

# Наследственные болезни у человека



# Наследственные болезни у человека

- **Историческая справка**
- **Основные понятия**
- **Классификация наследственных  
болезней человека**

# 1. Историческая справка

- Hipocrates (461 – 374 д.н.э.)
  - Указывает на повышенную частоту некоторых болезней и врожденных заболеваний в определенных семьях
- Morertiu (XVIII в.)
  - Составление и анализ родословной семьи страдающей полидактилией
  - Предположение генетической природы данного заболевания

- Adams (“Трактат об особенностях наследования некоторых заболеваний человека”)
  - Предполагает наличие некоторых заболеваний которые передаются по наследству
  - Отмечает, что при семейных заболеваниях родители имеют родственные связи
  - Утверждает, что наследственные заболевания отмечаются не только при рождении, но и в дальнейшем
  - Поддерживает идею о генетической предрасположенности
  - Считает, что одинаково протекающие болезни могут иметь разную природу (генетическую и негенетическую)

- Nase (1820)
  - Выявление особенностей наследования гемофилии (женщины переносят болезнь, а страдают мужчины)
- Garrod (1908)
  - Изучение алкаптонурии и предположение генетической природы метаболических болезней
- Lejeune et al. (1959)
  - Выявление хромосомной природы синдрома Down
- ... Становление клинической генетики

# Предварительные заключения:

- 50% спонтанных абортов в первом квартале беременности являются следствием хромосомных аномалий;
- 2-3% новорожденных имеют серьезные врожденные аномалии;
- 0,6% новорожденных имеют хромосомное нарушение;

- 50% детей с умственной отсталостью и страдающих глухотой являются следствием генетических нарушений;
- 30% госпитализированных детей страдают генетической болезнью;
- 40-50% ранних смертей имеют генетическую природу;

- 5% популяции в возрасте < 25 лет страдают генетическим заболеванием;
- 10% взрослого населения страдают генетическим заболеванием, или заболеванием с генетической предрасположенностью.
- Частота генетических заболеваний отличается по географическим зонам
  - Примеры: полидактилия – 6,2% в Африке и 0,5% в Европе; врожденное заболевание чаще в Европе



# 2. Основные положения

- Наследственные болезни
  - Болезни передаются от родителей детям, за исключением летальных случаев или стерильности
- Генетические болезни
  - Болезни в результате нарушений наследственного материала
  - Могут передаваться или не передаваться потомству
- Семейные болезни
  - Болезни характерные для одной семьи
  - Могут передаваться или не передаваться потомству
  - Могут определяться действием общих факторов:
    - Приспособления к вредным условиям
    - Особенности питания
    - Профессиональные особенности
    - Вредные условия проживания и др.

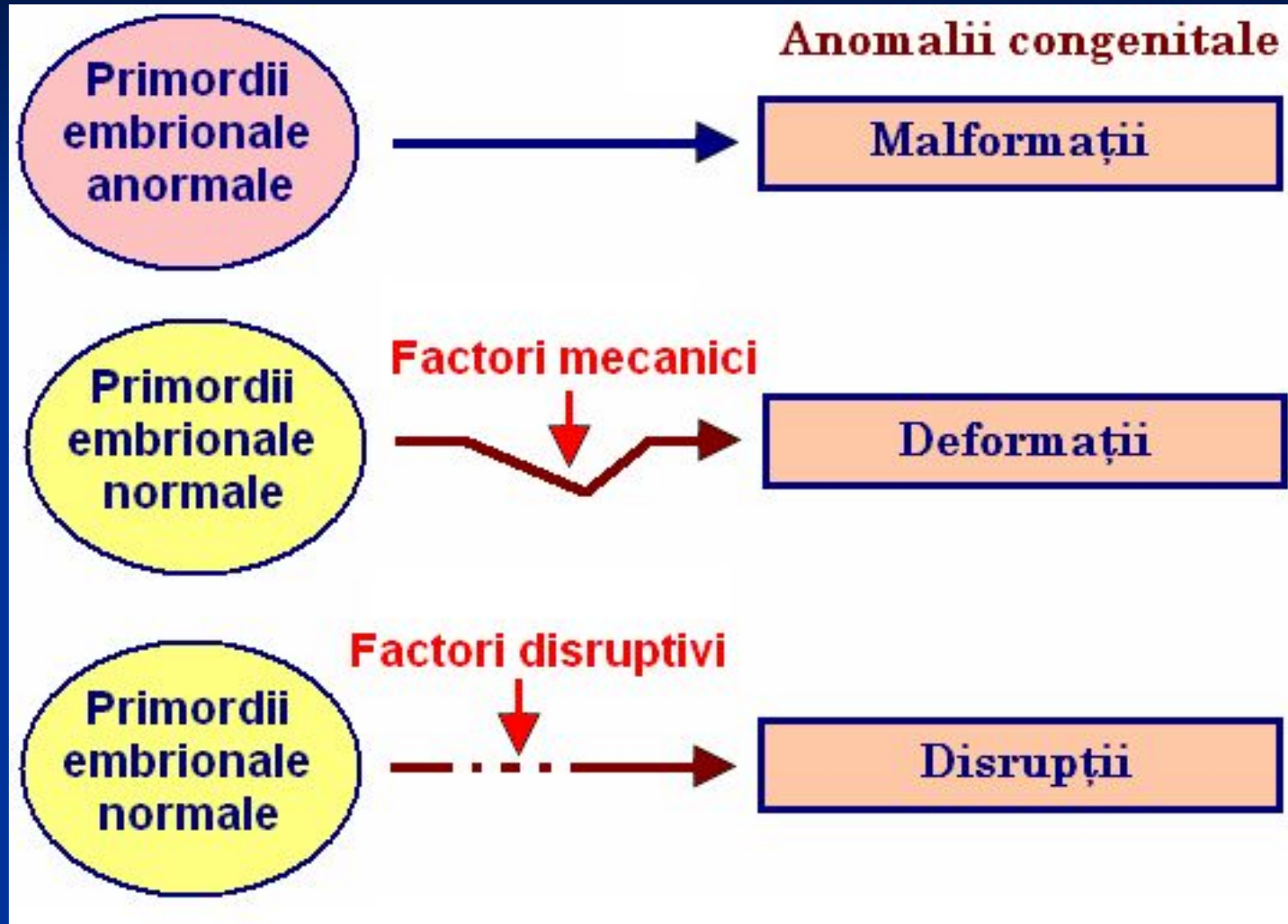
## ■ Врожденные болезни

- Болезни, которые проявляются при рождении
- Могут передаваться или не передаваться потомству
- Условия возникновения:
  - Хромосомные нарушения
  - Инфекционные заболевания в период беременности
  - Некоторые гормональные факторы
  - Возраст матери
  - Физические и / или химические факторы
  - Пищевые факторы и др..

# ■ Врожденные болезни



## ■ Врожденные болезни



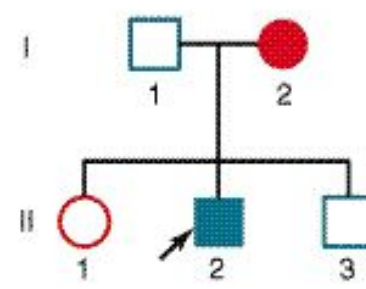
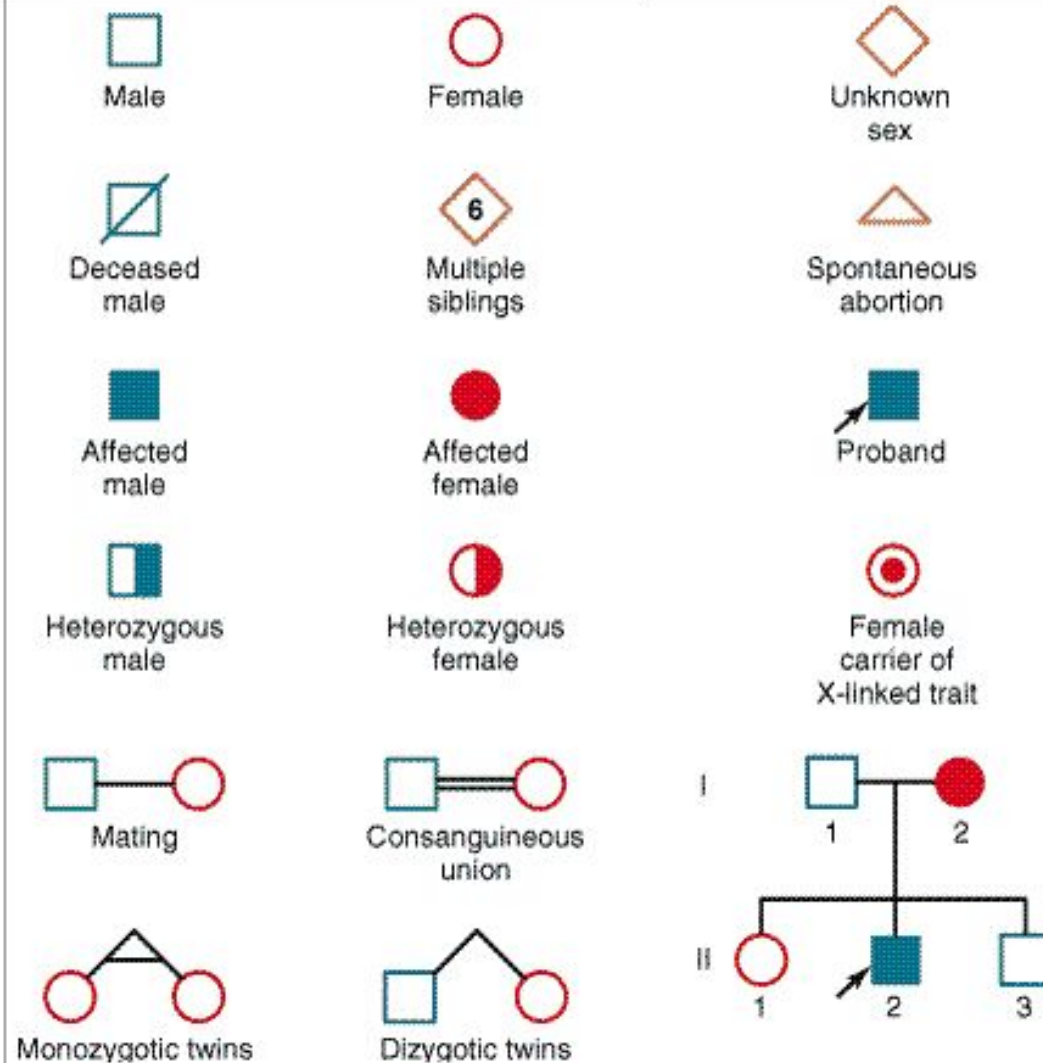
# Проявление негенетический врожденных болезней

- Результат амниотических перетяжек:
  - Перетяжка запястья левой руки
  - Отсутствие пальца на ноге
  - «Заячья губа»



# Символы генеалогического древа

Figure 56-1



Standard pedigree symbols.



# 3. Классификация наследственных болезней

- *Определяются нарушениями в молекуле ДНК и зависят от:*
  - Природы
    - Генеративные клетки – передаются потомству
    - Соматические клетки – рак или некоторые врожденные болезни
  - Природы мутаций
    - Хромосомные мутации – изменения в структуре хромосом: транслокации, делеции
    - Геномные мутации – изменения числа хромосом: моносомии, трисомии
    - Генные мутации – изменения на уровне гена

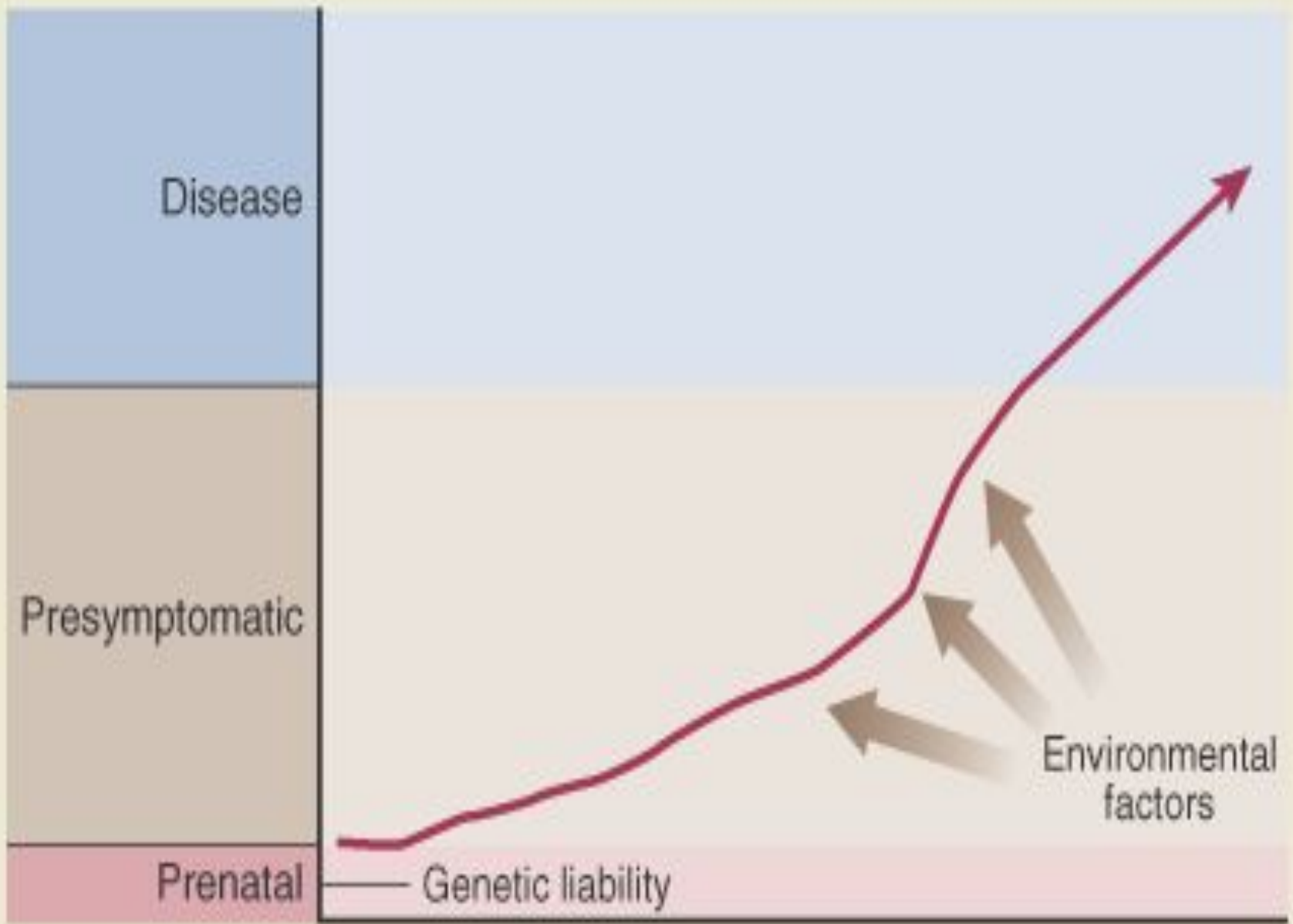
# Генные мутации

- Являются следствием замещения азотистого основания в молекуле ДНК
- В кодирующей зоне гена
  - Missense – приводит к замене одной аминокислоты на другую в молекуле белка
    - Консервативная мутация – не изменяется функция белка
    - Неконсервативная мутация – изменяется функция белка
  - Nonsense
    - Мутация “stop codon” – образуются дефектные белки
- В некодирующей зоне гена
  - В области промотора или enhancer-а
  - Посттрансляционные процессы – нарушения splicing-а



# Генетические болезни

- Болезни мутантных генов с выраженным эффектом
  - Способствуют образованию “генетического груза”
  - Нарушения метаболизма
  - Менделевское наследование
- Многофакторные болезни
  - Общие болезни
  - Влияние факторов среды
  - Изучение на однояйцовых близнецах
- Болезни с хромосомными нарушениями



Expresia bolilor ereditare

# Генетические нарушения

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/> (7/19/2005)
  - 15.127 аутосомные
  - 901 X-сцепленные
  - 56 Y-сцепленные
  - 62 митохондриальные

# Классификация наследственных болезней

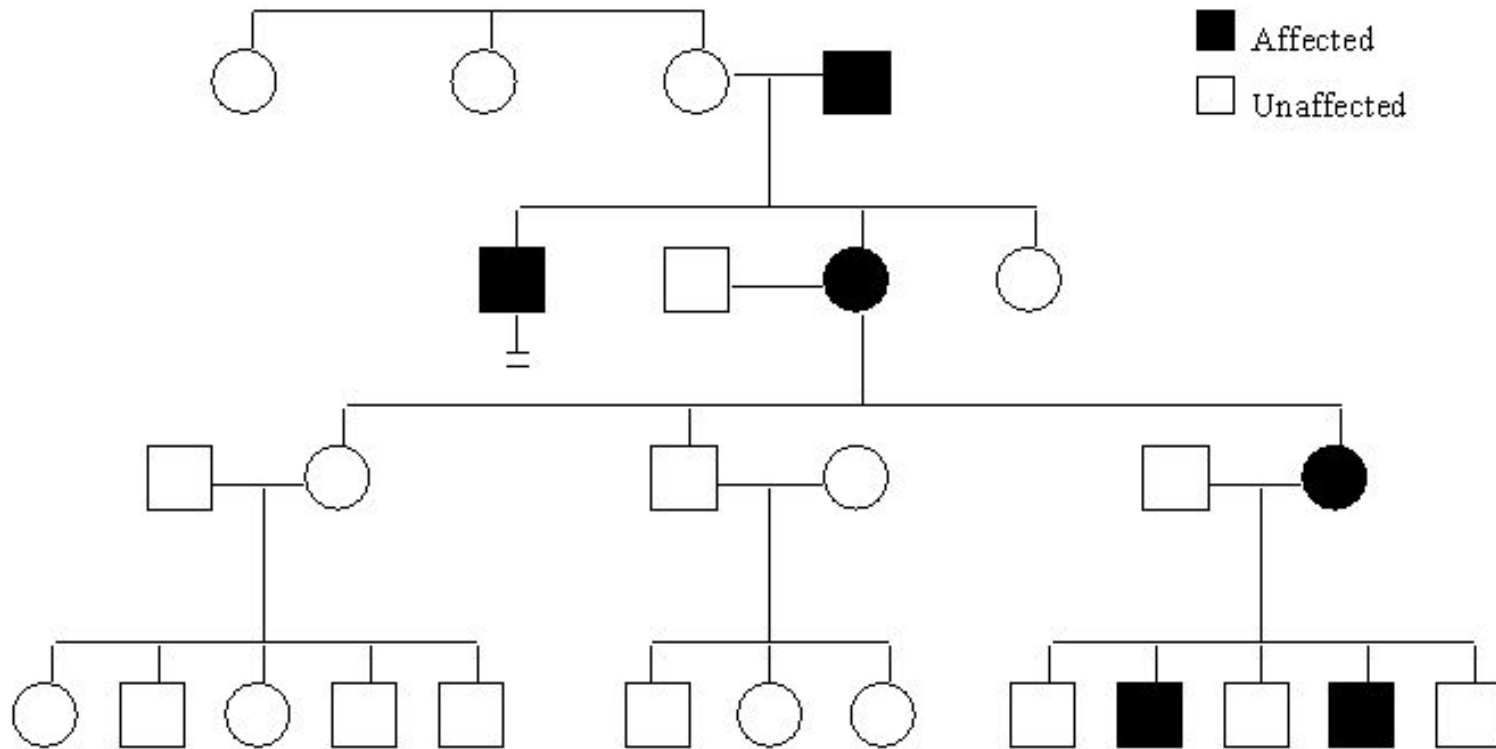
## ■ *По генетическому механизму*

### 1. Аутосомные доминантные генные болезни

- характерны для обоих полов
- проявляются в каждом поколении
- Брахидактилия
- Полидактилия
- Миопия
- Хорея Huntington

# Autosomal Dominant

■ Affected  
□ Unaffected

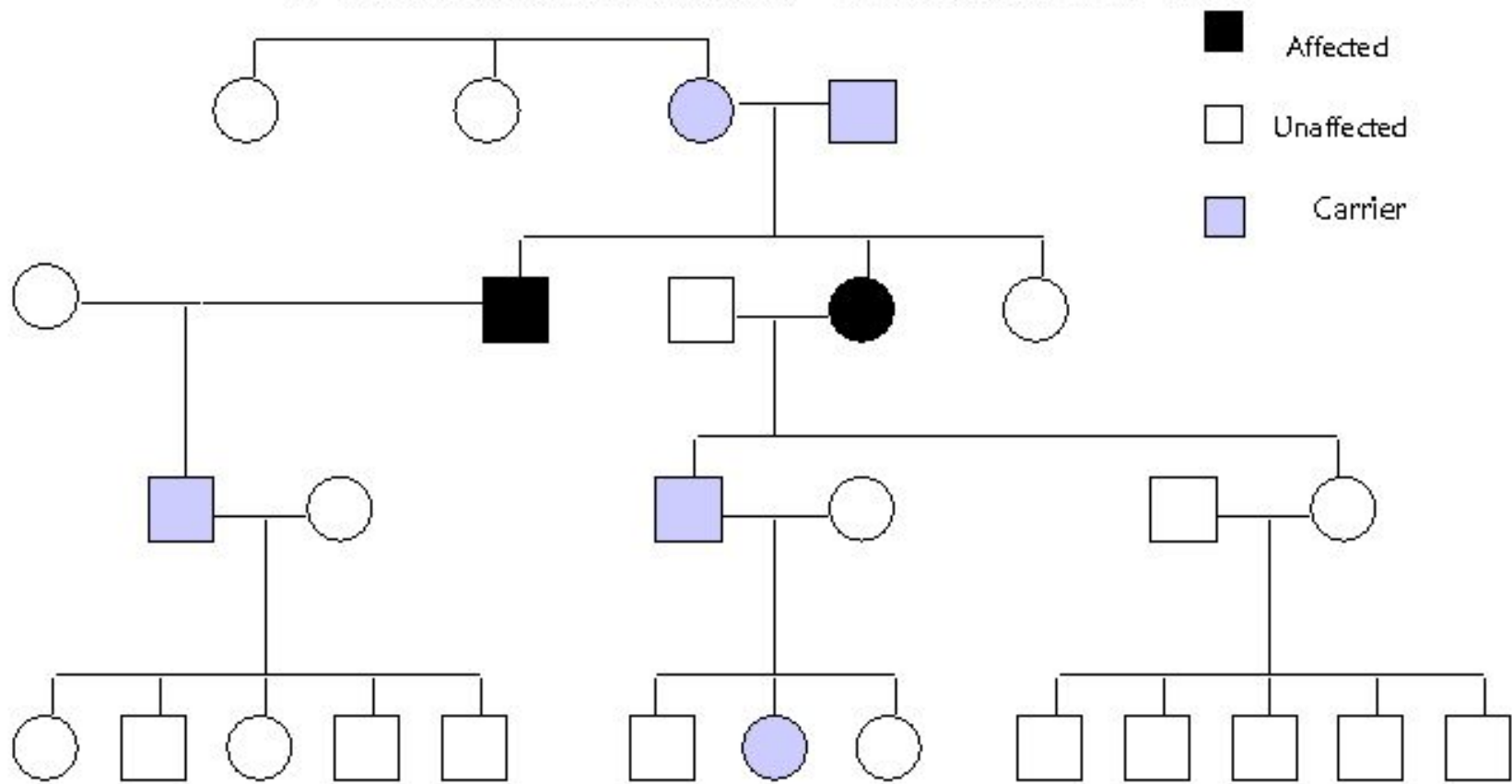


# Классификация наследственных болезней (продолжение)

## 2. Аутосомные рецессивные генные болезни

- родители могут быть нормальными
- частота выше при родственных браках
- нарушения метаболизма
  - Серповидноклеточная анемия
  - Галактоземия
  - Аальбинизм
  - Фенилкетонурия
  - Микроцефалия
  - Гидроцефалия

# Autosomal Recessive



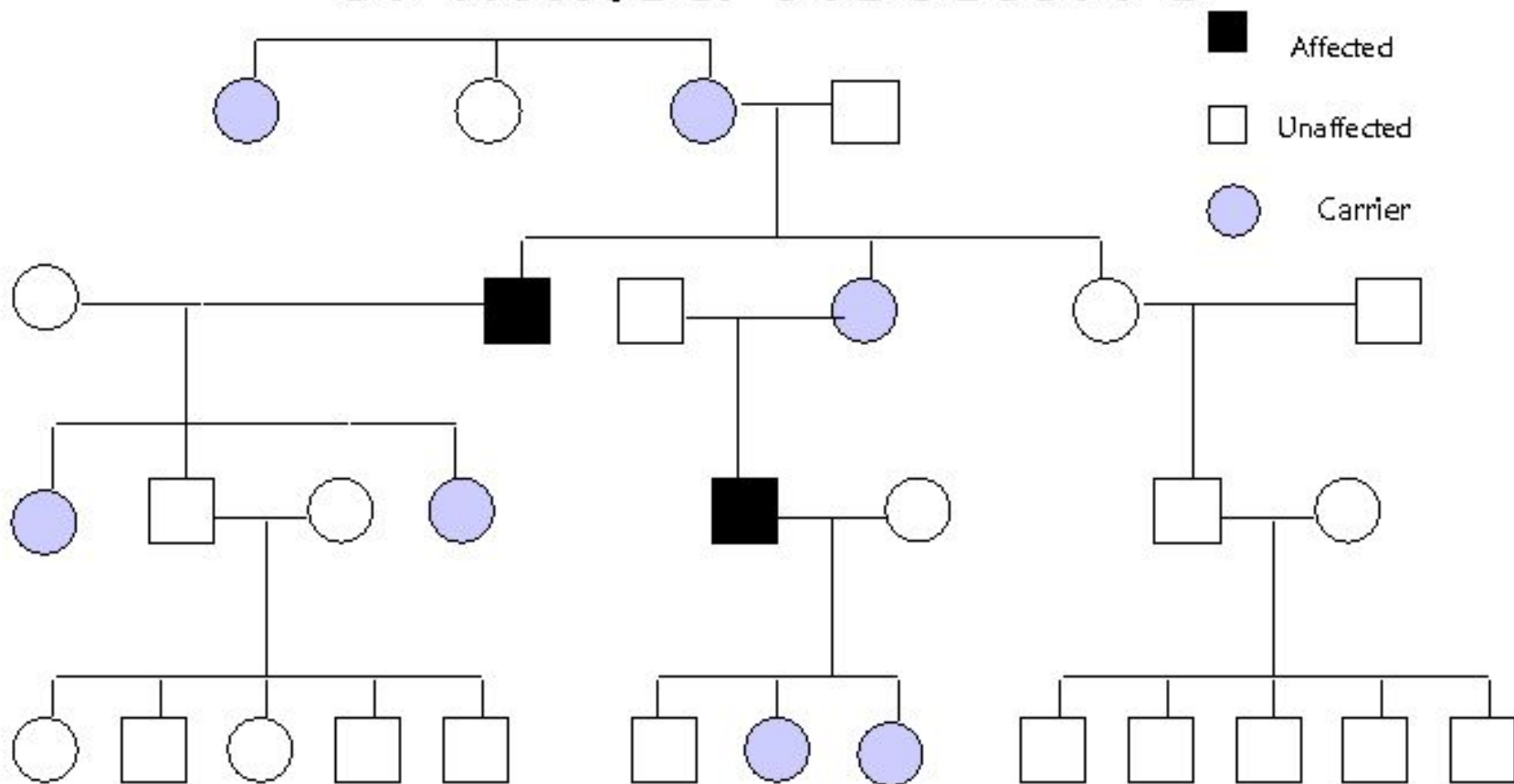
# Классификация наследственных болезней (продолжение)

## 3. X- сцепленные генные мутации

- отсутствие наследования “отец – сын”
- наследование “criss – cross”
- возможность проявления в гемизиготе
  - Гемофилия
  - Дальтонизм
  - Мышечная дистрофия
  - Сахарный диабет



# X-linked Recessive



# Классификация наследственных болезней (продолжение)

## 4. Y- сцепленные генные мутации

- наследование “отец - сын”

- Гипертрихоз

# Классификация наследственных болезней (продолжение)

## 5. Аутосомные численные хромосомные болезни

- Синдром Down (21)
- Синдром Edward (18)
- Синдром Patau (13)

# Классификация наследственных болезней (продолжение)

## 6. Гетеросомные численные хромосомные болезни

- Синдром Turner (44 + XO)
- Синдром Klinefelter (44 + XXY)
- Трисомия X (44 + XXX)

# Классификация наследственных болезней (продолжение)

- 7. Структурные хромосомные болезни
  - “кошачий визг” (делеция короткого плеча 5-ой хромосомы)

# Классификация наследственных болезней

## (продолжение)

### ■ *По проявлению*

#### 1. Морфологические

- Полидактилия
- Брахидактилия
- Синдактилия
- Микроцефалия
- Анцефалия

# Классификация наследственных болезней

## (продолжение)

### ■ *По проявлению*

#### 2. Физиологические

- Гемофилия
- Гипертония
- Гипотония
- Нарушения ЦНС

# Классификация наследственных болезней

## (продолжение)

### ■ *По проявлению*

#### 3. Биохимические

- Болезни углеводного метаболизма
- Болезни липидного метаболизма
- Болезни белкового метаболизма (аминокислот)
- Болезни минерального метаболизма



# Классификация наследственных болезней (продолжение)

## ■ *По времени проявления в фенотипе*

### 1. Летальные болезни в пренатальном этапе

- Хромосомные аномалии
- Анцефалия

### 2. Болезни при рождении

- Врожденные болезни
- Некоторые формы глухоты и слепоты

### 3. Болезни проявляемые после рождения

- Фенилкетонурия
- Галактоземия
- Анемии

# Классификация наследственных болезней (продолжение)

## ■ *По времени проявления в фенотипе*

### 4. Болезни первого года жизни

- Вболезнь Tay Sachs
- Мышечная дистрофия

### 5. Болезни на разных этапах жизни

- Сахарный диабет (0 -80 ani)
- Схорея Huntington (15 – 65 ani)
- Лицевая мышечная дистрофия (2 – 45 ani)

# Классификация наследственных болезней (продолжение)

## ■ *По пораженной системе*

### 1. Болезни двигательной / мышечной систем

- Мышечные дистрофии
- Синдром Marfan

### 2. Болезни пищеварительной системы

- Болезнь Wilson
- Гипербилирубинопатии

# Классификация наследственных болезней (продолжение)

## ■ *По пораженной системы*

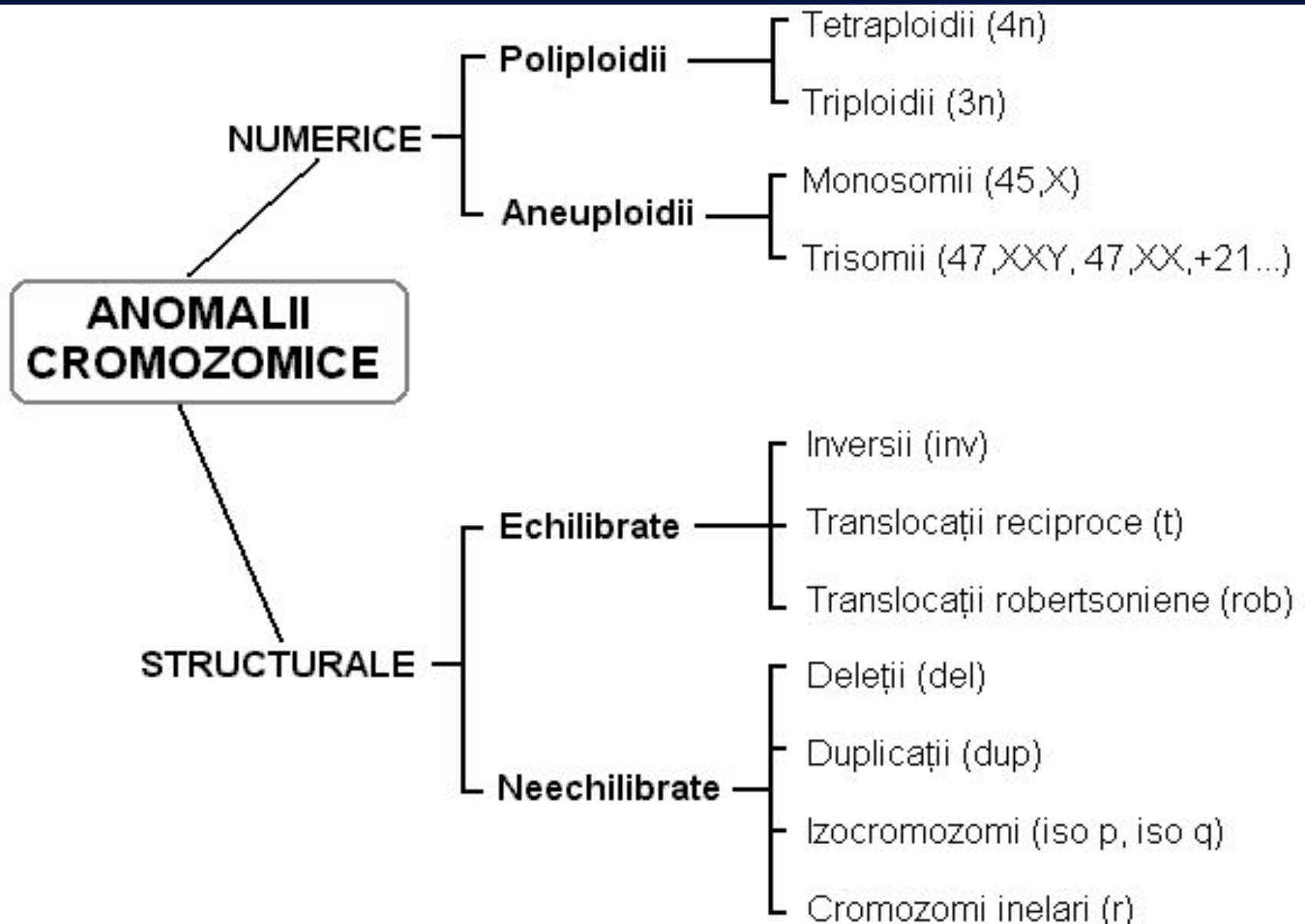
### 3. Болезни органов зрения

- Миопия
- Катаракта
- Глаукома
- Ретинобластома

### 4. Болезни сердечнососудистой системы

- Повышенное давление
- Атеросклероз
- Коронарная болезнь

# Разнообразие хромосомных нарушений

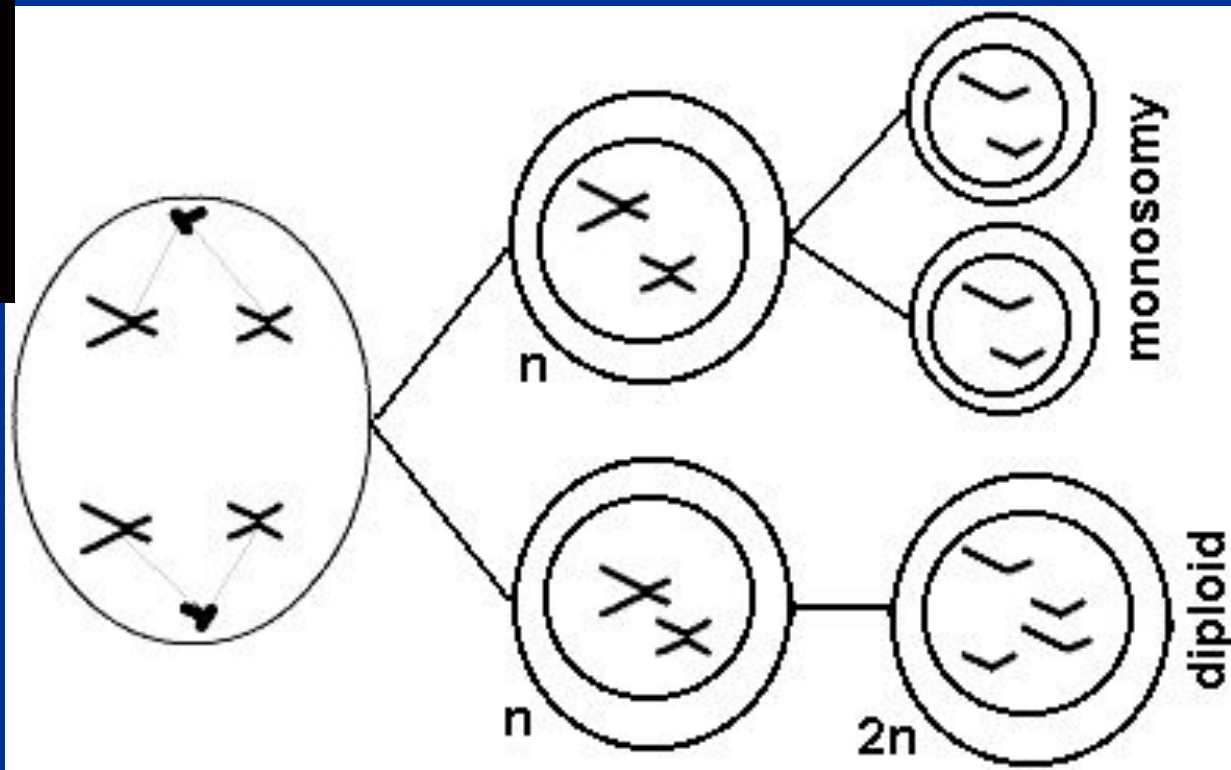
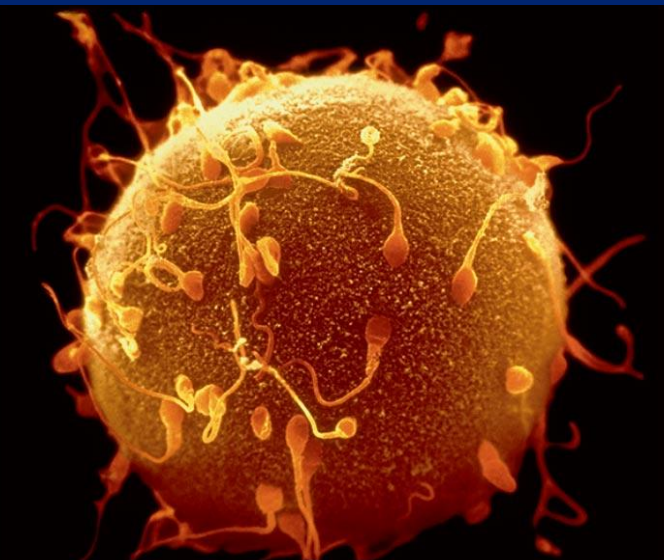


# Механизмы образования полиплоидов

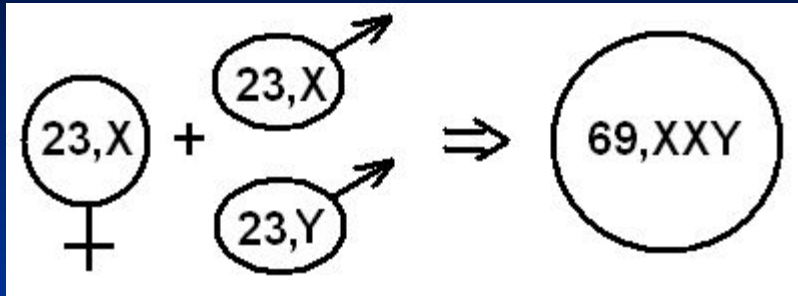
- 1. ОШИБКИ МЕЙОЗА– нераделение ооцитов / сперматоцитов II-го порядка
- 2. ОШИБКИ ОПЛОДОТВОРЕНИЯ
  - Дигения
  - Диспермия
  - Диандрия
  - Эндоредупликация



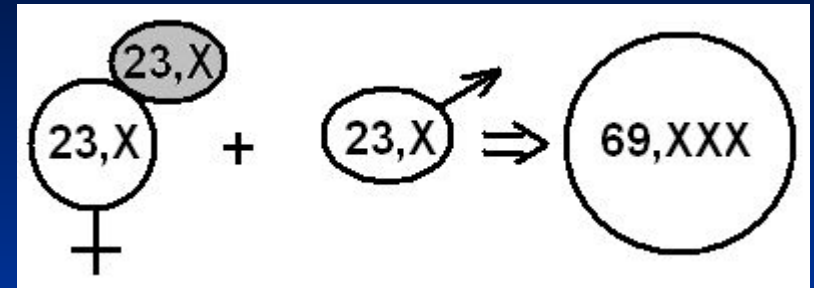
# 1. ОШТЪКИ МЕЙОЗА– неразделение ооцитов / сперматоцитов II-го порядка



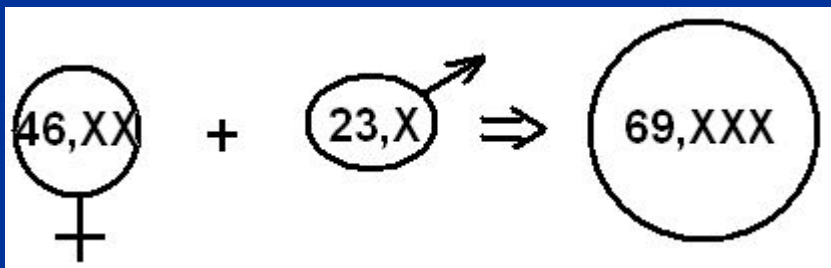
## 2. Ошибки при оплодотворении



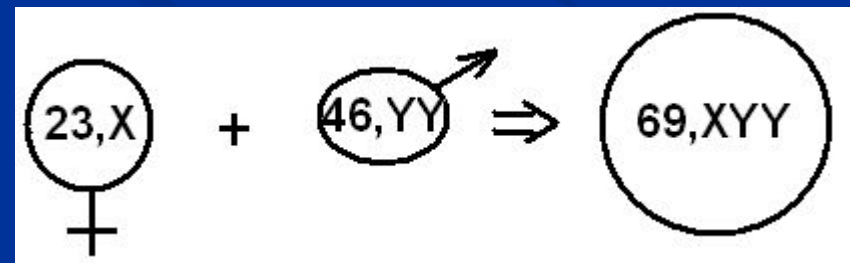
Диспермия



Неразделение  
полярного тельца



Дигения



Диандрия

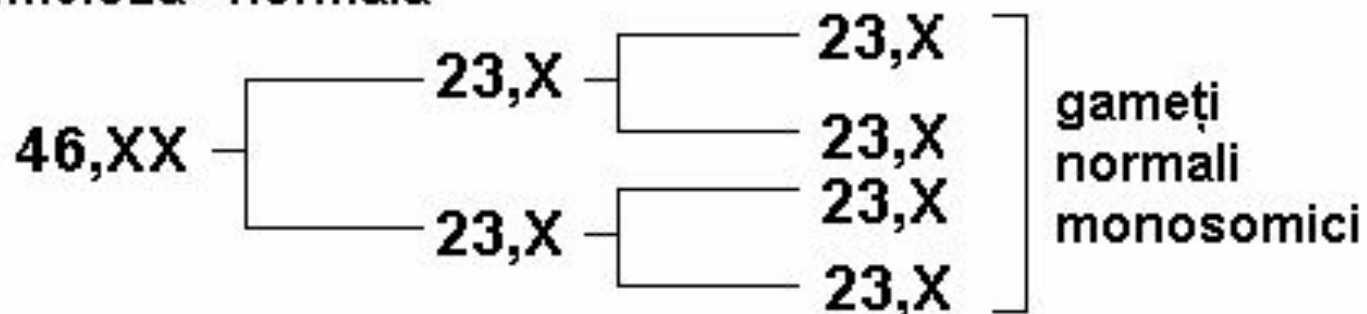


# Механизмы получения анеуплоидов

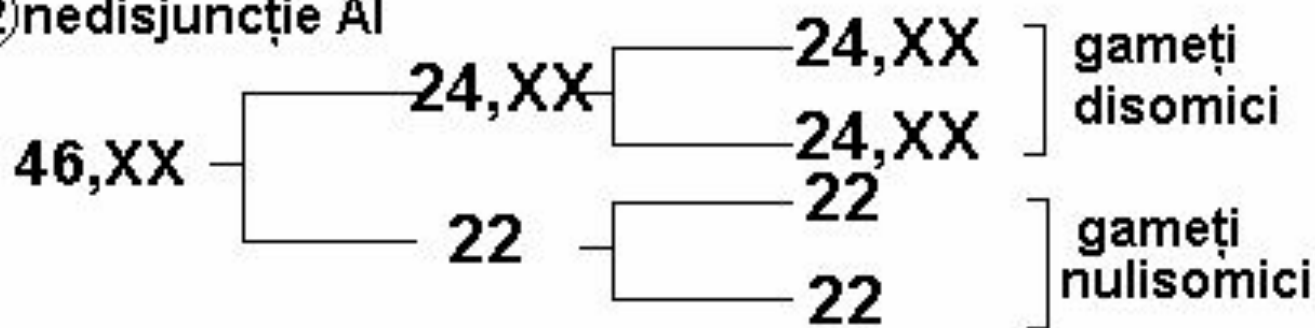
## НАРУШЕНИЕ в процессе:

- **ОБРАЗОВАНИЯ ПОЛОВЫХ КЛЕТОК У ОДНОГО ИЗ РОДИТЕЛЕЙ**
  - Неразделение хромосом в АІ
  - Анафазная задержка в АІ
  - Неразделение хроматид в АІІ
  - Анафазная задержка в АІІ
- **ПЕРВЫХ ДЕЛЕНИЙ ЗИГОТЫ**
  - Неразделение хроматид
  - Анафазная задержка

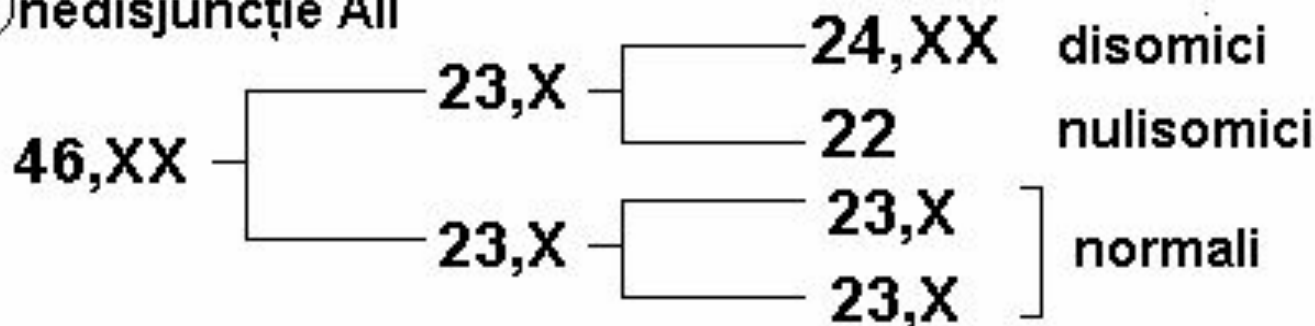
① meioza normală



② nedisjunție AI



③ nedisjunție All



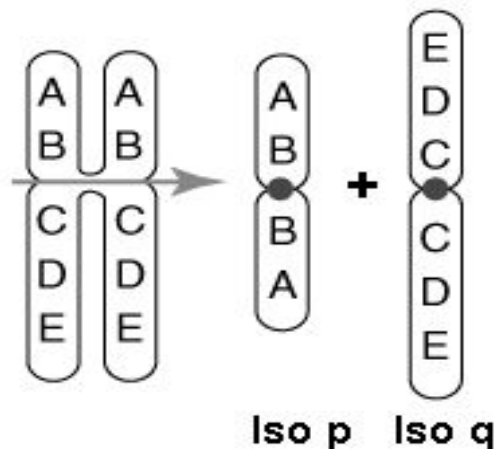
# НЕРАЗДЕЛЕНИЕ В МЕЙОЗЕ

- По материнской линии  $\Rightarrow$  92% трисомии 21
- По отцовской линии  $\Rightarrow$  100% 47,XYY; 70% 45,X или 47,XXY
- Причины:
  - Внешние факторы не имеют существенного влияния
  - Возраст матери (продолжительный синапс гомологичных хромосом) – ?! (75% детей больных с Down рождаются у молодых матерей)

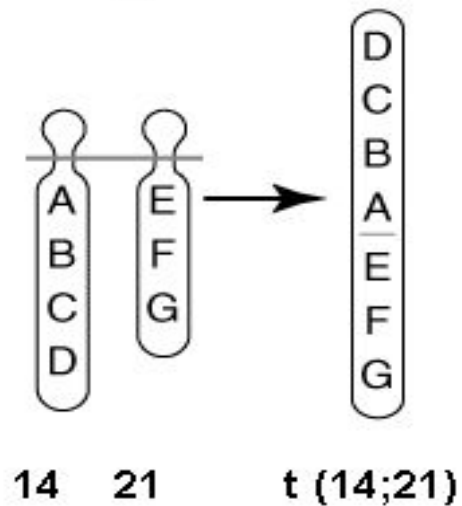
# Механизмы возникновения хромосомных нарушений

- Потеря участка хр  $\Rightarrow$  делеция, кольцевая хр;
- Инверсия участка хр  $\Rightarrow$  инверсия;
- Перенос на другую хр – реципрокная и нереципрокная транслокация;
- Разрыв двух акроцентрических хр в области центромеры и их слияние – rob;
- Поперечное слияние хр – изохромосомы - ip или iq.

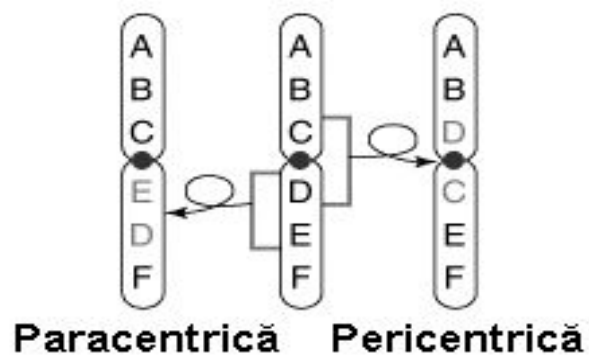
### Izocromosomi



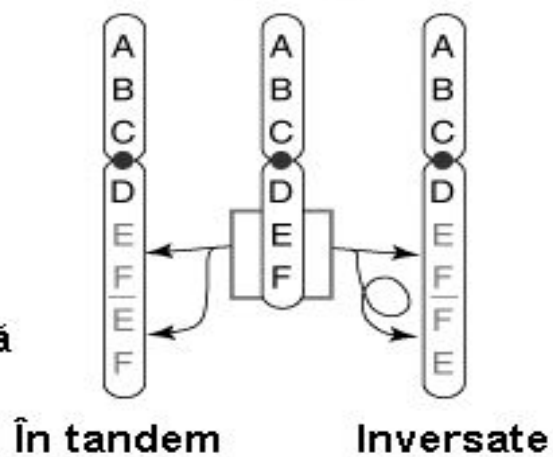
### Translocații robertsoniene



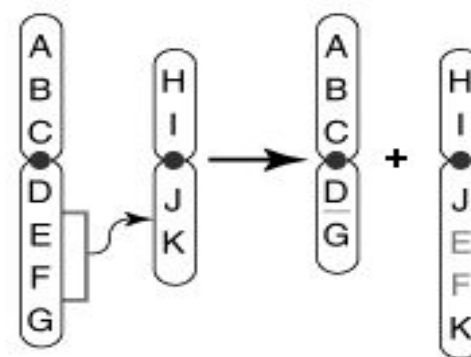
### Inversii



### Duplicații



### Inserte / Deleție



# Хромосомные болезни

- Аутосомные:
  - Трисомия 21 (с. Down)
  - Трисомия 13 (с. Patau)
  - Трисомия 18 (с. Edwards)
  - Трисомия 8 (с. Warkany)
- Гетерохромосомные (гоносомные):
  - Моносомия X (с. Turner)
  - Трисомия X
  - С. Klinefelter

# Синдром DOWN или трисомия 21

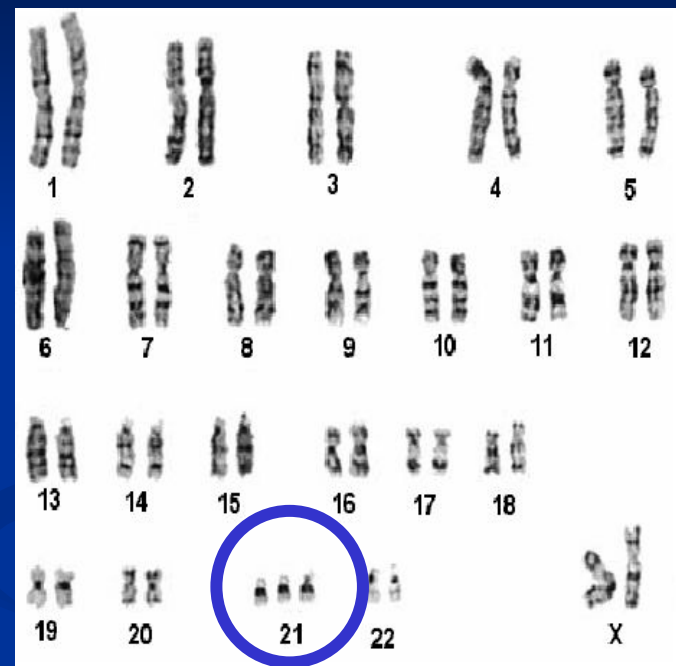
- John Down – 1866;  
Jerome Lejeune – 1959  
→ трисомия 21.

- Частота → 1:700 нр;

- Возможные кариотипы:

47,XX,+21; 47,XY,+21; 46,XX / 47,XX,+21;  
46,XY / 47,XY,+21; 46,XX,rob(21;21)

46,XY,rob(21;14); 46,XY, i (21q)



# Клинические симптомы

- Мышечная гипотония, нарушения нервной деятельности.
- Черепно-лицевая дистрофия.
- Короткие и широкие руки, клинодактилия V-го пальца;
- Неуравновешенность, нарушения внутренних органов (сердца, кишечника).
- Задержка в психо-моторном развитии (IQ – варьирует от 20 до 85).





# Синдром Patau

47,XX (XY), +13

**Microoftalmie**  
**Urechi deformate, surditate**  
**Pliu palmar transvers unic**  
**Triradius axial distal**  
**Defectul septului inimii**  
**Inima – în partea dreaptă**  
**Rinichi polichistic**  
**Dublarea ureterelor**  
**Arc S-form pe talpă în regiunea halucelui**  
**Segmentare exagerată a nucleilor PMN**



**Microcefalie, arinencefalie**

**Defecte ale craniului**

**Hipotelorism**

**Despicătura buzei și palatului**

**Polidactilie**

**Anomalii ale unghiilor**

**Hidronefroza**

**Hernie ombilicală**

**Uter divizat**

**Criptorhism**

**Retard fizic și mintal**

# Синдром Edwards

**47,XX (XY), +18**

**Dolicocefalie**

**Gât sucit**

**Arcuri pe 3 sau mai multe  
degete**

**Pliu palmar transvers unic**

**Stern scurt**

**Lipsa unei artere ombilicale**

**Rinichi în formă de potcoavă**

**Hipertonie musculară**

**Flexie dorsală a degetului  
mare**



**Fontanele mari**

**Hipertelorism**

**Urechi deformate**

**Micro- și retrogratie**

**Anomalii de flexie a degetelor**

**Defectul septului  
interventricular**

**Diverticuli intestinali**

**Anomalii multiple ale  
organelor genitale**

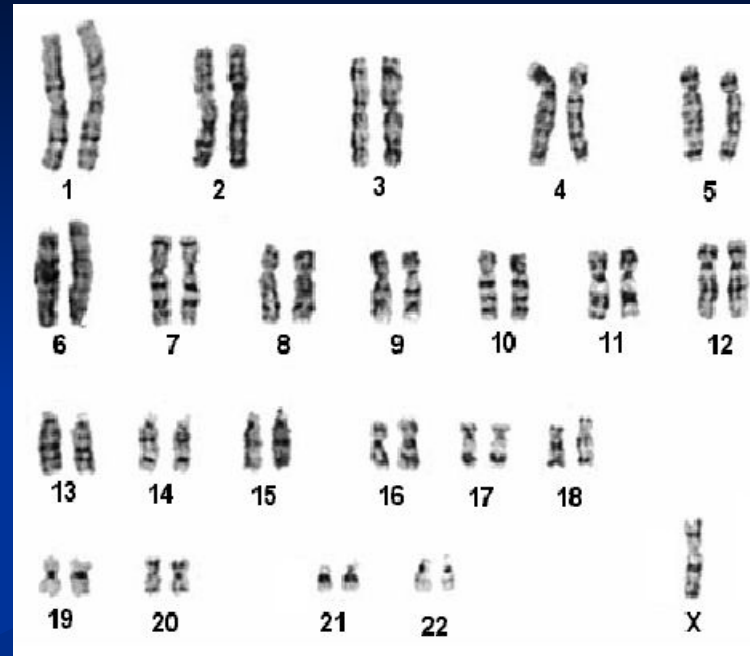
**Retard fizic și mintal**

# Синдромы с аномалиями половых хромосом

- Аномалии половых хромосом встречаются с частотой:
  - 1 на 400 нр. у мужчин (47,XXY; 47,XYY)
  - 1 на 650 нр. у женщин (45,X; 47,XXX)
- Менее серьезные нарушения связаны с:
  - задержкой полового созревания,
  - гонадными нарушениями,
  - стерильностью.

# Синдром Turner: 45,X

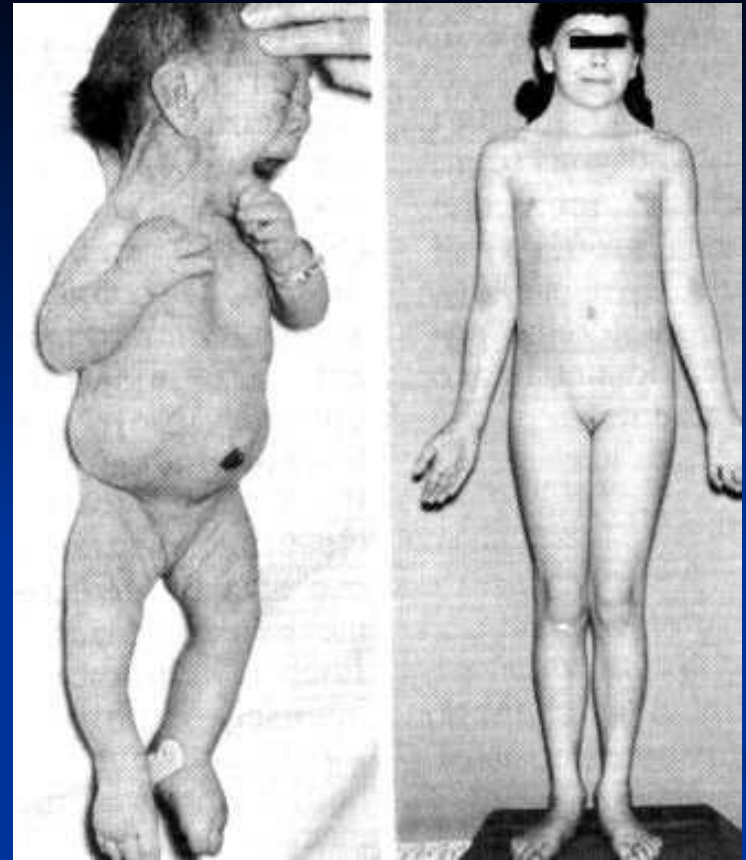
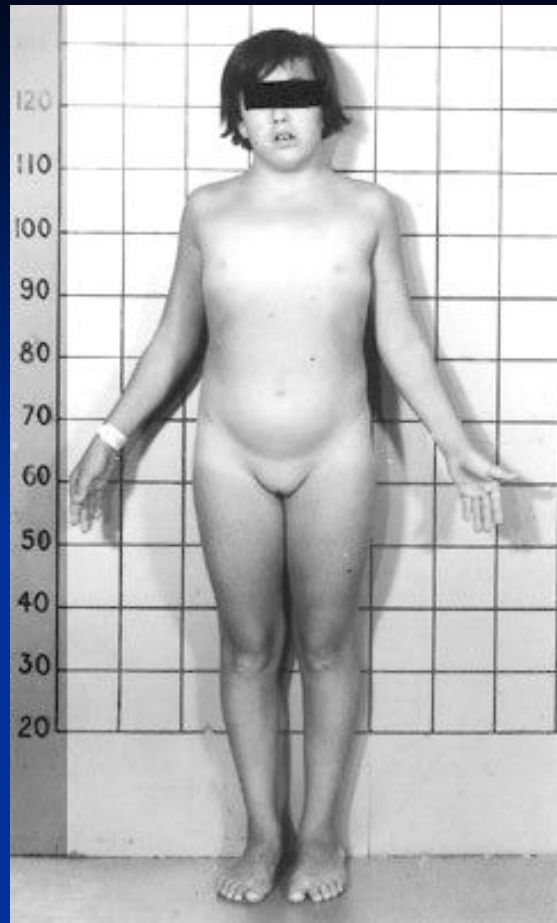
- Единственная жизнеспособная моносомия
- Частота – 1/2500 – 1/5000 новорожденных девочек
- Большинство - выкидыши
- Не связаны с возрастом матери
- 80% - ошибки в МІ у отца
- Особи с X от отца имеют более высокий IQ чем особи с X от матери
- Анэуплоидия, которая характеризуется отсутствием или разрушением одной X хромосомы



# Клинические симптомы:

- Малый вес и размеры
- Наличие лимфатических эдем которые исчезают после первого или второго года
- Сплющенная грудь
- Сердечнососудистые заболевания
- Задержка в половом созревании
- Недоразвитие внешних и внутренних половых органов
- Нарушения сердца
- Заболевания почек и скелета





1.



2.



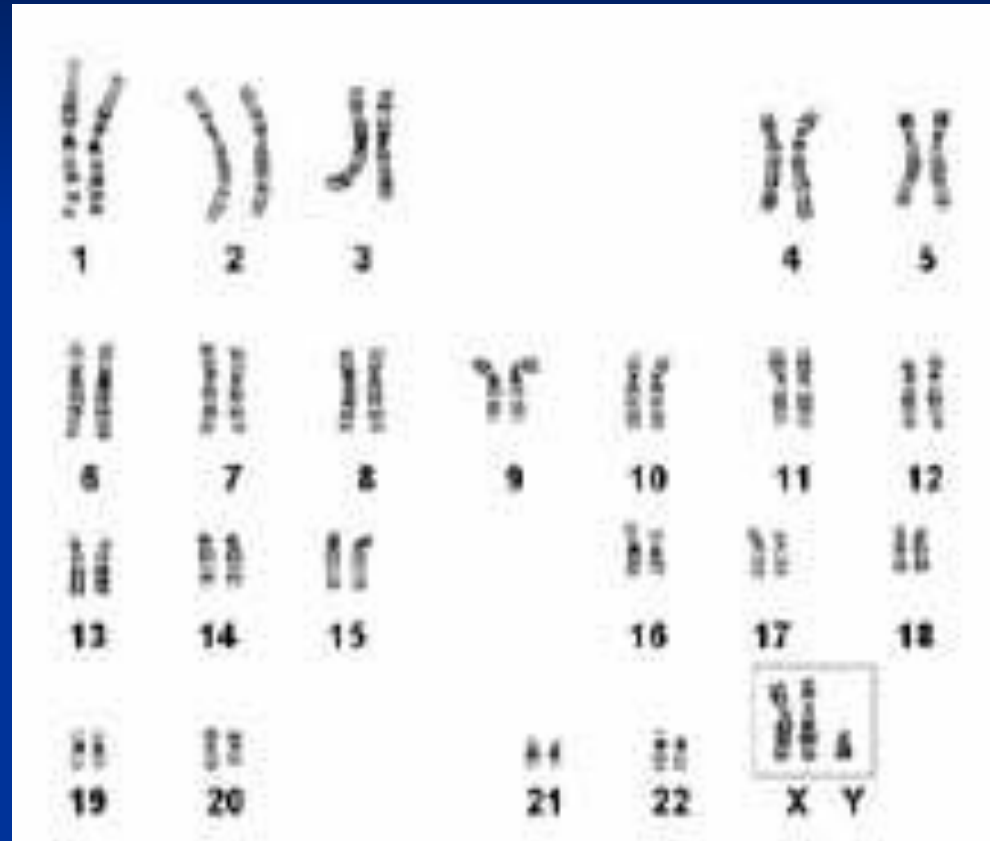
3.

B. Monosomy X (Turner syndrome; 45, XO)

# Синдром Klinefelter

## 47,XXY

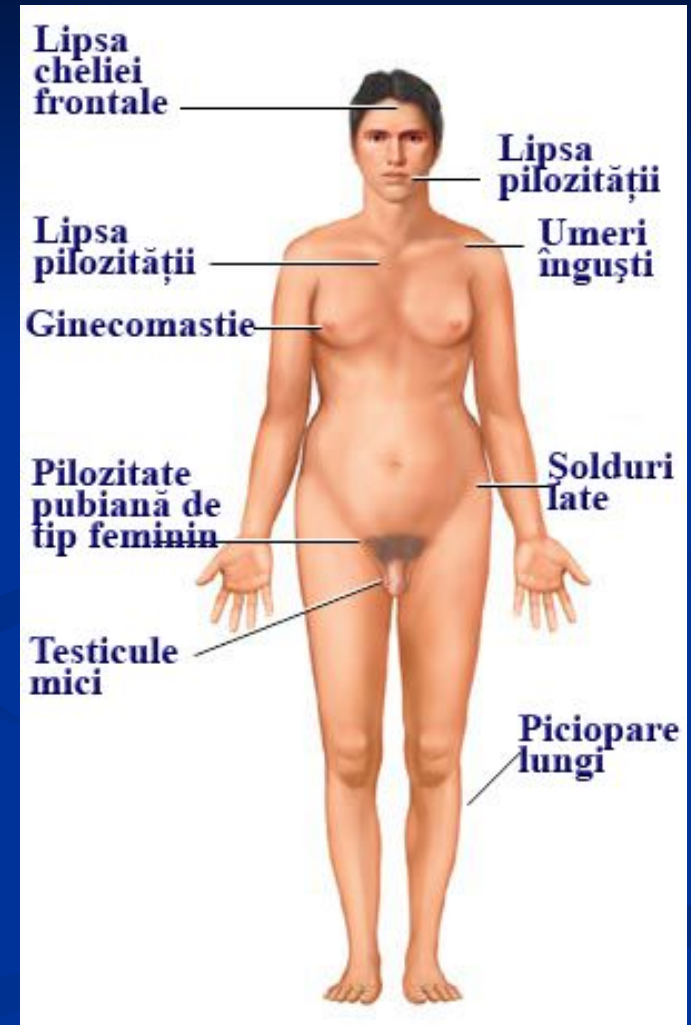
- Частота – 1/1000 новорожденных мальчиков
- Природа избыточной X хр. – 50% от матери, 50% -от отца
- 72% определяется неразделением хромосом в МІ



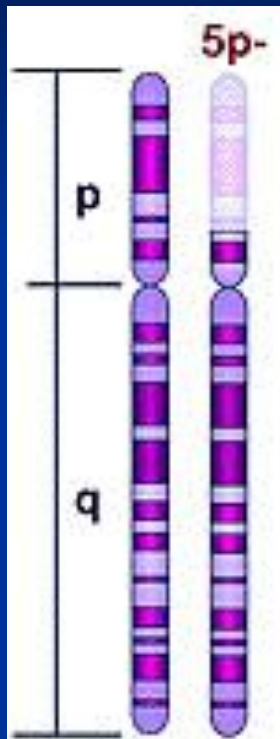


# Клинические СИМПТОМЫ

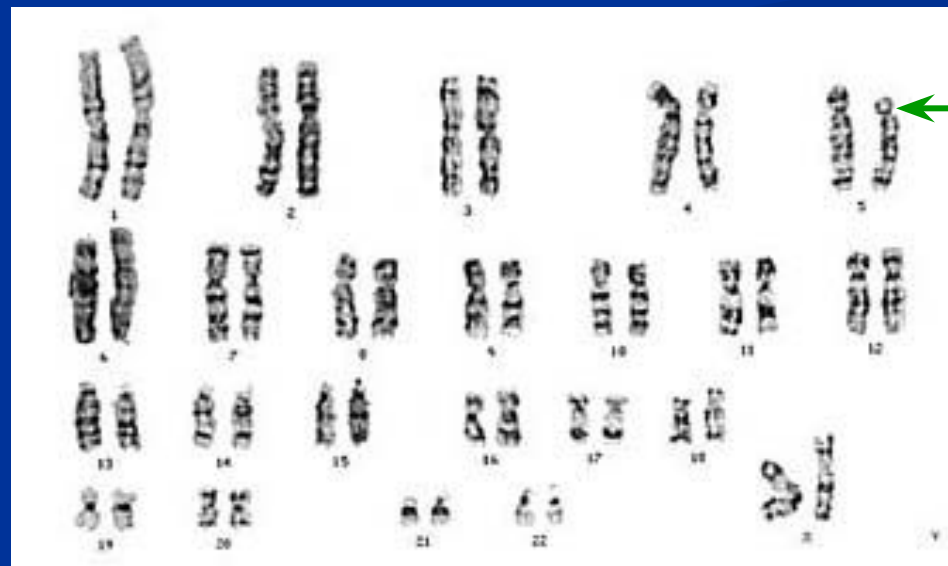
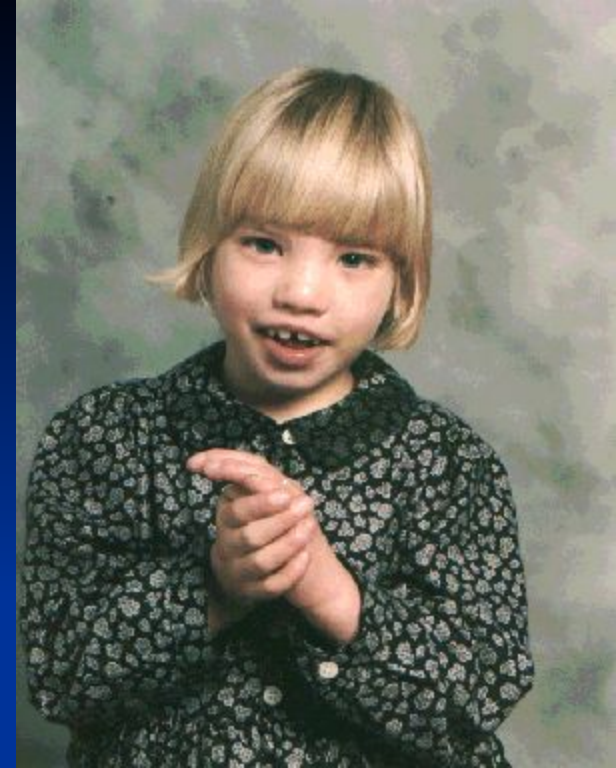
- Нарушения в работе гонах (гипогонадизм)
- Большинство особей являются стерильными
- Терапия тестостероном обеспечивает сохранение вторичных половых признаков
- IQ нормальный или снижен



# Синдром “Cri du chat”



46,XX,5p- или  
46,XY,5p-



# Клинические СИМПТОМЫ

У новорожденных:

- Монотонный плач, похожий на кошачий визг
- Микроцефалия
- Круглое лицо
- Низко расположенные уши

Морфологические нарушения:

- Нарушения сердца
- Нарушения почек
- Нарушения скелета
- Сколиоз
- Мышечные нарушения
- Трудности при глотании



Синдром  
Prader-Willi, 15q-

Синдром Angelman  
46,XX, 15q-

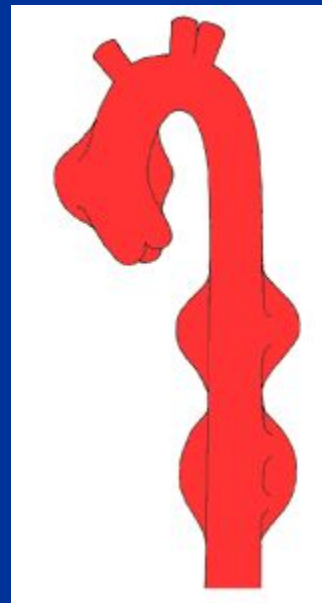
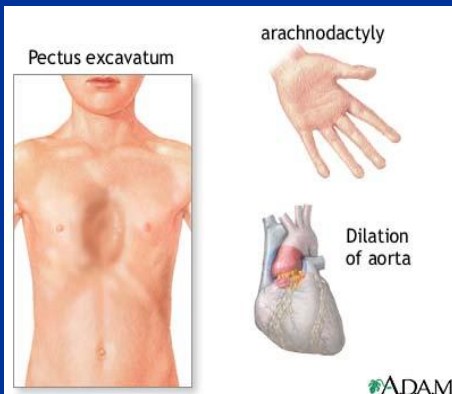
# Аутосомные доминантные болезни

- Высокая частота проявления в семье
- Равновероятное проявление у обоих полов
- Наличие больных в каждом поколении
- Два здоровых родителя всегда имеют здоровых детей
- Два больных родителя могут иметь здоровых детей
- Примеры: акондроплазия, полидактилия, брахидактилия, с. Marfan, нейрофиброматоз и др.

# Синдром Marfan



Арахнодактилия



Аортный  
аневризм

# Синдром Marfan

- *Проявляется на уровне скелета, органов зрения, сердечнососудистой системы*
- Частота проявления – 1 на 5000
- 70% - 85% имеют семейную доминантную аутосомную наследственность
- Может появиться и спонтанно, вследствие мутаций



# Marfan Pheotype

Pectus excavatum



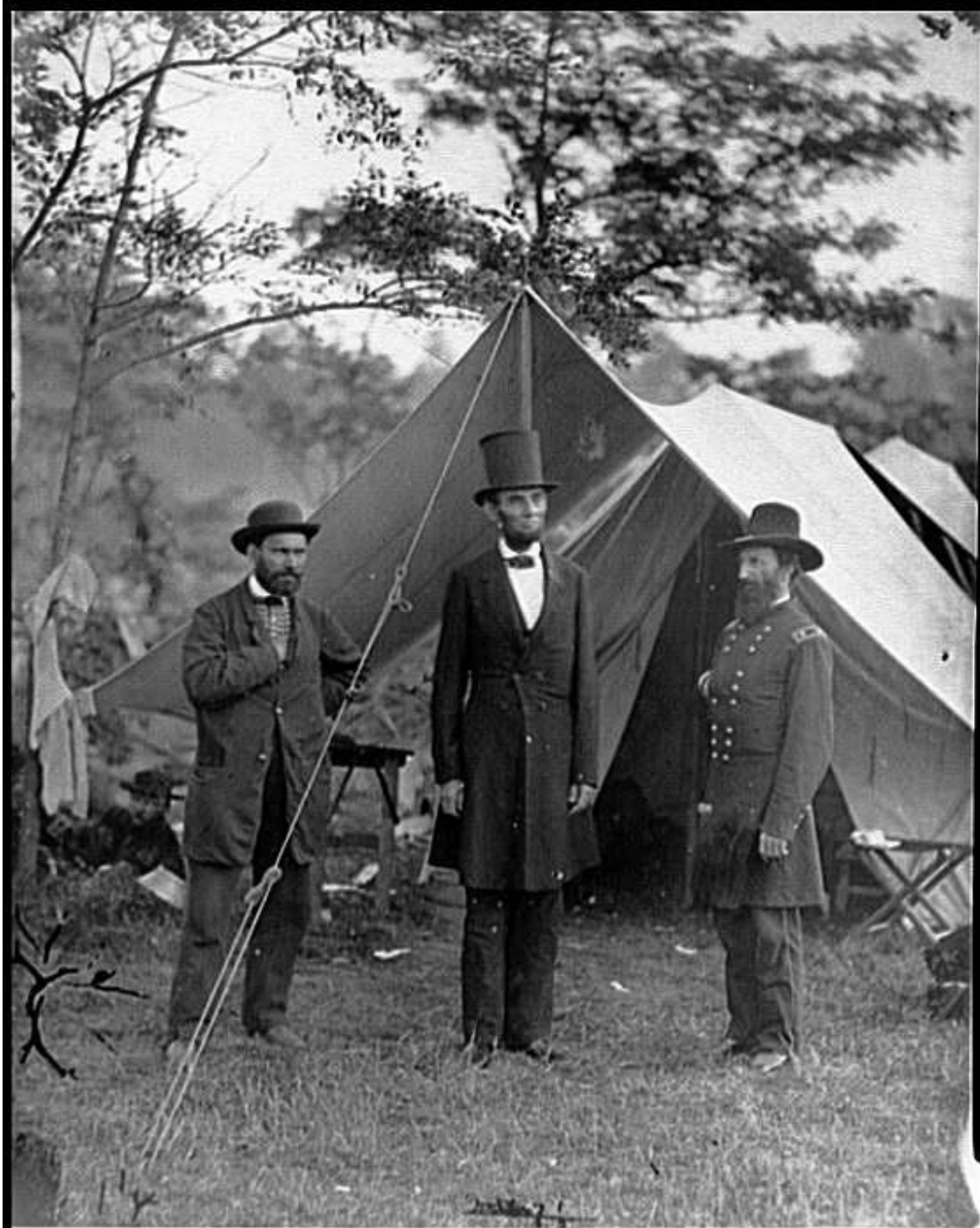
arachnodactyly



Dilation  
of aorta







# Синдактилия и полидактилия



Developmental malformation syndrome  
Polydactyly - extra digits  
Syndactyly - webbed digits



# Акондроплазия



# Неурофиброматоз



# Рецессивные аутосомные болезни

- Низкая частота встречаемости в семьях
- Рост частоты встречаемости при имбридинге
- Равновероятное частота встречаемости у полов
- Возможность появления больных у здоровых родителей
- У больных родителей всегда рождаются больные дети
- Здоровые родители могут иметь здоровых детей
- Примеры: болезнь Gaucher, фенилкетонурия, анемия HbS, альбинизм и др.



# Болезнь Gaucher

Tip 1



Tip 2



Tip 3



# Альбинизм

## Autosomal Recessive Inheritance When Both Parents are Carriers

|                          |                     | Sperm from carrier father         |                                    |
|--------------------------|---------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
|                          |                     | Normal gene<br>(+)                | Altered gene<br>(-)                |
| Ovum from carrier mother | Normal gene<br>(+)  | ++<br>Normal pigment              | +--<br>Carrier with normal pigment |
|                          | Altered gene<br>(-) | -+<br>Carrier with normal pigment | --<br>Albinism                     |



# Доминантное Х-наследование

- Высокая частота проявления в семье
- Чаще болеют женщины
- У больного отца всегда рождаются больные дети
- Признак может проявляться в каждом поколении
- Пример: рахитизм, дисплазия зубной эмали и др.



# Рецессивные X- болезни

- Низкая частота встречаемости в семьях
- Чаще болеют мужчины
- У здоровых родителей могут рождаются больные мальчики
- Два больных родителя всегда имеют больного ребенка
- Если мама больная а отец здоровый, то все мальчики больные а девочки здоровые
- Примеры: гемофилия А и В, дальтонизм, мышечная дистрофия Duchenne / Becker и др.

# Гемофилия



# Y- сцепленное наследование

- Гены расположены в Y хромосоме
- Болезнь передается только от отца
- Заболевание наследуется только мальчиками
- Признак наблюдается в каждом поколении по отцовской линии
- Примеры: гипертрихоз ушной раковины, перепонка между пальцами.

# Частота моногенных болезней

| Название болезни              | Частота            | Характер наследования |
|-------------------------------|--------------------|-----------------------|
| Hipercolesterinemia familială | 1:500              | AD                    |
| Polichistoza renală           | 1:1000             | AD                    |
| Mucoviscedoza                 | 1:1600 –<br>1:3000 | AR                    |
| Neorofibromatoza              | 1:4000             | AD                    |
| Miopatia Duchenne-Backer      | 1:3000 –<br>1:5000 | X-lincat, recisiv     |
| Sindromul Marfan              | 1:10000            | AD                    |
| Fenilcetonuria                | 1:10000            | AR                    |

# Bolezni с генетической предрасположенностью

| Название болезни               | Больные, на 1000 человек |
|--------------------------------|--------------------------|
| Displazia buzei și palatinului | 1 – 2                    |
| Stenoza pilorului              | 0,5 – 3                  |
| Picior plat                    | 5                        |
| ⇒ schizofrenia                 | 10 – 20                  |
| ⇒ epilepsia                    | 8 – 10                   |
| ⇒ Psoriazis                    | 10 – 20                  |
| ⇒ Astmă bronșică               | 2 – 5                    |
| ⇒ Boala hipertonică            | 1000 – 2000              |
| ⇒ Boala coronariană            | 50 - 100                 |

# ВЫВОДЫ:

- Наследственные болезни разнообразны и включают:
  - врожденные болезни,
  - моногенные болезни,
  - хромосомные болезни,
  - болезни с генетической предрасположенностью.
- Предупреждение и лечение наследственных болезней нуждаются в знании механизмов наследования данных болезней.
- Необходимо осуществить генетическое воспитание населения.

**Вопросы?**