

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
РЕСПУБЛИКА БАШКОРТОСТАН  
«СТЕРЛИТАМАКСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ КОЛЛЕДЖ»

МЕТОДИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА  
ТЕОРЕТИЧЕСКОГО ЗАНЯТИЯ

Специальность 31.02.01 Лечебное дело углубленной подготовки

Дисциплина «Генетика человека с основами медицинской генетики»

Тема. Генные болезни

Преподаватель  
Т.И.Дружинина

2020г.

Одобрена на заседании цикловой  
методической комиссии ОПД  
Протокол №   5   от  17.02.20г.   
Председатель            Т.И.Дружинина

Автор: Т.И.Дружинина– преподаватель высшей квалификационной  
категории

### **Пояснительная записка**

В настоящее время известно более 4000-5000 генных болезней человека, с различной клинической картиной, различиями в возрасте, скорости нарастания симптомов, тяжести их проявления и последствиями. Частота этих болезней 1:500-1: 100000 и реже. В общей сумме частота всех моногенных заболеваний составляет 2,5 – 30% на 1000 новорождённых.

Знание закономерностей наследования, причин возникновения генных заболеваний, их клинических проявлений может помочь в диагностике, лечении и профилактике моногенных заболеваний.

Медицинский персонал, находясь в тесном общении с больными в стационарах и на дому, во многом может помочь в решении семейных, бытовых, психологических и социально-экономических проблем, имея клинико-генетическую подготовку.

## Содержание

1. Методический лист .....	5
2. Хронологическая карта занятия .....	9
3. Исходный материал.....	10
4. Приложение .....	22
4.1. Приложение 1. ....	22
4.2. Приложение 2. ....	2
4.3. Приложение 3. ....	23
4.4. Приложение 4. ....	24
4.5. Приложение 5. ....	25
5. Список использованной литературы.....	26

## **Тема: Генные заболевания**

**Вид занятия** – лекция

**Продолжительность** – 90 мин.

### **ЦЕЛИ ЗАНЯТИЯ**

#### **1. Учебные цели:**

- сформировать систему знаний о генных заболеваниях, причинах их возникновения, классификации по типам наследования, особенностях клинических проявлений часто встречающихся генных заболеваний.

#### **2. Развивающие цели:**

- продолжить формирование умения анализировать, сравнивать, обобщать и делать выводы на основе решения ситуационных задач на определение вида генной патологии, её типа наследования.

#### **3. Воспитательные цели:**

- создавать содержательные и организационные условия для развития самостоятельности в добывании студентами знаний, скорости восприятия и переработки информации, культуры речи, воспитании настойчивости в достижении цели; формировать умение работать в коллективе и команде.

**Методы обучения** – объяснительно-иллюстративный, репродуктивный, частично – поисковый, использование ИКТ

**Место проведения занятия** – кабинет биологии, анатомии и генетики человека с основами медицинской генетики.

*Изучив данную тему, студент должен*

*знать:*

- Понятие генные заболевания, ферментопатии
- Типы наследования генных заболеваний.
- Внешние признаки (симптомокомплексы) генных заболеваний.

*уметь:*

- Определять заболевание по симптомокомплексу
- Определять тип наследования генного заболевания
- Определять наследственное генное заболевание по симптомам и фотографиям больных

**владеть компетенциями:**

ОК 2. Организовывать собственную деятельность, выбирать типовые методы и способы выполнения профессиональных задач, оценивать их выполнение и качество;

ОК 3. Решать проблемы, оценивать риски и принимать решения в нестандартных ситуациях;

ОК 4. Осуществлять поиск, анализ и оценку информации, необходимой для постановки и решения профессиональных задач, профессионального и личностного развития

ПК1.1	Планировать обследование пациентов различных возрастных групп.
ПК2.1	Определять программу лечения пациентов различных возрастных групп.
ПК 2.2	Определять тактику ведения пациента.
ПК 2.3	Выполнять лечебные вмешательства.
ПК 2.4	Проводить контроль эффективности лечения.
ПК 3.1	Проводить диагностику неотложных состояний.
ПК 3.2	Определять тактику ведения пациента.
ПК 3.3	Выполнять лечебные вмешательства по оказанию медицинской помощи на догоспитальном этапе.
ПК 3.4	Проводить контроль эффективности проводимых мероприятий.
ПК 3.5	Осуществлять контроль состояния пациента.

**Межпредметные связи:** ОП.02 Анатомия и физиология человека

***Оснащение занятия :***

***Дидактический обучающий материал-***

- 1.Компьютер, проектор, проекционный экран
- 2.Презентация в MS Power Point по теме занятия

***Контролирующий материал***

1. Вопросы для фронтального и индивидуального опроса.

**Выписка из рабочей программы  
дисциплины «Генетика человека с основами медицинской генетики»  
для специальности 31.02.01 Лечебное дело углубленной подготовки**

Тема 6.3. Генные болезни	Содержание учебного материала	2	
	Основные группы наследственных заболеваний, причины и механизм возникновения. Причины генных заболеваний. Аутосомно-доминантные заболевания. Аутосомно-рецессивные заболевания. Х – сцепленные рецессивные и доминантные заболевания. У- сцепленные заболевания.		1,2
	Лабораторные работы	-	
	<b>Практическое занятие</b> . Изучение аномальных фенотипов и клинических проявлений генных заболеваний по фотографиям больных .Использование знаний о генных заболеваниях для проведения предварительной диагностики наследственных болезней.	2	
	Контрольные работы	-	
	Самостоятельная работа обучающихся Изучение основной и дополнительной литературы. Составление электронных презентаций по заданной теме. Подготовка реферативных сообщений по теме «Генные заболевания». [3, с 209-226]; [2, с 81-93]	2	

## **Раздел 6. Наследственность и патология. Тема 6.2. Генные болезни.**

### **1. Основные понятия и термины по теме:**

*гемоглобинопатии, серповидноклеточная анемия, талассемия, синдром Марфана, ахондроплазия, полидактилия, синдактилия, брахидактилия; нейрофиброматоз, альбинизм, фенилкетонурия, амавротическая идиотия, афибриногенемия, ихтиоз, галактоземия, мукополисахаридоз, аденогенитальный синдром, гипотериоз; агаммаглобулинемия, несахарный диабет, дальтонизм, гемофилия, мышечная дистрофия Дюшена, синдром Мартина – Белл; гипофосфатемический рахит, гипертрихоз ушных раковин .*

### **План изучения темы**

#### **1. Характеристика генных заболеваний**

#### **2. Аутосомно-доминантные заболевания**

2.1 нарушения развития скелета

2.2 нарушения развития зрения

2.3 нарушение развития нервной системы

#### **3. Аутосомно-рецессивные заболевания**

3.1 нарушения аминокислотного обмена

3.2 нарушения углеводного обмена.

3.3 нарушения обмена стероидов, гормонов

#### **4. Сцепленные с половыми хромосомами заболевания**

4.1 рецессивные в X-хромосоме

4.2 доминантные в X-хромосоме

4.3 сцепленные с Y-хромосомой

### **Краткое изложение теоретических вопросов:**

Причины генных заболеваний. Аутосомно-доминантные заболевания. Аутосомно-рецессивные заболевания. X - сцепленные рецессивные и доминантные заболевания. Y- сцепленные заболевания.

Осн. литер. (1,с.94-109)

**Практические занятия** – Изучение аномальных фенотипов и клинических проявлений генных заболеваний по фотографиям больных.

### **Задания для самостоятельного выполнения**

1. Изучение основной и дополнительной литературы.

2. Составление электронных презентаций по заданной теме.

3. Подготовка реферативных сообщений темы: «Главные черты клинической картины генных болезней», «Клинический полиморфизм генных заболеваний и его причины», «Генетика некоторых генных болезней – болезни Реклингхаузена, миотоническая дистрофия, семейная гиперхолестериемия и др.»

### **Форма контроля самостоятельной работы:**

– *устный опрос, тест, защита реферата и доклада, проверка конспекта и таблиц, защита презентаций*

## ХРОНОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТА ЗАНЯТИЯ

п/№	Наименование этапа	Время	Цель этапа	Деятельность		Оснащение
				преподавателя	студентов	
-1-	-2-	-3-	-4-	-5-	-6-	-7-
1.	<b>Организационный этап</b>	3 мин.	Организация начала занятия, подготовка рабочего места студентов	Отмечает отсутствующих студентов в журнале	Староста называет отсутствующих студентов. Студенты приводят в соответствие внешний вид, готовят рабочие места.	Журнал, тетради
2.	<b>Подведение итогов выполнения задания для самостоятельной работы, заданного на предыдущем занятии</b>	2 мин	Контроль и коррекция знаний по изученной теме	Инструктирует и проводит контроль	Слушают, исправляют	Журнал, тетради (таблица) Приложение 1
3.	<b>Контроль знаний по предыдущей теме</b>	13 мин.	Оценка уровня сформированности знаний по теме «Хромосомные болезни»	Инструктирует и проводит контроль	Индивидуальный опрос	Приложение 2 контрольные вопросы
4.	<b>Мотивационный этап</b>	2 мин.	Развитие интереса к новой теме	Объясняет студентам важность изучения данной темы	Слушают, задают вопросы	Методическая разработка теоретического занятия
5.	<b>Цели занятия</b>	2 мин	Установка приоритетов при изучении темы	Озвучивает цели занятия	Слушают, записывают в тетрадь новую тему	Методическая разработка теоретического занятия, презентация
6.	<b>Изложение исходной информации</b>	50 мин.	Формирование системы знаний о генных заболеваниях, причинах их возникновения, классификации по типам наследования, особенностях клинических проявлений часто	Излагает новый материал	Слушают, записывают	

			встречающихся генных заболеваний.			
7.	<b>Выполнение заданий для закрепления знаний</b>	12 мин.	Закрепление знаний, формирование умения сравнивать и обобщать, делать выводы на основе решения ситуационных задач на определение вида генной патологии, её типа наследования.	Инструктирует и контролирует выполнение заданий, обсуждает правильность ответов	Выполняют задания, слушают правильные ответы после выполнения, вносят коррективы	Приложение 3 Задания для самостоятельной работы
8.	<b>Предварительный контроль новых знаний и проверка</b>	6 мин.	Оценка эффективности занятия и выявление недостатков в новых знаниях, воспитание настойчивости в достижении цели	Инструктирует и проводит контроль	Выполняют задания	Приложение 4
9.	<b>Задание для самостоятельной внеаудиторной работы студентов</b>	1 мин.	Формирование и закрепление знаний, развитие умения работать с конспектом лекции, готовить реферативные сообщения	Дает задание для самостоятельной внеаудиторной работы студентов, инструктирует о правильности выполнения	Записывают домашнее задание	Приложение 5

## ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ

### 1. Характеристика генных заболеваний

**Молекулярные болезни** - это большая группа заболеваний, в основе которых лежат **нарушения в структуре молекул ДНК, т.е. генные мутации**. Учитывая последнее, эти заболевания называют также генными болезнями.

Молекулярные болезни чрезвычайно разнообразны по характеру клинических симптомов, тяжести течения и прогнозу. Точное количество таких заболеваний не известно, однако, исходя из того, что в организме имеется около 30 тыс. генов и, теоретически, каждый из них может мутировать один или несколько раз, можно допустить, что количество возможных генных бо-

лезней будет, если не превышать число генов, то, по крайней мере, соответствовать их сумме. По одной из последних сводок известного генетика Мак-Кьюсика (1988, США) в настоящее время описано 2106 аутосомно-доминантных, 1321 аутосомно-рецессивных и 276 Х - сцепленных молекулярных заболеваний. В эту сводку вошли только **моногенно наследуемые** заболевания, подчиняющиеся менделевским закономерностям. Однако, помимо моногенных заболеваний, имеет место большое число молекулярных болезней с полигенным типом наследования (например, гипертоническая болезнь, атеросклероз, диабет, эпилепсия, шизофрения и многие другие). Для этих заболеваний характерна высокая зависимость не только от особенностей генотипа, но и средовых факторов (стрессы, неправильное питание, инфекции, неизвестные агенты). Эти заболевания получили название **мультифакториальных**. Для этих заболеваний имеются значительные трудности в определении риска рождения больного ребенка, поскольку наследуемость не подчиняется менделевским правилам.

**При молекулярных болезнях мутации происходят не только в структурных, но и регуляторных генах.** Однако, в любом случае, это сопровождается нарушением синтеза каких-либо белков: **ферментных, транспортных или структурных.**

Если блокируются ферментные белки, развиваются различные патологические состояния, получившие название **энзимопатии** (греч. "энзим" - фермент, "патос" - страдание, болезнь). Следствием энзимопатии **являются болезни обмена.** Причем, нарушаться может любой вид обмена: аминокислотный, белковый, углеводный, липидный, минеральный и другие.

При болезнях обмена, обусловленных отсутствием какого-либо фермента, снижением его активности или уровня содержания в организме, накапливаются вещества, подлежащие расщеплению (например, продукты промежуточного обмена), или же какие-то аномальные продукты. Накапливаясь в организме, они оказывают на него токсическое действие, что приводит к развитию различных патологических признаков.

**Клинически выраженные симптомы молекулярных болезней могут проявляться в разные периоды онтогенеза.** Некоторые из них диагностируются сразу после рождения, поскольку сопровождаются выраженными внутриутробными пороками развития. Другие - проявляют себя в раннем детстве, третьи - на более поздних периодах индивидуального развития, чаще до наступления репродуктивного (детородного) возраста.

Многие генные болезни характеризуются нарушениями не только физического, но и психического развития, и, как правило, в большинстве случаев укорачивают жизнь больного, приводят к частичной или полной инвалидности.

Характерный для молекулярных болезней полиморфизм (многообразие) патологических симптомов является следствием не только мутаций, происходящих в разных генах, но и особенностями действия на них геном-модификаторов и различных средовых факторов. В итоге при сходном

генотипе патологические признаки имеют различную экспрессивность и пенетрантность даже среди ближайших родственников. В то же время **сходные симптомокомплексы могут наблюдаться при мутациях различных генов (генокопии)**. Это объясняется тем, что разные мутации могут нарушать процесс функционирования одного и того же звена. А мутации в пределах одного и того же гена (множественные аллели) могут приводить к формированию различных фенотипов. Например, метгемоглобинемия - это, в отличие от серповидноклеточной анемии, совершенно другое заболевание, хотя мутация в обоих случаях приходится на один и тот же локус.

Общая частота молекулярных болезней в человеческих популяциях составляет 1-2%. Однако доказано то, что среди детей этот показатель в три раза выше, чем среди взрослых.

Условно считают частоту генных болезней высокой, если встречается 1 больной на 10 тыс. новорожденных; средней - в случае, если больной приходится на 10-40 тыс. новорожденных, а далее - низкой.

**Многие молекулярные болезни могут лечиться при условии, что лечение начато своевременно.** В связи с этим разработаны **просеивающие программы (скрининг-программы)** по раннему выявлению наиболее часто встречающихся генных болезней. Для этого используются простые биохимические методы диагностики, с помощью которых в крови, моче, околоплодных водах при массовых обследованиях определяются аномальные продукты обмена. **Скрининговые методы качественные и должны быть специфичными.** Важно правильно выбрать время скрининга: в доклинический период развития заболевания, т.е. в досимптомный период, когда возможно эффективное лечение.

Кроме чисто биохимических методов, в состав просеивающих программ включают такие специальные методы, как микробиологические тесты, электрофорез, хроматография, радио-иммунологический метод.

В практике мирового здравоохранения используются **2 типа просеивающих программ.**

1. Среди новорожденных на нарушение аминокислотного обмена - аминокислотопатии, галактоземия, гипотиреоз, муковисцидоз и недостаточность  $\alpha_1$  - антитрипсина.

2. Среди определенных расовых и национальных групп на гетерозиготное носительство болезни Тея-Сакса, серповидно-клеточной анемии и талассемии.

Кроме того, показанием к скринингу у новорожденных в любом случае служат такие нарушения, как судороги, летаргия, кома, трудности кормления, рвота, двигательные беспокойства, необычный запах, катаракта и др.

### **Некоторые формы болезней обмена** **Болезни, связанные с ферментным блоком (энзимопатии)**

Эта группа болезней обусловлена мутацией генов, контролирующих синтез ферментов. При этом какой-нибудь фермент может отсутствовать, либо его количество может быть резко сниженным, либо будет снижена активность фермента. Это – самая многочисленная группа наследственных болезней обмена веществ. Почти все они наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Причина заболеваний – недостаточность того или иного фермента, ответственного за синтез аминокислот. Болезни сопровождаются рвотой и обезвоживанием организма, летаргическим состоянием или возбуждением и судорогами. В позднем возрасте проявляется угасание умственного и физического развития.

К наследственным болезням с нарушенным аминокислотным обменом относится фенилкетонурия, альбинизм и др.

### **Нарушение аминокислотного обмена**

Примером ферментопатий могут служить тирозинозы - нарушения в обмене аминокислоты тирозина, который необходим организму для синтеза меланина, тиреоидина (гормона щитовидной железы), адреналина и др. веществ. Тирозин может поступать с пищей, но может образовываться в организме из фенилаланина.

Наиболее распространенными формами тирозинозов являются фенилкетонурия, алкаптонурия и альбинизм.

### **Фенилкетонурия**

Это наследственное заболевание было описано в 1934 г. И.А. Феллингом и поэтому оно называется также болезнью Феллинга.

**Частота встречаемости** 1 -4 больных на 10 тыс. новорожденных.

**Тип наследования** аутосомно-рецессивный. Локус этого гена расположен в длинном плече 12-ой хромосомы (12q 22-24). Известно более 30 патологических мутаций этого гена.

**Причина:** в основе заболевания лежит генная мутация, сопровождающаяся дефектом фермента фенилаланин-4-гидролазы. В связи с этим нарушается превращение фенилаланина в тирозин и в крови накапливается избыточное количество фенилаланина, в то же время снижается уровень тирозина. Кроме того, происходит повышение перевода фенилаланина в фенилпировиноградную кислоту, которая выводится с мочой. Все это сопровождается нарушением миелинизации нервных волокон спинного и головного мозга и недостаточной продукцией адреналина, норадреналина, меланина.

**Клиника:** новорожденный внешне нормальный, но в первые же недели жизни отмечается повышенная возбудимость, гипертонус мышц и дрожание, судорожные припадки. Позже, к 4-5 месяцам, отмечается умственная отсталость, просветление волос, кожи. От ребенка исходит специфический "мышинный" запах.

**Диагностика.** Скрининг-тесты. Тест Феллинга – на обмоченную ребенком пеленку капают раствор трехвалентного железа. Появляется темно-зеленое пятно. В России введена федеральная программа скрининга, основанная на флюорометрическом методе определения фенилаланина в крови. Используются высушенные на бумаге капли капиллярной крови новорожденного, взятой на 3-5 день после рождения. Используется бумага хроматографическая или фильтровальная. В дальнейшем диагноз подтверждается определением количества фенилаланина в крови с установленной периодичностью. Так как ген фенилкетонурии секвенирован, для большинства семей возможны молекулярно-генетическая пренатальная диагностика и выявление гетерозигот.

**Лечение:** в случае подтверждения диагноза ребенку немедленно назначают диету, исключающую фенилаланин. Диета искусственная – препараты безфенилаланиновые, например, афенилак, тетрафен – 40 и др. Если диетотерапию назначить вовремя, то не отмечается никаких клинических признаков задержки развития ребенка.

С 9-11 лет диета может быть существенно расширена, но они остаются под наблюдением специалиста-генетика. Это особенно актуально для женщин, т.к. повышенный уровень фенилаланина в их крови токсичен для внутриутробного развития плода.

### **Алкаптонурия**

Заболевание описано в 1902 г. А. Гэрродом (Англия)

**Частота встречаемости:** 2-5 больных на 10 млн. новорожденных.

**Тип наследования** аутосомно-рецессивный.

**Причина:** недостаточность фермента оксидазы гомогентизиновой кислоты. В итоге блокируется звено в расщеплении тирозина, когда гомогентизиновая кислота должна превращаться в малеилацетоуксусную кислоту. В итоге в крови накапливается гомогентизиновая кислота, которая пропитывает соединительнотканые структуры и интенсивно выводится с мочой.

**Клиника:** развиваются упорные, не поддающиеся лечению полиартриты, приводящие к тугоподвижности суставов. Это является следствием пропитывания суставных хрящей гомогентизиновой кислотой. Хрящи при этом становятся ярко оранжевого цвета. Симптомы заболевания начинают проявляться к 40 годам. Развивается патология позвоночника. Кроме того гомогентизиновая кислота откладывается в клапанах сердца, что с возрастом приводит к развитию пороков сердца.

**Диагностика:** скрининг-тест: моча на воздухе темнеет, особенно, если в нее добавить щелочь (тест А. Гэррода).

**Альбинизм** (глазо-кожный) описан в 1959 г. Болезнь обусловлена отсутствием фермента тирозиназы. Для нее характерна обесцвеченность кожи, волос, глаз, независимо от расы и возраста. Кожа больных розово-красная, совершенно не загорает. Имеет предрасположенность к

злокачественным новообразованиям. Волосы белые или желтоватые. Радужка серо-голубого цвета, но может быть и розоватая из-за отражения света от глазного дна. Больным свойственна сильная светобоязнь, их зрение снижено и не улучшается с возрастом.

Альбинизм встречается с частотой 1 на 39.000, наследуется по аутосомно-рецессивному типу (см. приложение рис. 1). Ген локализован на длинном плече 11-й хромосомы.

**Частота встречаемости** составляет один больной на 25 тыс. новорожденных. Тип наследования аутосомно-рецессивный.

**Причина:** недостаточная активность или полная инактивация фермента тирозиназы, расщепляющего тирозин. В итоге блокируется его превращение в меланин.

**Клиника:** белая кожа и волосы, глаза имеют красно-розового цвета радужку, вследствие отсутствия пигментных клеток и просвечивания кровеносных сосудов. Альбиносы имеют повышенную чувствительность к солнечным лучам, у них развиваются фото дерматиты чаще, чем у других людей, рак кожи.

### **Примеры молекулярных болезней, связанных с нарушениями углеводного обмена**

#### **Наследственные заболевания, связанные с нарушением обмена углеводов**

Известно, что углеводы входят в состав ряда биологически-активных веществ — гормонов, ферментов, мукополисахаридов, выполняющих энергетическую и структурную функции. В результате нарушения углеводного обмена развивается гликогеновая болезнь, галактоземия и др.

#### **Галактоземия**

Впервые описана в 1908 г. Ройсом. **Галактоземия.** При этом заболевании происходит накопление в крови больного галактозы, что приводит к поражению многих органов: печени, нервной системы, глаз и др. Симптомы болезни появляются у новорожденных после приема молока, поскольку галактоза – составная часть молочного сахара лактозы.

Болезнь проявляется с первых дней жизни расстройствами пищеварения, интоксикацией (понос, рвота, обезвоживание). У больных увеличивается печень, развивается печеночная недостаточность и желтуха. Обнаруживается катаракта (помутнение хрусталика глаза), умственная отсталость. У погибших в первый год жизни детей при вскрытии обнаруживают цирроз печени.

При исключении из пищи молока (источника галактозы) и раннем назначении диеты больные дети могут нормально развиваться.

Тип наследования галактоземии — аутосомно-рецессивный. Ген локализован на коротком плече 9-й хромосомы.

**Частота встречаемости** -1 больной на 70 тыс. новорожденных, а частота гетерозиготного носительства 1:268.

**Тип наследования** аутосомно-рецессивный.

**Причина:** неусвоение молочного сахара галактозы вследствие отсутствия фермента уридилтрансферазы. В итоге в крови накапливается галактоза, которая оказывает на организм токсическое действие.

**Клиника:** как только ребенок начинает получать молоко, появляется рвота, падает вес, увеличивается селезенка и печень, развивается слабоумие. Клиника может быть от тяжелой до стертых форм. Заболевание можно лечить диетой – исключить из пищи молоко и другие продукты, содержащие галактозу.

**Диагностика:** повышено как содержание в крови, так и выделение с мочой галактозы. Скрининговый тест дорогой - проводится органично.

### **Фруктозурия**

**Частота встречаемости** в популяциях неизвестна.

**Тип наследования** аутосомно-рецессивный.

**Причина:** в основе лежит недостаточность или снижение активности фермента, расщепляющего фруктозу (фруктозо-1-фосфатальдолаза). В итоге, фруктоза, накапливаясь в организме, оказывает токсическое действие.

**Клиника:** клинические симптомы появляются, когда детям начинают давать фруктовые соки. Развивается отсутствие аппетита, рвота, прекращение роста, частые обмороки, умственная отсталость. Без лечения дети погибают на 2-6 месяце жизни.

**Диагностика:** в моче обнаруживается фруктоза, в крови фруктоза повышена, глюкоза - понижена. Нагрузка фруктозой вызывает резкое ухудшение состояния.

**Лечение:** исключить из пищи фруктозу.

### **Примеры наследственно обусловленных дефектов липидного обмена**

#### **Наследственные заболевания, связанные с нарушением липидного обмена**

В число липидов входят холестерол (холестерин), триглицериды, эфиры холестерола, фосфолипиды, сфинголипиды и др. К числу наиболее изученных наследственных заболеваний липидного обмена первого типа относятся болезнь Гоше, болезнь Ниманна-Пика и амавротическая идиотия (болезнь Тея-Сакса).

#### **Амавротическая идиотия (болезнь Тея-Сакса)**

Заболевание впервые описано Теем (1881) и Саксом (1887).

**Частота встречаемости-1:**250 тыс. новорожденных, однако в еврейских семьях встречается значительно чаще.

**Тип наследования** аутосомно-рецессивный.

**Причина:** болезнь развивается вследствие блокады лизосомных ферментов, обеспечивающих расщепление высокомолекулярных гликолипидов (ганглиозидов) в различных тканях и особенно в головном мозге.

По времени проявления клинических симптомов различают: раннюю детскую, позднюю детскую, юношескую и позднюю формы.

**Клиника:** ранняя детская форма проявляется с 4-6 месяцев. Дети становятся апатичными, развивается обездвиженность, судороги, не поддающиеся противосудорожной терапии, падает зрение и к концу 1-го года развивается слепота. Интеллект снижается до идиотии. Смерть обычно наступает к 3-4 годам. На глазном дне - атрофия соска зрительного нерва. **Поздняя детская** начинается в 3-4 года, смерть наступает через несколько лет; **юношеская** начинается в 6-10 лет, смерть до 18-20 лет; **поздняя** начинается в молодом возрасте, длится 10-15 лет и тоже заканчивается смертью.

Рациональное лечение амавротической идиотии отсутствует

### Атеросклероз

Это полигенно наследуемое заболевание, проявление которого во многом зависит от средовых факторов. Есть указания на неполный доминантный тип наследования или аутосомно-рецессивный.

**Клиника:** характерно раннее (в возрасте 15-20 лет) развитие атеросклеротического процесса с клинической картиной стенокардии, инфаркта миокарда. В крови отмечается повышенный уровень холестерина. Однако клинически симптомы могут значительно варьировать в зависимости от диеты, стрессогенных и других факторов.

### Примеры наследственных форм нарушения минерального обмена

#### Наследственная форма рахита

**Тип наследования** доминантный, сцепленный с X-хромосомой. Однако, встречается и аутосомно-рецессивный тип наследования.

**Причина:** при X-сцепленной форме рахита причиной заболевания является снижение обратного всасывания (реабсорбции) в почечных канальцах из первичной мочи фосфатов.

**Клиника:** клинически заболевание проявляется в конце первого года жизни или на втором году, когда дети начинают ходить. Заболевание напоминает обычный рахит, но размягчение костей охватывает в основном нижние конечности, которые искривляются и принимают варусное положение в коленях (развернуты снаружи колесом). Походка неуверенная, утиная, в тяжелых случаях дети не могут ходить, но, в отличие от обычного рахита, общее состояние детей страдает незначительно. При биохимическом исследовании плазмы крови обнаруживается пониженный уровень фосфатов (гипофосфатемия) при нормальном количестве кальция.

**Диагностика:** обнаружение в моче повышенного содержания фосфатов (гиперфосфатурия).

## Примеры патологии транспортных белков

### **Болезнь Вильсона-Коновалова**

Впервые описана Вильсоном в 1911г. Н.В. Коновалов, учитывая клинику этого заболевания, называет его гепатоцеребральной дистрофией.

**Частота встречаемости** в популяциях человека неизвестна.

**Тип наследования** аутосомно-рецессивный.

**Причина** заболевания - дефицит транспортного белка церулоплазмينا, обеспечивающего транспорт меди в организме, что приводит к повышению концентрации меди в крови.

**Клиника**: клинически заболевание может проявляться в возрасте от 6 до 50 лет. Отмечается повышенное накопление меди в головном мозге, печени, почках, радужке глаза и дегенеративные изменения в этих органах. Первым симптомом может быть увеличение печени и селезенки, а также зелено-бурого цвета кольца вокруг радужной оболочки. Позже проявляются неврологические симптомы: нарушения речи и глотания, повышение мышечного тонуса, дрожание конечностей. Отмечается снижение интеллекта, изменение поведения. Постепенно развивается цирроз печени и асцит (выход в брюшную полость жидкости).

**Диагноз** ставится на основании клинических симптомов и пониженного содержания в крови церулоплазмينا.

**Лечение** связано с уменьшением поступления меди в организм и усилением ее выведения с мочой и желчью.

### **Гемоглобинопатии**

Это наследственно обусловленные заболевания крови, сопровождающиеся **появлением в эритроцитах патологических форм гемоглобина.**

В настоящее время описано более 50 форм разновидностей патологических гемоглобинов, в основе которых лежат генные мутации, сопровождающиеся заменой одной аминокислоты другой или нарушением последовательности аминокислот, входящих в состав гемоглобина.

Изучение гемоглобинопатий началось с 1949г., когда впервые была описана **серповидноклеточная анемия**, в основе которой лежит замена аминокислоты валина глутаминовой кислотой в 6-м положении  $\beta$  цепи, что приводит к образованию аномального гемоглобина HbS. Наследование аутосомно-доминантное, однако, если гомозиготы по гену серповидноклеточной анемии оказываются нежизнеспособными, гетерозиготные носители этого гена в обычных условиях клинически здоровы, аномалия при этом начинает проявлять себя в условиях

пониженного парциального давления кислорода, (например, в горах). **И гомо- и гетерозиготы устойчивы к малярии.**

Отдельную группу гемоглобинопатий составляют **талассемии**, при которых мутации не затрагивают структуру молекулы гемоглобина, но приводят к уменьшению содержания глобина или полному его отсутствию. При полном отсутствии глобина в молекуле гемоглобина наступает гибель плода а при недостатке глобина развивается гемолитическая анемия в первые недели жизни, а также гипохромная анемия (в эритроцитах мало нормального гемоглобина).

**Клиника** при этом варьирует от тяжелых форм, рано приводящих к смерти, до стертых форм. Как правило, при талассемиях отмечается значительное увеличение печени и селезенки, отставание в физическом развитии.

### **Примеры наследственных дефектов структурных белков**

#### **Наследственные болезни соединительной ткани**

Роль соединительной ткани в организме связана с опорной, трофической и защитной функциями. Важнейшими компонентами, соединительной ткани являются:

- а) клеточные компоненты;
- б) коллагеновые, эластические и ретикулярные волокна;
- в) аморфное основное вещество.

Сложная структура соединительной ткани задана генетически. Патология в ее системе является причиной различных наследственных заболеваний и обусловлена в той или иной степени нарушениями строения структурных белков — коллагенов.

Большинство болезней соединительной ткани связано с дефектами опорно-двигательного аппарата и кожи. К числу их относятся синдром Марфана, синдром Элерса-Данлоса, а также мукополисахаридозы.

**Синдром Марфана** ("паучьи пальцы") относится к числу наследственных болезней обмена веществ и характеризуется системным поражением соединительной ткани. Наследуется по аутосомно-доминантному типу с высокой пенетрантностью и различной степенью экспрессивности. С этим связан значительный клинический и возрастной полиморфизм. Впервые синдром был описан В. Марфаном в 1886 г. Причина болезни — мутация в гене, ответственном за синтез белка соединительнотканых волокон фибриллина. Блокирование его синтеза приводит к повышенной растяжимости соединительной ткани.

Больных с синдромом Марфана отличают высокий рост, длинные паукообразные пальцы, деформация грудной клетки (воронкообразная, килевидная, уплощенная), плоскостопие. Нередко имеют место бедренные и паховые грыжи, гипоплазия (недоразвитие) мышц, мышечная гипотония, ухудшение зрения, изменение формы и размера хрусталика, значительная

миопия вплоть до отслойки сетчатки, гетерохромия (разное окрашивание участков радужки); подвывих хрусталика, катаракта, косоглазие.

Помимо перечисленного, при синдроме Марфана характерны врожденные пороки сердца, расширение аорты с развитием аневризмы. Нередко отмечаются расстройства органов дыхания, поражения желудочно-кишечного тракта и мочевыводящей системы.

Лечение в основном симптоматическое. Положительное действие оказывают массаж, лечебная физкультура, а в ряде случаев оперативное вмешательство. Большое значение имеет ранняя диагностика заболевания. Частота синдрома Марфана в популяции равна 1:10.000 (1:15.000).

Следует отметить, что синдромом Марфана страдали президент США Авраам Линкольн, великий итальянский скрипач и композитор Никколо Паганини.

### **Синдром Элерса-Данлоса**

Впервые описан Элерсом (1901) и Данлосом (1908).

**Частота встречаемости** 1 больной на 100 тыс. новорожденных.

**Тип наследования:** встречается и аутосомно-доминантный, и аутосомно-рецессивный – **гетерогенная** наследственная болезнь; описано 10 типов синдрома, из которых 1-4-й, 7-й, 8-й – аутосомно-доминантные; 6-й – аутосомно-рецессивный; 5-й и 9-й – рецессивные Х-сцепленные.

**Причина:** причиной заболевания является дефект коллагена (белка, обуславливающего прочность соединительнотканых структур).

**Клиника:** отмечается повышенная растяжимость кожи особенно на лице и в области больших суставов, гиперподвижность суставов, разрывы связок и кровеносных сосудов. Возможна недоношенность беременности, вследствие разрывов в плодных оболочках. Имеется склонность к кровоизлияниям и внутренним кровотечениям.

Заболевание сопровождается аневризмой аорты, дивертикулами пищевода, вывихом хрусталика, аномалиями зубов.

Первые проявления заболевания начинаются в детском возрасте.

## Приложение 1.

### Эталон ответа

на задание для самостоятельной внеаудиторной работы  
Синдром «кошачьего крика»

Причина заболевания	Карио тип	Частота встречаемости	Клиническая картина заболевания	Прогноз для жизни
Делеция короткого плеча одной из пары 5-ой хромосомы	46,XX, 5p- или 46, XU, 5p-	1:45000	Специфический крик грудного ребёнка, напоминающий мяуканье кошки, обусловлен сужением гортани; изменения мозговой части лица и черепа, лунообразное лицо, микроцефалия, эпикант, высокое нёбо, плоская спинка носа; пороки сердца, задержка умственного развития, микроцефалия, изменение сетчатки глаза	Продолжительность жизни зависит от тяжести заболевания, большинство больных погибает в первые годы.

#### Критерии оценки

Оценка «5» ставится, если верно заполнены все графы таблицы

Оценка «4» ставится, если неверно заполнено содержание 1 ячейки таблицы

Оценка «3» ставится, если неверно заполнено содержание 2 ячеек таблицы

Оценка «2» ставится, если таблица не заполнена

## Приложение 2.

### Контрольные вопросы по теме

- 1) На какие группы можно разделить все наследственные заболевания? Особенности клинических проявлений наследственных патологий.
- 2) Что такое хромосомные заболевания? Каковы причины возникновения хромосомных заболеваний?
- 3) Синдром Дауна. Причины возникновения, клинические проявления заболевания. Прогноз для жизни.
- 4) Синдром Патау и синдром Эдвардса. Клинические проявления заболеваний.
- 5) Синдром Клайнфельтера, причины заболевания, клинические проявления
- 6) Синдром Шерешевского-Тернера, клинические симптомы заболевания

## **Критерии оценки за устный опрос (контрольные вопросы)**

Оценка "5" ставится, если обучающийся: показывает глубокое и полное знание и понимание материала; полное понимание сущности рассматриваемых понятий, явлений и закономерностей, теорий, взаимосвязей; умеет составить полный и правильный ответ; правильно и обстоятельно отвечает на дополнительные вопросы; допускает не более одного недочёта, который легко исправляет.

Оценка "4" ставится, если обучающийся: показывает знание всего изученного материала; даёт полный и правильный ответ; допускает незначительные ошибки и недочёты; небольшие неточности в формулировке понятий; материал излагает в логической последовательности, допуская негрубую ошибку или два недочёта, которые может исправить.

Оценка "3" ставится, если обучающийся: излагает материал фрагментарно; не всегда последовательно, допускает ошибки при формулировке выводов, ошибки при определении понятий; отвечает неполно на вопросы преподавателя.

Оценка "2" ставится, если обучающийся: не раскрывает основное содержание материала; не делает выводов и обобщений; допускает более двух грубых ошибок, которые не может исправить даже при помощи преподавателя.

### **Приложение 3.**

#### **Задание для самостоятельной работы по новой теме**

Пользуясь конспектом лекции и текстом учебника[1, с 95-97], решите задачу:

В семье у здоровых родителей, являющихся троюродными сибсами, родился доношенный ребёнок, который вскармливался молоком матери. Постепенно у него появлялась рвота и понос, желтуха, умственная отсталость, увеличение печени и селезёнки, общая дистрофия, катаракта, которые со временем усиливались. Какое заболевание следует предположить? Какие лабораторные исследования следует провести? Можно ли предотвратить дальнейшее развитие заболевания? Какие методы пренатальной диагностики следует применить для диагностики этого заболевания? К какой группе наследственных заболеваний относится эта патология? Дополните клиническую характеристику заболевания двумя симптомами. Каковы причины данного заболевания?

### **Эталон ответа:**

Диагноз заболевания – галактоземия. Для постановки диагноза используют метод – исследование в эритроцитах фермента галактоза-1-фосфата, галактозы в крови и моче, где уровни её увеличены. Дальнейшее развитие заболевания можно предотвратить, если вовремя поставить диагноз и исключить из пищи молоко и молочные продукты. Методы пренатальной диагностики применяют для семей, где имеются случаи данного заболевания, проводят ДНК-диагностику, используют амниоцентез. Причина развития галактоземии кроется в недостаточной активности фермента галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы. При этом продукт неполного превращения галактозы в глюкозу (галактозо-1-фосфат) отравляет весь организм. Дополнительные симптомы заболевания – печёночная недостаточность, отставание психомоторного развития. Тип заболевания – моногенное заболевание, связанное с нарушением обмена веществ.

## **Приложение 4.**

### **Задания для предварительного контроля знаний**

Выберите правильный ответ:

1. Генные болезни обусловлены:

- А) потерей части хромосомного материала
- Б) увеличением хромосомного материала
- В) потерей двух или более генов
- Г) мутацией одного гена
- Д) мутациями множества генов

2. По аутосомно - доминантному типу не наследуется

- А) фенилкетонурия
- Б) синдром Марфана
- В) нейрофиброматоз

3. Гиперрастяжимость кожи возникает при

- А) муковисцидозе
- Б) синдроме Марфана
- В) синдроме Элерса – Данлоса

4. Большая группа заболеваний, возникающих в результате повреждения ДНК на уровне гена:

- А) геномные болезни
- Б) хромосомные
- В) генные болезни

5. Генные болезни, которые связаны с нарушением аминокислотного обмена. Встречается в различных популяциях людей с частотой 1:6000-1:10 000. В

норме аминокислота фенилаланин (незаменимая аминокислота) с помощью фермента фенилаланингидроксилазы превращается в аминокислоту тирозин, которая в свою очередь под действием фермента тирозиназы может превращаться в пигмент меланин. При нарушении активности этих ферментов развиваются наследственные заболевания человека:

- А) дальтонизм и гемофилия
- Б) фенилкетонурия и альбинизм
- В) синдром Эдвардса и Патау

6. Фенилкетонурия наследуется:

- А) по аутосомно-доминантному типу
- Б) по аутосомно-рецессивному типу
- В) как сцепленная с X-хромосомой

7. Аутосомно-доминантное заболевание из группы наследственных патологий соединительной ткани. Синдром вызван мутациями генов, кодирующих синтез гликопротеина фибриллина-1, и является плеiotропным. Заболевание характеризуется различной пенетрантностью и экспрессивностью. В классических случаях лица имеют удлиненные конечности, вытянутые пальцы (арахнодактилия) и недоразвитие жировой клетчатки. Помимо характерных изменений в органах опорно-двигательного аппарата (удлиненные трубчатые кости скелета, гипермобильность суставов), наблюдается патология в органах зрения и сердечно-сосудистой системы,

- А) синдром Патау
- Б) синдром Эдвардса
- В) синдром Дауна
- Г) синдром Марфана

**Эталоны ответов:**

1Г, 2А, 3Б, 4В, 5Б, 6Б, 7Г

**Критерии оценки за работу по новой теме**

Оценка «5»: обучающийся набирает 8 и более баллов (1балл за каждый правильный ответ)

Оценка «4»: обучающийся набирает 5 - 7 баллов

Оценка «3» не ставится

**Приложение 5.**

**Задание для самостоятельной внеаудиторной работы студентов**

Изучить конспект лекции. Составить электронную презентацию по теме «Генные заболевания». Подготовить реферативные сообщения по теме «Генные заболевания» [3, с 209-226]; [2, с 81-93]

**Список использованных источников**

Основные источники:

1. Рубан Э.Д. Генетика человека с основами медицинских знаний. - Ростов н/Д: Феникс, 2015.-319 с. – (Медицина).

Дополнительные источники:

1. Заяц Р.Г., Бутвиловский В.Э., Рачковская И.В., Давыдов В.В. Общая и медицинская генетика (лекции и задачи). – Ростов-на-Дону: Феникс, 2012.
2. Рис, Стернберг. Введение в молекулярную биологию. – М.: Мир, 2013.
3. Тейлор Д., Грин Н., Стаут У. Биология. – М.:Мир, 2004.
4. Электронные образовательные ресурсы (дидактический материал на электронном носителе для интерактивной доски, электронные дидактические материалы информационного, практического и контролирующего типов, электронные учебные пособия)