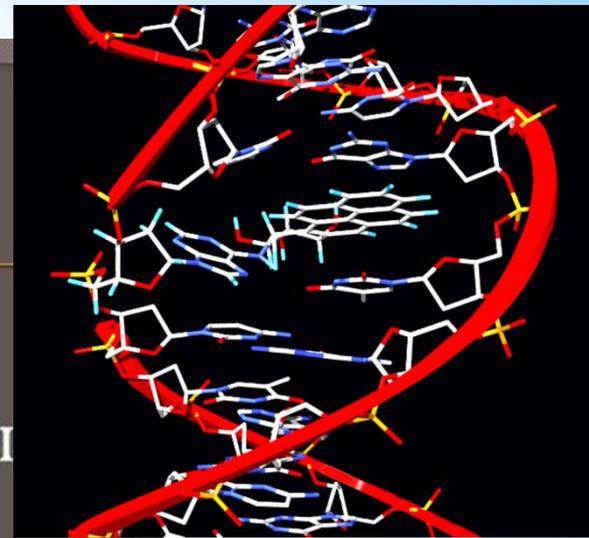
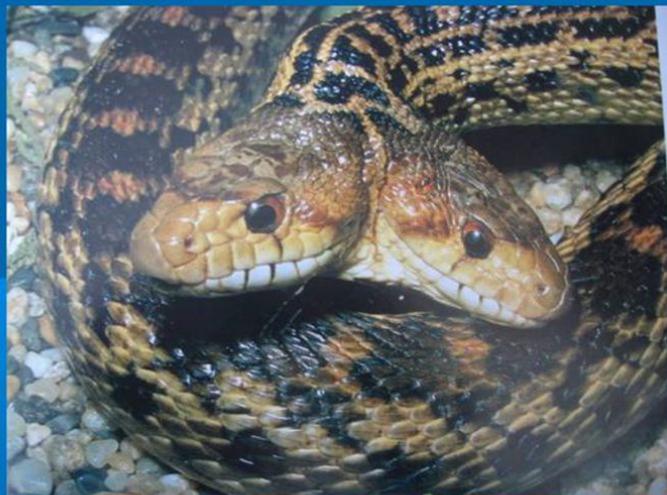


# **Факторы мутагенеза**

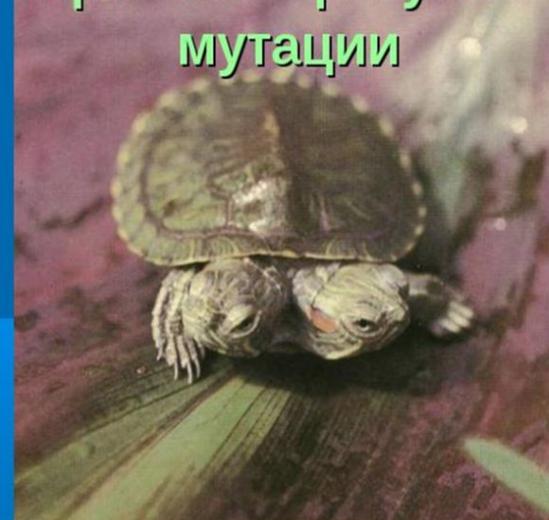
- Процесс возникновения мутаций называют **мутагенезом**, а факторы среды, вызывающие появление мутаций, — **мутагенами**.



**Результат мутации –  
двухголовая роющая змея**



**Двухголовая красноухая  
черепаха – результат  
мутации**



Продолжительность жизни – 2,5 мес

# Мутационный процесс (мутагенез)

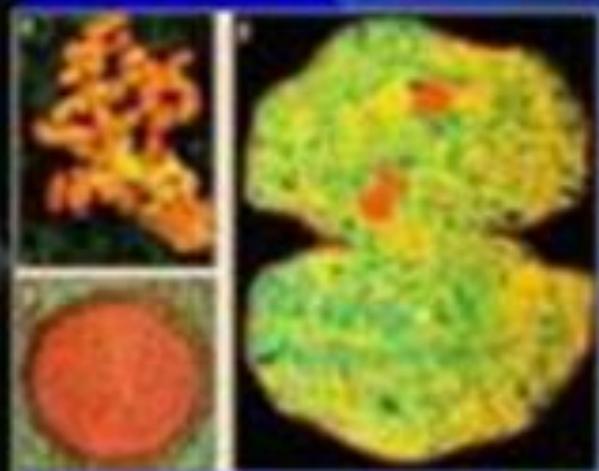
- Спонтанный - возникает при обычных физиологических состояниях организма
- Индуцированный – воздействие внешней среды на геном в генеративных и соматических клетках

## Последствия мутагенеза



# Классификация мутагенов:

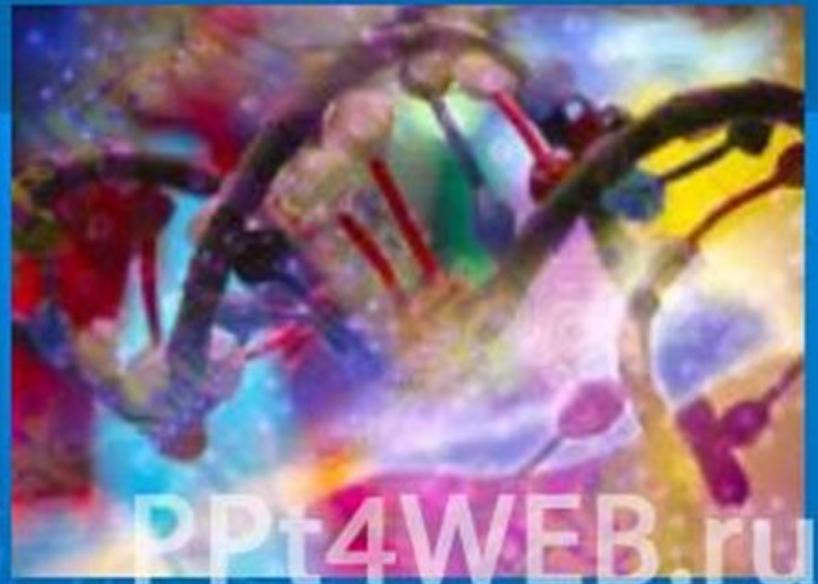
- 1) **физические:** ионизирующее облучение, УФ- облучение, высокая температура;
- 2) **химические:** колхицин, формалин, алкоголь, некоторые лекарства;
- 3) **биологические:** вирусы, бактерии, **гельминты.**



# РАДИАЦИОННЫЙ МУТАГЕНЕЗ

- Все структурные изменения связаны с разрывом хромосом. Причиной этого являются некоторые особенности процессов, происходящих в тканях при действии излучения.

**ДЕЛЕЦИЯ** (от лат. *deletio* – уничтожение) – тип хромосомной перестройки, при которой из ДНК выпадает участок генетического материала.



# Факторы



климатические



производственные



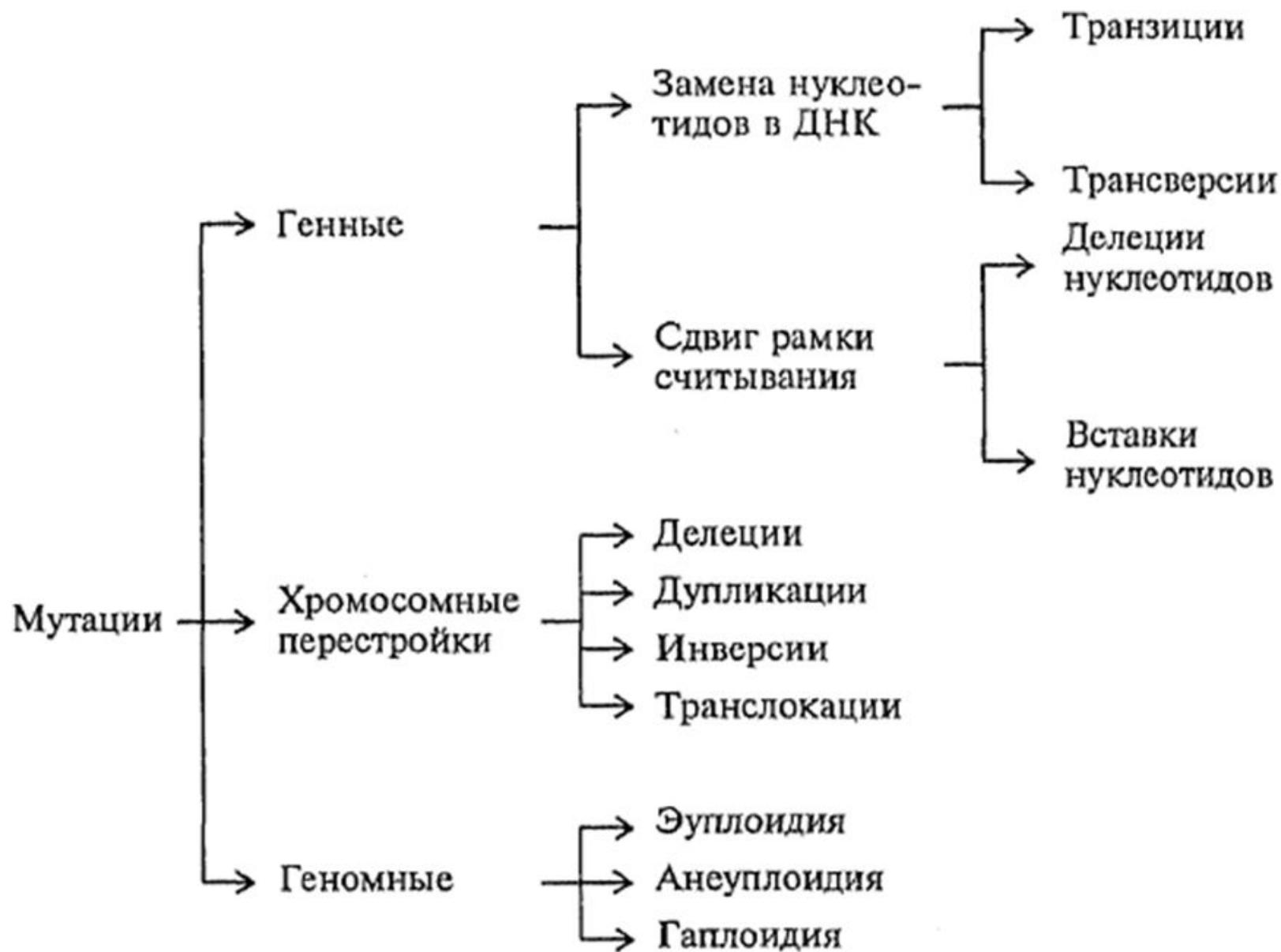
пищевые



бытовые



лекарственные



# Нарушения структуры хромосом

**Транслокации** – обменные перестройки между негомологичными хромосомами.

**Делеции** – потери участка хромосомы.

**Инверсии** – повороты участка хромосомы на 180 градусов.

**Дупликации** – удвоения участка хромосомы.

**Изохромосомия** – хромосомы с повторяющимся генетическим материалом в обоих плечах.

**Возникновение кольцевых хромосом** – соединение двух концевых делеций в обоих плечах хромосомы.

У человека известно более 700 заболеваний, вызванных изменением числа или структуры хромосом.

Около 25% приходится на аутосомные трисомии, 46% – на патологию половых хромосом.

Структурные перестройки составляют 10,4%.

Среди хромосомных перестроек наиболее часто встречаются транслокации и делеции.

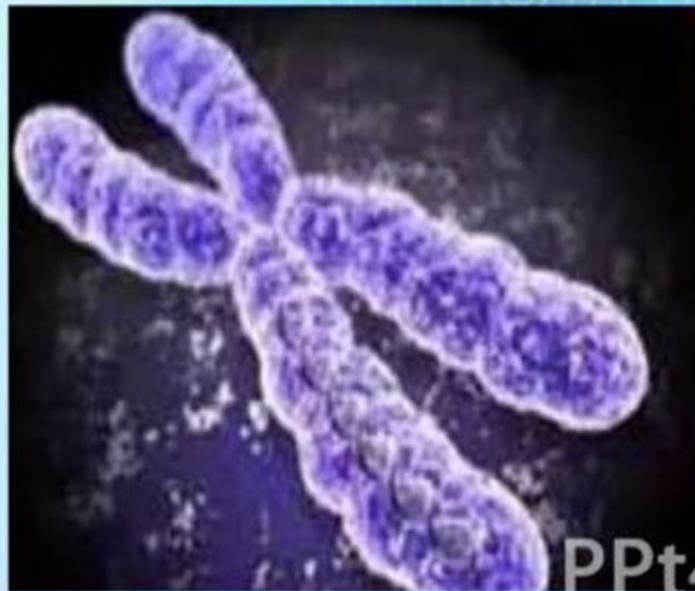
**Наследственные болезни —  
заболевания человека,  
обусловленные хромосомными и  
генными мутациями.**



# **Хромосомные болезни**

**Группа болезней, в основе развития которых лежат нарушения числа или структуры хромосом, возникающие в гаметах родителей или на ранних стадиях дробления зиготы**

- К хромосомным относят болезни, обусловленные геномными мутациями или структурными изменениями отдельных хромосом. В настоящее время у человека известно более 700 подобных заболеваний.



# Хромосомные болезни

- ❖ Болезни, обусловленные геномными мутациями или структурными изменениями отдельных хромосом.
- ❖ Хромосомные болезни возникают в результате мутаций в половых клетках одного из родителей. Из поколения в поколение передаются не более 3—5 % из них.
- ❖ Хромосомными нарушениями обусловлены примерно 50 % спонтанных абортов и 7 % всех мертворождений.
- ❖ В настоящее время у человека известно более 700 заболеваний, вызванных изменением числа или структуры хромосом.
- ❖ Частота заболеваний 6-10 из 1000 новорожденных.

# Хромосомные болезни (более 700)

**Изменение числа хромосом**  
(геномные мутации)

**Причина:** нерасхождение хромосом в ходе мейоза.

**Синдром Дауна** (трисомия по 21 хр.)

**Синдром Патау** (лишняя 13 хр.)

**Синдром Шерешевского-Тернера** (♀ XO или ♀ XXX)

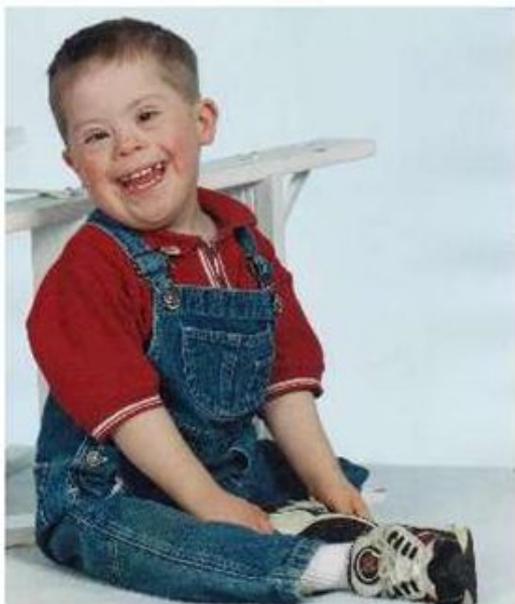
**Синдром Клайнфельтера** (♂ XXU)

**Изменение структуры хромосом**  
(хромосомные мутации)

**Синдром «кошачьего крика»** (утрата фрагмента 5-й хр.)

# Хромосомные болезни

(аномалии аутосом)



**Синдром Дауна**  
(трисомия по 21 паре)



**Синдром Патау**  
(трисомия по 13 паре)



**Синдром Эдвардса**  
(трисомия по 18 паре)



Синдром Дауна  
- в среднем  
наблюдается  
один случай на  
700 родов



Дети с характерными чертами, присущими синдрому Дауна (эпикантус, плоское лицо, открытый рот, увеличенный язык, маленький нос и т. д.)

# Синдром Патау



- ❖ Нелечимое хромосомное заболевание
- ❖ Частота встречаемости среди новорожденных – 1 : 5000-7000 (соотношение полов 50 : 50%).
- ❖ Неадекватное развитие костей черепа, Патология пищеварительной системы, опорно – двигательного аппарата, сердечно – сосудистой системы, мочеполовой системы, удвоение матки и влагалища.
- ❖ Во всех случаях присутствуют стойкие нарушения интеллекта.
- ❖ Со стороны центральной нервной системы наблюдается недоразвитие основных мозговых структур.

# СИНДРОМ ПАТАУ

Трисомия 13 хромосомы впервые была описана Томасом Бартолини в 1657 г., но хромосомный характер заболевания был установлен доктором Клаусом Патау в 1960 г. Болезнь названа в его честь. Синдром Патау был также описан у племен одного тихоокеанского острова. Считалось, что эти случаи были вызваны радиацией от испытаний атомных бомб.



# Синдром Эдвардса



**Трисомия по 18 хромосоме. Нижняя челюсть и ротовое отверстие маленькие, глазные щели узкие и короткие, ушные раковины деформированы, 60% детей умирают в возрасте до 3-х месяцев, до года доживают лишь 10%, основной причиной служит остановка дыхания и нарушение работы сердца.**

## Синдром Эдвардса



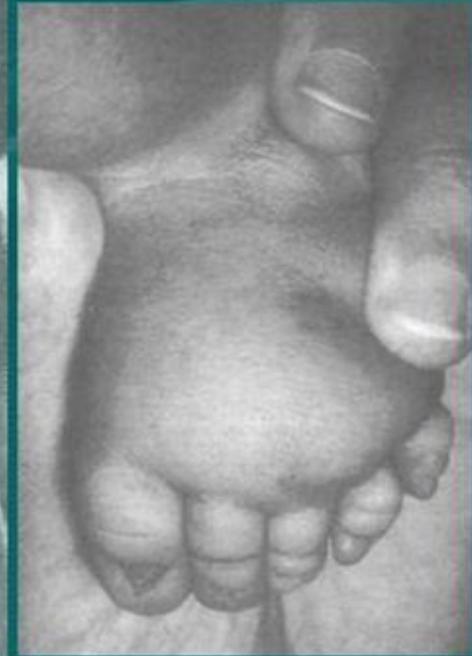
Кариотип человека с синдромом трисомии 18

## Аномалии сочетания половых хромосом

- Пол будущего ребенка определяется в момент оплодотворения в зависимости от сочетания половых хромосом (XX - женский организм, XY - мужской).
- При нарушении течения митоза могут образовываться необычные особи - гинандроморфы.
- Содержание половых хромосом в разных клетках таких особей может быть разным (мозаицизм). У человека могут быть разные случаи мозаицизма: XX/XXX, XY/XXY, XO/XXX, XO/XXY и др.

♀ гаметы \ ♂ гаметы	X	Y
	X	XX (женщина)
X	XX (женщина)	XY (мужчина)

# Синдром ШЕРЕШЕВСКОГО-ТЕРНЕРА



**Крыловидная  
складка на шее**

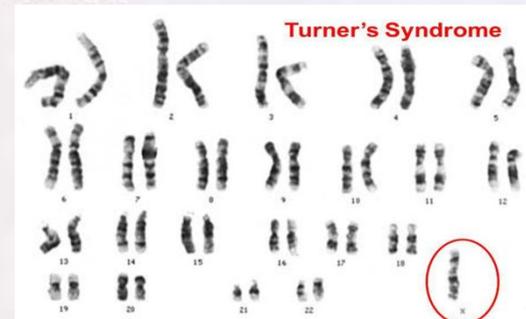
**Лимфатический отёк  
стопы**

# Синдром Шерешевского-Тернера

- Обусловлен отсутствием или дефектом половой X-хромосомы, всего в наборе 45 хромосом.
- (синдром женского гипогонадизма)
- Описали Н.А.Шерешевский в 1925г., Turner в 1938г.
- Частота - 1:3000 живорожденных девочек.
- Моносомия по X-хромосоме возникает чаще всего в результате оплодотворения аберрантной яйцеклетки, лишенной X-хромосомы, спермием с X-хромосомой.
- Четкой связи возникновения синдрома Тернера с возрастом и какими-либо заболеваниями родителей не выявлено



отек кистей и стоп,  
крыловидные кожные  
складки на шее  
низкий рост,  
врожденные пороки  
сердца,  
первичная аменорея,  
полная или частичная  
моносомия по X-  
хромосоме.



# Синдром Клайнфельтера.



- 47 хромосом – лишняя X-хромосома – XXУ
- Наблюдается у юношей
- Высокий рост
- Нарушение пропорций тела (длинные конечности, узкая грудная клетка)
- Отсталость в развитии
- Бесплодие

# Синдром Клайнфельтера

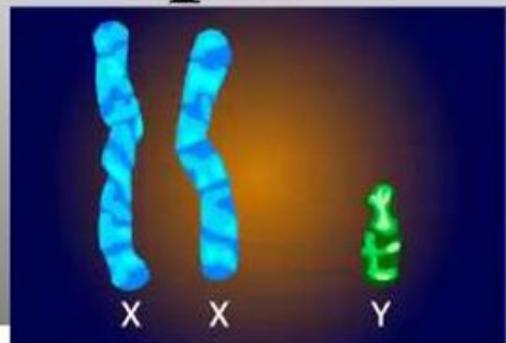
Встречается 2 на 1000 мальчиков.

Причины: лишняя X-хромосома у мужчин,

Родственные браки, пожилые родители,

действие тяжёлыми металлами, высокотоксичных веществ (диоксины, бензопирен), некоторые лекарства, наркотики, алкоголизм, вирусные заболевания во время беременности.

Симптомы: признаки проявляются только в период полового созревания – высокий рост, ожирение, женский тип телосложения, скудное оволосение, антисоциальное поведение, дебилность.



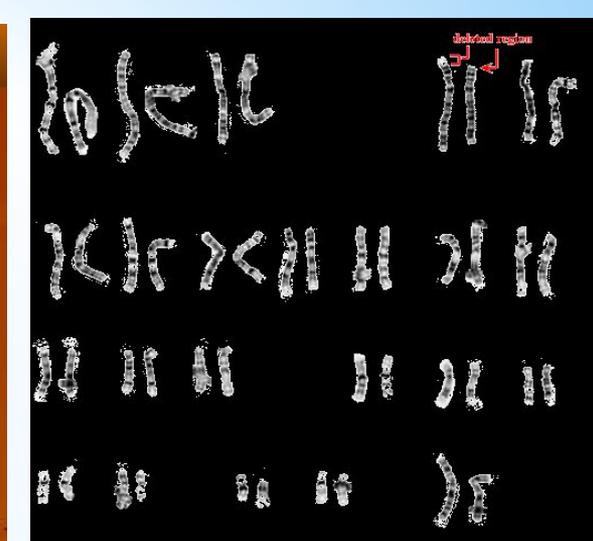
# Синдром Вольфа - Хиршхорна

Он встречается с одинаковой частотой у мальчиков и девочек

Причина: результат терминальной деления короткого плеча 4-й хромосомы.

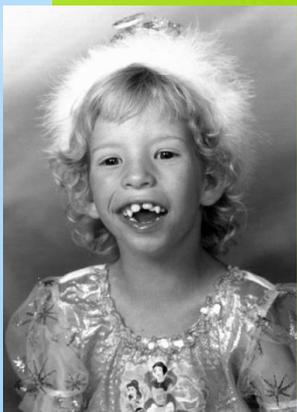
Симптомы: задержка роста, расщелина губы и неба, широкий или клювовидный нос; асимметрия костей черепа, низко расположенные деформированные ушные раковины; гематомы кожи небольших размеров в области лица.

Последствия: Могут быть поражены внутренние органы.

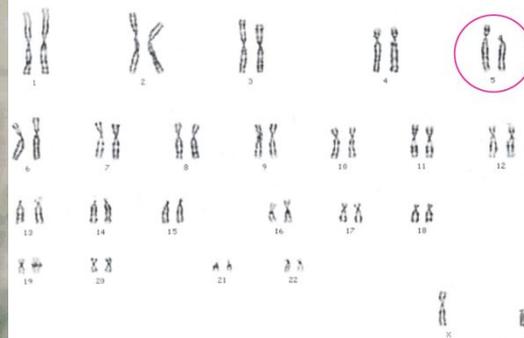


# Синдром «кошачьего крика»

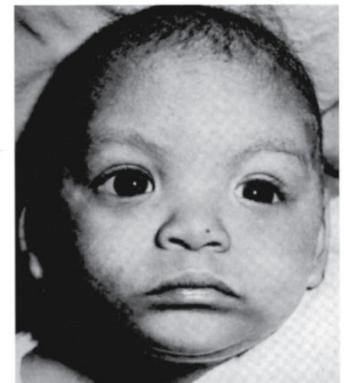
- Синдром кошачьего крика (5p-) обусловлен делецией короткого плеча 5-й хромосомы. Популяционная частота синдрома - примерно 1:45 000.
- Для данного синдрома наиболее характерны специфический плач, напоминающий кошачье мяуканье, лунообразное лицо, мышечная гипотония, умственное и физическое недоразвитие, микроцефалия, низко расположенные, иногда деформированные ушные раковины, эпикант, антимонолоидный 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.



a) Karyotype (G banding)



b) Individual with Cri-du-chat syndrome



**Синдром кошачьего крика - (cri-du-chat syndrome) - врожденная задержка умственного развития, сопровождающаяся множественными физическими аномалиями. Заболевание развивается в результате хромосомного нарушения, когда в наборе хромосом отсутствует одно плечо хромосомы № 5.**



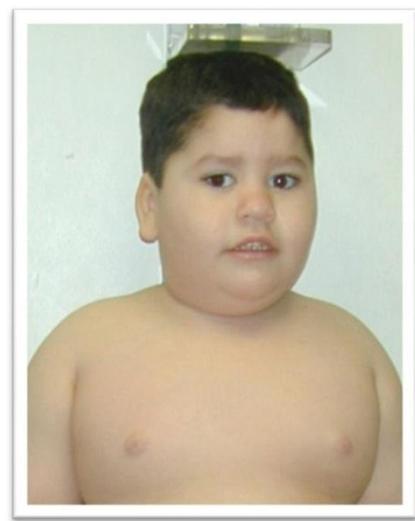
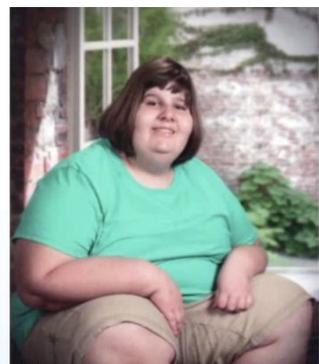
## Синдром Орбели (13q-)

- обусловлен делецией длинного плеча 13-й хромосомы. Популяционная частота не установлена.
- Характерны микроцефалия, отсутствие носовой вырезки (лоб непосредственно переходит в нос), эпикант, антимонголоидный разрез глаз, высокое нёбо, низко расположенные деформированные ушные раковины. Отмечаются поражения глаз (микрофтальмия, косоглазие, катаракта, ретинобластома), опорно-двигательного аппарата (короткая шея, синдактилии кистей и стоп), атрезии прямой кишки. Часты пороки развития сердца, почек, головного мозга. Для всех детей с синдромом Орбели характерна глубокая олигофрения.
- Большинство больных с синдромом 13q- погибают на 1-м году жизни.



# Синдром Прадера-Вилли\_

- у 70% больных наблюдается частичная делеция длинного плеча 15-й хромосомы (отцовская аллель), у 5% заболевание связано с другими перестройками хромосомы 15.
- Характерные внешние признаки: череп со сдавленной с боков лобной частью, миндалевидный разрез глаз, опущенные углы рта, маленькие стопы и кисти)
- Наблюдается отставание умственного развития, поведенческие нарушения, задержка физического развития, низкорослость, гипотония, гипогонадизм.



# Синдром Прадера — Вилли

Причина:

- При синдроме Прадера — Вилли отсутствуют или не экспрессируются примерно 7 генов из 15 хромосомы унаследованной от отца.

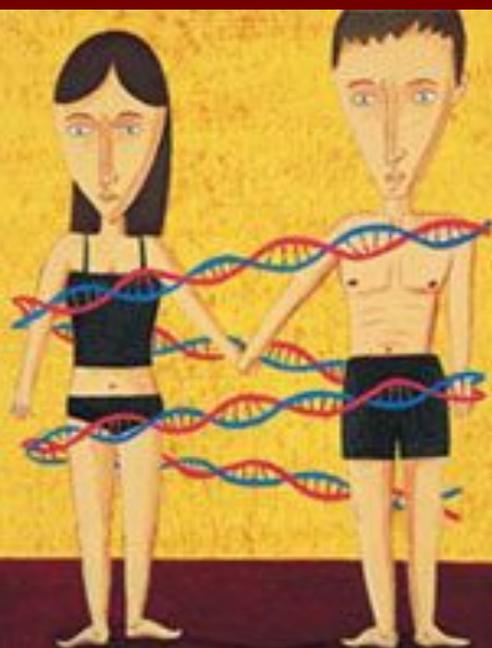


**Медико генетическое консультирование** – особый вид медицинской помощи, направленный на предупреждение наследственных болезней в отдельных конкретных семьях

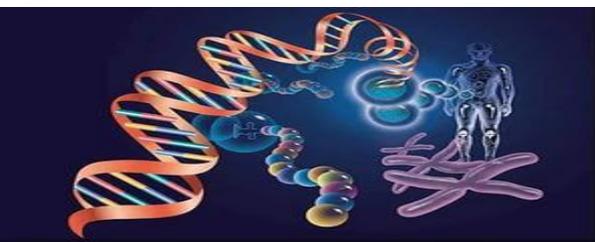


## МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ

1. Диагноз (клинический, биохимический, кариологический, ДНК)
2. Обследование семьи
3. Составление родословной
4. Анализ родословной
5. Планирование профилактических и лечебных мероприятий



Моногенные	Полигенные	Хромосомные заболевания
<p>Наследуются в соответствии с законами Менделя. Типы наследования:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>а) аутосомно-доминантный</li> <li>б) аутосомно-рецессивный</li> <li>в) сцепленное с полом наследование</li> </ul>	<p>Наследуются сложно, не на основании законов Менделя</p>	<p>Хромосомные болезни определяются нарушением наследственного аппарата, изменением числа и структуры хромосом</p> <p>Типичная причина: алкогольная интоксикация при зачатии</p>
<p>Нарушение обмена веществ, мутация генов, нарушается синтез ферментов</p>	<p>Приводит к сахарному диабету, раку, шизофрении, ишемической болезни сердца, эпилепсии и др.</p>	<p>Приводит к синдрому дауна, «кошачьего крика», Эдвардса, Клайнфельтера</p>
<p>Вызывается свободными радикалами</p>	<p>Промежуточными продуктами метаболизма</p>	<p>Промежуточными продуктами метаболизма</p>



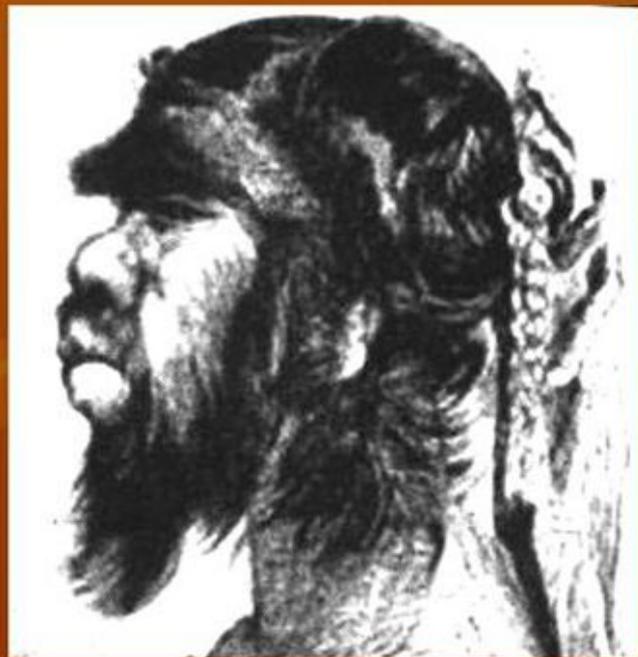
# Полигенные наследственные болезни

- Полигенные болезни характеризовались как *болезни с наследственной предрасположенностью*. Однако сейчас о них идёт речь как о *мультифакториальных заболеваниях с аддитивно-полигенным наследованием с пороговым эффектом*.
- К этим заболеваниям относятся такие болезни как *рак, сахарный диабет, шизофрения, эпилепсия, ишемическая болезнь сердца, гипертензия* и многие другие.



# ГИПЕРТРИХОЗ («ЛЮДИ – ВОЛКИ»)

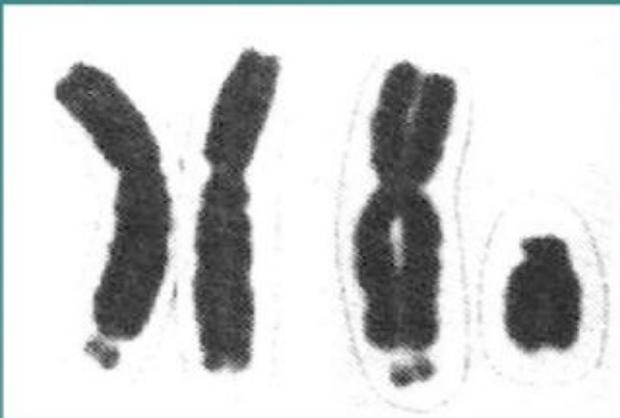
- **Клинические признаки:** чрезмерный рост волос на всех частях тела, кроме ладоней и подошв. Со средних веков зарегистрировано только 50 случаев конгенитального гипертрихоза. Других отклонений в развитии нет. Локальный гипертрихоз может отмечаться при нарушении обмена веществ.
- **Тип наследования: АД. Популяционная частота** неизвестна.



# СИНДРОМ МАРТИНА-БЕЛЛА



Лицо больного с синдромом  
Мартина-Белла



- ◆ Синдром Мартина-Белла – самая распространенная (после болезни Дауна) форма умственной отсталости. Мальчики болеют в 2-3 раза чаще девочек.
- ◆ **Клинические признаки:** удлиненное лицо, высокий выступающий лоб, выступающий подбородок, оттопыренные крупные уши, крупные кисти и стопы, **макроорхидизм**, пролапс митрального клапана, плоскостопие, **глубокая или умеренная олигофрения**.
- ◆ **Цитогенетическая картина:** ломкость дистального конца длинного плечика X-хромосомы (Xq – напоминает спутник).
- ◆ **Тип наследования: X-сцепленный**
- ◆ **Популяционная частота** – 1 : 1250 (мальчики); 1 : 2500-3000 (девочки)

**Ломкая X-хромосома (слева – женская, справа – мужская) при синдроме Мартина-Белла**

# прогерия

