

**СЗГМУ им. И.И. Мечникова  
кафедра патологической физиологии**

**ПАТОФИЗИОЛОГИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ  
ЗАБОЛЕВАНИЙ.**

**ОСНОВЫ МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ**

**профессор Денисенко Н.П.**

# Рабочая классификация наследственных заболеваний *(Иванов В.И., 2006):*

1. **Моногенные (менделирующие) болезни**, вызываемые мутацией одного гена
2. **Хромосомные болезни (синдромы)**, возникающие в результате нарушения числа или структуры хромосом
3. **Мультифакториальные (полигенные) болезни**, которые возникают в результате взаимодействия системы полигенов и внешнесредовых факторов (болезни с наследственным предрасположением)
4. **Болезни с нетрадиционным типом наследования**, обусловленные такими феноменами, как митохондриальная наследственность, геномный импринтинг, однородительская дисомия, экспансия тринуклеотидных повторов
5. **Болезни генетической несовместимости матери и плода**, возникающие в результате иммунологической реакции организма матери на антиген плода

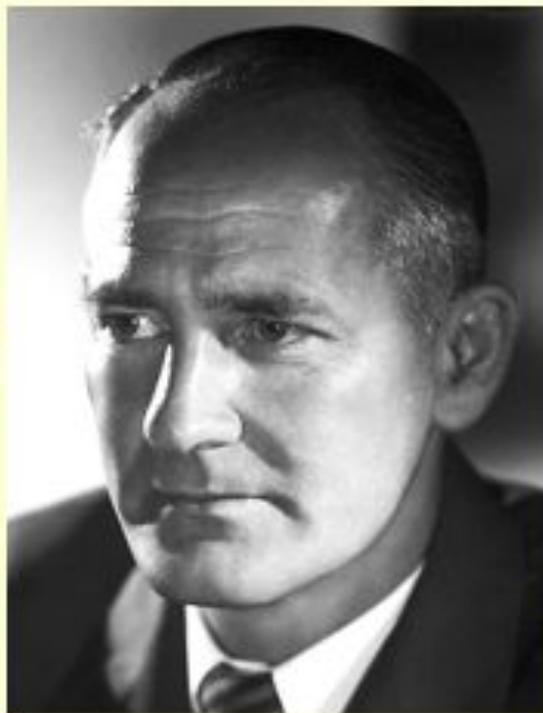


*A. E. Garrod.*

**Гэррод Арчибальд Эдвард**

25.11.1857 – 28.03.1936

**Бидл Джордж Уэлс**  
22.10.1903 – 09.06.1989



**Татум Эдвард**

14.12.1909 - 05.11.1975

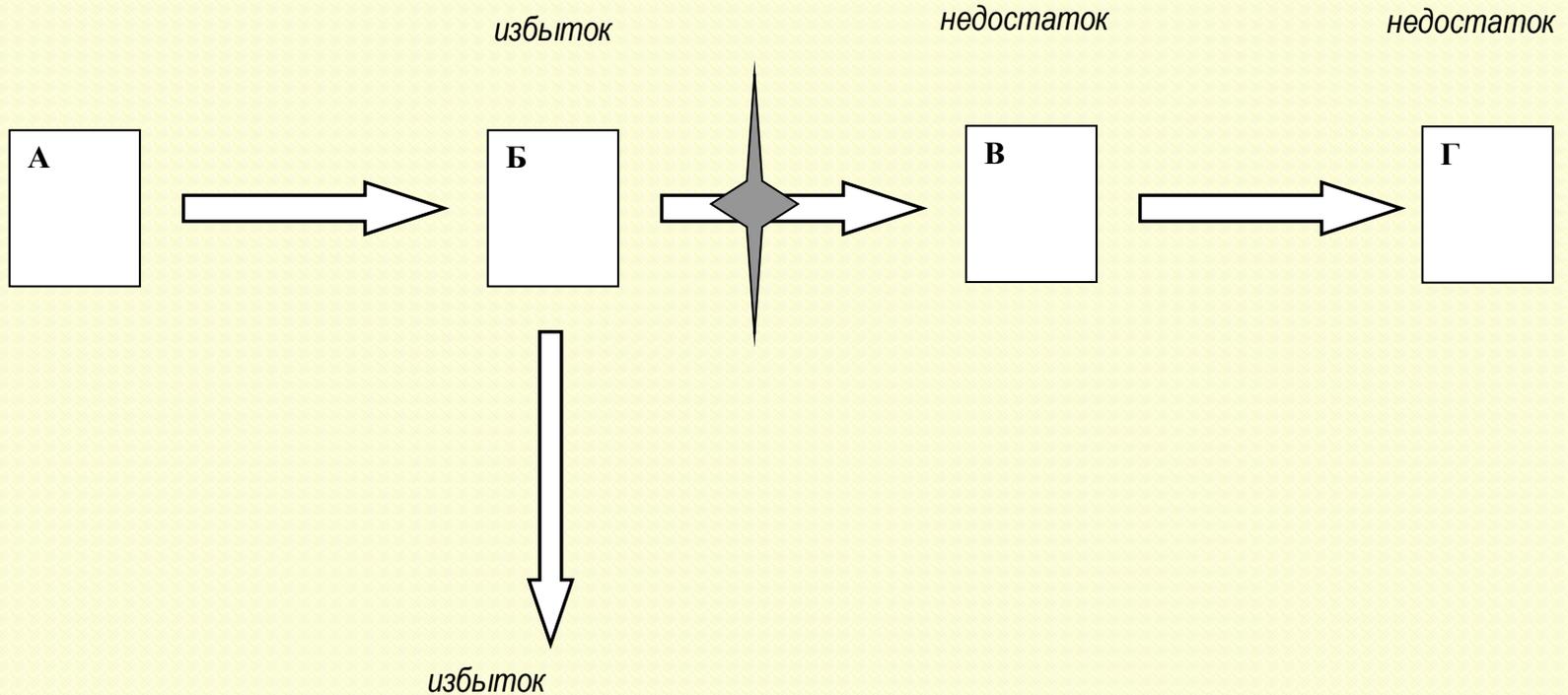


# Патогенетические особенности развития генных болезней в зависимости от «уровня» повреждения

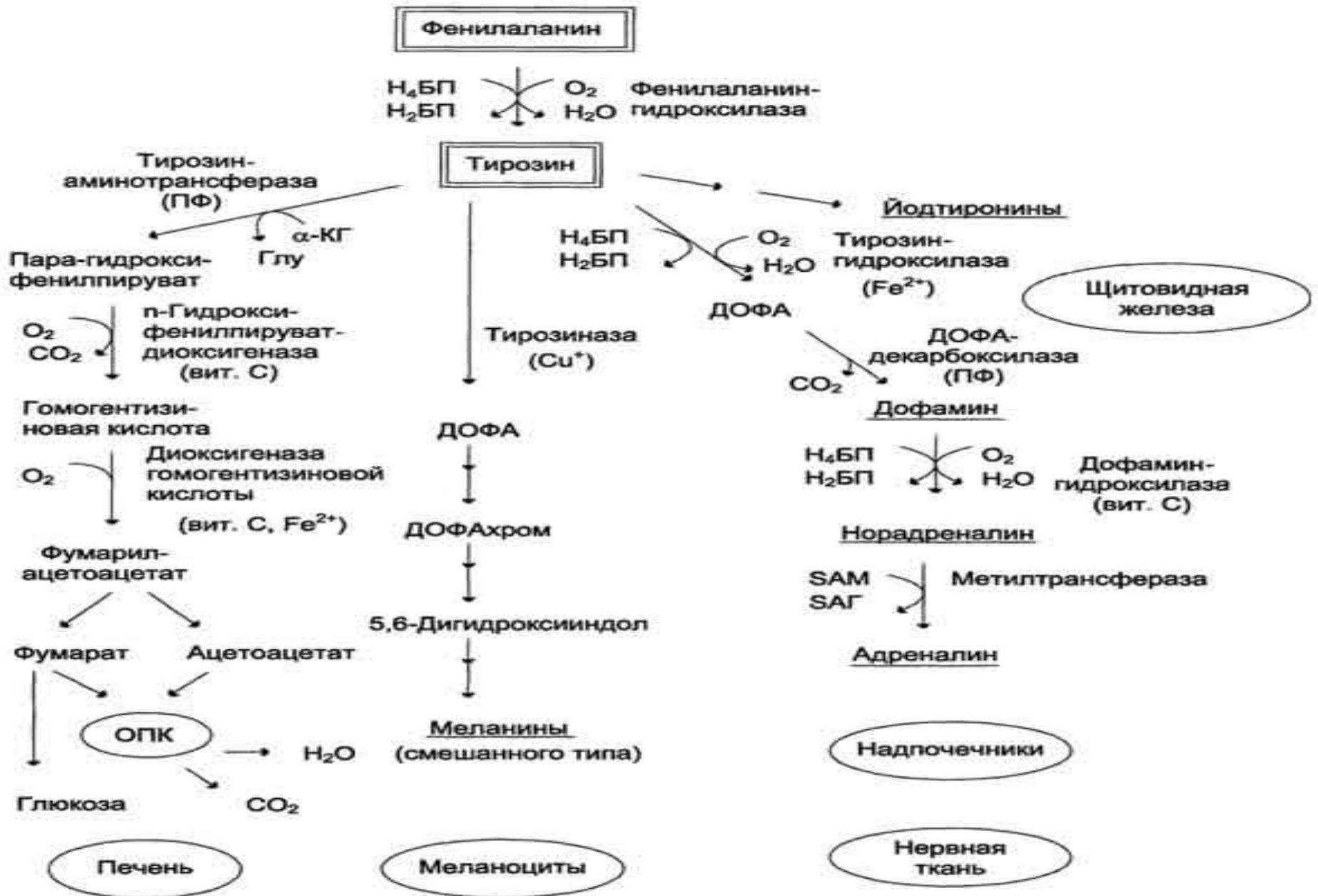
«Уровень» повреждения	Механизм формирования болезни	Примеры некоторых заболеваний, клинических синдромов
<b>Молекулярный</b> (первичный эффект мутантных аллелей)	Избыточный (количественно) синтезе полипептидной цепи (белка). Избыточное накопление белка в результате увеличения его синтеза.	Первичный гемохроматоз, при котором синтезируется избыточное количество глобина, приводя к накоплению гемоглобина и железа в эритроцитах. Формируется гемосидероз паренхиматозных органов.
	Синтез аномальной по первичной структуре полипептидной цепи (белка). Выработка аномального белка приводит к функциональным нарушениям в системе, работу которой в физиологических условиях обеспечивает белок с нормальной структурой.	Серповидно-клеточная анемия, при которой замена гидрофильной глутаминовой кислоты на гидрофобный валин в структуре глобина изменяет функциональные свойства гемоглобина – снижается его растворимость, повышается полимеризация, нарушается кислородацепторная функция. Образуются дрепаноциты, развивается гемическая гипоксия; нарушается микроциркуляция и т.д.
	Отсутствие синтеза полипептидной цепи (белка). Блок метаболизма выражается в накоплении токсических продуктов-предшественников, либо в задержке (отсутствии) какого либо процесса, постоянно осуществляющегося в организме.	Фенилкетонурия сопровождается накоплением фенилаланина в крови, т.к. отсутствие фенилаланингидроксилазы блокирует его превращение в тирозин. Мутации генов, детерминирующих ферменты репарации ДНК, делают невозможным восстановление постоянно возникающих нарушений в структуре ДНК, что приводит к развитию злокачественных новообразований (пигментная ксеродерма, атаксия - телеангиэктазия и др.).
	Количественно недостаточный синтез полипептидной цепи (белка).	β-талассемия характеризуется дефицитом синтеза β-цепей глобина, обуславливающим нестабильность молекулы гемоглобина, укорочение жизни эритроцитов и развитие гемолитической анемии).

«Уровень» повреждения	Механизм формирования болезни	Примеры некоторых заболеваний, клинических синдромов
Клеточный	<p>В определенных типах клеток формируются основные патологические процессы, характерные для конкретной нозологической формы. Точкой приложения являются отдельные структуры клетки, различные при разных болезнях (лизосомы, пероксисомы, мембраны и т.д.).</p>	<p>Болезни накопления, связанные с нарушением ферментативной активности в лизосомах (накопление в клетках гликозоаминогликанов (мукополисахаридов) является результатом нарушения их распада из-за дефектов специфических ферментов, осуществляющих весь цикл деградации).</p> <p>При гликогенозах в клетках печени, почек, мышц и др. накапливаются полимеры гликогена, которые не подвергаются деградации ни в каких условиях.</p> <p>К пероксисомным болезням относят синдром Целлвегера, точечную остеохондродисплазию, болезнь Рефсума, акаталазия и др.</p> <p>Нарушения рецепторной системы мембраны клеток могут быть ключевыми элементами патогенеза генных болезней (синдром тестикулярной феминизации; витамин D-резистентного рахита; муковисцидоз и др.).</p>
Органый	<p>Органы могут служить мишенью патологического процесса (первичного, вторичного) при различных болезнях.</p>	<p>Отложение меди в печени и в экстрапирамидной системе мозга при гепато-лентиккулярной дегенерации (болезнь Вильсона) является первичным процессом, а гемосидероз паренхиматозных органов при первичном гемохроматозе или талассемии развивается вторично вследствие усиленного распада эритроцитов.</p>

# Метаболические сдвиги при мутационной блокаде превращения одного вещества (Б) в другое (В)



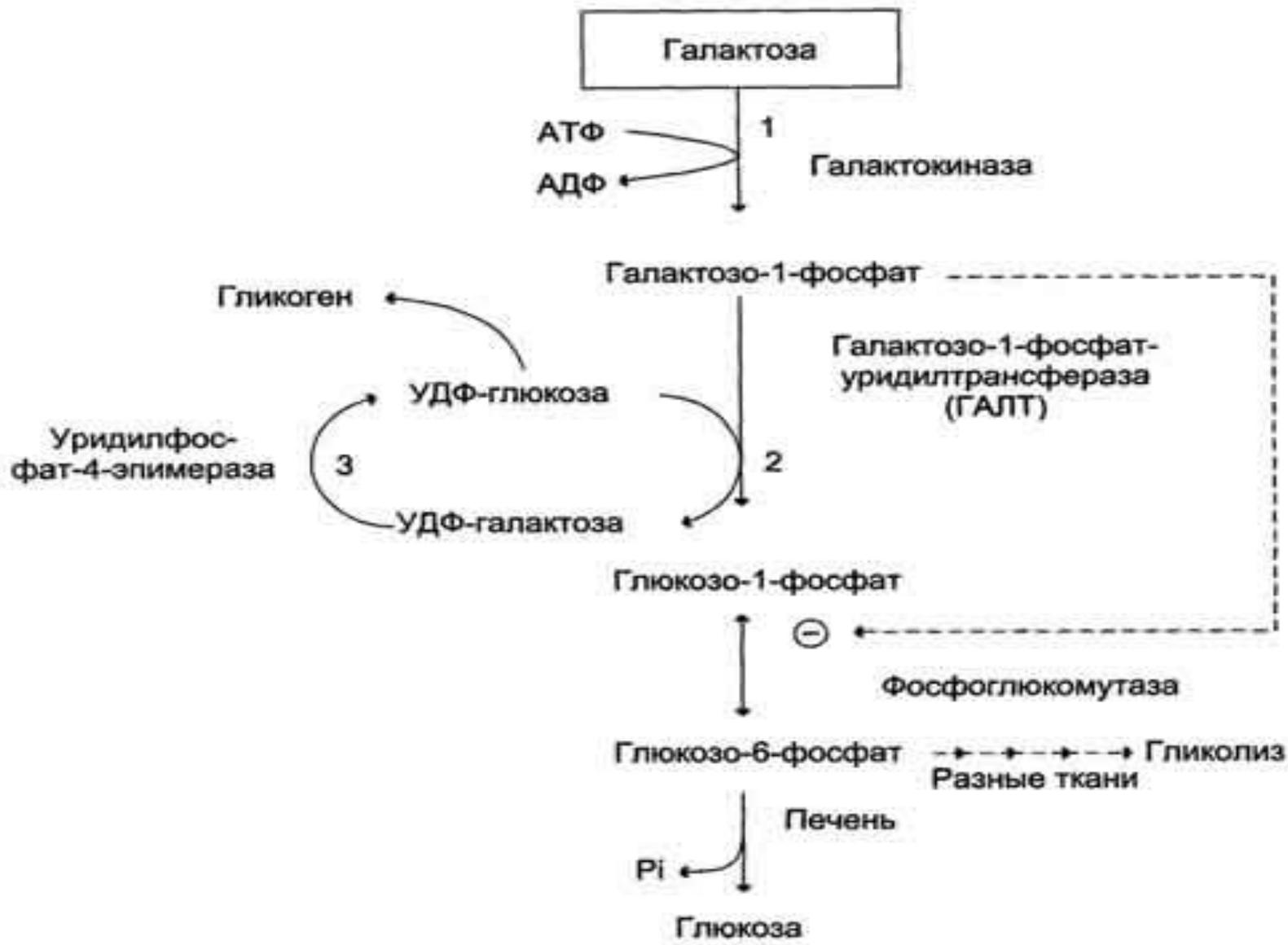
# Обмен фенилаланина



# Патология обмена производных тирозина



# Обмен галактозы



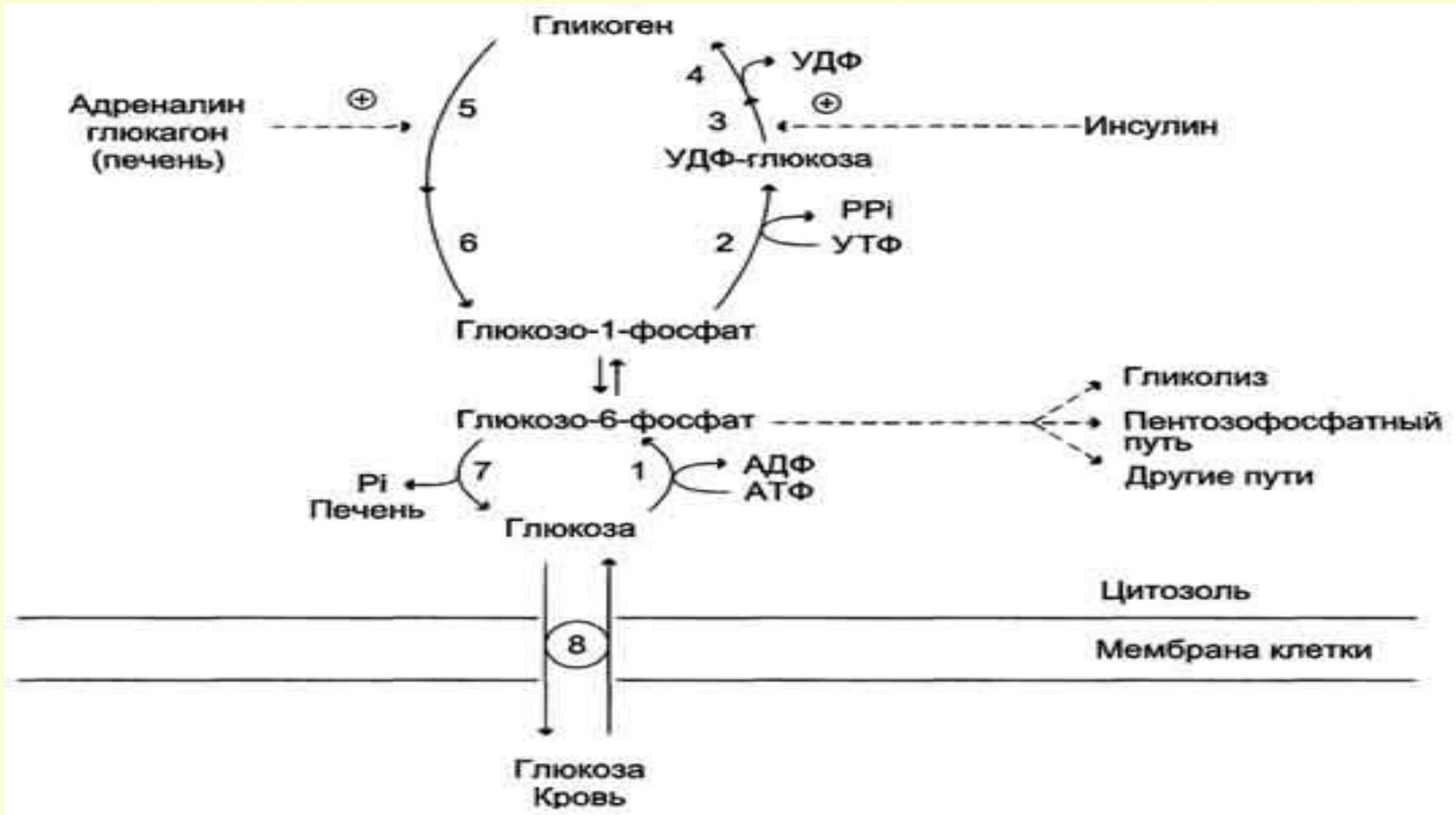
# Нарушения обмена галактозы

<b>Дефектный фермент (частота)</b>	<b>Блокируемая реакция</b>	<b>Клинические проявления и лаб. данные</b>
Галактокиназа (1:500 000)	Галактоза + АТФ → Галактозо-1-фосфат + АДФ	Галактоземия, галактозурия, катаракта. Активность фермента в эритроцитах в N.
Уридилфосфат-4-эпимераза (1:1000000)	УДФ-глюкоза ↔ УДФ-галактоза	Галактоземия, галактозурия. Тяжелых клинических проявлений нет. Описаны единичные случаи заболевания

# Нарушения обмена галактозы

<b>Дефектный фермент (частота)</b>	<b>Блокируемая реакция</b>	<b>Клинические проявления и лаб. данные</b>
Галактозо-1-фосфатуридилтрансфераза (1:40000)	Галактозо-1-фосфат + УДФ-глюкоза → УДФ-галактоза + Глюкозо-1-фосфат	Галактоземия, галактозурия, галактозо-1-фосфатемия, катаракта. Тенденция к гипогликемии, компенсаторная мобилизация жиров, цирроз печени, нарушения функции почек. Гепатомегалия, задержка психического развития. Активность фермента в эритроцитах.

# Обмен гликогена



**Синтез и распад гликогена:** 1 - гексокиназа или глюкокиназа (печень); 2 - УДФ-глюкопирофосфорилаза; 3 - гликогенсинтаза; 4 - амило-1,4 → 1,6-глюкозилтрансфераза (фермент ветвления); 5 - гликогенфосфорилаза; 6 - "деветвящий" фермент; 7 - глюкозо-6-фосфатаза (печень); 8 - транспортные системы ГЛЮТ.

# Характеристика некоторых гликогеновых болезней

Форма гликогеноза	Дефектный фермент	Тип, название болезни
<u>Печеночная</u>	глюкозо-6-фосфатаза	I. Болезнь Гирке
	амило-1,6-глюкозидаза («деветвящий фермент»)	III. Болезнь Форбса-Кори, лимито-декстриноз
	амило-1,4 → 1,6 глюкозилтрансфераза («ветвящий» фермент)	IV. Болезнь Андерсена
	фосфорилаза	VI. Болезнь Херса
	киназа фосфорилазы	IX.
	протеинкиназа A	X.

# Характеристика некоторых гликогеновых болезней

Форма гликогеноза	Дефектный фермент	Тип, название болезни
<u>Мышечная</u>	Гликогенфосфорилаза	V. Болезнь Мак Ардла
	Фосфофруктокиназа	VII.
	Фосфоглицеромутаза	
	Лактатдегидрогеназа (М-протомер)	
<u>Смешанные</u>	Лизосомная $\alpha$ -1,4-гликозидаза	II. Болезнь Помпе

# Этиопатогенез хромосомных болезней

**Этиологическими факторами** являются

- все виды хромосомных мутаций (делеции, дупликации, инверсии, транслокации) и
- некоторые геномные мутации (из всех вариантов анеуплоидий у человека встречаются только трисомии по аутосомам, полисомии по половым хромосомам, моносомия X).

**Классификация** хромосомной патологии включает в себя

- 1) характеристику хромосомной или геномной мутации (триплоидия, простая трисомия по хромосоме 21, частичная моносомия и т.д.);
- 2) определение типа клеток, в которых возникла мутация (в гаметах – полная форма болезни, или зиготе – мозаичная форма);
- 3) выявление поколения, в котором возникла мутация (спорадические, наследуемые или семейные формы).

**Патогенез** хромосомных болезней определяется несбалансированностью генотипа в результате геномных и хромосомных мутаций, что проявляется внутриутробной гибелью эмбрионов и плодов, развитием специфических синдромов, выражающихся в нарушениях физического и психического здоровья.

## Частота встречаемости и клинические проявления некоторых хромосомных болезней

Тип мутации	Синдромы	Частота среди новорожденных	Особенности фенотипа
<b>С числовыми аномалиями половых хромосом:</b>			
47,XXY; 48,XXYY; 48,XXXУ; 49,XXXXУ.	Клайнфельтера	1: 500 (1000) мальчиков	Число X-хромосом коррелирует со степенью умственной отсталости. Характерные признаки: высокий рост с непропорционально длинными конечностями, в детстве – хрупкое телосложение, у взрослых – ожирение, гипогенитализм, недоразвитие вторичных половых признаков, иногда оволосение по женскому типу, гинекомастия, гиалиноз и фиброз семенных канальцев, аспермия. Отмечается снижение полового влечения, импотенция, бесплодие, склонность к асоциальному поведению.
45,ХО.	Шерешевского-Тернера	1:3000 новорожденных	Проявления синдрома: отек кистей и стоп при рождении, кожная складка на шее, низкий рост (до 140 см), врожденные пороки сердца, аменорея, бесплодие, снижение умственного развития.
47, XXX	Трисомия аномалия Джекобс	X, 1:1000 девочек	Проявляется гипоплазией яичников и матки, бесплодием. С увеличением числа X-хромосом увеличиваются отклонения от нормы
47, ХУУ	Полисомия Y	1:1000 мальчиков	Характеризуется склонностью к асоциальному поведению, гомосексуализму

**С числовыми аномалиями аутосом:**

Трисомия по 13 хромосоме, 47,XX,+13 или 47,XY,+13	Синдром Патау	1:7800 новорожденных	Характеризуется микроцефалией, полидактилией, расщелиной губы и нёба, низко посаженными ушными раковинами, микрофтальмией, врожденными пороками сердца, дефектом межжелудочковой перегородки, аномалией почек, пороками развития органов пищеварения. Наблюдаются крипторхизм, гипоплазия наружных половых органов, удвоение матки и влагалища, гипоспадия.
Трисомия по 21 хромосоме 47,XX+21 47,XY+21	Синдром Дауна	1:600-700 новорожденных	Мышечная гипотония, врожденные пороки сердца, умственная отсталость, иногда сочетается с эпилепсией, лимфолейкозы; плоское лицо, монголоидный разрез глаз, эпикант, открытый рот, короткий нос, плоская переносица, поперечная ладонная складка, страбизм, пигментные пятна по краю радужки (пятна Брушфильда), плоский затылок, диспластические уши, аркообразное твердое нёбо, зубные аномалии, бороздчатый язык, гиперподвижность суставов.
трисомия по 18 хромосоме 47,XX+18 47,XY+18	Синдром Эдвардса	1:6500 новорожденных	Проявления аналогичны синдрому Патау

**со структурными перестройками хромосом:**

моносомия 5p	Синдром «кошачьего крика»	1:50 000 новорожденных	Цитогенетические варианты синдрома – от частичной до полной делеции короткого плеча хромосомы 5. Клинически наблюдается микроцефалия, необычный крик или плач, напоминающий мяуканье кошки, косоглазие, лунообразное лицо, широкая переносица, гипертелоризм, низко посаженные ушные раковины, умственная отсталость в стадии имбицильности.
--------------	---------------------------	------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

В *клинической генетике стоматологических заболеваний* выделяют три наиболее значимые группы патологии:

- Врожденные и наследственные заболевания зубов,
- Врожденные и наследственные пороки развития челюстно-лицевой области,
- Стоматологические заболевания мультифакториальной природы (кариес, патология пародонта и др).

Врожденные и наследственные заболевания зубов представляют собой обширную группу патологии, связанную с

1. аномалиями размеров и формы зубов (микродентия, макродентия, тауродентия и др.);
2. аномалиями количества зубов (анодентия, олиго- и гиподентия, гипердентия, сверхкомплектные зубы);
3. нарушениями формирования структуры зубов (дентина, эмали);
4. аномалиями прорезывания зубов (натальные/неонатальные зубы), прикуса и т.д.

Под *аномалией* в биологии и медицине понимают морфологические или функциональные изменения, возникающие вследствие нарушения развития органов и систем. Аномалии развития зубов и зубочелюстной системы, как и другие аномалии развития, подразделяют на **большие** (врожденные, пороки развития) и **малые аномалии** развития.

# Аномалии размеров и формы зубов: Макродентия



**Макродентия** - это чрезмерно большие размеры

одного или нескольких зубов.

Макродентию

подразделяют на три типа:

- *Генерализованная* (размеры большинства зубов значительно больших размеров по сравнению с нормой);
- *Относительно генерализованная* (некоторые зубы лишь незначительно превышают нормальные размеры);
- *Изолированная* (только единственный зуб увеличен по своим размерам).



**Микроденция**- малые размеры коронки зуба по сравнению со средним размером коронок той же группы зубов.

- *Генерализованная микроденция* - все зубы нормально сформированы, но их размер значительно меньше, чем в норме. Генерализованная микроденция встречается как отдельная аномалия развития, так и в составе некоторых наследственных заболеваний и синдромов, например при гипофизарной карликовости .
- *Относительно генерализованная микроденция* - имеются зубы нормального и уменьшенного размера, причем на нижней челюсти зубов уменьшенного размера больше, чем нормальных.
- *Изолированная микроденция* - при изолированной микроденции поражен обычно только один зуб; чаще пораженным зубом являются латеральные резцы и третьи моляры верхней челюсти.

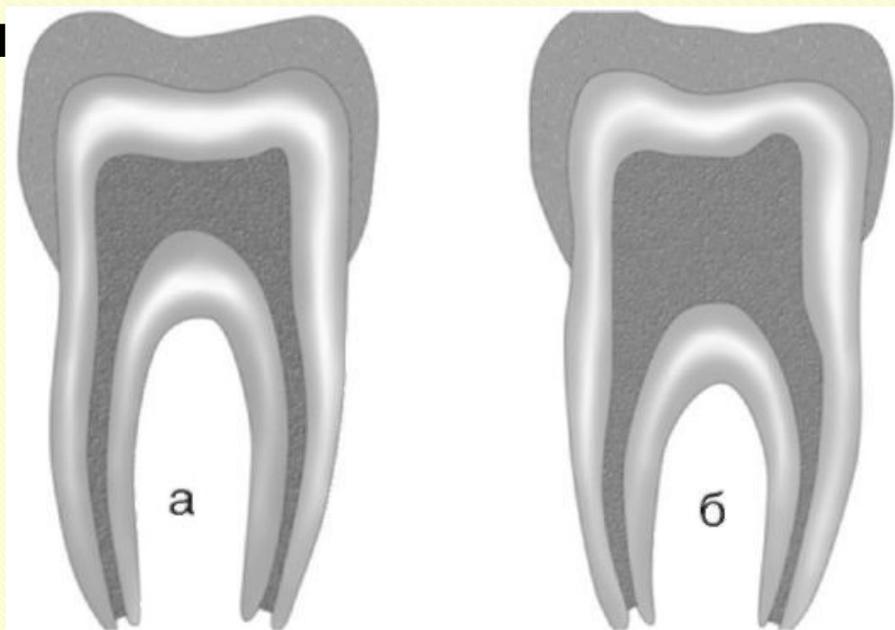
# ***Зубы слившиеся***

***Зубы слившиеся***- увеличенный горизонтальный размер коронки зуба, сочетающийся в некоторых случаях с наличием добавочного корня(корней).



# Тауроденизм (бычий зуб)

*Тауроденизм*- это аномалия развития, характеризующаяся большой пульповой камерой. По частоте тауродонтизма наблюдаются межэтнич



*а – обычный зуб*

*б – бычий зуб*

# Аномалии количества зубов: Агенезия зубов



- Агенезия зубов (олигодентия, гиподентия, адентия) - это врожденное отсутствие одного или более молочных или постоянных зубов.

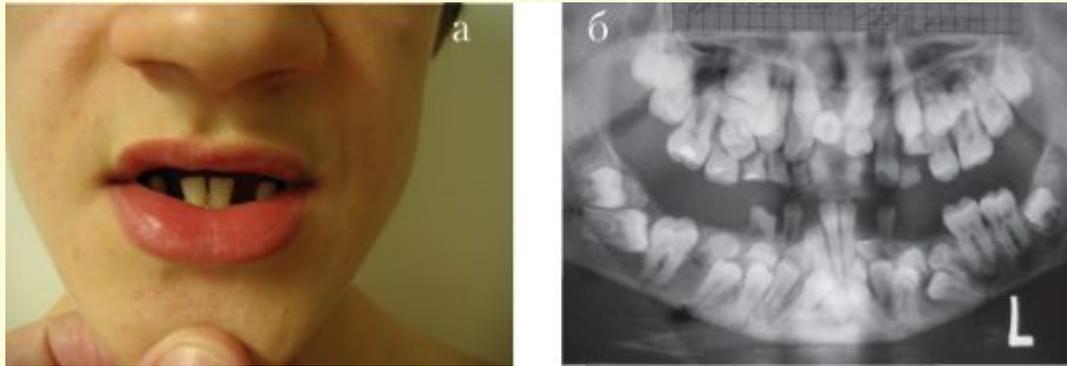
# Избыточное количество зубов



- Гипердентия - дополнительные зубы. Гипердентия может быть единичной (изолированной) и множественной. Сверхкомплектные зубы часто имеют неправильную форму. Они могут находиться в зубном ряду, либо располагаться вне его.

- **Клейдокраниальная дисплазия.**

Аутосомно-доминантное заболевание. Ген локализован в районе 6p21. Ген заболевания расположен на 6-й хромосоме и кодирует белок CBFA1. Этот белок участвует в процессах формирования скелета, однако его роль в формировании ткани зубов еще недостаточно изучена. Фенотип заболевания формируется у гетерозигот по мутации в гене CBFA1. Гомозиготность по данной мутации летальна. Основными признаками заболевания являются: комплекс множественных аномалий развития, сопровождающихся глухотой, черепно-лицевыми аномалиями, скелетными нарушениями в виде гипо/аплазии ключиц, сколиоза, гипоплазии/аплазии лобного синуса и др. Зубные аномалии: задержка прорезывания молочных и постоянных зубов, сверхкомплектные зубы, гипоплазия эмали



## **X-сцепленные заболевания и синдромы со сверхкомплектными зубами**

Катаракто-дентальный синдром (катаракта, X-сцепленная с зубами Гетчинсона, мезиоденс-катаракта-синдром) - X-сцепленное доминантное заболевание.

В качестве ведущих стоматологических признаков синдрома фигурируют вывернутые резцы с узкой, коронкой, сверхкомплектные резцы верхней челюсти, заостренные премоляры и моляры, диастема.

Из других аномалий: широкие короткие пальцы рук, умственная отсталость средней степени, аутизм. Обязательно встречаются симптомы поражения глаз: двусторонняя врожденная катаракта, снижение остроты зрения, нистагм, микрофтальмия. У 50% больных отмечается глаукома.

*Врожденные пороки развития* лицевой области – орофациальные расщелины (расщелина губы и/или неба), входят в «большую пятерку» уродств, занимая по частоте 2-е место.

Расщелины губы и/или неба составляют 86,9 % от всех врожденных пороков развития лица. Почти каждая 5-я типичная расщелина является компонентом тяжелого синдрома.

По морфологической характеристике расщелин выделяют:

1) расщелины верхней губы (скрытые, неполные, полные расщелины верхней губы (одно- или двусторонние),

2) расщелины неба (расщелины мягкого и/или твердого неба, альвеолярного отростка; скрытые, неполные и полные; одно- и двусторонние),

# Сроки возникновения пороков органов и систем эмбриона

Органы

Недели беременности

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

---

**Мозг**



**Глаза**



**Губы**



**Уши**



**Зубы**



**Нёбо**



**Сердце**



Факторы риска развития ВПР подразделяют на эндо- и экзогенные.

Среди эндогенных выделяют мутагены, эндокринные и метаболические заболевания матери, аномалии половых клеток, возраст родителей. Природа экзогенных факторов риска может быть физической (радиация, вибрация, шум, температура и др.), химической (лекарства, продукты этанола и др.), биологической и сочетанной.

Описана группа синдромов с расщелиной губы и/или неба, возникновение которых связано с конкретными средовыми факторами. Эти синдромы можно разделить на две группы: синдромы, возникающие в результате тератогенных воздействий (например, талидомидный или фетально-алкогольный), и синдромы, которые возникают в результате неспецифических воздействий различных факторов, реализующихся через общий патологический механизм — гипоксию. В настоящее время описаны 6 специфических тератогенных синдромов с расщелиной губы и/или неба: фетально-алкогольный, талидомидный, аминоптериновый, гидантоиновый, синдром амниотической связки, триметадионовый.

- **Расщелина губы/нёба - эктодермальная дисплазия. Синдром CLPED1, Розелли-Джулинетти синдром.** Аутосомно-рецессивное заболевание. Является аллельным вариантом эктодермальной дисплазии острова Маргариты тип. Для этого синдрома характерными стоматологическими признаками являются: **гиподентия, анодентия, микродентия в сочетании с расщелиной губы/нёба.** Кроме того, отмечается кожная синдактилия на пальцах кистей и стоп, гиперкератоз ладоней и подошв, ониходистрофия, редкие брови, ресницы, редкие волосы на голове.



Вопросы к лекции:

1. Принципы классификации наследственных болезней
2. Орорфациальные проявления хромосомных болезней