

Министерство здравоохранения республики Беларусь
Министерство здравоохранения республики Беларусь
Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»

Кафедра патологической физиологии
Обсуждено на заседании кафедры
Протокол № 7 от 30.08.2017 г.

МЕТОДИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА
для проведения занятия со студентами
3 курса медико-диагностического факультета
по патологической физиологии

**Тема: РОЛЬ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ В ПАТОЛОГИИ.
ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ВНУТРИУТРОБНОГО ПЕРИОДА РАЗВИТИЯ**

Время 3 ак. ч.

РОЛЬ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ В ПАТОЛОГИИ. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ВНУТРИУТРОБНОГО ПЕРИОДА РАЗВИТИЯ

Актуальность темы: врожденные пороки (ВП) занимают одно из первых мест как в структуре детской заболеваемости и инвалидности, так и в перинатальной и ранней детской смертности; по данным ряда авторов ВП обнаружены у 25,6 % детей, умерших в перинатальном периоде, 18% — среди мертворожденных; по заключению XXIX сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения, в развитых странах в заболеваемости и смертности детей врожденные пороки развития занимают большую долю, чем инфекционные болезни; выявление в каждом конкретном случае причины порока развития позволит уменьшить риск повторного рождения ребенка с аналогичным пороком

Учебные цели занятия: изучить этиологию и патогенез наследственных и врожденных болезней, а также нарушений, приводящих к патологии внутриутробного развития.

Воспитательные цели занятия: формирование научного мировоззрения и теоретической базы будущих специалистов на основе фундаментальных знаний и новейших достижений патологической физиологии.

Задачи занятия

1. Знать механизмы возникновения и развития наследственных и врожденных болезней.
2. Знать критические периоды внутриутробного развития.
3. Знать этиологию врожденных пороков развития.
4. Уметь раскрыть механизмы тератогенеза.

При подготовке к теме повторить следующие вопросы из смежных дисциплин с целью наиболее полного усвоения материала:

- классификацию мутаций, строение эукариотического гена, принципы регуляции генной активности, принципы реализации генетической информации (*курс медицинской биологии и генетики*);
- функции белков в организме человека (*курс биохимии*);
- критические периоды развития (*курс цитологии и гистологии*).

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Общая характеристика наследственных и врожденных болезней. Фенокопии.
2. Этиология наследственных болезней. Классификация мутаций. Антимутагены. Антимутационные механизмы.
3. Механизмы наследственной патологии: генетический, ферментный, рецепторный и метаболический блоки.
4. Моно- и полигенные наследственные болезни. Хромосомные болезни.
5. Оценка вклада наследственного и средового факторов в развитие болезней с наследственным предрасположением. Понятие об эпигенетике.
6. Методы диагностики наследственных болезней (клинико-генеалогический, близнецовый, популяционно-статистический, биохимический, цитогенетический, молекулярно-генетический, методы биологического и математического моделирования и др.). Принципы лечения и профилактики наследственных болезней.
7. Патология внутриутробного развития, значение критических периодов. Причины антенатальной патологии. Гаметопатии, бластопатии, эмбриопатии, фетопатии. Закономерности развития патологических процессов во внутриутробном периоде.
8. Методы пренатальной диагностики и профилактики врожденных заболеваний.

Расчет учебного времени

Общее время занятия 3 ак. часа

№ п/п	Содержание	Расчет учебного времени
1.	Вступление. Мотивационная характеристика темы	3 минуты
2.	Письменный контроль студентов по вопросам темы занятия	15 минут
3.	Опрос-беседа студентов по вопросам темы занятия	60 минут
4.	Самостоятельная работа студентов	15 минут
5.	Решение ситуационных задач	20 минут
6.	Подведение итогов занятия	5 минут
7.	Задание на следующее занятие	2 минуты

Вспомогательные материалы по теме:

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ — болезни и аномалии развития, в основе которых лежат структурные изменения в ДНК.

ВРОЖДЕННЫЕ — болезни и аномалии развития, проявляющиеся *сразу после рождения*, могут быть наследственными и *ненаследственными*.

ФЕНОКОПИИ — случаи, при которых повреждающие внешние факторы, действующие внутриутробно, вызывают болезнь, *сходную по клинической картине* с наследственной.

Например, патологическая желтуха у новорожденного может быть обусловлена наследственными нарушениями захвата, конъюгации или экскреции билирубина (синдромы Жильбера, Криглера-Наджара, Дабина-Джонсона и Ротора), но может развиваться и как фенотипическая вследствие внутриутробного гепатита или ненаследственной атрезии желчных ходов.

ЭТИОЛОГИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Причинами наследственной патологии являются факторы способные вызвать мутацию — *мутагены*. Фактором риска для возникновения и реализации действия мутации является несостоятельность системы репарации (генетически детерминированная или приобретенная) или нарушение регуляции генной активности (эпигенетических механизмов).

Классификация мутаций

По причине	По виду мутировавших клеток	По значению	По уровню
Спонтанные	Гаметические	Патогенные	Генные
Индукцированные	Соматические	Благоприятные	Хромосомные
	Мозаичные	Нейтральные	Геномные

Генные мутации (точковые) — изменения структур ДНК в пределах одного гена.

Типы генных мутаций по характеру изменений: делеция, дупликация, инверсии, инсерции, трансверсии, транзиции; по последствиям: нейтральные, регуляторные, динамические, миссенс-мутации, нонсенс-мутации.

Хромосомные мутации — характеризуются изменением структуры хромосом (делеция, дупликация, инверсия, внутри- и межхромосомная транслокация).

Геномные мутации — характеризуются изменением числа хромосом.

Виды геномных мутаций

Полипloidия — увеличение числа наборов хромосом, кратное гаплоидному ($3n$, $4n$, $5n$). Причинами полипloidии являются двойное оплодотворение или отсутствие 1-го мейотического деления.

Анеуплоидия – изменение числа хромосом в диплоидном наборе, не кратное гаплоидному ($2n+1$, $2n-1$). Причина анеуплоидии являются нерасхождение хромосом, анафазное «отставание».

моносомия – наличие одной из двух гомологичных хромосом (синдром Шерешевского-Тернера)

трисомия – наличие трех гомологичных хромосом в кариотипе ($21n$ - синдром Дауна, $13n$ - синдром Патау, $18n$ - синдром Эдвардса).

АНТИМУТАГЕНЫ — вещества способные подавлять спонтанный и индуцированный мутагенез.

Антимутационные механизмы

1. Нейтрализация мутагена до его контакта с ДНК (например, повышая активность ферментов обезвреживающих мутагены, связывание мутагена и выведение его из организма).

2. Повышение устойчивости ДНК к мутагенам (дублированность структурных элементов генома; матричный принцип биосинтеза; способность к репарации; регуляция генной активности).

3. Препятствие превращения косвенных мутагенов в истинные

Примеры антимутагенов

Аминокислоты аргинин, гистидин, метионин

Ферменты пероксидаза, НАДФ-оксидаза, каталазы, глутаминпероксидазы

Лекарственные средства сульфаниламиды, интерферон, антиоксиданты

Витамины Е, С, А, К

Схема патогенеза моно- и полигенных болезней (по Е.Д. Гольдбер., 2009)

Мутация (инициальное звено) → реализация действия аномального гена (генов): нарушение функций структурного белка, фермента, рецептора, синтез аномального белка с измененными свойствами → цепь последующих биохимических процессов на уровне клетки, органа, организма.

Проявление на молекулярном уровне первичных эффектов мутантных аллелей

1. Отсутствие синтеза полипептидной цепи (белка), что может, выражается в накоплении токсических продуктов-предшественников, могут использоваться другие (обходные) пути обмена, часто также с патологическим исходом; в результате отсутствия первичного продукта гена может задерживаться какой-либо важный процесс, постоянно осуществляющийся в организме. Например, мутации генов, детерминирующих синтез ферментов репарации ДНК, приводят к невозможности восстановления постоянно возникающих нарушений в структуре ДНК, что обуславливает развитие злокачественных новообразований (пигментная ксеродерма).

2. Недостаточность выработки нормального первичного продукта. Например гипокаталаземия (низкий уровень каталазы в крови, сопровождающийся рецидивирующими инфекциями, изъязвлением десен и слизистой оболочки полости рта).

3. Избыточное количество белка. Например, при первичном гемохроматозе синтезируется избыточное количество глобина, что приводит к перенагруженности эритроцитов гемоглобином и соответственно железом. Увеличивается свертываемость крови, развивается гемосидероз паренхиматозных органов.

4. Синтез аномального белка. Например, серповидно-клеточная анемия, при которой изменена первичная структура цепи молекулы глобина. Замена одной аминокислоты изменяет функциональные свойства Hb (пониженная растворимость, повышенная полимеризация). Такой Hb уже не может выполнять кислородакцепторную функцию и кристаллизуется.

ся при недостатке кислорода, а эритроциты приобретают серповидную форму, склеиваются, тромбируют капилляры.

Механизмы наследственных патологий

Генный блок — нарушение взаимодействия управляющих сигналов с ДНК, приводит к нарушению экспрессии генов. *Управляющие сигналы: гормоны, антитела, субстраты, ионы.*

Например, дефицит инсулина → не экспрессируются гены инсулинозависимых белков-транспортеров глюкозы → нарушается утилизация глюкозы инсулинозависимыми клетками.

Метаболический блок — изначально формулировался А. Гародом как ферментный. Но принимая во внимание дополнения Бидла и Тейтама метаболический блок более широкое понятие, включающее: ферментный блок, рецепторный блок, блок структурных белков.

Ферментный блок — нарушение каталитической функции фермента, аллостерической регуляции и др.

Например, ФКУ (фенилкетонурия). Большинство случаев ФКУ сопровождается дефицитом печеночного фермента фенилаланин-4-гидроксилазы. В полном соответствии с концепцией Гарода, это ведет к резкому увеличению концентрации фенилаланина в крови.

Недостаток превращения фенилаланина в тирозин и подавление избытком фенилаланина активности тирозиназы поведет, в конечном итоге, к дефициту тирозиновых и триптофановых производных, включая пигмент меланин (что делает кожу, глаза и волосы больных светлыми), а также катехоламины (что проявляется гипотензией) и серотонин (что имеет отношение к развитию эпилептиморфных «салаамовых судорог»).

Избыток фенилаланина метаболизируется обходными путями, повышается концентрация его альтернативных продуктов метаболизма, избыток которых выводится с мочой (фенил-ПВК и фенилмолочная кислоты, фенилацетилглутамин). При этом образуются метаболиты, практически отсутствующие в норме (фенилэтиламин, ортофенилуксусная кислота).

Эти соединения рассматриваются, как нейротоксины и способны нарушать метаболизм липидов в мозге. В сочетании с дефицитом некоторых нейромедиаторов этот механизм считают ответственным за прогрессирующее снижение интеллекта у больных фенилкетонурией.

Рецепторный блок — нарушение функции распознавания рецептором сигнальной молекулы, дефект G-белка.

Например, семейная гиперхолестеринемия II А типа, для этой патологии характерен дефектен рецептор для ЛПНП на гладкомышечных стенках сосудов. В этом случае экзогенный холестерин проникает в клетку путем слияния с цитоплазматической мембраной → не запускаются генные программы, направленные на снижение синтеза эндогенного холестерина и др. → переполнение клетки холестерином → превращение в пенистую клетку → основа атеросклеротической бляшки.

При псевдогипопаратирозе из-за наследственной мутации гена одного из G-белков (Gsa) имеется нарушение в работе этого пострецепторного сопрягающего механизма, и в результате клетки становятся резистентны к различным сигналам-стимуляторам аденилатциклаз, особенно, к паратгормону.

Блок структурных белков

Примером, могут служить коллагенопатии. Так называемый синдром Элерса-Данло, характеризующийся системными нарушениями прочности и структуры коллагена, находит свое выражение в повышенной растяжимости и сниженной прочности кожи, излишней подвижности суставов, ломкости сосудов, а у некоторых больных осложняется разрывами внутренних органов (артерий, матки, кишечника).

Проявления патогенеза генных болезней на клеточном уровне

Клеточный уровень патогенеза генных болезней означает, что в определенных типах клеток разыгрываются основные патологические процессы, характерные для конкретной

нозологической формы. Точкой приложения являются отдельные структуры клетки, различные при разных болезнях (лизосомы, пероксисомы, мембраны).

Например, в клетках печени, почек, мышц и др. накапливаются полимеры гликогена, которые не подвергаются деградации даже тогда, когда организму необходима глюкоза в крови. При гликогенозе I типа наследственный дефект фермента глюкозо-6- фосфатазы приводит к накоплению гликогена в печени и почках, глюкоза в кровь не поступает.

Проявления органного уровня патогенеза генных болезней

При различных болезнях мишенью патологического процесса служат разные органы.

При алкаптонурии отложения гомогентизиновой кислоты в хрящах суставных поверхностей и клапанах сердца являются вторичным процессом, обусловленным высокой концентрацией гомогентизиновой кислоты в крови. Это медленно ведет (примерно к 40 годам) к порокам сердца и снижению подвижности суставов.

Проявления патогенеза генных болезней на уровне организма

В организме в целом взаимосвязь патогенетических процессов проявляется сочетанно на молекулярном, клеточном и органном уровнях. Тяжесть и скорость развития болезни при прочих равных условиях (пол ребенка, одинаковый характер мутации) зависят от генотипа организма (гены модификаторы) и условий среды.

Генетическая классификация наследственных болезней (по Е.Д.Гольдберг, 2009)

- генные болезни
- хромосомные болезни
- мультифакториальные заболевания
- генетические болезни соматических клеток
- болезни с нетрадиционным типом наследования

Генные болезни — вызванные генной (или точечной) мутацией. В группу генных болезней входят аутосомные болезни (доминантные и рецессивные) и сцепленные с полом (доминантные и рецессивные).

Например, аутосомно-рецессивно наследуемый муковисцидоз — заболевание, характеризующееся образованием в железах густого секрета, который закупоривает железистые протоки, в результате формируются кисты. Выделяют легочную и кишечную форму муковисцидоза.

Хромосомные болезни — вызванные хромосомными и некоторыми геномными мутациями (у человека обнаружены только тетраплоидия, триплоидия, анеуплоидия; из всех вариантов анеуплоидий встречаются только трисомии по аутосомам, полисомии по половым хромосомам (три-, тетра- и пентасомии), а из моносомий встречается только моносомия X)

Мультифакториальные заболевания (с наследственным предрасположением) — включают генетический и средовой компонент. Для пенетрантности мутантных генов необходимо действие соответствующих факторов окружающей среды. Генетическая компонента наследственной предрасположенности к болезни может иметь моногенную или полигенную основу.

Моногенные мультифакториальные заболевания — детерминируются одним мутантным геном и возникают при действии конкретного (часто специфического) и обязательного фактора внешней среды (загрязнение среды физическими и химическими факторами, пищевые вещества, добавки, ЛС).

Примером мультифакториального моногенного заболевания является дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Например, лиц с мутациями в локусе глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы гемолиз эритроцитов наблюдается при лечении сульфаниламидными препаратами

Полигенные мультифакториальные заболевания — детерминируются многими генами (результатом взаимодействия нормальных или измененных – мутировавших генов, каждый из которых по отдельности не приводит к развитию заболевания).

К полигенным заболеваниям этой группы относятся сахарный диабет, атеросклероз, гипертоническая болезнь, бронхиальная астма и др.

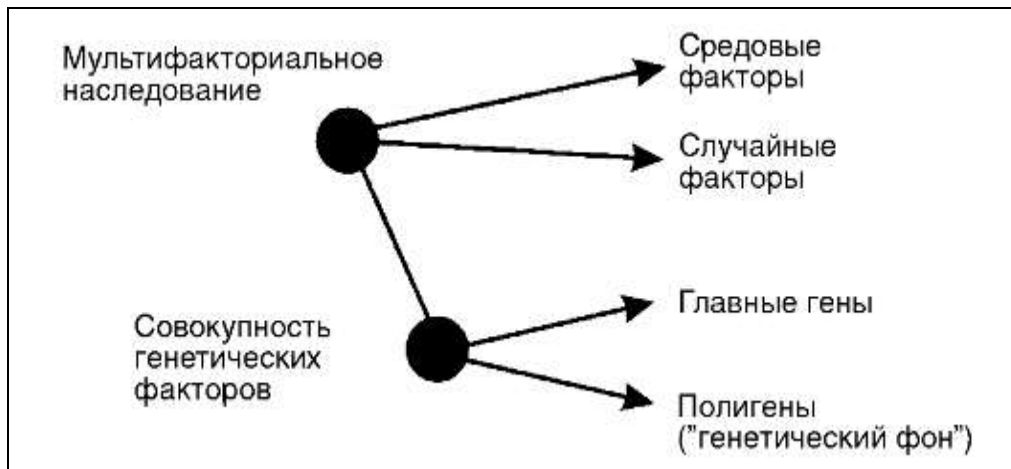


Рис.1 — Взаимодействие наследственных и внешнесредовых факторов при полигенных болезнях с наследственным предрасположением

«Генетический фон» — совокупность всех других генов, которая может изменять экспрессию главных генов.

Средовые (систематически действующие) факторы и **случайные** (стохастические) участвуют в модификации всех генов полигенной системы.

Оценка вклада наследственного и средового факторов в развитие болезней с наследственным предрасположением производится с помощью **коэффициента наследуемости Хольцингера (Н)**, который позволяет оценить вклад генотипических факторов в детерминацию различий между больными и здоровыми.

$$H = ((K_{M3} - K_{D3}) / (100 - K_{D3})) \times 100\%$$

Н — коэффициента наследуемости

К_{мз} — коэффициент конкордантности у монозиготных близнецов

К_{дз} — коэффициент конкордантности у дизиготных близнецов

Коэффициент конкордантности (сходства) К — встречаемости (в %) изучаемого признака одновременно у обоих близнецов.

Формула для расчета доля среды в формирование изучаемого признака приведена ниже.

$$E = 100 - H$$

Е (от англ. environment) — окружающая среда

Генетические болезни соматических клеток — к этой группе болезней относятся злокачественные новообразования, некоторые аутоаллергические заболевания и врожденные пороки развития.

Болезни с нетрадиционным типом наследования — обусловленные такими феноменами, как митохондриальная наследственность, геномный импринтинг, однородительская дисомия, экспансия тринуклеотидных повторов.

Митохондриальная наследственность — наследования патологий через митохондриальную ДНК.

Геномный импринтинг — эпигенетический процесс, который дифференциально маркирует материнские и отцовские гомологичные хромосомы, нарушая экспрессию отдельных генов одного из родителей.

Однородительская дисомия — число хромосом по всем парам нормальное, однако одна пара представлена хромосомами от одного и того же родителя.

Наиболее частый механизм возникновения однородительской дисомии у человека — редукция трисомии: в процессе гаметогенеза за счет нерасхождения хромосом возникает дисомия в гамете по определенной хромосоме, что при оплодотворении приводит к трисомии. По неясным пока причинам третья хромосома может элиминироваться на ранних стадиях дробления, а у зародыша останутся две хромосомы одного родителя. Частота возникновения однородительской дисомии материнского происхождения в 3 раза чаще отцовской. Если бы две копии генов, получаемых потомками от матери или от отца, функционировали в клетках одинаково, то никаких серьезных последствий в организме эти нарушения не вызывали бы.

Экспансия тринуклеотидных повторов — патологическое увеличение числа копий внутригенных tandemных (повторяющихся) последовательностей, состоящих из 3-х нуклеотидов отражающиеся на функционировании гена. Важной особенностью является возрастание тяжести заболевания в последующих поколениях, что связано с тенденцией к возрастанию числа повторов у потомков.

ХРОМОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ

Синдром Клайнфельтера (47,XXY; 48,XXYY; 48,XXXY; 49,XXXXY). Частота встречаемости - 1:1000 мальчиков. Число X-хромосом коррелирует со степенью умственной отсталости. *Проявления синдрома:* высокий рост с непропорционально длинными конечностями, в детстве — хрупкое телосложение, у взрослых — ожирение, гипогенитализм (гипоплазия яичек и полового члена), недоразвитие вторичных половых признаков, иногда оволосение по женскому типу, в 50% случаев — гинекомастия. При гистологическом исследовании — гиалиноз и фиброз семенных канальцев, аспермия. Характерны снижение полового влечения, импотенция, бесплодие, отмечается склонность к алкоголизму, гомосексуализму, асоциальному поведению.

Синдром Шерешевского-Тернера (45,XO). Частота встречаемости - 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, иногда снижение умственного развития. В основном социально адаптированы, могут получить специальность и работать.

Синдром Патау (трисомия по 13 хромосоме, 47,XX,+13 или 47,XY,+13). Популяционная частота - 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, двурогость матки, гипоспадия.

Синдром Эдвардса (трисомия по 18 хромосоме) - проявления похожи на синдром Патау. Популяционная частота - 1:6500.

Синдром Дауна (трисомия по 21 хромосоме). Популяционная частота - 1:600-700.

Проявления синдрома — плоское лицо, монголоидный разрез глаз, эпикант (кожная складка у внутреннего угла глаза), открытый рот, короткий нос, плоская переносица, страбизм (косоглазие), пигментные пятна по краю радужки (пятна Брушфильда), плоский затылок, диспластические уши, аркообразное твердое нёбо, зубные аномалии, бороздчатый язык, гиперподвижность суставов, мышечная гипотония, врожденные пороки сердца, поперечная

ладонная складка, умственная отсталость, иногда сочетается с эпилепсией (40%), лейкозом (8%).

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ИЗУЧЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ПАТОЛОГИЙ

Клинико-генеалогический метод — метод родословных, т.е. прослеживание болезни (или признака) в семье или роду с указанием типа родословных связей между членами родословной. Состоит из двух этапов: составления родословной и генеалогического анализа.

Близнецовый метод — применение двух варианта сравнения: сравнение конкордантности (совпадения фенотипов) моно- и дизиготных близнецов; сравнение конкордантности вместе и порознь выросших монозиготных близнецов.

Табл. 1 — Конкордантность (%) близнецовых пар для разных групп болезней (по Е.Д. Гольдберг, 2009)

Тип заболевания	Конкордантность близнецов	
	монозиготные	гетерозиготные
Болезни с наследственной предрасположенностью	40-60	4-18
Аутосомно-доминантные болезни	100	50
Аутосомно-рецессивные болезни	100	25

Популяционно-статистические методы — сравнительные исследования различных групп населения (популяций, этносов) в отношении моногенных болезней

Позволяют выявить и оценить наиболее важные факторы популяционной динамики (отбор, дрейф генов, инбридинг, давление мутаций), определяющие территориальную гетерогенность в распространенности наследственных болезней.

Например, показано, что накопление некоторых рецессивных болезней среди финноязычного населения Финляндии обусловлено длительной изоляцией субпопуляций и дрейфом генов. Накопление редких патологических мутаций среди евреев ашкенази объясняется эффектом «родоначальника» и дрейфом генов. Для популяций Средней Азии, а также некоторых арабских популяций показано, что главным фактором, детерминирующим груз и структуру наследственных болезней, накопление аутосомнорецессивной патологии, являются неслучайные родственные браки (ассортативность браков).

Биохимические методы — направлены на выявление биохимического фенотипа организма — от первичного продукта гена (полипептидной цепи) до конечных метаболитов в моче или поте.

Цитогенетические методы — они предназначены для изучения структуры хромосомного набора или отдельных хромосом в клетке.

Чаще исследования выполняются на соматических клетках: наиболее удобный объект — культура лимфоцитов периферической крови, но также и культура клеток из кусочков кожи (фибробласты), костного мозга, эмбриональных тканей, хориона, клеток амниотической жидкости.

Специальным образом полученные препараты из культуры клеток затем окрашиваются. Все методы окраски препаратов можно разделить на три группы: простые, дифференциальные, флюоресцентные. Простая окраска (метод окраски по Гимзе) используется для ориентировочного определения числовых аномалий кариотипа. Структурные хромосомные аномалии (делеции, транслокации, инверсии), выявленные при простой окраске, должны быть идентифицированы с помощью дифференциальной окраски. Под этим методом понимают способ-

ность хромосом к избирательному окрашиванию по длине с фиксацией в виде чередования эу- и гетерохроматических районов (темные и светлые полосы).

Метод флюоресцентной гибридизации *in situ* (FISH). Он основан на использовании одноклеточного специфического участка ДНК («зонда»), специальным образом «помеченного» и способного, после присоединения к участку анализируемой хромосомы, присоединить флюоресцентные красители (красный, зеленый и другие цвета). С помощью люминесцентного микроскопа окрашенные хромосомы визуализируются на фоне неокрашенных. Метод позволяет расшифровать сложные хромосомные перестройки, а также локализовать ген.

Молекулярно-генетические методы — большая и разнообразная группа методов, предназначенных для выявления вариаций в структуре исследуемого участка ДНК (аллеля, гена, региона хромосомы) вплоть до расшифровки первичной последовательности нуклеотидных оснований.

Все разнообразие подходов для идентификации генов или определенных фрагментов ДНК и их вариаций основывается на двух основных методических разработках — технологии блот-гибридизации (от англ. *blot* — промокать) и амплификации отдельных участков ДНК.

В основу методики амплификации положена полимеразная цепная реакция (ПЦР), которая позволяет в течение нескольких часов выделить и размножить определенный фрагмент ДНК в количестве, превышающем исходное в 10^9 раз, что упрощает работу с минимальными количествами ДНК-образцов.

Биологическое моделирование

Для изучения многих моногенных болезней человека используются животные, несущие мутации в гомологичных генах. Такие животные являются моделями для исследования молекулярных основ патогенеза и отработки оптимальных вариантов лечения.

Для анализа экспрессии мутантных генов *in vivo* и оценки биологических свойств первичного генного продукта используют трансгенных животных. Изменению подвергается генетический материал оплодотворенной яйцеклетки или ранних зародышей млекопитающих.

Модельные генетические линии животных с наследственной болезнью получают путем введения сайтспецифических модификаций в геном млекопитающих, или вырезанию определенного гена, идентичного гену человека. Такие мыши, у которых экспериментально «вырезан» определенный ген из генома, называются нокаутными (от англ. *knock out*).

Математическое моделирование применяют в тех случаях, когда сформулированные задачи не могут быть решены только путем анализа экспериментального материала или их решение математически оказывается более быстрым и точным, чем экспериментально.

В области генетики популяций математическое моделирование позволяет, например, оценить удельный вес многочисленных факторов популяционной динамики (отбор, мутации, дрейф генов, инбридинг, миграции) в формировании «груза» наследственной патологии. Изучение таких сложных процессов, как взаимодействие наследственных факторов и факторов среды в развитии признака, взаимодействие генов («генные сети») при формировании физиологических свойств организма, становится предметом исследования биоинформатики (компьютерной геномики).

ПАТОЛОГИЯ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ

Классификация причин пороков развития человека (Лазюк Г.И.):

Эндогенные причины (внутренние факторы):

1) изменения наследственных структур (мутации):

– геномные (полиплоидии, трисомии, моносомии, частичные или полные);

- хромосомные (дупликации, транслокации, инверсии, делеции, кольцевидные хромосомы);
- генные
- 2) «перезревание» половых клеток;
- 3) эндокринные заболевания;
- 4) возраст родителей (слишком юный или старый).

Экзогенные причины (факторы внешней среды):

- 1) физические факторы: радиационные, механические;
- 2) химические факторы: лекарственные вещества, химические вещества, применяемые в быту и промышленности, эндокринные заболевания, гипоксия, неполноценное питание;
- 3) биологические факторы: вирусы (вирус краснухи, токсоплазмы, цитомегаловирусы и др.), простейшие.

Патогенез врожденных пороков развития

Все виды повреждающих воздействий по первичному механизму можно разделить на две группы:

- 1) генетические повреждения;
- 2) эпигеномные воздействия через негенетические молекулярные структуры клеток, т.е. все типы нарушений динамики обмена или молекулярных структур на постгенетическом уровне.

Все виды первичных генетических и эпигеномных нарушений при тератогенезе реализуются на одной из шести стадий развития зачатка:

- 1) нарушение жизнеспособности клеток,
- 2) нарушение детерминации,
- 3) нарушение клеточной пролиферации,
- 4) нарушение дифференцировки,
- 5) нарушение организации и межклеточных взаимодействий,
- 6) нарушение миграции клеток и клеточных пластов.

Предполагается, что первичный молекулярный механизм действия тератогена полностью предопределяет клеточную стадию, на которой произойдет реализация повреждения.

Первым «эшелон» критических факторов тератогенеза являются некоторые ферменты зародышей (гипотеза селективной молекулярной мишени). Доказано, что многие наиболее сильные тератогены относятся к типичным селективным антиэнзимам. Первичное выключение энзима-мишени приводит к различным последствиям в зависимости от функций катализатора.

КРИТИЧЕСКИЕ ПЕРИОДЫ РАЗВИТИЯ (КПР) — это периоды повышенной чувствительности зародышей к действию эндо- и экзогенных повреждающих факторов. Критические периоды совпадают с периодами наиболее интенсивного формирования органов и связаны в основном с периодичностью проявления морфологической активности ядер.

Скрининг врожденных пороков развития

Для пренатального скрининга врожденных пороков развития проводят определение биохимических маркеров в материнской сыворотке крови в ходе 2-го триместра беременности, для выявления наличия у плода следующих нарушений:

- дефекты эктодермы плода (дефекты нервной трубки, дефекты брюшной стенки);
- хромосомные аберрации плода, наиболее важными из которых являются трисомия 21 пары хромосом (синдром Дауна) и трисомия 18 пары хромосом (синдром Эдварса);
- акушерские осложнения в ходе 3-го триместра.

Определение уровня а-фетопротеина в материнской сыворотке (МС АФП) используют в качестве скринингового теста на дефект нервной трубки (ДНТ) между 16-ой и 19-ой недель

беременности с 1997 года. Определение МС АФП, используемое в отдельности, позволяет выявить более 70% случаев ДНТ, а в комбинации с ультразвуковым обследованием — около 90%.

Причины повышения уровня МС АПФ:

- дефекты нервной трубки
- поздние роды
- внутриматочные кровотечения
- плацентопатия
- угрожающий выкидыш
- перинатальная смерть
- многоплодная беременность
- гибель одного из эмбрионов при многоплодной беременности
- дефект брюшной стенки
- триплоидия
- врожденный почечный синдром
- гигрома шеи
- маловодие

АФП, хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) и свободный эстриол являются маркерами, используемыми в этом типе скрининга, а возраст матери служит дополнительным скрининговым критерием.

С 1998 г для оценки степени риска возникновения синдрома Дауна используют определение уровня трех биохимических маркеров, наиболее тесно связанных с синдромом Дауна: МС АФП, общего хорионического гонадотропина человека (общего ХГЧ) и свободного эстриола, а также учитывают возраст матери. В последнее время используют также определение вспомогательного маркера синдромом Дауна — ингибина А.

Хорионический гонадотропин (ХГЧ) является главным гормоном беременности. Он продуцируется клетками синцитиотрофобласта плаценты и некоторыми опухолями.

Предполагается, что физиологической ролью ХГЧ является стимуляция синтеза прогестерона желтым телом на ранних стадиях беременности. Считается также, что ХГЧ стимулирует синтез тестостерона мужскими половыми железами плода и оказывает воздействие на кору надпочечников эмбриона.

Альфа-фетопротейн (АФП) является специфическим фетальным альфа-глобулином с молекулярным весом 65–70 кДа. Первоначально АФП вырабатывается желточным мешком эмбриона, а с 13-ой недели — печенью плода. Его концентрация постепенно снижается к моменту родов. В течение первого года жизни уровень АФП снижается до очень низких значений, характерных для взрослого человека.

Во время физиологической беременности уровень АФП в амниотической жидкости снижается, а в материнской сыворотке, напротив, возрастает. Уровень АФП, превышающий физиологический всегда служит показателем наличия серьезных нарушений. Определение АФП в амниотической жидкости, полученной при пункции плодного пузыря между 15 и 20 неделями беременности, с 70-х годов используют для пренатальной диагностики открытых дефектов незаращения нервной трубки. Определение уровня АФП в амниотической жидкости проводят также для выявления вторичных аномалий развития плода.

Эстриол является главным стероидным гормоном, синтезируемым плацентой. На первой стадии синтеза, которая происходит в эмбрионе, холестерин, образующийся *de novo*, либо поступающий из крови матери, превращается в прегненолон, который сульфатируется корой надпочечников плода в дегидроэпиандростерон-сульфат. Гидроксилирование этого соединения в печени по 16-положению и отщепление сульфата сульфатазами плаценты приводит к образованию эстриола. Поскольку в образовании эстриола принимают участие, как плод, так и плацента, изменение уровня эстриола может служить идеальным показателем функции фетоплацентарной системы.

В материнской крови только небольшая часть эстриола циркулирует в свободном состоянии, основное его количество находится в виде глюкуронида и сульфата. Во время физиологической беременности уровень эстриола постепенно возрастает до 40-ой недели. Пониженный уровень эстриола или его резкое падение свидетельствуют о патологическом состоянии плода. Определение уровней общего или свободного эстриола используют для мониторинга беременности.

6. Вопросы для самоконтроля знаний:

1. В чем заключается различие наследственных и врожденных заболеваний?
2. Каково значение наследственности в развитии мультифакториальных заболеваний?
3. В чем заключаются особенности патологии прогенеза, бластогенеза, эмбриогенеза, фетогенеза?
4. Дайте характеристику эндо- и экзогенных причин ВПР.
5. Какие процессы лежат в основе «перезревания» половых клеток?
6. В чем заключается этиология и патогенез фетального алкогольного синдрома?
7. Какова роль вирусов в патологии внутриутробного развития?
8. В чем заключается профилактика и дородовая диагностика врожденных пороков развития?

Задания для СУРС:

1. Генотип, конституция и соматическая патология.
2. Особенности плаценты как иммунного барьера.
3. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного: этиология и патогенез.

Литература

ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Патологическая физиология : учебник для студ. учреждений высш. образ. / [Ф. И. Висмонт [и др.]]; под ред. Ф. И. Висмонта. – Минск. : Высшая школа, 2016. – 639, [1] с. : ил., табл.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническая патофизиология : атлас / С. Зилбернагель, Ф. Ланг ; пер. с англ. под ред. П. Ф. Литвицкого. – М. : Практическая медицина, 2015. – 448 с.
2. Литвицкий, П. Ф. Клиническая патофизиология : учебник / П. Ф. Литвицкий. – М. : Практическая медицина, 2016. – 775 с.
3. Угольник, Т. С. Реактивность. Иммунопатология : учеб.-метод. пособие для студентов 3 курса всех фак-ов медицинских вузов / Т. С. Угольник, И. В. Манаенкова. – Гомель : ГомГМУ, 2017. – 61 с.
4. Угольник, Т. С. Тестовые задания по патологической физиологии для самостоятельной работы студентов: учеб.-метод. пособие для студентов 3 курса лечебного факультета медицинских вузов / Т. С. Угольник, Я. А. Кутенко. – Гомель: ГомГМУ, 2015. – 272 с.
5. Здоровоохранение и медицинская наука Беларуси [Электронный ресурс]. – Минск : НИО РНМБ, 1997. – Режим доступа : <http://www.med.by>. – Дата доступа : 26.05.2017.
6. Консультант студента [Электронный ресурс]. – Гомель : ГГМУ. – Режим доступа : <http://www.studmedlib.ru>. – Дата доступа 26.05.2017
7. Научная электронная библиотека eLIBRARY.RU [Электронный ресурс] / Научная электронная библиотека. – М., 2005. – Режим доступа: <http://www.elibrary.ru>. – Дата доступа: 26.05.2017.

Составитель:
ассистент

И. В. Манаенкова

