

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



## Лекція 5

**Тема:** Аномалії розвитку. Причини та механізми їх появи

План:

1. Розвиток людини та критичні періоди
2. Аномалії розвитку
3. Тератогени
4. Профілактика тератогенезу

### 1. РОЗВИТОК ЛЮДИНИ ТА КРИТИЧНІ ПЕРІОДИ

Розвиток людини починається з процесу запліднення, який відбувається внутрішньоутробно в організмі матері. При злитті ядер сперматозоїда та яйцеклітини відновлюється диплоїдна кількість хромосом, і, саме вони і керують подальшим розвитком.

**Розвиток організму** це складне, добре скоординоване поєднання таких процесів, як розподіл клітин, їхня міграція, взаємодія, генна регуляція та диференціація. Будь-який вплив, який порушує ці процеси може спричинити природжені вади розвитку зародка (ПВР), Фактично майже половина всіх зародків не доживають до народження. У більшості з них аномалії виявляються на дуже ранніх стадіях. Жінка навіть не знає, що вона вагітна, тому що такі зародки не можуть імплантуватися, укріпитися в стінці матки настільки, щоб вагітність стала успішною, і вони спонтанно абортуються.

Майже 90% плодів, абортіваних до місячного віку, були аномальними. Понад 50% зародків закінчують своє існування на пізніших стадіях розвитку.

Сучасне вчення про етіологію й патогенез вад розвитку з'явилося на ґрунті успіхів ембріології, генетики, експериментальної тератології. На кожну тисячу дітей 10 народжуються з вадами розвитку. Це дефекти губи і твердого піднебіння (заяча губа, вовча паша), відсутність кінцівок, спинномозкові грижі, гідроцефалія, аненцефалія, циклопія, глухота, відсутність вух, кистей, стоп, пороки серця, травного каналу, легень тощо.

Серед перенатальних смертей (померли в утробі матері під час вагітності, пологів і новонароджені до 7-го дня життя) у 18% випадків реєструють вади розвитку. За даними ВООЗ частота природжених вад розвитку в окремих країнах становить понад

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



16%. За різними даними, природжені вади розвитку становлять 20% дитячої смертності.

За даними звіту Міністерства охорони здоров'я, динаміка частоти розвитку дітей з природженими аномаліями, деформаціями та хромосомною патологією на 2004 рік становила 22,9 на 1000 живих новонароджених, та 52,2 на 1000 живих що досягли віку 1 рік.

Це є основною причиною смерті дітей в ранньому віці. Смертність від аномалій на Україні на 2005 рік становила близько 28,1 на 1000 народжених живими.

**Критичний період** – це час росту органу й утворення специфічних для цього органу структур . Різні органи мають критичні періоди в різний час, хоча найбільш критичним періодом практично для всіх органів є перший триместр вагітності. Розрізняють загальні для організму періоди в розвитку окремих органів.

За даними П.Г. Светлова, в ембріогенезі людини виділяють такі критичні періоди:

1. *Імплантація* (6-7 доба після зачаття);
2. *Плацентажія* (кінець 2-го тижня вагітності);
3. *Перинатальний період* (пологи).

Крім того визначено критичні періоди розвитку окремих органів у пізніші терміни вагітності.

Органи	Критичні періоди (тижні)												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Мозок		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
Очі				■	■	■	■	■					
Внутрішні органи			■	■	■	■	■	■	■				
Зуби						■	■	■	■	■	■		
Вухо							■	■	■	■	■		
Губи					■	■	■						
Піднебіння										■	■	■	■
Черевна стінка									■	■	■		

Найнебезпечнішим щодо формування ПВР під впливом ендогенних тератогенів, у тому числі лікарських препаратів, є період від 15-ї до 60-ї доби після зачаття. Особливу увагу щодо проблеми вживання лікарських препаратів у період вагітності

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



привернула до себе талідомідна трагедія, що відбулась у 70-х роках у країнах Західної Європи, коли лікарі радили вагітним для поліпшення стану вживати дуже слабкий транквілізатор талідомід, який вважався безпечним седативним засобом. Протягом 10 років потому народилося понад 70 000 дітей з різними аномаліями. Виявилось, що талідомід індукує у великій кількості появу синдрому природжених аномалій, за якого довгі кістки кінцівок або відсутні, або дуже різко укорочені, через що нагадують півці тюленів. Досить однієї таблетки щоб народилась дитина з усіма чотирьома деформованими кінцівками. Крім деформованими кінцівками. Крім деформованих кінцівок, у більшості дітей спостерігались пороки серця, деформовані кишки, відсутність вушних раковин, аномалії інших органів. Слід зазначити, що талідомід є тератогенним тільки в період від 34-ї до 50-ї доби після останньої менструації (приблизно від 20-ї до 36-ї доби після зачаття).

Усі лікарські засоби, які спричиняють відхилення від норми в розвитку плода, мають призначатися лише в разі негайної потреби. Варто пам'ятати, що навіть перевірені лікарські препарати в більшій концентрації можуть спричинити порушення реалізації генетичної інформації при нормальному генотипі.

Таким чином, якщо протягом перших трьох місяців ембріон перебуває під впливом шкідливих чинників, то існує велика ймовірність того, що плід буде з аномаліями розвитку.

Після третього місяця вагітності подібні відхилення з'являються вже не так часто. Але в плоду можуть розвинути різні захворювання і розлади функцій уже сформованих органів. Вивчення критичних періодів ембріогенезу та впливу тератогенів на плід свідчать про необхідність охороняти здоров'я матері та ембріону, особливо в перші три місяці вагітності.

## 2. АНОМАЛІЇ РОЗВИТКУ

Відкриття в генетиці та відкриття у вивченні навколишнього середовища, вивчення суспільного здоров'я, свідчать, що бідь-яка аномалія, функціональна або органічна, котра проявляється в період новонародженості, та причини якої закладені ще в антенатальний (внутрішньоутробний) період, можна позначити терміном природжені (вроджені) вади розвитку (ПВР або ВВР).

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



**Вади розвитку** – це порушення внутрішньоутробного розвитку ембріону чи плоду, відхилення від нормальної будови органу або цілого організму.

Розрізняють:

А) спадкові аномалії та вади розвитку, які виникли унаслідок мутацій;

Б) неспадкові, які виникли унаслідок ембріогенезу під впливом тератогенів;

В) мультифакторіальні, які виникають унаслідок поєднання дії екзо- та ендогенних чинників.

Багато аномалій генів може бути зумовлено як спадковими чинниками, так і неспадковими. Наприклад, вовча паща, сліпота, глухота тощо (фенокопії). Це має значення для прогнозу нащадків.

Найлегші ступені вад розвитку називають аномаліями, а найтяжчі, що супроводжуються формуванням певного зовнішнього вигляду – потворністю.

**Бластопатія** – порушення розвитку плідного яйця з моменту зачаття до 15-ї доби його розвитку.

**Ембріопатія** – порушення розвитку ембріону з 15-ї доби до 3-го місяця внутрішньоутробного розвитку.

**Фенопатія** – порушення розвитку плоду з 3-го місяця онтогенезу до кінця вагітності.

Наука про природжені аномалії розвитку називається **тератологією**, а чинники середовища, які здатні спричинювати порушення розвитку ембріону чи плоду, називають **тератогенами**.

## 3. ТЕРАТОГЕНИ

Усі тератогени поділяють на класи.

**Перший клас** – речовини, що спричинюють мутації у плода: іонізуюча радіація, рентген-промені і деякі лікарські препарати. Вони призводять до розриву хромосом і змінюють структуру ДНК, порушують розходження хромосом в процесі мітозу, що зумовлює мозаїцизм, моно- або полісомію у плода.

**Другий клас** представлений вірусами. Найбільш виражену тератогенну дію мають віруси корової краснухи, при чому чим раніше вірус краснухи уражає вагітну, тим більший ризик, що постраждає зародок. Вірус легко проникає крізь плацентарний бар'єр, розмножується в клітинах зародку й призводить до тяжких аномалій. Характерно. Що зародок значно чутливій до

## ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



вірусу, ніж організм матері. Хвороба матері може бути слабкою без видимих клінічних проявів, а в плоду з'являються різні порушення, особливо якщо мати хворіла в перші два місяці вагітності. Епідемія краснухи в 1963-1965 роках спричинила смерть 20 000 плодів і народження приблизно 20 000 дітей в ПВР.

Цитомегаловірус і вірус простого герпесу також є тератогенами. Інфікування раннього зародка цитомегаловірусом майже завжди фатальне, на пізніших стадіях, як і в разі інфікування вірусом корової краснухи, може призвести до глухоти, сліпоти, затримки розумового розвитку, церебрального паралічу тощо.

Сильні патогенні властивості мають віруси грипу (типу А), хвороби Боткіна.

**Третій клас** представляють деякі мікроорганізми і найпростіші. Це токсоплазма Гонді – найпростіші, що спричинюють захворювання токсоплазмоз, трепонема – збудник сифілісу та плазмодіум – збудник малярії.

Інфекційні агенти впливають безпосередньо на плід і можуть призвести до його загибелі, затримки внутрішньоутробного розвитку, глухоти, сліпоти, мікроцефалії, гідроцефалії, аномалій зубів та інших органів, відставання в розумовому розвитку тощо.

Тому жінкам, які перенесли ці захворювання в період вагітності, особливо в першому триместрі, майже завжди радять переривати вагітність.

**Четвертий клас** представляють деякі лікарські препарати і хімічні сполуки. Перелік хімічних тератогенів дуже довгий, він включає близько 800 різних речовин. Серед них розрізняють сильні і слабкі. Сильні тератогени призводять до аномалій і в тварин, і в людей. Слабкі тератогени можуть бути причиною аномалій розвитку, але виявляють ці аномалії не завжди, а лише під час збігу багатьох несприятливих обставин. Сильними тератогенами є наркотики і нікотин, деякі лікарські препарати (особливо протипухлинні засоби, талідомід, деякі антибіотики – тетрациклін, стрептоміцин, статеві гормони, саліцилати), отрутохімікати (гербіциди, хлоропрени, пестициди, інсектициди тощо), а також забруднення довкілля.

Дуже сильним тератогеном є алкоголь та нікотин. Алкоголь уражає хромосоми статевих клітин батьків і вже тільки це визначає народження неповноцінної дитини. Він легко проникає з крові матері до клітин плоду, порушуючи процеси реалізації спадкової інформації (біосинтез білку). Алкоголь також уражує



# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



клітини плоду, порушує обмін речовин і діяльність нервової, ендокринної та інших систем організму матері та зародка.

У жінок, які зловживають алкоголем, часто порушується процес овуляції – дозрівання й вихід яйцеклітини. Отже, така жінка може не завагітніти взагалі. Або її вагітність майже завжди ускладнена, часто бувають викидні, передчасні пологи. Діти таких жінок з'являються на світ з комплексом специфічних вад (алкогольний синдром): низька маса тіла, вади черепа і обличчя, вади розвитку кінцівок і внутрішніх органів, мікроцефалія, мікрофтальм, низький лоб, сплющення потилиці, маленький сидлоподібний ніс, вуха розташовані низько, великий рот, вовча паща, неправильна закладка зубів, надмірний волосяний покрив, особливо на лобі, вади розвитку статевих органів тощо.

У жінок, які палять, часто народжуються недоношені й більш дрібні діти. Пестициди і органічні речовини, що містять ртуть, призводять до порушень неврологічного характеру, спинномозкових гриж, уражень головного мозку, сліпоты, глухоти та інших ПВР. Відомо що хінін спричинює глухоту. Деякі інші лікарські препарати також можуть зумовлювати природжені аномалії і каліцтва.

Окрім цього існує класифікація тератогенів за походженням.

**Фізичні:** іонізуюча радіація, рентген-промені, сонячна радіація, висока та низька температури, атмосферний тиск тощо.

Опромінення вагітних під час діагностичного обстеження може спричинювати мікроцефалію, затримку росту й розвитку. Терапевтичне застосування радіоактивних препаратів під час вагітності заборонено. Іонізуюча радіація передусім вражає нервові клітини мозку плоду, зачатки статевих залоз і залоз внутрішньої секреції. Але радіація навіть у кінці вагітності може призвести до анатомічних вад розвитку.

Інші фізичні чинники, що можуть спричинювати аномалії, – це висока температура тіла матері, гравітаційні перевантаження, вібрації, гіпоксія (кисневе голодування). Наприклад, лікарі Перу помітили, що у людей, які живуть на висоті 300 метрів над рівнем моря, вади судинної системи трапляються майже в 4 рази частіше, ніж у мешканців рівнин. Відомо також, що в гірських місцевостях на висоті 3500-4200 метрів пролягає межа, вище якої неможливе розмноження ссавців. Якщо тварин з рівнин поселити на цю висоту, то в них припиняється розмноження, причому зародки гинуть внутрішньоутробно. На ранніх стадіях розвитку зародки чутливіші до гіпоксії – вагітність закінчується викиднем. У пізніші періоди вагітності гіпоксія спричинює аномалії

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



розвитку головного мозку, що може виявлятися розумовою відсталістю.

**Хімічні:** нікотин, алкоголь, наркотики, забруднювачі навколишнього середовища, сполуки ртуті, пестициди, гербіциди, деякі фарби, продукти побутової хімії, харчові домішки тощо.

**Біологічні:** віруси, мікроби та їхні токсини.

## 4. ПРОФІЛАКТИКА ТЕРАТОГЕНЕЗУ

Найважливішими в роботі медичних працівників є профілактика аномалій та природжених вад розвитку в дітей, що вимагає від них відповідних знань

Основні напрямки в профілактиці тератогенезу:

- ✓ Пропаганда та формування здорового способу життя;
- ✓ Особливу увагу слід приділяти вагітності. Суворе дотримання гігієни вагітності;
- ✓ Охорона довкілля від забруднення та підвищення фону радіації;
- ✓ Охорона праці, боротьба зі шкідливими умовами виробництва;
- ✓ Вживання екологічно чистої води та харчових продуктів;
- ✓ Розумне застосування ліків;
- ✓ Оцінювання і контроль мутагенного та тератогенного ефекту ліків, засобів побутової хімії, харчових добавок, консервантів тощо;
- ✓ Широка мережа медико-генетичного консультування (МГК);
- ✓ Пренатальна діагностика;
- ✓ Профілактика інфекційних захворювань у вагітних;
- ✓ Збалансоване харчування, надходження достатньої кількості макро- та мікроелементів до організму людини.

Одні з основних завдань генетиків та медичних працівників на усіх рівнях такі:

- ✓ Запобігати дії тератогенних, мутагенних, канцерогенних чинників на організм людини;
- ✓ Виявляти групи ризику для своєчасного направлення до МГК;

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



- ✓ Проводити широку роз'яснювальну роботу про шкідливість тютюнопаління, зловживання алкоголем, наркотиками;
- ✓ Пропагувати знання з генетики, тератології серед населення;
- ✓ Пропагувати та формувати здоровий спосіб життя в населення;
- ✓ Самим бути носієм здорового способу життя.

## Використані джерела:

1. Путинцева Г.І. Медична генетика : підручник. 2-е вид., перероб. та доп. Київ : Медицина, 2008. 392 с. ISBN 978-966-8144-60-8
2. Запорожан В. М. Та ін. Медична генетика: Підручник для вузів. Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2005. 260 с. ISBN 966-7733-66-1
3. Бужієвська Т.І. Основи медичної генетики. Київ : Здоров'я, 2001. 136 с. ISBN 5-311-01204-8
4. Коджебаш В. Ф. Методичні рекомендації до практичних занять з дисципліни «Медична генетика» для здобувачів вищої освіти спеціальності 222 Медицина / укладач: В. Ф. Коджебаш. Одеса : Університет Ушинського, 2022. 63 с.