутацию. Источником генетического груза служат мутации, возникающие в популяциях человека спонтанно или под действием факторов окружающей среды. Примерно 1% генетического груза приходится на генные мутации, 0.5% - на хромосомные мутации, около 3-3.5% соответствует болезням с выраженным наследственным компонентом (диабет, атеросклероз, некоторые опухоли и т.д.)

## 2. ПОРОКИ РАЗВИТИЯ

Порок развития или *врожденная аномалия* – это аномалия в нормальном развитии, что в конечном итоге ведет к пороку в анатомо-морфофизиологическом аспекте. По данным Всемирной организации здравоохранения, около 2.5% новорожденных появляются на свет с различными пороками развития. При этом 1.5-2% из них обусловлены преимущественно неблагоприятными экзогенными факторами (так называемыми тератогенами), а остальные имеют преимущественно генетическую природу. Среди экзогенных причин пороков развития следует упомянуть:

- биологические (инфекционные заболевания - корь, краснуха; гормональные нарушения; возраст будущей мамы; недостаточное питание и авитаминозы);
- физические (все виды ионизирующего излучения, радионуклиды);
- химические (все противоопухолевые препараты, гормональные препараты, наркотические вещества, пестициды, тяжелые металлы).

Генетические факторы пороков развития отражают так называемый общий генетический груз популяции, который проявляется более чем у 5% населения планеты.

## 3. МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ И МЕТОДЫ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ И ВРОЖДЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Большое значение для медицинской генетики имеет определение *гетерозиготного носительства* т.е. выявление в популяции индивидуумов, которые сами не страдают от наследственного заболевания, но гетерозиготны по рецессивной мутации, которая способна его вызвать. Если такими гетерозиготами по одному и тому же гену окажутся супруги, которые решат завести ребенка, то они легко могут вычислить вероятность появления у них потомка – гомозиготного по рецессивной аллели и, следовательно, страдающего от наследственной болезни.

Для того чтобы помочь сориентироваться тем, кто хочет узнать, какова вероятность появления в их семье той или иной наследственной аномалии, существует *медико-генетическое консультирование*. Знание генетики человека, детальное знакомство с родословными людей, обращающихся за консультацией, позволяют врачу-генетику оценивать степень риска в каждом конкретном случае.

Таким образом, современные тенденции генетики человека – это активное противодействие неблагоприятным факторам, вызывающим наследственные аномалии на основе знания генетических закономерностей.



Рис. 5. Воздействие талидомида на организм

Предметом научного изучения пренатальной диагностики является зародыш человека на разных этапах внутриутробного развития. Методы, применяемые в ПД, разделяют на *непрямые*, когда объектом исследования является беременная женщина, и *прямые*, когда исследуется сам плод.

Основные показания для направления беременной на пренатальную диагностику включают:

- 1) возраст женщины старше 40 лет;
- 2) наличие не менее двух самопроизвольных выкидышей (абортов) на ранних сроках беременности;
- 3) наличие в семье ребенка или плода от предыдущей беременности с болезнью Дауна, другими хромосомными болезнями, с множественными врожденными пороками;
- 4) многие моногенные заболевания, ранее диагностированные в семье или у ближайших родственников;
- 5) применение перед и на ранних сроках беременности ряда фармакологических препаратов;
- 6) перенесенные вирусные инфекции (гепатит, краснуха, токсоплазмоз и др.);
- 7) облучение кого-нибудь из супругов до зачатия.

*Непрямые методы* пренатальной диагностики состоят в исследовании маркерных эмбриональных белков в сыворотке крови матери, таких, как альфафетопротеин (АФП), хориальный гонадотропин (ХГЧ) и некоторые другие. Все эти белки являются эмбрионо-специфичными, то есть продуцируются клетками самого плода или плаценты и поступают в кровоток матери, причем их концентрация меняется в зависимости от срока беременности и состояния плода. В частности, содержание АФП возрастает при открытых дефектах нервной трубки, аномалиях почек и т.д. В мировой литературе накоплен обширный фактический материал об изменении этих сывороточных белков в норме и при различной патологии, и практически во всех развитых странах проводится скринирование всех беременных женщин на содержание этих белков с целью выявления женщин с высоким риском рождения детей с врожденными и наследственными пороками. Проведенное в оптимальные сроки (15-16-недельной беременности) с использованием трех тест-систем исследование позволяет выявить до 80% плодов с дефектами развития внутренних органов и до 65% - с хромосомными болезнями.

*Прямые методы* пренатальной диагностики:

- 1) ультразвуковое сканирование (самый распространенный и эффективный неинвазивный метод);
- 2) оперативные методы ПД состоят в исследовании непосредственно тканей самого плода или его провизорных органов (плаценты).

Оперативные методы пренатальной диагностики включают:

- преимплантационную диагностику – ряд яйцеклеток матери оплодотворяются *in vitro*, затем несколько зародышей развиваются до стадии 8 клеток, и 1-2 клетки зародыша анализируют на наличии поврежденного гена, проводят молекулярную диагностику некоторых распространенных генных наследственных заболеваний. Зародыш, не содержащий поврежденного гена, имплантируется в матку. Также можно определить пол зародыша (что важно при наличии в семье заболеваний, сцепленных с X-хромосомой);
- диагностику хромосомных болезней (амниоцентез);
- ДНК-диагностику генных болезней;
- биохимическую диагностику (иммунохимический анализ белка дистрофина в миофибриллах при миодистрофии Дюшенна, анализ специфического белка в лимфоцитах при синдроме ломкой X-хромосомы).

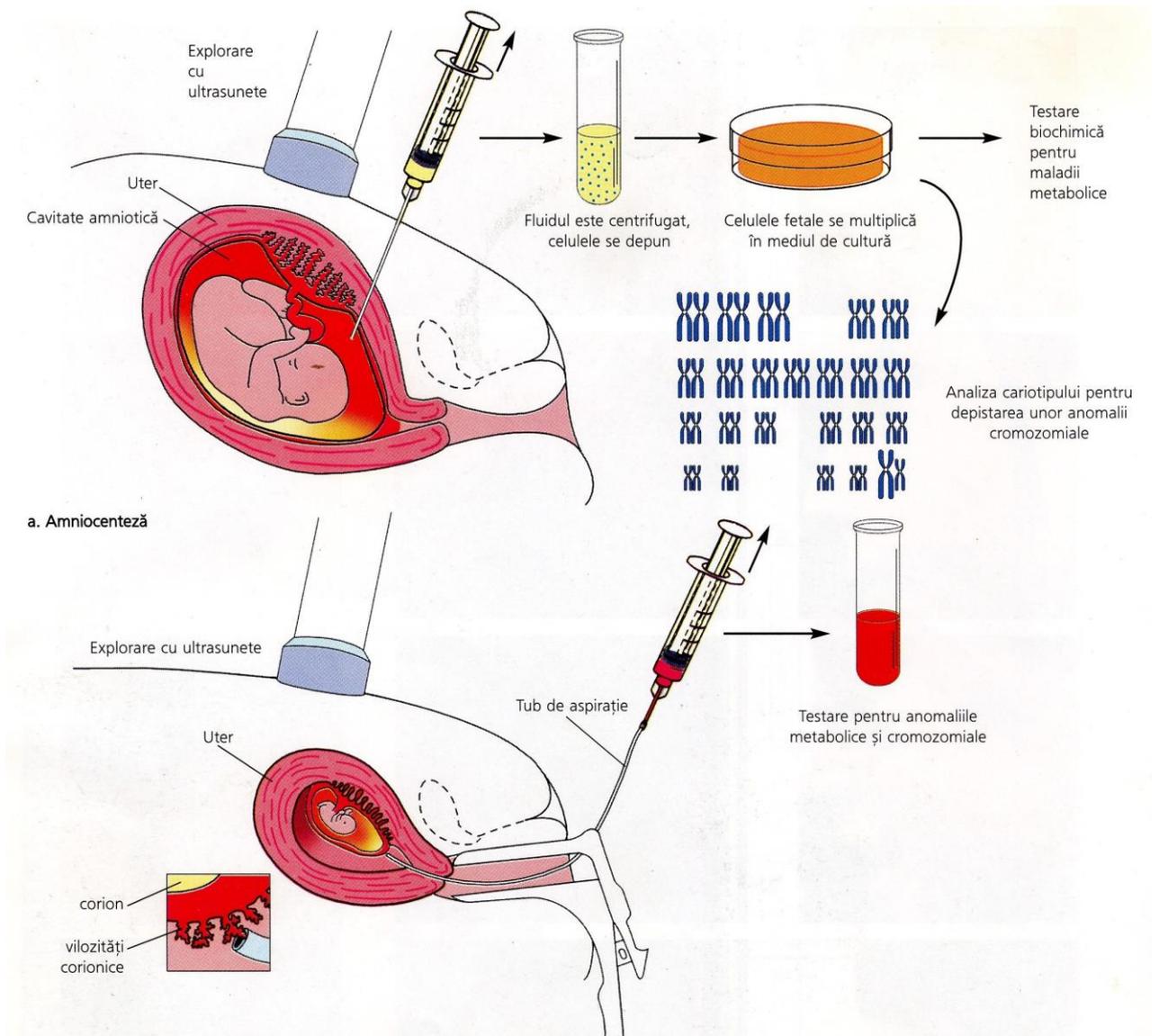


Рис. 6. Амниоцентез