

Дисциплина: «Патофизиология»

Автор: Герасимова Людмила Ивановна,
К.М.Н., доцент

✉: gerasimova@petrsu.ru

Роль наследственности в патологии



Этиология и патогенез
наследственных болезней



Ключевые понятия темы

- Наследственность
- Генотип, фенотип
- Мутации, мутагенные факторы
- Наследственные болезни
 - аутосомно-доминантные,
 - аутосомно-рецессивные,
 - сцепленные с полом
- Хромосомные болезни
- Врождённые болезни, фенокопии
- Диагностика, лечение и профилактика наследственных заболеваний человека

Происхождение болезней

Врождённые

Болезни, проявляющиеся, в основном, при рождении

Наследственные

Связаны с перестройкой наследственного материала

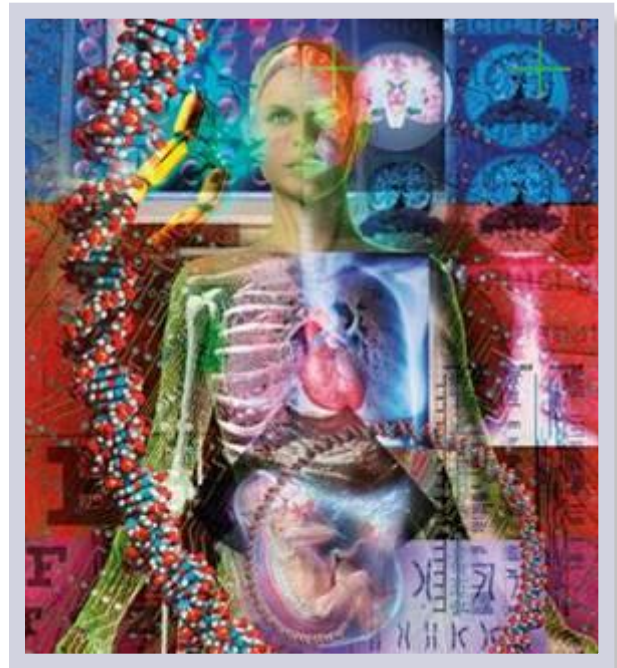
- Генно-молекулярные болезни
- Хромосомные болезни

Ненаследственные

Являются результатом воздействий патогенных факторов на организм в антенатальный и перинатальный периоды развития (врожденный сифилис, токсоплазмоз, СПИД, гемолитическая болезнь новорожденного и др.)

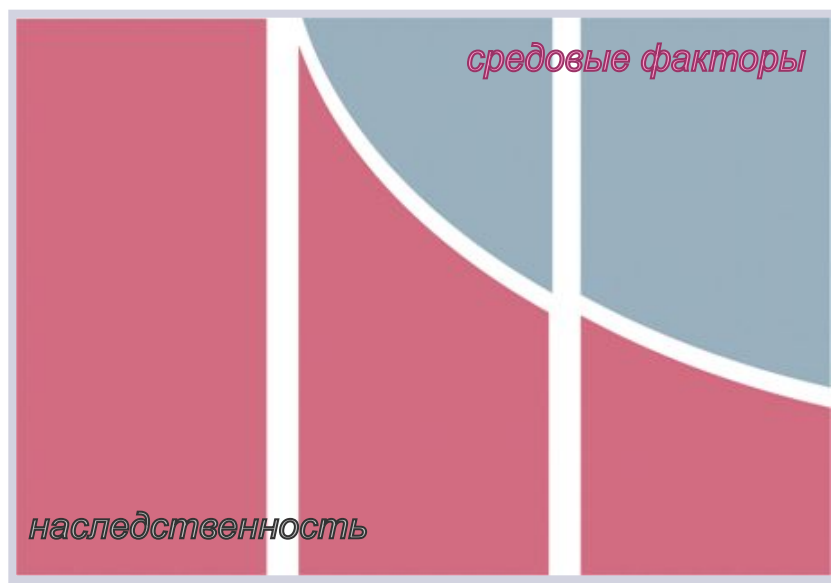
Приобретённые

Болезни, возникающие в постнатальном периоде



Наследственность – свойство организмов сохранять и обеспечивать передачу наследственных признаков потомкам, а также программировать особенности их индивидуального развития в конкретных условиях среды.

Нормальные и патологические признаки организма являются результатом взаимодействия *наследственных* (внутренних) и *средовых* (внешних) факторов.



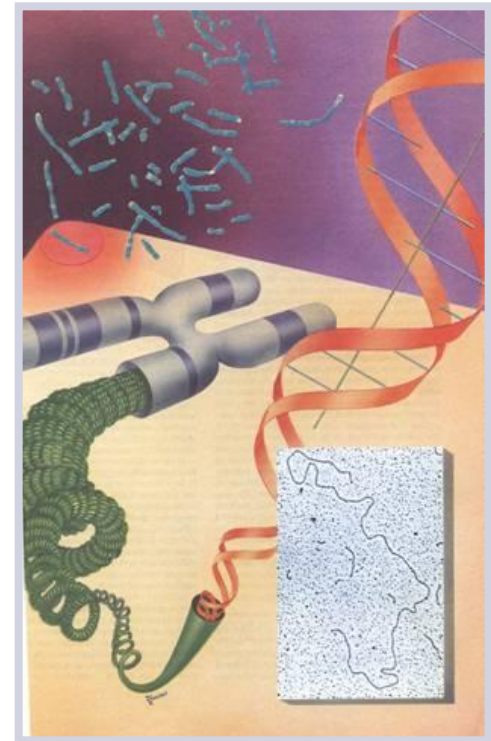
Генотип – совокупность всех генов в организме

стабильность

изменчивость

Основа стабильности генотипа:

- **дублированность** (диплоидность) его структурных элементов;
- **доминирование нормального аллеля** над патологическим рецессивным геном, благодаря чему огромное количество заболеваний, передающихся по рецессивному типу, не проявляется в гетерозиготном организме;
- система оперона, обеспечивающая **репрессию (блокирование) патологического гена** (например, онкогена);
- **механизмы репарации ДНК**, позволяющие с помощью набора ферментов (инсёртаза, экзо- и эндонуклеаза, ДНК-полимераза, лигаза) быстро исправлять возникающие в ней повреждения.



Изменчивость

Фенотипическая
(ненаследуемая)

Фенокопии

Генотипическая
(наследуемая)

Генеративная
(в половых клетках)

Генотипическая
(наследуемая)

Результат случайной

рекомбинации аллелей

- независимое расхождение хромосом при мейозе
- кроссинговер
- случайная встреча гамет

Фенотипическая

Комбинативная



Мутация — это главная причина возникновения наследственного заболевания.

Мутации — количественные или качественные изменения генотипа, передающихся в процессе репликации генома от клетки к клетке, из поколения в поколение.



Причины мутаций

Спонтанные мутации

Индуктированные мутации

■ Мутагенные факторы – мутагены

□ Экзогенные

- Ионизирующие излучения, УФЛ, электромагнитные поля, температурный фактор
- Химические вещества (окислители: нитраты, нитриты, активные формы кислорода; производные фенола, алкилирующие вещества, пестициды, ПАУ ...)
- Вирусы
- и др.

□ Эндогенные

- Возраст родителей
- Хронический стресс
- Гормональные нарушения

Спонтанные мутации

Генные мутации

- изменение структуры гена – *выпадение, замена* или *вставка* новых нуклеотидов в цепи ДНК
- «точечные» мутации
- изменение рамки считывания ДНК



Г А Т Г Т Т Ц А Т Г А Т Г Т Т Ц А Т

Хромосомные мутации

Структурные перестройки хромосом:

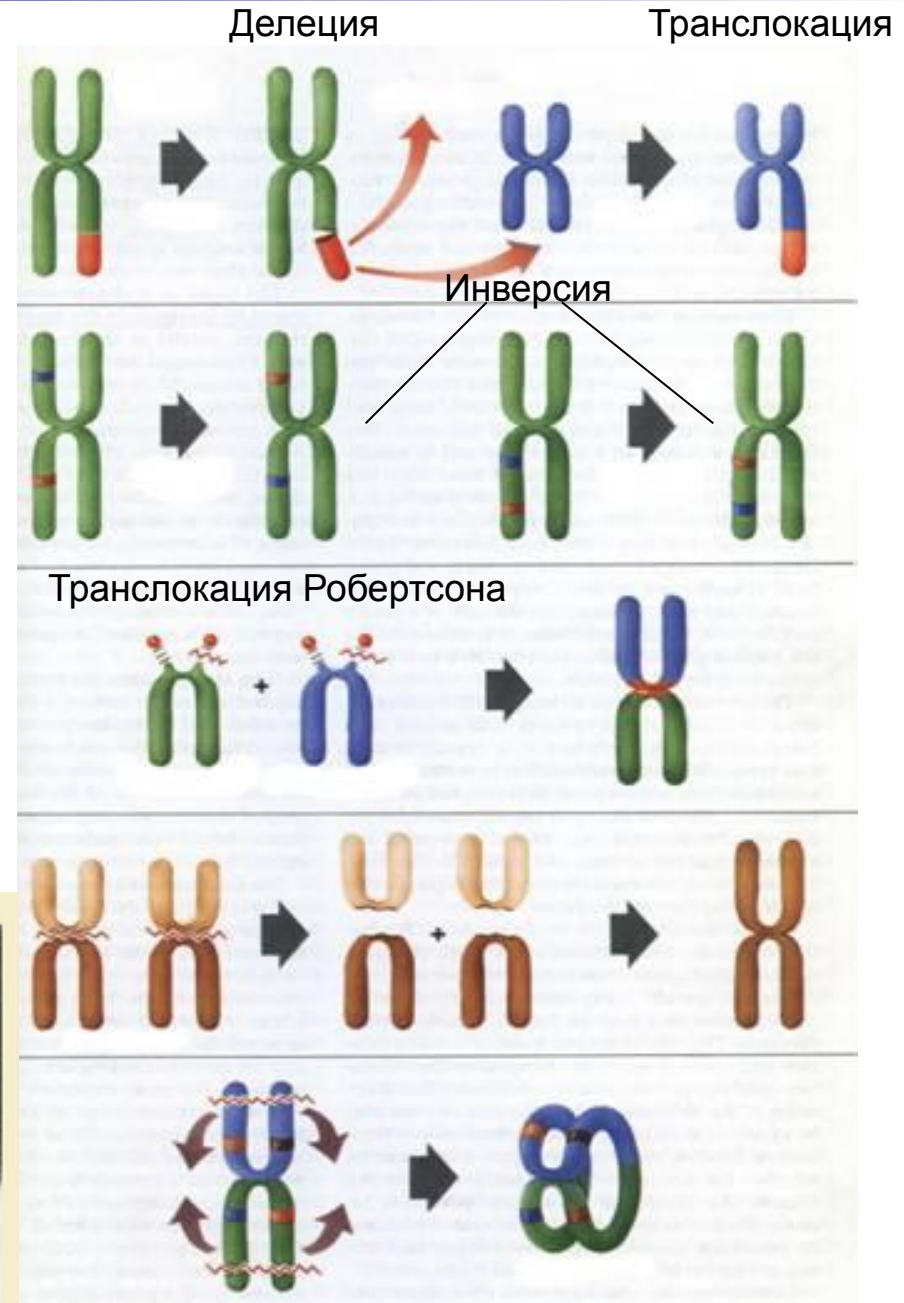
- *делеции*,
- *дупликации*,
- *транслокации*,
- *инверсии*.

Делеция короткого плеча
хромосомы 5 – *с-м кошачьего крика*

Трисомия короткого плеча хромосомы 9
– микроцефалия, умственная
отсталость, ВПР



*Ломкая X-хромосома
с-м Мартина-Белла*



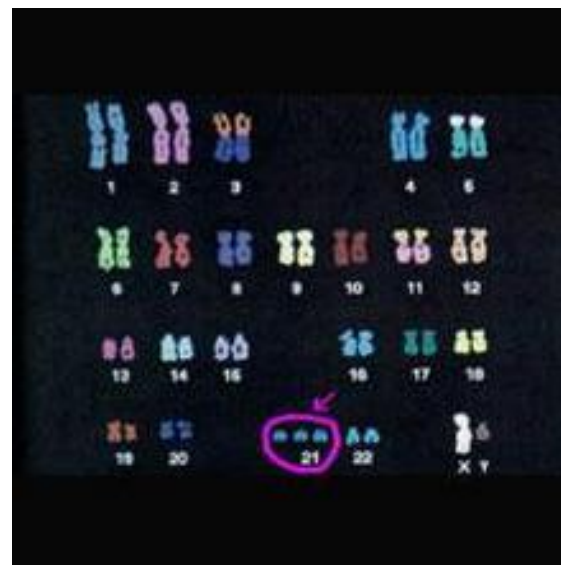
Геномные мутации

изменение числа хромосом

Результат комбинативной изменчивости

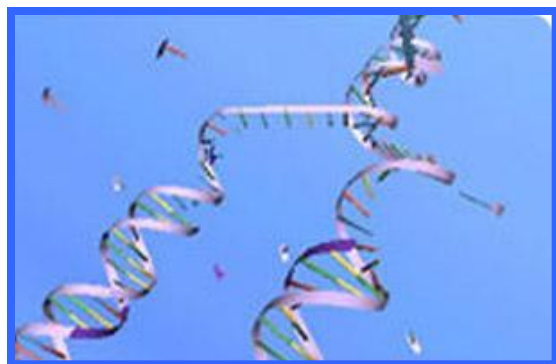
- Нарушение мейоза
- Неправильное расхождение хромосом в мейозе

- **полиплоидии** — кратное увеличение полного набора хромосом
 - Триплоидия
 - Тетраплоидия
 - У человека – несовместимы с жизнью – спонтанный аборт.
- **анеуплоидии** — изменение числа хромосом в одной или нескольких парах
 - Моносомия
 - С-м Шерешевского-Тернера (XO)
 - Трисомия
 - С-м Дауна – 21 пара
 - С-м Эдвардса – 18 пара
 - С-м Патау – 13 пара
 - Трисомия X
 - С-м Клайнфельтера – XXY





Общий патогенез генно-молекулярных болезней



(структурный б.

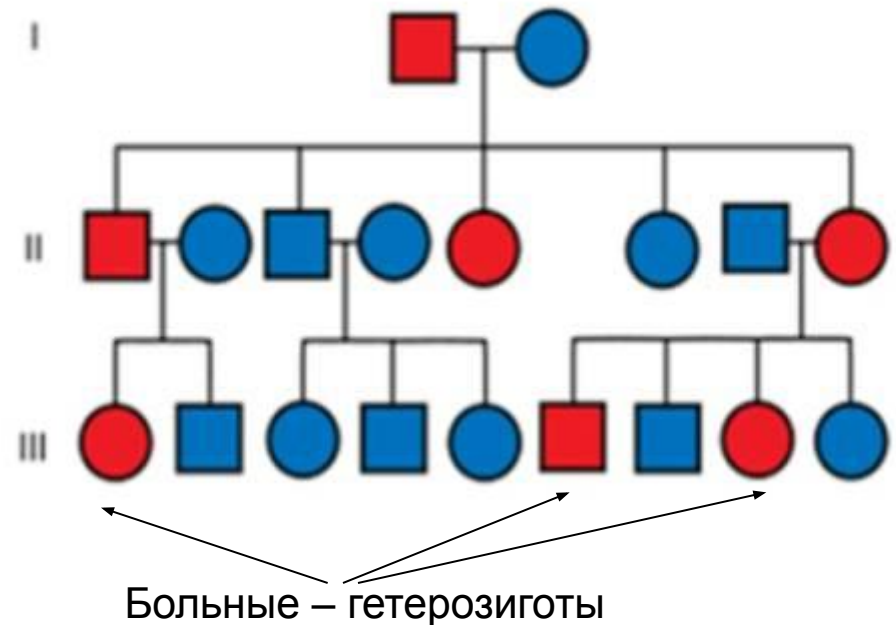
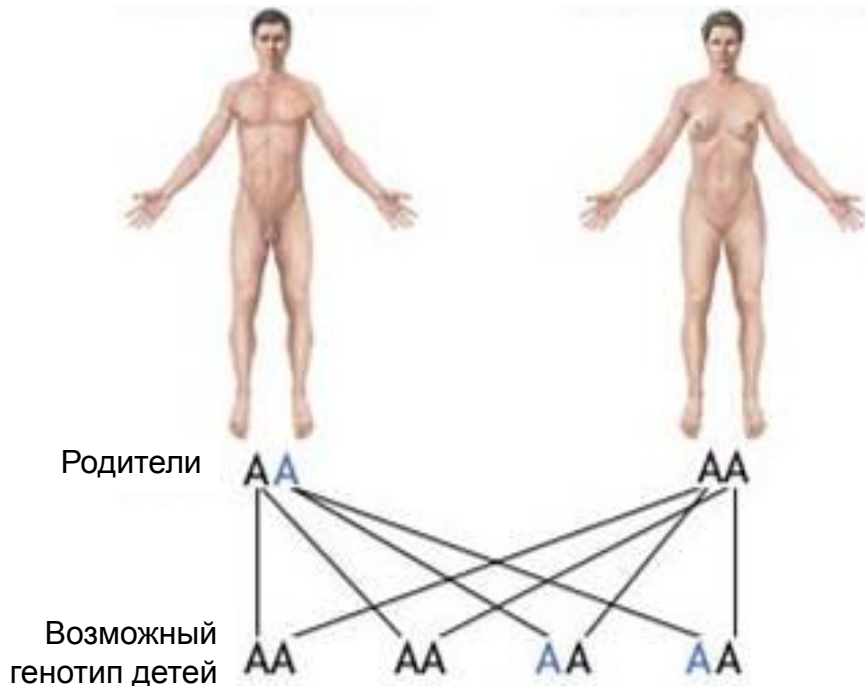
Признак

Тип наследования \ Локализация гена	Локализация гена	
	Аутосомы	Половые хромосомы (X-хромосома)
доминантный	Аутосомно-доминантные	Сцепленные с X-хромосомой доминантные
рецессивный	Аутосомно-рецессивные	Сцепленные с X-хромосомой рецессивные



Аутосомно-доминантные болезни

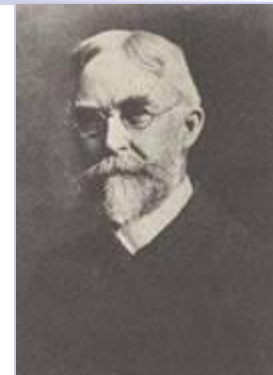
- Ген локализован в аутосоме
- Генотип: гомо- и гетерозигота
- Не зависят от пола
- «Вертикальный» характер распределения болезни
- Здоровые лица не передают заболевания последующим поколениям
- Не ограничивают репродуктивные возможности





Аутосомно-доминантные болезни

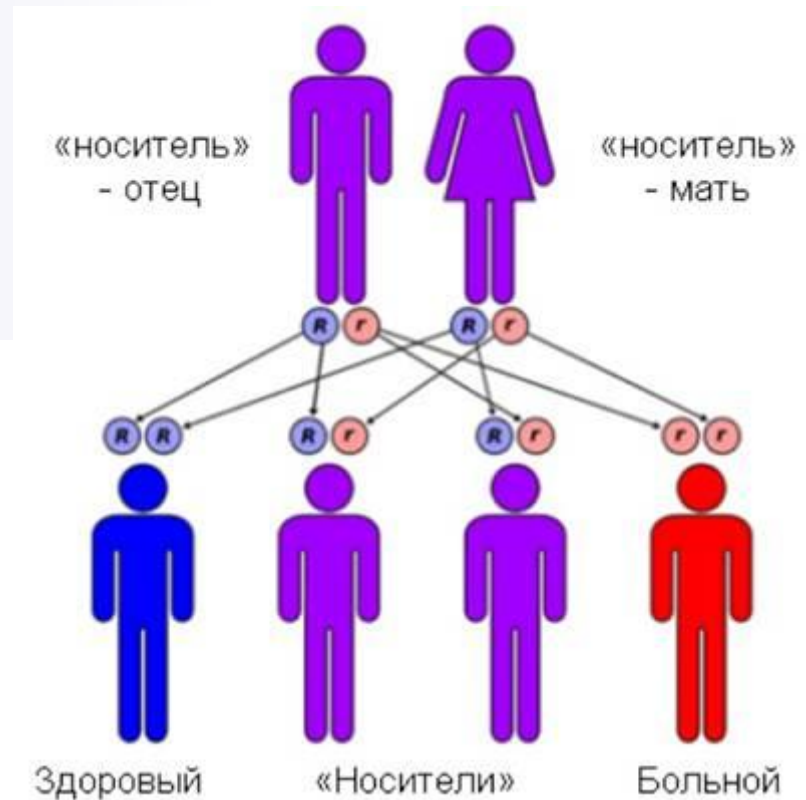
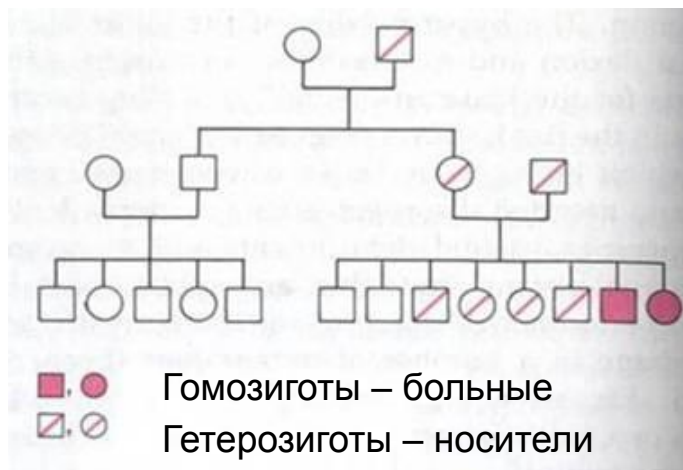
- ☐ Ахондроплазия
- ☐ Б-нь Геттингтона →
- ☐ Врожденная телеангиоэктазия (с-м Ослера-Вебера-Рандю)
- ☐ Дефицит антитромбина
- ☐ Наследственный сфероцитоз
- ☐ Нейрофиброматоз →
- ☐ Непереносимость лактозы
- ☐ Несовершенный остеогенез
- ☐ Поликистоз почек
- ☐ Прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия
- ☐ Семейная гиперхолестеринемия
- ☐ Семейный полипоз кишечника →
- ☐ С-м Марфана
- ☐ С-м Шарко-Мари-Тутта →
- ☐ Челюстно-лицевой дизостоз





Аутосомно-рецессивные болезни

- Ген локализован в аутосоме
- Генотип: гомозигота
- Не зависят от пола
- «Горизонтальный» характер распределения болезни
- Здоровые лица (гетерозиготы) передают заболевания последующим поколениям
- Сокращают продолжительность жизни, ограничивают репродуктивные возможности

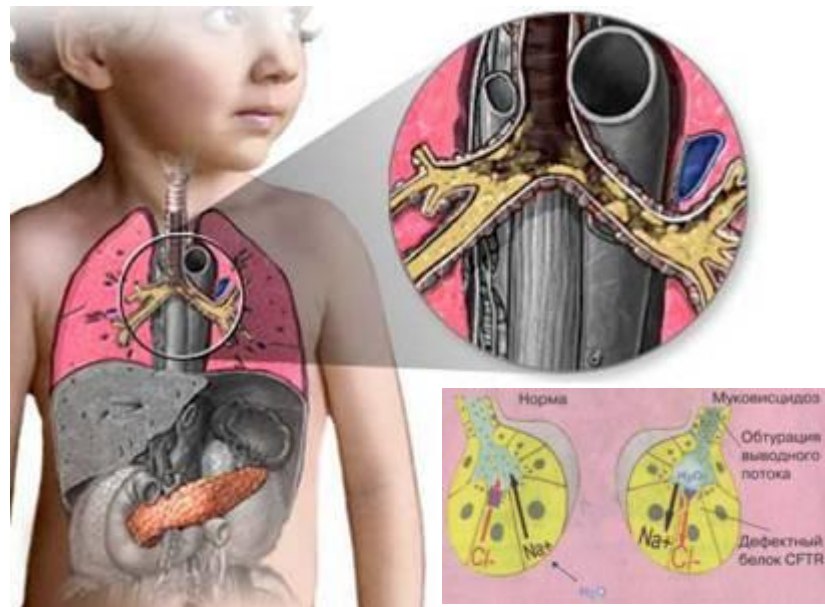




Аутосомно-рецессивные болезни

- ☐ Адено-генитальный синдром
- ☐ Альбинизм
- ☐ Анемия Фанкони
- ☐ Атаксия Фредериксена
- ☐ Болезнь Вильсона-Коновалова
- ☐ Галактоземия
- ☐ Гемохроматоз
- ☐ Гликигенозы
- ☐ Гомоцистинурия
- ☐ Дефицит альфа-1-антитрипсина
- ☐ Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (гемолитическая анемия)
- ☐ Муковисцидоз (кистозный фиброз)
- ☐ Мукополисахаридозы
- ☐ Пигментная ксеродерма
- ☐ Семейная средиземноморская лихорадка
- ☐ Синдром Ротора (желтуха)
- ☐ С-м Дабина-Джонсона
- ☐ Спинальные мышечные атрофии
- ☐ Талассемия
- ☐ Фенилкетонурия

Муковисцидоз

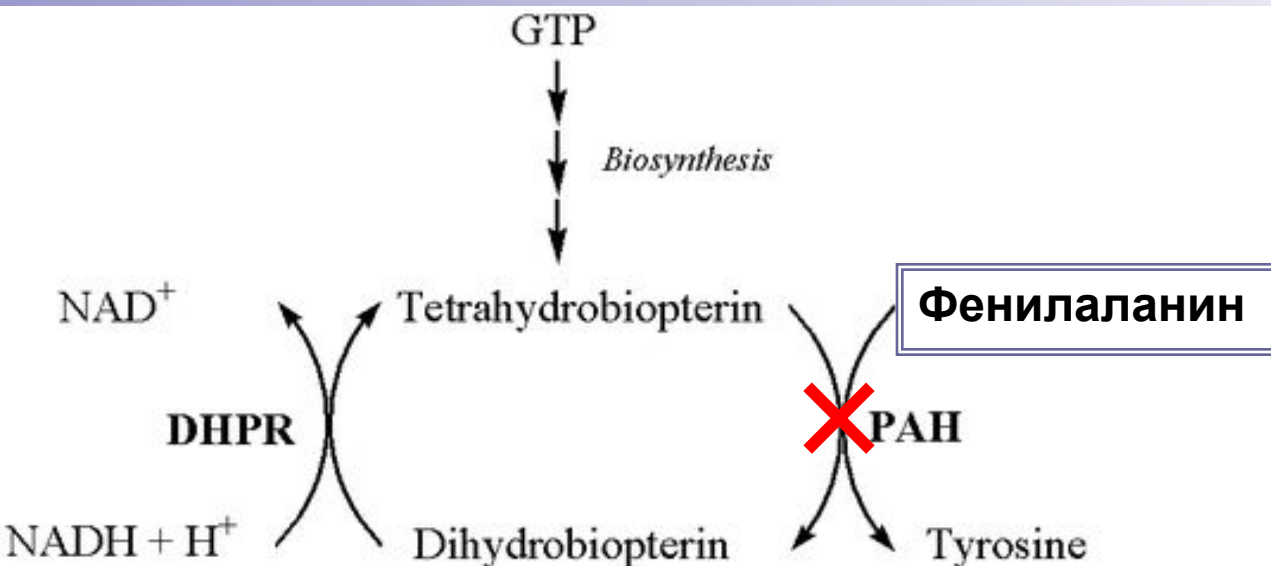


Дефект CFTR → повышенная вязкость секрета → обтурация протоков желёз
→ **кистозно-фиброзное перерождение**



Аутосомно-рецессивные болезни

Фенилкетонурия (фенилпировиноградная олигофрения)



- ❑ Накопление фенилпировиноградной кислоты → *интоксикация*
- ❑ Нарушение образования катехоламинов → снижение функции ЦНС → *олигофрения*
- ❑ Нарушение синтеза меланина → *депигментация*

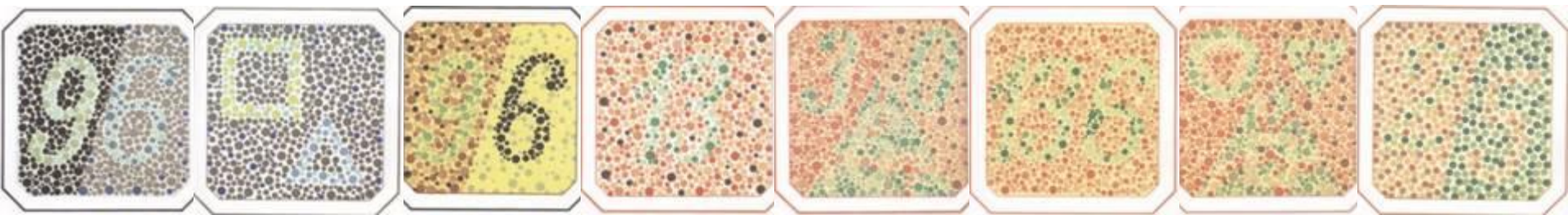
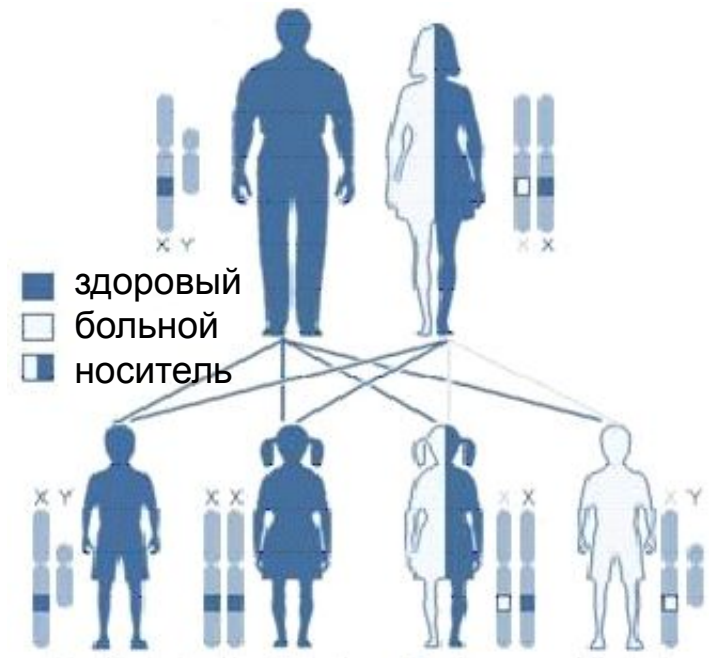


Волосы новорождённого с фенилкетонурией



Х-сцепленные болезни

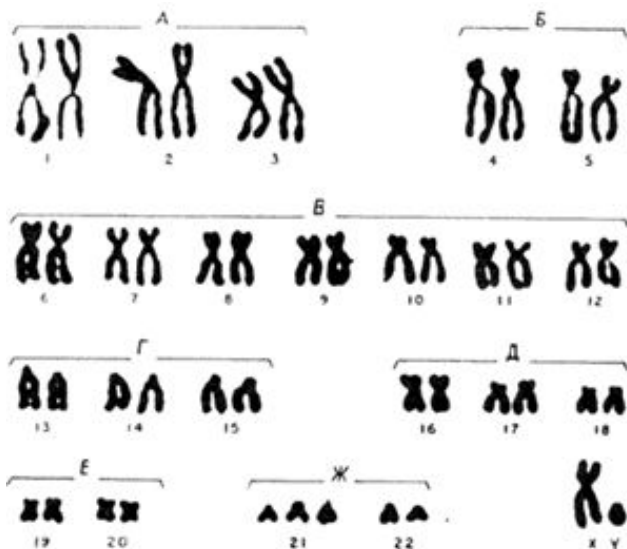
- ☐ Агаммаглобулинемия
- ☐ Аденолейкодистрофия
- ☐ Гемофилия
- ☐ Дальтонизм
- ☐ Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (гемолитическая анемия)
- ☐ Ихтиоз
- ☐ Ломкая X-хромосома
- ☐ Мышечная дистрофия Беккера
- ☐ Мышечная дистрофия Дюшенна
- ☐ Нечувствительность к андрогенам
- ☐ С-м Вискотта-Олдрича



Хромосомные болезни

Возраст матери	С-м Дауна	Трисомия 18	Трисомия 13
15 - 19	1:1600	1:17000	1:33000
20 - 24	1:1400	1:14000	1:25000
25 - 29	1:1100	1:11000	1:20000
30 - 34	1:700	1:7100	1:14000
35 - 39	1:240	1:2400	1:4800
40 - 44	1:70	1:700	1:1600
45 - 49	1:20	1:650	1:1500

Болезнь Дауна



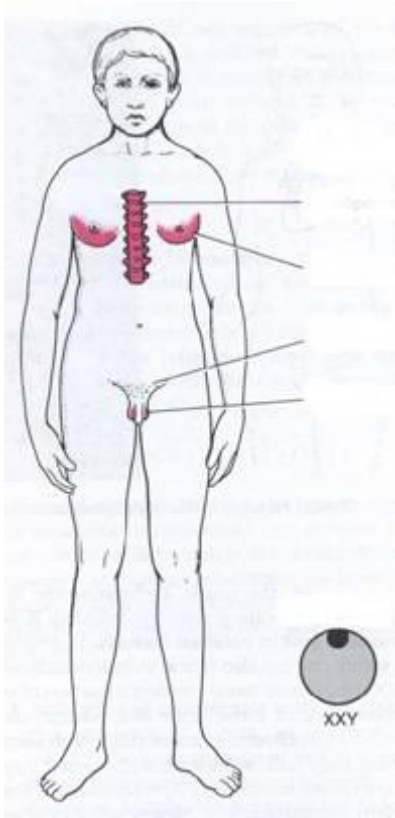
- Широкое лицо
- Увеличенный язык
- Эпикант
- Раскосые глаза
- Плоская переносица
- Короткая, широкая ладонь, с единственной поперечной складкой
- Мизинец укорочен и загнут внутрь
- Отставание физического развития
- Умственная отсталость
- Пороки сердца, ЖКТ, почек
- Иммунодефицит



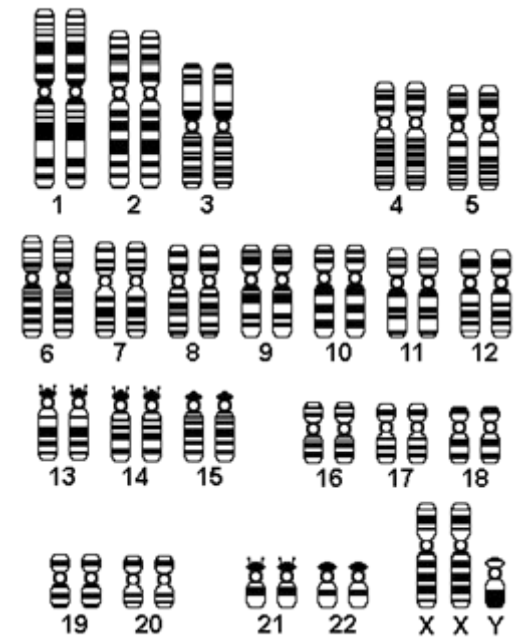
поперечная складка

Хромосомные болезни

Синдром Клайнфельтера (47 XXY, 48 XXXY)

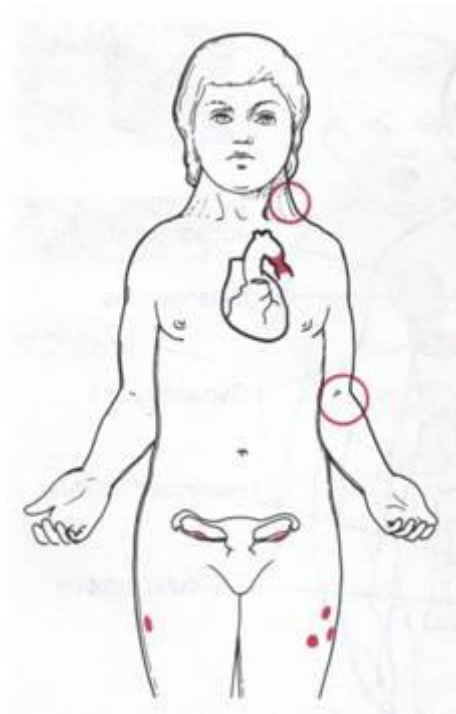


- Высокий рост
- Телосложение по женскому типу
- Гипоплазия яичек
- Евнухоидизм
- Нарушение сперматогенеза
- Гинекомастия
- Склонность к ожирению
- Психические нарушения
- Умственная отсталость

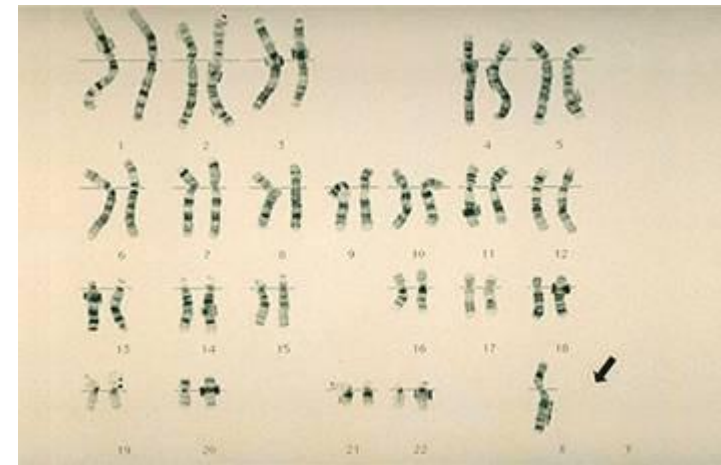


Хромосомные болезни

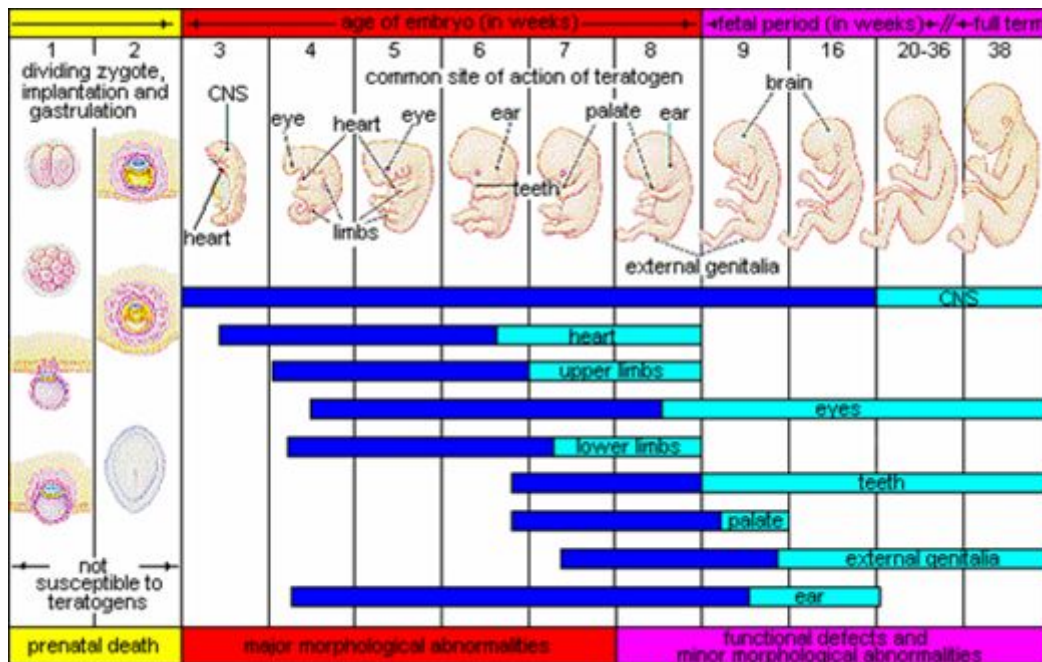
Синдром Шерешевского-Тернера (45 XO)



- Низкий рост, нарушение окостенения скелета (кифоз, сколиоз...)
- Дисгенезия гонад (недоразвитие вторичных половых признаков, бесплодие)
- Внешний вид старше паспортного возраста
- Крыловидная складка на шее
- Низкий рост волос
- Деформированные ушные раковины
- Широкое расположение сосков
- Множественные родимые пятна на коже
- Умственная отсталость (редко)



Врождённые болезни



Талидомидовый синдром



Фетальный алкогольный синдром

- Эпикант
- Плоская переносица
- Маленькая глазная щель
- Рельсообразный рисунок ушной раковины
- Курносый нос
- Сглаженная носогубная складка
- Тонкая верхняя губа

Диагностика врождённых и наследственных заболеваний

- Клинико-синдромологический метод
- Генеалогический метод
- Цито-генетический метод
 - Кариотип
 - половой хроматин (количество X-хромосом)
- Биохимический метод
- Молекулярная диагностика (анализ ДНК)

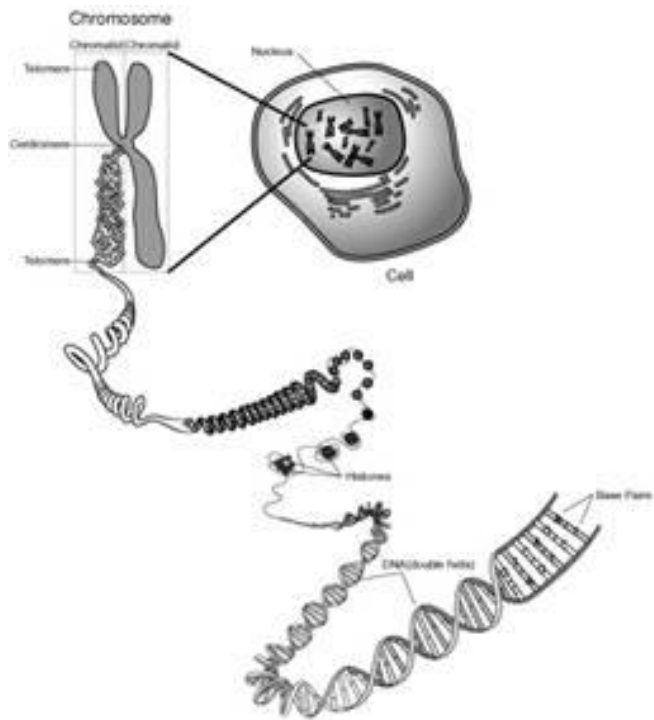


Профилактика врождённых и наследственных заболеваний

- Исключение действия мутагенов (в т.ч. лекарственных)
- Медико-генетическое консультирование – определение риска
- Пренатальная диагностика
 - УЗИ
 - Биопсия хориона
 - Амниоцентез
 - α -фетопротеин
 - ...



Лечение врождённых и наследственных заболеваний



- ❑ Этиотропное – генная инженерия
- ❑ Патогенетическое
 - Заместительная терапия
 - гормоны при их недостатке (инсулин, АДГ...)
 - криоглобулин при гемофилии
 - Ig при агаммаглобулинемии
 - ...
 - Исключение веществ при нарушении их метаболизма (фенилаланина при ФКУ, лактозы при непереносимости лактозы)
- ❑ Симптоматическое