



**КУРС ЛЕКЦІЙ**  
**2024-2025**



# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



## Лекція 1.

**Тема:** Предмет та завдання медичної генетики

**Медична генетика** вивчає роль спадкових чинників у виникненні патологічних симптомів і ознак в організмі людини, закономірностей успадкування спадкових захворювань, методи діагностування, профілактики та лікування спадкових захворювань, а також захворювання зі спадковою схильністю та є важливим розділом сучасної генетики.

Медична генетика привертає все більше увагу в тому числі і через можливості прогнозування загального показника здоров'я окремих популяцій людей та людства в цілому. Саме медична генетика намагається розкрити етіологію розвитку певних захворювань та шукає шляхи вирішення багатьох проблем сьогодення. Еволюція життя в цілому і еволюція певних видів живих організмів (враховуючи і людство) відбувається постійно, проте останнім часом зміни чинників навколишнього середовища стрімко пришвидшились, що призводить до необхідності змін живих організмів з метою пристосування до нових умов існування.

Для того щоб краще зрозуміти як наші організми реагують на ці зміни необхідно дослідити так би мовити «норму» те що було раніше, яким чином функціонували види в попередні відрізки часу. Саме медична генетика займається дослідженнями функціонування людських організмів та пошуком генетичного підґрунтя такої роботи.

В результаті напрацювань з цього приводу вимальовуються наступні **положення медичної генетики**:

1. Спадкові захворювання виникають в результаті загальної спадкової мінливості людини.
2. Популяції людей несуть в собі величезний тягар мутацій.
3. В розвитку спадкової патології відіграють роль як генотип, так і середовище.
4. Спадковість сучасної людини відрізняється накопиченими у процесі еволюційного розвитку патологічними мутаціями та спадковими змінами у статевих клітинах які постійно виникають і на сучасному етапі розвитку людства.
5. Різко змінилось середовище існування людини, з'явилося планування родин та межі шлюбів. Людині доводиться стикатись з новими умовами існування, відчувати значні

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



навантаження соціального та екологічного спрямувань. Збільшилися масштаби міграцій населення, значно розширилось коло потенційних партнерів.

6. Сучасна медична генетика має у своєму арсеналі велику кількість можливостей для діагностування, профілактики та лікування спадкових патологій, базуючись на даних цитогенетики, біохімічної генетики, клінічної та молекулярної генетики, а також популяційної та екологічної генетики.

Медична генетика включає також імуногенетику, яка вивчає генетичні фактори та механізми генетичної відповіді і механізми імунної відповіді, генетику онтогенезу, яка вивчає і виявляє генетичний контроль процесів раннього ембріонального розвитку, онкогенетику, яка вивчає генетику утворення пухлин.

Також з'являються окремі розділи медицини присвячені дослідженням спадкових захворювань: нейрогенетика, офтальмогенетика та інші.

Значення генетики для медицини важко переоцінити. Вона є теоретичним підґрунтям медицини, розширює та поглиблює розуміння функціонування організму та причини виникнення та розвитку певних захворювань. Спадкові хвороби дуже чисельні, і потребують ретельного вивчення.

Виявлено, що спадкова мінливість вельми висока протягом життя людини приблизно у 70% виявляються ті чи інші спадкові захворювання. Зі спадковими чи вродженими патологіями народжується приблизно 5% дітей. Виявлено більш ніж 10000 спадкових ознак серед яких більш ніж половину складають саме спадкові захворювання. Таким чином у більшості людей протягом життя проявляється хоча б одне серйозне генетично обумовлене відхилення від норми, яке здатне знизити якість та тривалість життя.

Найбільш **важливими напрямками** в дослідженнях медичної генетики є вивчення молекулярної природи генетичних змін, аналіз закономірностей їх успадкування, оцінка їх розповсюдження в різних популяціях людей, вивчення ролі мутагенних факторів оточуючого середовища.

Наразі відомо про більш ніж 10000 спадкових захворювань. І більш ніж для 5000 з них вивчено локалізацію мутантних генів в хромосомах та проведено молекулярний аналіз продуктів їх діяльності. Ці досягнення дозволили вивести на новий рівень розробку методів діагностування спадкових захворювань, їх профілактику та генотерапію. Прикладним розділом медичної генетики є клінічна генетика.

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



**Завданнями медичної генетики** та найбільш важливими напрямками досліджень є:

1. Вивчення ролі генетичних та зовнішніх чинників в розвитку спадкових патологій, а також характеру успадкування та проявів патологічних генів.
2. Вивчення молекулярної природи генетичних змін і аналіз закономірностей їх успадкування.
3. Вивчення характеру успадкування патологій на клітинному, молекулярному рівнях та на рівні організму та популяції.
4. Розробка систематики, діагностики і профілактики спадкових захворювань.
5. Виявлення розповсюдження спадкових захворювань та вроджених вад розвитку та оцінка їх розповсюдження у різних популяціях людей.
6. Виявлення мутагенних чинників навколишнього середовища та розробка методів їх нейтралізації.
7. Покращення методів генної інженерії з метою генотерапії та отримання нових лікарських речовин.
8. Розширення застосування медико-генетичного консультування.
9. Розвиток методів пренатального діагностування.

## Лекція 2.

### Тема: Генетика людини

План:

1. Основні наукові напрямки розвитку сучасної генетики людини
2. Людина як об'єкт дослідження
3. Методи генетики людини
4. Каріотип людини

1. Основні наукові напрямки розвитку сучасної генетики людини

**Цитогенетика** вивчає хромосоми людини, їх структурно-функціональну організацію, картування, розробляє методи хромосомного аналізу. Досягнення цитогенетики застосовуються для діагностики хромосомних захворювань людини.

**Популяційна генетика** досліджує генетичну структуру людських популяцій, частоту алелей окремих генів (нормальних і патологічних) у популяціях людей, прогнозує і оцінює генетичні

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



наслідки забруднення довкілля, вплив антропогенних чинників середовища на біологічні процеси, що перебігають у людських популяціях (мутаційний процес). Ці дослідження дозволяють прогнозувати частоту деяких спадкових захворювань у поколіннях і планувати профілактичні заходи.

**Біохімічна генетика** вивчає біохімічними методами шляхи реалізації генетичної інформації від гена до ознаки. За допомогою біохімічних методів розроблені експрес-методи діагностики ряду спадкових захворювань, у тому числі методи пренатальної (допологової) діагностики.

Розробка системи захисту генофонду людей від іонізуючої радіації – одне з основних завдань **радіаційної генетики**.

**Імунологічна генетика** (імуногенетика) вивчає генетичну обумовленість імунологічних ознак організму, імунних реакцій.

**Фармакологічна генетика** (фармакогенетика) досліджує генетичну обумовленість реакцій окремих людей на лікарські засоби та дію останніх на спадковий апарат.

**Медична генетика** вивчає роль спадкових чинників у виникненні патологічних симптомів і ознак в організмі людини, закономірностей успадкування спадкових захворювань, методи діагностування, профілактики та лікування спадкових захворювань, а також захворювання зі спадковою схильністю.

**Клінічна генетика** – практична складова медичної генетики.

## 2. Людина як об'єкт дослідження

На відміну від класичних об'єктів генетики, людина – специфічний і складний об'єкт генетичного аналізу. Специфічність людини полягає в тому, що вона поєднує в собі закони органічної еволюції і закони соціального життя. **Гібридологічний метод**, основу якого становить система експериментальних схрещувань, для людини неприйнятний.

**Експериментальні шлюби** для людини неможливі. Генетичні експерименти на людях заборонені. Існують й інші особливості, які створюють **труднощі** при вивченні спадковості і мінливості людини.

Основні з них такі:

1. неприйнятність направлених схрещувань для генетичного аналізу;
2. неможливість експериментального отримання мутацій;
3. пізній строк статевого дозрівання у людини;

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



4. повільна зміна поколінь (приблизно через 25-30 років). Тривалість життя людини, як об'єкта спостережень, може перевищувати тривалість життя дослідника.

5. мала чисельність нащадків;

6. неможливість створення однакових умов для розвитку нащадків від різних шлюбів та умов, які суворо контролюються;

7. недостатня точність реєстрації спадкових ознак та невеликі родоводи;

8. складний каріотип, який включає 46 хромосом (24 групи зчеплення – 22 пари аутосом, X-, Y-хромосоми). Для порівняння – у дрозофіли 8 хромосом (4 групи зчеплення).

9. людині властивий значний генотиповий поліморфізм, що, поряд з різними екологічними і соціальними умовами, обумовлює високу ступінь фенотипового поліморфізму.

## 3. Методи генетики людини

До основних **методів**, які використовуються в генетиці людини, належать:

- генеалогічний;
- цитогенетичні методи;
- близнюковий;
- популяційний;
- метод прийомних дітей;
- біохімічні методи;
- молекулярно-генетичні методи.

**Генеалогічний метод** – складання родоводів та дослідження успадкування певних ознак у низці поколінь. Він дозволяє подолати складнощі, які виникають у зв'язку з неможливістю постановки цілеспрямованого схрещування. Якщо є родоводи, то можна, використовуючи сумарні дані декількох родин, визначити тип успадкування ознаки (домінантний, рецесивний, зчеплений зі статтю, аутосомний), а також її моногенність або полігенність.

Генеалогічний метод застосовується:

- 1) для встановлення спадкового характеру ознаки;
- 2) при визначенні типу успадкування та пенетрантності гена;
- 3) при аналізі зчеплення генів і картуванні хромосом;
- 4) при вивченні інтенсивності мутаційного процесу;
- 5) при розшифровці механізмів взаємодії генів;
- 6) при медико-генетичному консультуванні.

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



Генеалогічний метод передбачає такі етапи дослідження: збирання даних про всіх родичів обстежуваного, складання родоводу, аналіз родоводу та висновки.

**Цитогенетичні методи** – вивчення клітин під мікроскопом з метою визначення кількості хромосом та їх будови у нормі та патології, а також локалізація генів у хромосомі. Вони дозволяють встановити хромосомний набір за кількістю та будовою, а також виявити аномалії геному за допомогою диференційного забарвлення хромосом. Для забарвлення та отримання каріотипу людини зазвичай використовують лейкоцити периферійної крові. До цитогенетичних методів належать аналіз каріотипу і гібридизація соматичних клітин.

Цитологічний контроль застосовують при діагностиці ряду спадкових захворювань, які пов'язані з явищами анеуплоїдії та різними хромосомними абераціями.

**Близнюковий метод** – обстеження близнюкових пар з метою визначення ролі спадковості та середовища у розвитку ознак. Він використовується для виявлення ступеня спадкової обумовленості ознак, які досліджуються. Явище поліембріонії відомо у деяких тварин. Воно характеризується появою декількох ідентичних або однайцевих близнюків – гомозиготних (монозиготних) близнюків. Поряд з такими монозиготними існують різнояйцеві або дизиготні близнюки, які народжуються при заплідненні двох одночасно дозріваючих яйцеклітин. Якщо монозиготні як результат клонового розмноження одної заплідненої яйцеклітини завжди ідентичні за статтю та дуже схожі фенотипово, часто майже нерозрізнимі, то дизиготні можуть мати як однакову, так і різну стать. Зустрічаються дизиготні близнюки, які дуже різняться за зовнішніми ознаками, як особини, які виникли внаслідок самостійних випадків запліднення.

Близнюковий метод оснований на трьох положеннях:

- монозиготні близнюки мають ідентичні генотипи, а дизиготні – різні генотипи;
- середовище, в якому розвиваються близнюки та під дією якого з'являються відмінності ознак у монозиготних близнюків, може бути однаковим і неоднаковим для однієї й тієї ж пари монозиготних близнюків;
- усі властивості організму визначаються взаємодією тільки двох чинників: генотипу та середовища.

Ці положення дозволяють порівнювати вплив генотипу та середовища на розвиток ознак.

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



Монозиготні та дизиготні близнюки зазвичай порівнюють за рядом показників на великій кількості матеріалу. На основі отриманих даних підраховують показники **конкордантності** (рівня схожості) та **дискордантності** (рівня відмінності). У монозиготних близнюків конкордантність значно вища, ніж у дизиготних, однак ступінь схожості для різних ознак варіює. Це дозволяє дати оцінку ролі генотипу та середовища у їх прояві. Запропоновано декілька способів кількісного вираження частки спадковості у розвитку ознаки.

Таким чином, використання близнюкового методу показує, що такі генетично детерміновані ознаки, як, наприклад, показники обміну речовин, можуть сильно піддаватися модифікаційній мінливості. Це треба враховувати, наприклад, при описанні симптомів спадкових захворювань, що має велике значення в медичній генетиці.

**Популяційний метод** – сукупність математичних засобів для визначення частоти генів у популяціях людини та прогнозування динаміки ознак, які контролюються цими генами, у наступних поколіннях. Дослідженнями спадкової структури населення займається демографічна статистика, даними якої користуються генетики для визначення частоти окремих генів або хромосомних аномалій у людських популяціях. Популяційний метод дає можливість аналізувати поширення спадкових захворювань людини та прогнозувати їх частоту в наступних поколіннях, оцінювати наслідки споріднених шлюбів, визначати вплив генетичних і чинників середовища на фенотипічну мінливість людини за певними ознаками, а також окреслювати генетичну історію окремої людської популяції.

Для приблизного визначення співвідношення кількості різних генотипів та фенотипів у популяції користуються формулами закону Харді-Вайнберга.

**Метод прийомних дітей** – обстеження прийомних дітей, їх біологічних та прийомних батьків з метою визначення впливу спадковості та середовища на розвиток ознак.

Дослідження прийомних дітей дає можливість розмежувати вплив генетичних чинників та чинників середовища. Зіставлення прийомних дітей з їх біологічними та прийомними батьками здійснюють за допомогою коефіцієнтів кореляції.

**Біохімічні методи** – визначення наявності певних речовин (переважно первинних продуктів генів – ферментів та патологічних метаболітів) з метою діагностування спадкових захворювань. Ці методи дуже трудомісткі, потребують



# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



спеціального обладнання, і тому їх не можна використовувати для масових популяційних досліджень. Біохімічні методи також застосовують для виявлення гетерозиготних носіїв спадкових аномалій які фенотипово проявляються невиразно.

**Молекулярно-генетичний метод** – використання біохімічних реакцій, які здійснюються за допомогою відповідних ферментів, з метою визначення структури генів, їх ідентифікації та локалізації, а також характеру мутацій. Цей метод дозволяє аналізувати фрагменти ДНК, знаходити та ізолювати окремі гени і їх сегменти та визначати в них послідовності нуклеотидів. Він успішно застосовується для ідентифікації генних мутацій, а також вивчення геному людини в цілому.

## 4. Каріотип людини

**Каріотип** людини відносно великий. Диплоїдний набір хромосом людини – 46 хромосом. Це було встановлено у 1956 році у роботі І. Тіо та А. Левана. До цього часу вважалось що кількість хромосом людини дорівнює кількості хромосом шимпанзе та становить 48 хромосом. Вперше хромосоми людини було класифіковано ще до відкриття диференціального фарбування на основі двох критеріїв – довжини хромосоми та центромерного індексу (відношення довжини короткого плеча хромосоми до її загальної довжини).

Кожна соматична клітина людини містить 46 хромосом. Для жінки запис каріотипу становить 44, XX, для чоловіка 44, XY. На конференціях у Денвері у 1960 та у Лондоні у 1963 році всі хромосоми людини за розмірами та їх формою поєднано у 7 великих груп які позначаються великими латинськими літерами:

1. **Група А** включає хромосоми 1, 2 та 3 – це метацентричні та субметацентричні хромосоми. Хромосома 1 – найбільша метацентрична хромосома у каріотипі. Хромосома 2 є найбільшою субметацентричною хромосомою. Метацентрична хромосома 3 майже на 1/5 відрізняється за розмірами від хромосоми 1.

2. **Група В** містить хромосоми 4 та 5 – великі субметацентричні. Відрізнити їх одна від одної при звичайному фарбуванні неможливо.

3. **Група С** представлена хромосомами з 6 по 12 та сюди ж належить статева X-хромосома. Всі вони метацентричні середнього розміру.

4. **Група D** містить хромосоми 13, 14, 15, всі вони акроцентричні середньої довжини, містять вторинну перетинку.

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



5. До **групи Е** належать короткі метацентричні та субметацентричні хромосоми з 16 по 18. Хромосома 16 метацентрична її довжина сягає  $1/3$  довжини хромосоми 1. Хромосоми 17 та 18 майже однакової довжини.

6. **Група F** об'єднує дві маленькі метацентричні хромосоми 19 та 20.

7. **Група G** містить маленькі ахроцентричні хромосоми 21 та 22, а також статеву Y-хромосому.

На основі розмірів і форми у людини можна ідентифікувати лише 4 аутосоми (1, 2, 3, 16) та Y-хромосому. Усі хромосоми були ідентифіковані після застосування методу диференційованого фарбування. На Паризькій конференції по стандартизації та номенклатурі хромосом людини у 1971 році були прийняті правила опису та позначення хромосом людини, які дійсні і донині. Ці правила було закріплено в стандарті **International systems for human cytogenetics nomenclature (ISCN 1978)**.

В характеристиці каріотипу спочатку вказують загальну кількість хромосом та статевий набір хромосом. Потім (за наявності) вказують геномні, а потім хромосомні мутації. Велике діагностичне значення для ідентифікації хромосом мають так звані хромосомні маркери – смужки які найбільш чітко виділяються при диференціальному фарбуванні та поділяють хромосоми на райони. Нумерують райони, а також смужки в середині району за напрямом від центромери до теломери. На деяких смужках вдається локалізувати певні гени генетичної карти хромосоми.

При зменшенні ступеня спіралізації хромосом на стадії прометафази багато смужок (блоків) розпадається на кілька субблоків і тоді додається ще 3-й рівень нумерації.

Різні види хромосомних аберацій мають свої символічні позначення, що дуже зручно саме для клінічної практики. Найбільш важливі з них:

**del** – делеція;

**dup** – дуплікація;

**inv** – інверсія;

**t** – транслокація;

**rob** – робертсонівська транслокація;

**+** - додатковий генетичний матеріал;

**g** (gap) – пробіл.

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



## Лекція 3

### Тема: Хромосоми людини

План:

1. Структура та властивості хромосом
2. Диференціальне забарвлення хромосом
3. Характеристика каріотипу людини

#### 1. Структура та властивості хромосом

**Хромосоми** – високоспеціалізовані компоненти клітинного ядра, що мають свою індивідуальність, виконують певну функцію та здатні відтворюватись у низці поколінь.

Хромосоми носії спадкової інформації. У хромосомах зберігається, відтворюється і передається спадкова інформація. У хромосомах записана спадкова інформація про всі ознаки організму: якою людина була, якою є і якою буде.

За хімічним складом хромосома – це комплекс ДНК з білками ДНП (дезоксинуклеопротеїд), частка якого становить 90% усього хімічного складу. Вміст ДНК у хромосомах постійний. До складу входять також РНК-, ДНК-полімерази, ліпіди та мінеральні речовини – йони  $\text{Ca}^{2+}$  та  $\text{Mg}^{2+}$ .

Існують наступні **особливості хромосом** багатоклітинних організмів:

1. Кількість хромосом у соматичних клітинах організму постійна.
2. Кількість хромосом у різних організмів одного виду однакова.
3. Організми, які належать до одного виду, мають однаковий каріотип (диплоїдний набір хромосом соматичної клітини).
4. Кількість хромосом у соматичних клітинах завжди парна ( $2n$ ).
5. Парні хромосоми – гомологічні, мають однакові розміри, форму, містять алельні гени.

Найзручніше вивчати структуру хромосом у стадії **метафази** мітозу. У цю фазу хромосоми максимально спіралізовані, укорочені, стовщені, тому чітко видно їхню структуру під мікроскопом).

Метафазна хромосома складається з двох **хроматид**. В основі кожної хроматиди є молекула ДНК. Хроматиди з'єднуються між собою за допомогою тільця – **кінетохора**. У цьому місці на

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



хромосомі знаходиться первинна перетяжка – **центромера**. До кінетохора прикріплюються нитки ахроматинового веретена поділу. Центромера поділяє хромосому на плечі. Розміщення центромери суворо постійне для кожної хромосоми. Залежно від розміщення центромери хромосоми бувають:

- **Метацентричними** (рівноплечевими);
- **Субметацентричними** (нерівномірноплечовими);
- **Акроцентричними** (різко редуковане одне плече, і воно важко визначається);
- **Супутниковими** (є ще вторинна перетяжка, яка відокремлює від хромосоми супутник – сателіт).

Структурною основою хромосоми є молекули ДНК. У процесі формування хромосом молекули ДНК зв'язуються з білками, спіралізуються – молекула ДНК скорочується в 10 000 разів (довжина деспіралізованої молекули ДНК становить близько 2 м). Білки забезпечують стійкість компактної структури на різних рівнях організації хромосом.

**Білки**, що входять до складу хроматину, зазвичай поділяють на дві групи: **гістонові** й **негістонові**. **Білки-гістони** здійснюють перші етапи упаковки ДНК. Це глобулярні білки з відносно високим вмістом амінокислот (аргініну й лізину), які надають основних властивостей хромосомі.

Виділяють такі рівні організації хромосом:

- I – нуклеосомний;
- II – супернуклеосомний;
- III – утворення доменів;
- IV – утворення розеткоподібних структур – хромомерів;
- V – утворення метафазних хромосом (суперспіралізація).

**I рівень – нуклеосомний**. На цьому рівні утворюються нуклеосоми. Нуклеосома – це ділянка молекули ДНК, що складається із 146 нуклеотидних пар, навивається (2 витки) на білковий октомер, який вміщує 8 молекул білків-гістонів  $H_4$ ,  $H_3$ ,  $H_2A$ ,  $H_2B$ . Ділянка ДНК між нуклеосомами називається лінкерною. Молекула ДНК скорочується в 6-7 разів.

**II рівень – супернуклеосомний**. Забезпечується за допомогою білка гістону  $H_2$ . Молекула білка зв'язується з лінкерними ділянками й поверхнею хромосом. Виникає впорядкована структура спірального типу, яку називають соленоїдом. Компактність ДНК збільшується в 40 разів. Під електронним мікроскопом структура має вигляд фібрили хроматину.

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



**III рівень – утворення доменів** – поперечнопетлистих структур уздовж хроматину. Кожна петля містить 20 000 – 200 000 пар нуклеотидів. Утворення цієї структури забезпечується **негістоновими білками**. На цьому рівні організації хроматин представлений в активній формі – у ньому відбувається транскрипція. Такий хроматин називають **евхроматином** (еухроматином).

**IV рівень – утворення розеткоподібних структур** – хромомерів унаслідок спіралізації.

**V рівень – утворення метафазних хромосом** – паличкоподібних структур. В основі цього процесу лежить суперспіралізація хроматину.

На цих етапах хроматин неактивний і його називають **гетерохроматином**.

Формування хромосом починається в постсинтетичний період інтерфази й завершується в метафазі мітозу.

Таким чином, за допомогою білків кожна довга молекула ДНК «упаковується» й набуває вигляд паличкоподібної структури.

Компактна упаковка спадкового матеріалу у вигляді паличкоподібних хромосом забезпечує безперешкодне переміщення до полюсів у анафазі мітозу й рівномірний розподіл спадкового матеріалу.

Кожен вид рослин і тварин має певну постійну кількість хромосом. У всіх соматичних клітинах кількість хромосом завжди парна, тому що кожна хромосома має подібну собі, парну. Вони однакові за розміром, формою, розміщенням центромери, мають один і той самий склад, оскільки містять алельні гени. Такі хромосоми називають **гомологічними**. Винятком із парності становлять статеві хромосоми в чоловіків X і Y. Набір хромосом соматичних клітин називають **диплоїдним**, його позначають 2n.

Диплоїдний набір хромосом соматичних клітин організмів певного біологічного виду називають **каріотипом**. Для кожного каріотипу характерна постійна кількість, форма і розміри хромосом. Під час дозрівання статевих клітин кожна пара гомологічних хромосом розподіляється по різних гаметах, тому гамети мають половинний (**гаплоїдний**) набір хромосом, який позначається n.

## 2. Диференціальне забарвлення хромосом

Винайдення диференціального забарвлення хромосом мало вирішальне значення для поглиблення знань щодо організації хромосом і для ідентифікації хромосом. Вирішальним чинником

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



для розвитку та вдосконалення методів забарвлення хромосом був саме запит сформований практичними потребами медичної генетики. Була необхідність чіткої ідентифікації кількості та структурних перебудов хромосом.

Наразі основні методологічні прийоми диференціального забарвлення хромосом вже сформовані. Розташування в хромосомах по різному забарвлених сегментів єдине для Q, G та R-забарвлень і його схема запропонована на Паризькій раді по стандартизації номенклатури в цитогенетиці людини стала загально визнаною. В доповнення до закріплених на цій раді чотирьох видів забарвлення продовжують розроблятися забарвлення окремих специфічних ділянок хромосом. При цитогенетичному дослідженні незвичайних, унікальних та суперечливих зразків використовують комплекс методик, які доповнюють одна одну.

## **Диференціальне забарвлення хромосом флуорохромами (Q-забарвлення).**

У 1969 році Caspersson зі співробітниками успішно випробували для вибіркового забарвлення ділянок хромосом *Vicia faba* акрихін-іприт, акрихін та деякі інші амінопохідні акредину. Найбільш чітке, стабільне та повторюване диференціальне свічення надавав акрихін-іприт, що і визначило використання саме його для забарвлення хромосом людини. Після оприлюднення у 1971 році праць O'Riordan зі співробітниками в яких зазначалось, що не менш ефективним є використання акрихіну без іприту, саме він став застосовуватись найчастіше при дослідженнях.

### **Один з варіантів техніки забарвлення:**

Робочий розчин барвника – акрихіну містить 0,5-1,0 мг акрихіну, 20 мл стандартного фосфатного чи цитратно-фосфатного буферу (рН 6,5-7,0) і 80 мл води. Для прибирання гіпотонічного ефекту до розчину рекомендують додавати 0,2-0,4г NaCl проте при цьому знижується яскравість свічення та світлорезистентність. Робочий розчин зберігається до 2-3 діб. Забарвлення проводять за умов кімнатної температури не менш 5-6 хвилин.

Диференціальність свічення складається з чергування вздовж хромосоми сегментів різної яскравості. Виділяють сегменти що зовсім не світяться, сегменти з слабким, середнім, інтенсивним та дуже інтенсивним свіченням. Хромосоми які не відрізняються за розмірами та формою, порівняно легко можуть бути ідентифіковані та відрізняються одна від одно за кількістю,

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



розмірами та розташуванням по-різному забарвлених сегментів. Слід враховувати наявність нормального поліморфізму хромосом людини за гетерохроматиновими регіонами. Цей поліморфізм особливо помітний якщо між собою відрізняються гомологічні хромосоми.

В аутосомі 1 довге плече відрізняється від короткого темним сегментом біля центромери і чіткими сегментами середньої та сильної флуоресценції в решті плеча. В аутосомі 3 за коротке плече приймають те, в якому дистальний слабо флуоресцентний сегмент більшого розміру, а той що знаходиться перед ним менший за розміром, ніж однакові за розташуванням сегменти другого плеча. Аутосома 4 відрізняється від аутосоми 5 вузьким слабо яскравим сегментом в проксимальній частині довгого плеча, але в хромосомі 5 слабше світиться дистальний район довгого плеча. Аутосома 6 відрізняється від інших хромосом своєї групи більш слабо яскравим серединним районом короткого плеча.

Аутосома 7 відрізняється двома великими інтенсивно яскравими сегментами, які займають майже все довге плече. Подібний малюнок довгого плеча і у аутосоми 9, проте вона добре відрізняється за не яскравим великим біля центромерним районом. Хромосоми 8 та 10 відрізняються від інших в групі тим, що їх довге плече представлено трьома великими блоками яскравого матеріалу, між собою вони відрізняються, окрім розмірів і форми, меншою чіткістю диференціювання довгого плеча у 8 і більшими розмірами проксимального яскравого блоку у 10. Профіль свічення аутосом 11 і 12 дуже характерний, що різко відрізняє їх від інших хромосом, відмінні вони і між собою.

Аутосома 13 на відміну від інших в цій групі має два великих яскравих блоки в дистальних двох третинах довгого плеча. В аутосомах 14 та 15 більш інтенсивно флуоресцентують проксимальні половини плечей, між собою вони відрізняються присутністю в 14 короткого дуже яскравого сегменту в дистальній половині довгого плеча і деталями сегментації проксимальної його половини. Аутосоми 17 та 18 відрізняються послабленою флуоресценцією проксимальної половини довгого плеча у 17, з вузькою майже без яскравості полоскою дещо проксимальніше середини плеча. В групі F хромосома яка найменше світиться прийнята за аутосому 19, аутосома 20 відрізняється свіченням середньої яскравості у короткому плечі. G-хромосоми легко розрізняються завдяки інтенсивному свіченню проксимальних половин довгих плечей у хромосоми 21.

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



X-хромосома легко відрізняється від відповідних аутосом наявністю двох інтенсивних за яскравістю великих сегментів: в середині короткого і проксимальній половині довгого плеча. В жіночому наборі X-хромосоми не відрізняються. Для Y-хромосоми характерна надзвичайно яскрава флуоресценція дистальної частини довгого плеча. Варіабельність розмірів цієї хромосоми визначається зміною кількості саме цієї її частини. Яскраво флуоресцентна частина Y-хромосоми неоднорідна і поділяється на ділянки різної інтенсивності.

## Диференціальне забарвлення хромосом барвником Гімзи (G-забарвлення).

Варіант забарвлення хромосом за Гімзе набув більшої популярності через відносно просту техніку виконання та чіткість нерівномірного забарвлення всіх хромосом. Це забарвлення має десятки модифікацій.

Всі варіанти обробки можна поділити на **кілька груп**:

1. Інкубація препаратів у водних розчинах солей, без  $\text{Ca}^{2+}$  та  $\text{Mg}^{2+}$ , при температурі до  $+37^{\circ}\text{C}$ . Використовують фосфатно-цитратні буферні розчини або розчини інших солей.

2. Інкубація в стандартному сольовому розчині (SSC) або у фосфатному буфері при підвищених температурах ( $+60^{\circ}\text{C}$  та вище). Молярність та рН розчину, тривалість та температура інкубації варіюють.

3. Інкубація в сольових розчинах з додаванням протеолітичних ферментів: трипсину, пронази та інших. Концентрація розчинів ферментів та тривалість експозиції з ними варіюють.

4. Вплив на препарати речовинами що розчиняють білок та здійснюють хеліруючий вплив (наприклад, сечовина, 2-серкаптоетанол, додецилсульфат натрію тощо).

5. Вплив на препарат лужних розчинів з наступною тепловою інкубацією в розчині SSC або в фосфатному буфері.

6. Короткотермінове кип'ятіння препаратів з наступною тепловою інкубацією в розчині SSC.

В **найпростішому варіанті** забарвлення проводять так: при температурі  $25-27^{\circ}\text{C}$  впродовж 10-12 хвилин препарати витримують у розчині який складається з 1 мл стандартного барвника Гімзи, 49 мл фосфатного буферу з рН 6,8 та 0,1 мл 0,25% розчину трипсину.

Повздовжне диференціальне забарвлення сходне та подібне до Q-забарвлення. Істотна відмінність полягає у більш щільному забарвленні також і великих гетерохроматинових ділянок в



# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



хромосомах 1 та 16 і більшості центромерних районів. Гетерохроматиновий блок довгого плеча аутосоми 9 забарвлюється не постійно, не завжди також забарвлюється і дистальна частина Y-хромосоми.

## **R-забарвлення.**

Забарвлення за методом Гімзи хромосомних препаратів, які пройшли інкубацію при  $+87^{\circ}\text{C}$ , протягом 10-12 хвилин в фосфатному буфері рН 6,5 також призводить до нерівномірного розподілу барвника вздовж хромосом при слабкій загальній інтенсивності забарвлення. Розподіл забарвлених та незабарвлених сегментів виявився зворотнім відображенням двох попередніх типів забарвлення.

## **C-забарвлення.**

Основною вимогою отримання C-забарвлення хромосом полягає у тому, що вплив який руйнує хромосомну структуру (інкубаційний вплив) повинен бути достатнім щоб здатність забарвлюватись зберегли лише райони структурного гетерохроматину, збагаченого сателітною ДНК. Для отримання такого ефекту зазвичай використовується короткочасна обробка препаратів в лужному середовищі за умов кімнатної температури з наступною інкубацією протягом багатьох годин у розчині SSC при  $+65^{\circ}\text{C}$ .

C-забарвлення виявляє райони структурного гетерохроматину найбільш стійкого до впливу фізичних та хімічних чинників. У всіх аутосомах та у X-хромосоми людини це райони розташовані біля центромери, а в Y-хромосомі – в дистальній частині довгого плеча. По розташуванню та за розмірами ці блоки індивідуальних хромосом, за виключенням хромосом 1, 9 та 16, різко, зазвичай, не відрізняються, тому C-забарвлення не може слугувати для ідентифікації хромосом окремо від інших методів забарвлення.

## 3. Характеристика каріотипу людини

**Каріотип людини** складається з 46 хромосом (23 пари гомологічних хромосом). Із них 44 (22 пари) – це **аутосоми** (аутосоми, нестатеві хромосоми) і одна пара статевих хромосом: у чоловіків вона позначається X і Y (XY), а в жінок – XX.

Статеві хромосоми чоловіків не гомологічні. Вони мають різні форму, розміри і склад генів, тому їх називають **гетерохромосомами**. X- та Y-хромосоми не гомологічні, але в них є гомологічні ділянки, які містять алельні гени.

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



Статеві хромосоми визначають стать людини. У жінок усі яйцеклітини несуть X-хромосому, тому жіночий організм називають **гомогаметним**. У чоловіків половина сперматозоїдів несе X-хромосому, а друга половина – Y-хромосому, тому чоловічий організм називають **гетерогаметним**.

Якщо гомологічні хромосоми розмістити попарно в міру зменшення їхніх розмірів, то одержимо ідіограму, на якій усі хромосоми поділено на 7 груп. Денверська класифікація хромосом ґрунтується на величині й розміщенні центромери, а також плечей хромосоми.

Група	Розмір і тип	Номер	Кількість
A	Великі метацентричні та субметацентричні	1-3	6
B	Великі субметацентричні	4, 5	4
C	Середні субметацентричні	6-12, X	15 (чоловіки) 16 (жінки)
D	Середні акроцентричні	13-15	6
E	Дрібні метацентричні	16-18	6
F	Найдрібніші метацентричні	19-20	4
G	Дрібні акроцентричні	21, 22, Y	5 (чоловіки) 4 (жінки)

Існує багато технічних можливостей, що дають змогу розмежовувати кожен пару хромосом і детально вивчати структуру кожної окремої хромосоми. Широко застосовують методи клітинних культур для отримання клітин, що поділяються мітотично, використання колхцину для накопичення останніх у метафазі мітозу, методи впливу гіпотонічного розчину для полегшення розміщення хромосом на цитологічному препараті.

За допомогою методів радіаційних попередників ДНК і автографії відкрито доступ для аналізу репродукції хромосом. Дані, отримані цими методами на хромосомах людини, стали важливим внеском в розроблення проблеми структурно-функціональної організації хромосом еукаріот в цілому.

Якісний методологічний стрибок було зроблено у світлооптичному вивченні хромосом. Завдяки новим способам диференціального забарвлення хромосом біло виявлено існування глибокої лінійної диференціації метафазних хромосом, досить специфічної для кожної хромосоми з набору. Внаслідок цього

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



вдалося вирішити найважливіше завдання – ідентифікувати в метафазі мітозу всі хромосоми людини та скласти для кожної з них цитологічну карту лінійної неоднорідності.

Будь-які зміни в каріотипі призводять до значних порушень обміну речовин та будови організму в цілому, Ці зміни, як правило, не сумісні з життям. Такі зиготи не розвиваються або плід гине на ранніх стадіях розвитку, що призводить до самовільних викиднів або мертвонародження. Чим більше змін у каріотипі, тим тяжчі дефекти виявляються в організмі. Збільшення кількості хромосом називають **полісомією**, зменшення їх кількості – **моносомією**.

Моносомії усі летальні, крім моносомії за X-хромосоною у жінок – 45, X0. У цих жінок спостерігається синдром Шерешевського-Тернера. Такі жінки мають низький зріст, у них недорозвинені матка та яєчники, вторинні статеві ознаки, коротка шия, крилоподібна складка на шиї, деформація стоп і рук та інші порушення.

Полісомія 1-10-ї пар хромосом закінчується летально в період внутрішньоутробного розвитку. Полісомія 13-ї хромосоми спричиняє синдром Патау, полісомія 18-ї хромосоми – синдром Едвардса. Полісомія 21-ї пари – хворобу Дауна, полісомія статевої пари хромосом призводить у жінок до трисомії X-хромосоми, у чоловіків до синдрому Клайнфельтера. Чим дрібніші хромосоми, тим сприятливіший прогноз. Хворі із синдромами Патау та Едвардса помирають у перші місяці життя, з хворобою Дауна живуть 25-35 років і помирають переважно у юнацькому віці від вторинно приєднаних інфекцій. Хворі з трисомією статевої пари хромосом можуть дожити до глибокої старості.

Вивчаючи під мікроскопом пофарбовані препарати ядер клітини, можна помітити, що деякі частини хромосом забарвлені дуже інтенсивно, а інші слабше. Інтенсивно забарвлений хроматин має назву гетерохроматину, а менш інтенсивно – еухроматину. Гетерохроматинові ділянки розташовуються за всією довжиною хромосоми, але частіше поблизу центромери і на кінцях. Він зберігається у висококонденсованій формі протягом усього процесу клітинного поділу і зазвичай генетично неактивний. В інтерфазному ядрі гетерохроматин має вигляд глибок. Статеві хромосоми часто майже повністю представлені гетерохроматином.

Більшість генів еукаріот містяться в еухроматинових ділянках хромосом. Еухроматин менш конденсований, тому він генетично активний і менш забарвлений.

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



Каріотип чоловіка складається із 46 хромосом, 44 з яких нестатеві (аутосоми) і одна пара статевих хромосом; їхнє умовне позначення XY. Нормальний каріотип чоловіка можна записати так: 46, XY або 44+XY.

Каріотип жінки також складається з 46 хромосом, з яких 44 – аутосоми і одна пара статевих хромосом, які умовно позначаються XX. X-хромосома значно більша, ніж Y-хромосома. В інтерфазному ядрі жіночого організму активна лише одна X-хромосома, а інша спіралізована, сильно конденсована і тому інтенсивно забарвлена, тобто настає компенсація фази активності генетичної інформації. Вона під мікроскопом матиме вигляд темної плями біля ядерної оболонки. Неактивна, спіралізована X-хромосома називається статевим X-хроматином. Нормальний каріотип жінки можна записати так: 46, XX або 44+XX.

У чоловічому організмі одна X-хромосома. Вона функціонально активна, тому X-статевий хроматин у клітинах чоловіків не виявлено.

У сегментоядерних лейкоцитах жінок статевий хроматин має вигляд барабанних паличок (**тільки Барра**), у лейкоцитах чоловіків їх немає. Щоб виявити статевий хроматин, можна взяти будь-яку соматичну клітину організму. Але найдоступнішими для цього є клітини букального епітелію слизової оболонки ротової порожнини шпателем беруть і наносять на предметне скло, фіксують, зафарбовують і розглядають під мікроскопом з імерсією.

## Лекція 4

### **Тема:** Статеві клітини та запліднення

План:

1. Чоловічі гамети
2. Жіночі гамети
3. Запліднення
4. Порушення запліднення та його наслідки

1. Чоловічі гамети

**Чоловічі гамети** – **сперматозоїди**, розвиваються і дозрівають у чоловічих статевих залозах – **сім'яниках**. Місце утворення – **сім'яні канальці**.

Сперматозоїди після досягнення чоловіком статевої зрілості утворюються практично протягом усього життя. Доказом цього є

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



факти з історії медицини, які свідчать про те, що чоловіки похилого віку можуть мати дітей. Наприклад, у Танзанії жив Самсон Шако-Рагоро, який народився у 1809 році. Коли померла його дружина він у віці 125 років знову одружився. Від цього шлюбу у нього було троє дітей, останній з яких народився у 1845 році. Іранець Асседола Зонді Черкхестані став батьком здорового малюка коли йому було 106 років.

У 1989 році американські вчені встановили, що сперма чоловіка поновлюється кожні 6 тижнів, тому вона однаково повноцінна і у 90-річного старика і у 17-річного хлопця.

Сперматозоїди вперше відкрив А. Левенгук у 1677 році. Морфологічна організація сперматозоїда досить складна.

**Головка** вкрита тонким шаром цитоплазми (чохлик). Діаметр головки 1,5-2 мкм. У голівці міститься ядро і акросома. Ядро має гаплоїдну кількість хромосом (у людини 23). Акросома забезпечує контакт сперматозоїда з яйцеклітиною

**Шийка** складається з двох центріолей і мітохондріальної спіралі, яка охоплює шийку. У шийці міститься цитоплазма й АТФ. Під час запліднення мітохондрії сперматозоїда не потрапляють до яйцеклітини, вони забезпечують лише рух сперматозоїда.

**Хвостик**, завдовжки приблизно 60 мкм, має тонкі волокна, що криті цитоплазматичним цидіндром; завдяки волокнам сперматозоїд рухається. У центрі хвостика – осьова нитка. Швидкість руху сперматозоїду досить велика – 2 мм/хв, приблизно 7,5 см/год. Завдяки руху і властивостям слизу, що міститься в шийці матки, сперматозоїд за кілька хвилин потрапляє до порожнини матки. На рухливість сперматозоїдів впливають хімічні чинники, слабколужний секрет шийки матки створює сприятливі умови для їхнього пересування.

Живі та рухливі сперматозоїди можна виявити в статевих органах жінок навіть через 3-4 доби після статевого контакту. Здатність до запліднення зберігається протягом 2 діб. Нормальна здатність до запліднення забезпечується за наявності 40-50 млн сперматозоїдів в 1 мл сім'яної рідини. З 200-300 млн сперматозоїдів що потрапляють до організму жінки, лише 300-500 досягають яйцеклітини і лише один занурюється в оболонку. Усі інші гинуть.

**Сперматогенез** – це формування чоловічих статевих (генеративних) клітин – гамет; має чотири періоди: розмноження, ріст, дозрівання та формування.

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



**Період розмноження.** Відбувається в зоні розмноження сім'яників на периферії сім'яних каналців. Клітини, які містяться в цій зоні, називаються **сперматогоніями**. Вони диплоїдні та містять 46 хромосом і розмножуються шляхом мітозу.

**Період росту** відбувається в зоні росту сім'яних каналців, яка розташована під зоною розмноження. Клітини на цій стадії називаються **сперматоцитами першого порядку**. Вони ростуть і стають значно більшими за сперматогонії.

**Період дозрівання.** Сперматоцити першого порядку також диплоїдні. У цій зоні, яка розташована ще ближче до центру, і відбувається мейоз. Унаслідок I (редукційного) поділу мейозу утворюються два **сперматоцити другого порядку**; вони гаплоїдні – містять 23 хромосоми та 46 молекул ДНК. Потім настає II поділ дозрівання (екваційний), і з двох гаплоїдних сперматоцитів другого порядку утворюються чотири – **сперматиди**, що містять гаплоїдну кількість хромосом – 23 та 23 молекули ДНК.

**Період формування.** Під час цієї стадії змінюється лише форма клітин. Сперматиди розташовуються ближче до центру сім'яного каналця і поступово перетворюються на зрілі **сперматозоїди**, здатні самостійно рухатись.

Таким чином, з однієї диплоїдної клітини – **сперматоциту першого порядку** – утворюються чотири гаплоїдні клітини – **сперматиди**, які перетворюються на чотири зрілих **сперматозоїди**.

## 2. Жіночі гамети

**Жіноча статеві клітина – яйцеклітина** – найбільша клітина організму. Нерухлива, має круглу або овальну форму, діаметр якої 140-160 мкм. Яйцеклітина має типові риси клітинної будови, містить ті самі структури, що й соматичні клітини, але внутрішня організація яйцеклітини дуже специфічна. Ця специфічність визначається тим, що яйцеклітина є середовищем, яке забезпечує розвиток зиготи. Вона значно більша (у 1000 разів) за сперматозоїд. Великі розміри яйцеклітини зумовлені тим, що в ній містяться цитоплазма, всі органели і головне – запас поживних речовин, необхідний для розвитку зародка.

Зовні яйцеклітина вкрита **оболонкою**, поверх якої є шар клітин яйцевого фолікулу. Ця оболонка називається **променистим вінцем**. Клітини вінця тісно пов'язані між собою

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



особливою слизистою речовиною. В середині яйцеклітини міститься гаплоїдне (23 хромосоми) ядро.

Яйцеклітина розвивається у жіночих статевих залозах – **яєчниках, у фолікулі (у пухирці Граафа)**. Через 5 місяців після початку внутрішньоутробного розвитку дівчинки в її яєчниках уже міститься близько 6 млн **гоноцитів** – первинних клітин, з яких потім можуть сформуватися зрілі яйцеклітини. До моменту народження їх залишається близько 2 млн. У віці 7 років у яєчниках дівчинки міститься приблизно 90 тисяч **овоцитів**, а за весь період статевої активності в жінок дозріває не більше ніж 400 яйцеклітин. Інші овоцити гинуть унаслідок дегенеративних змін, які відбуваються в процесі формування жіночого фенотипу під час статевого дозрівання. Таким чином, овоцити тривалий час залишаються недозрілими і використовуються поступово, протягом усього життя жінки – від періоду статевого дозрівання до припинення репродуктивної функції.

До початку статевого життя в яєчниках жінки міститься 40-90 тисяч яйцеклітин. У період з 15 до 50 років дозрівають майже 400-450 яйцеклітин і лише близько 20 з них запліднюються. Після дозрівання яйцеклітина живе недовго, зазвичай декілька годин, її фертильність (здатність зливатися зі сперматозоїдом) зберігається до 24 годин.

**Овогенез** – процес розвитку і дозрівання жіночих статевих клітин. Виділяють три періоди цього процесу: розмноження, ріст і дозрівання. Відбувається аналогічно до сперматогенезу, але має деякі особливості.

**I період – розмноження** відбувається в яєчниках жінки протягом внутрішньоутробного розвитку і в перші місяці постнатального життя. Клітини на цій стадії розвитку називаються **оогоніями**. Вони диплоїдні, розмножуються шляхом мітозу ( $2n = 46$ ).

**II період – росту** – **оогонія** росте, збільшується в об'ємі, в її цитоплазмі накопичуються трофічні включення (жовток), поступово збільшується активність процесів обміну й оогонія перетворюється на **овоцит першого порядку**. Він також диплоїдний ( $2n = 46$ ).

**III період – дозрівання** – **овоцит першого порядку**, вступаючи в період дозрівання, зазнає два послідовних поділи (редукційний та екваційний).

У період I (редукційний) поділу завдяки розходженню кожної пари гомологічних хромосом утворюються дві різні за розмірами гаплоїдні клітини: велика – **овоцит другого порядку**, він

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



гаплоїдний ( $n = 23$ ), і дрібна – **перше напрямне тільки**, також гаплоїдне.

Унаслідок II поділу завдяки розходженню сестринських хроматид з овоцита другого порядку утворюються також дві неоднакові за розмірами клітини: велика – **зріла яйцеклітина** (містить гаплоїдне число хромосом – 23); дрібна – **друге напрямне тільки – полоцит** (також гаплоїдне). Перше напрямне тільки також поділяється шляхом мітозу на дві гаплоїдні клітини.

Таким чином, з одного диплоїдного **овоцита першого порядку** утворюються чотири гаплоїдні клітини, і лише **одна** з них є **зрілою яйцеклітиною**. Три інші полоцити (напрямні тільки) руйнуються й фагоцитуються лейкоцитами в яєчнику.

## 3. Запліднення

**Запліднення** – це процес злиття чоловічої репродуктивної клітини (сперматозоїду) з жіночою (яйцеклітиною), що приводить до формування **зиготи** і подальшого її розвитку в організмі.

Кожна гамета має одинарний (гаплоїдний) набір хромосом. Під час з'єднання ядер цих клітин у зиготі поновлюється диплоїдний (подвійний) набір хромосом. Зустріч сперматозоїда і яйцеклітини визначає абсолютно випадкове поєднання ознак матері та батька, що збільшує спадкову мінливість.

Після дозрівання фолікул лопається, і з нього виходить незріла яйцеклітина. Це явище має назву **овуляція**. Клітина на стадії **овоциту другого порядку** потрапляє в **черевну порожнину**, звідти – в **маткову трубу**. Час, коли яйцеклітина може запліднитися, нетривалий, і якщо в цей період вона не зустріне сперматозоїда, то через кілька годин гине.

Зустріч яйцеклітини зі сперматозоїдом відбувається в **матковій трубі**, після чого вона перебуває там близько 4-5 діб, рухаючись до матки. На 6-ту добу після запліднення зародок уже прикріплюється до стінки матки, де продовжується його розвиток.

У яйцеклітину зазвичай проникає лише один сперматозоїд. Це забезпечується тим, що коли сперматозоїд розчиняє мембрану жіночої гамет, вона миттєво реагує утворенням щільної оболонки запліднення, перешкоджаючи таким чином проникненню інших сперматозоїдів. З проникненням сперматозоїда овоцит завершує другий мітотичний поділ з утворенням зрілої яйцеклітини і другого полоцита, який дегенерує. Ядра сперматозоїда і яйцеклітини перетворюються відповідно на чоловічий і жіночий **пронуклеуси**, які рухаються



# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



назустріч один одному і зливаються. Редупліковані материнські і батьківські хромосоми утворюють спільну метафазну пластинку. Через кілька годин після запліднення яйцеклітина починає ділитися шляхом мітозу, утворюючи новий організм, який несе половину інформації від матері й половину – від батька. Випадкове злиття генетично унікальних гамет утворює генетично унікальну зиготу, з якої розвивається генетично унікальний організм. На I стадії розвитку зародка (**бластули**) може відбуватись відокремлення **бластомерів** один від одного, що призводить до розвитку **монозиготних (однойцевих)** близнюків, генотипи яких однакові, тому монозиготні близнюки завжди схожі і завжди однієї статі.

Відоме народження **двойцевих** близнюків (**дизиготних**). Вони розвиваються з двох різних яйцеклітин, що запліднюються двома різними сперматозоїдами. Оскільки статеві клітини всі генетично унікальні, то й дизиготні близнюки будуть також генетично унікальними, тому що генотипи в них різні. Вони можуть бути як однієї, так і різної статі. Розбіжності в ознаках у дизиготних близнюків зумовлена генотипом та впливом умов навколишнього середовища, а у монозиготних близнюків – тільки впливом умов навколишнього середовища.

**Двійні** з'являються в світі з частотою приблизно 1:90; **трійні** – 1:8100, а **четверо близнюків** з частотою 1:729000. Помічено, що у темношкірого населення близнюки народжуються приблизно в 25 разів частіше, ніж у європейців.

## 4. Порушення запліднення та його наслідки

Перші порушення які стосуються статевого розмноження можуть виникнути ще на стадії мейозу – утворення статевих клітин. Найпоширеніше з них нерозходження хромосом, при якому утворюються гамети із зайвою, чи з відсутньою певною хромосомою. І це в подальшому призводить до утворення нежиттєздатної зиготи, або зиготи з вродженими вадами чи захворюваннями.

На процес запліднення впливає багато чинників. Сперматозоїд у статевих шляхах жінки залишається рухомим понад 4 доби, але здатність до запліднення сперматозоїди зберігають лише до 24-48 годин після еякуляції. Під час статевого акту у піхву жінки потрапляє в середньому 3 мл сперми, що містить близько 350 млн сперматозоїдів. Якщо кількість їх падає нижче за 60 млн на 1 мл, запліднювальна здатність сперми знижується. Порушення запліднення виникає при патологічних

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



змінах морфології сперматозоїдів та захворюванні статевих органів жінок. Запліднення порушується і при зміні рН середовища піхви : у кислому середовищі сперматозоїди швидко втрачають здатність до руху і склеюються. Оптимальний час, протягом якого яйцеклітина може бути запліднена, - близько 12-24 годин.

Порушення запліднення часто призводить до безплідності. Причин безплідності буває декілька. Якщо його лікування традиційними методами протягом року виявляється неефективним, необхідно змінювати лікарську тактику. Універсальним і найефективнішим із способів її подолання є екстракорпоральне запліднення яйцеклітини (ЕКО) *in vitro*.

Овоцити отримують шляхом аспірації після гормональної суперовуляції яєчників або під час лапароскопії чи мінілапаротомії. Овоцит вміщують в культуральне середовище і поміщають до інкубатора з температурою 37°C і 5% концентрацією CO<sub>2</sub> в газовому середовищі, через 4-6 хвилин додають сперму. Наявність запліднення овоцитів зазвичай оцінюють через 12-18 годин,. Коли чоловічий і жіночий пронуклеотид чітко візуалізується. Потім зиготу переносять у свіже культуральне середовище, де відбувається початковий розвиток ембріонів. Приблизно через 48-72 години за допомогою спеціальних катетерів зародок переносять у матку жінки через цервікальний канал, де зародок і розвивається до народження.

Для того щоб підвищити ймовірність настання вагітності, зазвичай переносять у матку 2-3 ембріони. Діагностику вагітності проводять через 12-14 днів після перенесення ембріонів за рівнем хоріонічного гонадотропіну.

Запліднення можна проводити шляхом ін'єкції сперматозоїда в цитоплазму овоцита (ІКСІ) за допомогою спеціального мікроскопа, оснащеного мікроманіпуляторами, з використанням спеціальних мікроінструментів.

Безплідність деяких жінок пов'язана з тим, що в їхніх яєчниках не відбувається ріст фолікулів і дозрівання яйцеклітин. У таких випадках яйцеклітини одержують від іншої здорової жінки.

Тютюновий дим крім нікотину містить приблизно 200 токсичних речовин, які негативно впливають на здоров'я. Паління помітно знижує потенцію. У жінок, які палять народжуються ослаблені, з малою масою тіла діти. Досить часто спостерігаються аномалії та затримка росту.

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



Алкоголь є причиною народження розумово неповноцінних дітей та появи тяжких, а іноді невиліковних хвороб.

Під впливом нікотину та алкоголю яйцеклітини змінюють свою форму, вигляд, структуру. Найбільш ушкоджується ядро та хромосоми.

Сперматозоїди також під впливом цих речовин змінюють форму, порушується процес їх дозрівання, в деяких випадках відбувається зупинка росту. У спермі з'являється багато незрілих форм сперматозоїдів: нерухливих, зі зміненою структурою головки, шийки, хвостика, а також з ушкодженням структури хромосом, генів, зі зміненою кількістю хромосом.

Алкогольна інтоксикація призводить до порушення менструального циклу. У чоловіків алкоголізм призводить до імпотенції.

## 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.

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



Майже 90% плодів, абортів 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 паща), 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 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.

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 чотирьма 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 вірусу, ніж організм матері. Хвороба матері може бути слабкою

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



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

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



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 розвитку головного мозку, що може виявлятися розумовою відсталістю.



# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



**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;
- ✓ Проводити широку роз'яснювальну роботу про шкідливість тютюнопаління, зловживання алкоголем, наркотиками;
- ✓ Пропагувати знання з генетики, тератології серед населення;

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



- ✓ Пропагувати та формувати здоровий спосіб життя в населення;
- ✓ Самим бути носієм здорового способу життя.

## Лекція 6

### Тема: Мінливість та мутації у людини

План:

1. Поняття мінливості
2. Фенотипова мінливість
3. Спадкова мінливість
4. Типи мутацій
5. Динаміка генетичного вантажу людини
6. Чинники мутагенезу

#### 1. Поняття мінливості

**Мінливість** це сукупність відмінностей за тією чи іншою ознакою між організмами, що належать до однією та тією самої популяції чи виду.

**Мінливість** – це властивість живих організмів набувати протягом онтогенезу нових морфо-функціональних властивостей та ознак. Прогрес в розумінні причин та джерел мінливості у людини був досягнений завдяки розвитку медичної та клінічної генетики. Головним чинником, який визначає розвиток будь-якої ознаки є саме генотип. Необхідно оцінити ступінь обумовленості кількісних характеристик організму генетичними відмінностями між особинами чи мінливістю що обумовлена чинниками середовища. Для кількісної оцінки цих впливів американський генетик Дж. Лаш запропонував термін «спадковість». Спадковість відображає внесок генетичних чинників в фенотиповий прояв кожної конкретної ознаки. Цей показник може мати значення від 0 до 1 (від 0 до 100%).

З погляду еволюції виду розрізняють два типи біологічної мінливості – **групову мінливість** (різницю між популяціями та расами) та **індивідуальну мінливість** (різницю між особинами в одній популяції). Одна частина мінливості проявляється у вигляді варіації ознак, інша впливає на генетичний апарат. Розрізняють **фенотипову**, або таку що не успадковується, та **генотипову** – спадкову мінливості.

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



## 2. Фенотипова мінливість

За фенотипової мінливості спадковий матеріал не змінюється. Зміни торкаються лише тільки ознак людини та відбуваються під впливом чинників оточуючого середовища – мешкання на певній території, дієти, інтенсивності сонячної радіації та інших. Якщо за ступенем прояву ці зміни не виходять за межі норми, то такі зміни мають назву **модифікаційних**.

Ступінь варіювання ознаки під впливом чинників навколишнього середовища характеризується **нормою реакції**. Норма реакції обумовлює у яких межах може змінюватись ознака під впливом умов навколишнього середовища за одного того самого генотипу. Норма реакції не однакою для різних ознак та може бути широкою чи вузькою.

**Вузька норма реакції** властива для ознак фенотиповий прояв яких практично не змінюється під впливом умов навколишнього середовища. Наприклад, колір очей.

**Широка норма реакції** – це ширший діапазон змін у випадках змін чинників. Наприклад, колір шкіри (поява засмаги), вага людини, тощо.

Одним з проявів модифікаційної мінливості є феномен **фенокопіювання**, який розвивається під впливом чинників навколишнього середовища. В деяких випадках навколишнє середовище так впливає на фенотип людини, що воно нагадує дію гену, якого насправді у геномі особи немає.

Наприклад, психічне відставання дитини може бути викликано відсутністю йоду в дієті, а не наявністю генетичного захворювання.

## 3. Спадкова мінливість

Явище мінливості забезпечує в еволюційних процесах дію природного відбору, а тому така мінливість повинна бути успадкована для можливості розповсюдження (чи навпаки видалення) корисних (шкідливих) змін у популяціях.

**Спадкова**, або **генотипова**, мінливість поділяється на кілька видів: генеративну та соматичну, комбінативну та мутаційну.

**Генеративна генотипова мінливість** – зміни в спадковому матеріалі гамет.

**Соматична генотипова мінливість** – зміни в спадковому апараті соматичних (вегетативних) клітин.

**Комбінативна мінливість** виникає внаслідок випадкової перекомбінації алелей в генотипі нащадків, у порівнянні з

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



батьківськими генотипами. Самі гени при цьому не змінюються. Ця мінливість забезпечується кількома механізмами: процесу кросинговеру при утворенні гамет, незалежним розподілом хромосом в гамети при мейозі, випадковою зустріччю окремих гамет. Вона є головним джерелом генетичного різноманіття.

Пристаювання організмів до умов навколишнього середовища, що постійно змінюються забезпечується мутаційною мінливістю, яка обумовлена мутаціями.

**Мутація** – стійка зміна генетичного матеріалу. Явище яке викликає мутації має назву мутаційного процесу. Вони приводять до виникнення нових алелей, що формує умови для фенотипового різноманіття людини.

**Мутація** – це природне явище що закріплено добором. Така здатність обумовлена структурою генетичного матеріалу та багатоетапністю основних біологічних процесів. Наразі вчені вважають, що кожна людина отримує від своїх батьків 2-3 нових мутації. Розрізняють **спонтанні** та **індуковані** мутації. **Спонтанні (природні) мутації** виникають без встановленого додаткового впливу на організм зовнішніх чинників. **Індукований мутагенез** виникає при спрямованому впливі зовнішніх або внутрішніх чинників. Такі чинники мають назву – **мутагени**.

Мутагенний ефект будь-якого впливу вивчають на основі експериментальних досліджень на тваринах. Проте отримані таким чином результати не завжди можна повністю переносити на людину. Мутагенність чинника можна визначити досліджуючи кількість невдалих вагітностей, статистику мертвонароджених дітей, статистику дитячої смертності, частоти та кількості спадкових захворювань та патологій. Розрізняють **фізичні, хімічні** та **біологічні** мутагенні чинники (**мутагени**).

До **фізичних мутагенів** відносять: іонізуюче гамма випромінення, радіоактивне, лазерне, ультрафіолетове та рентген випромінення, занадто висока чи низька температури, механічний вплив, і, навіть, звукові хвилі.

До **хімічних мутагенів** належать: сильні окисники та відновники, нітрати, пестициди, продукти переробки нафти, тютюнові вироби, багато харчових додатків, лікарські засоби, органічні розчинники. Етилемінові сполуки та ефіри метилсульфонових кислот мають найбільший мутагенний ефект. Зміни спадкових структур також можуть бути викликані кислотами, спиртами, солями, циклічними сполуками, важкими

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



металами. Хімічні мутагени можуть порушувати поділ клітин, а також викликати зміну генів.

**Біологічними мутагенами** є деякі віруси та бактерії, продукти обміну та антигени деяких бактерій та паразитів. Мутагенні властивості також мають деякі вакцини, сироватки та гормони.

**Екзогенні мутагени** – це чинники навколишнього середовища, що викликають зміни у спадкових структурах. Екзогенні чинники призводять до виникнення індукованих мутації. Кожна людина протягом життя підпадає під вплив таких чинників, а тому їх дослідження та розробка методів захисту та протидії є у фокусі інтересів багатьох міжнародних організацій: Всесвітня організація збереження здоров'я (ВОЗ), Міжнародна комісія по захисту від радіації, Науковий комітет по дії атомної радіації ООН та інші.

Причиною виникнення **ендогенних мутацій** є окремі особливості особи людини, її функціонування. Одним з ендогенних чинників мутацій є вік людини. Ще здавна відомо, що чим старша мати тим більше ризик народження хворої дитини чи дитини з патологіями. Результати досліджень показали що кожна 5 дитина народжена матір'ю віком 40 та старше має хромосомну патологію.

## 4. Типи мутацій

Мутації це перша ланка патогенезу спадкових захворювань людини. Розрізняють три основні типи мутацій: **генні**, **хромосомні** та **геномні**.

**Генні мутації** – це молекулярні мутації, які не можливо побачити у світловий мікроскоп, це зміни ДНК які призводять до появи нових алелей цього гену. При спадкових захворюваннях мутації можуть бути через заміну, втрату, подвоєння одного чи декількох нуклеотидів. При цьому може змінюватись не лише структура екзонів, але й порушуватись робота регуляторної ділянки або місце вирізання інтрону. Іноді зміна кодонів призводить до передчасної появи стоп-кодону.

Генні мутації по різному відображаються у фенотипі. Деяка їх частина не впливає на функціональну здатність білків і такі мутації відносять до нейтральних. З іншого боку один і той самий ген часто має кілька різних варіантів мутацій. Іноді, не зважаючи на зміну нуклеотидної послідовності, амінокислотний склад білку не змінюється через виродженість генетичного коду.

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



Інші мутації викликають синтез дефектного білку, який не здатний виконувати свою функцію, змінюють кількість відповідних мРНК та білку, формування нового білку з іншими, часто патогенними властивостями.

Генні мутації що виникають у людини первинно реєструються доволі рідко ( $1 \times 10^5 - 10^{10}$ ), бо у клітинах функціонує система репарації за допомогою ферментативної системи.

**Хромосомні мутації** – структурні зміни окремих хромосом. Хромосомні мутації торкаються від десяти до сотні хромосом. При цьому може відбутись збільшення або зменшення кількості спадкового матеріалу. Відсутність або надлишок будь-яких ділянок ДНК зазвичай важко відбивається на стані здоров'я людини. Такі мутації мають назву незбалансованих. Зміна структури хромосом може супроводжуватись переміщенням та незвичайним поєднанням ділянок або цілих хромосом. В результаті виникають нові групи зчеплення. Подібні мутації можуть не викликати патологічних змін фенотипу, і тоді вони є збалансованими. Хромосомні мутації зустрічаються частіше ніж генні.

Розрізняють декілька варіантів хромосомних мутацій, але найчастішими є: **делеції** (втрата частини однієї хромосоми), **інверсії** (поворот на 180 будь-якої ділянки хромосом), **транслокації** (перенос частини хромосоми, частіше на негомологічну хромосоми), **дуплікація** (подвоєння чи помноження частини хромосоми).

**Геномні мутації** – це структурні зміни окремих хромосом або плоідності клітини при незмінній структурі хромосоми. Основним механізмом є нерозходження хромосом під час клітинного поділу при утворенні гамет. У результаті виникає пара гамет в одній з яких дві копії однієї хромосоми, натомість у іншій ця хромосома відсутня. Геномні мутації завжди незбалансовані. Встановлено що біля 20% випадків геномних мутації обумовлені порушенням сперматогенезу.

**Генеративні мутації** це зміни спадкового матеріалу у статевих клітинах, які відбуваються у періоди овогенезу та сперматогенезу при реплікації ДНК та розходженні хромосом під час процесу мейозу. В цьому випадку утворюються одна чи декілька аномальних гамет. В подальшому можливе успадкування цієї мутації у низці поколінь.

**Соматичні мутації** це зміни спадкового матеріалу у соматичних клітинах. Така мутація передається тільки нащадкам мутантної клітини шляхом мітозу. В результаті у організмі людини

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



виникають клітинні популяції з різним геномом. Якщо мутація відбувається на ранніх етапах дроблення зиготи то формується **мозаїцизм**. Мозаїцизм це доволі розповсюджене явище.

## 5. Динаміка генетичного вантажу у людини

Деякі ознаки та захворювання людини успадковуються за законами Менделя. Мутації, які призводять до патологічних змін у організмі людини мають різну здатність до збереження у популяціях. Частина з них, які викликають дуже важкі порушення часто супроводжуються високим рівнем летальності ще під час внутрішньоутробного розвитку чи у дитячому віці. Інші, що не впливають суттєво на життєздатність та на фертильність успадковуються від покоління до покоління постійно. Деякі рецесивні алелі, які у гомозиготному стані забезпечують прояв важких захворювань у гетерозиготному стані навпаки надають своїм носіям переваг у виживанні. Такі зміни спадкового матеріалу також можуть розповсюджуватись у популяціях та успадковуватись нащадками. Збільшення кількості особин які несуть подібні мутації відбувається доки частота мутування не врівноважується природним добром. Добір в таких випадках спрямований проти особин патологічний стан яких обумовлений наявністю аномального генотипу. Менш пристосовані особини, які несуть змінені генетичні структури та для яких вірогідність загинути внаслідок природного добору вища складають **генетичний вантаж популяції**.

Результатом дії генетичного вантажу у людини є **збалансований поліморфізм, летальність** та **зниження здатності до дітонародження**.

**Збалансований поліморфізм** формується якщо в популяції людей є кілька типів алелей одного гену за частоти найбільш рідкісного з них не менш ніж 1%. Поліморфізм який формувався протягом тисячоліть забезпечує генетичне різноманіття людини.

**Летальність** проявляється у загибелі гамет, зигот, ембріонів, плодів та дітей. Біля 60% запліднених яйцеклітин гинуть на ранніх стадіях дроблення, 15% зареєстрованих вагітностей завершується викиднем, кожна 5 з 1000 новонароджених дитина гине через спадкове захворювання. В наш час генетичний вантаж людської популяції вкрай високий та має тенденцію до збільшення.

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ

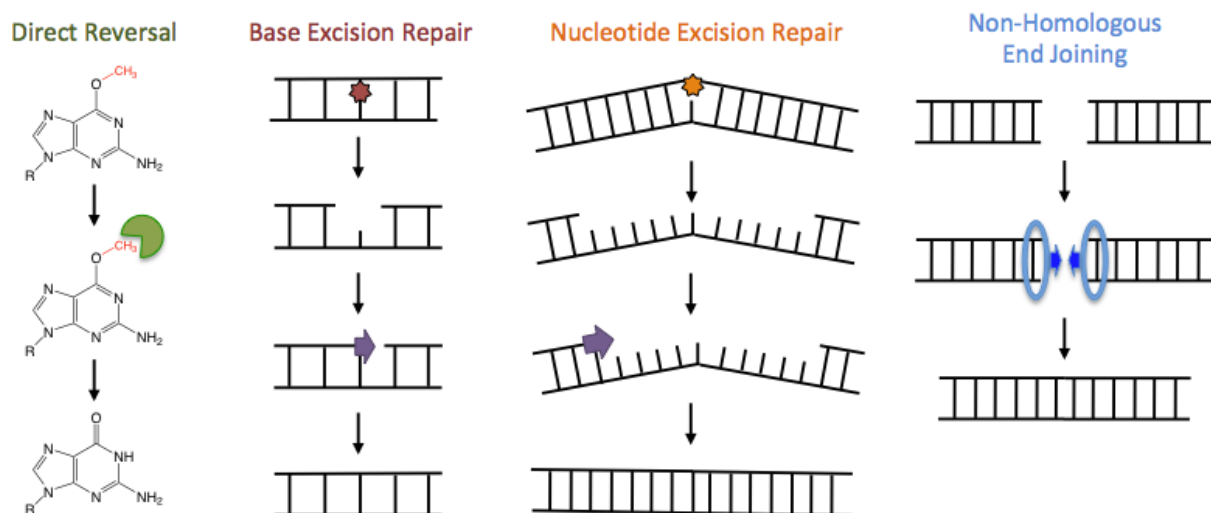


## 6. Фактори мутагенезу

Процес відновлення структури ДНК після мутацій має назву **репарації**. Виділяють три основних механізми репарації: **фотореактивація**, **ексцизійна** та **постреплікативна**.

**Фотореактивація** відбувається за участі видимого світла. Спеціальний фермент під впливом сонячних променів розриває зв'язки у тимінових димерах та відновлює структуру ДНК.

**Ексцизійна репарація** не потребує світла. Принцип цього процесу полягає у вирізанні (ексцизії) зміненої ділянки ДНК. Видаляється також і частина рядом розташованих нуклеотидів. За матрицею другого ланцюга ДНК відновлюється дволанцюгова ДНК. Тут працює ціла низка спеціальних ферментів.



**Постреплікативна репарація** можлива у тих випадках, коли структура ДНК не відновлюється іншими шляхами. Якщо починається реплікація зміненої ділянки, то утворюється тільки один нормальний ланцюг ДНК (непошкоджений). Інший ланцюжок буде мати розрив у місці мутації. Тоді новий нормальний ланцюг ДНК стає матрицею для відновлення та закриття відсутнього фрагменту.

Захворювання які пов'язані з репарацією та порушенням під час її здійснення часто супроводжується патологією нервової системи та недостатністю імунітету.

У 50-х роках 20 сторіччя було відкрито новий клас сполук – **антимутагени**. Вони були розділені на дві групи в залежності від місця дії: **внутришньоклітинні** та **зовнішні**.

**Внутришньоклітинні антимутагени** захищають нуклеофільні ділянки ДНК, уловлюють кисневі радикали, прискорюють перехід мутагенів в клітини, які не є мішенню,



# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



індукують механізми детоксикації, збільшують точність репарації, підвищують ефективність репарації.

**Зовнішні** заважають проникненню в організм або прискорюють виведення мутагенів, змінюють внутрикишкову флору, гальмують або попереджують реакції нитрування, підтримують певний рівень рН в тканинах тіла.

Антимутагенні властивості мають більш ніж 25 видів речовин та сполук які містяться у харчових продуктах – вітаміни, флавоноїди, мікроелементи, рослинні та тваринні кислоти, каротиноїди, тощо.

## Лекція 7

### Тема: Генетична небезпека та генетичний тягар

План:

1. Мутагенез та мутагени
2. Генетична небезпека внаслідок забруднення навколишнього середовища
3. Генетичний тягар
4. Наслідки аварії на Чорнобильській АЕС

1. Мутагенез та мутагени

**Мутагени** – це чинники фізичного, хімічного і біологічного походження, які спричиняють мутації. Мутагени підсилюють інтенсивність природної мутації в десятки і сотні разів.

Спільні властивості мутагенів:

1. Універсальність (спричинюють мутації у всіх живих організмах)
2. Неспрямованість дії
3. Відсутність нижнього порогу мутагенного ефекту.

Мінімальна кількість ДНК, здатна змінюватись і при цьому зумовлювати перебудову ознаки, називається **мутоном**. Мутоном відповідає одній парі комплементарних нуклеотидів ДНК.

Близько 90% мутагенів є канцерогенами (здатні спричинювати злоякісні пухлини).

Мутагени бувають фізичні, хімічні та біологічні.

**Супермутагени** (термін ввів І.А. Рапопорт) – це найсильніші мутагени. Вони спричинюють один і той самий тип мутацій (етиленамін, діетилсульфат, нітрозоетилсечовина, нітрозометилсечовина, пероксид водню, іприт тощо).

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



Існує ряд організмів, які проникаючи в організм людини, стають джерелами ураження ДНК свого хазяїна. Це віруси, бактерії, найпростіші та гельмінти. Уставлено, що в ряді випадків живі вакцини з пригніченої вірулентністю здатні індукувати мутації. Мутагенні властивості мають токсини деяких організмів, особливо пліснявих грибів, непатогенні віруси, антибіотики, афлотоксини, гормони (природні та синтетичні).

**Комутагени** – це речовини, які не здатні до мутагенної дії, але вони посилюють дію мутагенних чинників. Комутагеном вважається кофеїн, який впливає на спонтанний та індукований мутагенез.

Комутагенну дію мають деякі фармакологічні засоби (нестероїдні, протизапальні препарати – тепоксикам, лорноксикам; верапаміл, фендимін тощо), токсини гельмінтів, деякі речовини, які використовують у харчових добавках, косметиці, мийних засобах тощо.

Наявність у середовищі комутагенів може підвищувати негативні ефекти фізичних, хімічних, лікарських та інших мутагенів з якими контактує людина.

**Антимутагени (дисмутагени)** – речовини, які захищають геном людини від дії мутагенних чинників, чим знижують частоту мутацій. Вони нейтралізують мутаген до його реакції з молекулою ДНК або усувають ушкодження ДНК, що зумовлені мутагеном.

Відомо понад 500 сполук, у яких доведено антимутагенний вплив. Найбільшу антимутагенну дію мають  $\beta$ -каротин, вітаміни С, Е, А, поліфенольні антиоксиданти, які містяться в зеленому чаї, глютамін, серотонін, резерпін, гістамін, гліцерол, цистин, цистеїн тощо.

Антимутагенні властивості мають сири, солодкий (болгарський) перець, петрушка, білокачанна капуста та інші, а, також, деякі фізичні чинники, наприклад денне світло.

До універсальних антимутагенів (однаково ефективні проти дії радіації та хімічних мутагенів) належать цистеїн, цистамін, серотонін, деякі вітаміни, інтерферон, спермін тощо.

## 2. Генетична небезпека внаслідок забруднення навколишнього середовища

Навколишнє середовище включає величезну кількість чинників від яких залежить якість життя. Для того щоб людина була здорова середовище також має бути здоровим, комфортним, відповідати спадковим конституційним властивостям організму в даний конкретний момент існування.

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



Високий рівень індустріалізації, необдумане і нераціональне використання природних ресурсів, невиконання правил з охорони навколишнього середовища, низький рівень екологічної освіти та культури населення, екологічні катастрофи, використання нітратів, пестицидів, гербицидів, наслідки воєнного конфлікту тощо призводять до погіршення екологічної ситуації в нашій країні та в цілому в світі. Унаслідок цього зростає забруднення повітря, води й ґрунту, стан якого в багатьох регіонах незадовільний. Навколишнє середовище стає небезпечним для існування людини. До того ж жорсткість цієї ситуації в Україні вже багато років погіршено через катастрофу на Чорнобильській АЕС.

Найбільше забруднюють атмосферу різні аерозолі та сполуки хлору. Сполуки хлору надходять в атмосферу від хімічних підприємств, що виробляють хлорну кислоту, хлорвмісні пестициди, органічні барвники, гідролізний спирт, хлорне вапно, соду. В атмосфері трапляються як домішки молекул хлору і парахлоридної кислоти. Токсичність хлору визначається видом сполук та їхньою концентрацією. У металургійній промисловості під час виплавки чавуну і вироблення сталі в атмосферу потрапляють різні важкі метали та отруйні гази.

**Аерозолі** – це тверді або рідкі часточки, що перебувають у завислому стані в повітрі. Тверді компоненти аерозолів у ряді випадків особливо небезпечні для організмів, а в людей спричиняють специфічні захворювання. В атмосфері аерозольні забруднення бувають у вигляді диму, туману. Значна частина аерозолів утворюється в атмосфері при взаємодії твердих і рідких часток або з водяною парою. Середній розмір аерозольних частинок становить 1-5 мкм. В атмосферу Землі щорічно надходить близько 1 куб. км пилоподібних часточок штучного походження. Значна кількість пилових часточок утворюється під час виробничої діяльності людей.

Основними джерелами штучних аерозольних забруднень повітря є теплові електростанції, що споживають вугілля високої зольності, збагачувальні фабрики, металургійні, цементні, магнезитові й сажові заводи.

Більшість сполук урану, свинцю, кадмію, ртуті, хрому, міді, фтору потрапляють у воду внаслідок людської діяльності. Важкі метали поглинаються фітопланктоном, а потім передаються по харчовим ланцюгам більш високоорганізованим організмам. Крім того до небезпечних забруднювачів водного середовища належать неорганічні кислоти й основи, що зумовлюють широкий

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



діапазон рН промислових стоків (1,0-11,0), здатних змінювати рН водного середовища до 5,0 або вище 8,0, тоді як риба в прісній і морській воді може існувати тільки в інтервалі рН 5,0-8,5. Серед основних джерел забруднення гідросфери мінеральними речовинами і біогенними елементами – підприємства харчової промисловості і сільське господарство. Зі зрошуваних земель щорічно вимивається близько 6 млн т солей. Відходи, що містять ртуть, свинець, мідь, локалізовані в окремих районах коло берегів, а деяка їх частина виноситься далеко за межі територіальних вод. Забруднення ртуттю значно знижує первинну продукцію морських екосистем, придушуючи розвиток фітопланктону. Відходи, що містять ртуть, звичайно накопичуються в донних відкладах заток.

Повітряний басейн нашої держави забруднений викидами, що містять бензапірен, сірководень, фенол, діоксид азоту, аміак. Причиною віднесення цих домішок до групи основних є висока токсичність, тривалі терміни перебування в атмосфері, що зумовлює їх перенесення на великі відстані або накопичення в об'єктах середовища. Сучасний екологічний стан України є критичним.

Зростаюче забруднення довкілля призвело до підвищення захворюваності населення. Смертність стала переважати народжуваність, знизилась середня тривалість життя. Захворюваність і смертність від серцево-судинних та онкологічних захворювань щорічно зростає на 1,8%, ускладнення вагітності та пологів на 4,8%, хвороби крові та кровотворних органів на 21,4%, психічні розлади на 8,4%.

Особливо небезпечно погіршення стану здоров'я дітей, та їхньої інвалідизації. В Україні щороку народжується до 13 000 дітей з природженими вадами розвитку та спадковими патологіями. Генетична патологія стабільно посідає друге місце серед причин дитячої смертності дітей першого року життя.

Зростає кількість мітохондріальних захворювань, що істотно впливає на частоту несподіваної смерті людей у різних вікових групах. Збільшується генетичний тягар. Ушкодження спадкового матеріалу соматичних клітин може призвести до різкого підвищення захворюваності, передчасного старіння, ослаблення імунітету. Усе це зменшує народжуваність, веде до біологічного регресу, а ушкодження спадкового матеріалу спадкових клітин може спричинити поступове виродження і навіть загибель окремих популяцій людей.

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



## 3. Генетичний тягар

**Генетичний тягар** – це частина спадкової мінливості популяції, яка визначає появу організмів зі зниженими пристосувальними ознаками. Під генетичним тягарем популяції розуміють накопичення мутацій у геномі популяції (людей), які призводять до проявів різних форм спадкової патології.

Генетичний тягар включає, з одного боку, патологічні генні мутації, які були успадковані від батьків і прабабків, - **сегрегаційний тягар**, якщо в хворобах проявляються рецесивні або нелетальні домінантні мутації генів.

З іншого боку, певну частину тягара становлять нові генні мутації (унаслідок мутагенного впливу навколишнього середовища). Вони не відстежуються у висхідних поколіннях і становлять **мутаційний генетичний тягар**.

З плином часу в популяції накопичуються шкідливі рецесивні мутації, носіями яких є гетерозиготи.

Згідно з даними М.П. Дубініна, частота спонтанних генних мутацій установлена у межах  $10^{-10}$  на геном на покоління. У геномі людини існує близько 35 000 генів. Розрахунки свідчать, що приблизно у 10% людей виникають нові мутації під впливом чинників навколишнього середовища.

Безумовно, частота мутації буде значно більшою в умовах антропогенного забруднення навколишнього середовища, що призведе до збільшення в людській популяції кількості випадків спадкових аномалій та захворювань, психічних відхилень, онкологічних захворювань.

Кожна людина є носієм як мінімум 10-12 прихованих мутацій, шкідливих для здоров'я. В цілому, за А. Кнудсоном, коефіцієнт постнатального генетичного тягара становить 0,2, тобто у 20% членів популяції існує вірогідність розвитку спадкових захворювань.

Генетичний тягар спричиняє безплідність і спонтанні викидні та мертвонародження, природжені вади розвитку, розумову відсталість. Він визначає ризик гемолітичної хвороби новонароджених, прояв несумісності матері і плоду за низкою антигенів.

Тиск антропогенних чинників середовища, зміни в мікросвіті бактерій і вірусів зумовляють пошкодження генотипних структур. Накопичення їх в умовах зниження дії природного добору, що відбувається в поєднанні з генетичними перетвореннями в популяціях, спричинює зниження адаптаційних можливостей, прискорене старіння, пандемії,

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



порушення відтворення популяцій. Усе це зумовлює обґрунтовані хвилювання, оскільки, згідно з концепцією генетичного тягара Г. Мелера, існує відносно висока небезпека виродження людини як виду.

## 4. Наслідки аварії на Чорнобильській АЕС

У 1986 році на Чорнобильській АЕС сталася найбільша ядерна катастрофа сучасності. Взагалі Чорнобильська катастрофа дала зрозуміти світу, що ядерна енергетика, яка вийшла з-під контролю не має кордонів.

У зоні сильного радіаційного забруднення потрапили значні території Білорусі, Росії та України. Радіаційна хмара поширилась на території Швеції, Фінляндії, Німеччини, Угорщини, Італії, Югославії, Швейцарії, Франції та інших держав. Стали непридатними для використання на багато років величезні території.

Офіційно визнані забруднені території складають 23% площі Білорусі, 10% – України та 1,5% – Росії, це понад 150 000 км<sup>2</sup>.

Доза, одержана від продуктів харчування, питної води, кисню, який вдихають, так звана «внутрішня доза», знизилась в порівнянні із зовнішньою дозою, і тепер становить велику частку загальної дози, отриманої населенням районів, що постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС.

Безпосередньо на цих територіях проживає понад 6 млн людей. В Україні під вплив наслідків аварії потрапило загалом більш ніж 8,4 млн осіб, у тому числі понад 2 млн дітей. Аварія серйозно позначилась на здоров'ї населення, а також на їхній психіці. У більшості людей, що мешкають на зараженій території, сформувався масовий специфічний і стійкий соціально-радіоекологічний стрес. Як наслідок у людей виникають специфічні психологічні розлади довгострокової хронічної дії.

Після аварії сформувався комплекс патогенних чинників (радіаційний вплив, психологічний стрес, евакуація, переселення, подальші соціально-економічні зміни та ін.), який позначився на стані здоров'я населення. Найуразливішою частиною населення виявились діти і підлітки – найчутливіша до впливу екологічних чинників вікова група. Усі роки після аварії відзначається зростання загальної захворюваності дітей, поширення соматичних захворювань (особливо нервової системи, ендокринної, травної, дихальної і серцево-судинної систем, пухлинних захворювань, патології щитоподібної залози, імунодефіциту). Спостерігаються розлади психіки, пам'яті,

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



зниження успішності школярів. Збільшується кількість дітей-інвалідів, дітей з природженими аномаліями розвитку і рідкісними формами генетичних аномалій.

Діти з групи ризику стають носіями кризової психології і, як наслідок, відтворюватимуть кризові відносини в соціумі. Неадекватне ставлення батьків, а також близького оточення – педагогів, лікарів – сприяє підвищеному рівню тривожності й зниження самооцінки, нігілістичним настроям серед молоді.

Імовірність захворювання на рак крові внаслідок опромінювання ембріона, плода ще в утробі матері в 4 рази вища, ніж при такому самому рівні опромінювання молодого чоловіка у віці 11-24 років.

Особливу тривогу викликає порушення репродуктивної функції (тимчасово або постійна стерильність жінок і особливо чоловіків фертильного віку), гормонального дисбаланс у дівчат, зниження народжуваності, збільшення смертності, в т.ч. дитячої, особливо через природжені вади розвитку, зменшення кількості працездатного населення.

Результати досліджень свідчать про дворазове збільшення швидкості мутацій серед опромінених родин. На Україні зафіксована рекордна в світі кількість патологій серед немовлят: 15-20 випадків на кожні 100 дітей.

Порушення генетичного апарату несе в собі потенційну небезпеку злякисних ушкоджень і передавання нащадкам різних аномалій. Це насамперед лейкози, пухлини, генні мутації, які виявляються у вигляді спонтанних викиднів, розумової відсталості, підвищеної смертності плода, немовлят, збільшення частоти вроджених вад розвитку.

## Лекція 8

### Тема: Методи медичної генетики

План:

1. Клініко-генеалогічний метод
2. Лабораторні медико-генетичні методи

#### 1. Клініко-генеалогічний метод

**Клініко-генеалогічний метод** є головним важелем у медичній генетиці. Більшість діагнозів спадкової патології можна встановити саме за допомогою цього методу аналізу. Він вимагає повного та уважного обстеження хворого, цілеспрямованого

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



збирання анамнезу (про репродукційну функцію та наявність аналогічних уражень серед членів ядерної родини та ряду поколінь за материнською й батьківською лініями), а також клінічного обстеження та інтерв'ювання усіх можливих для цього родичів пробанда.

Родовід має бути вивченим за вертикаллю (від покоління до покоління) та за горизонталлю (в межах окремих поколінь).

На основі медичного висновку вимальовується фенотип пробанда за особливою схемою, що відрізняється від записів в історії хвороби, зроблених лікарями не генетиками. Опис фенотипу починається з оцінки поведінки, фізичного розвитку (зріст, маса тіла), контактності хворого, його психічного стану та розумового розвитку залежно від віку. Далі лікар має звернути увагу та відмітити особливості зовнішності пробанда: форма черепа, ріст волосся, його структура і розміщення; форма та розташування вушних раковин (насідки на мочці вуха), брів, очних щілин та відстань між ними.

Треба описати форму лоба, носа, ротової щілини, губ, язика, нижньої та верхньої щелеп; наявність, кількість, особливості форми і росту зубів; тверде піднебіння, щілини губи та (чи) піднебіння; форму та розміри шиї, грудної клітки, хребта. Необхідно також детально обстежити верхні та нижні кінцівки, описати їх форму, кількість пальців, дерматогліфічні особливості (рисунки) долоней та підощв, позиції долоней, підощв.

Саме тому увага лікаря приділяється стану шкіри: відмічається її еластичність (чи навпаки), ріст волосся, вологість, пігментація, наявність атипичних складок, висипання.

Можливість встановити точний діагноз великою мірою залежить від того, наскільки повно виявлені мікроаномалії розвитку, на які лікарі зазвичай не звертають належної уваги.

Дослідження стану внутрішніх органів традиційними методами пальпації, перкусії та аускультатії завершують клінічне обстеження пробанда. З анамнезу принципового значення набувають відомості про перебіг вагітності, строк пологів, маса та зріст дитини при народженні, акушерсько-гінекологічний анамнез матері та родини.

Опитування і клінічне обстеження якомога більшої кількості родичів пробанда має на меті виявлення носіїв патологічних генів як рецесивних, так і домінантних, втім і зчеплених зі статтю. Рецесивні алелі клінічно проявляються тільки в гомозиготному стані (має значення спорідненість батьків), домінантні — як в гомозиготному, так і в гетерозиготному наборі.



# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



Разом з тим наявність та ступінь виразності клінічної симптоматики залежить від пенетрантності та експресивності певного гена.

**Пенетрантність** — частота або ймовірність прояву будь-якого домінантного гена, вона позначається процентним відношенням кількості осіб, у яких ген проявляється у фенотипі, до всіх носіїв цього гена.

**Експресивність** — ступінь фенотипового прояву гена, міра сили гена, що визначається ступенем розвитку ознаки.

У медичній генетиці термін «експресивність» використовується стосовно повноти виявлення синдрому, а не тільки певного симптому, бо саме синдром, а не симптом є наслідком однієї мутації (при менделюючих хворобах). Часто експресивність моногенного синдрому залежить від статі пробанда. Результатом клініко-генеалогічного обстеження родини є запис фенотипу, родовід, визначення типу успадкування патології та попередній діагноз. Під час складання родоводу використовуються графічні символи. У родоводі (генеалогічному дереві) покоління позначаються римськими цифрами, починаючи з покоління пробанда (0), а кожна людина в одному поколінні – арабськими цифрами.

Особа (пробанд), що звернулася до лікаря, відмічається стрілкою. Таким чином, кожна особа з обстеженої родини має свій номер, що відбиває його місце у родоводі.

Після встановлення на I етапі попереднього діагнозу (на основі клініко-генеалогічного аналізу) необхідно провести диференційовану діагностику з подібними за клінікою синдромами, генокопіями та фенокопіями цієї патології, з метою верифікації діагнозу. При цьому широко застосовуються консультації відповідних спеціалістів: офтальмолога, невропатолога, психіатра, кардіолога, ортопеда та інших, склад яких визначається в кожному окремому випадку. Такому пробанду та членам родини призначаються лабораторні та апаратурні дослідження: рентгенографія черепа, кінцівок, хребта (встановлення кісткового віку, виявлення аномалій), ультразвукове дослідження, загальні аналізи крові і сечі, функціональне та лабораторне обстеження серцево-судинної, травної, дихальної, імунної, ендокринної, сечо-статевої та центрально-нервової систем. І знову ж обсяг та комплекс цих обстежень у кожному випадку ґрунтується на конкретних гіпотезах щодо діагнозу, наявності — відсутності змін, що характерні для підозрюваної патології. Ці дії складуть II етап

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



медико-генетичного обстеження. У деяких випадках вирішальним може бути результат аналізу ендокринного статусу хворого, в інших — імунного статусу чи гістологічного дослідження біопсійного матеріалу.

Встановити діагноз в родинях, що раніше мали випадки дитячої смертності істотно допоможуть протоколи розтину.

Більшість спадкових синдромів зустрічається в популяції дуже рідко ( $1 \times 10^3$  —  $1 \times 10^6$ ), тому для верифікації діагнозу слід порівнювати конкретний випадок, з описаними в літературі (атласи, монографії, каталоги, комп'ютерні діагностичні програми, наприклад, «Possum»). У разі спадкової патології точність діагнозу визначає не тільки тактику лікування хворого, прогноз його життя та перебігу хвороби, але й успішність медико-генетичного консультування як хворого (формування адаптивного середовища, вибір професії, подружньої пари, прогноз дітонародження), так і членів його родини — вчасне виявлення уражених індивідуумів, пренатальна діагностика, профілактичне лікування, прекоцепційна профілактика, ступінь ризику народження хворих дітей.

Вищевикладене дозволяє зробити висновок: діагностика спадкової патології, успішність її лікування та попередження залежить передусім від компетентності, освіченості лікаря, володіння генетичним мисленням більшою мірою, ніж від наявності дорогої апаратури, реактивів, спеціалізованих установ тощо.

## 2. Лабораторні медико-генетичні методи

**Лабораторні медико-генетичні методи** обстеження мають високу чутливість, що дозволяє однозначно визначити діагноз, характер та локалізацію спадкового дефекту на рівні продукту гена, мутації в гені, хромосомі, геномі.

Ці методи незамінні при масових скринінгах патології, пренатальній інвазивній діагностиці, виявленні носія патологічного алеля, встановленні батьківства, доклінічній діагностиці патології.

**Цитогенетичний метод** використовується для дослідження кількості та якості структури хромосом, виявлення хромосомної патології, мозаїцизма, встановлення носіїв збалансованої хромосомної аномалії. До різновидів цього методу відносять різні способи диференційованого фарбування хромосом, з використанням люмінісцентних та радіоактивних

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



маркерів, молекулярно цитогенетичні методи (гібридизація *in situ*, FISH-метод тощо).

Завдяки застосуванню цього методу все більше патологій розвитку людини переміщується з категорії незнаних, спорадичних хвороб до групи хромосомних та успадкованих.

**Спеціальні біохімічні методи** скеровані на виявлення специфічних продуктів порушеної роботи генів — вільних амінокислот, ліпідів, глікопротеїдів, вуглеводів, ферментів та їх інгібіторів, хибних метаболітів в крові, сечі, тканинах та клітинах організму, амніотичній рідині, хоріоні тощо, а також мінерального дисбалансу.

**Дерматогліфічний метод** полягає у вивченні малюнків з гребінців, ліній та складок шкіри на долонях та підшвах, а також на долоневих поверхнях пальців.

Цим методом досконало володіють деякі ясновидці, віщуни, цигани, але поки що він мало відомий лікарям.

Разом з тим одночасне формування рисунків на шкірі вказаних частин тіла та розвиток мозку в ембріональному періоді дає підстави вважати, що дерматогліфічний метод має значні потенційні можливості, які ще чекають на широке застосування в медичній практиці.

**Мікробіологічні методи** застосовуються для виявлення продуктів метаболізму в матеріалі від хворих шляхом реєстрації здатності до розмноження в їх присутності залежних мікроорганізмів (ауксотрофів), як у випадку фенілкетонурії.

**Молекулярно-генетичні методи** дозволяють поставити діагноз носійства певного алелю (в тому числі мутантного) на рівні кодового домену в ДНК, навіть за відсутності продукту експресії гена, визначити гомозиготний чи гетерозиготний стан останнього. Суттю цих методів є використання специфічності роботи ферментів, що розрізають нуклеїнові кислоти, принципу комплементарності нуклеотидних послідовностей та вибіркового розмноження (реплікація, ампліфікація) дволанцюгових ділянок ДНК, здатності будувати відсутні ділянки цих структур в умовах пробірки, а не клітини чи організму. Саме на вказану групу покладаються сподівання щодо вирішення проблем пренатальної, доімплантаційної і навіть прекоцепційної діагностики, встановлення батьківства або особи злочинця тощо. Ці специфічні, універсальні методи можуть використовуватися в практиці охорони здоров'я, за умови достатнього фінансування. Єдиним недоліком молекулярно-генетичних методів є те, що вони дуже дорого коштують.

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



У царинах генетики людини та медичної генетики використовуються також популяційні, варіаційно-статистичні методи, метод досліджень на близнюках, які дають можливість вивчати роль спадковості та середовища у розвитку хвороби, розповсюдженні спадкової патології та носійства патологічних алелів в конкретній популяції, встановлювати значення сегрегаційного вантажу і мутаційного тиску.

## Лекція 9

### **Тема:** Класифікація спадкових хвороб

План:

1. Класифікація спадкових хвороб
2. Особливості клініки спадкових хвороб
3. Вроджені вади розвитку та мікроаномалії розвитку

#### 1. Класифікація спадкових хвороб

Відомо понад 10 тис. спадкових ознак і патологій, однак їх кількість постійно зростає. Дослідники виявляють все нові, раніше невідомі, спадкові хвороби. У межах уже відомих синдромів виокремлюють різні за механізмом виникнення патологічні форми. Це стосується таких неінфекційних захворювань, як атеросклероз, гіпертонічна хвороба, бронхіальна астма, виразка шлунку, злоякісні новоутворення, псоріаз, психічних та багатьох інших патологій. Сучасні методи генетичного аналізу допомагають серед захворювань, зумовлених спадковою схильністю, визначати моногенні форми, тобто аномалії, спричинені мутацією одного гена. Постає необхідність створення раціональної класифікації спадкових патологій.

Перші класифікації спадкових захворювань спиралися переважно на клінічні (описові) особливості певних груп патологій. Виокремлювали, наприклад, спадкові хвороби скелету, обміну речовин, шлунково-кишкового тракту тощо. Оскільки однією з особливостей спадкового захворювання є ураження багатьох органів і систем, використання клінічного підходу не дає змоги уникнути помилок у класифікації. Наприклад, аутосомно-домінантний синдром «рука-серце» (синдром Холта-Орама) залежно від провідного клінічного симптому можна діагностувати як променеву косорукість (дефект променевої кістки), а отже, згідно з клінічною класифікацією зарахувати до групи «ураження скелета». Однак в іншого хворого з ідентичною мутацією

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



(наприклад, у брата описаного пацієнта) провідним у клінічній картині захворювання може бути ураження серця за мінімальної аномалії кісткової системи (у вигляді незначного недорозвинення великого пальця). Тому цей хворий потрапляє у групу спадкових захворювань «ураження серцево-судинної системи».

Найраціональнішим у класифікації спадкових патологій виявився генетичний підхід. Основою такої класифікації є генетичні відмінності, наприклад вид мутантних клітин (соматичні чи статеві) або тип успадкування (аутосомно-домінантний, аутосомно-рецесивний та ін.).

Натепер існує кілька класифікацій спадкових хвороб.

Наприклад, основою класифікації академіка Н. П. Бочкова (нар. 1931) став критерій співвідношення генетичних чинників та чинників середовища у виникненні, перебігу та наслідках захворювань, за яким він виокремив чотири групи хвороб.

1. **Власне спадкові хвороби** (моногенні та хромосомні), причиною яких є мутації. їх прояви не залежать від середовища, тобто хвороба або є, або ні. До цієї групи хвороб належать, наприклад, численні вроджені порушення обміну речовин (фенілкетонурія, галактоземія, мукополісахаридози) і синтезу структурних білків (хвороба Марфана, неповний остеогенез), спадкові порушення транспортних білків (гемоглобінопатії, хвороба Вестфаля – Вільсона – Коновалова), хромосомні хвороби (синдром Дауна, синдром Шерешевського – Тернера) тощо.

2. **Спадкові хвороби, зумовлені мутацією, яка проявиться лише у разі дії на організм специфічного для мутантного гена чинника зовнішнього середовища.** До цієї групи належать такі хвороби, як печінкова порфірія, реакції на деякі ліки (наприклад, тривала зупинка дихання) та екогенетичні аномалії, що виникли у процесі еволюції внаслідок впливу середовища, фавізм – пучок волосся на попереково-крижовій ділянці шкіри).

3. **Хвороби, виникнення яких істотною мірою визначають чинники середовища.** Вони об'єднують більшість поширених захворювань, особливо в осіб зрілого та похилого віку. Найчастіше і з найважчим перебігом ці захворювання розвиваються у схильних до них людей, наприклад гіпертонія, онкологічні і психічні хвороби.

Між другою і третьою групами немає чіткого розмежування, їх часто об'єднують у групу хвороб зі спадковою схильністю, розрізняючи моногенну чи полігенну природу.

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



4. **Хвороби, зумовлені винятково чинниками зовнішнього середовища** (травми, опіки, відмороження, особливо небезпечні інфекції та ін.). Однак особливості їх перебігу, ефективність терапії, спектр ускладнень, швидкість одужання, компенсаторні реакції організму, наслідки захворювання тощо визначаються генетичними чинниками.

У сучасній клінічній генетиці людини послуговуються класифікацією, що ґрунтується на характерних відмінностях первинного патогенетичного механізму виникнення хвороб. За цим критерієм усю спадкову патологію можна поділити на п'ять груп:

1) **генні хвороби**, зумовлені генними мутаціями. Вони передаються від покоління до покоління і успадковуються за законами Менделя;

2) **хромосомні хвороби**, спричинені порушенням структури та кількості хромосом;

3) **хвороби, зумовлені спадковою схильністю (множинними чинниками)**. Вони виникають на основі певної генетичної конституції (спадкової схильності) та наявності відповідних чинників зовнішнього середовища;

4) **генетичні аномалії, які з'являються унаслідок мутацій у соматичних клітинах (генетичні соматичні хвороби)**. До них належать деякі пухлини, вади розвитку, аутоімунні захворювання (нерозпізнавання імунною системою організму власних клітин);

5) **хвороби генетичної несумісності матері та плоду**. Вони розвиваються внаслідок імунологічної реакції організму матері на антигени плоду.

Складність та різноманітність метаболічних процесів, численність ферментів та неповнота наукових даних про їх функції в організмі людини все ще не дають змоги створити цілісну класифікацію спадкових захворювань.

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



Термін «синдром» у клінічній генетиці часто використовують як синонім слова «хвороба». Можна сказати «хвороба Дауна», «хвороба Патау» і «синдром Дауна», «синдром Патау». По відношенню до деяких спадкових захворювань слово «синдром» використовується частіше: синдроми Клайнфельтера, Шерешевського – Тернера, Рассела – Сільвера, Корнелії-де-Ланге та ін. Обумовлено це тим, що зазначені нозологічні форми спочатку були описані як синдроми, етіологія їх не була відома. На той час, коли встановили етіологію, назви стали загальноприйнятими.

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



## 2. Особливості клініки спадкових хвороб

Для спадкової патології характерні такі **особливості**.

1. **Сімейний характер захворювання.** Водночас наявність захворювання тільки в одного члена сім'ї не виключає спадкового характеру захворювання, оскільки батьки хворого могли бути здоровими гетерозиготними носіями рецесивного патологічного гена. Домінантні моногенні захворювання і хромосомні хвороби часто виникають як нові мутації у дітей здорових батьків.

2. **Хронічний, прогресивний, рецидивуючий перебіг.** Патологічний генотип діє постійно, цим пояснюється хронічний рецидивуючий перебіг спадкових захворювань. Прогресивний перебіг (з віком стан хворого обтяжується) характерний для спадкових порушень обміну речовин, особливо хвороб накопичення, при яких у клітинах накопичуються великі молекули.

3. **Вроджений характер захворювання характерний для багатьох, але не для всіх спадкових захворювань.** Більшість хромосомних хвороб і близько 25 % моногенних виявляються з моменту народження. Решта — в різному віці (від кількох днів до старечого віку). З іншого боку, не всі вроджені захворювання і вади розвитку належать до спадкових (алкогольний синдром плода, діабетична ембріофетопатія та інші, спричинені дією тератогенних факторів).

4. **Залучення в патологічний процес багатьох органів або навіть систем органів** дозволяє припускати спадкову патологію. Це пояснюється плейотропною дією генів (плейотропія — вплив одного гена на формування багатьох ознак).

5. **Наявність специфічних симптомів спадкових хвороб** характерна не для всіх захворювань, але вони важливі, оскільки дозволяють своєчасно діагностувати спадкову патологію. Приклади: мишачий запах сечі та поту при фенілкетонурії; плач, що нагадує нявкання кошеняти, при хромосомній патології «синдромі котячого крику» та ін.

6. **Резистентність до найпоширеніших методів терапії.** Сьогодні розроблено методи лікування деяких спадкових захворювань, але вони дуже відрізняються від методів лікування поширених неспадкових захворювань.



# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



## 3. Вроджені вади розвитку і мікроаномалії розвитку

Огляд хворого з підозрою на спадкову патологію спрямований на виявлення ознак дизморфогенезу. Вони є складовою частиною багатьох спадкових хвороб і зустрічаються практично по всіх системах. На порушення морфогенезу і ембріонального диференціювання вказують вроджені вади і мікроаномалії розвитку.

**Вроджені вади розвитку (ВВР)** — стійкі морфологічні зміни органу або всього організму, що виходять за межі нормальної варіації їхньої будови, порушують функцію органу і (або) спричиняють косметичні дефекти. Вони виникають внутрішньоутробно або (набагато рідше) після народження дитини внаслідок порушення подальшого формування органів (наприклад, вади зубів). Синонімами терміну «вроджені вади розвитку» в медичній літературі є «вроджені аномалії», «вроджені вади» і «вади розвитку».

Для назви вад розвитку використовують такі терміни.

**Агенезія** – повна вроджена відсутність органу.

**Аплазія** – вроджена відсутність органу з наявністю його судинної ніжки.

**Атрезія** – повна відсутність каналу або природного отвору.

**Вроджена гіпотрофія** – зменшення маси тіла новонародженого або плода. По відношенню до дітей старшого віку для позначення зменшених розмірів тіла застосовують термін «нанізм» (карликовість, мікросомія).

**Гетеротопія** – наявність клітин, тканин або цілих ділянок органу в іншому органі або в інших зонах, де їх бути не повинно.

**Гіпертрофія (гіперплазія)** – збільшення відносної маси або розміру органу за рахунок збільшення кількості (гіперплазія) або об'єму (гіпертрофія) клітин.

**Гіпоплазія** – недорозвинення органу, що виявляється дефіцитом маси або розмірів (менше ніж на дві сигми порівняно з середніми показниками для даного віку). Термін «вроджена гіпоплазія» іноді застосовується по відношенню до маси всього тіла як синонім терміну «вроджена гіпотрофія».

**Дисхронія** – порушення темпів (прискорення або уповільнення) розвитку.

**Інверсія** – зворотне (дзеркальне) розташування органу.

**Макросомія (гігантизм)** – збільшення розмірів тіла.

**Порушення лобуляції** – збільшення або зменшення кількості часток легені або печінки.

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



**Оліго-** – зменшення кількості органів або частин органа (олігодактилія – відсутність одного або кількох пальців, олігогірія – відсутність окремих звивин головного мозку).

**Паги** – нерозділені однояйцеві близнята («сіамські близнята»): торакопаги – з'єднані в ділянці грудної клітки, краніопаги – в ділянці голови, ішіопаги – в ділянці крижів.

**Пахі-** – збільшення органа або його частини (пахігірія – стовщення звивини головного мозку, пахіоніхія – стовщення нігтів).

**Персистування** – збереження ембріональних структур, які в нормі зникають до певного періоду розвитку (персистуюча артеріальна протока). Одна з форм персистування – незарощення (дизрафія) ембріональної щілини (щілини хребта, губи, піднебіння).

**Полі-** – наявність додаткових органів (полідактилія, поліспленія).

**Син-** – префікс, що означає нерозділення (синдактилія – нерозділення пальців).

**Стеноз** – звуження каналу або природного отвору.

**Подвоєння органу** (подвоєння матки, дуги аорти і т. ін.).

**Ектопія** – зміщення органу, тобто розташування його в незвичному місці (розташування серця за межами грудної клітки).

**Мікроаномалії розвитку (МАР), або стигми дизембріогенезу** – морфологічні зміни органа, які не порушують його функцію і не є косметичним дефектом, тобто не потребують медичної корекції.

МАР можна розділити на три групи:

1. **Антропометричні (вимірювальні)** – ознаки, які визначаються абсолютним або відносним числовим значенням (маса тіла, зріст, обвід голови, співвідношення поздовжнього і поперечного розмірів черепа та ін.). Ці дані порівнюються з нормальним розподілом вказаних розмірів у популяції.

2. **Альтернативні** – ознаки, які або є, або їх немає (папіломи, фістули та ін.). Деякі з них зустрічаються тільки при певних спадкових синдромах (наприклад, вертикальні насічки на мочці вуха при синдромі Беквіта – Відеманна).

3. **Описові** – зміни нормальних ознак, до яких важко застосувати кількісні методи дослідження (зміна ороговіння шкіри, структури волосся та ін.).

Кількість МАР у здорових дітей коливається від 0 до 6. Найчастіше зустрічаються такі: епікант, високе піднебіння,

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



приросла мочка вуха, плоске перенісся, деформація вушних раковин, клинодактилія мізинців та ін.

При спадкових захворюваннях кількість мікроаномалій збільшується або спостерігається їх специфічне поєднання. Оскільки MAP — це показники порушення морфогенезу й ембріонального диференціювання, що виникають як під впливом генетичних факторів, так і факторів навколишнього середовища, в комплексі з іншими симптомами вони дозволяють правильно діагностувати спадкову патологію. При вирішенні питання, чи є виявлена мікроаномалія ознакою спадкового захворювання, необхідно враховувати національність і фенотип батьків дитини.

## Лекція 10

**Тема:** Причини моногенних захворювань та спадкові захворювання крові

План:

1. Причини моногенних захворювань
2. Структура спадкових захворювань крові

### 1. Причини моногенних захворювань

Нині існує три типи класифікації моногенних захворювань:

1. Генетична класифікація враховує типи успадкування: аутосомно-домінантні, аутосомно-рецесивні, Х-зчеплені домінантні, Х-зчеплені рецесивні, Y-зчеплені.

2. Клінічна класифікація враховує, який орган або система органів ушкоджені. Наприклад: спадкові захворювання опорно-рухової системи, захворювання крові тощо.

3. Патогенетична класифікація враховує головну патогенетичну ланку. Наприклад: вроджена вада розвитку, ферментопатія, комбінований стан.

Причина генних захворювань – порушення (мутація) хімічної структури гена. Тому ці хвороби називають ще молекулярними.

Генні мутації можуть з'являтися в структурних (більшість захворювань) і регуляторних генах.

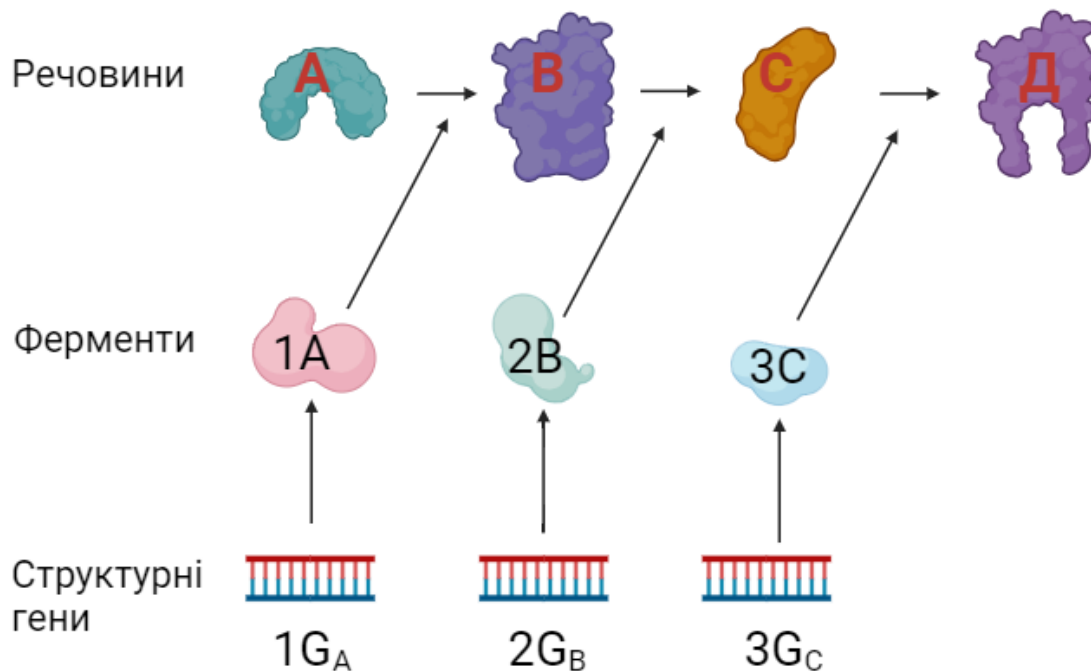
Більшість генних захворювань призводить до порушення обміну речовин (метаболізму). Послідовність патогенезу цих захворювань відбувається за схемою ген-фермент-біохімічна реакція-ознака захворювання. Мутація гена спричиняє такі

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



наслідки: змінюється або зникає фермент, унаслідок цього не відбувається певна метаболічна реакція, що призводить до зміни або порушення розвитку окремих ознак організму. Загальна схема метаболічного процесу виглядає так:

Структурний ген А містить інформацію про білок-фермент 1А, який перетворюватиме речовину А на речовину В. Для того щоб речовина В перетворилась на речовину С необхідний фермент 2В, інформацію про який закладено в гені В. Відповідно, щоб субстрат С перетворився на кінцевий продукт метаболічного ланцюга Д, потрібен фермент С, інформація про який міститься в структурному гені 3С.



Created in BioRender.com

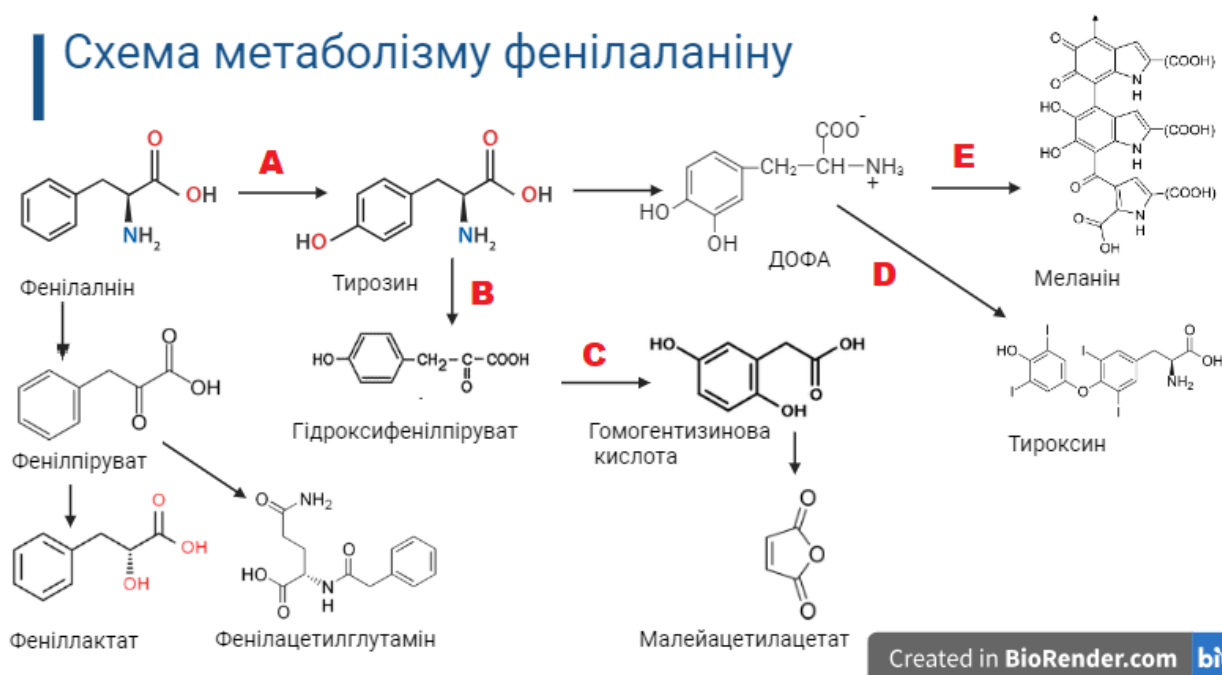
Мутація будь-якого з генів спричинює інактивацию відповідного ферменту, перериває (блокує) хід метаболічних реакцій. Отже, в організмі відбувається накопичення проміжних (недоокиснених) продуктів метаболізму, які й спричинюють патологічний процес. Інший наслідок мутації гена полягає в тому, що в разі блокади метаболічного шляху в організмі не відбувається синтез речовини Д, і її дефіцит також спричиняє захворювання.

Розглянемо це на прикладі метаболічного ланцюга обміну амінокислоти фенілаланіну.

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



У нормі фенілаланін розщеплюється за схемою поданою нижче. У разі блокади на стадії А з'являється генне захворювання – фенілкетонурія, під час якої в крові буде накопичуватися фенілаланін. Його вміст може досягати 0,012108 і навіть 0,024216 при нормі 0,006054. У разі блокади на стадії В накопичується оксифенілпіруват (гідроксифенілпіруват), на стадії С – гомогентизинова кислота, що спричинює алкаптонурию. У разі блокади на стадії D розвивається кретинизм, на стадії Е ДОФА не може перетворюватися на пігмент меланін – у цьому разі розвивається альбінізм.



Кожна генна мутація зумовлює зміну активності або відсутність білка. Від первинного аномального продукту починається порушений ланцюг біохімічних реакцій, який і призводить до клінічних проявів хвороби. На тлі порушення обміну речовин розгортаються всі патологічні реакції, симптоми, синдроми. Окрім того, на відміну від набутих захворювань, під час спадкових захворювань етіологічний чинник (причина – функціонування мутантного гену) діє постійно. І через це спадкові захворювання переважно тривають безперервно і прогресують.

Спричинюють спадкові захворювання патологічна спадковість від батьків та поява нових мутацій.

Найчастіше хворі зі спадковими патологіями народжуються у фенотипово здорових батьків, які є гетерозиготними носіями патологічного гену.

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



Імовірність прояву хвороби двох гетерозиготних носіїв патологічного гену зростає в разі близькосторіднених шлюбів. Саме тому такі шлюби небажані, а в деяких країнах навіть заборонені законом.

Спадкова патологія виявляється в різному віці. Багато захворювань та вад розвитку з'являються в ембріональний період, інші – в постнатальний, частіше у дитинстві, але нерідко в зрілому і навіть похилому віці.

Більшості спадкових захворювань притаманні множинні порушення скелета, психіки, нервової системи, надмірна клінічна варіабельність від легких до тяжких ступенів, зниження генеративної функції, висока смертність.

Інтелект у разі аутосомних синдромів порушується частіше, ніж за умов синдромів, спричинених аномаліями статевих хромосом.

Захворювання не лікують антибактеріальною терапією.

Захворювання спричинені порушенням генетичного апарату – це головна причина викиднів, мертвонароджень, зниження життєздатності та дитячої смертності

## 2. Структура спадкових захворювань крові

За даними ВООЗ на земній кулі налічується понад 100 млн осіб з аномаліями будови гемоглобіну, близько 300 тисяч – із дефіцитом глюкозо-6-фосфат-дигідрогенази еритроцитів. У структурі гематологічної патології серед дітей спадкові захворювання посідають перше місце. Прикладами спадкових захворювань крові є гіпоапластичні та гемолітичні анемії, спадкові порушення синтезу гемоглобіну, спадкові тромбоцитопенії тощо. Серед них:

- Гемолітична хвороба новонароджених, спричинена несумісністю крові матері й плода;
- Захворювання, зумовлені дефіцитом ферментних систем еритроцитів (спадкові еритропатії);
- Спадковий мікросфероцитоз (родинна гемолітична анемія Мінковського-Шоффара);
- Гемоглобінопатії (серпоподібно-клітинна анемія, таласемія, природжена гіпопластична анемія Раймонда-Блекфена, анемія Фаншоні);
- Спадкова патологія лейкоцитів (нейтрофілопенії, лейкози тощо);
- Спадкові захворювання обміну булків крові (спадкові імунодефіцитні стани, анальбумінемія, коагулопатія);

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



- Спадковий дефіцит факторів згортання крові.

Прикладом спадкового захворювання крові, яке зчеплене зі статтю, є гемофілія. Клінічно гемофілія може виявлятися по-різному від незначних крововиливів до сильних кровотеч. Це можна пояснити різними мутаціями одного гена, які призводять до дефіциту різних факторів згортання крові.

Розрізняють гемофілію А, В і С, які характеризуються відсутністю в плазмі крові хворих різних антигемофільних глобулінів.

Залежно від дефіциту факторів згортання виділяють гемофілію А, яка зумовлена дефіцитом VII фактору - антигемофільного глобуліну, гемофілію В, зумовлену дефіцитом фактору IX та гемофілію С – дефіцит XI фактору. Частота з якою трапляються захворювання в середньому 1 : 5000 новонароджених хлопчиків. Гемофілія А трапляється в 5 разів частіше.

Поранення навіть подряпини або удар можуть стати причиною сильних зовнішніх або внутрішніх кровотеч, які досить часто закінчуються смертю. Захворювання розпізнається, як правило, на 2-3 році життя, коли дитина починає ходити. Для захворювання характерний гематомний тип кровотеч. Переважають крововиливи у великі суглоби кінцівок (частіше кровотечі під час травм, видалення зубів, хірургічних втручань). За наявності гемофілії рецесивний ген лежить у негомологічній ділянці X хромосоми, тому на гемофілію частіше хворіють чоловіки, а передають її жінки. Захворювання передається від діда до онука через майже здорову дочку-носія.

Гемофілія є класичним прикладом Х-зчепленого рецесивного аномального гену, що фенотипово проявляється переважно у чоловіків.

Якщо здорова жінка вийде заміж за хворого на гемофілію чоловіка, то всі діти такого шлюбу будуть здорові, проте всі дівчата будуть носіями мутантного гену. У шлюбі дочок-носіїв мутантного гена з здоровим чоловіком в другому поколінні 50% синів можуть бути хворими на гемофілію.

Хвора на гемофілію дівчинка може народитись в шлюбі хворого чоловіка та жінки-носія мутантного гена. Але такі шлюби майже не трапляються. Відомо лише кілька випадків гемофілії у жінок. Гемофілія в жінок буває порівняно рідко і тому, що переважно відбувається елімінація ембріонів жіночої статі з обома мутантними за цим геном X хромосомами.

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



Незважаючи на те, що в кожному поколінні відбувається відсіювання гену гемофілії, частота його в популяції не зменшується. Це пояснює поява нових мутацій.

Лікування хворих на гемофілію проводять шляхом замісної терапії – введенням суцільної донорської крові або її окремих компонентів. Профілактика гемофілії полягає у виявленні жінок-носіїв та інформуванні їх про можливість виникнення захворювання у їхніх дітей.

## Лекція 11

### Тема: Моногенні захворювання

План:

1. Аутосомно-рецесивні захворювання
2. Аутосомно-домінантні захворювання

#### 1. Аутосомно-рецесивні захворювання

**Ензимопатії (ферментопатії)** – хвороби обміну речовин, зумовлені дефектами ферментів – це найбільш поширена і вивчена група молекулярних (моногенних) захворювань.

Багато спадкових ферментопатій закінчуються летально або тяжкою розумовою і фізичною інвалідизацією, що пов'язано насамперед з труднощами в діагностиці й недосконалістю профілактики та лікування.

Серед захворювань, пов'язаних з порушенням обміну речовин, найбільшу групу становлять захворювання амінокислотного обміну. Відомо близько 60 таких захворювань. Майже всі вони успадковуються за аутосомно-рецесивним типом.

Клініка аномалій обміну амінокислот різноманітна, але має ряд спільних рис:

1. У новонароджених здоровий вигляд, але ранні ознаки проявляються в перші години та перші дні після народження;
2. Сильне блювання;
3. Майже всі вони успадковуються за аутосомно-рецесивним типом, тому хвора дитина народжується у фенотипово здорових батьків, які є носіями мутантних генів;
4. Діти відстають у психомоторному розвитку;
5. У більшості хворих спостерігається гепатомегалія;
6. Незвичний запах поту, сечі.

**Фенілкетонурія (ФКУ)** – найпоширеніша серед аутосомно-рецесивних захворювань. Частота її виникнення в світі варіює



# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



від 1: 2000 до 1: 25000. Середня частота в Європі 1: 7800, а в АР Крим – 1: 5000 – 1: 6000. Уперше описав фенілкетонурию в Японії та Фінляндії лікар І. Феллінг (1934 рік). Понад 1% людей слов'янського походження є носіями мутантного гену. Це захворювання майже не трапляється серед євреїв-ашкеназі та негрів.

Фенілкетонурия – захворювання, зумовлене природженим дефектом фенілаланінгідроксилази, внаслідок чого амінокислота фенілаланін не може пройти процес перетворення в тирозин, тироксин, меланін та адреналін. Фенілаланін накопичується в рідинах організму, в яких утворюються кетокислоти. Вони накопичуються в організмі і стають токсичними продуктами для нервової системи, особливо для клітин мозку та його кори. Усе це спричинює затримку розвитку головного мозку, а також руйнування його клітин. У дитини розвивається тяжкий ступінь розумової відсталості.

Недостаток тирозину призводить до зменшення утворення адреналіну та меланіну, тому в разі такого захворювання спостерігається депігментація волосся, райдужки. У людей з ФКУ світла шкіра, світле волосся, блакитні очі. Захворювання розвивається повільно й підступно. Діагностика ФКУ – проведення тесту Гатрі в половоному будинку. Єдиним патогенетичним і досить успішним методом лікування ФКУ є дієтотерапія. В харчовому раціоні хворих різко обмежують фенілаланін, що надходить з їжею. Дитину переводять на меню вегетаріанського типу та щоденне вживання спеціального білкового гідролізату, збагаченого на тирозин, триптофан, мінеральні солі та вітаміни, жири та вуглеводи. Однак фенілаланін належить до незамінних амінокислоті має надходити в організм людини у такій кількості, яка необхідна для порівняно нормального розвитку дитини.

**Алкаптонурия.** Це захворювання також виникає внаслідок мутації гена, що призводить до порушення обміну амінокислоти фенілаланіну. При цьому в організмі накопичується оксифенілпіруват. Оскільки внаслідок мутації гена В в організмі відсутній фермент оксидаза гомогентизинової кислоти, то вона також накопичується в організмі, що призводить до захворювання на алкаптонурию.

Алкаптонурию описав К. Бредекер у 1859 році, але біохімічно дослідив і вивчив Н. Геррод у 1908 році. Алкаптонурия успадковується тільки за аутосомно-рецесивним типом, тому вона трапляється в окремих родинах. Захворювання виявляється хронічним артритом унаслідок відкладання в суглобах, хрящах та

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



сполучних тканинах меланіноїдних речовин. Потім ці речовини забарвлюються в колір охри (охроноз). Забарвлення набувають також ендокард, великі судини, нирки, легені. Алкаптонурия може супроводжуватись хворобами серця і судин, атеросклерозом, нирковокам'яною хворобою. Гомогентизинова кислота накопичується в організмі й частково виводиться з сечею. Лікують алкаптонурию великими дозами аскорбінової кислоти, що значно пом'якшує симптоми захворювання.

**Муковісцидоз, або фіброз кістозний** – одне із спадкових захворювань, має моногенну природу та аутосомно-рецесивний тип успадкування. Уперше це захворювання описав Фаншоні у 1936 році. Частота хворих на муковісцидоз в Україні та в Європі 1 : 2 000, серед негрів 1 : 7 000, а серед представників монголоїдної раси це захворювання зустрічається з частотою 1 : 30 000 новонароджених. Найпоширенішою його причиною є мутація (делеція) гена, яка призводить до порушення транспорту іонів  $Cl^-$  і  $Na^+$ .

Патогенез ґрунтується на порушенні провідності іонів хлору мембранами клітин епітелію. Це, в свою чергу, спричинює зміну фізико-хімічних властивостей слизу ендокринних залоз і призводить до утворення густого, в'язкого секрету, обтурації, застійних явищ, фіброзу і склерозу в різних органах і тканинах організму дитини. За цих умов різко порушується сольовий обмін унаслідок надмірного потовиділення через підвищення концентрації натрію та хлору в поті, нігтях, волоссі.

Розрізняють три форми муковісцидозу: 80% мають змішану (легенево-кишкову) форму, 15% мають респіраторну (легеневу) форму і лише 5% випадків складає кишкова форма. Основне завдання в лікуванні хворих полягає в очищенні дихальних шляхів від секрету і запобіганні розвитку інфекцій. Для лікування муковісцидозу базисна терапія використовує муколітики, панкреатичні ферменти, антибактеріальні препарати, ЛФК, позиційний дренаж з масажем, метаболічну терапію. У разі кишкової форми захворювання лікування проводять ферментними препаратами. Практично всі хворі потребують харчової корекції.

Прогноз у разі муковісцидозу досить несприятливий. Останніми роками муковісцидоз закінчується летально у 50% випадків. Практично всі діти, хворі на муковісцидоз, є інвалідами. Кожна друга дитина не доживає до шкільного віку, проте зараз вже вдається продовжити термін життя хворих навіть до 30 років.

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



**Галактоземія.** Це досить рідкісне захворювання. Його частота 1: 30 000 – 1: 180 000. Галактоземія пов'язана з непереносимістю новонародженим грудного молока. Внаслідок мутації гена в дитини спостерігається недостатність ферментузадіяного в обміні молочного цукру галактози, що зумовлює накопичення надмірної кількості галактозо-1-фосфату та інших продуктів неповного розкладу лактози, які є токсичними для організму. Лікують галактоземію спеціальною, без галактозною, дієтою.

**Целакія.** Моногенне спадкове захворювання, що трапляється з частотою 1: 3 000. Воно пов'язане з деформацією ферментів, які розщеплюють гліадин – частину білка глютену, який входить до складу всіх зернових. Лікування – спеціальна дієта без глютену.

**Хвороба Гоше (глюкоцереброзний ліпідоз).** Це моногенне захворювання пов'язане з порушенням ліпідного обміну. Перетворення одного ліпиду на інший відбувається за допомогою ферментів, порушення структури будь-якого ферменту внаслідок мутації призводить до накопичення в клітинах певних ліпідів. У разі наявності цього захворювання в клітинах головного мозку і внутрішніх органах накопичується глюкоцереброзид (сполука цераміду з глюкозою). Розпізнають три форми хвороби: гостру, підгостру і хронічну.

У разі гострої форми симптоми захворювання з'являються в перші 2-3 місяці життя, причому перше місце посідають неврологічні порушення. У дітей спостерігається м'язова ригідність, порушення зору, косоокість, утруднення ковтання, спазм гортані, психічна деградація, остеопороз кісток, деформація стегон за типом колб Ерленгастера. Часті переломи кісток. Зменшення кісткового мозку спричинює гіпохромну анемію, тромбопенію, або супроводжуються носовими та іншими кровотечами. Кардинальними ознаками є помітне збільшення печінки та селезінки. Можливі бронхопневмонії внаслідок аспірації. На очному дні з'являється вишнево-червона пляма. Лікування (гормональна терапія, опромінення селезінки, спленектомія) не завжди ефективно, проте іноді діти можуть дожити до 6-12 років. Як правило, смерть настає внаслідок дихальних розладів на першому році життя.

У разі підгострої форми також переважають неврологічні симптоми: змінюється поведінка, спостерігаються судоми, мозочкові зміни, недоумство, збільшується живіт внаслідок гепатоспленомегалії, з'являються біль у кістках, патологічні

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



переломи, асептичний некроз стегна, анемія, тромбоцитопенія. Проявляється аномальна пігментація обличчя, шиї, гомілок, буває остеопороз. Усі ці симптоми в підгострій формі виражені м'якше, ніж у гострій.

У разі хронічної форми ушкоджуються лише внутрішні органи, без залучення до процесу головного мозку, без затримки розумового розвитку. Проявляється у підлітків або в дорослому віці. Прогноз в цьому разі відносно сприятливий.

**Хвороба Тея-Сакса.** Це моногенне захворювання, одна з форм амавротичної ідіотії (рання, дитяча). Характеризується клінічно прогресуючим зниженням гостроти зору, прогресуючою деградацією інтелекту, судомою та іншими неврологічними синдромами. Ознаки захворювання з'являються у віці 4-6 місяців, воно швидко прогресує, і через 1,5-2 роки від початку захворювання дитина помирає. Первинний біохімічний дефект – зниження активності фруктозо-1-фосфатальдолазигексозамінідази А. Ефективної терапії немає. Лікування симптоматичне.

## 2. Аутосомно-домінантні захворювання

Це захворювання, що викликані домінантними мутаціями в аутосомах. Принаймні один з батьків хворої дитини також хворий. Захворювання трапляється в кожному поколінні. Патологічний ген проявляється як в гомозиготному, так і в гетерозиготному стані. У гомозигот перебіг захворювання тяжчий.

**Спадкові захворювання м'язового і нервово-м'язового апарату.** Прогресуючі м'язові дистрофії, або міопатії, з'являються через генетичні порушення самих м'язів. Одне з найімовірніших пояснень цієї аномалії – теорія генного ушкодження мембран м'язових клітин, унаслідок чого клітини не утримують в цитоплазмі ферменти та амінокислоти необхідні для синтезу білка (у міофібрилах).

За наявності таких захворювань м'язи поступово атрофуються, у них зникають рефлексії.

Розрізняють декілька клінічних форм спадкових м'язових хвороб: тазово-плечова (юнацька), Ерба-Рота (з'являється у віці 10-20 років), псевдогіпертрофічна міопатія Дюшенна (з'являється у віці 4-6 років), унаслідок якої гіпертрофуються литкові м'язи (успадковується зчеплене з X-хромосою).

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



**Міотонія Томсона** – порушення рухів. Для захворювання характерно, що після скорочення м'язів їх розслаблення значно утруднено внаслідок порушення синтезу ацетилхоліну.

**Міотонія Опейннгейма** – головний симптом – гостра гіпотонія м'язів без атрофії. Розвивається одразу після народження.

**Міастенія** – нервово-м'язове захворювання. Характеризується м'язовою слабкістю і підвищеною стомлюваністю.

Спадково-дегенеративні захворювання нервової системи: хорея Гентінгтона, мозочкова атоксія тощо.

Спадкові захворювання опорно-рухового апарату.

**Полідактилія.** Ступінь вираженість ознаки може варіювати від наявності 6 пальців на одній кінцівки, до наявності 6 пальців на всіх кінцівках.

**Хондродистрофія (ахондропластична карликовість)** – загальне захворювання кісткової системи: порушення росту епіфізарних хрящів трубчастих кісток, деформація основи черепа і носової кістки. Ця патологія призводить до формування непропорційно коротких кінцівок за нормальних розмірів тулуба й непропорційно великої голови. В окремих випадках голова і тулуб можуть бути нормальними. Кістки стають товстими та часто викривлені.

Іншим прикладом спадкових захворювань, за яких вражається опорно-руховий апарат є **остеогенез**. Ріст трубчастих кісток у довжину за рахунок епіфізарних хрящів залишається нормальним, а в товщину за рахунок періосту і кісткового мозку – різко обмежений. Кістки тонкі, й навіть незначні травми призводять до переломів. Недостатнє відкладання солей у кістковій тканині призводить до того, що кістки стають м'якими, і це спричинює викривлення кінцівок, особливо ніг.

Опорно-руховий апарат уражається у багатьох захворюваннях, і одночасно з них уражаються й інші органи та системи.

Хондродистрофія й незакінчений остеогенез належать до захворювань, які уражають переважно опорно-руховий апарат, а не інші органи. Крім перелічених найчастіше трапляються такі захворювання: хвороба Пертеса, або юнацький асептичний некроз головки стегнової кістки; хвороба Келера I; асептичний некроз човноподібної кістки; хвороба Келера II, або остеохондроз головки другої плесневої кістки; хвороба Кінбека, або асептичний

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



некроз кістки зап'ястка; хвороба Осгуда-Шлаттера; природжена клишоногість; природжений вивіх стегна; природжена кривошия; плоскостопість тощо.

## Лекція 12

### **Тема:** Хромосомні та полігенні захворювання

План:

1. Хромосомні захворювання
2. Мультифакторні (полігенні) захворювання

#### 1. Хромосомні захворювання

Серед спадкових патологій хромосомні захворювання (синдроми) становлять майже 25%. Такі хвороби можуть бути спричинені хромосомними мутаціями, які призводять до порушення структури хромосом (хромосомні) або кількості хромосом (геномні). Хромосомна патологія здебільшого невиліковна. Вона призводить до тяжких клінічних множинних уражень, таких, як природжені вади розвитку різних органів і систем, безплідність, невиношування вагітності, розумова відсталість, високий відсоток смертності.

Клінічна картина різних хромосомних захворювань: затримка психічного та фізичного розвитку, черепно-лицева дисморфія, вади серця, ушкодження сечової, статевої і нервової систем, тому хромосомні захворювання називають синдромами. Різні форми спадкових синдромів розрізняють головним чином за тим, як поєднуються природжені вади, а не окремі специфічні вади. Значна частина хромосомних захворювань елімінується на ранніх стадіях ембріогенезу.

Етіологія близько 55% мимовільних викиднів пов'язана з хромосомними аномаліями. До народження доходить лише частина цих захворювань. Однак частота навіть цієї частини досить висока: одна дитина на 150 народжених має хромосомні захворювання. В усьому світі 25% ліжок у лікарнях зайняті хворими з хромосомними захворюваннями. Частота хромосомних аномалій серед мертвонароджених становить 6-7%. Хромосомні захворювання зазвичай не успадковуються, тобто не передаються від хворих батьків дітям. Каріотипи батьків таких хворих зазвичай нормальні. Аномалії хромосом з'являються в статевих клітинах за певних порушень під час I та II поділів мейозу. І якщо ушкоджена клітина братиме участь у заплідненні,

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



то дитина буде хворою. Таким чином, більшість хромосомних захворювань є наслідком мутацій в статевих клітинах батьків або на перших стадіях дроблення зиготи.

Мутації в гаметах призводять до розвитку повних форм, а мутації, що з'явилися на ранніх стадіях розвитку ембріону (особливо на стадії дроблення зиготи), утворюють мозаїчний організм. Мозаїчні форми хромосомних захворювань мають легший перебіг.

Хромосомні захворювання мають загальні клінічні прояви:

- Черепно-лицьові дисморфії
- Вроджені вади розвитку внутрішніх органів
- порушення росту й розвитку
- Затримка психомоторного розвитку
- порушення функцій нервової та ендокринної систем

Аномалії, що пов'язані з порушенням аутосом, мають тяжчий перебіг, ніж аномалії пов'язані зі статевими хромосомами. Це виявляється насамперед у тому, що інтелект у таких хворих уражується значно більше і пов'язується з різною генетичною активністю хромосом. Статеві хромосоми несуть менше генів, а одна з X хромосом у жінок не активна.

В основу класифікації хромосомних захворювань покладено три чинника:

- Тип геномної або хромосомної мутації
- Індивідуальність зміненої або доданої хромосоми
- Поява мутації в зародкових клітинах або на ранніх стадіях ембріонального розвитку

Як приклад хромосомних захворювань, пов'язаних зі змінами структури хромосом, можна навести делецію – синдром 5p – утрата короткого плеча (P) 5-ї хромосоми, або синдром котячого крику (дитячий плач схожий на муркотіння kota). Такий крик пояснюється не аномалією голосового апарату, а ушкодженням центральної нервової системи. Найтипівіші для цього синдрому ознаки: специфічний плач, низька маса тіла в новонародженого, відставання в рості, мікроцефалія, розумова відсталість, м'язова гіпотонія, цибулеподібне обличчя, мікрогнатія (маленька щелепа, низько розташовані і деформовані вуха), гіпертелоризм, поперечна долонна складка, синдактилія, клишоногість, сколіоз, часті грижі, вади серця, нирок, дуже низька опірність організму інфекційним захворюванням, унаслідок чого такі хворі досить рано помирають. У всіх обов'язково простежується розумова відсталість. Частота патології 1 : 50 000 новонароджених, що народились живими.

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



Трапляються й інші хромосомні аберації за типом поділів, зокрема синдроми 4p і 13q (утрата довгого плеча) та інші. Мінімальні ознаки синдрому 4p: олігофренія, комплекс природжених вад обличчя і скелета, мікроцефалія. У таких хворих вузькі очні щілини, значно виступає перенісся, гіпертелоризм, аномальні вушні раковини, коротка шия, сколіоз, деформація кісток таза з центральним вивихом стегна, довгі пальці. Діти народжуються з низькою масою тіла.

До дермогліфічних змін належать: надлишок завитків на пальцях верхніх кінцівок, дистальний аксіальний трирадіус, високий гребеневий рахунок.

Мінімальні ознаки синдрому 13q (синдром Орбелі): мікроцефалія, значно виступає верхня щелепа, птоз, мікрофтальм, ретинобластома, гіпоплазія I пальця кисті.

Постійні ознаки: вроджена пренатальна гіпотрофія і подальша затримка росту та психомоторного розвитку; черепно-лицеві дисморфії, деформовані вуха, значно виступає щелепа, мікрофтальм, косоокість, катаракта, коротка шия, клишоногість тощо.

Трапляються синдроми довгого та короткого плеча 18-ї хромосоми, делеція довгого плеча 21-ї хромосоми та інші форми хромосомних мутацій. Треба зазначити, що хромосомні перебудови, які відбуваються у аутосомах унаслідок кросинговеру, можливі для обох статей, а перебудови статевих хромосом бувають лише у жінок (оскільки кон'югують під час мейозу лише X-хромосоми). Існують й інші хромосомні аберації: транслокації, інверсії. Транслокації можуть бути збалансованими і незбалансованими; останні спричиняють патологічні стани.

Збалансовані транслокації фенотипово не виявляються. Прикладом незбалансованої транслокації є транслокаційний тип хвороби Дауна, який трапляється у 4% випадків. Єдиним методом діагностування хромосомних захворювань є цитогенетичний метод.

Хромосомні захворювання пов'язані зі зміною кількості хромосом, мають назву геномних захворювань. Вони з'являються як наслідок порушення розходження гомологічних хромосом у процесі I і II поділів мейозу. Явище кратного збільшення кількості хромосом у геномі називають поліплоїдією. Поліплоїди людини гинуть на ранніх стадіях ембріонального розвитку. Явище некратних змін кількості хромосом називають гетероплоїдією (анеуплоїдія).



# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



Гетероплоїдія може бути двох типів: моносомія (зменшення кількості хромосом на 1, 2, ... ( $2n-1, 2, \dots$ ) і полісомія – збільшення хромосом на 1, 2, ... ( $2n+1, 2, \dots$ ). Найтяжчий перебіг мають моносомії. Вважають, що близько 20% випадків моносомій закінчуються летально ще в перші дні ембріонального розвитку. Вони також спричиняють загибель зародка на пізніших стадіях (мимовольні викидні). Трапляються хворі на моносомія і серед народжених, наприклад синдром Шершевського-Тернера. Хромосомні аномалії є причиною 45-50% множинних природжених вад розвитку, 50% причин первинної безплідності, близько 40% випадків глибокої розумової відсталості.

## 2. Мультифакторні (полігенні) захворювання

До цієї групи належать більшість спадкових захворювань, причиною яких є мутації кількох чи багатьох генів. До того ж мутації не призводять до видимої патології, а лише зумовлюють схильність до неї. Щоб ця схильність розвилась у патологію потрібен пусковий момент – дія на організм певних чинників середовища. У генезі цих захворювань – взаємодія спадкових чинників і середовища. Схильність виявляється в зміні норми реакції організму на дію чинників навколишнього середовища.

Так, у хворих на цукровий діабет змінена норма на такі звичайні харчові речовини, як крохмаль, цукор. Ці речовини стають надзвичайним чинником і призводять до тяжких порушень вуглеводного обміну.

У людей хворих на параміотонію, змінена норма реакції на холод, температура  $10-12^{\circ}\text{C}$  спричинює у них тонічні судоми. Схильність до пігментної ксеродерми зумовлена надчутливістю до ультрафіолетових променів.

У тих, хто страждає на алергійні захворювання, змінена норма реакції на різні речовини (алергени), що призводить до алергійних реакцій. Ці реакції можуть виявлятися висипами, свербіжем, набряком, кашлем, задишкою, бронхоспазмами, нападами бронхіальної астми, набряками Квінке тощо. До цієї групи захворювань належать: бронхіальна астма, гіпертензія, виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, atopічний дерматит, екзема, ескудитивний діатез, нейродерміт, цукровий діабет, шизофренія. Нині мультифакторіальні захворювання становлять 92% усіх загальних патологій людини.

Полігенно успадковуються й деякі фізіологічні особливості організму: розумові здібності, тривалість життя, схильність до

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



інфекційних захворювань тощо. Це доведено багатьма авторами на основі близнюкового методу.

Приклади мультифакторіальних захворювань (захворювань зі спадковою схильністю):

- Хвороби серцево-судинної системи: гіпертензія, ревматизм, атеросклероз, облітеруючий ендартеріт
- Психічні захворювання: шизофренія, сенільні психози (деякі форми), маніакально-депресивний психоз, недиференційована олігофренія
- Нервові хвороби: епілепсія (деякі форми), паркінсонізм, міастенія, мігрень, синдром Гієнкі-Барре
- Захворювання органів травлення: виразкова хвороба, цироз печінки (деякі форми), хронічний коліт
- Порушення обміну речовин та ендокринні захворювання: подагра, цукровий діабет (деякі форми), токсичний і вузловий зоб, зоб Гашімоте, мікседема (деякі форми), синдром Іценка-Кушінга
- Аномалії розвитку: аненцефалія, спинномозкова грижа, гідроцефалія, природжений вивіх стегна, кінська стопа, клишоногість, незрощення губи і піднебіння, природжений пілоростеноз, природжені вади серця, хвороба Гіршпрунга
- Захворювання органів дихання: емфізема легень, пневмосклероз, бронхіальна астма
- Захворювання сечостатевої системи: родинний нефрит, полікістоз нирок
- Шкірні захворювання: псоріаз, екземи, нейродерміти
- Очні та вушні захворювання: глаукома, зляккісна міопія, косоокість, отосклероз
- Ураження скелета: сколіози, анкілозивний спондилоартрит
- Захворювання крові: перніціозна анемія, хвороба Верльгофа, справжня поліцитемія

Для захворювань зі спадковою схильністю характерні всі ознаки полігенного успадкування:

- Чим менше трапляється захворювання в популяції, тим вищий ризик для родичів хворого
- Чим сильніше виражене захворювання у хворого, тим вищий ризик для його родичів
- Ризик для родичів хворого буде вищим, якщо це кровний родич

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



- Якщо різниця в частоті захворювання залежить від статі, то ризик для родичів буде вищим у тому разі, коли хворий належить до статі, що уражається менше.

Характерні ознаки мультифакторіальних захворювань:

- Великий поліморфізм клінічних форм та індивідуальних проявів – від субклінічних до тяжкого перебігу
- Висока частота в популяції
- Невідповідність успадкування законам Менделя
- Різник вік хворих
- Ступінь ризику для родичів хворого залежить від частоти захворювання в популяції і зростає з тяжкістю перебігу. Чим ближче ступінь спорідненості з хворим родичів, тим більша ймовірність народження у них хворої дитини

- У гетерозиготному стані рецесивний патологічний ген не проявляється, але може проявитися за несприятливих умов життя.

Мультифакторіальні захворювання тією чи іншою мірою залежать від умов середовища. Змінюючи ці умови, можна запобігти розвитку спадкової схильності в патологію, що дає змогу значно змінити прояв таких захворювань та успішно вести профілактику окремих мультифакторіальних захворювань. І чим більший вплив середовища, тим легше це зробити.

## Лекція 13

### **Тема:** Діагностика спадкових хвороб

План:

1. Синдромологічний аналіз
2. Цитогенетичні методи
3. Метод каріотипування
4. Молекулярно-цитогенетичні методи
5. Молекулярно-генетичні методи
6. Метод дерматогліфіки
7. Біохімічні методи

До спеціальних генетичних методів належать: синдромологічний аналіз, генеалогічний, цитогенетичні, молекулярно-генетичні, біохімічні і дерматогліфічні методи.

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



## 1. Синдромологічний аналіз

### **Синдромологічний аналіз (Портретна діагностика)**

Синдромологічний аналіз – це аналіз фенотипу хворого (мікроаномалій, вад розвитку та інших симптомів) з метою виявлення стійкого поєднання ознак для встановлення діагнозу. При аналізі фенотипу хворого особливу увагу звертають на мікроаномалії і вади розвитку. Мікроаномалії (до 6) можуть зустрічатися у здорових людей, але для хворих зі спадковою патологією характерна їх більша кількість і специфічне поєднання. Синдромологічний аналіз фенотипу хворого є основним для діагностики найбільш поширених моногенних хвороб і синдромів, що виявляються вадами розвитку, – ахондроплазії, синдрому Апера, синдрому Франческетті та інших. Синдромологічний аналіз – важливий допоміжний метод в діагностиці спадкових хвороб сполучної тканини (синдроми Марфана, Елерса-Данло), деяких хвороб накопичення («грубе обличчя» у хворих з мукополісахаридозом та інших СХО). Цей метод є допоміжним в діагностиці хромосомних хвороб. Для уточнення діагнозу спадкової патології широко використовуються атласи спадкових синдромів.

Використання комп'ютерних діагностичних програм і баз даних.

Є різні діагностичні програми (переважно, комерційні), які можна знайти у мережі Інтернет. Однією з найкращих англійських вважається програма "Possum" (The London Date Bases), яка містить описи спадкових захворювань з портретами хворих. Спеціальні комп'ютерні діагностичні програми використовуються для аналізу результатів цитогенетичних і молекулярно-генетичних досліджень, пренатальної діагностики (аналіз результатів біохімічного і ультразвукового скринінгу і розрахунку індивідуального генетичного ризику). У США створений і щодня поповнюється електронний каталог генів і моногенних хвороб В. Мак-Кьюсика «On-line Mendelian Inheritance in Man – OMIM» <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>

## 2. Цитогенетичні методи

**Цитогенетичні методи** базуються на вивченні каріотипу людини, до них належать:

- 1) каріотипування;
- 2) молекулярно-цитогенетичні методи;
- 3) визначення статевого хроматину.

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



Показання до цитогенетичної діагностики:

1. Підозра на хромосомну хворобу за клінічною симптоматикою (для підтвердження діагнозу).
2. Діти з множинними природженими вадами розвитку і їхні батьки.
3. Діти із затримкою психомоторного розвитку і їхні батьки.
4. Діти із затримкою і аномаліями статевого розвитку.
5. Подружні пари, у яких спостерігається невиношування вагітності (більше двох спонтанних абортів) або інші репродуктивні втрати.
6. Подружні пари з обтяженим анамнезом (мертвонародження, наявність дитини з природженими вадами розвитку або хромосомною хворобою, виявлення хромосомної патології у членів сім'ї).
7. Безплідні подружні пари або порушення репродуктивних функцій у жінок або чоловіків.
8. Донори статевих клітин, які звернулися в центр штучного запліднення.
9. Лейкоз (для диференціальної діагностики, оцінки ефективності лікування і прогнозу перебігу).
10. Оцінка мутагенних впливів (радіаційних або хімічних).

## 3. Метод каріотипування

**Метод каріотипування** дозволяє вивчити каріотип в цілому (тобто кількість і структуру хромосом). Хромосоми людини вивчають на стадіях метафази і прометафази мітозу.

1) Вивчення *метафазних* хромосом (препарат має назву «метафазна пластинка»). Для діагностики більшості хромосомних хвороб метафазні пластинки виготовляють з лімфоцитів периферичної крові. Придатні також фібробласти шкіри, клітини червоного кісткового мозку. Для пренатальної діагностики культивують клітини амніотичної рідини, ворсин хоріона, плаценти, ембріональні тканини.

Метафазні пластинки з лімфоцитів периферичної крові (використовують венозну кров одержують таким чином. Кров (1–2 мл) вміщують в спеціальне живильне середовище з фітогемаглютиніном (якій спричинює імунологічну трансформацію лейкоцитів і їхній поділ) в термостат на 48–72 год. За 2–3 год до кінця культивування додають колхіцин, який руйнує веретено поділу і зупиняє поділ клітини на стадії метафази. Потім клітини обробляють гіпотонічним розчином

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



хлориду калію або цитрату натрію і клітинну суспензію фіксують і наносять на предметне скло. При висиханні фіксатора клітини і хромосоми міцно прикріпляються до скла. Препарат забарвлюють ядерними барвниками. При *рутинному* забарвленні препарат забарвлюють азур-еозином за Романовським-Гімзе; при цьому всі хромосоми забарвлюються рівномірно за всією довжиною. Рутинне забарвлення дозволяє підрахувати кількість хромосом, розподілити їх по групах і виявити грубі хромосомні аберації. Для детальної характеристики аберацій використовуються різні способи *диференціального* фарбування: G-, R-, Q-, C- забарвлення.

1. Найбільш широко використовують G-забарвлення (від англ. Giemsa stain). Хромосоми перед забарвленням за Романовським-Гімзе заздалегідь обробляють протеазами (трипсином). Хромосоми після забарвлення стають смугастими: в них чергуються темні і світлі смуги. Зважають, що темні смуги (G-смуги) – ділянки гетерохроматину, а світлі (R-смуги) — еухроматину. Зазвичай в гаплоїдному наборі можна налічити до 400 сегментів, кожний сегмент містить близько 8 млн п. н. Розроблено форму представлення стилізованого ідеального каріотипу з типовим рисунком смуг що має назву «ідіограма».

2. R-забарвлення (від англ. reverse banding – зворотне забарвлення). Рисунок смуг зберігається, але їх колір змінюється на протилежний порівняно з G-забарвленням.

3. Q-забарвлення (від англ. quinacrine – квінакрин – один із флуоресцентних барвників) – історично перший метод, розроблений Касперсоном (Caspersson, 1968). При цьому методі хромосоми після забарвлення вивчають за допомогою люмінесцентного мікроскопа.

4. C-забарвлення (від англ. constitutive heterochromatin – конститутивний гетерохроматин). Препарати обробляють лугами, а потім забарвлюють за Романовським-Гімзе. При цьому добре забарвлюються центромери всіх хромосом, довге плече Y-хромосоми та інші ділянки, багаті на гетерохроматин.

У 1971 р. на Паризькій конференції було порівняно дані, одержані при різних методах диференціального забарвлення. Виявилось, що всі методи виявляють у принципі одні і ті самі структури, але кожен з них специфічний щодо певних хромосомних сегментів.

2) Вивчення *прометафазних* хромосом (диференціальне забарвлення з високою роздільною здатністю). Прометафазні хромосоми довші, ніж хромосоми на стадії метафази. При

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



диференціальному забарвленні прометафазних хромосом можна розглянути від 550 до 850 сегментів. При цьому сегменти, спостережувані в метафазних хромосомах, можна підрозділити на субсегменти. Цей метод використовують для діагностики мікрodelецій, мікродуплікацій і складних хромосомних аберацій.

## 4. Молекулярно-цитогенетичні методи

**Молекулярно-цитогенетичні методи** поєднують традиційні цитогенетичні методики з молекулярно-генетичними технологіями. Основним є метод флуоресцентної гібридизації *in situ* (*FISH-метод*). Методика містить гібридизацію *in situ* (тобто на предметному склі) забарвлених флуоресцентними барвниками ДНК-зондів з метафазними або інтерфазними хромосомами. Зонд – це ділянка одноланцюжкової ДНК, комплементарна певній ділянці гена або хромосоми. Зондами можуть служити послідовності ДНК, виділені з геному штучним чином, синтезовані або клоновані за допомогою бактеріальних плазмід або іншими способами. Для FISH-методу зонди мітять біотином або дигоксигеніном, до яких потім приєднуються флуоресцентні барвники.

Метод містить такі етапи:

1. Готують препарат метафазних, прометафазних або інтерфазних хромосом.
2. Препарат обробляють лугами. При цьому відбувається денатурація ДНК, тобто розриваються водневі зв'язки між двома ланцюгами ДНК.
3. На скло капають ДНК-зонди. Зонди з'єднуються з комплементарними послідовностями ДНК хромосом. Відбувається так звана гібридизація – з'єднання за принципом комплементарності нуклеїнових кислот, виділених із різних джерел: ДНК пацієнта і ДНК зонда.

Препарат відмивають від надлишку зонда, обробляють флуоресцентними барвниками (які приєднуються до біотину або дигоксигеніну): родамін дає червоне світіння, флуоресцеїн ізотіоціанат – зелене світіння

4. Препарат вивчають під люмінесцентним мікроскопом. Ділянки хромосом, де відбулася гібридизація і де знаходяться зонди, дають вищезазначене світіння.

У клінічній генетиці метод використовують для швидкої діагностики хромосомних хвороб, пов'язаних зі зміною кількості хромосом в інтерфазних ядрах, а також для діагностики мікрodelецій, мікродуплікацій і складних хромосомних

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



перебудов. Розроблено різні типи зондів: до певного локусу хромосоми, до теломерів, до різних локусів однієї і тієї ж хромосоми, до центромерів певних хромосом. Так, синтезовано зонди до центромерів 13, 18, 21, X і Y хромосом. Їх використовують для швидкої пренатальної діагностики найбільш розповсюджених хромосомних синдромів в інтерфазних клітинах ворсин хоріона або амніотичної рідини.

**Визначення статевого хроматину** – експрес-метод, що дозволяє визначити кількість статевих хромосом, але потребує подальшого каріотипування для підтвердження діагнозу.

## Ефективність різних цитогенетичних методів у діагностиці хромосомної патології

Основні цитогенетичні методи	Відсоток хромосомної патології, який може бути виявлений з використанням даної методики
Каріотипування з рутинним забарвленням	30 %
Методи диференціального забарвлення метафазних хромосом	60 %
Методи дослідження прометафазних хромосом (диференціальне забарвлення з високою роздільною здатністю)	75 %
Молекулярно-цитогенетичні методи (FISH-метод)	До 95–99 %

**X-статевий хроматин** (тільця Барра). Одна із X-хромосом жінок інактивується і спіралізується на 16–19-ту добу ембріонального розвитку, а друга залишається активною. Спіралізована X-хромосома помітна в ядрах соматичних клітин у вигляді темної, добре забарвленої грудки. В епітеліальних клітинах (із слизової щочки) грудки статевого хроматину розташовуються під ядерною мембраною. У жінок статевий хроматин знаходять більше як у 20 % клітин, у чоловіків – в нормі відсутній. У нейтрофільних лейкоцитах тільця Барра мають вид барабанних паличок, які в нормі у жінок виявляються в 1–2 % лейкоцитів, а у чоловіків відсутні.



# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



Метод використовують:

- для експрес-діагностики хромосомних хвороб, пов'язаних із зміною кількості X-хромосом;
- як експрес-метод діагностики статі при гермафродитизмі;
- у судовій медицині для визначення статевої приналежності фрагментів трупа людини (тілця Барра добре зберігаються в хрящовій тканині).

**Y-статевий хроматин** – це інтенсивно флуоресціююча ділянка довгого плеча Y-хромосоми в інтерфазних ядрах. Його можна визначити в букальному зскрібку, лейкоцитах периферичної крові. Препарат забарвлюють флуоресцентним барвником акрихін-іпритом. Під люмінесцентним мікроскопом Y-хроматин виявляється в ядрі клітини як яскрава пляма діаметром 0,3–1,0 мкм. У чоловіків в нормі одна грудка Y-хроматину. Метод використовується для експрес-діагностики синдрому полісомії Y.

## 5. Молекулярно-генетичні методи

**Молекулярно-генетичні методи (методи ДНК-діагностики).** Це велика і різноманітна група методів, призначена для виявлення варіацій у структурі досліджуваної ділянки ДНК. Показання до ДНК-діагностики:

1. Підтвердження клінічного діагнозу моногенного захворювання та уточнення типу мутації.
2. Пресимптоматична діагностика – коли клінічні ознаки захворювання з пізнім дебютом відсутні.
3. Виявлення гетерозиготних носіїв мутації у випадках аутосомно-рецесивних або зчеплених з X-хромосоною захворювань
4. Пренатальна діагностика моногенних хвороб.
5. Діагностика преімплантаційна.
6. Виявлення генетичної схильності до мультифакторіальних захворювань.
7. Ідентифікації особи (геномна дактилоскопія) і встановлення споріднення в судовій медицині.
8. Діагностика онкологічних захворювань.
9. У клінічній фармакогенетиці для визначення типу метаболізму лікарських препаратів.
10. Діагностика інфекційних захворювань (виявлення ДНК або РНК збудника)
11. Для визначення стійкості збудників інфекційних захворювань до антибіотиків. Формування стійкості пов'язане з мутаціями певних генів, які можна ідентифікувати.

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



12. У перспективі – для створення генетичного паспорта будь-якої людини.

Для молекулярно-генетичної діагностики використовують будь-які ядровмісні клітини.

— Для діагностики спадкового захворювання частіше беруть кров (лейкоцити), рідше змиви з порожнини рота, волосні фолікули.

— Для пренатальної діагностики проводять хоріоцентез (отримання ворсинчастої оболонки – хоріона), плацентоцентез (отримання тканини плаценти), амніоцентез (отримання клітин з амніотичної рідини), кордоцентез (отримання пуповинної крові).

— Для доімплантаційної діагностики – бластомер або полярне тільце.

— У судовій медицині для ідентифікації особи – будь-які тканини (плями крові, шкіра, сперма тощо), для встановлення споріднення за допомогою методів дактилоскопії – кров.

— Для діагностики інфекційних захворювань – зскрібки з піхви, уретри, бронхолегеневі змиви, сироватку крові, культури збудників.

— Для діагностики онкологічних захворювань – червоний кістковий мозок тощо.

— Для діагностики мітохондріальних хвороб основним джерелом ДНК є біоптат м'язів.

## **Етапи ДНК-діагностики з використанням полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).**

Метод було розроблено в 1983 р. К. Мюлісом (США); за його розробку в 1993 р. йому було присуджено Нобелівську премію в галузі біології і медицини. Виділяють такі етапи: *виділення ДНК* (методами лізису клітин з подальшим очищенням від білкових компонентів) та власне *полімеразну ланцюгову реакцію*, яка дозволяє вибірково ампліфікувати (багатократно редуплікувати) необхідну ділянку ДНК в мільйони раз.

Необхідною умовою для проведення ПЛР є знання нуклеотидної послідовності ділянки ДНК, оскільки специфічний вибір цієї ділянки здійснюється шляхом гібридизації матричної ДНК з двома штучно синтезованими праймерами (олігонуклеотидні послідовності ДНК комплементарні 3'-кінцям ампліфікованої ділянки на змістовій і антизмістовій нитках ДНК); відстань між праймерами визначає довжину синтезованих фрагментів ДНК. По суті, метод ПЛР імітує природний процес редуплікації ДНК. До складу реакційного розчину вводять ДНК обстежуваної людини, чотири види нуклеотидів ДНК, а також

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



термостабільну ДНК-полімераза (Taq-полімераза), яка зберігає свою активність при високій температурі (оптимум роботи – 72°C.). Фермент було виділено з бактерій гарячих джерел (*T. aquaticus*).

Проведення реакції здійснюється циклічно в спеціальній буферній суміші з певними концентраціями іонів калію, хлору, магнію і точним значенням рН. Цикл має **три фази**:

1. Денатурація (суміш нагрівають до 90–95°C). ДНК переводиться в одниткову форму.

2. Гібридизація (суміш охолоджують до 45–60°C), праймери з'єднуються з комплементарними ділянками ДНК.

3. Синтез (суміш знов нагрівають до 72°C): термостабільна ДНК-полімераза синтезує дочірній ланцюг ДНК від місця гібридизації праймера у напрямі 3'–5'. При цьому праймер включається до складу щойно синтезованої ділянки нуклеїнової кислоти. У подальших циклах щойно синтезовані молекули ДНК стають, у свою чергу, матрицею для аналогічного синтезу нових копій.

Суміш ставлять у спеціальний прилад – термоциклер, або ампліфікатор. У ньому автоматично відбувається зміна температур, необхідних для реакції. Якщо уявити собі, що в реакційній суміші знаходилася одна молекула ДНК з ділянкою, яку необхідно редуплікувати, то після першого циклу одержують 2 молекули, після другого циклу – 4 тощо. Кількість вказаних циклів в ПЛР становить зазвичай від 25 до 30. У результаті кількість копій ДНК збільшується в мільйони разів.

**Аналіз одержаних результатів.** Фрагменти з нормальною і мутантною послідовностями можуть відрізнитися за електрофоретичною рухливістю, тому часто проводиться електрофорез ампліфікованих фрагментів у гелі. Для ідентифікації ампліфікованих фрагментів можуть бути використані *методи секвенування*, а також *метод алель-специфічних олігонуклеотидів*, який ґрунтується на гібридизації ампліфікованих фрагментів ДНК з міченими олігонуклеотидами, комплементарними нормальній або мутантній послідовності ДНК. Прикладом такого підходу є застосування ДНК-чипів.

## Модифікації ПЛР:

*Мультиплексна (мультипраймерна) ПЛР* – ґрунтується на одночасній ампліфікації в одній реакції кількох екзонів досліджуваного гена або кількох фрагментів різних генів, що дозволяє проводити експрес-скринінг найбільш частих мутацій в гені або виявляти водночас мутації в різних генах.

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



*Алель-специфічна ампліфікація* – ґрунтується на використанні різних праймерів, один з яких комплементарний нормальній, а другий – мутантній послідовності ДНК. В результаті такої реакції в розчині синтезується два різновиди ПЛР-продуктів – нормальні і мутантні, що розрізняються за своєю довжиною.

*Метод сайт-спрямованої модифікації ампліфікованої ДНК* – ґрунтується на використанні в ПЛР специфічного mismatch-праймера, відмінного від матричної послідовності на 1 нуклеотид. В результаті включення такого праймера до складу мутантного ПЛР-продукту в ньому утворюється штучно створений сайт рестрикції для однієї з рестриктаз, що дозволяє провести ДНК-діагностику за допомогою рестрикційного аналізу.

Існують способи проведення ПЛР, які дозволяють вивчати не тільки ДНК, але і РНК. Це важливо при дослідженні РНК-вмісних вірусів (ретровіруси, зокрема ВІЛ, вірус гепатиту С, грипу А тощо.), а також при аналізі експресії різних генів в організмі. Подібні методики зазвичай включають два етапи: зворотну транскрипцію і ПЛР на матриці одержаної ДНК.

*ПЛР у реальному часі.* Цей метод не потребує електрофорезу продуктів ампліфікації в агарозному або поліакриламідному гелі. Реєстрація наявності або відсутності продуктів ампліфікації може здійснюватися двома шляхами: реєстрацією флюоресценції продуктів ампліфікації або за характером температурних кривих етапу відпалу, які залежать від наявності або відсутності шуканої ДНК-мішені. Застосування ПЛР у реальному часі дозволяє значно заощадити час і скористатися перевагами «закритої системи», оскільки не потрібно відкривати пробірки з реакційною сумішшю (запобігання можливості контамінації устаткування і матеріалів продуктами ампліфікації і виникнення хибнопозитивних результатів. Метод real-time PCR особливо перспективний при діагностиці вірусних і бактеріальних інфекцій.

## **Прямі і непрямі методи ДНК-діагностики:**

1) Пряма ДНК-діагностика передбачає виявлення мутації в досліджуваному гені; для неї необхідно точно знати структуру гена (або конкретної ділянки гена з мутацією).

2) Непряма діагностика використовується при захворюваннях, коли ген картований, але будова гена, характер мутацій в ньому недостатньо з'ясовані. Суть непрямой ДНК-діагностики полягає в аналізі успадкування у хворих і здорових членів сім'ї поліморфних генетичних маркерів, зчеплених з геном хвороби (тобто які розташовані у сусідніх локусах в хромосомі і успадковуються зчеплено – за законом Морґана). В якості таких

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



маркерів можуть бути сайти рестрикції для певних рестриктаз, поліморфізм мінісателітних і мікросателітних послідовностей.

## 6. Метод дерматогліфіки

**Метод дерматогліфіки** заснований на вивченні рисунка шкіри на пальцях, долонях і підшвах. Вивчення узорів на подушечках пальців називається дактилоскопією, на долонях – пальмоскопією, на підшвах – плантоскопією. Огляд згинальних складок проводять неозброєним оком. Папілярні лінії в грудному віці досліджують за допомогою 3- або 5-кратної лупи. У медичній генетиці метод використовується як допоміжний для діагностики хромосомних хвороб.

**Особливості дерматогліфіки при хромосомних хворобах:**

- 1) Чотирипальцева поперечна долонна складка.
- 2) Кілька дуг на пальцях рук.
- 3) Радіальні петлі на 1, 4 або 5 пальцях кисті.
- 4) Дистальний осьовий трирадіус, збільшення кута atd.
- 5) Аплазія підпальцевих трирадіусів.
- 6) Поперечна згинальна борозна на підшві.
- 7) Дуговий узор на полі I пальця підшви.

## 7. Біохімічні методи

Об'єктами біохімічної діагностики (переважно спадкових хвороб обміну речовин) можуть бути сеча, піт, плазма і сироватка крові, кров висушена на хроматографічному або фільтровальному папері, спинномозкова рідина, амніотична рідина, культура клітин. Якщо специфічний дефект ферменту призводить до накопичення метаболітів з низькою молекулярною масою і високою проникністю, вони можуть виходити в міжклітинний простір. Низькомолекулярні метаболіти можуть бути ідентифіковані в плазмі крові або сечі за допомогою різних методик: інгібіція росту бактерій, тонкошарова хроматографія, газова хроматографія, рідинна хроматографія, спектрометрія тощо.

Якщо метаболіти мають велику молекулярну масу, вони накопичуються в клітинах, приводячи до збільшення органолів і появи вакуолей. Захворювання, пов'язані з порушенням катаболізму крупних молекул, діагностуються шляхом визначення активності ферментів в тканинах або клітинах.

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



Принципи біохімічної діагностики ґрунтуються на патогенезі ферментопатій. Вони можуть бути спрямовані на визначення:

- 1) надмірної кількості речовини, метаболізм якої порушений;
- 2) аномальних метаболітів в крові і сечі;
- 3) дефіциту нормальних метаболітів;
- 4) активності ферменту, що відповідає за метаболічний шлях.

Диференціальна діагностика ферментопатій за клінічною картиною, особливо у новонароджених і дітей раннього віку, утруднена, оскільки схожу клінічну картину можуть мати різні ферментопатії. Це обумовило необхідність створення спеціальних тест-програм.

Біохімічну діагностику, як правило, проводять в два етапи: 1) первинна діагностика (скринінг); 2) уточнення діагнозу.

Скринінг може бути селективним або масовим.

*Селективний біохімічний скринінг* проводиться серед груп дітей і дорослих з клінічними ознаками спадкового дефекту обміну речовин. Йдеться про «просіювання» контингентів дітей або дорослих, серед яких можна з високою вірогідністю чекати хворих із спадковими хворобами обміну.

Показання для селективного скринінгу:

- 1) ЗПР у дітей раннього віку, розумова відсталість у дітей старшого віку;
- 2) неврологічні порушення (судоми, зниження м'язового тону, спастичні парези);
- 3) диспепсичні явища, непереносимість окремих продуктів і ліків;
- 4) порушення фізичного розвитку дітей (затримка маси та росту, деформація кісток т.);
- 5) інші симптоми ферментопатій (катаракта, порушення слуху, зору, специфічний колір і запах сечі, шкірні прояви тощо).

У селективних програмах можуть використовуватися якісні і напівкількісні методи, матеріал – сеча або кров. При підозрі на наявність спадкової патології обміну речовин у першу чергу проводиться сечовий скринінг. Для сечового скринінгу використовують 15- 20 простих якісних реакції, які охоплюють максимально широкий круг метаболічних дефектів. Ці реакції спрямовані на виявлення метаболітів, що характерні для цілої групи захворювань.

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



## Приклади простих якісних експрес-тестів, що використовують для сечового скринінгу

Тест	Захворювання	Колір сечі
Проба Фелінга (тест з $FeCl_3$ )	Фенілкетонурія Алкаптонурия Хвороба кленового сиропу	Темно-зелений Зелений, швидко зникаючий Колір хаки
Проба Легаля на кетоніві тіла	Цукр. діабет, глікогеноз I, III, IV типу, хвороба кленового сиропу, мітохондріальні хвороби, порушення обміну органічних кислот	Червоний колір
Тест на кетокислоти з 2,4-динитрофенілгідразином	Фенілкетонурія, хвороба кленового сиропу, гістидинемія, транзиторна тирозилурия	Жовтий колір різної інтенсивності
Проба Бенедикта	Цукровий діабет, вроджена непереносимість лактози та фруктози, цистиноз, галактоземія, ниркова глюкозурия, синдром Фанконі	Колір варіює від зеленого до оранжевого
Ціанід-нітропруссидний тест Бранда	Гомоцистинурия, цистинурия, гіперамоніемія	Зелений колір різної інтенсивності
Тест Мілона (на фільтрув. папері)	Тирозиноз, галактоземія, цистиноз, хвороба Хартнупа	Червоно-оранжевий колір
Тест Беррі (на фільтрув. папері)	Деякі типи мукополісахаридозів	Стійке пурпурове кільце на блакитному фоні

При підозрі на порушення певної ланки метаболізму проводиться діагностика за допомогою тонкошарової хроматографії амінокислот, ліпідів, вуглеводів, та олігосахаридів;

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



кількісне визначення глікозаміногліканів та сечової кислоти в сечі.

В ряді випадків для скринінгу досліджують кров. Так, методом електрофорезу виявляються дефекти обміну гемоглобіну (гемоглобінопатії); при підозрі на мітохондріальні хвороби визначають вміст пірувату і лактату; тонкошарова хроматографія амінокислот використовується для діагностики аміноацидури.

Кінцевий етап біохімічної діагностики – це точна верифікація захворювання. Для уточнення діагнозу використовують кількісні високотехнологічні методи біохімічної діагностики. Так, для виявлення спадкових порушень обміну органічних кислот, жирних кислот, амінокислот, мітохондріальних хвороб використовують методи газової хроматографії і мас-спектрометрії; для визначення амінокислотного спектру крові і сечі – амінокислотний аміноаналізатор; кількісна рідинна хроматографія – для діагностики хвороб обміну органічних кислот, амінокислот, мітохондріальних хвороб, порушення циклу сечовини; колориметричний метод – для визначення рівня оротової кислоти в сечі, для діагностики порушення обміну сечової кислоти, для діагностики ряду хвороб корисними є хроматографія на іоно-обмінних смолах, метод газо-рідинної хроматографії та інші. Активність ферменту може досліджуватись в культурі клітин (лізосомні хвороби, мукополісахаридоз).

Для підтвердження діагнозу можуть використовуватись не тільки біохімічні методи, але й цитохімічні, молекулярно-генетичні методи, біопсія тканин та органів з подальшим дослідженням гістологічних препаратів під світловим або електронним мікроскопом тощо.

**Масовий скринінг** – це масове обстеження всіх новонароджених з метою раннього виявлення на доклінічній стадії захворювання, для якого розроблено методи профілактичного лікування. Раннє лікування запобігає розвитку клінічних ознак хвороби. Основні вимоги до скринінгових програм для масового неонатального скринінгу:

1. Висока частота захворювання в популяції. Оскільки частота певних спадкових хвороб обміну варіює у різних популяціях, перелік захворювань може відрізнитись у різних країнах та етнічних групах. У більшості випадків скринуються захворювання, що зустрічаються в популяції з частотою 1:10 000 і частіше (іноді – менш поширенні захворювання).



# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



2. Захворювання без своєчасного лікування призводить до тяжких порушень здоров'я, ранньої інвалідизації.

3. Повинні існувати способи профілактичного лікування.

4. Методи діагностики мають бути високочутливими (не давати хибнонегативних результатів), специфічними (допускається невеликий відсоток хибнопозитивних результатів), економічними; біологічний матеріал для діагностики має бути доступним. У більшості програм досліджують кров.

5. Тип успадкування хвороби та її патогенез повинні бути чітко з'ясовані, для родини можливе медико-генетичне консультування.

6. Витрати на скринінг-програми не повинні перевищувати витрат на лікування й утримання хворих, які стали інвалідами внаслідок даного захворювання.

Програма обов'язково містить такі етапи:

1) взяття біологічного матеріалу для дослідження у всіх новонароджених і доставка матеріалу в діагностичну лабораторію;

2) лабораторна просіваюча діагностика; 3) уточнююча діагностика всіх випадків з позитивними результатами при просіюванні; 4) лікування хворих і їхня диспансеризація з контролем за ходом лікування; 5) медико-генетичне консультування сім'ї.

Програми масового скринінгу на спадкові хвороби, що піддаються профілактичному лікуванню, можуть запроваджуватися тільки у межах державної або регіональної системи охорони здоров'я. Україні проводиться масовий скринінг новонароджених на фенілкетонурію. З урахуванням частоти, ефективності профілактичного лікування, економічної значущості патології впроваджується проведення масового неонатального скринінгу вродженого гіпотиреозу.

## Лекція 14

**Тема:** Профілактика та лікування спадкових хвороб

План:

1. Первинна профілактика
2. Вторинна профілактика
3. Генетичний моніторинг популяцій
4. Медико-генетичне консультування
5. Преконцепційна профілактика

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



6. Пренатальна діагностика
7. Інвазійні методи діагностики

Останніми роками у зв'язку з розшифровкою геному людини, вивченням патогенезу спадкових захворювань з'явилася можливість їх лікування. Проте більшість спадкових захворювань залишаються фатальними, спричинюючи тяжку інвалідизацію та ранню смерть хворих. Тому профілактиці спадкової патології віддається сьогодні перевага як за широтою можливостей, так і з економічних міркувань. Профілактичні заходи виявляються значно дешевшими за лікувальні.

Кожна людина є носієм рецесивних патологічних генів. Якщо врахувати, що загальна кількість різних моногенних захворювань становить близько 4000 нозологічних одиниць, виявляється, що в середньому кожна людина є носієм мутантних алелів приблизно десяти генів. Набір цих генів різний у різних людей, крім родичів. Враховуючі що у людини часто виникають нові мутації та причиною вродженої патології можуть бути тератогенні фактори, в цілому загальнопопуляційний генетичний ризик для здорових батьків-неродичів у оптимальному дітородному віці оцінюється в 5,5 %; цей ризик істотно підвищується з віком батьків, при близькосторіднених шлюбів, у сім'ї, яка вже має хвору дитину тощо.

**Первинна профілактика** – заходи, спрямовані на запобігання зачаттю хворої дитини; **вторинна профілактика** – заходи, спрямовані на запобігання народженню хворої дитини або формуванню патологічного фенотипу.

## 1. Первинна профілактика

### **Основні напрями первинної профілактики:**

1. Охорона навколишнього середовища (жорсткий контроль мутагенів і тератогенів).
2. Впровадження програми генетичного моніторингу популяції.
3. Планування дітонародження:
  - вибір оптимального віку (21–35 років для жінок і 21–40 років для чоловіків);
  - відмова від дітонародження у разі високого ризику спадкової патології;
  - відмова від близькосторіднених шлюбів.

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



4. Медико-генетичне консультування сімей, які мають хвору дитину (ретроспективне) або до дітонародження (проспективне).

5. Преконцепційна профілактика спадкових хвороб:

➤ створення оптимальних умов для гаметогенезу (здоровий спосіб життя);

➤ вживання полівітамінів з мікроелементами (йод, марганець, цинк та ін.);

➤ вживання фолієвої к-ти по 400 мкг щодня (знижується частота вад нервової трубки);

➤ в ендемічних районах насичення продуктів харчування йодом;

➤ на територіях, забрудн. радіонуклідами, застосовується спеціальна радіозахисна дієта.

6. Впровадження методів діагностики спадкової патології в систему сучасних репродуктивних технологій.

2. Вторинна профілактика

**Основні напрями вторинної профілактики:**

1. Пренатальна діагностика.

2. Переривання вагітності у випадку, коли у плода діагностовано спадкову патологію, що призводить до тяжкої інвалідизації, ранньої смерті і не існує ефективних методів лікування.

3. Лікування деяких спадкових захворювань і вад розвитку у плода в період вагітності.

4. Масовий скринінг новонароджених з метою діагностики в доклінічній стадії спадкових захворювань, для яких розроблено методи профілактичного лікування (фенілкетонурія, гіпотиреоз та ін.). Профілактичне лікування хворих.

5. Виявлення гетерозиготних носіїв рецесивних мутантних генів.

6. Визначення генів спадкових захворювань, що пізно виявляються, генів схильності до мультифакторіальних захворювань і профілактика цієї патології у носіїв генів.

7. У перспективі – створення генетичного паспорта новонароджених.

3. Генетичний моніторинг популяцій

**Генетичний моніторинг популяції** включає аналіз рівня забрудненості навколишнього середовища мутагенами, а також

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



систематичне стеження за динамікою частоти і спектра спадкової патології; може здійснюватися кількома способами.

1. Аналіз частоти так званих «сторожових фенотипів» у новонароджених (та й у мертвонароджених). Як сторожові фенотипи можуть використовуватися:

✓ автосомно-домінантні або Х-зчеплені захворювання, які діагностуються з мінімальними помилками, мають 100 % пенетрантність та однорідну експресивність (ахондроплазія, синдром Апера, ектродактилія, нефробластома, ретинобластома та ін.) Народження хворої дитини у здорових батьків свідчить про мутацію *de novo*;

✓ ізольовані мультифакторіальні вроджені вади розвитку (аненцефалія, спинномозкова грижа, щілина губи і/або піднебіння, редуційні вади кінцівок, атрезія стравоходу й ануса), розвиток яких зумовлений генетичними факторами і дією факторів середовища;

✓ множинні вроджені вади розвитку;

✓ синдром Дауна більше ніж у 90 % випадків є результатом нової мутації, тому він може бути індикатором мутагенного впливу навколишнього середовища. Проводиться аналіз частоти й інших хромосомних синдромів – Патау, Едвардса, «котячого крику».

2. Здійснення масового скринінгу спадкових хвороб – фенілкетонурії, гіпотиреозу та ін.

3. Цитогенетичний скринінг новонароджених в екологічно несприятливих районах – оцінюється частота хромосомної аберації в лімфоцитах периферичної крові.

4. Аналіз карт реєстрації безплідних шлюбів, спонтанних абортів, аналізу фенотипу плода за даними ультразвукового дослідження та інші документи.

4. Медико-генетичне консультування

**Показання до медико-генетичного консультування** (згідно з наказом МОЗ України № 641/84):

1. Вік вагітної до 18 років, а також 35 років і більше. Вік чоловіка 40 років і більше.

2. Наявність у одного з подружжя хромосомної перебудови або вади розвитку.

3. Наявність в анамнезі дітей зі спадковими хворобами обміну; пов'язаними зі статтю; вродженою гіпоплазією кори

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



надниркових, вродженими ізольованими або множинними вадами розвитку, хромосомними хворобами, розумовою відсталістю, мертвонародженням.

4. Наявність вищезазначеної патології серед родичів.
5. Кровноспоріднений шлюб.
6. Звичне невиношування вагітності невстановленого ґенезу.
7. Несприятливі впливи у ранні терміни вагітності (захворювання, діагностичні або лікувальні процедури, прийом медикаментів).
8. Ускладнений перебіг вагітності (загроза переривання з раннього терміну, яка не піддається терапії, багатоводдя і маловоддя).
9. Патологія плода, виявлена при ультразвуковому дослідженні.
10. Зміна показників скринінгових факторів: PAPP-A, альфа-фетопротейну, хоріонічного гонадотропіну, естріолу.
11. Наявність у подружжя шкідливих факторів, пов'язаних із професією.
12. Первинна аменорея, порушення менструального циклу невстановленого ґенезу.
13. Сім'я з неплідністю.

Основні завдання генетичного консультування:

- встановлення точного діагнозу спадкової хвороби;
- визначення типу успадкування захворювання в цій родині;
- оцінка ризику рецидиву захворювання у цій родині;
- визначення найефективнішого профілактичного способу;
- пояснення тим, хто звернувся, важливість зібраної та проаналізованої інформації, генетичного прогнозу та методів профілактики.

**Перший етап** генетичного консультування полягає у з'ясуванні діагнозу спадкового захворювання за допомогою генетичних методів та визначенні типу успадкування захворювання у цій родині. Для уточнення діагнозу можна використовувати синдромну діагностику, генеалогічну, цитогенетичну, спеціальну біохімічну та методи ДНК-діагностики. Детальний родовід дозволяє знайти генотипи родичів.

**Другий етап** – розрахунок генетичного ризику. Відправною точкою є родовід родини. (Для багатофакторних захворювань

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



генетичний ризик розраховується за спеціальними таблицями емпіричного генетичного ризику. Для родичів першого ступеня (сибси і діти) його можна обчислити як квадратний корінь частоти популяції, для родичів другого ступеня ризик дорівнює  $q^{3/4}$ , де  $q$  – захворюваність у популяції. Однак ці розрахунки досить грубі.)

**Третій етап** – оцінка генетичного ризику. Якщо ризик народження хворого становить до 5%, він низький, і виношування дитини в цій родині не має протипоказань. Ризик від 6 до 20% вважається середнім. У цьому випадку рекомендації щодо виношування дитини залежать не тільки від ступеня ризику, але також від тяжкості та соціальних наслідків цього захворювання та від можливості пренатальної діагностики. Якщо генетичний ризик перевищує 20%, він – високий; тому, якщо методи пренатальної діагностики такої патології відсутні, подальші пологи в цій родині не рекомендуються.

**Четвертий** заключний **етап** – висновок про генетичне консультування та поради батькам. Вони стосуються прогнозу здорового потомства і можливості дітонародження. Висновки генетика мають рекомендаційний характер. Рішення про народження дитини залишається за подружжям. Генетик має справу не лише з медичними проблемами, а й з морально-етичними проблемами. У будь-якій родині народження дитини зі спадковим захворюванням або вродженими вадами розвитку є психологічною травмою. Пара відчуває провину за те, що сталося; комплекс неповноцінності. У деяких випадках постає питання про збереження сім'ї. Вважають, що на медико-генетичну консультацію доцільно направляти подружжя не раніше ніж через 3–6 міс після встановлення діагнозу спадкової хвороби, оскільки в цей період відбувається адаптація до ситуації, що склалася. Розмова між генетиком і парою може допомогти їм адаптуватися до ситуації, зняти почуття провини і, таким чином, підготуватися до подальших дій.

## 5. Преконцепційна профілактика

**Преконцепційна профілактика** спадкових хвороб складається з 4 етапів:

1. Медико-генетичне консультування, обстеження сім'ї.
2. Превентивна санація та усунення потенційних мутагенів і тератогенів. При виявленні патології проводиться лікування хронічних захворювань у майбутніх батьків. У разі потреби проводиться імунізація проти краснухи. Необхідна

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



спеціальна підготовка до вагітності жінок із фенілкетонурією і гетерозиготних носіїв цього рецесивного гена. Обом батькам призначається раціональне харчування.

3. Синхронізація репродуктивних процесів (планувати зачаття на літньо-осінній період).

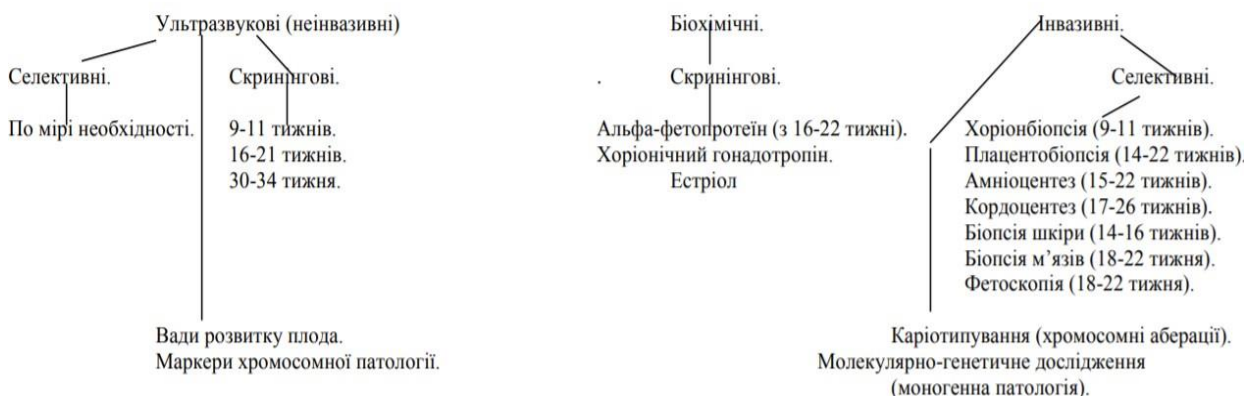
4. Ведення вагітних. Дієтотерапію та вітамінотерапію необхідно продовжувати до 12 тиж вагітності (період органогенезу і гістогенезу). В період вагітності проводять пренатальну діагностику спадкових захворювань і вроджених вад розвитку.

Використання прекоцепційної профілактики дозволяє підійти до планування сім'ї з генетичної точки зору. Її широке впровадження сприятиме поліпшенню здоров'я як сучасного, так і майбутнього покоління і збереженню генофонду населення України.

## 6. Пренатальна діагностика

У наш час існує реальна можливість **пренатальної діагностики** більшості моногенних і хромосомних захворювань та вроджених вад розвитку. Якщо використовується пренатальна діагностика, вирішення генетичних проблем непотрібне. У цьому випадку не передбачається народження хворої дитини, оскільки захворювання діагностується у плода

### Пренатальна діагностика



### Обстеження новонароджених



# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



**Ультразвукове дослідження.** Основна задача першого дослідження (9-11 тиж) – підтвердити, що плід живий, виміривши частоту серцебиття; найбільше точно визначити термін вагітності, виміривши куприково-тім'яний розмір плоду; визначити товщину комірцевого простору. Якщо значення цього параметра вище визначених, ризик хромосомних хвороб (синдрому Дауна тощо) різко зростає. Ще один маркер хромосомної патології – відсутність носової кістки в першому триместрі. Основна задача другого скринінгового УЗД (16-21 тиж) – виявлення вад розвитку плоду й ознак ускладненого перебігу вагітності, маркерів хромосомних хвороб (на цьому етапі їх уже більш 20). При третьому УЗД (30-34 тиж) оцінюються темпи росту плоду і його пропорції, проводиться оцінка кількості навколоплідних вод і стану плаценти.

Найбільш часті *ознаки хромосомної патології плода* – розширення комірцевого простору, відсутність носової кістки, мікроцефалія, аномалії задньої черепної ямки, аномальні форми черепа, патологія обличчя, патологія пуповини, затримка розвитку плоду, вентрикуломегалія, гіперехогенний кишечник, аномалія кистей та стоп, кістозна гідрома шиї, аномальна кількість амніотичної рідини.

**Біохімічний скринінг.** Із самих ранніх термінів вагітності фето-плацентарний комплекс починає виробляти специфічні для вагітності речовини, що попадають у кров матері. *Альфа-фетопротеїн (АФП)* – білок, специфічний для плоду. Концентрація АФП підвищується при відкритих дефектах нервової трубки, тератомах, омфалоцеле, гастрошизисі, агенезії нирок, обструктивних ураженнях сечовивідних шляхів, атрезії 12-палої кишки, діафрагмальній грижі тощо. Знижується вміст АФП в крові при хромосомних абераціях у плода, особливо при синдромі Дауна. Підвищення концентрації АФП при відсутності вроджених вад розвитку вказує на ризик ускладнень вагітності: недоношування, затримка росту або загибель плоду, відшарування плаценти. *Хоріонічний гонадотропін (ХГ)* – глікопротеїн, що продукується синцитіотрофобластом і попадає в материнський кровотік незабаром після імплантації плодового яйця в стінку матки. ХГ різко збільшується при синдромі Дауна у плода. Оптимальний термін для біохімічного скринінгу 16-20 тижнів.



# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



## 7. Інвазійні методи діагностики

**Інвазійні методи** дозволяють одержувати клітини і тканини плоду та провізорних органів (хоріона, плаценти). Забір матеріалу проводиться трансабдомінально (через черевну стінку) під контролем ультразвуку. Інвазійні методи підрозділяють на:

- **хоріонбіопсію** – отримання клітин, що формують плаценту (термін вагітн. 9-11 тиж.);
- **плацентобіопсію** – отримання клітин плаценти (термін вагітності 14-22 тижнів); тканини хоріона або плаценти використовують для цитогенетичної діагностики або виділяють ДНК для молекулярно-генетичного дослідження;
- **амніоцентез** – пункція навколоплідного міхура з забором невеликої кількості навколоплідних вод (термін вагітності 15-22 тижнів); у рідині можна визначити кількість АФП, а також активність деяких ферментів; клітини придатні для цитогенетичної або ДНК-діагностики;
- **кордоцентез** – забір крові з пуповини плоду (17-26 тижнів); кров досліджують за допомогою цитогенетичних, молекулярно-генетичних і біохімічних методів, використовують для діагностики гематологічних спадкових хвороб (гемоглобінопатії, коагулопатії, тромбоцитопенії), імунodefіцитів, внутрішньоутробних інфекцій, імунологічної несумісності матері та плода, внутрішньоутробної генотерапії;
- **біопсію шкіри** (14-16 тиж.), **біопсію м'язів** (18-22 тиж.) – високий ризик народження дитини зі спадковими захворюванням шкіри (іхтіози, епідермолізи), з м'язовою дистрофією Дюшенна. Матеріал вивчають за допомогою цитологічних, цитохімічних, імунофлюоресцентних методів.

Ризик ускладнень вагітності (переривання вагітності або загибель плоду) після хоріонбіопсії і плацентоцентеза не перевищує популяційний ризик переривання вагітності в першому триместрі – 1%; після амніоцентезу ризик ще менше, близько 0,2%; при кордоцентезі ризик ускладнень зростає до 2–3%.

**Показаннями для проведення інвазійної пренатальної діагностики є:**

- 1) вік вагітної до 18 та після 35 років (високий ризик народження дитини з синдр. Дауна);
- 2) наявність в анамнезі в попередньої дитини (дітей) хромосомних хвороб або множинних вроджених вад розвитку;
- 3) ультразвукові маркери хромосомних хвороб у плода;

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



- 4) збалансована хромосомна перебудова в кого-небудь з батьків;
- 5) високий ризик народження дитини з моногенною хворобою за результатами медико-генетичного консультування або просіваючих програм, виявлення гетерозиготного носійства, якщо ген захворювання картований і можлива молекулярно-генетична діагностика;
- 6) уточнення діагнозу вроджених вад розвитку (наприклад, для уточнення діагнозу вади нервової трубки проводиться амніоцентез з подальшим визначенням концентрації АФП в амніотичній рідині);
- 7) діагностика інфекції плода, імунологічної несумісності матері та плода;
- 8) застосування жінкою або її чоловіком фармакологічних препаратів цитостатичної дії або опромінення одного з подружжя незадовго до настання вагітності (підвищений ризик хромосомної патології).

Найбільше широко інвазійна пренатальна діагностика використовується для виключення хромосомних хвороб плоду (каріотипування клітин хоріону/плаценти/ амніоцитів або лімфоцитів пуповинної крові плода), що дозволяє, практично, у 98,6% випадків виявити хромосомні аномалії в плоду і скорегувати подальше ведення вагітності.

## Використані джерела:

1. Запорожан В. М. та ін. Медична генетика: Підручник для вузів. Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2005. 260 с. ISBN 966-7733-66-1
2. Бужієвська Т.І. Основи медичної генетики. Київ : Здоров'я, 2001. 136 с. ISBN 5-311-01204-8
3. 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.
4. Помогайбо В.М., Петрушов А.В. Генетика людини : навчальний посібник. Київ : Видавничий центр «Академія», 2014. 280 с. (Серія «Альма-матер»)
5. Путинцева Г.Й. Медична генетика : підручник. 2-е вид., переробл. та допов. Київ : «Медицина», 2008. 392 с.
6. Січняк О.Л. Медична генетика : конспект лекцій. Одеса : ОНУ, 2016. 122 с.