



Хромосомные заболевания человека, связанные с аномальным количеством хромосом.

10.2.4.6 описывать хромосомные заболевания
человека, связанные с аномалиями числа
хромосом (аутосомные и половые)

Словарь

- **Хромосомные болезни** – наследственные заболевания, обусловленные изменением числа или структуры хромосом. Частота Хромосомных болезней среди новорождённых детей около 1%. Многие изменения хромосом несовместимы с жизнью и являются частой причиной спонтанных абортов и мертворождений. При спонтанных абортах обнаружено около 20% эмбрионов с аномальными кариотипами (хромосомными наборами). Изменение числа хромосом происходит в результате нерасхождения их в мейозе или при делении клеток на ранней стадии развития оплодотворённого яйца. Нерасхождению хромосом при первых делениях оплодотворённого яйца способствует, например, высокий возраст матери. Хромосомные aberrации обуславливаются физическими (ионизирующее излучение) и химическими (например, лекарственные препараты с мутагенным эффектом) факторами; вирусами (краснухи, вирусного гепатита, ветряной оспы и др.), антителами и различными расстройствами метаболизма. Хромосомные болезни могут быть связаны с избытком генетического материала (полисемия - наличие одной или нескольких добавочных хромосом; полиплоидия; дупликация); с утратой части генетического материала (нуллисомия, моносомия, делеция); с хромосомными перестройками (транслокация; различные перестановки участков хромосом). Различают также группы X. б., обусловленных изменениями половых и неполовых хромосом.
- **Трисомия** (от греч. tri-, в сложных словах - три и soma - тело) – наличие в хромосомном наборе диплоидного организма одной или нескольких лишних хромосом, не гомологичных друг другу. Организмы (или клетки), у которых одна, две или большее число хромосом представлены тремя гомологами, называются простыми, двойными и т. д. трисомиками. Т. - результат нерасхождения хромосом при делении клетки. Т. по отдельным хромосомам приводит к тяжёлым заболеваниям.

- **Моносомия** - отсутствие в хромосомном наборе диплоидного организма одной хромосомы. Клетку или организм, у которых та или иная гомологичная хромосома представлена в единственном числе, называют моносомиком. Моносомия - результат нарушений при расхождении гомологичных хромосом, что чаще происходит в половых клетках (при мейозе), но возможно и в клетках тела - соматических (при митозе). Например, больные синдромом Шерешевского-Тернера - моносомики по половой X-хромосоме.
- **Делеция** (от лат. deletio - уничтожение) – потеря участка хромосомы. Делеция может быть следствием разрыва хромосомы или результатом неравного кроссинговера. Делеции подразделяются на интерстициальные (потеря внутреннего участка) и терминальные (потеря концевой участка).
- **Нуллисомия** (от лат. nullus - никакой, несуществующий и греч. sōma - тело) – тип геномной мутации, заключающийся в отсутствии в клетках организма какой-либо пары хромосом, в норме присущей данному виду. Организмы с нуллисомией называются нуллисомиками. Нуллисомия, в особенности у высших животных, обычно ведёт к гибели организма.
- **Транслокация** – в генетике тип хромосомной перестройки (мутации), заключающейся в обмене участками хромосом; часто приводит к снижению плодовитости животных и растений.
- **Полиплоидия** - наследственное изменение, связанное с кратным увеличением основного числа хромосом в клетках организма. Полиплоидия широко распространена у растений. Обычно у полиплоидных растений более крупные размеры, повышенное содержание ряда веществ, лучшая устойчивость к неблагоприятным условиям внешней среды и т.п. Различают два типа полиплоидов: аутополиплоиды и аллополиплоиды.
- **Дупликация** - разновидность хромосомных перестроек, при которых какой-либо участок хромосомы в гаплоидном наборе оказывается представленным два раза. Гетерозиготные по дупликации особи несут две дозы дублированных генов, гомозиготные - четыре. Различают внутривнутрихромосомную и межхромосомную дупликацию

Типы наследственности

- **1. Аутосомно-доминантный тип наследования:**
 - а. При достаточном числе потомков признак обнаруживается в каждом поколении
 - б. Редкий признак наследуется примерно половиной детей
 - в. Потомки мужского и женского пола наследуют этот признак одинаково
 - г. Оба родителя в равной мере передают этот признак детям
- **2. Аутосомно-рецессивный тип наследования:**
 - а. Признак может передаваться через поколение даже при достаточном числе потомков
 - б. Признак может проявиться у детей в отсутствие его у родителей. Обнаруживается тогда в 25% случаев у детей
 - в. Признак наследуется всеми детьми, если оба родителя больны
 - г. Признак в 50% развивается у детей, если один из родителей болен
 - д. Потомки мужского и женского пола наследуют этот признак одинаково
- **3. Наследование, сцепленное с X хромосомой, если ген, контролирующий проявления признака, - рецессивный:**
 - а. Мужчины наследуют чаще, чем женщины
 - б. Наследуют такой признак девочки только от отца
 - в. В браках, где оба супруга здоровы, могут родиться дети, имеющие его, при этом он наследуется 50% сыновей и 100% здоровых дочерей
 - г. Прослеживается чередование больных мужчин в поколениях: где их больше, где - меньше
- **4. Наследование, сцепленное с X хромосомой, если ген, контролирующий проявления признака, - доминантный:**
 - а. Мужчины наследуют реже, чем женщины
 - б. Если признак только у супруги, то наследуют его все дети (мать гомозиготная), или половина детей (мать гетерозиготная)
 - в. Если только у супруга, то наследуют все лица женского пола
- **5. Наследование, сцепленное с Y хромосомой:**
 - а. Страдают только сыновья, в каждом поколении проявляется, если отец болен.

Наследственные заболевания:

- Хромосомные болезни
- Болезни обмена веществ
- Нарушения иммунитета
- Болезни с преимущественным поражением эндокринной системы
- Болезни крови
- Нарушение функций почек
- Болезни нервной системы
- Поражения глаз
- Болезни пищеварительной системы

Хромосомные болезни:

- Синдром Патау
- Синдром Дауна
- Синдром Эдвардса
- Синдром Шерешевского-Тернера

- Синдром «кошачьего крика»
- Синдром Клайнфельтера
- Синдром дубль-У
- Трисомия X



Трисомия – 13 (синдром Патау)

-Аномалия была описана К.Патау в 1960 г.

-Кариотип 47 (13+)

-Частота рождения 1:1450

-Характерные признаки:

- Расщепление мягкого и твердого нёба;

- Незаращение губы;

- Недоразвитие или отсутствие глаз;

- Неправильно сформированные уши;

- Деформация кистей и стоп;

- Встречаются полидактилия и синдактилия;

- Многочисленные нарушения со стороны внутренних органов – сердца, почек, пищеварительной системы;

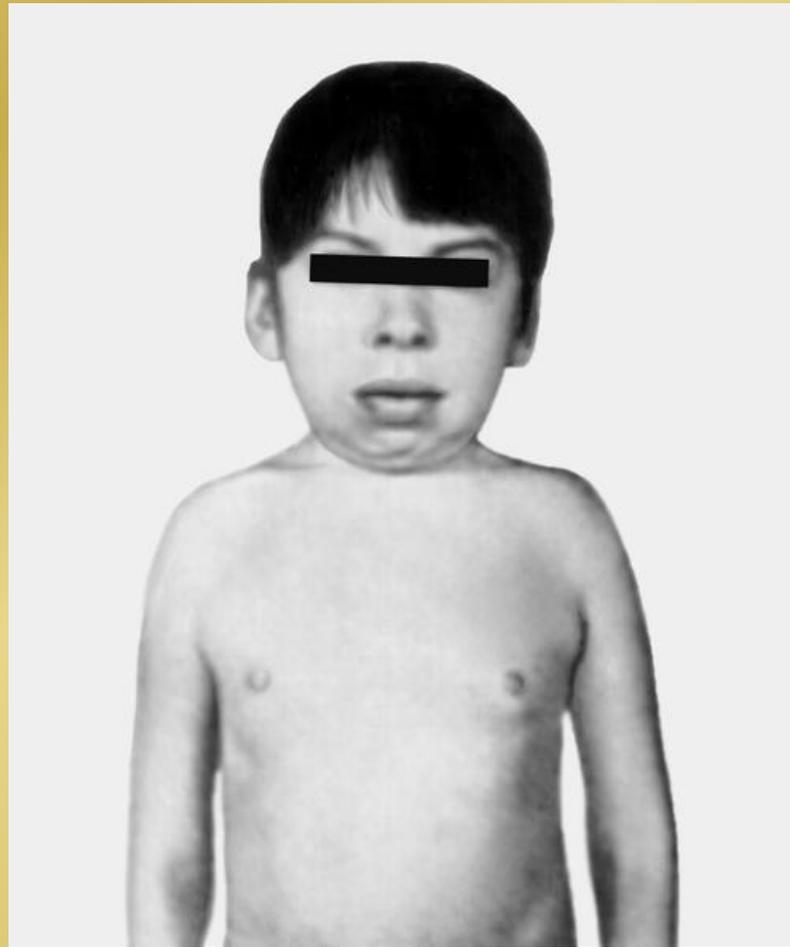
- Продолжительность жизни меньше года



Синдром Шершевского-Тернера

- Известно, что пол женщины и мужчины определяется наличием двух половых хромосом: у женщины - XX, у мужчины - XY хромосом. Половая мужская Y-хромосома наиболее чувствительна к влияниям окружающей среды, являясь «проводником экологической информации в геном». Воздействие рентгеновских и ультрафиолетовых лучей вызывают мутации и делеции (удаления) генов. По данным ряда исследователей у современных мужчин Y-хромосома значительно меньше X-хромосомы и похожа на маленькую букву “v”. Если X-хромосома содержит около 3000-4000 генов, то мужская половая Y-хромосома состоит всего из 26-33 генов (изначально она содержала более 1500 генов). Продолжающееся уменьшение Y-хромосомы, а затем и ее полное разрушение может привести к сильной модификации мужского пола и появлению сначала в большом количестве гомосексуалистов, бесплодных мужчин и мужчин с женским типом поведения, в связи с доминированием X-хромосомы, а затем недоразвитых женоподобных существ, которые не способны к родам, т.е. людей с одной X-хромосомой (XO). Дегенерация Y-хромосомы была выявлена у 5-15% бесплодных мужчин. Поэтому даже микроструктурные изменения в половых хромосомах могут привести к бесплодию. Люди с одной X-хромосомой уже есть: это люди с синдромом Шершевского-Тернера, который встречается как у мужчин, так и у женщин. У людей с этим синдромом верхняя часть туловища такая же, как у мужчин, нижняя – как у женщин. в настоящее время этот синдром встречается у 1 из 3000 мужчин. Также есть опасения, что из-за постепенного разрушения Y-хромосомы и нарушения сперматогенеза, резко снизится процент рождения мальчиков. А в конечном счете мальчики и вовсе перестанут рождаться.
- Изменения в половых хромосомах наблюдается и у женщин. Неблагоприятные антропогенные факторы могут привести к быстрому разрушению, а потом и исчезновению одной из X-хромосом и к появлению сначала в большом количестве лесбиянок, бесплодных и мужеподобных женщин как результат разрушения генов в X-хромосоме, а затем все тех же недоразвитых женщин, т.е. людей с одной X-хромосомой (синдром Шершевского-Тернера: XO). Процесс разрушения генов в половых хромосомах у женщин идет медленнее, чем у мужчин. количество мутаций генов у женских особей как человека, так и животных происходит в 4-6 раз меньше, чем у мужских. Одна из причин более медленной дегенерации, возможно, связана с наличием двух X-хромосом, которые дублируют друг друга. У мужчин любые изменения в Y-хромосоме проявляются в следующем поколении мальчиков.

Синдром Шерешевского-Тернера



Синдром Патау

(синдром 13-трисомии)

- Встречается примерно в одном случае на 25 тыс. живорожденных детей. Риск увеличивается пропорционально возрасту беременной женщины. В 75% случаев синдром Патау возникает, когда плод получает три 13-е хромосомы вместо двух. Около 20% случаев связаны с транслокацией избыточной хромосомы. Унаследованная транслокация увеличивает вероятность повторения синдрома в следующем поколении. Хромосомы обоих родителей необходимо исследовать, чтобы установить, является ли транслокация унаследованной.
- СИМПТОМЫ. Дети с синдромом Патау имеют сходные физические особенности: маленькая голова, покатый профиль, маленькие глаза, поражения кожи или лысины на голове, ненормальные уши, расщепленные верхняя губа и нёбо, лишние пальцы на руках или ногах (полидактилия). Многие дети с синдромом Патау имеют врожденные пороки сердца и мочеполовой системы.
- Большинство детей умирает в течение первого года жизни, некоторые доживают до двух лет. Выжившие отстают в умственном и физическом развитии и часто страдают эпилептическими расстройствами.
- ЛЕЧЕНИЕ. Исправить хромосомные нарушения невозможно. Комплексная работа группы различных специалистов заключается в постоянном контроле за состоянием здоровья больного и поддержке семьи.

Синдром Патау



Синдром Эдвардса

(синдром 18-трисомии)

- Встречается в одном случае на 6600 живорожденных, почти 80% пораженных — девочки. Риск его появления увеличивается пропорционально возрасту беременной женщины. В 95% случаев синдром Эдвардса появляется, если вместо двух 18-х хромосом ребенком унаследовано три. В остальных 5% случаев синдром Эдвардса вызван транслокацией, в которой избыточная 18-я хромосома присоединяется к другой хромосоме. В случае унаследованной транслокации риск повторения синдрома Эдвардса в следующем поколении достаточно велик. Для того чтобы определить, является ли транслокация унаследованной, необходимо исследовать хромосомы обоих родителей.
- **СИМПТОМЫ.** Дети с синдромом Эдвардса обычно рождаются переносными, но с значительным отставанием в развитии и маленькими относительно возраста плода. Физические проявления синдрома Эдвардса включают удлиненную голову со значительным выпячиванием черепа у основания, маленькие широко расставленные глаза, маленькие рот и подбородок, низко расположенные и деформированные уши, короткую грудину. Наиболее характерная черта — сжатый кулак с указательным пальцем, перекрывающим другие пальцы; большой палец часто недоразвит или отсутствует, ногти на руках и ногах также бывают недоразвитыми. При синдроме Эдвардса нередко встречаются пороки сердца и почек, легких и диафрагмы, а также грыжи.
- Обычна сильная умственная отсталость. Значительное число детей живет не более нескольких месяцев, а большинство — не больше года. Немногие доживают до подросткового возраста.
- **ЛЕЧЕНИЕ.** Способы исправить хромосомные нарушения нет. Работа группы различных специалистов направлена на то, чтобы обеспечить постоянный контроль за состоянием здоровья ребенка и поддержку семьи.

Синдром Эдвардса



Синдром Дауна

(синдром 21-трисомии)

- Встречается в одном случае на 7—10 тыс. живорожденных детей обоих полов во всем мире. Вероятность его появления увеличивается в зависимости от возраста беременной-женщины, а иногда и отца. Синдром Дауна — наиболее распространенное генетическое заболевание, вызывающее умственную отсталость. При синдроме Дауна плод наследует три 21-е хромосомы вместо двух. Это называется трисомией-21. 95% всех людей с синдромом Дауна имеют классическую трисомию, т. е. каждая клетка тела содержит три 21-е хромосомы. Примерно 4% всех людей с синдромом Дауна имеют транслокации. Это означает, что избыточная 21-я хромосома присоединена к какой-либо другой хромосоме. Некоторые люди с синдромом Дауна имеют мозаичный набор хромосом, т. е. часть клеток содержат нормальное число хромосом — 46, а другие — 47. Если транслоцированная хромосома или комбинация хромосом унаследована от одного из родителей, вероятность повторного появления транслокации в следующем поколении колеблется от 3 до 15%. Для определения унаследованной транслокации необходимо исследовать хромосомы обоих родителей. Вероятность повторения классической трисомии составляет 1—2%.
- **СИМПТОМЫ:** Плоское лицо, монголоидный разрез глаз, открытый рот, короткий нос, плоская переносица, косоглазие, пигментные пятна по краю радужки; увеличение поперечного размера головы при относительном уменьшении продольного размера; плоский затылок; деформированные низко посаженные уши; аркообразное небо, зубные аномалии, бороздчатый язык; короткая широкая шея, кожная складка на шее у новорожденных; короткие конечности, повышенная подвижность суставов; деформация грудной клетки (килевидная или воронкообразная; мышечная слабость; врожденные пороки сердца; поперечная ладонная складка; умственная отсталость.
- Умственная отсталость может быть выражена в разной степени. Поведение и психическое развитие также варьируют. Люди с синдромом Дауна склонны к болезням органов слуха и дыхательных путей. Кроме того, у них в 20 раз чаще, чем обычно, развивается лейкемия.
- **ЛЕЧЕНИЕ.** Хромосомные нарушения устранить невозможно. Наблюдение группы специалистов, хирургическое вмешательство с целью исправить врожденные пороки и антибиотики с целью лечения инфекционных заболеваний могут существенно продлить жизнь людей с синдромом Дауна. Раннее вмешательство и постоянная забота о здоровье, а также специальное воспитание очень важны, чтобы помочь больным людям наиболее полно развить свои способности.

Синдром Дауна



Напротив, доля наследственности в возникновении косолапости очень невелика.

Таким образом, признаки, отличающиеся высоким уровнем конкордантности, в значительной или преобладающей степени детерминируются генетическими факторами и мало подвержены влиянию условий среды. Признаки, характеризующиеся высокой дискордантностью, напротив, в основном определяются влиянием среды.

Не следует думать, что монозиготные близнецы всегда должны быть абсолютно подобны друг другу по качественным признакам. Причины отличий могут быть мутации соматических клеток и вариации в экспрессии генов на всех этапах развития, включая самые ранние. В качестве примера можно привести монозиготных сестер с разным кариотипом, одна из которых была гемофилией, а другая — носительницей гена.

§ 52. Лечение некоторых наследственных болезней

Генетическая характеристика человека — Ресус-фактор — резус-фактор — это родственный генетическое конституция.

медицина. Интерес, проявляемый учеными всего мира к наследственности человека, не случаен. В последние десятилетия человечество тесно соприкасается с чуждыми для него химическими веществами. Число таких веществ, применяемых в быту, сельском хозяйстве, пищевой, фармакологической,

лии без проявления признаков болезни. Дискордантность между сестрами возникла, вероятно, в связи с тем, что на ранней стадии развития инактивация Х-хромосомы у них протекала по-разному.

Использование нового метода подтверждает вывод, что любой организм имеет свой генетический код.

определить среду в формирующейся среде?

ведутся наблюдения близнецовыми близнецами между странами? трудности в применении метода в генетике человека? примеры признаков или определенных близнецовым методом?

Что такое конкордантность? Когда используется этот показатель в генетике человека?

А теперь немного о мало известных хромосомных заболеваниях человека...

косметической промышленности и в других областях деятельности людей, в настоящее время огромно. Среди этих веществ есть и такие, которые вызывают мутации.

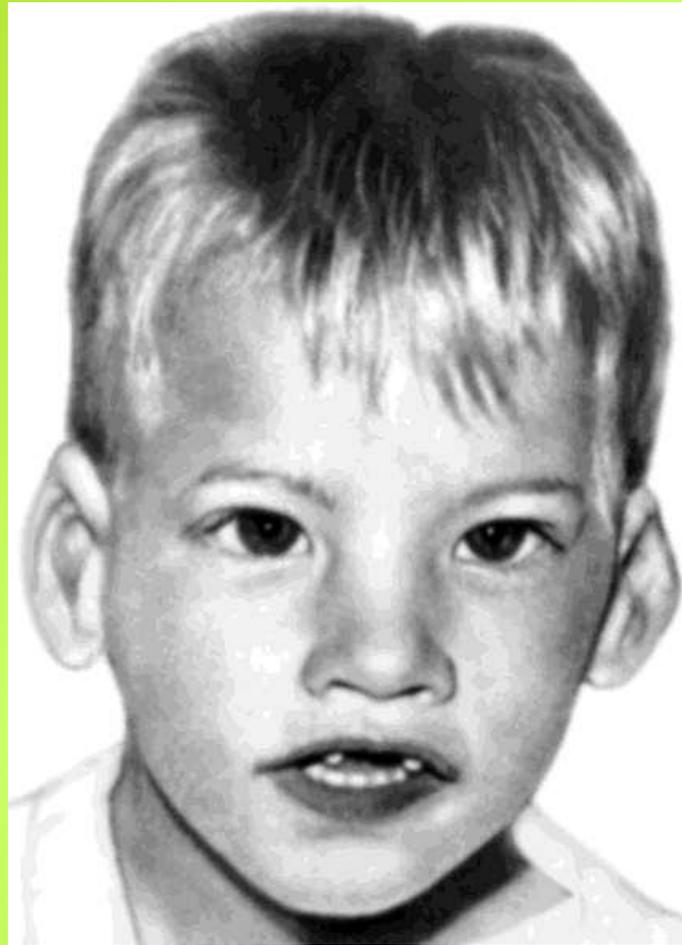
Благодаря развитию медицины человек научился бороться с очень многими заболеваниями. Он успешно защищает себя от большинства очень опасных инфекционных заболеваний: оспы, чумы, холеры, малярии и др.

Характеристика мутационного процесса у человека. Частота хромосомных мутаций у человека велика и является причиной нарушений (до 40%) у новорожденных. Кроме упоминавшихся хромосомных болезней

Синдром «кошачьего крика»

- Синдром кошачьего крика (5p-) обусловлен делецией короткого плеча 5-й хромосомы. Популяционная частота синдрома -примерно 1:45 000.
- Для данного синдрома наиболее характерны специфический плач, напоминающий кошачье мяуканье, лунообразное лицо, мышечная гипотония, умственное и физическое недоразвитие, микроцефалия, низко расположенные, иногда деформированные ушные раковины, эпикант, антимоноголоидный разрез глазных щелей, косоглазие. Иногда наблюдаются атрофия зрительного нерва и очаги депигментации сетчатки. Как правило, выявляются пороки сердца. Наиболее постоянный признак синдрома - "кошачий крик" - обусловлен изменениями гортани: сужением, мягкостью хрящей, отечностью или необычной складчатостью слизистой оболочки, уменьшением надгортанника. Изменения других органов и систем неспецифичны.
- **Продолжительность жизни у больных с этим синдромом значительно снижена, только около 14% из них переживают возраст 10 лет.**

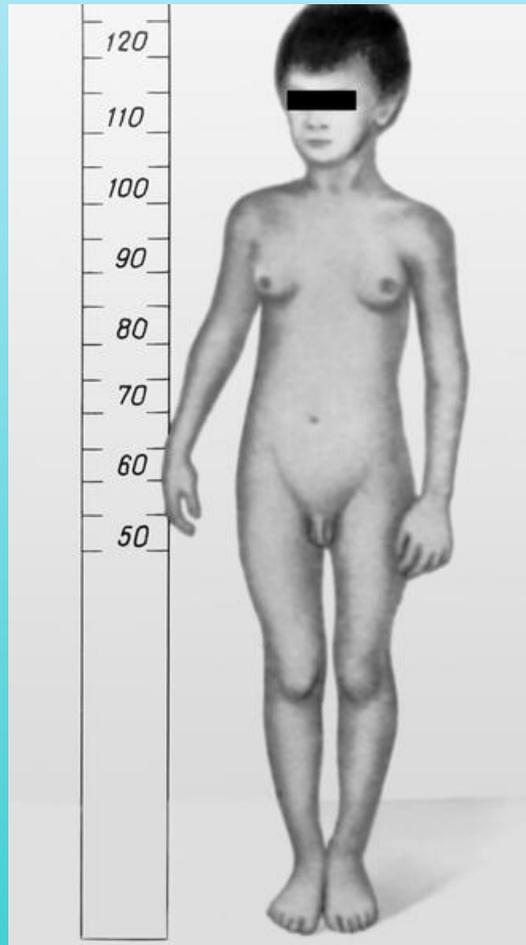
Синдром «кошачьего крика»



Синдром Клайнфельтера

- Синдром Клайнфельтера включает случаи полисомии по половым хромосомам, при которых имеется не менее двух X-хромосом и не менее одной Y-хромосомы. Наиболее часто встречающийся и типичный по клинической картине синдром – это синдром Клайнфельтера с набором 47,XXY. Этот синдром встречается с частотой 1:500 – 1:750 новорождённых мальчиков. Варианты полисомии с большим числом X- и Y-хромосом встречаются редко. Клинически они также относятся к синдрому Клайнфельтера. Присутствие Y-хромосомы определяет формирование мужского пола. До периода полового созревания мальчики развиваются почти нормально, лишь с небольшим отставанием в психическом развитии. Генетический дисбаланс в связи с добавочной X-хромосомой клинически проявляется в период полового созревания в виде недоразвития яичек и вторичных мужских половых признаков. Семенные каналцы часто атрофируются, а сперматозоиды не вырабатываются, что является причиной стерильности. У мужчин с синдромом Клайнфельтера регистрируется повышенный уровень характерного для женщин фолликулостимулирующего гормона, который выделяется с мочой; молочные железы увеличены, однако к лактации они не способны, так как состоят из плотной соединительной ткани. В процессе возмужания у больных с этим синдромом складывается евнухоидный тип строения тела: узкие плечи и грудная клетка, широкий таз, слабо развитые мускулатура и волосяной покров на лобке, подмышками, слабое оволосение лица. Больные обычно имеют высокий рост. Люди с синдромом Клайнфельтера обычно безынициативны и редко способны к творческой деятельности. Они легко поддаются внушению и эмоционально неустойчивы. Интеллект нередко при этом не страдает, хотя в некоторых случаях отмечается задержка умственного развития, порой приводящая к дебилности. Почти всегда умственная отсталость выявляется у больных с хромосомным набором XXXY или даже с XXXXY. Внешне таких людей можно четко идентифицировать как мужчин, однако они стерильны и обладают внешностью евнухов. Несколько сгладить проявление синдрома Клайнфельтера можно с помощью инъекций аналога мужского полового гормона метилтестостерона, которые врачи рекомендуют начинать делать в возрасте 10 – 11 лет. Поэтому очень важно вовремя идентифицировать таких больных, что можно сделать в результате анализа их клеток.

Синдром Клайнфельтера



Синдром дубль-Y

- Синдром ХУУ характеризуется кариотипом 47, ХУУ. Он впервые описан в 1960 г. Частота синдрома по среднестатистическим данным составляет среди новорожденных около 1:1000. Иногда приводятся значительно более высокие данные — 1:250.
- Наиболее частым признаком является высокий рост, который у взрослых больных составляет в среднем 186 см. Однако этот признак не является абсолютным, так как в литературе имеются описания мужчин с кариотипом 47, ХУУ среднего роста. У части больных отмечаются нерезко выраженные евнухоидные черты телосложения и диспластические признаки: неправильное строение зубов, увеличение нижней челюсти, аномальный прикус, девиация коленных и локтевых суставов, радиоульнарный синостоз. У некоторых больных обнаруживается повышение уровня андрогенов и лютеинизирующего гормона. Половая функция не нарушена. Наличие добавочной Y-хромосомы может и не сопровождаться клинической патологией, но, несомненно, оно коррелирует как с интеллектуальным недоразвитием, так и с эмоционально-волевыми нарушениями.
- При цитогенетическом исследовании с помощью люминесцентной микроскопии в буккальных мазках обнаруживается Y-хроматин. При анализе кариотипа выявляется дополнительная Y-хромосома.

Трисомия X

- Частота трисомии-X составляет среди новорожденных девочек и женщин 1:1000, среди умственно отсталых — 0,59 %. Большинство девочек и женщин с трисомией-X выявлены среди больных психиатрических больниц.
- Трисомию-X иногда называют синдромом трипло-X, однако это не является обоснованным: трисомия-X не обуславливает четкого постоянного симптомокомплекса.
- Клинические проявления весьма полиморфны, а у части пациентов с трисомией-X вообще не обнаруживается каких-либо отклонений в физическом и психическом развитии. Вместе с тем одним из частых проявлений трисомии-X является неглубокая умственная отсталость, которая отмечается у 75 % больных. Особое внимание привлекает частота заболевания шизофренией. У многих больных с трисомией-X наблюдаются задержка физического развития, негрубые диспластические признаки: эпикант, высокое твердое небо, клинодактилия мизинцев. Реже встречаются больные высокого роста. У некоторых пациентов отмечается бесплодие, обусловленное недоразвитием фолликулов.
- Диагноз ставят только при цитогенетическом исследовании: выявляют 47 хромосом и двойной половой хроматин. Описано также много случаев так называемой полисомии-X: тетрасомия (XXXX) и пентасомия (XXXXX) с соответствующим увеличением количества телец полового хроматина. В этих случаях степень психического недоразвития выражена грубее и коррелирует с количеством дополнительных X-хромосом.