

П.Ф. Литвицкий

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Наследственность, изменчивость и патология

Contacts:

Litvitskii Petr Frantsevich, professor, correspondent member of RAMS, Head of the Department of Morbid Physiology, vice-principal in international collaboration of I.M. Sechenov First MSU

Address: building 1, 2, Trubetskaya Street, Moscow, RF, 119991. **Tel.:** (495) 708-34-81

Article received: 04.05.2012, **Accepted for publication:** 22.05.2012

В первой части лекции по проблеме «Наследственность, изменчивость и патология» (в настоящем номере журнала) анализируются материалы об этиологии, патогенезе и проявлениях наследственных форм патологии: генных и хромосомных. Во второй части лекции (в следующем номере журнала) будут обсуждены современные сведения об аномалиях половых хромосом, болезнях с наследственным предрасположением, врожденных пороках развития, методах диагностики, лечения и профилактики наследственных форм патологии. В конце второй части лекции будут приведены тесты и ситуационные задачи для оценки уровня усвоения материала, а также варианты ответов на них.

Ключевые слова: мутации, генные мутации и болезни, хромосомные aberrации и болезни.

18

Эволюция всех форм жизни на Земле связана с двумя фундаментальными свойствами — наследственностью и изменчивостью.

Наследственность — свойство организма сохранять и обеспечивать передачу признаков потомкам, а также программировать особенности их индивидуального развития в конкретных условиях среды. Отсюда следует, что состояние здоровья и нездоровья (болезнь) являются результатом взаимодействия наследственных и средовых факторов.

Наследование — процесс передачи генетической информации о признаках — осуществляется через гаметы (в случае полового размножения) и через соматические клетки (при бесполом размножении).

Наследуемость — доля фенотипической изменчивости, обусловленная генетическими различиями между особями. Показатель наследуемости (h^2) представляет собой долю участия генетических факторов в общей (фенотипической) изменчивости признака. Обычно показатель наследуемости рассчитывают для количественных признаков: рост, масса тела, артериальное давление, глюкоза плазмы крови и т.д. Значение $h^2 = 1,0$ свидетельствует о полной генетической детерминации признака, при $h^2 = 0$ влияние наследственности не обнаруживается.

Изменчивость — свойство организма приобретать новые признаки и особенности индивидуального развития, отличающиеся его от родительских. Выделяют фенотипическую (ненаследственную) и генотипическую (наследственную) изменчивость (рис. 1). Новые признаки могут служить основой для эволюции вида при условии их наследования.

При фенотипической изменчивости наследственный материал не меняется: изменения касаются только признаков индивида. Они не передаются по наследству даже при длительном и/или повторном воздействии (например, при обряде инициации у некоторых народов в виде нанесения повреждений: обрезания крайней плоти, перфорации носовой перегородки или губ, удаления клыков и т.д.); изменение формы грудной клетки при ношении корсетов или удалении ребер с целью коррекции фигуры; изменение формы стопы при использовании узкой обуви и т.п.

Модификационными называют фенотипические изменения, которые по своей выраженности не выходят за пределы диапазона нормы реакции. Наиболее выраженно модификационная изменчивость проявляется при реакциях организма на изменения факторов среды, например условий проживания в различных гео-

P.F. Litvitskiy

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Heredity, mutability and pathology

The first part of the lecture on «Heredity, mutability and pathology», in which the problems of etiology, pathogenesis and clinical manifestations of hereditary diseases (genetic and chromosomal) are analyzed, is published in the current issue of the journal. The following issue of the journal will include the second part of this lecture, discussing modern information on sex chromosomes disorders, diseases with hereditary predisposition, congenital malformations, and the questions of their diagnostics, treatment and prophylaxis. At the end of the second part of the lecture you will find tests and clinical challenges for evaluation of learning level and also the answers for afore-mentioned tasks.

Key words: mutations, genetic mutations and disorders, chromosomal aberrations and disorders.

графических зонах, интенсивности солнечной радиации, характера питания и т.д. В целом, модификационная изменчивость имеет адаптивное значение.

Фенокопии — одно из проявлений модификационной изменчивости в ответ на действие факторов среды.

Термин «фенокопия» используется для обозначения признаков, болезней, фенотипов или врожденных пороков развития (ВПР), формирующихся под воздействием определенных условий среды и фенотипически (клинически) похожих на наследственные формы патологии. Например, микроцефалия (уменьшение размеров черепа и головного мозга), сопровождающаяся умственной отсталостью и определенными неврологическими нарушениями, может быть первичной или вторичной. Первичная (истинная, генетическая) микроцефалия характеризуется первичным недоразвитием головного мозга. Вторичная (ложная, негенетическая) характеризуется ранним заращением черепных швов. В обоих случаях многие клинические проявления, методы терапии, психолого-педагогической коррекции, реабилитации и адаптации больных весьма схожи. Однако при решении вопроса о повторном риске рождения больного ребенка необходимо точное знание причины патологии в данной семье.

При генотипической (или наследственной) изменчивости отклонения происходят в геноме. В зависимости от вида клеток (половые или соматические) с измененной наследственной информацией выделяют генеративную и соматическую изменчивость. **Генеративная изменчивость** характеризуется изменениями в наследственном аппарате гамет. **Соматическая изменчивость** заключается в модификации наследственного материала неполовых клеток тела (соматические клетки). Генеративная и соматическая изменчивость могут быть мутационной и комбинативной.

Мутационная изменчивость определяется мутацией — устойчивым изменением генетического материала и как следствие — наследуемого признака.

Комбинативная изменчивость возникает вследствие случайной комбинации родительских аллелей в генотипе потомков. Сами гены при этом не изменяются, но генотипы родителей и детей различны. Механизмами комбинативной изменчивости являются: независимое расхождение хромосом в мейозе, рекомбинация генов при кроссинговере и случайная встреча гамет при оплодотворении.

Предрасположенность к болезням

В связи с постоянным расширением территории обитания и увеличением числа факторов, влияющих на человека, возникают ситуации, когда полезные в определенных условиях сочетания конкретных нормальных генов не обеспечивают оптимальных условий функционирования организма. Это приводит к тому, что неблагоприятное сочетание «непатогенных» генов может стать основой развития болезней с наследственным предрасположением.

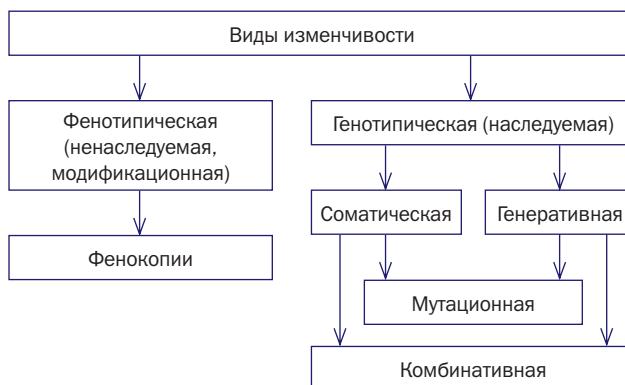
ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Инициальным звеном патогенеза наследственных болезней являются мутации — нарушения структуры генов, хромосом или изменение их числа.

Мутации

Термин «мутация» применяют в двух значениях — расширенном и узком. В расширенном значении термин «мутация» относят ко всему генетическому материалу (пара нуклеотидов, ген, цистрон, аллели, хромосомы,

Рис. 1. Виды изменчивости



ядерный и митохондриальный геном). В узком значении термин «мутация» относят к изменениям на уровне гена (в этом случае изменения хромосом обозначают термином «абберация»).

Мутагены

Мутагены (как и вызываемые ими мутации) подразделяют по происхождению (источнику) на эндогенные и экзогенные, а по природе — на физические, химические и биологические.

Экзогенные мутагены. Их большинство: к ним относятся различные и многочисленные факторы внешней среды (например, радиационное излучение, алкилирующие агенты, окислители, многие вирусы).

Эндогенные мутагены. Они образуются в процессе жизнедеятельности организма (например, мутации могут возникать под влиянием свободных радикалов и продуктов липопероксидации).

Физические мутагены. Ими являются ионизирующее излучение (например, рентгеновское, α -, β -, γ -лучи, нейтроны, излучение радиоактивного радия, радона, изотопов калия, углерода, ультрафиолетовое излучение и т.д.). К мутациям может привести воздействие чрезмерно высокой или низкой температуры.

Химические мутагены. Это самая многочисленная группа мутагенов. К ним относятся: сильные окислители или восстановители (например, нитраты, нитриты, активные формы кислорода); алкилирующие агенты (например, йодацетамид); пестициды (например, гербициды, фунгициды); некоторые пищевые добавки (например, ароматические углеводороды, цикламаты); продукты переработки нефти; органические растворители; лекарственные средства (например, цитостатики, содержащие ртуть средства, иммунодепрессанты).

Биологические мутагены. Примерами их могут быть вирусы (кори, краснухи, гриппа и др.), продукты метаболизма или антигены некоторых микроорганизмов.

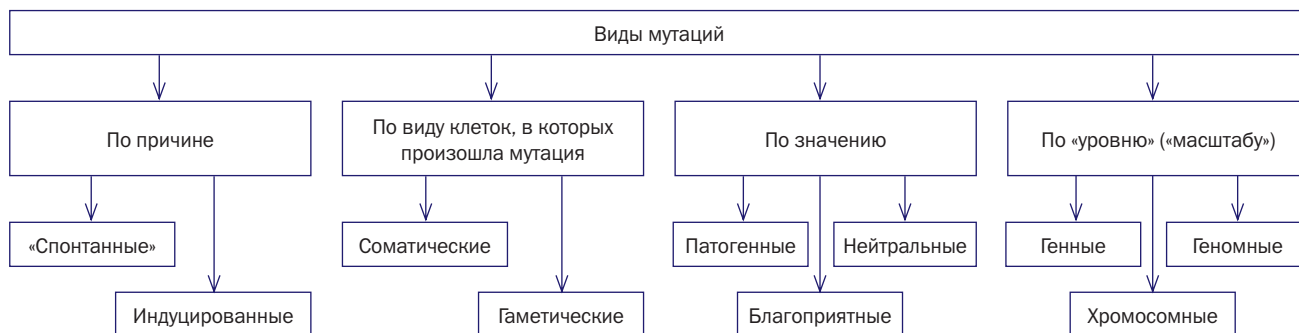
Виды мутаций

Мутации подразделяют на несколько групп в зависимости от их причин, вида клеток, в которых они выявлены, их последствий, масштаба изменений генетического материала (рис. 2).

По причине, вызвавшей мутации, их дифференцируют на «спонтанные» и индуцированные.

«Спонтанные» мутации возникают под влиянием естественных мутагенов экзо- или эндогенного происхождения, без специального (целенаправленного) вмешательства человека. Такие мутации возникают, например, в результате действия химических веществ, образующихся

Рис. 2. Виды мутаций



в процессе метаболизма; воздействия естественного фона радиации или УФ-излучения; ошибок репликации и т.д.

Индукцированные мутации вызываются направленным воздействием факторов внешней или внутренней среды. Индуцированный мутационный процесс, в свою очередь, может быть контролируемым или неконтролируемым. Контролируемые мутации вызывают целенаправленно: например, в эксперименте с целью изучения механизмов мутагенеза и/или его последствий. Неконтролируемые мутации развиваются случайно, например при выбросе радиоактивных элементов в среду обитания при авариях на атомных электростанциях, военных объектах или в экспериментальных лабораториях.

По виду клетки, в которой произошла мутация, их делят на гаметические и соматические.

Гаметические мутации выявляются в половых клетках. Они наследуются потомками и, как правило, обнаруживаются во всех клетках организма.

Соматические мутации происходят в неполовых соматических клетках организма и проявляются только у того индивида, у которого они возникают. Эти мутации передаются только дочерним соматическим клеткам при их делении и не наследуются следующим поколением индивида. Если соматическая мутация возникает на ранних стадиях дробления зиготы (но не первого ее деления) возникает несколько клеточных линий с различными генотипами («клеточная мозаика»). Чем раньше в онтогенезе происходит соматическая мутация, тем больше клеток содержит такую мутацию. Подобные организмы получили название мозаичных. У человека мозаицизм наиболее характерен для половых хромосом.

По биологическому значению выделяют патогенные, нейтральные и благоприятные виды мутаций.

Патогенные мутации приводят либо к гибели эмбриона (или плода), либо к развитию наследственных и врожденных болезней.

Нейтральные мутации обычно не влияют на жизнедеятельность организма (например, мутации, вызывающие веснушки, изменение цвета волос, радужной оболочки глаза).

Благоприятные мутации повышают жизнеспособность организма или вида (например, темная окраска кожных покровов у жителей африканского континента).

По «масштабу» изменений генетического материала мутации подразделяют на генные, хромосомные или геномные.

Генные (точковые) мутации представляют собой изменения молекулярной структуры ДНК. Некоторые из этих изменений не оказывают влияния на функцию соответствующего полипептида (например, замена нуклеотидов, не приводящая к замене аминокислоты в силу вырожденности генетического кода). Значительная часть точковых мутаций нарушает «функционирование» гена и приводит к развитию генных (моногенных) болезней. Фенотипически генные болезни наиболее часто проявляются нарушениями метаболизма (например, фенилкетонурия, нейрофиброматоз, муковисцидоз, мышечная дистрофия Дюшенна–Беккера). **Хромосомные мутации (абберации)** характеризуются изменением структуры отдельных хромосом, а геномные — их числа.

Генные мутации

По характеру изменений в составе гена в результате мутаций различают несколько их разновидностей (рис. 3).

Делеция означает утрату сегмента ДНК размером от одного нуклеотида до гена; дупликация — удвоение или повторное дублирование сегмента ДНК от одного нуклеотида до целых генов; инверсия — поворот на 180° сегмента ДНК размером от двух нуклеотидов до фрагмента, включающего несколько генов; инсерция — вставку фрагментов ДНК размером от одного нуклеотида до целого гена; трансверсия — замену пуринового основания на пиримидиновое или, наоборот, в одном из кодонов; транзиция — замену одного пуринового основания на другое пуриновое или одного пиримидинового на другое в структуре кодона.

По последствиям генных мутаций их классифицируют на нейтральные, регуляторные и динамические, а также на миссенс- и нонсенс-мутации.

Рис. 3. Механизмы генных мутаций

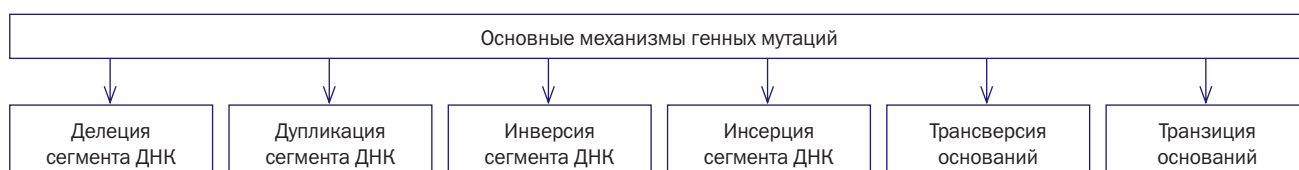
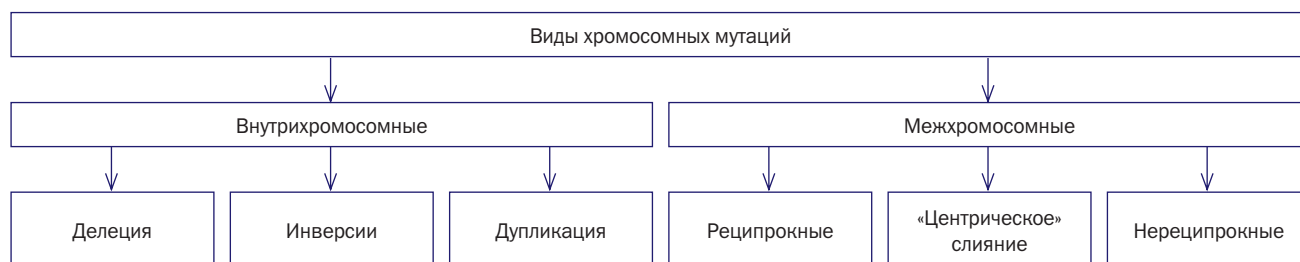


Рис. 4. Виды хромосомных мутаций



Нейтральная мутация (молчащая мутация) не имеет фенотипического выражения (например, в результате вырожденности генетического кода). Миссенс-мутация представляет собой замену нуклеотида в кодирующей части гена. Это приводит к замене аминокислоты в полипептиде. Нонсенс-мутация означает замену нуклеотида в кодирующей части гена, приводящую к образованию кодона-терминатора (стоп-кодона) и прекращению трансляции.

Регуляторная мутация располагается в 5'- или 3'-нетранслируемых областях гена. Такая мутация нарушает процесс экспрессии гена.

Динамические мутации обусловлены увеличением числа тринуклеотидных повторов в функционально значимых частях гена. Такие мутации могут привести к торможению или блокаде транскрипции, приобретению белковыми молекулами свойств, нарушающих их нормальный метаболизм.

Хромосомные мутации (абберации)

Хромосомные мутации (абберации) характеризуются аномальной структурой отдельных хромосом в связи с изменением в них числа или положения генов. Последовательность нуклеотидов в генах при этом обычно не меняется. Генетический дисбаланс в хромосоме, как правило, пагубно сказывается на развитии организма. Виды хромосомных аббераций и их механизмы представлены на рис. 4.

Различают внутрихромосомные, межхромосомные и изохромосомные абберации.

Внутрихромосомные абберации обнаруживаются в пределах только одной хромосомы. К ним относят делеции, инверсии и дупликации.

Делеция представляет собой утрату одного из участков хромосомы (внутреннего или терминального), что может стать причиной нарушения эмбриогенеза и формирования множественных аномалий развития (например, делеция в регионе короткого плеча хромосомы 5, обозначаемая как 5p-, приводит к недоразвитию гортани, ВПР сердца, отставанию умственного развития). Этот симптомокомплекс обозначен как синдром кошачьего крика, поскольку у больных детей из-за аномалии гортани плач напоминает кошачье мяуканье.

Инверсия заключается во встраивании фрагмента хромосомы на прежнее место после его поворота на 180°. В результате нарушается порядок расположения генов.

Дупликация означает удвоение (или умножение) какого-либо участка хромосомы. Например, трисомия по короткому плечу хромосомы 9 приводит к появлению множественных ВПР, включая микроцефалию, задержку физического, психического и интеллектуального развития.

Межхромосомные абберации характеризуются обменом фрагментами между негомологичными хромосо-

мами. Эти абберации получили название транслокаций. Различают три варианта транслокаций: реципрокные (обмен фрагментами двух хромосом), нереципрокные (перенос фрагмента одной хромосомы на другую), робертсоновские (соединение двух акроцентрических хромосом в районе их центромер с потерей коротких плеч; в результате образуется одна метацентрическая хромосома вместо двух акроцентрических).

Изохромосомные абберации характеризуются образованием одинаковых, но зеркально расположенных фрагментов двух разных хромосом, содержащих одни и те же наборы генов. Это происходит в результате поперечного разрыва хроматид через центромеры (отсюда другое их название — центрическое соединение).

ИЗМЕНЕНИЯ ГЕНОМА

Геномные мутации (рис. 5) заключаются в изменении числа хромосом. У человека описаны полиплоидия (в т. ч. тетраплоидия и триплоидия) и анеуплоидия.

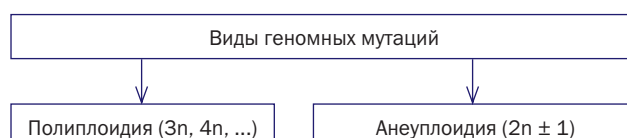
Полиплоидия означает увеличение числа наборов хромосом, кратное гаплоидному (3n, 4n, 5n и т. д.). Причинами этого чаще всего являются двойное оплодотворение и отсутствие первого мейотического деления. У человека полиплоидия, а также большинство анеуплоидий приводят к летальным исходам.

Анеуплоидия представляет собой изменение (уменьшение — моносомию или увеличение — трисомию) числа хромосом в диплоидном наборе, т. е. изменение, не кратное гаплоидному (2n+1, 2n-1 и т. д.). Анеуплоидия является следствием одного из двух механизмов: 1) нерасхождения хромосом (все хромосомы в анафазе отходят к одному полюсу; при этом образуются две гаметы: одна из них имеет лишнюю хромосому, а другая — нет), 2) «анафазного отставания» (в анафазе одна из движущихся хромосом отстает от всех других, что и приводит к ее «дефициту» — анеуплоидии).

Трисомия означает наличие трех гомологичных хромосом в кариотипе (например, в 21-й паре, приводящее к развитию синдрома Дауна; в 18-й паре, проявляющееся синдромом Эдвардса; в 13-й паре, обуславливающее развитие синдрома Патау).

Моносомия характеризуется наличием только одной из двух гомологичных хромосом. При моносомии по любой из аутосом нормальное развитие эмбриона невоз-

Рис. 5. Виды геномных мутаций



можно. Единственная совместимая с жизнью моносомия у человека (по хромосоме X) приводит к развитию синдрома Шерешевского–Тернера (45, XO).

Виды болезней, вызываемых изменениями в геноме

Подходы к дифференцировке видов болезней, вызываемых изменениями в геноме, приведены на рис. 6. Основными критериями дифференцировки являются: 1) вид мутантных клеток и, следовательно, вклад наследственных факторов и/или 2) вклад факторов среды. В зависимости от вида первично пораженных клеток выделяют следующие группы болезней:

- вызванные мутациями в половых клетках или «гаметические», т.е. наследственные болезни (например, фенилкетонурия, гемофилии). Эти болезни передаются по наследству;
- обусловленные мутациями в соматических клетках или «соматические» (например, опухоли, некоторые болезни иммунной аутоагрессии). Эти заболевания не передаются по наследству от одного организма другому;
- вызванные комбинацией мутаций в половых и соматических клетках (например, семейная ретинобластома).

ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЛЕТАЛЬНЫХ, СУБЛЕТАЛЬНЫХ И ГИПОГЕНИТАЛЬНЫХ БОЛЕЗНЯХ, ВЫЗВАННЫХ ИЗМЕНЕНИЯМИ В ГЕНОМЕ

Летальные болезни характеризуются такими изменениями в геноме, которые вызывают гибель плода во время внутриутробного развития (например, при моносомии по аутосомам, гаплоидии, при большинстве полиплоидий).

Сублетальные болезни вызываются генетическими отклонениями, приводящими к гибели индивида до периода его полового созревания и возможности иметь потомство (например, наследственные иммунодефициты типа агаммаглобулинемии швейцарского типа, синдром Луи-Бар, некоторые гемофилии).

Гипогенитальные болезни сочетаются с бесплодием (например, синдромы Шерешевского–Тернера, Клайнфельтера).

В зависимости от роли наследственности и среды в возникновении заболеваний выделяют четыре их группы: 1) собственно наследственные болезни (являются следствием мутаций); 2) экогенетические болезни (развиваются вследствие мутаций под влиянием специфического фактора среды); 3) болезни генетической предрасположенности (вклад генетических изменений как

факторов риска очевиден); 4) болезни, вызываемые факторами внешней среды (строго говоря, эта группа болезней не относится к наследственным, т.к. вклад генетических факторов в их возникновение, развитие и исход может быть крайне малым, сомнительным или неизвестным).

Наследственные болезни. Причинами их являются мутации в гаметах (генные, хромосомные, геномные). Эти болезни характеризуются относительно высокой пенетрантностью мутантного гена. Факторы внешней среды существенно не влияют на возникновение, но могут модифицировать их клиническое течение. Примерами таких заболеваний могут быть моногенные (фенилкетонурия, гемофилии А и В, мукополисахаридозы, галактоземия, гемоглобинопатии) и хромосомные формы патологии (синдромы Дауна, Шерешевского–Тернера, Клайнфельтера, трисомии X).

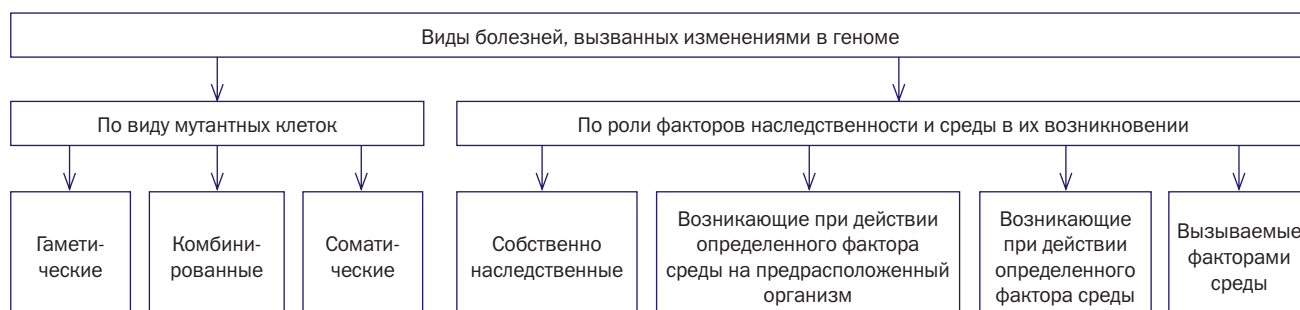
Экогенетические болезни. Возникают при действии на организм только определенного (специфического) фактора среды, вызывающего генные мутации. Примеры: анемия у индивидов, гетерозиготных по HbS при снижении pO_2 во вдыхаемом воздухе; постанестетическое апноэ под влиянием суксаметония из группы деполаризующих миорелаксантов периферического действия; гемолиз эритроцитов при приеме сульфаниламидов (при дефекте глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы).

Болезни генетической предрасположенности (многофакторные болезни) развиваются только под действием множества факторов внешней среды на организм, предрасположенный к этим заболеваниям.

Необходимым условием их развития является генетически детерминированная предрасположенность индивида к ним. Степень предрасположенности у различных индивидов может быть разной: слабой, умеренной или высокой. В связи с множеством факторов, вносящих вклад в развитие заболевания, эти болезни называют также многофакторными. Примеры: ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, псориаз, шизофрения, язвенная болезнь желудка.

Болезни, вызываемые факторами среды. Причинами их являются воздействия факторов внешней и внутренней среды (инфекционные и неинфекционные; физической, химической и биологической природы). При этом генетические факторы не влияют на возникновение болезни, но определяют особенности ее течения (возможность осложнений, выраженность адаптивных реакций, степень резистентности организма, эффективность лечения и др.). Примеры: большинство инфекционных болезней, многие травмы и посттравматические состояния; болезни, вызванные химическими агентами, в т.ч. лекарственными средствами.

Рис. 6. Виды болезней, вызываемых изменениями в геноме



НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ПАТОЛОГИИ

Наследственные болезни характеризуются тем, что они передаются от родителей потомкам через половые клетки. Ниже приводится характеристика наследственных форм патологии: генных и хромосомных болезней, заболеваний с наследственным предрасположением, врожденных пороков развития, методов диагностики наследственных заболеваний, а также принципов их терапии и профилактики.

Генные болезни

В Каталоге наследственных болезней человека (OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>) перечислено более 4200 моногенных болезней, вызываемых мутациями определенного гена. Для значительного числа пораженных генов идентифицированы разные аллели, число которых для некоторых моногенных болезней достигает десятков и сотен. Важно помнить, что такой полиморфизм пораженного гена может привести (и часто приводит) к разным клиническим фенотипам в рамках одной моногенной болезни.

В зависимости от функционального класса измененного полипептида (белки структурные, ферменты, рецепторы, трансмембранные переносчики и т.д.) делаются попытки дифференцировать моногенные болезни на несколько классов. В настоящее время очевидно, что мутантные гены, кодирующие ферменты, приводят к развитию энзимопатий, наиболее часто встречающихся моногенных болезней.

Для любого моногенного заболевания существенной характеристикой является тип наследования: аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, сцепленный с хромосомой X (доминантный и рецессивный), голландрический (сцепленный с хромосомой Y) и митохондриальный (рис. 7).

Клинические проявления моногенных болезней зависят от пенетрантности и экспрессивности гена. Пенетрантность оценивается по проценту переносчиков, у которых обнаруживаются фенотипические проявления наследственного заболевания, вызванные экспрессией мутантного гена: если выявляется хотя бы один признак или симптом болезни, то считается, что фенотипические проявления гена имеются. Пенетрантность во многом зависит от воздействия факторов внешней сре-

ды. Например, у пациентов — гетерозигот с дефицитом глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы гемолиз эритроцитов происходит только под влиянием оксидантов. Следует помнить также, что при некоторых болезнях их симптомы появляются лишь в зрелом возрасте. Поэтому говорить о пенетрантности мутантного гена можно при достижении индивидуумом определенного возраста.

Экспрессивность описывает степень влияния гена на фенотип. Экспрессивность определяется видом и тяжестью симптомов и зависит от возраста, при котором возникло заболевание.

Термины «доминантный» и «рецессивный» характеризуют фенотип, который определяется аллельной парой. При болезнях с рецессивным типом наследования фенотип гетерозиготы может не отличаться от нормы (иметь слабые проявления заболевания или не иметь их вообще). При болезнях с доминантным типом наследования пациенты в гетерозиготном состоянии имеют практически ту же картину заболевания, что и больные в гомозиготном состоянии. Важно, что проявления заболевания у гомозигот более тяжелые, чем у гетерозигот. В связи с этим появилось понятие о полудоминантном или частично доминантном типе наследования болезней.

АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНЫЙ ТИП НАСЛЕДОВАНИЯ

Аутосомно-доминантное наследование патологии имеет ряд особенностей: один из родителей пациента, как правило, болен (исключением являются врожденные случаи, когда заболевание является результатом впервые возникшей мутации); выраженность и количество проявлений патологии зависят от действия факторов внешней среды; частота патологии у лиц мужского и женского пола одинакова; в каждом поколении могут родиться больные дети (этот признак обозначается как вертикальный характер распространения болезни); вероятность рождения больного ребенка равна 50% (независимо от пола ребенка и числа беременностей матери); непораженные члены семьи, как правило, имеют здоровых потомков (поскольку не имеют мутантного гена).

Примерами болезней с аутосомно-доминантным типом наследования могут быть синдром Марфана, гемоглобиноз M, хорея Хантингтона, полипоз толстой кишки, семейная гиперхолестеринемия, нейрофиброматоз,

Рис. 7. Виды генных болезней

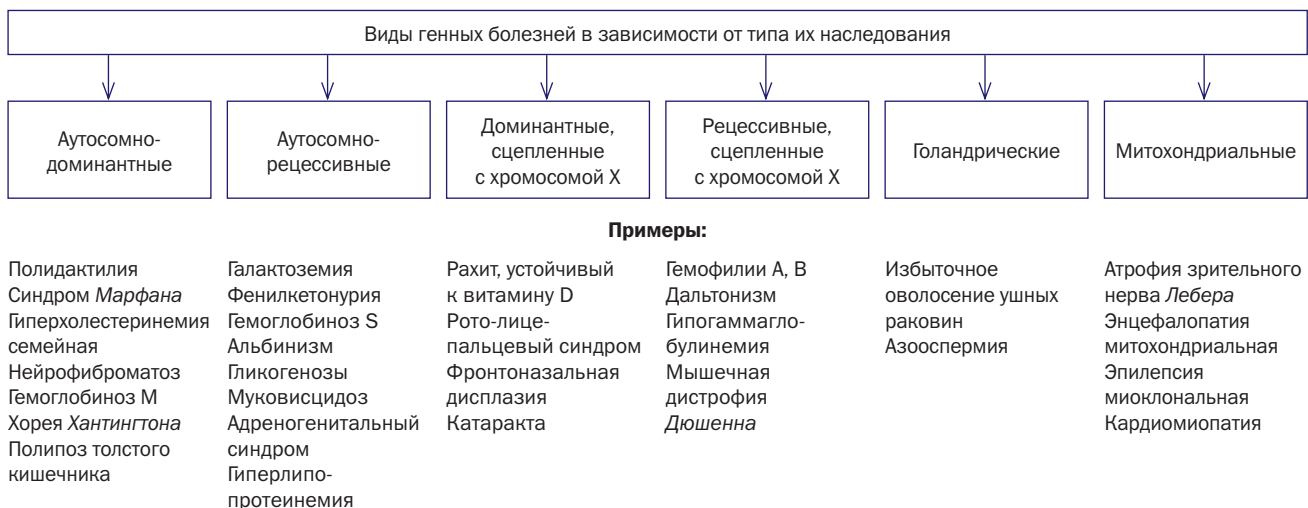
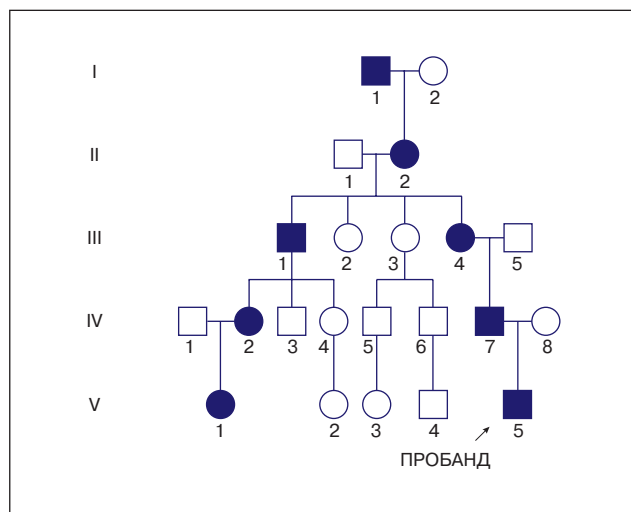
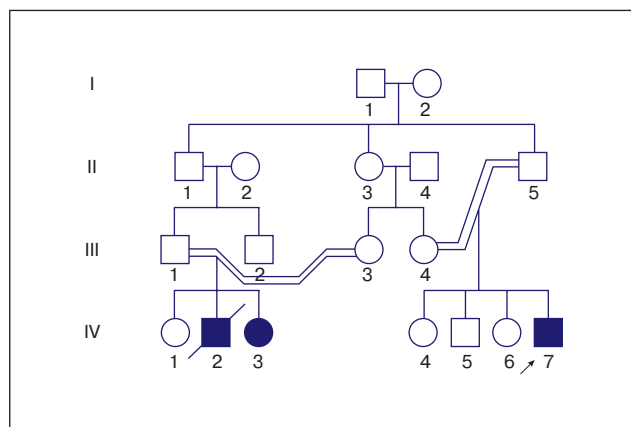


Рис. 8. Родословная с аутосомно-доминантным типом наследования болезни



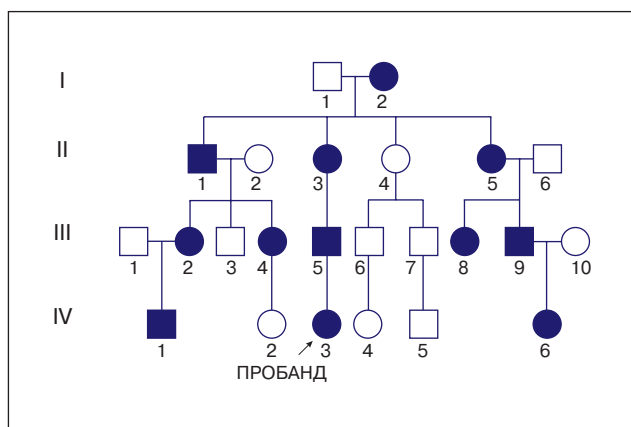
Примечание. Круг — пол женский; квадрат — пол мужской; темный круг и/или квадрат — больной.

Рис. 9. Родословная с аутосомно-рецессивным типом наследования болезни



Примечание. Круг — пол женский; квадрат — пол мужской; темный круг и/или квадрат — больной; наискось перечеркнутый темный круг и/или квадрат — умерший больной.

Рис. 10. Родословная с доминантным X-сцепленным типом наследования болезни



Примечание. Круг — пол женский; квадрат — пол мужской; темный круг и/или квадрат — больной.

полидактилия. Родословная пациента с аутосомно-доминантным типом патологии (синдрома Марфана) в пяти поколениях представлена на рис. 8.

АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНЫЙ ТИП НАСЛЕДОВАНИЯ

Особенностями аутосомно-рецессивного наследования являются следующие: родители больного, как правило, здоровы; это заболевание может обнаруживаться и у других родственников, например у двоюродных или троюродных братьев (сестер) больного; в гомозиготном состоянии проявления болезни более однотипны, чем в гетерозиготном в связи с высокой пенетрантностью патогенного гена; симптомы болезни обычно выявляются уже в детском возрасте; частота патологии у лиц мужского и женского пола равная; в родословной патология проявляется «по горизонтали», часто у сибсов; заболевание отсутствует у единокровных (дети одного отца от разных матерей) и единоутробных (дети одной матери от разных отцов) братьев и сестер; появление аутосомно-рецессивной патологии возможно больше при кровнородственных браках за счет большей вероятности встречи двух супругов, гетерозиготных по одному и тому же патологическому аллелю, полученному от их общего предка. Чем больше степень родства супругов, тем эта вероятность выше.

Типичными примерами болезней с аутосомно-рецессивным наследованием являются фенилкетонурия, адреногенитальный синдром, кожно-глазной альбинизм, галактоземия, гликогенозы, гиперлиппротеинемия, муковисцидоз. Родословная с аутосомно-рецессивным типом наследования муковисцидоза в четырех поколениях представлена на рис. 9.

СЦЕПЛЕННОЕ С ХРОМОСОМОЙ X-ДОМИНАНТНОЕ НАСЛЕДОВАНИЕ

Важными особенностями доминантного типа наследования болезней, сцепленных с полом, являются: поражение заболеванием лиц и мужского и женского пола, но женщин в 2 раза чаще; при этом у мужчин отмечается более тяжелое течение заболевания; передача болеющим мужчиной патологического аллеля всем дочерям и только дочерям, но не сыновьям (поскольку сыновья получают от отца хромосому Y); передача больной женщиной заболевания и сыновьям и дочерям с равной вероятностью.

Примерами заболеваний с доминантным X-сцепленным типом наследования могут служить одна из форм гипофосфатемии с доминантным X-сцепленным типом наследования витамин-D-резистентный рахит, болезнь Шарко–Мари–Тута X-сцепленная доминантная, ротолнце-пальцевый синдром типа I. Родословная с таким типом наследования витамин-D-резистентного рахита в четырех поколениях представлена на рис. 10.

СЦЕПЛЕННОЕ С ХРОМОСОМОЙ X-РЕЦЕССИВНОЕ НАСЛЕДОВАНИЕ

К числу наиболее значимых признаков заболеваний с рецессивным наследованием, сцепленным с X-хромосомой, относят следующие: больные дети рождаются в браке у фенотипически здоровых родителей; заболевание наблюдается почти исключительно у лиц мужского пола, а матери пациентов являются obligatными носительницами патологического гена; сын никогда не наследует заболевание от отца; у носительницы мутантного гена вероятность рождения больного ребенка равна 25% (независимо от пола новорожденного), вероятность рождения больного мальчика составляет 50%.

Примерами заболеваний с рецессивным X-сцепленным типом наследования могут быть: гемофилия А, гемофилия В, X-сцепленная рецессивная болезнь Шарко–Мари–Тута, дальтонизм, мышечная дистрофия Дюшенна–Беккера, синдром Каллмана, болезнь Хантера (мукополисахаридоз типа II), гипогаммаглобулинемия Брутона. Родословная с этим типом наследования (гемофилии А) в четырех поколениях представлена на рис. 11.

ГОЛАНДРИЧЕСКИЙ, ИЛИ СЦЕПЛЕННЫЙ С ХРОМОСОМОЙ Y ТИП НАСЛЕДОВАНИЯ

Особенностями наследования патологии с Y-сцепленным типом являются: передача признака от отца всем сыновьям и только сыновьям; дочери никогда не наследуют признак от отца (т.к. у них нет Y-хромосомы); «вертикальный» характер наследования признака; 100% вероятность наследования для лиц мужского пола; гены, ответственные за развитие патологического признака, локализованы в хромосоме Y.

Примеры признаков, передающихся по Y-сцепленному типу наследования: гипертрихоз ушных раковин, избыточный рост волос на средних фалангах пальцев кистей, азооспермия. Родословная с Y-сцепленным типом наследования избыточного оволосения ушных раковин в четырех поколениях представлена на рис. 12.

МИТОХОНДРИАЛЬНОЕ НАСЛЕДОВАНИЕ

Важными особенностями митохондриального типа наследования патологии являются: наличие патологии у всех детей больной матери; рождение здоровых детей у больного отца и здоровой матери. Эти особенности объясняются тем, что митохондрии наследуются только от матери. Доля отцовского митохондриального генома в зиготе составляет ДНК от 0 до 4 митохондрий, а материнского генома — ДНК примерно от 2500 митохондрий. К тому же после оплодотворения репликация отцовской ДНК блокируется.

В настоящее время геном митохондрий секвенирован. Он содержит 16 569 пар оснований и кодирует две рибосомные РНК (12S и 16S), 22 транспортных РНК и 13 полипептидов — субъединиц ферментативных комплексов окислительного фосфорилирования. Другие 66 субъединиц дыхательной цепи кодируются в ядре.

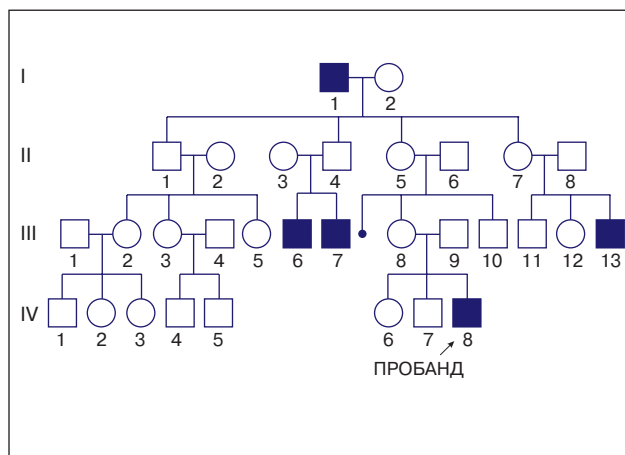
Примеры болезней с митохондриальным типом наследования (митохондриальные болезни): атрофия зрительного нерва Лебера, синдромы Лея (митохондриальная миоэнцефалопатия), MERRF (миоклоническая эпилепсия), кардиомиопатия дилатационная семейная. Родословная пациента с митохондриальным типом наследования патологии (атрофия зрительного нерва Лебера) в четырех поколениях представлена на рис. 13.

ПРИМЕРЫ МОНОГЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ, НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ВСТРЕЧАЮЩИХСЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Фенилкетонурия

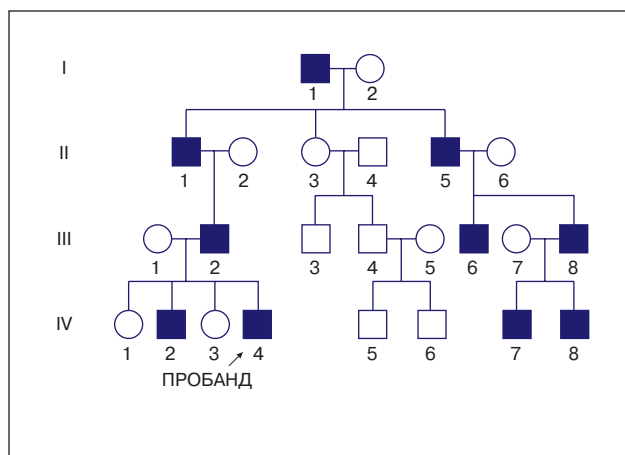
Все формы фенилкетонурии являются результатом недостаточности ряда ферментов. Их гены транскрибируются в гепатоцитах и наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Наиболее частая форма фенилкетонурии возникает при мутациях гена фенилаланин-4-монооксигеназы (фенилаланин-4-гидроксилаза, фенилаланиназа). Самый распространенный тип мутаций — однонуклеотидные замены (миссенс-, нонсенс-мутации и мутации в сайтах сплайсинга).

Рис. 11. Родословная с рецессивным X-сцепленным типом наследования болезни



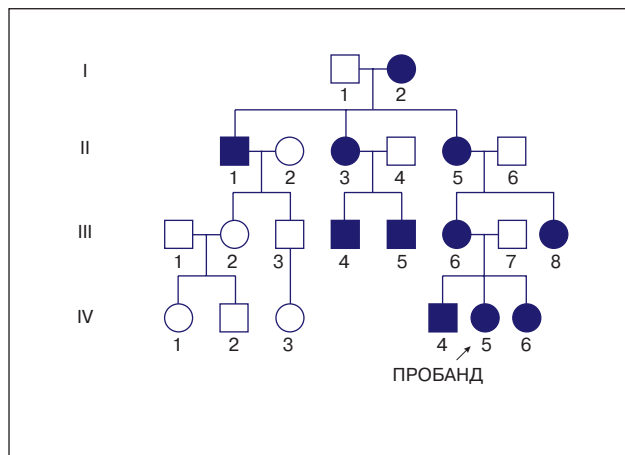
Примечание. Круг — пол женский; квадрат — пол мужской; темный круг и/или квадрат — больной.

Рис. 12. Родословная с Y-сцепленным (голандрическим) типом наследования болезни



Примечание. Круг — пол женский; квадрат — пол мужской; темный круг и/или квадрат — больной.

Рис. 13. Родословная с митохондриальным типом наследования болезни



Примечание. Круг — пол женский; квадрат — пол мужской; темный круг и/или квадрат — больной.

Ведущее патогенетическое звено фенилкетонурии — гиперфенилаланинемия с накоплением в тканях токсических продуктов метаболизма (фенилпировиноградной, фенилуксусной, фенилмолочной и других кетокислот). Это ведет к поражению ЦНС, нарушению функции печени, обмена белков, липо- и гликопротеинов, метаболизма гормонов.

Проявляется фенилкетонурия повышенной возбудимостью и гипертонусом мышц, гиперрефлексией и судорогами, признаками аллергического дерматита, гипопигментацией кожи, волос, радужки; «мышинным» запахом мочи и пота, задержкой психомоторного развития. У нелеченых детей формируется микроцефалия и умственная отсталость. С этим связано другое название болезни — фенилпироватная олигофрения.

Лечение фенилкетонурии проводится с помощью диетотерапии (исключение или снижение содержания в пище фенилаланина). Диету необходимо соблюдать с момента установления диагноза (первые сут после рождения) и контролировать содержание фенилаланина в крови не менее 8–10 лет.

Синдром Марфана

Частота синдрома Марфана находится в диапазоне 1:10 000–15 000. Наследуется синдром по аутосомно-доминантному типу. Причина синдрома — мутация гена фибриллина (FBN1). Идентифицировано около 70 мутаций этого гена (преимущественно миссенс типа). Мутации различных экзонов гена FBN1 вызывают разные изменения фенотипа — от умеренно выраженных (субклинических) до тяжелых.

Проявляется синдром Марфана генерализованным поражением соединительной ткани (поскольку фибриллин широко представлен в матриксе соединительной ткани кожи, легких, сосудов, почек, мышц, хрящей, сухожилий, связок); поражением скелета, высоким ростом, диспропорционально длинными конечностями, арахнодактилией, поражениями сердечно-сосудистой системы, расщепляющимися аневризмами аорты, пролапсом митрального клапана, поражением глаз: вывихами или подвывихами хрусталика, дрожанием радужки.

Гемоглобинопатия S

Гемоглобинопатия S (аутосомно-рецессивное наследование) распространена в странах так называемого малярийного пояса Земли. Это объясняется тем, что гетерозиготы по HbS резистентны к тропической малярии. В частности, носители HbS распространены в Закавказье и Средней Азии, в России максимальная частота гетерозиготных носителей HbS отмечена в Дагестане.

Причиной HbS является замещение одного основания в 6-м триplete (миссенс-мутация) одной из цепей глобина. Это приводит к замене глутаминовой кислоты на валин. Такой Hb имеет крайне низкую растворимость. Внутриклеточно из HbS образуются кристаллические тактоиды. Они и придают эритроцитам форму серпа. Отсюда название болезни — «серповидно-клеточная анемия».

Гетерозиготные носители HbS в обычных условиях здоровы, но при пониженном pO_2 (кессонные работы, условия высокогорья и т.д.) или при гипоксемии (ВПР сердца, дыхательная недостаточность, длительный наркоз и т.п.) развивается гемолитическая анемия.

Гомозиготы страдают тяжелой гемолитической анемией с 4–6-месячного возраста. В результате тромбо-

за капилляров или венул серповидными эритроцитами развиваются трофические язвы (часто на голени), боли в животе, поражение сердца, глаз. Характерны поражения костно-суставной системы, гепатоспленомегалия.

Муковисцидоз

Муковисцидоз — множественное поражение экзокринных желез, сопровождающееся накоплением и выделением ими вязких секретов. Среди новорожденных частота муковисцидоза составляет 1:1500–1:2000. Кистозный фиброз является одной из самых распространенных моногенных болезней в Европе. Наследуется муковисцидоз по аутосомно-рецессивному типу. Известно более 130 мутантных аллелей; наиболее частая мутация — $\Delta F508$. Она приводит к отсутствию фенилаланина в 508-м положении трансмембранного регуляторного белка. В зависимости от типа мутаций и их локализации функция гена может быть полностью или частично нарушена. При этом расстраивается регуляция переноса Cl^- через мембраны эпителиальных клеток (транспорт Cl^- тормозится, а Na^+ усиливается).

Болезнь характеризуется закрытием протоков желез вязким секретом, который образуется в связи с повышенной резорбцией Na^+ клетками протоков экзокринных желез. Нередко в протоках образуются кисты и развивается воспаление. У новорожденных нередко выявляется непроходимость кишечника (меконияльный илеус). У детей наиболее часто развивается легочная или легочно-кишечная форма заболевания. Она проявляется повторными бронхитами, пневмониями, эмфиземой легких, а также нарушениями полостного и пристеночного пищеварения, вплоть до развития синдрома мальабсорбции (синдром нарушенного всасывания). При длительном течении развиваются дыхательная недостаточность, цирроз печени, портальная гипертензия, нередко приводящие к смерти.

Хромосомные болезни

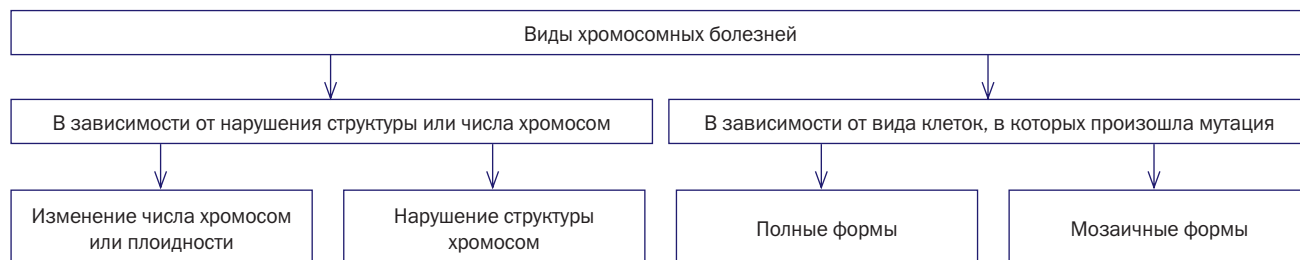
Хромосомные болезни выявляются у новорожденных с частотой 6:1000.

Инициальное звено патогенеза — геномная или хромосомная мутация. Хромосомный дисбаланс приводит к остановке либо нарушению эмбрионального развития, в т.ч. ранних этапов органогенеза. В результате формируются множественные ВПР. Тяжесть нарушений обычно коррелирует со степенью хромосомного дисбаланса: чем больше хромосомного материала вовлечено в абберацию, тем раньше проявляется хромосомный дисбаланс в онтогенезе, тем значительнее нарушения физического и психического развития индивида. Как правило, потеря хромосомы или ее части приводит к более тяжелым клиническим последствиям, чем присоединение хромосомы или ее части.

Хромосомные болезни классифицируют (рис. 14) по критериям изменения структуры и числа хромосом, а также в зависимости от типа клеток (половые или соматические). Большинство геномных мутаций (полиплоидии, трисомии по крупным хромосомам, моносомии по аутосомам) летальны. Насчитывают сотни болезней, вызванных нарушением структуры хромосом в результате делеции, дупликации, инверсии или транслокации их отдельных участков. Их клиническая картина и тяжесть определяются характером перестройки, величиной вовлеченных фрагментов и их функциональной значимостью.

Мутации в гаметах приводят к развитию так называемых полных форм хромосомных болезней, когда изменения кариотипа выявляются во всех клетках организма.

Рис. 14. Виды хромосомных болезней



Мутации в соматических клетках на ранних этапах эмбриогенеза приводят к развитию мозаицизма — часть клеток организма имеет нормальный кариотип, другая часть — аномальный. Это вызывает так называемые мозаичные формы хромосомных болезней. Варианты мозаичных организмов могут быть самыми разнообразными: не только из двух, но из трех и более клонов клеток с разными их количественными соотношениями. Фенотипические отклонения от нормы зависят от доли клеток различных типов, т. е. от стадии развития, на которой произошла мутация. Для хромосомных болезней характерно нарушение репродуктивной функции.

Трисомии

Синдром Патау, трисомия 13 выявляется с частотой 1:6000. Летальность высокая: более 96% больных погибают до 1–1,5 лет. Проявляется заболевание снижением массы тела, микроцефалией, недоразвитием мозга, аномалиями лица (запавшая переносица, расщелина верхней губы и неба), полидактилией, ВПР внутренних органов (поджелудочной железы, селезенки, сердца).

Синдром Эдвардса, трисомия 18 выявляется у 1 из 7000 новорожденных. Около 2/3 детей с синдромом Эдвардса умирают в первые 6 мес жизни. Проявляется синдром сниженной массой тела, аномалиями лицевого и мозгового черепа (долихоцефалией, деформациями ушных раковин, гипоплазией нижней челюсти, микростомией), короткой грудиной, узкими межреберными промежутками, короткой и широкой грудной клеткой, ВПР сердца и др. внутренних органов, нарушениями психомоторного развития.

Синдром Дауна, трисомия 21 наблюдается с частотой 1:750 новорожденных и цитогенетически характеризуется простой трисомией (96% всех случаев болезни), транслокацией акроцентрических хромосом (3%), мозаицизмом (1%), а также малой продолжительностью жизни (35 лет). Проявляется заболевание аномалиями лицевого и мозгового черепа (уплощенный затылок; запавшая спинка носа; косой «монголоидный» разрез глаз; толстые губы; утолщенный язык с глубокими бороздами; маленькие, низко расположенные уши; высокое небо), гипотонией мышц, аномалиями развития внутренних органов (сердца, почек, кишечника), короткими пальцами; аномалиями дерматоглифики (поперечная ладонная складка), умственной отсталостью разной степени (от минимальной дебильности до тяжелой идиотии).

Моносомии

Частичные моносомии характеризуются делецией части какой-либо хромосомы и встречаются редко (примерно 1:50 000–1:100 000 родившихся детей). Пример: синдром кошачьего крика (5p–), развивающийся в результате делеции части короткого плеча хромосомы 5. Проявления: плач новорожденного, похожий на мяуканье кошки (причиной являются аномалии гортани в виде ее сужения, отека слизистой оболочки и уменьшения величины надгортанника), черепнолицевые аномалии (микроцефалия, антимонголоидный разрез глаз, гипертелоризм, круглое лицо у новорожденных, узкое, вытянутое — у взрослых), отставание в умственном и физическом развитии у детей, идиотия у взрослых (у 1% IQ менее 20), нарушения структуры ребер и позвонков.

REFERENCES

1. Litvitskii P.F. *Patofiziologiya*. [Morbidity Physiology]. Moscow, GEOTAR-Media, 2012. pp. 59–91.
2. Gould B. *Pathophysiology for the Health Profession*. 3th Ed. Elsevier. 2006. P. 160–177.

3. Copstead L.E., Banasik J., *Pathophysiology*. 4th Ed. Elsevier. 2010. P. 85–127.
4. McCance K., Huenter S. *Pathophysiology. The Biologic Basis for Disease in Adults and Children*. 5th Ed. Elsevier. 2006. P. 123–174.