

***Биохимические методы  
диагностики  
наследственных  
заболеваний***



# БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

- Электрофорез белков
- Хроматография
- Спектроскопия
- Жидкостная хроматография
- Масс-спектрометрия
- Магнитно-резонансная спектроскопия

- **Объекты** биохимической диагностики – моча, пот, плазма и сыворотка крови, форменные элементы крови, культуры клеток
- **Программы** биохимической диагностики – массовые и селективные
- **Массовые** просеивающие программы используются для диагностики ФКУ, адреногенитальноо синдрома, врожденного гипотиреоза, муковисцидоза, галактоземии
  - **Селективные** - для диагностики ФКУ, гемоглобинопатий, нарушений обмена аминокислот и органических кислот

# Принципы скрининга

- Заболевание должно представлять важную медицинскую проблему
- Должно существовать лечение заболевания
- Возможности диагностики и лечения заболевания должны быть доступны
- Заболевание должно иметь скрытый период
- Для заболевания должен существовать метод исследования
- Метод исследования должен быть приемлем для использования в популяции
- Экономические расходы на выявление случаев заболевания должны быть сбалансированы с общим объёмом расходов
- Скрининг должен осуществляться непрерывно, а не «раз и навсегда»

# Панель диагностических тестов

для неонатального скрининга врожденных аномалий развития методом иммунофлюоресцентного анализа сегодня включает наборы реагентов для количественного определения в образцах сухих пятен крови новорожденных

- тиротропина («ТТГ–неоскрин»),
- тироксина («Т4 –скрин»),
- иммунореактивного трипсина («ИРТ-неоскрин»),
- 17α –гидроксипрогестерона («17α –гидроксипрогестерон-неоскрин»),
- фенилаланина («ФКУ–неоскрин»),
- а также наборы реагентов для количественного определения в сыворотке крови маркеров врожденного гипотиреоза («ТТГ–ультра–ЛИФА», «свТ4 –ЛИФА»), которые используются для подтверждения диагноза врожденного гипотиреоза.

# Показания для применения биохимических методов диагностики

- **У новорожденных** - судороги, кома, рвота, гипотония, желтуха, специфический запах пота и мочи, остановка роста
- **У детей** – задержка умственного и физического развития, потеря приобретенных функций, специфическая для какого-либо НЗ клиническая картина
- **У взрослых** – для диагностики НЗ и гетерозиготных состояний (недостаточность альфа1-антитрипсина, Г-6-ФД)

# Дерматоглифический метод

- **Метод изучения рельефа кожи на пальцах, ладонях, подошвах. В отличие от других частей тела здесь имеются эпидермальные выступы – гребни, которые образуют сложные узоры.**
- **Указанные узоры являются индивидуальной характеристикой человека и не изменяются в течение его жизни.**
- **Закладка кожных узоров происходит на 10-19 неделях эмбрионального развития. Формирование рельефа и степень его выраженности зависит от характера ветвления нервных волокон.**

# Дерматоглифический рисунок

- тип папиллярного рисунка концевых фаланг (дуги, петли, завитки);
- число борозд папиллярного узора,
- расположение определенных точек на ладони, так называемых пальцевых и осевых трирадиусов.

Трирадиусом называют точку пересечения папиллярных линий Y-образной формы. Пальцевые трирадиусы располагаются у оснований второго — пятого пальцев, осевой трирадиус — у основания ладони между возвышением большого пальца и наружным краем ладони. В норме угол осевого трирадиуса, ограниченный прямыми линиями, соединяющими его с пальцевыми трирадиусами в основании второго и пятого пальцев, должен быть не более  $57^\circ$ .

# Дерматоглифический метод

- Черная типографская краска тонким слоем раскатывается валиком на стекле.
- Ладонная поверхность кисти прижимается к стеклу, а затем делается отпечаток на белой бумаге.
- Полученный отпечаток кожного рисунка больного и его родственников оценивается качественно и количественно.



- У людей с хромосомными болезнями наблюдаются специфические изменения рисунков пальцев и ладоней, а также характера основных сгибательных борозд на коже ладоней.
- Характерные изменения этих показателей наблюдаются при болезни Дауна, при синдромах Клайнфельтера, Шерешевского — Тернера, что позволяет использовать методы дерматоглифики в диагностике этих заболеваний.
- Специфические дерматоглифические изменения определяются при некоторых хромосомных абберациях, например при синдроме «кошачьего крика».
- Описаны специфические отклонения рисунка при шизофрении, миастении, лимфоидной лейкемии.

## Характерные линии при наследственных синдромах:

- Поперечная 4-х пальцевая борозда характерна почти для всех наследственных синдромов
- Ладонный угол между трирадиусами 2 и 5 пальцев до середины складки запястья д.б. равен 45 . Угол  $>60$  – болезнь Дауна, угол  $<40$  – с-м Клайнфельтера.

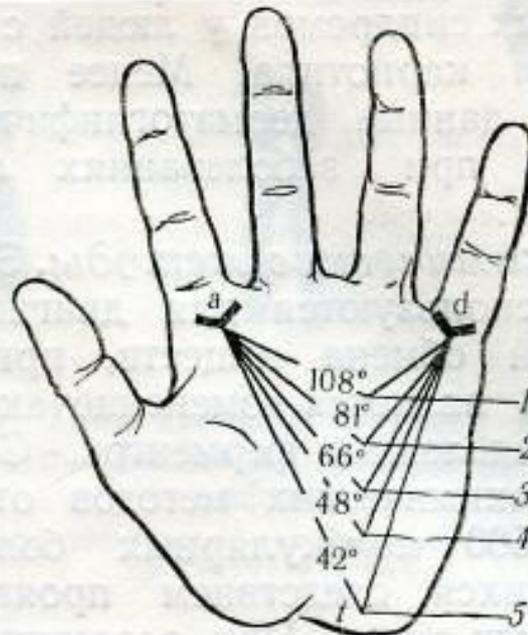


Рис. 5.6. Угол *atd* в норме и при хромосомных аномалиях:

1 — синдром Патау; 2 — синдром Дауна; 3 — синдром Шерешевского—Тернера; 4 — норма; 5 — синдром Клайнфельтера

*Популяционно-статистические  
методы*

# ПОПУЛЯЦИЯ

- Это группа особей определенного вида, которая в течение достаточно длительного времени населяет конкретный ареал, в той или иной степени случайно скрещивается в его пределах, не имеет внутри себя заметных изоляционных барьеров, отделена от соседних групп этого вида той или иной степенью давления разных форм изоляции. Тимофеев-Ресовский Н.В.

# ПОПУЛЯЦИОННАЯ ГЕНЕТИКА

изучает поведение генов в популяции: остаются ли частоты генов неизменными в чреде поколений или меняются и что является причиной постоянства или, напротив, изменения частот генов в популяциях.

**Методы**, используемые для установления частот генов и генотипов в популяции, демонстрирующие характер их изменения под влиянием окружающей среды и различных факторов популяционной динамики, носят название **популяционно-статистических**.

# С помощью популяционных методов можно:

- определить частоты генов, степень гетерозиготности и полиморфизма,
- установить, как меняются частоты генов под действием отбора,
- выявить влияние факторов популяционной динамики на частоты тех или иных генотипов и фенотипов,
- проанализировать влияние факторов внешней среды на экспрессию генов,
- определить степень межпопуляционного генетического разнообразия и вычислить генетическое расстояние между популяциями.

- **Наследственные заболевания распределены по различным регионам земного шара, среди разных рас и народностей неравномерно, а знания о распределении частот заболеваний и количестве гетерозигот в регионе способствуют правильной организации профилактических мероприятий.**
- **Если известна частота заболевания в популяции, и при допущении, что эта популяция находится в генетическом равновесии по данному признаку, для расчета частот генотипов и фенотипов наиболее широко применяется формула Харди-Вайнберга.**

# **ЗАКОН ХАРДИ-ВАЙНБЕРГА:**

**в большой свободно скрещивающейся популяции (панмиксной), в которой нет миграций и отбора, а частота мутаций постоянная, частоты генотипов остаются постоянными в чреде поколений (1908 г.)**

Частоты гамет у самцов	Частоты гамет у самок	
	$p(A)$	$q(a)$
$p(A)$	$p^2(AA)$	$pq(Aa)$
$q(a)$	$pq(Aa)$	$q^2(aa)$

## Закон Харди-Вайнберга:

*в идеальной популяции частоты генов и генотипов находятся в равновесии и не изменяются в ряду поколений (1908)*

$$p(A) + q(a) = 1 \text{ (100\%)}$$

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1 \text{ (100\%)}$$

$$AA : 2Aa : aa$$

# Основные положения закона Харди-Вайнберга:

1.  $p+q=1$  (100%)

*Частота доминантных и рецессивных генов - величина постоянная.*

2. *Частота генотипов также величина постоянная и может быть выражена формулой:*

$$(p+q)^2 = p^2+2pq+q^2=1, \text{ или } AA+2Aa+aa=1.$$

# Пример расчета частоты гетерозиготных носителей заболевания в популяции

- Например, частота ФКУ в популяции составляет 1:10000, т.е.  $q^2 = 0,0001$ , значит  $q = 0,01$ .
- По закону Харди-Вайнберга  $p + q = 1$ , отсюда  $p = 1 - q = 1 - 0,01 = 0,99$ , а  $2pq = 2 \times 0,99 \times 0,01 = 0,0198$ .
- Таким образом, частота гетерозигот по гену ФКУ в изучаемой популяции составляет приблизительно 2%.