

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ  
МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ  
Федеральное государственное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования  
«ТЮМЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ИНСТИТУТ ПСИХОЛОГИИ и ПЕДАГОГИКИ  
КАФЕДРА МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ДИСЦИПЛИН  
И БЕЗОПАСНОСТИ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ

*Т. В. Сазанова, Т. А. Глухих, В. В. Марьинских*

ОСНОВЫ ГЕНЕТИКИ ЧЕЛОВЕКА  
Учебно-методическое пособие  
для студентов направления  
«Логопедия с дополнительной специальностью  
специальная психология», «Педагогическое образование»

Издательство  
Тюменского государственного университета  
2010 (2014)

**УДК 575**  
**ББК 28.04я73**  
**С148**

**Сазанова Т. В., Глухих Т. А., Марьинских В. В.**

Основы генетики человека: Методическое пособие по организации практических занятий и самостоятельной работы студентов I-II курсов ОДО и ОЗО направлений — «Логопедия с дополнительной специальностью специальная психология» и «Педагогическое образование». Тюмень: Издательство Тюменского государственного университета, 2010 (2014). 100 с.

Учебно-методическое пособие включает темы и задания для выполнения практических занятий, контрольные вопросы к зачету и экзамену по основам генетики; темы рефератов; список основной и дополнительной учебно-методической литературы. Для самостоятельной работы студентам предлагаются тесты, задачи, вопросы для самоконтроля, дополнительная информация, которые могут быть использованы и во время аудиторных занятий, и в качестве домашних заданий.

Материал рассчитан на овладение современным уровнем изучения основ генетики. Режим доступа <http://www.umk3.utmn.ru>, свободный.

Рекомендовано к печати Учебно-методической комиссией Института психологии, педагогики, социального управления. Утверждено Учебно-методической секцией Ученого совета Тюменского государственного университета.

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР: **Н. Н. Гребнева**, профессор, д.б.н.

РЕЦЕНЗЕНТЫ:

**Г.А. Сулкарнаева**, кафедра гигиены с основами экологии тюменской государственной медицинской академии, д.м.н., профессор.

**З.В. Поливара**, кафедра специальной педагогики (дефектологии) Тюменского государственного университета, к.п.н.

© ГОУ ВПО Тюменский государственный университет, 2010 (2014)

© Сазанова Т.В., Глухих Т.А., Марьинских В.В., 2010 (2014)

## СОДЕРЖАНИЕ

Введение	5
Глава 1. РОЛЬ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ В ПАТОЛОГИИ	8
1.1. Взаимодействие наследственных и средовых факторов.	8
1.2. Общее представление о патогенезе наследственных заболеваний.	11
1.3. Группы наследственной патологии.	15
1.4. Статистика генетических заболеваний.	16
Глава 2. КЛАССИФИКАЦИЯ МУТАЦИЙ	19
2.1. Геномные (числовые) мутации.	19
2.2. Хромосомные (структурные) мутации.	20
2.3. Обозначения хромосомных перестроек.	23
Глава 3. ГЕНОМ ЧЕЛОВЕКА	24
3.1. Исследование и содержание генома человека.	24
3.2. Общая характеристика хромосом.	26
Глава 4. ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ	43
4.1. Наиболее распространенные БАР (ВГР).	45
4.2. Классификации МАР и понятие генетические маркеры.	47
4.3. Классификации врожденных пороков развития.	50
Глава 5. СОСТАВЛЕНИЕ И АНАЛИЗ РОДОСЛОВНЫХ	66
5.1. Понятие о генеалогическом методе.	66
5.2. Основные типы наследования и характерные для них родословные.	68
5.3. Критерии основных типов ядерного наследования.	70
5.4. Рекомендации по составлению родословной.	72
Глава 6. МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ ПРАКТИЧЕСКИХ ЗАНЯТИЙ И ОРГАНИЗАЦИИ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТОВ	77
6.1. Планы практических занятий.	78

6.2. Задания для самостоятельной работы.	96
6.3. Темы реферата.	101
6.4. Вопросы для самопроверки	103
6.5. Контрольные вопросы к экзамену.	107
Глава 7. ЗАДАЧИ И ЗАДАНИЯ ПО ГЕНЕТИКЕ ЧЕЛОВЕКА	111
Рекомендуемая литература	127

## **ВВЕДЕНИЕ**

Данное учебно-методическое пособие предназначено для студентов педагогических специальностей ВУЗов и является дополнением к классическим учебникам по курсу «Основы генетики», поэтому оно базируется на знании студентом основных процессов и закономерностей общей и популяционной биологии, молекулярной генетики, владении основной терминологической базой по блоку медико-биологических дисциплин (анатомия и физиология человека, высшая нервная деятельность, общая генетика, экология человека и др.).

Пособие содержит теоретические сведения и методические указания к проведению лекционно-практических занятий и организации самостоятельной работы студентов дневной и заочной форм обучения.

Теоретическая информация, представленная в пособии, включает современные классификации наследственных патологий, причин их возникновения, формы проявления патогенеза, признаки для определения симптоматики заболеваний, а также раздел с рекомендациями по составлению генеалогического (родословного) древа человека и правилам прогнозирования наследственных болезней.

Не только медицинские работники, все профессионалы, работающие с детьми и подростками – воспитатели, учителя, коррекционные педагоги, логопеды, психологи, и другие специалисты развивающей сферы в системе дополнительного образования, а также образованные родители, обязательно должны владеть основными знаниями о этиологии, патогенезе и признаках наследственных заболеваний, так как число эколого-антропогенных факторов, воздействующих на хрупкие механизмы репродукции и онтогенеза неуклонно растет, а состояние здоровья на-

селения, особенно детского, неумолимо снижается, не смотря на все меры, предпринимаемые в последние десятилетия со стороны здравоохранения и государства.

Одна из серьезнейших причин этого заключается в низком уровне ранней диагностики заболеваний в целом, и ранней пренатальной диагностики возможных патологий развития и наследственных нарушений, в частности. Наследственные нарушения, в отличие от приобретенных заболеваний, это неизменные патологии, которые могут проявить себя как в раннем онтогенезе, так и в последующие периоды жизни, в разной степени физического и психического нарушения развития (от незаметной предрасположенности до тяжелых форм), через несколько поколений и даже веков. В большинстве случаев нарушения наследственных структур сопровождаются такими процессами как серьезные патологии органов зрения, речи, нервной системы в результате страдает вся личностно-социальная сфера развития ребенка и человека. В связи с этим необходимо уметь на ранней стадии развития заболевания распознать его признаки и обратиться к специалисту соответствующего профиля, знать возможный характер наследования такого признака в последующих поколениях, уметь составить родословную, что полезно сделать и для своей семьи.

Практическая часть пособия содержит специализированные задания и методические рекомендации по выполнению практических работ по курсу «Основы генетики» (в соответствии с учебными образовательными программами и ГОС). Программа курса предполагает изучение нескольких направлений генетики, знания по которым можно объединить в два больших раздела: «основы генетики и онтогенетического развития человека» и «основы клинической и медицинской генетики». Программа рассчитана на 72 часа, из которых 36 отведено на аудиторную работу (9 лекционных и 9 практических занятий) и 36 на самостоятельную работу студентов.

Для организации практических занятий и самостоятельной работы студентов в пособии предложены планы 11 практических работ с заданиями, темы и основное содержание семинаров с перечнем тем выносимых на обсуждение и тем контрольного тестирования, а также тестовые задания и генетические задачи составленные в соответствии с темами программы. Тесты содержат от 15 до 30 вопросов, общее число контрольных единиц 250, в результате чего преподаватель имеет возможность выбирать как темы тестов, так и группировать вопросы на свое усмотрение, в зависимости от уровня освоения программы учащимися. Пособие содержит вопросы контрольных работ и основные темы рефератов с рекомендациями по их выполнению, вопросы для самоконтроля знаний по материалам пособия, вопросы к экзамену, список основной учебной литературы и дополнительной литературы: энциклопедической, периодических изданий, интернет разделов.

В результате изучения дисциплины «Основы генетики» студент должен знать: основные понятия, положения и терминологию современной генетики; цитологические и молекулярные основы закономерностей наследственности, изменчивости, процессов наследования; онтогенетические закономерности развития организма и тератогенные периоды в онтогенезе; методы изучения наследственности, способы диагностики и прогнозирования наследственных болезней; методы индивидуального расчета риска проявления у потомков наследственной патологии; составление индивидуальной генеалогической карты; алгоритм проведения комплексной оценки и классификации патологических состояний; анатомо-физиологические и психологические особенности при наличии определенных генетических патологий и аномалий развития; возрастные особенности развития наследственных патологий и болезней; признаки и симптомы наследственных болезней, аномалий развития; основы педагогической и медицинской генетики; способы и методы профилактики наследственных болезней

## ГЛАВА 1. РОЛЬ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ В ПАТОЛОГИИ

### **1.1. Взаимодействие наследственных и средовых факторов.**

В генетике причины вызывающие развитие патологии или болезни условно разделяют на группы: экзогенные (внешние) причины, эндогенные (внутренние) и спонтанные (неустановленные).

Среди внутренних причин развития заболеваний выделяют наследственную предрасположенность и генетическую индивидуальность.

*Наследственная предрасположенность* проявляется в изменении нормы реакции организма на действие факторов внешней среды. Например, у лиц с наследственной предрасположенностью к диабету изменена норма реакции на такие обычные пищевые вещества, как крахмал и сахар. Эти соединения становятся чрезвычайным фактором, вызывающим тяжелое расстройство углеводного и общего обмена веществ. Наследственная предрасположенность к пигментной ксеродерме обусловлена повышенной чувствительностью к ультрафиолетовым лучам. Даже непродолжительное действие солнечного света вызывает у таких людей хроническое воспаление кожи с последующим развитием ксеродермы и онкологии. Это примеры предрасположенности к болезням, зависящим от мутации единичного гена, – лишь одно из проявлений наследственного разнообразия человечества.

Чтобы понять основы *генетической индивидуальности*, нужно учесть, что генотип каждого человека содержит многие тысячи различных локусов, обуславливающие наследственные признаки. Находящиеся в них аллели (формы существования одного и того же гена) сочетаются в организмах по-разному. Например, подсчитав число возможных сочетаний по 17 независимо наследуемым серологическим реакциям (реакции крови), можно показать, что число различных генотипов, обуславливающих эти реакции, у людей превышает 100 000. Если же



учесть всю совокупность наследственных признаков, то надо признать, то в генетическом плане основу индивидуальности составляют не просто гены, а их бесчисленные комбинации. Генетическая индивидуальность проявляется в многообразных вариациях строения органов, физиологических функций, биохимических реакций.

У здоровых людей существует много различий, и наблюдаются разные реакции организма на воздействие патогенных факторов. Для одних людей действие какого-либо фактора определенной интенсивности является чрезвычайным и патогенным, а для других – безвредным. Не только наследственные, но и любые болезни, в той или иной степени, детерминированы генетически. Возможность их проявления, симптоматика, течение и исход заболевания обусловлены взаимодействием индивидуальных генетических факторов, конкретных условий окружающей среды и длительностью пребывания в них. А также способностью организма проявлять такие свойства живых систем как адаптация и компенсация.

Роль наследственных и средовых факторов при возникновении различных заболеваний неодинакова. Так, при одних болезнях (например, инфекциях) ведущая роль принадлежит факторам среды, а при других (например, ферментопатиях) – наследственным факторам.

Мутантные гены могут жестко программировать ту или иную патологию. Однако в большинстве случаев мутантный аллель обуславливает только предрасположенность к болезни, т.к. гены всегда приходят от двух родителей. Например, при подагре наследственно обусловлено нарушение обмена мочевой кислоты, при котором повышена ее концентрация в крови. Однако из таких лиц только 10% заболевают подагрой в возрасте 30-40 лет. Возникновение и тяжесть болезни заметно зависят от условий внешней среды (переедание, злоупотребление мясной пищей, виноградными винами, повышенное содержание молибдена в продуктах).

Не меньшее значение имеет и противоположное явление – специфическая наследственная резистентность (устойчивость) к определенному заболеванию. Например, наследственная резистентность к малярии: в некоторых районах Юго-восточной Азии, Средиземноморья (малярийных районах) 20-40% населения невосприимчивы к малярии, т.к. у них из-за генной мутации изменено строение эритроцитов и молекул гемоглобина (HbS – серповидноклеточная анемия). Эта мутация до сих пор имеет огромное эволюционное значение – позволяет выживать азиатским популяциям.

Известна и индивидуальная резистентность к туберкулезу. Среди потомства больных туберкулезом одни заболевают, другие здоровы, несмотря на контакты с больными.

Феномен предрасположения особенно характерен для полигенных (мультифакторных) болезней, к которым относятся атеросклероз, гипертоническая болезнь, шизофрения и др. Так, гипертоническая болезнь возникает в результате сложного взаимодействия наследственного предрасположения и условий среды (нервно-психическое перенапряжение, отрицательные эмоции, конфликтные ситуации). Эти факторы внешней среды вызывают гипертоническую болезнь у лиц с наследственным предрасположением, а другие люди при таких же ситуациях остаются здоровыми.

Взаимодействие генетических факторов и внешней среды можно проследить на многих наследственных болезнях и аномалиях развития. Например, близорукость (миопия) – широко распространенная патология зрения, в ее основе лежит наследственная предрасположенность, о чем говорит анализ родословных (генеалогический анализ). Однако возникает она под влиянием перенапряжения зрения, о чем свидетельствует то обстоятельство, что в младших классах детей с миопией меньше, чем в старших. В одних и тех же адекватных условиях близорукость развивается только у тех, у кого есть наследственная предрасположен-

ность. А вот если в тех же нормальных условиях отклонения со зрением начинают развиваться у детей «наследственно здоровых» по этому показателю следует задуматься о возможной совокупности воздействующих средовых факторов, например: стресс, нарушение питания, нехватка витаминов.

## **1.2. Общее представление о патогенезе наследственных заболеваний.**

К наследственным заболеваниям относится обширный круг болезней различных нозологических форм. Это многочисленные болезни внутренних органов, обмена веществ, крови, эндокринной системы, кожи, глаз, мочеполовой системы, нервные и психические заболевания и т.д. Несмотря на многообразие этих заболеваний, в их патогенезе есть общие черты.

Первоначально должно произойти изменение в гене – *мутация*, которое будет передаваться из поколения в поколение. В результате мутаций, то есть количественных или качественных изменений генотипа, передаваемых от родителей к потомкам, возникает мутационная наследственность.

В соответствии с тремя уровнями организации генетического материала различают мутации: *генные, хромосомные, геномные*.

*Генные мутации* – связаны с изменениями структуры отдельных генов, в основе которой лежат единичные или точковые (точечные) мутации включая: дефекты экзонов (замена, делеция, инверсия, выпадение или вставка), дефекты интронов (внутри интронов или около границ между интронами и экзонами), дефекты фланкирующих областей гена (замена в сигнале полиаденилирования), в целом приводящие к изменению состава или порядка нуклеотидов в молекуле ДНК, нарушению трансляции генетической информации от ДНК к РНК и от РНК на рибо-

сомы, что в конечном итоге приводит к изменению последовательности аминокислот в полипептидной белковой цепи.

Поскольку функция гена состоит в управлении синтезом определенного фермента или белка, то возникающее после мутации гена качественное или количественное нарушение синтеза белка (фермента), приводит к изменению или нарушению развития отдельных признаков организма, возникает сложная клиническая картина. Если мутации подверглись участки ДНК, имеющие второстепенное значение, то они серьезно не влияют на жизнеспособность организма, его функции. Если же искажены принципиально важные участки, то возникают серьезные расстройства функций, нарушения развития, что может привести организмы к гибели, в т.ч. во внутриутробном развитии (самопроизвольные аборты, мертворождаемость). Гетерозиготные организмы оказываются более жизнеспособными, чем гомозиготы.

Таким образом, развитие наследственных признаков происходит по схеме: ген – фермент – биохимическая реакция – признак. Число звеньев этой цепи нередко значительно увеличивается.

*Хромосомные мутации* – это структурные перестройки хромосом, приводящие к множественным порокам развития.

Большинство хромосомных болезней (ХБ) возникает в одиночных случаях, в результате хромосомной мутации или геномной, в гаметах здоровых родителей или при первых делениях зиготы. Хромосомным болезням свойственна чрезмерная фенотипическая (клиническая) вариабельность: при одних и тех же хромосомных аномалиях клинические признаки могут быть выражены по-разному у разных лиц. Например, при болезни Дауна наблюдаются нарушения психики разной степени тяжести (от дебильности до идиотии).

*Геномные мутации* – изменение числа хромосом в наборе без изменений структуры самих хромосом, обуславливающее основные формы хромосомных болезней.

В генетике существует несколько классификаций мутаций, мы предлагаем наиболее приемлемую в клинической практике:

- **моногенные болезни** (МБ или монофакторные). Их общее число превышает 4 500 нозологических единиц. Это болезни, при которых генетический дефект связан с мутацией в единичном локусе хромосомы; наиболее распространены по различным данным 700-900 нозологических единиц, почти для 350 болезней выяснен характер генной мутации и соответствующий участок молекулы ДНК; мутации, изменяющие последовательность аминокислот отвечают примерно за 50-60% случаев всех генных болезней, остальные в основном обусловлены мутациями, затрагивающими генную экспрессию. При частоте МБ 1:10000 и выше – заболевания классифицируют как часто встречающиеся, а менее чем 1:100000 – относят к редким формам;
- **хромосомные болезни** (ХБ или синдромы). Известно более 100 нозологических единиц таких болезней, а также около 900 типов хромосомных нарушений, выявляемых у человека; ХБ вызваны аномалиями, затрагивающими число хромосом и их структурную перестройку;
- **полигенные** (МФБ, мультифакторные или мультифакториальные) болезни, обусловленные совокупным действием мутаций в нескольких локусах хромосом. В последнем случае генетический дефект обычно вызывает предрасположенность и болезнь является следствием сложного взаимодействия генетических и средовых факторов. Эти болезни, обусловленные аддитивным (суммарным) действием генетических и средовых факторов. МФБ болезни называют также болезнями с наследственной предрасположенностью или подверженностью. На их долю приходится 92-93% всех случаев хронической неинфекционной патологии человека. Сюда относятся широко распространенные заболевания, такие как: ревматические болезни, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, бронхиальная астма, сахарный

диабет, шизофрения и аффективные психозы, псориаз и др. Эти заболевания называют болезнями взрослой жизни;

- **большие и малые врожденные аномалии развития** (БАР и МАР соответственно); традиционное название БАР – врожденные пороки развития (ВПР).

Необходимо различать понятия врожденной и наследственной патологии.

К *врожденной патологии* относятся не только наследственные болезни, но и любые болезни и аномалии, проявляющиеся при рождении. К ним относятся, например, пороки лицевого черепа (расщелины неба и губы, которые называют «волчья пасть» и «заячья губа»), скелета кистей рук (полидактилия, синдактилия), некоторые пороки сердца и внутренних органов. Причиной аномалий может быть патологический мутантный ген, и тогда их наследование прослеживается на родословных. Однако нередко сходные пороки вызываются вредными факторами среды, воздействующими на плод в критические периоды развития того или иного органа (или ТТГ – тератогенные периоды). К этим факторам относятся гипоксия плода, острые авитаминозы и вирусные инфекции. Следовательно, термин «врожденные болезни» не идентичен термину «наследственные болезни», то есть не все врожденные болезни являются наследственными, а не все наследственные – врожденными, так как проявляются в более позднем возрасте.

Следует также отметить, что термин «болезнь» по отношению к хромосомным аномалиям не совсем справедлив. Болезнь – это процесс, то есть она имеет развитие во времени. А хромосомные аномалии – это конституциональная, не прогрессирующая врожденная патология.

*Наследственная патология* проявляется в разном возрасте. Многие наследственные болезни и пороки развития возникают в эмбриональном периоде. Другие проявляются в постнатальном периоде, чаще

в детстве, но нередко в зрелом и даже в пожилом возрасте. Так, семейная атаксия Фридриха проявляется у детей в 6-12 лет, мозжечковая атаксия обнаруживается у молодых людей в возрасте 20-30 лет, подагра проявляется в зрелом возрасте и даже в старости.

### **1.3. Группы наследственной патологии**

Медицинская генетика располагает методами, позволяющими установить соотношение роли генетических факторов и факторов внешней среды в патогенезе любого заболевания, но доля их участия при каждой болезни различна. Можно выделить три группы наследственной патологии, между которыми нет резких границ.

*Группа 1* – собственно наследственные болезни; основная роль в этиологии этих заболеваний – наследственность, а роль среды лишь в модификации проявлений. К этой группе относятся все хромосомные болезни (болезнь Дауна, синдром Тернера-Шерешевского, множественные пороки развития и другие) и моногенные болезни (пигментная ксеродерма, другие ферментопатии, а также гемофилия).

*Группа 2* – тоже наследственные болезни, но на их проявление специфически воздействует среда (например, острая гемолитическая анемия, которая развивается только при пониженном парциальном давлении кислорода или под влиянием приема сульфаниламидов).

*Группа 3* – это подавляющее число распространенных заболеваний зрелого и пожилого возраста (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, язвенная болезнь, шизофрения, сахарный диабет и др.). При этих заболеваниях главный этиологический фактор – воздействие среды, а по наследству передается предрасположенность. Как уже отмечалось ранее, эта группа заболеваний – полигенные или мультифакторные болезни. На вероятность проявления этих заболеваний влияют три фактора:

- степень родства с пораженным членом семьи, поскольку это определяет число общих генов;
- число больных родственников. Например, при сахарном диабете, если болен один родитель, риск заболеть 10-20%, а если больны оба родителя, то риск возрастает до 40%.
- степень тяжести болезни пораженного родственника, так как степень тяжести зависит от суммарного действия нескольких генов.

#### **1.4. Статистика генетических заболеваний.**

Наследственная патология представлена практически во всех областях клинической медицины и коррекционной педагогики.

Так, причиной детской слепоты в 70% случаев являются наследственные факторы. Наследственное происхождение имеют 40% случаев детской глухоты, в том числе свыше 1/3 из них представлено синдромальной глухотой, сочетающейся с другими аномалиями. В неврологии выделено более 350 нозологических единиц моногенных форм, а в офтальмологии и в дерматологии более чем по 250 форм.

По данным ВОЗ в настоящее время в мире рождаются 3-7% детей с МБ, 0,3-1% детей с ХБ, 2,5-3% детей с ВПР.

В России в расчете на 1000 новорожденных 42-65 детей имеют МБ (4,2-6,5%), детей с ХБ 6-8 на 1000 (до 1%), 25-35 детей – ВПР (2,5-3,5%). У 82-108 случаев на 1000 рождений (8,2-10,8%) выявляются МФБ.

По другим статистическим данным в расчете на 1000 новорожденных частота хромосомных перестроек (ХБ) составляет 6,9-7,1%, в том числе: трисомии аутосом – 1,7%; сбалансированные перестройки аутосом – 1,9%; прочие аномалии – 0,4%; аномалии по половым хромосомам при мужском фенотипе – 1,8-2,0%; при женском фенотипе – 1,1% (Мутовин Г.Р., 2001).

Среди всех хромосомных синдромов 25% обусловлены аутосомными трисомиями, 35% – нарушениями половых хромосом, 40% – сба-



лансированными и несбалансированными структурными перестройками хромосом. В 1959 году было точно известно только 4 хромосомных синдрома, теперь более 100 и это число постоянно возрастает. Установлено, что на 100 больных с ХБ у 95 выявляются геномные (числовые) мутации, и только у 5 человек синдромы обусловлены структурными мутациями хромосом.

При отягощенном акушерском анамнезе (повторные спонтанные аборты, мертворождение, рождение детей с пороками развития) у супружеских пар с частотой до 5% у одного или обоих родителей выявляются сбалансированные перестройки хромосом.

За последние 20 – 30 лет произошло резкое увеличение вклада наследственной патологии в структуру общей смертности детей. Среди детей до 5 лет смертность от МБ достигает 10-14%, ХБ – 3-4%, МФБ – 35-42%, то есть на генетические причины смертности приходится 48-60%. Младенческая смертность в России составляет 21-25 на 1000 новорожденных против 5-11 в развитых странах.

Среди детей школьного возраста частота полных аутосомных трисомий уменьшается до 1,4%, то есть в 5 раз (в основном за счет смерти детей раннего возраста с наиболее распространенными хромосомными синдромами).

Сегодня в детские больницы все чаще попадают дети с ранее не диагностируемыми наследственными патологиями. Так, у одного из 15 детей имеется моногенное (генное) заболевание. С учетом хромосомных синдромов, ВПР и мультифакториальных болезней каждый четвертый находящийся в стационаре ребенок имеет наследственную патологию, а в специализированных больницах – это каждый третий ребенок. Среди психически больных детей частота хромосомных аномалий достигает 12%, детей с олигофренией – 15%, детей с нарушением половой дифференцировки – 20-50% (в половине случаев обнаруживается мозаицизм).

Пороки развития и хромосомные aberrации у зародышей часто приводят их к гибели и спонтанному прерыванию беременности в первые 28 недель внутриутробного развития. От общего числа зачатий гибелью зародыша завершается до 60—70%, а из эмбрионов, имеющих аномальный кариотип, 90% подвергаются отбору на ранних стадиях беременности. По мере возрастания сроков беременности прямо пропорционально снижается количество зародышей, имеющих врожденные пороки развития и изменения хромосом.

Этиология самопроизвольных абортс многообразна. Они могут быть детерминированы как генетическими (иммунологическая несовместимость, генные и хромосомные мутации), так и средовыми (заболевания матери, физические и химические воздействия) факторами. Многие из этих факторов одновременно являются тератогенными для эмбриона, и в зависимости от времени воздействия на него могут привести к бластопатиям, эмбриопатиям, фетопатиям.

Всемирная организация здравоохранения (1970) рекомендовала выделять три периода гибели зародышей: ранний (до 20 недель), средний (20 - 28 недель), поздний (от 28 недель).

Среди причин внутриутробной смертности плода аномалии хромосом занимают первое место, 85-90% при оценке общей летальности зигот с момента оплодотворения. В среднем аномальные хромосомные наборы среди клинически зарегистрированных беременностей выявляются у 42-45% абортс. Чем раньше наступил срок прерывания беременности, тем выше процент аномальных организмов.

Так, при самопроизвольном прекращении беременности на сроках 2-4 недели число аномальных зародышей достигает 70%, в 10-12 недель – 53%, во втором триместре – 30%, 20-27 недель – 6,6% (Н.П. Кулешов, 1982).

К счастью у организма существуют и защитные механизмы: при дроблении зиготы, ее имплантации, а также в эмбриогенезе и фетогене-

зе высока эффективность отбора против геномных и хромосомных мутантов.

## **ГЛАВА 2. КЛАССИФИКАЦИЯ МУТАЦИЙ**

Цитогенетический анализ позволяет выделить 2 больших класса изменений хромосом: **геномные** (числовые) и **хромосомные** (структурные) мутации.

И геномные, и хромосомные нарушения могут возникать спонтанно или индуцироваться как в зародышевых, так и соматических клетках. Если эти нарушения регистрируются в метафазе митоза, то нет принципиальных морфологических различий в зависимости от того, где они возникают: в гаметах или соматических клетках. Однако у них различная биологическая значимость. Так, аномалии в гаметах ведут к разнообразной врожденной патологии.

Полагают, что структурные перестройки играют важную роль в эволюции генотипа, представляя собой один из механизмов геномной рекомбинации как внутри хромосомы, так и между негомологичными хромосомами.

Возникающие при жизни аномалии в соматических клетках не имеют значения в эволюции и не вызывают каких-либо выраженных патологических изменений, хотя нередко связаны с ними. Однако их накопление в соматических клетках может быть фактором, стимулирующим развитие клонов злокачественных клеток, а возможно, и процессов старения.

### ***2.1. Геномные (числовые) мутации.***

Геномные мутации – нарушают число хромосом и приводят к:

- **полиплоидии** (кратное увеличение гаплоидного набора хромосом более чем в 2 раза), создавая триплоидные, тетраплоидные организмы – это *полиплоидный набор хромосом*.
- **полисомии** и **моносомии** (увеличение или уменьшение числа хромосом в наборе) – это *анеуплоидный набор хромосом*.

Среди полисомий выделяют:

**полные** или **регулярные** (увеличение на целую или добавочную хромосому: трисомия, тетрасомия, пентасомия).

В основе геномных мутаций, как правило, лежит нерасхождение или анафазное отставание хромосом. При этом нарушается их распределение по дочерним клеткам. Хромосомы остаются соединенными и вместе отходят к одному полюсу. Если нерасхождение происходит в двух и более последовательных делениях, то возникают три-, тетра-, и пентасомии.

**мозаичные** (анеуплоидные состояния, когда организм сформирован из двух-трех и более клеточных клонов).

Нарушение происходит в ходе дробления зиготы, возникшей из гаметы с нормальным набором хромосом. В результате развивается *мозаичный организм*, часть клеток которого имеет нормальный (диплоидный), а другая часть – аномальный набор хромосом (увеличение или уменьшение их числа).

Различают физиологический и патологический мозаицизм.

*физиологический мозаицизм* – гиперплоидия в мегакари-областах и гепатоцитах, рассматриваемая как приспособление к условиям резко повышенной функциональной активности;

*патологический мозаицизм* распространяется на любые клетки и может привести к развитию опухолей либо к стертой картине хромосомного синдрома.

## **2.2. Хромосомные (структурные) мутации.**

Хромосомные aberrации отличаются от перестроек гаметического происхождения. Они также делятся на две группы:

- **aberrации хромосомного типа** (вовлечена вся хромосома).

Согласно общепринятому мнению, *aberrации хромосомного типа* отражают повреждение хромосом в предсинтетической стадии митотического цикла (G1-период), когда хромосома реагирует на повреждение как однонитчатая структура;

- **aberrации хроматидного типа** (вовлечены только хроматиды).

Возникают при повреждении хромосомы на стадии двух нитей. Однако в случае повреждения идентичных участков обеих хроматид они могут выглядеть как хромосомные. В таких случаях говорят об *эхроматидных* разрывах, морфологически не отличимых от aberrаций хромосомного типа.

В свою очередь и те, и другие подразделяются на **простые** и **обменные** (транслокации). Среди **обменных aberrаций** выделяют 2 самостоятельных типа:

- **внутрихромосомные** (бывают внутриплечевые и межплечевые):

**делеция** – утрата части хромосомы (фрагмента). Среди них выделяют *концевые* (потеря теломеры) и *интерстициальные* (утрата какого-либо участка или сегмента внутри плеча хромосомы);

**дупликация** – удвоение сегмента хромосомы. В результате клетка или организм становятся трисомными (полисомными) по данному сегменту. Если дупликация находится за исходным дублированным участком хромосомы – это *тандемная дупликация*.

Большинство делеций и дупликаций летальны (если даже организм жизнеспособен, то их носители все равно не могут оставить потомство);

**изохромосома** – хромосома с двумя идентичными плечами. Точка разрыва находится в центромере или очень близко от нее и не может быть точно установлена;

**инверсия** – поворот участка хромосомы на 180 градусов с последующим соединением разрывов в новом порядке. Инверсии подразделяются на *перичесентрические* и *парацентрические* в зависимости от того: одно или оба плеча вовлечены в перестройку;

**инсерция** – вставка в хромосому. Может быть *прямой* и *инвертированной*. Может включаться в одну хромосому или между двумя хромосомами;

**кольцевая хромосома** – образование хромосомы в виде кольца связано с утратой ее теломерных сегментов;

**ацентрические фрагменты** – фрагменты хромосомы, не содержащие центромеры или ее части;

**рекомбинантная хромосома** – это аномальная хромосома, образовавшаяся в результате кроссинговера в участке инверсии или транслокации между аномальной хромосомой и ее нормальным гомологом, что ведет к несбалансированному хромосомному набору.

- **межхромосомные** (симметричные и асимметричные).

*Симметричными* транслокации называют, когда хромосомы остаются *моноцентрическими*, то есть имеют одну центромеру. Если же появляется *полицентрическая* хромосома, то их называют *асимметричными* транслокациями. Выделяют:

**реципрокные** или сбалансированные (взаимный обмен участками без потери наследственного материала);

**нереципрокные** или несбалансированные (перенос участка одной хромосомы на другую хромосому с потерей или прибавлением наследственного материала);

мутации типа **центрического слияния** или **робертсоновского** типа (после разрывов хромосомы в околоцентромерном районе соединяются два фрагмента с центромерами, которые сливаются в одну; причем одна из центромер инактивируется).

Известно также подразделение хромосомных перестроек на:

- **сбалансированные** (присутствуют все генные локусы, однако их расположение отличается от исходного нормального);
- **несбалансированные** (утрата или удвоение участков хромосомы).

### **2.3. Обозначения хромосомных перестроек.**

Для записи мутаций и облегчения прочтения классификации генетиками приняты следующие *стандартные символы*:

**мозаицизм клеточных линий** (*I*) – указано соотношение долей клеток с нормальным и измененным кариотипом, 46,XX/47,XXX (30%/70%) или 46,XX/47,XXX (75%/25%);

**добавочная хромосома (+)** – 47,XX,+21, кариотип с добавочной хромосомой 21;

**утрата хромосомы или ее части** (делеция) (-) – знак рядом с символом короткого или длинного плеча **p-** или **q-**. Или (**del**), синдром «кошачьего крика»: 46,XX, 5p-либо: 46,XX, del 5 (p13)

**транслокация (t)** – несбалансированная транслокация, или (**dic**) то есть дицентрик, в случае дицентрической хромосомы. Несбалансированная транслокация между центрическими хромосомами: 46,XX, t (14; 21) или 46,XX, dic (14; 21) (p11; q22);

**реципрокная транслокация (rec)** – 46,XX, rec (2; 5) (q21; q31).

**робертсоновская транслокация (rob)** – 45,XX, dic (21; 21) (q11; q11)rob – транслокационная форма Дауна;

**изохромосома (i)** 46,X, i (Xq) – два длинных плеча X-хромосомы имеются в наличии и разделены центромерой;

**инверсия (inv)** 46,XX, inv (3) (p25; q21) – инвертирован участок хромосомы 3, расположенный между точками разрывов: p25 и p21;

**инсерция (ins)** – 46,XY, ins (16) (p12-pter) вставка в конце короткого плеча; **ter** – конец;

**дупликация (dup)** – 46,XY, dup (3) (q21-qter), дупликация по терминальному концу длинного плеча;

кольцевая хромосома (r) 46, XX, r (13).

## ГЛАВА 3. ГЕНОМ ЧЕЛОВЕКА

### *3.1. Исследование и содержание генома человека.*

В 1988 году был создан проект «Геном человека» Национального института здоровья США. Главой работ по полному секвенированию (расшифровке) генома человека стал нобелевский лауреат Джеймс Уотсон. Одновременно в России с этой же идеей выступил академик А. А. Баев. Государственная программа «Геном человека» была принята в этом же году в Советском Союзе. Позднее к программе подключились другие страны, и широкомасштабные координированные исследования стали проводиться под эгидой международной организации Human Genom Organisation (HUGO). В России членами этой организации являются сегодня около 80 российских ученых (председатель Российского совета по геному человека академик Л. Л. Киселев). Из 24-х хромосом генома человека ученые России в основном концентрировались на 3-й, 13-й и 19-й хромосомах, непосредственно секвенированием ДНК они занимались мало, основное внимание было обращено на структурно-функциональные исследования генома.

Подсчеты общего числа генов в геноме человека независимо проводили несколько международных команд. По оценкам компании «Celera» (2001 год) общее число генов в геноме человека составляет от 26383 до 39114. средний размер гена оценивается равным примерно 3000 парам нуклеотидов (то есть п.н.). Исследователи из Национального института геномных исследований США во главе с Френсисом Коллин-



зом получили сходный результат – 32000 генов содержится в геноме каждой клетки человека.

По оценкам других частных исследователей генов от 120 до 140 тысяч, однако раскрывать эту информацию научной общественности они пока не торопятся.

Если принять за среднее число генов у человека 30000, то на каждый ген приходится около 3000 п.н. нетрудно подсчитать, что в кодировании белков принимает участие менее 1,5% хромосомной ДНК, а генетические инструкции по формированию человеческой личности занимают не более 3 сантиметров на двухметровой молекуле ДНК.

На сегодняшний день ученым известны функции всего 8-10 тысяч генов. Но данные о строении и функционировании генов человека свидетельствуют о том, что у человека, в отличие от других организмов на нашей планете, очень высокая сложность **протеома** – полного набора функциональных белков в клетке, которая обеспечивается не только за счет крупного размера генома и большого числа генов, а благодаря всевозможным инновациям, связанным в функционированием генов и формированием белков: большое число доменов-модулей, более высокая комбинаторика этих модулей в белках, активное использование альтернативного сплайсинга и многое другое.

Установлено, что РНК синтезируется лишь максимум на 25-28% нуклеотидных последовательностей генома человека, а на кодирование белков вообще используется 1-1,5% генома. Таким образом, более 70% генома не имеет, по-видимому, никакого отношения ни к каким генам и инертна в процессе транскрипции. Вероятно, эти участки не кодируют ни белки, ни какую-либо РНК вообще, то есть не относятся к генам или функционирующим на уровне РНК нуклеотидным последовательностям. При полном секвенировании генома определена последовательность не только генов, но и этих участков. Но, такая ДНК нейтральна, на ней записаны длинные тексты, смысл и происхождение которых пока не выяс-

нен. Зачем нужны клетке эти «не работающие» участки еще предстоит установить, однако понятно, что ничего лишнего в природе не должно быть. Видимо это имеет важное эволюционное значение и не в меньшей степени связано с концепцией накопления генетического груза в человеческой популяции.

### **3.2. Общая характеристика хромосом.**

#### **Хромосома 1**

Самая большая по физическим размерам и по содержанию ДНК хромосома человека, на ее долю приходится почти 10% всего генома. В ней содержится больше всего генов (около 3000) и больше всего *снимков*, то есть *полиморфных* участков. Гены и снимки расположены неравномерно вдоль хромосомы, они практически отсутствуют в области центромеры. В хромосоме 1 имеется порядка 160 генов, связанных с тяжелыми заболеваниями человека: болезнь Альцгеймера, пейропатия-2а, болезнь Гоше, синдром Чедиака-Хигаси, рак протоков молочной железы, кардиомиопатия, катаракта, эктодермальная дисплазия, нейробластома, рак простаты, атеросклероз, острая лимфобластная лейкемия, лейциноз (болезнь с запахом мочи, напоминает запах кленового сиропа. Гетерогенная группа, МБ локализуется в 1p31.2 - тип 2, 6p22.2 - тип 3, а в 19q13.1 - тип 1. Частота 1:90000-120000, редкое заболевание), гипотирозидизм или гипотироз врожденный (частота МБ 1:3500-4700. Незобные формы в 1p13 и 14q31, В хромосоме 8 - 8q24.3 – генетические, т.е первичные формы Точная локализация одной из форм, обусловленная нарушением связывания в железе органического йода с сочетающейся глухотой – синдром Пендреда, до конца не установлена. Частота вторичного гипотироза, основанного на развитии патологических процессов в щитовидной железе с нарушением синтеза тиреотропина (ТТГ гормон) 1:25000, а третичного, связанного с повреждением гипоталамуса и нарушением синтеза тиреотропного релизинг-гормона (ТТРГ)

1:250000. Эти формы, как и приобретенный гипотиреоз, не относят к генетическим). Болезнь Гоше (МБ 1q21.2. Сфинголипидоз - нарушение обмена сфинголипидов, входящих в состав клеточных мембран головного мозга, влечет генерализированный распад ганглиозных клеток, развитие вторичной демиелинизации с поражением ЦНС, частота 1:360000, кроме болезни Тея-Сакса у евреев. К этой же группе относят мутации гена 1p32, с разновидностями болезней – Баттена и Кувса).

### **Хромосома 2**

Вторая по размерам хромосома. Наибольшая плотность снипсов имеется в районе центromеры, а на единицу длины в ней содержится заметно меньше генов, чем в хромосоме 1 и ряде других хромосом. Тем не менее, число заболеваний, связанных с мутациями в генах этой хромосомы, достаточно большое: синдром Альстрема, дистрофия большеберцовой мышцы, аутосомно-рецессивная глухота-9, дистрофия мышц конечности 2b, рак прямой кишки, цистинурия, диабет, фиброматозис, гипотирозидизм в случае иодинтиреоидазной недостаточности щитовидной железы (МБ 2p16.1), ожирение, болезнь Паркинсона, тромбофилия, синдром Валленберга, синдром Гилберта, отсутствие транспорта триглицеридов из толстого кишечника и печени в результате развивается дефицит липопротеинов низкой плотности в плазме крови (МБ 2p24) и др.

### **Хромосома 3**

Третья довольно большая хромосома. В отличие от хромосомы 2 у нее наибольшее количество снипсов расположено ближе к концам этой хромосомы, а наибольшее число генов на коротком плече. Гены, этой хромосомы связаны с более чем с 90 различными заболеваниями, среди которых можно отметить такие, как кардиомиопатия, рак прямой кишки, колоректальный рак, диабет, гемолитическая анемия, гипокальцемиа, В-клеточная лимфома, миелоидный лейкоз, миотоническая дистония, карцинома почки, шизофрения, резистентность к тиреоидному

гормону (МБ 3p25.3), болезнь Моркио (мукополисахаридоз – МПС IV типа, подтип В в 3p21.1; имеется подтип А, оба подтипа связаны с поражением скелета и непропорционально низким ростом). Ганглиозидозы, 7 типов (группа сфинголипидозов, МБ - 3p21.2, в мозге накапливается ганглиозид в 100-300 раз выше нормы, появляется гиперракузия – вздрагивание младенцев от внезапного шума, затем и судороги с опистотонусом в ответ на минимальный раздражитель, характерны микроцефалия и «кукольное лицо». Локализация возможна в 15q22.4, в 5q13.2 – болезнь Сандхоффа, в 11p15.3 – болезнь Нимана-Пика, болезнь Шольца в 22q13, болезнь Фабри в Xq21.6,).

#### **Хромосома 4**

Гены, повторы и снипсы распределены довольно равномерно, но общее число генов здесь меньше, чем в среднем на единицу длины генома. Среди заболеваний, ассоциированных с мутациями в генах этой хромосомы, можно отметить такие, как дисфибриногенемия, синдром Эллиса – Ван-Кревельда, хорея Гентингтона (4p16, частота 1:12500-25000, но гораздо выше в изолированных популяциях), гипохондроплазия, гипогонадизм, маннозидозис, болезнь Паркинсона, синдром Ригера, острый иммунодефицит, синдром Вольфрама, склонность к алкоголизму, синдром Вольфа-Хиршхорна (ХБ, делеция 4p16 с частотой 1:40000). Фенилкетонурия (ФКУ) или нарушение обмена аминокислот (названия: аминоацидопатия, аминоацидурия, ацидоз тканей) (МБ ФКУ с дефицитом дигидроптеридинредуктазы локализуется в 4q15.1, частота в европейских странах очень высокая 1:4560 в Ирландия, Белоруссия 1:5600, Германия 1:6700, Россия в среднем 1:6350, в Москве 1:11800. Эта форма ФКУ влияет на синтез самого фенилаланина и аминокислот триптофана и тирозина. Еще различают классическую форму ФКУ, локализуется в 12q24.1 и связана с мутацией гена РАН, нехватка фенилаланингидроксилазы, обеспечивающей превращение фенилаланина в важную аминокислоту тирозин. Описаны формы с недостаточностью других

ферментов), синдром Гурлер (МБ, МПС I типа, 4p16), синдром Шейе (МБ, МПС V типа, 4p16) и др.

### **Хромосома 5**

Большинство генов сконцентрировано в двух областях длинного плеча и одном районе короткого ближе к его концу. Два района, вокруг центромеры обогащены снипсами. Тяжелые заболевания: мегалобластическая анемия, колоректальный рак, капиллярная гемангиома, дистрофия роговицы, аутосомно-доминантная глухота, синдром Гарднера, болезнь Гиршпрунга, кетоацидоз, острая промиелоцитарная лейкемия, миелодиспластический синдром, мышечная дистрофия, астма, синдром Марото-Лами (МБ, МПС VI типа, 5q11.2), синдром «кошачьего крика» (ХБ, делеция 5p15, 90% детей практически не жизнеспособны, с множественными тяжелыми пороками. Частота 1:50000, но среди детей с умственной отсталостью 1:350. Встречается характерная синдактилия 2 и 3 пальцев ног) и др.

### **Хромосома 6**

Плотность генов и снипсов наибольшая в нескольких районах на коротком плече этой хромосомы, а повторы распределены вдоль хромосомы довольно равномерно с минимумом в области центромеры. С генами хромосомы 6 связан ряд патологий человека: диабет, спиноцеребральная атрофия, гемолитическая анемия, дислексия, гепатоцеллюлярная карцинома, лейкемия, лейциноз (МБ болезнь с запахом кленового сиропа. 6p22.2 – тип 3, а в 19q13.1 – тип 1, в 1p31.2 – тип 2), множественная миелома, болезнь Паркинсона, тромбофилия, чувствительность к туберкулезу.

### **Хромосома 7**

Плотность снипсов наибольшая в прицентромерной области длинного плеча, а гены расположены равномерно вдоль хромосомы, но в середине длинного плеча их содержится наибольшее количество. С генами хромосомы 7 связаны хронический грануломатоз, рак прямой кишки,

кистозный фиброз, аутосомно-доминантная глухота, вялая кожа, эритремия, гемолитическая анемия, карликовость, семейный гиперинсулизм, врожденная миотония, несовершенный остеогенез (проявляется как остеопороз, 7q21.3, частота 1:15000, есть и в хромосоме 17q21.4) панкреатит, трипсиногеновая недостаточность, болезнь коронарной артерии, аргининянтарная ацидурия (МБ 7q11.2, редкая форма 1:300000). Муковисцидоз или cystic fibrosis-кистофиброз или патология множества желез (ген МБ в сегменте 7q32.1 и кодирует белок-регулятор трансмембранной проводимости ионов хлора или CFTR - кистозно-фиброзный трансмембранный регулятор. Среди всех мутаций гена чаще всего 70-85% заболевание связано с делецией кодона фенилаланина в 508 положении гена, то есть delF508, однако существует до 5000 мутаций этого гена. Частота для Северной Европы, Северной Америки, Англии и России 1:2000, в Финляндии 1:40000, а в Азии и Африке 1:170000. В России в год рождается 700-750 детей, в Москве до 50, а медико-генетическим консультированием охвачено только 10-15% этой тяжелой болезни).

### **Хромосома 8**

Большинство снипсов в этой хромосоме сконцентрировано на конце короткого плеча, а на конце длинного плеча имеется область, сильно обогащенная генами. Число генов, ассоциированных с заболеваниями, в хромосоме 8 относительно небольшое, но мутации в них приводят к таким заболеваниям, как: хондросаркома, эпилепсия, гипотиреоз врожденный (8q24.3, частота МБ 1:4700. Локализуется и в других хромосомах, при незобных формах в 1p13 и 14q31), синдром Пфаффера, восприимчивость к атеросклерозу, синдром Вернера, лимфома Беркитта, сфероцитоз, трисомия 8 встречается 1:50000 и сопровождается тяжелой умственной отсталостью.

### **Хромосома 9**

Здесь снипсы, повторы и гены распределены очень неравномерно вдоль хромосомы. Хромосома 9 обогащена снипсами по сравнению с

другими хромосомами (при расчете их числа на единицу длины). сконцентрированными в прецентромерной области длинного плеча. Одновременно эта же область, наоборот, обеднена повторами. С мутациями в генах хромосомы 9 связаны: альбинизм, карцинома базальных клеток, торзионная дистония, эпителиома, гиперглицинемия, недостаточность карнитинацетилтрансферазы, меланома, порфирия, ангиомиолипома, галактоземия (тяжелое МБ с отсутствием фермента галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы, что делает невозможным вскармливание младенца молоком, т.к. в организме накапливается галактоза и продукты ее метаболизма, вызывая тяжелое отравление, однако при раннем обнаружении и исключении галактозы из пищи, что возможно при искусственном вскармливании, прогноз благоприятен Локализация 9p13.1, частота 1:35000-50000), хроническая миелоидная лейкемия, стоматоцитоз, синдром Валкера-Варбурга, синдром Реторе (ХБ, трисомия 9p с частотой 1:7000. основная причина транслокации у родителей, встречаются впервые возникшие транслокации с вовлечением 15 или 22 хромосом. При отсутствии грубых пороков продолжительность жизни изменена не значительно, хотя пороки сердца довольно часты. Даже если у индивида физическое развитие задержано незначительно, умственное страдает существенно, что заметно уже с первого месяца жизни).

### **Хромосома 10**

Является средней по числу содержащихся генов, повторяющихся участков и снипсов на единицу длины и распределение их по хромосоме далеко не равномерное: несколько участков на длинном плече сильно обогащены генами и снипсами. Можно отметить такие заболевания, как кардиомиопатия, почечная гиперплазия, катаракта, болезнь Гиршпрунга, синдром Джексона-Вейсса, острая Т-клеточная лейкемия, болезнь Вольмана (МБ, 10q23.5, группа сфинголипидозов), глиобластома, гиперфенилаланинемия, эндокринная неоплазия, наследственная нейро-

патия, аденокарцинома простаты, шизэнцефалия, орнитинаминотрансферазная недостаточность.

### **Хромосома 11**

На конце короткого плеча и в прицентромерном районе длинного плеча этой хромосомы имеет место концентрация генов. Содержание снипсов повышено в районе конца короткого плеча, а вдоль хромосомы оно относительно одинаковое. От общего числа генов этой хромосомы доля генов, с которыми ассоциированы различные патологии, здесь одна из наибольших, с ними ассоциируются альбинизм, амилоидоз, злокачественная анемия, неходжкинская лимфома, рак груди, рак мочевого пузыря, рак простаты, глухота, эритремия, острый комбинированный иммунодефицит, мужское бесплодие, множественная миелома, гиперпротромбинемия, аномалия Петерса, талассемия бета (МБ 11p15.3, встречается в эндемичных по малярии регионах, форма альфа локализуется в 16p13.1), тромбоцитопения, пигментная ксеродерма, адренокортикальная карцинома, серповидно-клеточная анемия или HbS (МБ 11p15.3, в Экваториальной Африке и среди американских негров 1:400), наследственная ангоидемия, гиперпроинсулинемия, параганглиома, паратироидный аденоматоз, остеопороз, опухоль Вильмса (МБ 1 типа – 11q14.2, и 2 типа 11q15.3, частота 1:10000), атаксия-телеангиэктазия или синдром Луи-Бар (МБ 11q23.1, частота 1:3000, иногда 1:50000).

### **Хромосома 12**

Хромосома является средней по большинству параметров, ее гены распределены в ней весьма неравномерно. С ними ассоциирован ряд заболеваний: адренолейкодистрофия, амилоидозис, злокачественная неходжкинская лимфома, рак прямой кишки, эмфизема, энурез, задержка роста, гемолитическая анемия, кератодерма, липома, множественный липоматоз, наследственная миопатия, остеоартроз, фенилкетонурия (ФКУ, 12q24.1, это МБ имеется в хромосоме 4. Частота 1:10000), аденома слюнных желез, синдром Вагнера, болезнь фон Виллебранда, гисти-



динемия (МБ 12q21.4, частота редкая 1:23000), синдром Санфиллипо (МБ, МПС III типа, 12q13.4) и др.

### **Хромосома 13**

Короткое плечо этой хромосомы пока плохо секвенировано. Имеется концентрация снипсов в районе центромеры по длинному плечу. Хромосома 13 относительно других хромосом обеднена генами (на 1 млн. букв в ней в среднем приходится всего около 5 генов). Наибольшее их количество содержится на обоих концах длинного плеча. Тем не менее, ряд тяжелых заболеваний ассоциирован с мутациями в генах этой хромосомы: рак мочевого пузыря, глухота, недостаточность факторов свертываемости крови VII и X, мышечная дистрофия, панкреатический агенезис, рак поджелудочной железы, пинеалома, ретинобластома (МБ 13q14.2, частота 1:14000), болезнь Вилсона, пигментная ксеродерма, синдром Патау (ХБ, трисомия 13, частота 1:6000, трисомная форма у 75%, транслокационная у 20% и 5% мозаичная. В 70% всех случаев встречается триада признаков: расщелины губы и неба, микрофтальмия, полидактилия, часто поликистоз почек. Во всех случаях тяжелые поражения ЦНС, в дерматоглифике характерна «обезьянья складка»), синдром Орбели (ХБ, частичная моносомия 13q-, встречается 1:100000, делеция сегмента q14 или его утрата в результате образования кольцевой хромосомы 13) и др.

### **Хромосома 14**

По картине распределения генов, повторов и снипсов эта хромосома напоминает хромосому 13, но число генов в хромосоме 14 на единицу длины примерно в два раза больше. В этой хромосоме содержатся гены, важные для работы иммунной системы. С мутациями в ее генах (их около 60) связаны заболевания: ранняя форма болезни Альцгеймера, разные формы потери слуха, кардиомиопатия, дистония, эллиптоцитоз, фибродисплазия, гипертироидизм, гипотиреоз врожденный (МБ 14q31, незобная форма, частота 1:4700), сфероцитоз, фенилкетонурия,

тироидная аденома, температурочувствительный апоптоз, агаммаглобинемия, недостаточность альфа-1-антитрипсина фермента (МБ 14q32, частота 1:3000 в удаленных регионах 1:20000).

### **Хромосома 15**

Эта хромосома секвенирована не полностью. Области, обогащенные снипсами и генами расположены на разных участках длинного плеча. Микроделеции в определенном районе хромосомы 15 приводят к возникновению синдрома Эйнджелмена и синдрома Прадера-Вилли. Выявлен большой спектр заболеваний, ассоциированных с мутациями в генах этой хромосомы: альбинизм, синдром Барттера, синдром Блюма, гинекомастия, острая гипомеланоз, промиелоцитная лейкемия, мышечная дистрофия, шизофрения, тирозинемия (МБ 15q22.5 – тип 1, тип 2 локализован в 16q23.2. средняя частота редкая 1:900000), эпилепсия, болезнь Тея-Сакса (МБ, 15q22.4, частота для евреев-ашкенази 1:3600, но в других популяциях встречается редко 1:360000, группа сфинголипидозов), и ряд др.

### **Хромосома 16**

В этой хромосоме содержание генов на единицу длины выше среднего по геному. Большинство генов и снипсов сконцентрировано в 5-6 областях хромосомы. Выявлен ряд серьезных генетических заболеваний связанных мутациями: рак груди, рак желудка, синдром Гительмана, хронический грануломатоз, эритроцитоз, болезнь рыбьих глаз, гепатический гликогеноз, альфа-талассемия, поликистозная болезнь почек, миелоидная лейкемия, карцинома яичника, спастическая параплегия, тирозинемия, мукополисахаридоз, синдром Лиддла, болезнь Моркио (мукополисахаридоз – МПС IV типа, подтип А. Имеется подтип В – в 3p21.1) и др.

### **Хромосома 17**

Здесь также имеет место довольно высокое содержание генов по сравнению с другими хромосомами (при пересчете на единицу длины).

Выявленные гены, повторы и снипсы, распределены вдоль хромосомы неравномерно. Большинство снипсов содержится в районах длинного и короткого плечей, прилежащих к центромере. Ассоциированные заболевания: спорадический рак груди, рак прямой кишки, диабет, буллезный эпидермолиз, гемолитическая анемия, эссенциальная гипертония, острая лейкемия, мышечная дистрофия, миостенический синдром, миелопероксидазная недостаточность, рак языка, рак яичника, наследственная миотония, нейробластома, нейрофиброматоз Реклингаузена тип 1 (МБ, 17q11.2, частота 1:3000, имеется тип 2 аказуистический в 22q11.2), синдром Ватсона, и др.

### **Хромосома 18**

Общее число генов и число генов, мутации в которых связаны с патологиями человека, в ней относительно невелико. В области центромеры практически отсутствуют гены, повторы и снипсы. Можно отметить концентрацию снипсов в прицентромерной области короткого плеча этой хромосомы. Среди заболеваний, ассоциированных с этой хромосомой, имеются амилоидоз, рак прямой кишки, буллезный эпидермолиз, В-клеточная лейкемия/лимфома, эритропоэтическая протопорфирия, рак поджелудочной железы, синдром Эдвардса (ХБ трисомия 18q11 с частотой 1:7000, у 10% из них мозаичная форма, а транслокационная встречается редко. В 95% случаев этого синдрома характерны долихоцефалический череп и флексорное сгибание кисти с наложением указательного пальца на 3-й, а 5-го на 4-й; во всех частях тела выраженный дисморфизм, «Стопа-качалка». До 1 года доживают только 10% детей), синдром де Груши (ХБ, моносомия 18p-, с частотой 1:60000. основная причина делеция в гаметогенезе у одного из родителей. Поражения ЦНС с грубой и без грубой патологии головного мозга от чего зависит и продолжительность жизни (до 60 лет), диспластичность тела, синдактилия и «стопа-качалка») и др.

### **Хромосома 19**

ДНК, входящая в эту хромосому, имеет размер около 67 млн. п. н. Она наиболее богата ГЦ-парами нуклеотидов по сравнению с другими хромосомами человека. В ней также содержится большее, чем теоретически можно было рассчитать, число генов и подобных им участков (экспрессирующихся последовательностей, так называемых ESTs), что находится в соответствии с высоким ГЦ-содержанием ДНК этой хромосомы (на 1 млн. п. н. приходится 23 гена при среднем значении по геному около 10). Еще одно отличие заключается в том, что в ней имеются последовательности, которые гомологичны последовательностям, расположенным на шестнадцати других хромосомах человека. Кроме того, для хромосомы 19 характерна наибольшая плотность расположения минисателлитов. Ассоциированные заболевания: гипертрофическая кардиомиопатия, рак прямой кишки, церебральная артериопатия, сахарный идиопатический диабет, гиперлиппротеинемия, наследственный гипотирозидизм, острая лимфобластная лейкемия, лейциноз (МБ болезнь с запахом кленового сиропа. Гетерогенная группа, МБ локализуется в 19q13.1, а также в 1p31.2 – тип 2, 6p22.2 – тип 3. Частота 1:90000-120000), миотоническая дистрофия (миотония Томпсона, 19q13.6, частота варьирует 1:1000-10000), эритроцитоз, атеросклероз коронарной артерии и многие др.

### **Хромосома 20**

Хромосома 20 стала третьей по времени полностью секвенированной хромосомой человека. По размеру составляет всего около 2% генетического кода генома человека. Гены, повторы и снипсы распределены вдоль хромосомы неравномерно. Выявлено, что в хромосоме 20 наряду с 600-700 генами, расположенными в нескольких основных областях, содержится множество (около 170) псевдогенов. Гены этой хромосомы несут информацию о ряде заболеваний человека, начиная от ожирения и экземы и заканчивая слабоумием и катарактой, с мутациями связаны тяжелые нарушения иммунной системы (например МБ - тяжелый комби-

нированный иммунодефицит или недостаточность фермента аденозин-дезаминазы, 20q123.1, редкая форма 1:500000), болезнь Крейтцфельда-Якоба, болезни сердца, астма, скелетная дисплазия, гепатопленомегалия, диабет и др.

### **Хромосома 21**

Является самой маленькой по размерам и информационной емкости, на ее долю приходится не более 1,5% от всего генома человека. Но секвенирована она была только вслед за хромосомой 22. Число генов в хромосоме 21 относительно невелико. При размере около 50 млн. п. н. в ней обнаружено пока только около 200 генов. Для сравнения, 22-ая хромосома при чуть большем размере (56 млн. п. н.) содержит почти 500 генов. Иногда говорят, что 21-ая хромосома представляет «геномную пустыню». В ней, например, есть участок длиной в 7 млн. п. н. (это больше полного генома бактерии *Escherichia coli*), содержащий только один ген. Имеющиеся гены концентрируются в основном на конце длинного плеча, а снипсы – в области центромеры.

При наличии в клетках трех ее копий возникает болезнь Дауна (ХБ, 21q21. частота 1:550-650, среди умственно отсталых выявляется у 10-12% больных. В 95% всех случаев синдрома наблюдается простая (регулярная) трисомия 21, в 4% наблюдается транслокация 21 хромосомы на 15 или 14 хромосому, реже 22 и Y. Мозаичный вариант составляет около 1% всех случаев синдрома). Предполагается, что из-за малого числа генов в этой хромосоме люди, больные синдромом Дауна, доживают до взрослого состояния, тогда как дети с тремя копиями других хромосом, кроме половых хромосом X и Y, после рождения живут всего несколько дней. Кроме синдрома Дауна мутации ассоциируются с синдромом Ушера, голопрозэнцефалией и некоторыми формами злокачественных опухолей.

### **Хромосома 22**

ДНК этой хромосомы была секвенирована первой (декабрь 1999г.), поэтому она и описана более полно. В хромосоме 22 остались нерасшифрованными всего несколько участков, менее 3% длины ДНК. Она содержит около 500 генов и 134 псевдогена. Все эти генные последовательности вместе с внутригенными некодирующими районами *нитронами* составляют всего 13 млн. п. п. Среди генов в хромосоме 22, имеются такие известные, как гены иммуноглобулинов, генные семейства, кодирующие различные ферменты, аполипопротеины и кристаллины. Средний размер гена этой хромосомы – 19,2 тыс. п. н., хотя самый маленький состоит лишь из 1 тыс. п. н., а самый большой – из 583 тыс. п. н. Несколько генов содержат только один *экзон*, но, с другой стороны, имеется огромный ген, состоящий из 54 экзонов. Величины экзонов варьируют от 8 до 7,6 тыс. п. п. Установлено, что два известных гена локализованы в протяженных нитронах двух других генов – «генные матрешки». На долю псевдогенов приходится всего 204 тыс. п. н., причем большинство – это процессированные псевдогены, то есть у них отсутствуют нитроны. Псевдогены хромосомы 22 в основном относятся к семействам иммуноглобулинов, кристаллинов, цитохромов и др. Обнаружен только один кластер, состоящий из 26 псевдогенов, рядом с центромерной областью. Еще определены не все гены и псевдогены хромосомы 22. Повторяющиеся последовательности, не кодирующие белки, составляют 11% этой хромосомы. Alu-повторы формируют блоки в районе центромеры и центра длинного плеча.

Для хромосомы 22 в настоящее время установлены функции примерно половины генов. Около 160 генов, расположенных на хромосоме 22, показывают значительную гомологию с генами мыши. Несмотря на свои небольшие размеры и малое число генов, ее патология установлена при некоторых генетических и онкологических заболеваниях. Сейчас известно 27 заболеваний, вызванных нарушениями в разных генах хромосомы 22 человека: от рака (миелоидная лейкемия) до предрасполо-

женности к шизофрении и паркинсонизму, а также серьезных аномалий сердца и нервной системы. Известны многочисленные геномные и хромосомные мутации: трисомия хромосомы 22 вызывает синдром «кошачьего глаза» (ХБ, колобома радужной оболочки, кроме этого вызывает атрезию ануса, тяжелые пороки развития и умственную отсталость). Влияет на развитие более 20 синдромов – Видеманна-Беквита, Ангельмана, Алладжила-Уотсона, Гарднера, Дениса-Драша, Лангера-Гидиона, Миллера-Дикера, Корнели де Ланге, Паллистера-Киллиана, ТРФС-I, WAGR.

Трисомия 22 – вторая по значению причина выкидышей у беременных. Выпадение (делеция) одного из районов длинного плеча (22q11.2) приводит к синдрому Ди Джорджи, который сопровождается аплазией тимуса, пороками сердца и аномалиями развития, несовместимыми с жизнью, а если делеция меньших размеров, к вело-кардио-фациальному синдрому с характерными пороками сердца и крупных сосудов. При лейкозах и лимфомах также выявлены трисомии и моносомии, обмены участками (транслокации) различных хромосом и хромосомы 22. Самый известный пример – филадельфийская хромосома, образованная в результате транслокации между хромосомами 9 и 22. В солидных опухолях также достаточно часто обнаруживают различные транслокации с вовлечением хромосомы 22. Нейрофиброматоз Реклингаузена аказуистический тип 2 (МБ, 22q11.2, частота 1:3000-5000. Тип 1 расположен в 17q11.2), А также ретинобластома и остеосаркома, множественная эндокринная неоплазия (тип 2А), нейрофиброматоз (тип I и III).

### **Хромосома X**

Это женская половая хромосома. Наличие двух X (XX) определяет женский пол. Пара хромосомы X у мужчин – омертвевшая и короткая Y-хромосома. У женщин в одной из 2 хромосом X происходит инактивация всех тех генов, которые не имеют пары на хромосоме Y. В ходе эмбрио-

нального развития эта хромосома на всех нужных участках покрывается особым инактивирующим белком **Xist** или сжимается «пеленкой» белка-гистона так туго, что не может работать. Генов в хромосоме X немного, они сосредоточены в основном в двух областях: прицентромерном районе короткого плеча и на конце длинного плеча. Снимсы концентрируются в середине длинного плеча хромосомы. Ассоциированные с генами хромосомы X заболевания: мышечная дистрофия (миодистрофия) Дюшенна и Беккера (Xp21, частота 1:3000-3500 для мужчин), сидеробластическая анемия, рак груди, рак простаты, кардиомиопатия, хориоидеремия, дискератоз, эпилепсия, глицеролкиназная недостаточность, гонадотропиновая недостаточность, ихтиоз, синдром Барта, мукополисахаридоз-2. Гемофилия (МБ, форма А локализована в Xq28, а форма В в Xq25.3, частота 1:10000 для мужчин). Синдром Мартина-Белл (фрагильная X-хромосома или сцепленная с X-хромосомой умственная отсталость; ген заболевания FMR1 имеет маркер fraXq27.3 - классическая форма обозначается FRAXA и означает, что в премутации в норме число повторов триплета ГГГ колеблется от 2 до 54, а если повторов 200 – проявляется полная мутация со всеми клиническими признаками. Переход от премутации к полной мутации называют динамической мутацией, и осуществляется она только при передаче гена от матери. Экспансия (увеличение копий) заметно больше проявляется при передаче от матери к сыну, и менее от матери к дочери Частота МБ 0,3-1:1000 и 0,2-0,6:1000 для женщин, что сопоставимо только с частотой синдрома Дауна 0,55-0,65:1000. у мужчин 80% больных имеют клинические и цитогенетические признаки, а 20% таковых признаков не проявляют, однако после передачи мутации своим детям могут иметь больных внуков. Таких мужчин называют *трансммиттеры*, то есть передатчики неэкспрессируемого мутантного гена, который становится экспрессируемый (повторяемый) при дальнейшей передаче последующим поколениям в родословной. Дочери и родные сестры мужчин-



трансммиттеров как правило гетерозиготные носители, имеют клинические признаки в 35% случаев). Недостаточность глюкозо-6-дегидрогеназы (локализуется в Xq28, редкий этнический вариант МБ, но в некоторых популяциях частота для мужчин составляет 1:4-20), синдром Хантера (МБ, МПС II типа, ген в сегменте Xq25.3).

Нарушения по числу X и Y хромосом относят к *гоносомным* синдромам. Чаще всего это полисомия по X-хромосоме с мужским или женским фенотипом, но бывает и полисомия по Y -хромосоме.

Трипло-X (ХБ, 47,XXX с частотой 1:770 новорожденных девочек). Описаны полисомии, включающие 7-12 X-хромосом, при этом наблюдается прямая зависимость с тяжестью клинических проявлений и умственной отсталостью.

Единственный пример полной моносомии по X-хромосоме является синдром Шерешеского-Тернера, частота которого 1:1430 новорожденных девочек, хромосомный набор 45,ХО – классический вариант, составляет 55% всех случаев. Наиболее характерны диспластичность тела, задержка полового созревания, критинизм.

Однако, при полисомии по X-хромосоме с мужским фенотипом встречаются формы с добавочной X-хромосомой, например синдром Клайнфельтера (ХБ, 47,XXY - классическая форма, составляет 80% всех случаев синдрома, при частоте 1:500-700 мужчин. Редко бывает 48,XXXУ и варианты мозаичной формы: 46,XY/ 47,XXY). Для всех характерна триада признаков: гинекомастия, атрофия или гипоплазия тестикул и бесплодие. А также повышенный уровень гонадотропинов, азооспермия или олигоспермия, аутизм, инфантилизм.

### **Y-хромосома**

Эта маленькая половая хромосома определяет мужской пол (XY) у человека. Содержащиеся в ней последовательности рассматривают как очень «юные». Скорости мутаций в этой хромосоме в 4 раза выше, чем в хромосоме X. Гены, повторы и снипсы выявлены лишь на левом конце

этой хромосомы (правый пока не полностью секвенирован). Здесь содержится большое число *палиндромов*, по этой причине появилось даже выражение: «Y-хромосома – зал зеркал». А вот генов в ней немного, их максимальное число не достигает и 100, а на 1 млн. букв-нуклеотидов в среднем приходится всего около 5 генов. Основная роль тех генов, которые имеются, заключается в контролировании дифференцировки пола, формировании яичек и сперматогенеза. В частности, основной ген «самцовости», названный **SRY** (Sex-determining Region of Y), кодирует белок, который включает в работу многие гены других хромосом и тем самым вызывает каскад биохимических реакций, конечный результат этих процессов – образование яичек. Ген *SRY* практически одинаков у всех людей, но в десять раз более отличен у людей и обезьян, чем все другие их гены. Иными словами, на сегодняшний день это самый консервативный ген внутри вида и самый динамичный между видами.

Отмечены случаи полисомии по Y-хромосоме (47/XYY – частота 1:1000; 48/XYYY и 49/XYYYY – 1:250000). Характерными признаками такой хромосомной патологии являются чаще всего увеличение продольных размеров частей тела, асоциальное поведение и различные психологические нарушения, характерные для 35% больных. Степень умственной отсталости также увеличивается с числом Y-хромосом. Совсем немного генов в хромосоме Y ассоциировано с болезнями человека, основные – гонадный дисгенез и синдром клеток Сертоли.

Известно, что митохондрии содержат собственную кольцевую молекулу митохондриальной ДНК (мтДНК), еще имеют специфические мРНК и тРНК и собственные рибосомы, которые меньше цитоплазматических рибосом. Число митохондрий в клетке от 1 до 100000, например: в ооцитах, будущих яйцеклетках, их очень много, но в сперматозоиде всего 4, и они не проникают в яйцеклетку при оплодотворении. Иными словами, все митохондрии во всех клетках любого индивида имеют только материнское происхождение. Не следует забывать, что в на-

стоящее время существует большая классификация болезней связанных с изменениями митохондриальной ДНК или функции митохондрий. Наиболее распространены точечные мутации генов и делеции. Описаны наследственные и приобретенные состояния, порядка 10 категорий синдромов, каждый из которых имеет многогранные клинические проявления, но практически все сопровождаются судорогами, атрофиями нервов и коры головного мозга, мышечной слабостью, параличами, поражением сосудов, ранней смертностью и т.д. Это обусловлено нарушением основной функции митохондрий – окисление органических молекул с использованием кислорода и выработкой энергии АТФ. Иными словами митохондрии это «энергетические станции клетки» и нарушения связанные с ними несут тяжелые и не излечимые последствия.

(сокращение «п.н.» – означает пар нуклеотидов, и отличается от словосочетания «букв-нуклеотидов» по количественному показателю).

#### **ГЛАВА 4. ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ**

**Тератология** (от греч. Teratos – урод, чудовище) – наука об этиологии, патогенезе и проявлениях врожденных пороков развития (ВПР). Тератология стала развиваться с начала XIX в., но только в 50 – 60-х гг. XX в. были систематизированы имеющиеся по разнообразным уродствам данные и предложено название «тератология». Клиническая тератология также изучает клинику, диагностику, методы лечения и профилактики заболеваний, связанных с проявлением ВПР.

Под термином «**врожденный порок развития**» (ВПР) следует понимать стойкие морфологические изменения органа или всего организма, выходящие за пределы вариаций их строений. Врожденные пороки развития возникают внутриутробно в результате нарушения процессов развития зародыша или (много реже) после рождения ребенка как следствие нарушения дальнейшего формирования органов. Как синонимы

ВПР могут применяться термины «врожденные аномалии», «врожденные пороки», «пороки развития» и «уродства».

Термин **«врожденные аномалии»** используют тогда, когда хотят обозначить ВПР, которые не сопровождаются нарушением функции органа (например, деформации ушных раковин, не обезображивающие лица и существенно не отражающиеся на восприятии звуков).

Термины «врожденные пороки» и «пороки развития» употребляют, когда обозначают ВПР, связанные со структурными перестановками хромосом. Уродствами называют ВПР, которые обезображивают часть или все тело и обнаруживаются уже при внешнем осмотре. Исходя из принципов деонтологии, этим термином лучше не пользоваться.

Среди ВПР различают **большие (БАР) и малые (МАР) аномалии развития**. **БАР** – это грубый морфологический дефект (или анатомический) вызывающий стойкое нарушение функции органа или всего организма. Такие пороки возникают в основном в результате нарушения эмбриогенеза или намного реже фетогенеза и постнатального формирования органов (пороки развития зубов, незаращение баталлова протока, овального отверстия). К БАР не следует относить постнатальные нарушения пропорций или размеров органов, связанные с нарушением работы эндокринных желез, например гипофизарная карликовость, гигантизм.

**МАР** – это стойкое морфологическое изменение органа не выходящее за пределы вариаций или находящееся у крайних границ вариаций строения и не сопровождающееся нарушением функций (синонимы: дисгенезия, дизэмбриогенетический признак или стигма, дисморфологическая черта, диспластическая стигма, микропризнак, микродегенеративный признак). Чаще всего это нарушение на конечной стадии развития, то есть нарушение гистогенеза без нарушения функции органа. Термином МАР разные авторы преимущественно обозначают минимальные клинические отклонения от морфологии или симптоматики.

Для обозначения вторичных пороков развития, возникающих в результате одного известного или предполагаемого порока, или тератогенного воздействия используется понятие **аномалад**. Например, спорадический аномалад Пьера Робена, характерны: микрогения (резкая гипоплазия нижней челюсти), а следствие этого – глоссоптоз (западение языка), уменьшение ротовой полости и образование расщелина неба. К этому могут добавляться другие ВПР. При синдроме Поттер маловодие является патогенетическим механизмом, а этиология обусловлена генетическими причинами (аутосомно-рецессивный поликистоз почек) или механическими (сдавливание мочеточника), а впоследствии развивается агенезия почек у плода.

Такие этиологические и патогенетические связи между разными типами аномалий развития называют **следствием**. А неслучайное сочетание нескольких аномалий развития у двух и более индивидов называют **ассоциацией**.

#### **4.1. Наиболее распространенные БАР (ВПР).**

**Агенезия** – полное врожденное отсутствие органа (агенезия почки, агенезия позвоночника, агенезия головного мозга).

**Аплазия** – полное врожденное отсутствие органа с наличием его сосудистой ножки. Отсутствие отдельных частей органа иногда обозначается термином, состоящим из греческого слова **oligos** (малый) и названия пораженного органа (например, олигогирия — отсутствие отдельных извилин мозга).

**Атрезия** – полное отсутствие канала или заращение естественного отверстия.

**Врожденная гипоплазия** – недоразвитие органа, которое проявляется дефицитом относительной массы или размеров органа. Относительная масса – это отношение абсолютной массы органа к абсолютной массе тела ребенка (плода), выражающаяся в процентах. Различают простую гипоплазию, без нарушения структуры органа, и диспластиче-

скую гипоплазию, с нарушением структуры органа (гипоплазия почки, гипоплазия легких и др.).

**Врожденная гипертрофия (гиперплазия)** – увеличение относительной массы (или размера) органа за счет увеличения количества (гиперплазия) или объема (гипертрофия) клеток (гиперплазия больших полушарий, гиперплазия матки, бронхов и др.).

**Врожденная гипотрофия** – уменьшение массы тела плода или новорожденного.

**Гетеротопия** – наличие клеток или тканей одного органа в другом или в зонах того же органа, где их быть не должно (например: островки хряща бронхов в легких, то есть вне стенки бронхов, клетки Пуркинье в коре мозжечка).

**Гетероплазия** – нарушение дифференцировки отдельных типов тканей или развитие какой-либо ткани в несвойственном для нее месте с замещением ею нормальной ткани.

**Гидроцефалия, гидронефроз** – образование врожденных водяночек.

**Дисплазия** – изменение массы определенного органа (например: лица, почек и др.).

**Дизрафия или арафия** – незаращение эмбриональной щели и какой-либо анатомической структуры (расщелина губы, неба, уретры, позвоночника).

**Дисхрония** – нарушение темпов развития, их ускорение или замедление. Относят к клеткам, тканям, органам или всему организму.

**Инверсия** – обратное (зеркальное) расположение органов.

**Крипторхизм** – отсутствие в мошонке одного или обоих яичек, обусловленное задержкой их внутриутробного перемещения из брюшинного пространства.

**Лобуляция** – дополнительная доля легкого или печени. Возможны увеличение или уменьшение долей легкого, головного мозга или печени.

**Метаплазия** – вторичное изменение дифференцировки тканей в результате хронического воспаления.

**Макросомия** (гигантизм) – увеличенная длина тела.

**Микросомия** – уменьшенная длина тела.

**Неразделение** (слияние) органов или двух симметрично или ассиметрично развитых однояйцевых близнецов обозначают термином «**паги**» (от греч. *pagos* – прикрепленный) – неразделившиеся двойни; для их дифференцирования добавляют термин, обозначающий место их прикрепления (торакопаги – соединенные в области грудной клетки, краниопаги – сросшиеся черепами).

Название ВПР, определяющих неразделение конечностей или их частей, начинаются с греческих приставок **syn-, sym-** (вместе), например: синдактилия (слияние) и симподия (неразделение) пальцев.

**Пахисомия** – увеличение или утолщение органа или его частей («**паху**» - от греч. *rachys* – толстый, например: пахигирия – утолщение извилин мозга, пахидактилия – утолщение пальцев и др.).

**Персистирование** – сохранение эмбриональных структур, в норме исчезающих к определенному периоду онтогенеза, то есть замедленное обратное развитие органа, в норме подвергающегося атрофии (например баталлова протока или овального отверстия у ребенка старше трех месяцев, наличие тимуса в возрасте старше 20 лет).

**Полисомия** – удвоение или увеличение числа органов или его частей. Название некоторых ВПР, определяющих наличие дополнительных органов, начинаются с приставки «**поли**» (от греч. *polys* – много, например: полигирия, полидактилия, полиспления или дополнительная селезенка и др).

**Стеноз** – сужение канала или отверстия (стеноз устья аорты, стеноз легочной артерии, стеноз почечных канальцев и др.).

**Эктопия** – смещение органа, то есть расположение его в необычном месте (например: расположение почки в тазовой области, сердца – вне грудной клетки).

#### **4.2. Классификации МАР и понятие генетические маркеры.**

Включает 3 стандартные группы:

**Альтернативная признаки** – это те МАР, которые или есть, или их нет (папилломы, насечки, дефекты скальпа и др.);

**Измерительная группа** – МАР, определяемые абсолютным или относительным количественным значением (удлинение, укорочение, изменение кривизны поверхности и др.). При этом учитываются те МАР, у которых отклонение от среднеарифметического значения больше или меньше чем на 2 сигмы.

**Описательная группа** – это МАР, для которых трудно применить количественные методы изучения, например изменение формы мягких тканей, цвет волос, кожи и др. В этом случае используют балльную оценку: 1 балл - слабо выраженная МАР, 2 балла - четко определяемая МАР, 3 балла - резко выраженная МАР с крайними значениями.

По другой классификации, специалисты дисморфологи, в основном зарубежные, выделяют 4 типа клинически значимых врожденных аномалий развития:

**порок развития** – морфодефект органа или большого участка, возникший по эндогенным причинам из изначально аномального зачатка, и его развитие по нормальному пути невозможно (хромосомные синдромы и генные мутации);

**дизрупция** – морфодефект органа или большого участка, возникший по экзогенным причинам и воздействовавший на изначально нормальный процесс развития. Дизрупцию очень трудно отделить от первичного порока, например аплазия лучевой кости при синдроме Холт-Орама это порок, а при талидомидном синдроме – это дизрупция.



**деформация** – аномальная форма, размер, положение частей тела (органов) возникшая в результате воздействия внешних (недизруптивных) механических сил (сдавливание уретры, деформация матки) или внутренних (гиподинамия плода приводит к развитию артрогрипоза – необычного положения конечностей или частей тела плода, их дальнейшее замедленное развитие с уменьшением размеров, сгибания суставов, вплоть до искривления позвоночника по типу кифосколиоза. Пример ранней постнатальной деформации – асимметрия черепа у детей с врожденной мышечной гипотонией, долгое время лежащих на одной стороне головы)

**дисплазия** – аномалия тканевой структуры (например эктодермы – синдром Марфана, несовершенный остеогенез).

В качестве **маркеров** некоторых наследственных заболеваний и синдромов используются комплексы из 4-5 и более и MAP, в них учитывается:

**количество MAP.** Например, полидактилия, гипертелоризм глаз и сосков, дополнительные соски – эти MAP предполагают и наличие пороков мочевыделительной системы.

С тетрадой Фалло часто сочетаются: антимонголоидный разрез глаз, эпикант, плоская переносица, высокое небо, дистрофия зубов, неправильный прикус, борозда на языке, диспластичность ушных раковин, изменение форм черепа, клинодактилия и разная длина мизинцев рук, плоскостопие.

Для расщелины губы и неба характерны – аномалии фронтальных зубов верхней челюсти, атипичная форма боковых резцов и клыков, высокое готическое небо и короткое мягкое небо, костные изменения небного сегмента, субмукозная расщелина (раздвоение) язычка, прямой или перекрестный прикус, асимметрия носовой перегородки, рубец на верхней губе и альвеолярном отростке, несимметричное снижение крыльев носа.

**сочетание МАР.** Например, при синдроме Варденбурга сочетаются телекант, гиперхромия радужки, сросшиеся брови, белая прядь волос над лбом, а при синдроме Дауна – монголоидный разрез глаз, эпикант, поперечная складка ладони, брахи- и клинодактилия, сандалевидная щель, географический язык.

**качество МАР,** то есть наличие признаков, которые среди здоровых пациентов не встречаются: крыловидные складки шеи (синдромы Шерешевского-Тернера и Нунан), постаксиальная полидактилия (синдром Барде-Бидля), гипоплазия или аплазия грудного соска на одной стороне (синдром Поланда), вертикальные насечки на мочке уха (синдром Беквита-Видемана). Эта группа имеет наибольшее диагностическое значение.

Кроме того, некоторые МАР могут изменяться вплоть до исчезновения по мере роста и развития ребенка: капиллярные гемангиомы шеи и поясничной области, седловидная форма носа, умеренная кожная синдактилия 2 и 3-го пальцев ног, высота неба.

Так же следует отметить, что выраженность некоторых МАР зависит от национальной принадлежности пациентов. Например, эпикант встречается у 60-65% мужчин, проживающих в различных странах Азии, у 57% Поволжских татар и у 25% казахов, но очень редко встречается в Австралии, Индии и Индонезии, и практически не встречается у русских. Для лиц монголоидной расы характерна узкая глазная щель, низкая переносица и близко посаженные глаза. Аналогичные признаки, но уже в сочетании с круглой уплощенной формой лица и широко расположенными глазами, низким ростом и куполообразным строением грудной клетки – характерны для коренных аборигенов Севера.

#### **4.3. Классификации врожденных пороков развития.**

ВПР исчисляются тысячами и различаются по локализации, распространённости, последовательности возникновения в организме, по времени и объекту воздействия тератогенного фактора, по этиологическим признакам. Все это затрудняет классификацию. Наиболее распространены классификации, которые основываются на этиологическом принципе и локализации.

### Классификация ВПР по этиологическим факторам

<b>Наследственные</b>	<b>Экзогенные</b>	<b>Мультифакториальные</b>
(40%), пороки развития, возникшие в результате мутаций, стойких изменений в зиготе или половых клетках. Делятся на генные и хромосомные.	(10%), обусловлены неблагоприятным воздействием факторов внешней среды (ФВС), повреждение эмбриона тератогенными факторами.	(50%), это многофакторные пороки, произошедшие от совместного воздействия генетических и экзогенных факторов.

### Классификация ВПР, в зависимости от объекта и времени воздействия вредных факторов

<b>Гаметопатии</b>	<b>Бластопатии</b>	<b>Эмбриопатии</b>	<b>Фетопатии</b>
воздействия на половые клетки (гаметы), с нарушениями наследственных структур.	(или бластозы), поражение зародыша в первые 15 суток после оплодотворения.	(эмбриозы), повреждения эмбриона от 16-го дня до 8 недели (44 суток после оплодотв.).	повреждение плода в период от 9 недели до окончания родов.

### Классификация ВПР в зависимости от последовательности возникновения в организме

<b>ПЕРВИЧНЫЕ ПОРОКИ</b>			<b>ВТОРИЧНЫЕ ПОРОКИ</b>
Обусловлены воздействием тератогенного фактора. По распространенности их в организме подразделяются:			Являются осложнением первичных, или являются «пороками пороков»
<b>Изолированные</b>	<b>Системные</b>	<b>Множественные</b>	
(одиочные, локальные) пороки, локализованные в одном органе	пороки в пределах одной системы органов	пороки, локализованные в органах двух и более систем	

### **Классификация ВПР по анатомо-физиологическому признаку**

Данная классификация рекомендована ВОЗ и наиболее удобна.

<b>ВПР органов и систем</b>	<b>Множественные ВПР</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Пороки ЦНС</li> <li>2. Пороки органов чувств.</li> <li>3. Пороки лица и шеи.</li> <li>4. Пороки сердечно-сосудистой системы.</li> <li>5. Пороки дыхательной системы.</li> <li>6. Пороки органов пищеварения.</li> <li>7. Пороки костно-мышечной системы.</li> <li>8. Пороки мочевыделительной системы.</li> <li>9. Пороки развития половых органов.</li> <li>10. Пороки кожи и ее придатков.</li> <li>11. Прочие пороки (эндокринных желез, следа, сращивание двойни и др.).</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Хромосомные синдромы.</li> <li>2. Генные синдромы.</li> <li>3. Синдромы, обусловленные экзогенными факторами.</li> <li>4. Синдромы неустановленной этиологии.</li> <li>5. Неуточненные множественные пороки.</li> </ol>

### **I. Врожденные пороки развития ЦНС и органов чувств.**

Эти ВПР по частоте занимают первое место среди других ПР и встречаются в 30% случаев среди всех ВПР. Наиболее частые причины этих пороков – экзогенные факторы (вирус краснухи, ВИЧ, вирусы герпеса, вирус цитомегалии, вирус Коксаки, алкоголь, лучевая энергия, гипоксия) и эндогенные факторы (генные мутации).

ВПР ЦНС головного мозга характеризуется чрезвычайным полиморфизмом неврологических симптомов, характер которых зависит от локализации и степени поражения ЦНС. Клиническая картина чаще представлена парезами, параличами, мозжечковыми нарушениями, судорогами, а также олигофренией разной степени.

*К основным наиболее тяжелым видам ВПР ЦНС относят:*

1. **анэнцефалия** – отсутствие большого мозга и мягких тканей, костей свода черепа (отсутствие передних, средних и задних отделов, продолговатый и спинной мозг при этом сохранены);
2. **микроцефалия** – уменьшение массы и размеров головного мозга (более чем на 5 см);
3. **макроцефалия** (мегацефалия) – увеличение массы и размеров головного мозга, которое сопровождается нарушением расположения извилин, очагами гетеротопии в белом веществе. Может быть частичной, когда увеличивается одно из больших полушарий. Часто сопровождается олигофренией;
4. **микрогирия и полигирия** – увеличение числа мозговых извилин при уменьшении их величины (большое число мелких и аномально расположенных извилин больших полушарий);
5. **пахигирия** – утолщение и уплотнение основных извилин мозга;
6. **врожденная гидроцефалия** (врожденная водянка головного мозга) – чрезмерное накопление в вентрикулярном или подпаутинном пространстве спинномозговой жидкости, которое сопровождается атрофией мозгового вещества. Основными признаками является увеличение размеров головы, расхождение и истончение костей свода чере-

па, выбухание родничков и резкое несоответствие между размерами лицевого и мозгового черепа;

7. **грыжи головного и спинного мозга** – выпячивание вещества мозга и его оболочек через дефекты костей черепа, их швов и позвоночного канала;
8. **амиелия** – полное отсутствие спинного мозга;
9. **аплазия, гипоплазия мозжечка**;
10. **кистозное расщепление позвоночника**.

Прогноз чаще неблагоприятный. Хирургическая коррекция эффективна в некоторых случаях мозговых и спинно-мозговых грыж. Причинами смерти часто становится присоединение инфекций, например, при грыжах – это гнойная инфекция с развитием гнойного менингита и менингоэнцефалита.

## **II. Врожденные пороки развития органов чувств.**

### *ВПР и аномалии глаз*

Нередко встречаются люди, у которых один глаз от рождения видит хуже другого или не видит вовсе вследствие недоразвития той или иной его части (хрусталика, радужки, зрительного нерва, ресничного тела). Причиной косоглазия может служить, например, отсутствие какой-либо глазной мышцы. Возможны и такие ПР глаз, как:

1. **анофтальмия** – отсутствие глазных яблок;
2. **циклопия** – единый или удвоенный глаз в одной орбите (то есть наличие одного или двух глазных яблок, расположенных в одной глазнице с одновременным ПР носа и обонятельной доли головного мозга);
3. **колобома** – очаговое отсутствие (щелевидный дефект) той или иной оболочки глаза;
4. **микрофтальмия** и **мегалофтальмия** – уменьшение или увеличение размеров глазного яблока;

5. **миопия** – удлинение глазного яблока, в результате чего изображение падает впереди сетчатки (близорукость);
6. **гиперметропия** – укорочение глазного яблока (дальнозоркость).

#### *ВПР органа слуха*

1. **ПР ушных раковин** (малая и большая величина ушной раковины, добавочные ушные раковины, отсутствие ушных раковин)
2. **ПР слуховых каналов** (заращение наружного слухового прохода в области наружного уха (над ним или позади него); околоушные папилломы, предушные фистулы, свищи (жаберные отверстия)).

#### *ВПР органов осязания*

Кожа развивается из эктодермы (эпидермис и производные кожи – волосы, ногти, железы). Собственно кожа (дерма) развивается из мезенхимы. ВПР кожи и ее придатков наблюдаются часто и могут быть как изолированными, так и сочетаться с поражениями других органов.

### **III. Врожденные пороки развития лица и шеи**

Формирование лица начинается на ранних стадиях эмбриогенеза, 2-3 недели, и происходит в результате взаимодействия многих структур: жаберных дуг, нейрокраниальной части головы, передней части вторичной кишки.

Нарушения развития лица, ушной раковины и шеи весьма разнообразны как по этиологии, так и по частоте и степени тяжести. Одни из них сопровождаются лишь косметическими дефектами (например, двойная губа) или вовсе остаются незамеченными (эпикант), другие ведут к тяжелым функциональным расстройствам уже в неонатальном периоде, обуславливая высокую летальность детей. Эти ПР очень часто сочетаются с нарушениями развития органов других систем, от тяжести которых во многом зависит жизненный прогноз.

Большинство ВПР лица представлено расщелинами, которые образуются в результате нарушения срастания эмбриональных структур или

остановки их развития. В связи с этим расщелины локализируются в определенных местах.

*Наиболее распространенные следующие ВПР лица:*

1. **расщелины верхней губы** («заячья губа») – незаращение, щель в мягких тканях губы;
2. **расщелины неба** («волчья пасть») бывает полной (в мягком и твердом небе), частичной (только в мягком или только в твердом небе), срединной, одно- и двусторонней, сквозной или подслизистой;
3. **сквозная расщелина** верхней губы и неба – щель губы, неба и альвеолярного отростка;
4. **двойная губа** – складка слизистой оболочки, которая располагается параллельно красной кайме верхней губы;
5. **косая расщелина лица** – это боковая расщелина лица, чаще одно-сторонняя, которая может быть либо носоглазной, либо ротоглазной формы;
6. **макростомия** (большой рот) и **микростомия** (малый рот) – это чрезмерно увеличенная или уменьшенная ротовая щель.
7. **свищи нижней губы** представляют собой протоки добавочных слизистых желез;
8. **уздечка верхней губы** – низкое прикрепление уздечки верхней губы, достигающей основания центральных резцов;
9. **двойной рот** – этот порок проявляется добавочной ротовой щелью и встречается довольно редко;
10. **добавочный нос** – или хоботок, представляет собой вырост в виде трубки, располагающейся у корня носа;
11. **врожденное отсутствие половины носа** – это аплазия крыла и боковой поверхности носа в пределах хрящевой части, при этом сохранившаяся часть носа гипоплазирована;
12. **колобома крыльев носа** – поперечная, неглубокая одно- или двусторонняя щель свободного края крыла носа;



13. **искривление** носовой перегородки;
14. **гипотелоризм** и **гипертелоризм** – это уменьшенное или увеличенное расстояние между внутренними краями глазниц;
15. **прогнатия верхняя** – чрезмерное выступление верхней челюсти с сильным наклоном вперед передних зубов;
16. **прогнатия нижняя** характеризуется массивным подбородком, чрезмерным развитием нижней челюсти;
17. **микрогнатия** – недоразвитие верхней или нижней челюсти;
18. **агнатия** – аплазия нижней челюсти;
19. **аглоссия, микроглоссия или макроглоссия** — это отсутствие, чрезмерное уменьшение или чрезмерное увеличение языка;
20. **добавочный язык** — наличие у корня языка добавочного слизисто-мышечного выступа;
21. **уздечка языка** – прикрепление уздечки в области кончика языка или ее укорочение, приводящее к ограничению подвижности языка, что затрудняет сосательные движения у грудных детей;
22. **пороки зубов** делятся на группы: 1 - аномалии числа, 2 - размеров и формы, 3 - нарушения структуры зубов, 4 - аномалии положения, нарушения сроков прорезывания и роста.

Нарушения развития лица могут формировать ряд аномаладов, входящих во многие синдромы множественных пороков нехромосомной этиологии и практически во все хромосомные болезни, которые обусловлены изменениями в системе аутосом.

**Аномалад** – как уже говорилось, это комплекс пороков, вызванный одной ошибкой морфогенеза (одним первичным пороком).

Аномалад 1-й жаберной дуги характеризуется такими постоянными признаками: одностороннее недоразвитие лицевых тканей (нижняя и верхняя челюсти, скуловая кость, кривой прикус), недоразвитие мягких

тканей лица (жевательные мышцы, большие слюнные железы), макростомия.

У аномалада 1-й и 2-й жаберных дуг основные признаки те же, что и при аномаладе 1-й жаберной дуги, то есть односторонняя гипоплазия мягких тканей и костей, формирующихся из 1-й жаберной дуги. Однако в таких случаях ушная раковина и наружный слуховой проход практически отсутствуют.

Наиболее распространенные ВПР шеи – это врожденная мышечная кривошея и короткая шея (см. далее).

#### **IV. Врожденные пороки развития сердечно-сосудистой системы**

По частоте ВПР ССС занимают второе место после ВПР ЦНС. ПР сердца и крупных сосудов встречаются в 6-10 случаях на 1000 новорожденных. Причины этих ПР разнообразны и не связаны с влиянием каких-либо определенных экзогенных факторов, а зависят от генных мутаций и хромосомных aberrаций. Развитие порока связано с воздействием повреждающего агента на эмбрион от 3-й до 11-й недели внутриутробного развития. Наиболее важными, но непостоянными признаками являются цианоз, одышка и шумы при аускультации сердца, которые проявляются сразу после рождения или в течение жизни.

*Варианты пороков ССС:*

1. **макрокардия и микрокардия** – сердце резко увеличено или уменьшено; **акардия** – отсутствие сердца, встречается редко;
2. **эктопия сердца** – расположение вне грудной клетки. Встречается правостороннее положение сердца в грудной полости (**декстрофия**), что сопровождается наличием правосторонней аорты.
3. **транспозиции сосудов** – характеризуются отхождением аорты от правого желудочка, а легочной артерии – от левого желудочка. Возможны и другие варианты неправильного расположения сосудов.

4. **нарушение деления полостей сердца** – наиболее распространены дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок. Это достаточно частые дефекты, при которых дети, как правило, жизнеспособны, но часто требуется оперативное вмешательство.
5. **нарушение деления артериального ствола** – двойная дуга аорты; сужение перешейка аорты (**коарктация**) вплоть до его атрезии; полная транспозиция легочной артерии и аорты; стеноз и атрезия легочной артерии или аорты; незаращение артериального (баталлова) протока.
6. **комбинированные ВПР** – сочетание нескольких пороков, основными общими признаками которых являются: ток крови справа налево; снижение кровотока в малом круге кровообращения; гипоксия.

*К комбинированным ВПР ССС относятся:*

- **триада Фалло** – характеризуется сочетанием трех признаков, а именно: дефекта межпредсердной перегородки, клапанного стеноза легочной артерии и гипертрофии правого желудочка;
- **тетрада Фалло** – это сочетание стеноза легочного ствола, высокого дефекта межжелудочковой перегородки, правосмещенного устья аорты, «сидящего» над дефектом, и, как следствие всего этого, гипертрофии правого желудочка;
- **пентада Фалло** – это сочетание тетрады Фалло с межпредсердным дефектом.

## **V. Врожденные пороки развития органов дыхания**

Чаще ВПР органов дыхания вторичны, обусловлены уменьшением объема грудной клетки при ложных диафрагмальных грыжах.

*К ним относятся такие ПР, как:*

1. **аплазия и гиперплазия бронхов и легких;**

2. **врожденные кисты бронхов и легких** (округлые полости разных размеров, ограниченные от окружающих тканей легких примитивно построенной стенкой бронха);
3. **врожденная эмфизема** (увеличение объема доли, реже сегмента, вследствие повышения давления в респираторном отделе легочной ткани);
4. **врожденные пороки легких**;
5. **врожденные диафрагмальные грыжи** (перемещение органов брюшной полости в грудную, могут быть истинными и ложными).

## **VI. Врожденные пороки развития органов пищеварения**

Эти ВПР составляют примерно 20 % всех ПР. Наиболее частой причиной является диабетическая эмбриопатия.

### *Основные ВПР пищеварительного тракта:*

1. **атрезии и стенозы пищеварительного тракта** – чаще наблюдаются в пищеводе, двенадцатиперстной кишке, проксимальном отделе тощей кишки, дистальном отделе подвздошной кишки, в области прямой кишки и анального отверстия. Атрезии и стенозы могут быть как одиночными, так и множественными и проявляться в разных вариантах.
2. **удвоение отдельных участков кишечника** – чаще слизистой оболочки (при этом мышечная оболочка бывает общей). Это может вызвать такие осложнения, как кровотечения, воспаления, некрозы.
3. **пороки пищеварительного тракта, связанные с сохранением некоторых эмбриональных структур** – относятся грыжа пупка, кисты и свищи.

**Грыжа пупка** – дефект передней брюшной стенки в области пупка с выпячиванием полупрозрачного грыжевого мешка, образованного пуповиной и амнионом, которые содержат петли тонкой кишки. Это один

из самых частых ПР брюшной стенки. Клиническая картина зависит от размеров пупочного кольца. При небольших его размерах постоянных внешних проявлений пупочной грыжи может не быть. Лишь при беспокойстве ребенка появляется выпячивание в области пупка. При значительных размерах пупочного кольца постоянно видна припухлость в области пупка, которая увеличивается при натуживании. Содержимым пупочной грыжи являются петли кишечника, свободно вправляющиеся в брюшную полость.

*Основные ВПР желудка, печени и желчных путей относятся:*

1. **гипертрофический пилоростеноз** – самый частый ПР желудка, проявляется гипертрофией пилорического отдела желудка с сужением его просвета. Клинически этот ПР проявляется упорной рвотой вплоть до развития комы от потери жидкости.
2. **атрезия и стеноз внепеченочных желчных протоков** в одном или во всех трех протоках;
3. **агенезия и гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков** – снижение числа или полное отсутствие желчных протоков чаще вследствие вируса гепатита. В этих случаях ребенок может дожить до 5 - 7 мес.;
4. **врожденная гиперплазия внутрипеченочных желчных протоков** – проявляется причудливым избыточным разрастанием желчных протоков с преобладанием соединительной ткани;
5. **поликистоз печени** – это множественные кисты разных размеров.

## **VII. Врожденные пороки развития костно-мышечной системы и опорно-двигательного аппарата**

ВП скелета и мышечной системы встречаются довольно часто. Врожденные пороки развития ВПР ОДА можно подразделить на:

А) заболевания костей – в свою очередь, делятся на системные и изолированные пороки скелета.

Б) заболевания мышечной системы.

*К системным порокам скелета относятся:*

1. **остеохондродисплазии** – группа ВПР, характеризующаяся мнительным укорочением и утолщением конечностей. Например, ахондроплазия — укорочение и утолщение костей конечностей с нарушением развития лицевых костей;
2. **несовершенный остеогенез** (несовершенное костеобразование) – гетерогенное заболевание, которое характеризуется патологической и врожденной ломкостью костей в сочетании с другими аномалиями (врожденные переломы с искривлением конечностей и ребер, свод черепа построен только из соединительной ткани, наблюдается гидроцефалия);
3. **врожденная мраморная болезнь** – выраженный остеосклероз с одновременным нарушением развития кроветворной ткани наследственного характера.

*К изолированным порокам скелета относятся:*

ВПР и аномалии развития позвоночника и плоских костей:

1. **кифоз** – искривление позвоночника выпуклостью кзади, может быть тотальным или локальным;
2. **гиперлордоз** – искривление позвоночника выпуклостью кпереди; плоская спина – уплощение физиологических изгибов позвоночника;
3. **сколиоз** – боковое искривление позвоночника (часто с торсией);
4. увеличение числа позвонков;

Аномалии лопатки, ребер, ключицы, грудины, грудной клетки, костей таза, например:

1. крыловидная лопатка;

2. воронкообразная грудь;
3. плоская грудная клетка;
4. килевидная грудная клетка;
5. инфантильный таз;
6. глубокая вертлужная впадина;

*К ВПР верхних и нижних конечностей относятся такие, как:*

1. врожденный вывих бедра;
2. дисплазия всех компонентов тазобедренных суставов;
3. косолапость;
4. пяточная стопа;
5. конская стопа;
6. артрогриппоз;

*Редуccionные пороки – это ПР, в основе которых находится остановка формирования частей скелета, например:*

1. полное отсутствие конечностей;
2. коротколапость;
3. сращение нижних конечностей и др.;

*К аномалиям и порокам развития мышц относятся:*

1. дополнительные мышцы или их сухожилия;
2. аплазия полная или частичная;
3. оссифицирующий миозит, то есть замещение мышц и сухожилий костной тканью.

*К изолированным порокам мышечной системы относятся*

1. **врожденная мышечная кривошея** – укорочение грудино-ключично-сосцевидной мышцы вследствие очагового фиброза, в результате чего голова ребенка наклонена в пораженную сторону. Причина замещения участка мышцы соединительной тканью неизвестна.
2. **врожденные диафрагмальные истинные и ложные грыжи.**

*К системным порокам мышечной системы можно отнести*

3. **болезнь Оппенгейма** – гипоплазия поперечнополосатых мышц, что приводит к гипоплазии дыхательных мышц, а, следовательно, к пневмонии.

## **VIII. Врожденные пороки развития мочевыделительной системы**

*К ВПР почек относятся:*

1. **агенезия** – отсутствие одной или обеих почек;
2. **гипоплазия** – уменьшение массы и объема почки или обеих почек;
3. **дисплазия** – гипоплазия с одновременным наличием в почках эмбриональных тканей;
4. **крупнокистозные** почки – это двустороннее значительное увеличение почек с образованием в их корковом слое большого числа крупных кист с прозрачным содержанием;
5. **мелкокистозные** почки – это двустороннее значительное увеличение почек с образованием мелких кист в корковом и мозговом слоях почек («крупнопористая губка»);
6. **сращения** почек;
7. **дистопия** почек наблюдается тогда, когда почка не поднимается на свое обычное место.

*Среди ВПР мочевыводящих путей можно выделить:*

1. **удвоение лоханок и мочеточников**,
2. агенезию, атрезию или стеноз мочеточников, эктопию их устьев.
3. атрезия или стеноз уретры.

Все эти ПР ведут к нарушению оттока мочи и без хирургической коррекции могут привести к почечной недостаточности, образованию камней, гидронефрозу, пиелонефриту.

## **IX. Врожденные пороки развития половых органов**



## *ВПР половых органов*

Чаще связаны с заболеваниями эндокринных желез (надпочечники, гипофиз) матери и плода.

1. **крипторхизм** – это аномалии расположения яичек, при которых оба яичка или одно не опускаются в мошонку, а задерживаются в брюшной полости или в паховом канале;
2. **гипоплазия или атрезия яичка**;
3. атрезия шейки матки и влагалища или яичника (реже обеих);
4. удвоение матки и влагалища;
5. гермафродитизм – одновременное наличие признаков обоего пола у одного лица.

## **Х. Врожденные пороки развития кожи и ее придатков**

можно подразделить на несколько подгрупп:

### *Нарушения роста волос:*

1. **атрихоз** – полное отсутствие волос;
2. **гипертрихоз** – избыток волос;
3. **аномалии строения волос** – истончение, перекручивание вокруг продольной оси, вздутие волос.

### *Нарушение пигментации:*

4. **альбинизм** – отсутствие или значительное снижение содержания меланина в коже, волосах и радужной оболочке глаза (кожа и волосы белого цвета, радужная оболочка розовато-красная);
5. **меланизм** — умеренная гиперпигментация, которая усиливается с возрастом (чаще проявляется на лице, местах сдавления, натяжения – локти, колени и др.).

### *Нарушение кератинизации:*

6. **ихтиозы** – группа поражений кожи, различная по клинике и прогнозу. Например, генерализованное поражение кожного покрова, при кото-

ром кожа покрывается толстым роговым панцирем белого цвета с глубокими красными трещинами;

7. **пахионихия** – поражение ногтевых пластин: ногти становятся плотными, мутными;
8. **кератодермия** – эритематозные очаги шелушения кожи;
9. **гиперкератоз** – пузыри и крупнопластинчатое отслоение эпидермиса на участках гиперимированной кожи.

*Диспластические заболевания: группа с сочетанными патологиями:*

10. **гипотрихоз** – отсутствием потоотделения;
11. **истончением кожи**;
12. **нарушение роста** эпидермиса и придатков кожи. Все это часто сопровождается отсутствием зубов, и др.

*Аномалии соединительной ткани:*

13. **гиперэластичная кожа** – повышение эластичности, подвижности, ранимости кожи;
14. **вялая кожа** – свисание дряблой кожи в виде крупных складок.

*Опухолевидные образования кожи:*

15. **невус** (родинка или гладкий неvus) – ограниченный дефект развития кожи и пограничной с ней слизистой оболочки. Это плоские, слегка возвышающиеся над кожей пигментные пятна;
16. **бородавчатый неvus** – возвышающееся над кожей пигментированное образование с шероховатой сосочковой поверхностью с грубыми темными волосами;
17. **папиллома кожи** – это доброкачественное разрастание эпидермиса, чаще в местах срастания эмбриональных структур.

*Другие пороки кожи:*

18. **кисты** – внутрикожные и подкожные опухоли круглой или овальной формы разной консистенции (они могут быть заполнены кератином, кожным салом);
19. **полимастия** – избыточное количество молочных желез.

## 5. СОСТАВЛЕНИЕ И АНАЛИЗ РОДОСЛОВНЫХ

### 5.1. Понятие о генеалогическом методе.

*Генеалогический метод*, или метод анализа родословных, является наиболее фундаментальным и универсальным методом изучения наследственности и изменчивости человека. Он заключается в изучении какого-либо нормального или чаще патологического признака в поколениях людей, которые находятся друг с другом в родственных отношениях. Сутью генеалогического метода является составление и анализ родословных. В медицине этот метод часто называют клинико-генеалогическим методом, поскольку исследованию подвергаются разнообразные болезни или патологические признаки.

Генеалогический анализ родословной позволяет решить многие теоретические и прикладные задачи, одними из которых являются:

- определить: наследуется ли вообще изучаемый признак;
- доминантным или рецессивным является изучаемый признак;
- в аутосоме, X-хромосоме или Y-хромосоме находится изучаемый ген;
- определить генотип того или иного члена родословной;
- составить прогноз и оценить вероятность рождения у того или иного члена родословной ребенка с тем или иным альтернативным проявлением признака;

Технически генеалогический метод включает в себя два последовательных этапа:

- сбор сведений о членах родословной и составление словесного описания родословной; словесное описание родословной с указанием родства и наличием или отсутствием изучаемого признака называется легендой;

- составление графического изображения родословной, ее анализ и составление прогноза.

Составление родословной начинается с **пробанда** – лица, обратившегося к специалисту-генетику. При составлении родословной используются специальные символы (рис. 1.).

	<p>Рис. 1. Символы, используемые при составлении графических изображений родословных.</p>
<p>1 – особь мужского пола не имеющая изучаемого признака; 2 – особь женского пола не имеющая изучаемого признака; 3 – пол неизвестен; 4 – брак мужчины и женщины; 5 – близкородственный брак; 6 – дети одной родительской пары (сибсы); 7 – монозиготные близнецы женского или мужского пола; 8 – особь мужского пола имеющая изучаемый признак; 9 – dizиготные близнецы одного или разного пола; 10 – выкидыш; 11 – аборт; 12 – мертворожденные; 13 – бездетный брак; 14 – гетерозиготная носительница рецессивного аллеля X-хромосомы (гетерозиготность устанавливается при анализе); 15 – рано умершие; 16 – пробанд; 17 – особь женского пола имеющая изучаемый признак.</p>	

На графическом изображении все члены родословной связаны друг с другом горизонтальными или вертикальными линиями, отражающими

родственные или брачные отношения (муж - жена, родители - дети). Все индивиды одного поколения располагаются строго в один ряд. Поколения обозначаются римскими цифрами сверху вниз; обычно цифры ставятся слева от родословной. Арабскими цифрами нумеруются все индивиды одного поколения слева направо, последовательно в каждом ряду поколений. Братья и сестры располагаются в родословной в порядке рождения (рис. 2.).

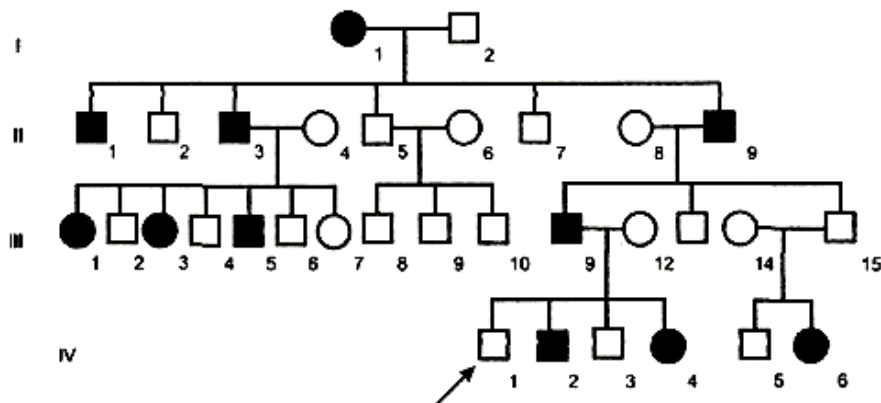


Рис. 2. Графическое изображение родословной, включающей в себя представителей 4-х поколений.

Графическое изображение родословных существенно облегчает последующий анализ: определение типа наследования, генотипа пробанда и вероятности рождения у пробанда ребенка с тем иным альтернативным значением признака.

## **5.2. Основные типы наследования и характерные для них родословные.**

Зная теоретические основы закономерностей наследования, можно относительно легко определить тип наследования изучаемого признака и генотипы многих членов родословной в простых типичных случаях.

У людей известны следующие **основные типы наследования**:

- 1) аутосомно-доминантное наследование;
- 2) аутосомно-рецессивное наследование;

- 3) доминантное сцепленное с X-хромосомой наследование;
- 4) рецессивное сцепленное с X-хромосомой наследование;
- 5) сцепленное с Y-хромосомой, или голандрическое, наследование;
- 6) частично сцепленное с полом наследование: аллели изучаемого гена находятся в гомологичных друг другу участках X-хромосомы и Y-хромосомы;
- 7) цитоплазматическое наследование: изучаемые гены находятся в ДНК митохондрий;
- 8) аутосомное наследование, зависимое от пола: аутосомные гены по-разному проявляются в фенотипе у женщин и мужчин;
- 9) аутосомное наследование, ограниченное полом: изучаемый признак формируется только у особей одного пола.

На рис. 3 представлены графические изображения нескольких родословных с разными типами ядерного наследования.

<p>А</p>	<p>А – аутосомно-рецессивный тип наследования; генотип пробанда – <math>aa</math>;</p>
<p>Б</p>	<p>Б – доминантный, сцепленный с X-хромосомой тип наследования, генотип пробанда <math>X^A Y</math>;</p>
<p>В</p>	<p>В – Аутосомно-доминантный тип наследования; генотип пробанда – <math>Aa</math></p>
<p>Г</p>	<p>Г – сцепленный с X-хромосомой или голандрический тип наследования; генотип пробанда <math>X Y^A</math> (или <math>X Y^a</math>);</p>

	<p>Д – рецессивный, сцепленный с Х-хромосомой тип наследования; генотип пробанда <math>X^aY</math>.</p>
<p>Рис. 3. Графическое изображение родословных при разных типах ядерного наследования изучаемого признака.</p>	

Специалисты, составляя и анализируя родословные, всегда учитывают следующий факт. Если в родословной один и тот же признак (или болезнь) встречается несколько раз, то можно думать о **наследственной природе** изучаемого признака (или болезни). Но прежде всего, необходимо исключить возможность фенкопии. Так, например, частая встречаемость признака может быть связана со следующими причинами:

- один и тот же патогенный фактор мог действовать на женщину во время всех ее беременностей;
- одни и те же профессиональные вредности или факторы внешней среды могли действовать на многих членов семьи и привести к развитию у них одной и той же болезни.

### **5.3. Критерии основных типов ядерного наследования.**

Для успешного определения типа наследования в конкретной родословной, необходимо знать характерные особенности, которыми обладает родословная каждого из основных типов наследования. Эти особенности обусловлены расположением генов в хромосомах и особенностями взаимодействия между их аллелями.

Существуют следующие **критерии** основных типов ядерного наследования.

#### **А) Аутосомно-рецессивное наследование:**

- 1) признак встречается относительно редко, не в каждом поколении;
- 2) если признак имеется у обоих родителей, то этот признак имеют все их дети;
- 3) признак встречается и у детей, родители которых не имеют изучаемого признака;
- 4) мужчины и женщины с изучаемым признаком встречаются с приблизительно одинаковой частотой.

**Б) Аутомно-доминантное наследование:**

- 1) признак встречается часто, в каждом поколении;
- 2) признак встречается у детей, у которых хотя бы один из родителей имеет изучаемый признак;
- 3) мужчины и женщины с изучаемым признаком встречаются с приблизительно одинаковой частотой.

**В) Сцепленное с Y-хромосомой (голландрическое) наследование:**

- 1) признак встречается часто, в каждом поколении;
- 2) признак встречается только у мужчин;
- 3) признак передается по мужской линии: от отца к сыну и т.д.

**Г) Рецессивное сцепленное с X-хромосомой наследование:**

- 1) признак встречается относительно редко, не в каждом поколении;
- 2) признак встречается преимущественно у мужчин, причем у их отцов признак обычно отсутствует, но имеется у дедов (прадедов) по материнской линии;
- 3) у женщин признак встречается только тогда, когда он имеется и у их отца.

**Д) Доминантное сцепленное с X-хромосомой наследование:**

- 1) признак встречается часто, в каждом поколении;
- 2) признак встречается у детей, у которых хотя бы один из родителей имеет изучаемый признак;
- 3) признак встречается и у мужчин, и у женщин, но женщин с таким признаком приблизительно в два раза больше, чем мужчин;



4) если изучаемый признак имеет мужчина, то все его дочери будут иметь этот признак, а у всех его сыновей этот признак будет отсутствовать.

В конкретной семье соотношение индивидуумов с изучаемым признаком и без признака может значительно отличаться от теоретически ожидаемых соотношений, характерных для определенного типа наследования. Это объясняется главным образом случайным характером распределения хромосом в процессе гаметогенеза. Тем не менее, характер родословной, особенности передачи признака (заболевания) из поколения в поколение, соответствие родословной критериям наследования того или иного типа позволяют сделать определенный вывод о типе наследования признака (патологии) в конкретной семье.

Установление типа наследования заболевания часто является решающим в постановке правильного диагноза и, следовательно, в выборе эффективного лечения, проведении адекватных профилактических мероприятий и даже оправданных медико-генетических рекомендаций.

#### ***5.4. Рекомендации по составлению родословной.***

При решении учебных или первичных клинико-диагностических задач, необходима следующая последовательность действий:

- 1) по словесному описанию составить графическое изображение родословной; составить запись-легенду о родственных лицах;
- 2) определить тип наследования изучаемого признака (или болезни);
- 3) определить генотип пробанда;
- 4) рассчитать вероятность рождения у пробанда ребенка с тем или иным альтернативным проявлением изучаемого признака.

*Алгоритм определения типа наследования признака.*

1) Определите, доминантным или рецессивным является изучаемый признак.

Если люди с изучаемым признаком встречаются в родословной редко, не в каждом поколении, и если признак встречается у человека, родители которого не имеют изучаемого признака, то можно думать, что изучаемый признак является **рецессивным**.

Если, наоборот, люди с изучаемым признаком встречаются в родословной часто, в каждом поколении, и если дети с таким признаком рождаются в тех семьях, где хотя бы один из родителей имеет данный признак, то можно думать, что изучаемый признак является **доминантным**.

2) Определите, в аутосоме или в половой хромосоме находится ген, обуславливающий формирование изучаемого признака.

Если особи разного пола, имеющие изучаемый признак, встречаются приблизительно с одинаковой частотой, например, одинаково часто или одинаково редко, то можно думать, что изучаемый признак является **аутосомным**, то есть обуславливающий его ген расположен в аутосоме.

Если особи разного пола, имеющие изучаемый признак, встречаются с разной частотой вплоть до отсутствия признака у представителей одного пола, то можно думать, что изучаемый признак **сцеплен с полом**: обуславливающий его ген расположен в половой хромосоме. Анализ передачи такого гена из поколения в поколение позволяет определить, в какой именно половой хромосоме – X или Y - расположен этот ген.

3) Если ген находится в половой хромосоме, то определите: в какой именно половой хромосоме – X или Y – находится ген, обуславливающий формирование изучаемого признака. При этом возможны следующие варианты:

- а) Если признак встречается только у особей мужского пола и передается только от отца сыну, то можно думать, что изучаемый ген находится в **Y-хромосоме**.
- б) Если в конкретной родословной рецессивный признак встречается только у особей мужского пола, у отцов которых данный признак отсутствует, но имеется у дедов или прадедов по материнской линии, то можно думать, что рецессивный аллель, обуславливающий развитие изучаемого признака, расположен в **X-хромосоме**.
- в) Если среди особей с доминантным признаком особи женского пола встречаются приблизительно в два раза чаще, чем особи мужского пола, и у мужчины с доминантным признаком все дочери тоже имеют этот признак, а у всех его сыновей этот признак отсутствует, то можно думать, что доминантный аллель, обуславливающий развитие изучаемого признака, расположен в **X-хромосоме**.
- 4) Установив тип наследования изучаемого признака, проверьте: обладает ли анализируемая родословная теми признаками, которые характерны для выбранного вами типа наследования. Затем убедитесь, что родословная не обладает комплексом признаков, характерных для других типов наследования.

Определив тип наследования изучаемого признака, можно легко выяснить генотип пробанда и сделать прогноз о его вероятном потомстве.

#### *Определение генотипа пробанда.*

При определении генотипа пробанда необходимо знать основные закономерности наследования генов и хромосом и помнить, что ребенок может иметь в своем генотипе только те гены, которые были у его родителей и которые он в ходе оплодотворения получил от них в составе половых клеток.

Определяя генотип пробанда, мы фактически решаем простейшую генетическую задачу на моногибридное скрещивание. Во избежание ошибки в определении генотипа пробанда рекомендуется определять не только генотип пробанда, но и генотипы всех членов его ближайшей родословной. Последовательность действий:

1. Рядом с графическим изображением родословной напишите название альтернативных признаков и обуславливающие их аллели, то есть изобразите видоизмененную таблицу “Признак - ген”.

2. Учитывая парность хромосом, парность аллелей изучаемого аутосомного гена и особенности расположения генов в половых хромосомах, запишите будущий генотип, используя **точки** для обозначения аллелей. Предварительная запись генотипа будет иметь следующий вид:

- для аутосомного наследования: \* \*;
- для сцепленного с X-хромосомой наследования:  $X^*X^*$  и  $X^*Y$ ;
- для сцепленного с Y-хромосомой наследования:  $XY$  и  $XY^*$ .

3. Тем членам родословной, которые **имеют** изучаемый признак, поставьте вместо точки соответствующее обозначение аллеля гена – строчную или заглавную букву:

- для аутосомного и сцепленного с X-хромосомой доминантного наследования: один аллель A;
- для аутосомно-рецессивного наследования: два аллеля a;
- для рецессивного сцепленного с X-хромосомой наследования:  $X^aX^a$  и  $X^aY$ ;
- для сцепленного с Y-хромосомой наследования можно использовать любое изображение буквы.

4. Соответствующее обозначение аллеля гена поставьте вместо точки тем членам родословной, у которых изучаемый признак **отсутствует**:

- для аутосомно-доминантного наследования: два аллеля a;

- для аутосомного и сцепленного с X-хромосомой рецессивного наследования: один аллель **A**;
- для доминантного сцепленного с X-хромосомой наследования:  $X^aX^a$  и  $X^aY$ ;
- для сцепленного с Y-хромосомой наследования следует использовать изображение буквы, отличное от используемого для обозначения генотипа особи с изучаемым признаком.

5. Определите аллели в тех генотипах, которые нельзя определить по личному фенотипу особи, но можно определить по генотипу ее родителей или детей. При этом необходимо учитывать, что в генотипе особи могут быть только те аллели, которые были в генотипе его родителей. Например, если при аутосомно-рецессивном типе наследования женщина не имеет изучаемого признака, но этот признак был у ее отца, то генотип этой женщины будет содержать рецессивный аллель **a** и будет иметь вид **Aa**. Аллель **A** мы нашли по фенотипу женщины, а аллель **a** – по генотипу ее отца. Укажите стрелкой направление передачи найденного аллеля от родителя к ребенку.

*Расчет вероятности рождения у пробанда ребенка с тем или иным альтернативным проявлением признака.*

Важнейшим этапом генеалогического метода является прогнозирование потомства пробанда. В простейших случаях оно заключается в вычислении вероятности рождения у пробанда ребенка с тем или иным альтернативным проявлением признака.

Вероятность рождения ребенка с тем или иным альтернативным признаком определяется как доля детей с этим признаком среди потомков, имеющих все фенотипы, которые только возможны у детей анализируемой родительской пары. Например, при таком ожидаемом расщеплении потомства по фенотипу, как 3 больные : 1 здоровые, вероятность рождения больного ребенка будет равна  $\frac{3}{4}$ , а вероятность рождения здорового ребенка –  $\frac{1}{4}$ .

Расчет вероятности рождения ребенка с тем или иным признаком рекомендуется производить в следующей последовательности:

1. Напишите генотипы родителей.
2. Напишите типы гамет, которые производят родители.
3. Напишите расщепление (соотношение) потомков  $F_1$  по генотипу и фенотипу.
4. Рассчитайте вероятность рождения ребенка с интересующим вас фенотипом (признаком).

## **ГЛАВА 6. МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ ПРАКТИЧЕСКИХ ЗАНЯТИЙ И ОРГАНИЗАЦИИ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТОВ**

Практическая работа №1. «Клетка – структурная и функциональная единица всего живого. Строение, биохимический состав, функции».

Практическая работа №2. «Деление клетки. Митоз и мейоз».

Практическая работа №3. «Хранители наследственной информации».

Практическая работа №4. «Классификация факторов окружающей среды и их воздействие на человека».

Практическая работа №5. «Классификация мутаций, их особенности и значение».

Практическая работа №6. «Алгоритмы решения Менделевских задач».

Практическая работа №7. «Нарушения внутриутробного онтогенеза».

Практическая работа №8. «Характеристика распространенных и редких форм моногенных болезней (МБ)».

Практическая работа №9. «Хромосомные болезни и их патогенез (ХБ)».

Практическая работа №10. «Классификация мультифакториальных болезней и аномалий развития (БАР и МАР)».

Практическая работа №11. «Классификация наследственных патологий слуха, зрения, речи».

При выполнении практических и самостоятельных работ рекомендуется использовать теоретические материалы, рисунки, схемы и таблицы основных учебников. Некоторые задания и вопросы этих учебников обязательны для выполнения, другие рекомендованы для самостоятельной работы. Для этого при выполнении практикума, в планах практических работ указаны номера и страницы этих заданий, рисунков и схем. Например: (Асанов А.Ю., с.15-18, рис.1.2.; Щипков В.П., с.44, вопр.:1.1; 1.6; 1.9).

### **6.1.Планы практических занятий.**

## **1. ЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ.**

### Вводная часть.

Схематично зарисовать особенности клеток, представителей всех царств природы:

Рисунок-схема клетки				
<i>вирусы</i>	<i>бактерии</i>	<i>грибы</i>	<i>растения</i>	<i>животные</i>
Отличительные особенности				

Указать особенности и местонахождение в них наследственной информации (в ядре, в цитоплазме, в ядрышке, в спирали ДНК вируса), а также в органоидах – митохондриях и пластидах. Выявить отличия нахождения ДНК у молодых и старых (утративших ядро) клеток.

(Щипков В.П., с.51-63, рис. 2.1-2.8.).

Выполнение практических, лабораторных работ.

**Практическая работа №1. «Клетка – структурная и функциональная единица всего живого. Строение, биохимический состав, функции».**

Практическая работа включает две темы:

«Строение и функции органоидов клетки». Используя таблицу «Строение клетки» рассмотреть органоиды и акцентировать внимание на особенностях в строении, связанных с основной функцией органоида. Заполнить таблицу.

Название органоида	Особенности строения	Основные функции	Рисунок

(Асанов А.Ю., с.15-18, рис.1.2.).

«Жизненный цикл клетки». Повторить и закрепить знания о стадиях жизненного цикла клеток - интерфаза, профаза, анафаза, метафаза, телофаза; время деления. Зарисовать последовательную схему, заполнить таблицу.

Особое внимание уделить процессу распределения хромосом в каждой фазе и последствиям возможных нарушений расхождения наследственного материала в зависимости от этапа деления клетки.

Фаза жизненного цикла	Особенности	Рисунок-схема

(Асанов А.Ю., с.31-32, рис.2.1.).

**Практическая работа №2. «Деление клетки. Митоз и мейоз».**

Составить схему «Способы размножения живых организмов».



Зарисовать схему распределения наследственного материала пользуясь таблицей: «Митоз» и «Мейоз». Указать место конъюгации, кроссинговера и редукции хромосом. Сделать вывод о сходствах и отличиях этих процессов.

Фаза деления	Митоз	Мейоз

(Асанов А.Ю., с.33-38, рис.2.2., 2.3.).

Организация самостоятельной внеаудиторной работы студентов (задание на дом).

1. Закрепить лекционный материал составлением в тетради схем: «Основные отрасли и направления современной генетики», «Классические и современные методы изучения наследственности».

2. Найти дополнительную информацию и подробно изучить такие современные методы диагностики, как флюоресцентная IN SITU гибридизация или FISH-метод, ДНК-зондовая диагностика, полимеразная реакция IN SITU или PRINS-метод, полимеразная цепная реакция или ПЦР-метод). Подготовить сообщения и рефераты.

3. Выполнить задания (Щипков В.П., с.81-83, вопр. 2.9-2.12, 2.16., 2.18, 2.21, 2.23., 2.25, 2.26., 2.27., 2.29., 2.3. С.94-95, вопр. 3.1., 3.5., 3.7-3.9., 3.11-3.14. Для решения задач используйте табл. 2.1 на с. 64).

4. Самостоятельно повторить тему «Химическая организация клетки и обмен веществ». Для закрепления заполнить таблицу:

Название химического элемента	Роль в организме

5. Подготовка к тестированию.

**Практическая работа №3. «Хранители наследственной**

**информации».** Практическая работа включает две темы:

«Строение и классификация хромосом. Кариотип человека». Изучить подробно внешнее и внутреннее строение хромосомы, последовательно зарисовать ее составляющие. Выписать отличия половых и соматических клеток.

Используя раздаточный материал «Кариотип здорового человека, мужской и женский», выявить отличия по половой хромосоме, определить группы и виды хромосом, сделать вывод. Изобразить схематично набор хромосом человека в тетради, соблюдая пропорциональность и классификацию (рис. указан в данном пособии).

*(Асанов А.Ю., с.39-48, рис.3.1, 3.2. Щипков В.Н., с.144, табл. 7.1.).*

«Строение и функции генов. Генетическая организация ДНК и контроль процессов биосинтеза». Зарисовать молекулярное строение ДНК и гена. Изучить свойства генетического кода. Ознакомиться с генетической картой ДНК по рисункам учебника. Рассмотреть последовательно схему биосинтеза белка, зарисовать транскрипцию и трансляцию (кратко).

Выписать последствия нарушений на данном этапе жизнедеятельности клетки и организма, сделать вывод.

*(Асанов А.Ю., с.51-73, рис. 3.11. рис. 4.14., 4.15., 4.16.).*

Организация самостоятельной внеаудиторной работы студентов (задание на дом).

1. Выполнить задания (Щипков В.П., с.44-47, вопр. 1.1., 1.6., 1.8., 1.13-1.18. Для решения задач можно использовать данные табл. 1.2. на стр. 18.).

2. Найти дополнительную информацию для докладов и сообщений по современному состоянию исследований процессов биосинтеза белка.

## 2. ОСНОВНЫЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ И МЕХАНИЗМЫ НАСЛЕДОВАНИЯ.

### Вводная часть.

Тестирование: 30 вопросов для пробного тестирования по темам: «Отрасли генетики. Методы диагностики наследственных болезней» «Строение и функции клетки», «Химическая организация клетки и обмен веществ». Взаимоконтроль результатов, их анализ и оценка.

Ознакомиться с алгоритмами решения Менделевских задач и обоснованием действия законов наследственности и наследования. Наследственная норма реакции.

Основные законы наследственности: 1 – закон генной детерминации; 2 – закон относительного постоянства генов; 3 – закон аллельного состояния генов.

Законы Г. Менделя. Гибридологический метод изучения наследственности. I – закон расщепления и правило единообразия потомков 1-го поколения. Условия действия I – закона моногибридного скрещивания (3:1).

II – закон независимого расщепления генов или комбинирования признаков (рекомбинация). Рассмотреть цитологические основы дигибридного скрещивания (3:9:9:1).

Записать алгоритмы решения задач с указанием основных форм и соотношений у потомства наследственных признаков.

*(Асанов А.Ю., с.78-92. Щипков В.П., с.97-112).*

### Выполнение практических, лабораторных работ.

**Практическая работа №4. «Классификация факторов окружающей среды и их воздействие на человека».**

Используя знания в области экологии и дополнительный материал кратко заполнить схему:

<b>Факторы среды и их воздействие на человека</b>
---

<b>абиотические</b>	<b>биотические</b>	<b>антропогенные</b>

Особое внимание уделить среди абиотических факторов - природной радиации и ее использованию, электромагнитному и ионизирующему излучению, разрядам молнии, тепловому излучению, природному шуму, плотности среды, химическому постоянству среды и т.д. сравнить эти факторы с таковыми же, но производимыми человеком в антропогенной среде, например - электромагнитные поля в быту и на производстве и их мощность, по сравнению с природными; шумовое загрязнение, радиация в медицине – рентген, радиотерапия. Указать предельно допустимые значения фактора.

Среди факторов живой природы отметить мутационную активность, резистентность и приспособляемость низших форм жизни; влияние вирусов и бактерий на человека, а так же паразитов, и их токсинов. Рассмотреть скорость мутации, размножения и передачи новых признаков отдельных групп низших организмов и человека, под воздействием неадекватных факторов среды (токсичность, радиация, лечение антибиотиками и пр.).

**Практическая работа №5. «Классификация мутаций, их особенности и значение».**

Повторить определения: вид, популяция, естественный и искусственный отбор. Выписать понятия наследственность, изменчивость. Рассмотреть структуру и эффекты генетического груза в популяции.

Подробно ознакомиться с видами мутагенов, и механизмами происхождения генных, хромосомных и геномных мутаций. Составить обобщенную классификационную таблицу «Типы мутаций и их краткая характеристика».

<b>тип мутации</b>	<b>краткая характеристика</b>	<b>схема мутации</b>
--------------------	-------------------------------	----------------------

Генные мутации		
Хромосомные мутации		
Геномные мутации		

Разобрать и зарисовать в таблице основные схемы мутаций: полиплоидии; транслокации и транспозиции, инверсии, инсерции, делеции, дупликации; выпадение, вставка, замена азотистых оснований и процессы нарушения синтеза белковых молекул.

Отметить жизнеспособность организма при наличии мутации в гетеро- и гомозиготном состоянии. Сделать заключение о биологическом значении мутаций.

*(Асанов А.Ю., с.93-107, рис.4.3., 4.5., 4.6. Щипков В.П., с.126-133, рис.5.2., 5.5., 5.6. ).*

#### **Практическая работа №6. «Алгоритмы решения Менделевских задач».**

Разобрать механизмы и составить самостоятельно алгоритмы наследования: пола, групп крови, резус-фактора, и некоторых мутаций (HbS, фенилкетонурии, гемофилии, синдрома Дауна и др.).

#### Организация самостоятельной внеаудиторной работы студентов.

Руководствуясь разделом «Задания для самостоятельной работы. Генетические задачи», раздаточным или дополнительным материалом решить задачи и закрепить умение проводить теоретический расчет вероятности наследования потомками аномальных признаков.

Задачи:

- на принцип комплиментарности азотистых оснований ДНК и РНК

- на моногибридное, дигибридное скрещивание. Выявить единообразие потомков первого поколения, расщепление признаков в последующих поколениях
- на взаимодействие генов
- на анализирующее скрещивание
- на наследование измененных генов и заболеваний

Найти дополнительную информацию о мутациях, токсинах и мутагенах природного и антропогенного происхождения, и их воздействии на наследственные структуры и репродукцию человека. Подготовить сообщения, презентации.

Выполнить задания (*Щипков В.П., с.113-116, вопр. 4.5., 4.8. (дополнительно табл. 2.3. на с.71), 4.13., 4.17., 4.20., 4.22.)*

### **3. ИНДИВИДУАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ ЧЕЛОВЕКА И НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ПАТОЛОГИИ.**

#### Вводная часть.

Фронтальная закрепительная беседа-опрос: «Причины наследственных нарушений. Мутации».

Проверка выполнения практических и самостоятельных работ на выявление уровня знаний по теме «Онтогенез человека. Периоды развития», оформления практикума и письменных ответов на вопросы

Ознакомление с формой проведения семинара, темами опроса и тестирования

#### Выполнение практических, лабораторных работ.

**Практическая работа №7. «Нарушения внутриутробного онтогенеза».**

Особое внимание уделить последовательному развитию на стадиях бластулы, гаструлы, нейрулы. Составить таблицы: «Периоды развития организма и их особенности», указать зародышевые структуры - тка-

ни и органы, образованные из них. Выписать критические сроки (тератогенные периоды) для развития органов, систем органов и организма.

Период развития, срок (дней, недель)	Рисунок - схема	Особенности периода	
		на клеточном, тканевом и органном уровне	на функциональном уровне

Сделать вывод, к чему приводят нарушения на ранних этапах развития, рассмотреть схемы и рисунки в учебниках.

(Асанов А.Ю., с.18-30, рис. 1.2., 1.5., 1.8., 1.9).

### Организация самостоятельной внеаудиторной работы студентов

1. Пользуясь учебниками и практикумом повторить темы «Методы изучения генетики человека», «Генеалогический метод». Разобрать правила составления и анализа родословной человека, изучить символику, типы наследования признаков, способы прогнозирования.

Выполнить задания: (Практикум Топорнина Н.А, Стволинская Н.С. (2003) вопр. с.11-13 заполнить в тетради. Асанов А.Ю., с.123-141. Щипков В.Н., с.162-168, с.189., вопр. 8.1., 8.2.)

2. Найти в дополнительной литературе информацию о «царских болезнях». Рассмотреть механизмы наследования различных патологий путем изучения родословных древ знаменитых династий монархов (Габсбургов, Ивана Грозного, Романовых, Николая II, И.С. Баха и др.).

3. **Задание на 4 недели.** Собрать по возможности более полную информацию о своих родственниках (ФИО, год и место рождения и др.), то есть генеалогическую легенду. Установить и записать наиболее яркие фенотипические признаки как можно большего количества родственни-

ков (цвет волос, глаз, кожи, рост, родимые пятна, веснушки, в т.ч. музыкальный слух и вокальный голос, речевые патологии и т.д.) и генотипические признаки, если есть врожденные наследственные патологии, наличие болезней (например миопия - \*, дальнозоркость - \*\*, дальтонизм - &, диабет - #, язва желудка и т.д.). Выяснить причины смерти предков (инфаркт, инсульт, онкология смертность до 1 года, др.). Рекомендуется использовать для знаков легенды цветные карандаши.

*Форма отчета:* составить свое родословное древо в соответствии со всеми правилами генеалогии и провести анализ возможного наследования признаков.

Без составленного родословного древа и его анализа студент не допускается до зачета по предмету. Данная работа формирует одно из наиболее важных умений специалиста логопеда - умение выявить у пациента и анализировать причины возникновения определенных патологий и заболеваний, характер их течения, механизмы наследования и многое другое. Определить круг необходимых для коррекции, наиболее рациональных и адекватных в конкретном случае, методик.

#### **4. СЕМИНАР: ОСНОВЫ ГЕНЕТИКИ и ЗАКОНОМЕРНОСТИ ОНТОГЕНЕТИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ЧЕЛОВЕКА.**

***Фронтально-индивидуальный опрос по темам:***

1. Цитологические и молекулярные основы наследственности.
2. Основные закономерности и механизмы наследования.
3. Индивидуальное развитие человека и наследственные патологии.

***Тестирование:***

1. «Отрасли генетики. Методы диагностики наследственных болезней».
2. «Строение и функции клетки».
3. «Химическая организация клетки и обмен веществ».
4. «Деление клеток. Биология индивидуального развития».



## 5. «Размножение и наследственность».

Общее количество тестовых вопросов – 100 единиц.

### ***Подведение итогов:***

1. Оценка знаний учащихся, анализ опроса.
2. Проверка тестирования методом взаимоконтроля, оценка результатов.
3. Проверка выполнения практических работ по пройденным темам (у всех).
4. Проверка выполнения заданий для самостоятельной работы  
Выставление оценок, баллов, зачета по темам.

Работа со слабо успевающими студентами. Дополнительные задания.

## **5. МОНОГЕННЫЕ БОЛЕЗНИ.**

### **Вводная часть.**

Опрос по лекционному материалу:

«Причины наследственных нарушений», «Мутации», «Классификация, Этиология и патогенез моногенных болезней», «Особенности течения наследственных болезней обмена веществ».

### **Выполнение практических, лабораторных работ.**

**Практическая работа №8. «Характеристика отдельных распространенных и редких форм моногенных болезней (МБ)».**

1. Составить план-схему: моногенные и хромосомные болезни, большие и малые аномалии развития, мультифакториальные болезни, множественные врожденные пороки развития.

2. Заполнить таблицу:

1 доминантные признаки	2 рецессивные признаки
<b>3</b>	<b>4</b>

3. Подробно разобрать отдельные формы МБ, их основные диагностические признаки и причины.

Изучить и выписать краткую характеристику отдельных распространенных форм МБ: муковисцидоз, врожденный гипотиреоз, фенилкетонурия, галактоземия, синдром Мартина-Белл, Дюшенна, Марфана, Холт-Орама, Барде-Бидля и др.

Ознакомиться с общей характеристикой редко встречающихся форм МБ: гликогенозы, мукополисахаридозы, мукополипидозы, сфинголипидозы, митохондриальные болезни, пероксисомные болезни.

Заполнить таблицу: Методы диагностики наследственных болезней человека. Знаками (+) и (-) обозначьте методы, применяемые для диагностики перечисленных заболеваний.

<b>название МБ</b>	<b>биохимические методы</b>	<b>генная диагностика</b>	<b>цитогенетические методы</b>
Фенилкетонурия HbS-анемия Галактоземия Муковисцидоз Шерешевского-Тернера			

Заполнить таблицу: Генные болезни человека, их биохимические признаки и тип наследования.

<b>название болезни, синдрома МБ</b>	<b>дефектный фермент</b>	<b>тип наследования МБ</b>

Указать синдромы: Моркио, Фобса-Кори, Леша-Нихана, Тея-Сакса, Гоше, Ниманна-Пика, Гурлера, Криглера-Найяра, Фенилкетонурия, Галактоземия, Фруктоземия, Адреногенитальный синдром (по желанию и другие синдромы). (Асанов А.Ю., с.142-147).

Организация самостоятельной внеаудиторной работы студентов

Решение задач на наследование моногенных заболеваний (*Щипков В.Н., с.189., 8.3 -8.11., 8.20., 8.21., 8.26., 8.27.*).

Подготовка рефератов и сообщений.

## 6. ХРОМОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ.

### Вводная часть.

Закрепить представление о гене и хромосоме, наследственности и изменчивости.

Опрос по лекционному материалу:

«Классификация хромосомных болезней», «Характеристика отдельных распространенных и редких форм ХБ».

### Выполнение практических, лабораторных работ.

#### **Практическая работа №9. «Хромосомные болезни, их патогенез».**

1. Рассмотреть на рисунках количественные и структурные нарушения хромосом. Разобрать схему наследования аллельных и неаллельных генов.

На примере наиболее распространенных синдромов рассмотреть варианты хромосомных нарушений и их последствия.

Разработать и заполнить таблицу-классифицию хромосомных нарушений.

<i>название</i>	<i>Количество</i>		<i>кариотип</i>	<i>Выраженный признак</i>
	<i>аутосом</i>	<i>Половых хром.</i>		

Аутосомные синдромы: Синдром Дауна (трисомия или транслокация по 21 хромосоме, мозаичный вариант синдрома Дауна). Синдром Патау (трисомия 13, транслокационная и мозаичная формы). Синдром Эдвардса (трисомия 18 и транслокационная форма). Синдром Реторе (трисомии 9Р - вторая по частоте среди детей олигофренов после Дауна). Синдром трисомии 8. Синдром «кошачьего крика» (делеция 5). Син-

дром Вольфа-Хиршхорна (делеция 4). Синдром Орбели (частичная моносомия 13q). Синдром де Груши (моносомия 18p). Синдром «кошачьего глаза» (частичная трисомия 22).

Гоносомные синдромы. Синдромы с мужским фенотипом: 1- полисомия по X-хромосоме Синдромы Клайнфельтера, Каллмана и Рейфенштейна. 2 - полисомия по Y-хромосоме. Синдромы с женским фенотипом: полисомия по X-хромосоме (47/XXX). Полная моносомия по X-хромосоме или синдром Шерешевского-Тернера.

*(Асанов А.Ю., с.147-158).*

2. Сделайте расшифровку записей кариотипов больных людей:

Вар. А: 1) 46,XX,1p+; 2) 46, XY,14q-; 3) 46, XX, 14p+; 4) 46, XX,del(1)(q21); 5) 46, XY,t(2:5)(q21;q31); 6) 46,XX,r(18).

Вар. В:1) 13p13; 2) 3q29; 3) 3p26; 4) 4p14; 5) 4q26; 6) 4q13.

### Организация самостоятельной внеаудиторной работы студентов

Решение задач на наследование хромосомных заболеваний (*Щипков В.Н., с.7.2., 7.4., 7.7-7.9., 7.12-7.14, 7.19-7.22.*).

Повторить темы из курса возрастной физиологии: «Строение и функции анализаторов».

## **7. МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ (МФБ). АНОМАЛИИ РАЗВИТИЯ.**

### Вводная часть.

Опрос и повторение материала по теме «Биология индивидуального развития».

Проверить качество выполнения домашнего задания на повторение по темам: «Строение и функции органа слуха», «Строение и функции органа зрения».

### Выполнение практических, лабораторных работ.

## Практическая работа №10. «Классификация мультифакториальных болезней и аномалий развития».

1. Составить классификационную таблицу-схему: Маркеры наследственных заболеваний. По направлениям: патологии конечностей (кисти и стопы, пальцев), костей и суставов; изменения формы черепа и его частей (лицевой, затылочной, височной); изменения структур органов и тканей; функциональные нарушения.

	<b>патология или выраженный признак</b>	<b>при каких синдромах наиболее часто встречается</b>
	<i>Например: географический язык</i>	<i>Синдром Дауна и т.д.</i>
	<i>полидактилия</i>	

Маркеры некоторых наследственных заболеваний и синдромов МПВР: дактилия (изменения формы и количества пальцев), гипертелоризм (множественность) глаз и сосков или их аплазия. Расщелины губы и неба, высокое готическое твердое небо, короткое мягкое небо, «волчья пасть», «заячья губа», аномалии зубов и прикуса, субмукозная расщелина или раздвоение языка, «географический язык». Изменение формы носа и лицевых костей, «карпий рот», «мраморная кожа». Антимонголоидный разрез глаз, эпикант, телекант, гиперхромия радужки, атрофия зрительного нерва, глазные аномалии. Диспластичность ушных раковин, «обезьянье ухо», «волчье ухо», вертикальные насечки на мочке уха. Поперечная ладонная «обезьянья» складка, крыловидные складки шеи. Крипторхизм, фимоз. Патологии костей и суставов, «стопа-качалка», диспластичность телосложения, тонус мышц, карликовость и гигантизм. Патологии черепа, нарушение структур мозга, микрогения, микрогирия. Изменения голоса. Пороки органов.

Подробно рассмотреть примеры распространенных БАР и МАР: агнезия, аплазия, атрезии и стенозы, олигии (отсутствие), гипоплазии и гипотрофии, гетеротопия и эктотопия, дизрафия (арафия), дисхрония, макросомия, лобуляции и инверсии органов и др.

2. Рассмотреть схему генетического контроля над процессами роста и развития скелета и мускулатуры человека. Уделить особое внимание роли гипофиза и щитовидной железы. Схему зарисовать.

3. Решение задач на карликовость, гигантизм., наследование через поколения.

*(Щипков В.Н., с. 200-206, вопр. 10.1., 10.2., 10.3., 10.9.).*

### **Практическая работа №11. «Классификация наследственных патологий слуха, зрения, речи».**

1. Рассмотреть схему-классификацию «Патологии анализирующих систем организма». Записать кратко патологии и их причины. Уделить внимание нарушениям других анализирующих систем: обоняния, осязания, вкуса. Проанализировать, при каких болезнях, в том числе наследственных, встречаются данные нарушения.

Рассмотреть классификацию стойких нарушений слуха. Аномалии наружного уха: моногенная аутосомно-рецессивная и аутосомно-доминантная тугоухость, микроотия с атрезией наружного слухового прохода. Синдром Ушера и врожденная нейросенсорная глухота. Проводящая глухота при синдроме Крузона и синдроме Тричера-Коллинза. Синдром Альпорта, наследственный нефрит почек связанный с глухотой. Синдром Пендредда и сочетание глухоты с эндокринными патологиями. Синдром Ричардса-Рандаля, сочетание глухоты с патологиями нервной системы. Синдром Жарвелла и Ланге-Нильсена в сочетании с нарушениями сердечно-сосудистой системы. Синдром множественных лентиг, нейросенсорная глухота и поражения кожи. Синдром Ваарденбурга или сочетание глухоты с альбинизмом, белой прядью волос. Наследственные факторы в заболеваниях среднего уха (отосклероз, дефекты слуховых косточек). Патологии внутреннего уха (отсутствие и недоразвитие лабиринта, нарушения кортиева органа). Атрофия, дистрофия и демиелинизация слухового нерва.

Генетически обусловленные формы детской слепоты и слабовидения. Нарушения рефракции глаза (гиперметропия, миопия), цветовосприятия (дальтонизм) и светоощущения. Атрофия зрительного нерва, изменения пигментного эпителия сетчатки. Катаракта, глаукома. Патологии век, глазного яблока, склеры, роговицы, хрусталика. Синдром Ригера,

синдром Альстрема сочетание с инсулинзависимым сахарным диабетом. Синдром Ленца. Сочетания патологий зрения и слуха. Врожденные катаракты. Изменение органов зрения при болезнях нарушения обмена веществ (НБО). Ненаследуемые нарушения слуховых, зрительных анализаторов, их причины и коррекция.

2. Повторить классификацию «Патологии органов речи». Рассмотреть варианты наследования на примере наиболее часто встречаемых патологий. Использовать знания в области логопедии. Сделать выводы о роли генетических факторов в возникновении расстройств речи.

### Организация самостоятельной внеаудиторной работы студентов

1. Рассмотреть наследственные формы нарушений ОДА (костно-мышечной системы). Патологии различных групп мышц. Патологии лицевых мышц и костей и их связь развитием речевой функцией. Проанализировать признаки синдромов Прадера-Вилли, Ангельмана или «счастливой куклы», Вильямса или «лицо эльфа», Карнели де Ланге и Рубинштейна-Тейби. Сделать вывод о частоте сочетания умственной отсталости и дизморфических синдромов.

Указать роль генетических факторов в наследственной предрасположенности к соматическим заболеваниям: гипертония, вегетососудистая дистония, сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, заболевания сердечнососудистой системы, инсульты, заболевания почек, синдром Фрейли (врожденный иммунодефицит почки).

2. Самостоятельно составить в тетради схему: «Обеспечение медико-генетического консультирования населения», включить в нее все необходимые общественно-социальные службы.

3. Заполнить обобщающую таблицу знаками (+) и (-):

синдром	нарушения		
	слуха	зрения	речи

4. Решение задач на наследование глухоты и тугоухости, нарушений зрения. Подготовка рефератов и сообщений. (Асанов А.Ю., с. 194-202.)

## **8. СЕМИНАР: ОСНОВЫ КЛИНИЧЕСКОЙ И МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ.**

### ***Фронтально-индивидуальный опрос по темам:***

1. Моногенные и хромосомные болезни.
2. Мультифакториальные болезни и аномалии развития.
3. Наследственные формы интеллектуальных нарушений.
4. Наследственные формы нарушений опорно-двигательного аппарата.
5. Роль генетических факторов в возникновении расстройств слуха, зрения, речи.

### ***Тестирование:***

1. «Закономерности наследственности».
2. «Закономерности изменчивости».
3. «Наследственные болезни человека и патологии развития».
4. «Формы и методы профилактики наследственных патологий».

Общее количество тестовых вопросов – 100 единиц.

### ***Подведение итогов:***

1. Оценка знаний учащихся, анализ опроса.
2. Проверка тестирования методом перекрестного контроля, оценка результатов.
3. Проверка выполнения практических и самостоятельных работ.

Выставление оценок, баллов, зачета по темам.

Индивидуальная оценка работы учащихся в течении учебного семестра.

Работа со слабо успевающими студентами.

## **9. ИТОГОВЫЙ ЗАЧЕТ ПО ПРАКТИКЕ. ЗАЩИТА РЕФЕРАТОВ.**

1. Решение контрольных задач на наследование признаков у человека (индивидуальные задания по карточкам). Решение по алгоритмам:

- моногибридное скрещивание;
- дигибридное скрещивание;



- взаимодействие генов;
  - сцепленное наследование;
  - неполное расхождение хромосом;
  - неполное доминирование.
2. Отчеты по составлению семейной родословной и ее анализу (индивидуально).
  3. Защита рефератов.
  4. Ознакомление с формой проведения зачета по предмету «Основы генетики». Рекомендации по подготовке.

## **6.2. Задания для самостоятельной работы.**

### *КОНТРОЛЬНАЯ РАБОТА №1*

1. Хромосомная теория наследственности. Наследование генов и признаков.
2. Изменчивость наследственного материала. Виды изменчивости: наследственная и ненаследственная, генотипическая и фенотипическая.
3. Мутации, их наследование в процессе митоза и мейоза. Причины клинического и генетического полиморфизма признаков.
4. Взаимодействие генов: комплиментарное эпистатическое, полимерия, множественное (плейотропное). Проявление действия генов.
5. Доминирование и множественный аллелизм. Явление сцепленного наследования.
6. Классификация факторов окружающей среды (абиотические, биотические, антропогенные). Влияние факторов внешней (экзогенной) и

внутренней (эндогенной) среды на наследственные структуры организма.

7. Токсины и мутагены. Влияние здорового образа жизни на репродуктивные функции и наследственность.
8. Внутриутробный (антенатальный) период развития: герминативный, эмбриональный и плодный периоды. Интранатальный период развития - роды, как фактор риска возникновения приобретенных патологий.
9. Нарушения внутриутробного онтогенеза: бластопатии, эмбриопатии, фетопатии. Задержка внутриутробного развития плода. Диагностические признаки, классификация и частота врожденной гипотрофии.
10. Причины и факторы риска врожденной гипотрофии плода. Внутриутробное инфицирование плода, поражение нервной и иммунной систем.
11. Формы наследственных патологий: МБ - моногенные болезни, ХБ - хромосомные болезни (синдромы), БАР и МАР - большие и малые аномалии развития (или ВПР - внутриутробные патологии развития), МФБ - мультифакториальные болезни, МВПР - множественные врожденные пороки развития.
12. Методы аналитической биохимии, молекулярно-цитогенетические и молекулярно-биологические методы (флюоресцентная IN SITU гибридация или FISH-метод, ДНК-зондовая диагностика, полимеразная реакция IN SITU или PRINS-метод, полимеразная цепная реакция или ПЦР-метод).
13. Особенности искусственного оплодотворения, плюсы и минусы с точки зрения генетики. Современные методы диагностики и контроля качества наследственного материала.
14. Генетические «операции», их роль в лечении наследственных болезней. Влияние ЗОЖ матери и отца на формирование иммуногенетического здоровья ребенка.

15. Антенальная охрана материнства и детства в России. Дети ЭКО - новая популяция. Применение метода в России и в Тюменской области.
16. Влияние вирусных инфекций на нарушения наследственной информации в организме. Токсины бактерий и вирусов, как мощные мутагены для живых организмов и человека.
17. Особенности некоторых натуральных препаратов животного и растительного происхождения и их способность влиять на включение генетических механизмов защиты организма.
18. Токсины и мутагены, вызывающие грубые нарушения в развитии ЦНС. Влияние на наследственные структуры человека различных групп лекарственных препаратов.
19. Наследственные недоразвития речевых центров головного мозга, способы их определения.
20. Наследственные болезни с прогрессивным характером течения. Острые нарушения обмена веществ, как фактор риска младенческой и детской смертности.
21. Грубые врожденные аномалии развития, препятствующие обучению детей с полной интеллектуальной сохранностью. (Например: врожденное отсутствие пальца, кисти, стопы и т.д. Психолого-педагогические и медико-социальные аспекты).
22. Формы нарушений голосового аппарата и их наследование. Наследование патологий слухового анализатора.
23. Особенности развития творческих способностей у детей с наследственными болезнями.
24. Обучение детей с нарушениями интеллектуального развития. Развитие речи у детей с генетическими синдромами. Наследование различных форм заикания, особенности влияния на психоэмоциональное состояние человека.

*КОНТРОЛЬНАЯ РАБОТА №2*

1. Общая характеристика отдельных распространенных форм моногенных болезней: муковисцидоз, врожденный гипотиреоз, фенилкетонурия, галактоземия, синдром Мартина-Белл.
2. Общая характеристика редких форм моногенных болезней: гликогенозы, мукополисахаридозы, мукополипидозы, сфинголипидозы, митохондриальные болезни, пероксисомные болезни.
3. Хромосомные синдромы - аутосомные и гоносомные, показания для цитогено-диагностики.
4. Аутосомные синдромы: Синдром Дауна, Патау, Эдвардса, Реторе. Синдром трисомии 8. Синдром «кошачьего крика». Синдром Вольфа-Хиршхорна, Орбели. Синдром «кошачьего глаза».
5. Гоносомные синдромы. Синдромы с мужским фенотипом: 1- полисомия по X-хромосоме Синдромы Клайнфельтера, Каллмана и Рейфенштейна. 2 - полисомия по Y-хромосоме. Синдромы с женским фенотипом: полисомия по X-хромосоме (47/XXX). Полная моносомия по X-хромосоме или синдром Шерешевского-Тернера.
6. Врожденные аномалии развития: этиология и классификация. Примеры: агнезия, аплазия, атрезии и стенозы, олигии (отсутствие), гипоплазии и гипотрофии, гетеротопия и эктотопия, дизрафия (арафия), дисхрония, макросомия, лобуляции и инверсии органов, др.
7. Маркеры наследственных заболеваний и синдромов: дактилия, гипертелоризм, диспластичность ушных раковин, «обезьянье ухо», «волчье ухо», вертикальные насечки на мочке уха. Поперечная «обезьянья» складка, крыловидные складки шеи.
8. Расщелины и аномалии губы и неба, «волчья пасть», «заячья губа», аномалии зубов и прикуса, субмукозная расщелина языка, «географический язык».
9. Изменение формы носа и лицевых костей при различных патологиях, «карпий рот», «мраморная кожа».

10. Проявление рудиментов и атавизмов при наследственных болезнях: антимонголоидный разрез глаз, эпикант, телекант и др.
11. Наследственные и приобретенные аномалии зрения: гиперхромия радужки, атрофия зрительного нерва, глазные аномалии.
12. Наследственные формы нарушений костно-мышечной системы: патологии различных групп мышц, костей и суставов. «Стопа-качалка», диспластичность телосложения, карликовость и гигантизм.
13. Патологии черепа, нарушение структур мозга, микрогения, микрогрия. Влияние уровень умственного развития.
14. Патологии лицевых мышц и костей и их связь речевой функцией. Синдром Прадера-Вилли, Ангельмана или «счастливой куклы». Синдром Вильямса или «лицо эльфа». Синдром Карнели де Ланге и Рубинштейна-Тейби.
15. Умственная отсталость при дизморфических синдромах.
16. Роль генетических факторов и предрасположенность к соматическим заболеваниям: гипертония, вегетососудистая дистония, сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, заболевания сердечнососудистой системы, почек, инсульты, синдром Фрейли.
17. Моногенная аутосомно-рецессивная и аутосомно-доминантная тугоухость, микротия с атрезией наружного слухового прохода. Синдром Ушера и врожденная нейросенсорная глухота. Проводящая глухота при синдроме Крузона и синдроме Тричера-Коллинза.
18. Синдромы и их связь с соматическими заболеваниями. Синдром Альпорта, наследственный нефрит почек связанный с глухотой. Синдром Пендреда и сочетание глухоты с эндокринными патологиями.
19. Сочетание глухоты с патологиями нервной системы, синдром Ричардса-Рандаля. Синдром Жарвелла и Ланге-Нильсена в сочетании с нарушениями сердечно-сосудистой системы.

20. Синдром множественных лентиго, нейросенсорная глухота и поражения кожи. Синдром Ваарденбурга или сочетание глухоты с альбинизмом, белой прядью волос.
21. Наследственные факторы в заболеваниях среднего уха (отосклероз, дефекты слуховых косточек). Патологии внутреннего уха (отсутствие и недоразвитие лабиринта, нарушения кортиева органа). Атрофия, дистрофия и демиелинизация слухового нерва.
22. Генетически обусловленные формы слепоты и слабовидения: синдром Ригера, синдром Альстрема сочетание с инсулинзависимым сахарным диабетом. Синдром Ленца. Сочетания патологий зрения и слуха. Врожденные катаракты.
23. Изменение органов зрения при болезнях нарушения обмена веществ (НБО). Ненаследуемые нарушения слуховых, зрительных анализаторов, их причины и коррекция.
24. Роль генетических факторов в возникновении расстройств речи. Логоневрозы.

### **6.3. Темы реферата.**

1. Геном человека, новые исследования. Генетические коррекции, их плюсы и минусы.
2. Основные направления дальнейшего развития генетики XXI века.
3. Фармакология и генетика, лечение без антибиотиков. Новые открытия в геной инженерии.
4. Биотехнология и геной инженерия - новые открытия и доказательства наследственности.
5. Достижения современной генетики в области трансплантационной хирургии.
6. Эволюционное развитие ЦНС и головного мозга человека. Теории появления интеллекта.

7. Старческие болезни? А может прогрессирование генетических нарушений?!
8. Как сохранить молодость или генетические механизмы старения.
9. Действительно ли «природа отдыхает на детях гениев?».
10. Наследственные болезни династий Великих королей прошлого.
11. Исторические примеры наследования уникальных (музыкальных и др.) способностей.
12. Генетика интеллектуальных нарушений. Болезнь Дауна - как сломать стереотип о неполноценности.
13. Удвоенная почка - в чем суть проблемы.
14. Порок сердца - наследственная и приобретенная патологии.
15. HbS - серповидноклеточная анемия, уникальная роль болезни в эволюции древнего человека.
16. Генетические механизмы образования раковых опухолей.
17. Генетические, методы диагностики и лечения в онкологии.
18. Онкологические болезни и их наследование, как глобальная проблема человечества.
19. Современные методы диагностики наследственных болезней, программы по их внедрению.
20. Современные методы диагностики: флюоресцентная IN SITI гибридизация или FISH-метод.
21. Современные методы диагностики: PRINS-метод и ПЦР-метод).
22. ДНК-зондовая диагностика, направления и особенности метода.
23. Генотерапия и ее уникальные особенности.
24. Медико-генетические службы в г. Тюмени, профилактическое и медицинское направления.
25. Влияние на здоровье будущего ребенка употребления матерью и отцом наркотических и психотропных средств. Отказные дети - почему их так много?

### ***Основные требования к оформлению реферата.***

Реферат должен быть структурирован: Титульный лист; Содержание; Введение (1-2 стр.); далее основное содержание, имеющее название (возможно деление на главы и пункты, всего 12-15 стр.); Заключение (или выводы, всего 0,5-1 стр.); Список литературы (не менее 10 источников, в т.ч. за последние 5 лет); Приложения (если есть).

Каждая страница нумеруется в правом верхнем углу. Счет нумерации ведется с титульного листа, на котором цифры не проставляются. Поля слева – 3см, справа – не менее 1см. Сверху и снизу по 2 см. Шрифт 14, Times New Roman. Интервал - одинарный. Объем введения, основной части и заключения составляет 12-15 листов печатного текста.

Тема реферата может быть выбрана студентом самостоятельно, на основе своих возможностей, но требует согласования с преподавателем.

Реферат хранится на кафедре или в учебной части не менее 3 лет. Реферат может выдаваться автору или иным пользователям для работы на кафедре, при соответствующей записи.

#### ***6.4. Вопросы для самопроверки.***

1. Какова роль наследственности в развитии человека?
2. Назовите клеточные структуры, участвующие в наследственности.
3. В чем заключаются наследственная предрасположенность и генетическая индивидуальность?
4. Какова роль наследственных и средовых факторов в возникновении заболеваний?
5. Охарактеризуйте нормальный кариотип человека?
6. Что представляет из себя геном человека?
7. Каково на современном этапе развития генетики состояние по изучению и расшифровке генетического кода человека (генома)?
8. Перечислите и дайте краткую характеристику клинических методов исследования, применяемых в генетической практике.



9. Какие методы исследования относятся к генетическим методам?
10. В чем заключается смысл генеалогического метода исследования?
11. Какова цель популяционно-статистического метода исследования?
12. Назовите основное значение близнецового метода исследования.
13. В чем заключается особенность такого метода исследования как дерматоглифика?
14. Какие методы исследования относятся к морфологическим?
15. Что такое инвазивные и неинвазивные методы диагностики. Приведите примеры таковых в пренатальной диагностике?
16. Для определения каких заболеваний исследуют кровь на эмбриоспецифический белок (АПФ реакция)?
17. В чем заключается отличие амниоцентеза и кордоцентеза?
18. Для чего необходима имплантационная диагностика плода при ЭКО (экстракорпоральном оплодотворении)?
19. Дайте характеристику цитогенетического метода диагностики?
20. На чем основаны иммунологические и биохимические методы исследования, приведите примеры.
21. Что такое флюоресцентная *in situ* гибридизация (FISH-метод)?
22. Перечислите основные методы ДНК-диагностики, их особенности и значение.
23. Что такое реакция ПЦР? Для определения каких заболеваний и признаков можно использовать этот метод.
24. Расскажите о методах генотерапии болезней человека.
25. Какие вы знаете варианты и типы наследования генов и признаков?
26. В чем заключается изменчивость наследственного материала?
27. Охарактеризуйте понятия генотип и фенотип?
28. Каковы основные причины возникновения мутаций и роль мутаций в эволюции человека?
29. Дайте понятия генетический груз, сегрегационный груз, мутацион-

ный и субституционный груз?

30. Охарактеризуйте понятие мутационная изменчивость, спонтанные и индуцированные мутации, их частота? Перечислите виды мутаций.
31. Что подразумевает понятие точковые мутации? Причины их возникновения и следствия.
32. Приведите классификацию хромосомных нарушений и их значение.
33. Охарактеризуйте основные положения патогенеза наследственных заболеваний.
34. Каковы основные классы и группы наследственной патологии?
35. В чем различия между наследственной и врожденной патологией?
36. Каковы могут быть причины полиморфизма признаков?
37. Охарактеризуйте понятия этиология, патогенез?
38. Перечислите внешние и внутренние причины заболеваний.
39. Какова роль повреждающего фактора и защитных реакций в развитии заболеваний?
40. Дайте определение понятиям «тератология» и «врожденный порок развития» (ВПР). Назовите основные синонимы термина «врожденный порок развития».
41. Что обозначают термины БАР и МАР?
42. Назовите 3 основных периода гибели зародышей.
43. Что такое тератогенный терминационный период?
44. Дайте характеристику понятиям бластопатии, эмбриопатии и фетопатии?
45. Дайте определение понятия «аномалад». Приведите примеры.
46. Как классифицируются врожденные пороки развития по этиологическим факторам?
47. В чем заключается основное отличие между первичными и вторичными пороками развития?

48. Как по распространенности в организме подразделяются первичные пороки развития?
49. Дайте краткую характеристику ВПР лица.
50. Назовите наиболее распространенные пороки зубов.
51. Охарактеризуйте микроцефалию, макроцефалию, пахигирию.
52. Перечислите основные ВПР ССС и назовите основные признаки (клиническая картина) ВПР ССС.
53. Что такое «тетрада Фалло»?
54. Перечислите наиболее распространенные ПР органов пищеварения.
55. Что такое мелкокистозная и крупнокистозная почка?
56. К чему могут привести ПР мочевыводящих путей?
57. Перечислите наиболее распространенные ПР органов дыхания.
58. Назовите изолированные и системные пороки опорно-двигательного аппарата.
59. Дайте определение понятия «врожденная мышечная кривошея».
60. Что такое крипторхизм?
61. Что обозначают термины «агенезия» и «аплазия»?
62. Что обозначает термин «гипертрофия»?
63. Какими терминами обозначают увеличение и уменьшение длины тела ребенка или плода?
64. Какими терминами обозначают полное отсутствие естественного канала или его сужение?
65. Что такое гетеротопия и гетероплазия?
66. Каким термином обозначают смещение органа?
67. В чем заключается понятие персистенция органа?
68. Что обозначают приставки «поли» (polys) и «син» (syn)?
69. Каким термином обозначают неразделившиеся двойни?
70. Что такое зеркальное расположение органов?
71. Чем опасно внутриутробное инфицирование плода, поражение нервной и иммунной систем плода?

72. Каково современное состояние репродуктивной функции человека?
73. Охарактеризуйте понятия сегрегация, время манифестации, полисистемность поражения, прогредиентность.
74. Приведите примеры классификации моногенных болезней. На каких принципах они основаны.
75. Дайте краткую характеристику отдельных распространенных форм моногенных болезней.
76. Каковы диагностические признаки хромосомных синдромов?
77. В чем заключается отличие аутосомных и гоносомных синдромов?
78. Приведите примеры и дайте краткую характеристику распространенных аутосомных синдромов.
79. Что означают термины трисомия, моносомия? Приведите примеры заболеваний, связанных с такими нарушениями генетики.
80. Охарактеризуйте группу мультифакториальных болезней, какова вероятность их возникновения и наследования?
81. Какую статистику вы можете привести по распространенности различных наследственных заболеваний в популяции человека?
82. Какова динамика распространенности ВПР в различных возрастных группах?

### ***6.5. Контрольные вопросы к экзамену.***

- 1. Основные понятия, положения, методы современной генетики, ее значение для человечества.**
2. Представления о наследственности до Г. Менделя. Труды отечественных ученых в генетике.
3. Основные направления, теоретические и практические задачи генетики.
4. Классические и современные методы изучения наследственности и изменчивости.

5. Генеалогический метод, его значение и применение в науке и медицине. Система обозначений.
6. Клетка, ее строение и функции.
7. Хромосома, ее строение и классификация, группы. Строение и функции ядра. Кариотип.
8. Жизненный цикл клетки, особенности распределения хромосом в каждой фазе.
9. Митоз и мейоз, их сходства и отличия. Конъюгация и кроссинговер. Значение.
10. Ген. Строение и функции генов. Аллельные гены. Геном человека.
11. Генетическая организация ДНК и контроль процессов биосинтеза. Нарушения биосинтеза.
12. Генетический код, свойства и его значение. Понятие генотип и фенотип.
13. Гибридологический метод изучения наследственности. Законы Г. Менделя.
14. Цитологические основы моногибридного и дигибридного скрещивания.
15. Проявление действия генов. Взаимодействие генов.
16. Доминирование и множественный аллелизм. Наследственная норма реакции.
17. Хромосомная теория наследственности.
18. Изменчивость наследственного материала. Виды изменчивости.
19. Классификация факторов окружающей среды, влияние на организм. Токсины и мутагены.
20. Мутагенез и его причины. Учение о мутациях. Значение мутаций.
21. Классификация мутаций, частота, причины и следствие. Структурные изменения хромосом.
22. Онтогенез человека. Периоды развития и их особенности.
23. Нарушения внутриутробного онтогенеза. Понятие тератогенный терминационный период.

24. Классификация задержки внутриутробного развития. Клинические особенности детей с ЗВУР.
25. Внутриутробное инфицирование плода, поражение нервной и иммунной систем.
26. Наследственные патологии. Этиология и патогенез, диагностика и лечение.
27. Особенности диагностики и принципы лечения наследственных патологий.
28. Моногенные болезни МБ (или генные): этиология и частота встречаемости.
29. Классификация моногенных болезней. Показания для лабораторной диагностики МБ.
30. Аутосомно-доминантные и аутосомно-рецессивные заболевания.
31. X- сцепленные и Y- сцепленные заболевания, доминантные и рецессивные.
32. Характеристика распространенных МБ: муковисцидоз, фенилкетонурия, галактоземия и др.
33. Общая характеристика редких форм МБ: гликогенозы, мукополисахаридозы и др.
34. Хромосомные нарушения у человека, этиология и патогенез.
35. Хромосомные синдромы - аутосомные и гоносомные, показания для диагностики.
36. Аутосомные синдромы, краткая характеристика: Дауна, Патау, «кошачьего крика» и др.
37. Гоносомные синдромы. Синдромы с мужским и женским фенотипом.
38. Мультифакториальные болезни (МФБ) или болезни с наследственной предрасположенностью.
39. Риск МФБ в зависимости от числа больных лиц в семье. МФБ у близнецов.

40. Врожденные аномалии развития (ВПР): структура заболеваемости, этиология. Классификация.
41. Примеры распространенных БАР и МАР. Понятие «генетические стигмы».
42. Маркеры наследственных заболеваний и синдромов МВПР.
43. Генетика эмоционально-личностных расстройств и девиантного поведения.
44. Умственная отсталость при хромосомных болезнях и моногенных болезнях.
45. Мультифакториально обусловленная умственная отсталость.
46. Задержка психического развития детей. Педагогическая генетика.
47. Нарушения речи детерминированные генетически. Ранний детский аутизм, мутизм.
48. Понятие дисморфогенеза. Умственная отсталость при дизморфических синдромах.
49. Наследственные формы нарушения глухоты и тугоухости в детском возрасте.
50. Классификация стойких нарушений слуха, сочетание с патологиями органов и систем.
51. Генетически обусловленные формы слепоты и слабовидения, сочетание с патологиями.
52. Роль генетических факторов в возникновении расстройств речи. Логоневрозы.
53. Патологии ЦНС и ВНС связанные с нарушениями речевой, зрительной, слуховой функций.
54. Расчеты риска при болезнях с наследственной предрасположенностью.
55. Характеристика отдельных видов профилактики и лечения наследственных болезней.
56. Медико-генетическое консультирование в России. Положение в Тюменской области.

57. Методы пренатальной диагностики (ПД) и их особое значение.
58. Характеристика отдельных современных методов пренатальной диагностики.
59. Фармакологическая генетика. Иммуногенетика. Геном человека и ноотехнологии.
60. Влияние здорового образа жизни и экологии на репродуктивные функции и наследственность.

## **ГЛАВА 7. ЗАДАЧИ И ЗАДАНИЯ ПО ГЕНЕТИКЕ ЧЕЛОВЕКА**

### *Моногибридное скрещивание*

1. У человека ген дальновзоркости доминирует на геном нормального зрения. В семье муж и жена страдают дальновзоркостью, однако матери обоих супругов имели нормальное зрение.
  - А. Сколько типов гамет образуется у жены?
  - Б. Сколько разных генотипов может быть у детей в данной семье?
  - В. Сколько фенотипов может быть у детей в данной семье?



Г. Какова вероятность рождения ребенка с нормальным зрением?  
Д. Какова вероятность рождения в этой семье ребенка, страдающего дальнозоркостью?

2. Серповидно-клеточная анемия наследуется как неполностью доминантный признак. У рецессивных гомозигот развивается сильная анемия, приводящая к быстрой смерти, а у гетерозигот анемия проявляется в легкой форме. Малярийный плазмодий не может усваивать измененный гемоглобин, поэтому люди, имеющие ген серповидно-клеточной анемии, не болеют малярией. В семье у обоих супругов легкая форма анемии.

А. Сколько типов гамет образуется у каждого супруга?

Б. Сколько разных фенотипов может быть среди детей этой пары?

В. Какова вероятность рождения ребенка, который умрет от анемии?

Г. Какова вероятность рождения ребенка, который будет жить, не опасаясь малярии?

Д. Какова вероятность рождения ребенка, которому придется опасаться малярии?

3. Мужчина с полидактилией (лишний палец на руке) женился на нормальной женщине. У них родились 5 мальчиков и все с полидактилией. Некоторые из них впоследствии женились на нормальных женщинах и у них родилось много детей.

А. Какова вероятность рождения у них детей с лишними пальцами?

Б. Опишите словами генотип мужчины.

В. Опишите словами генотип женщины и генотип 5 мальчиков.

Д. Можно ли однозначно определить генотип любого человека с лишним пальцем?

Е. Если у обоих гетерозиготных супругов есть данный дефект, то с какой вероятностью у них могут родиться нормальные дети?

4. У человека способность ощущать вкус фенилтиомочевина (ФТМ) – доминантный признак. Люди, ощущающие этот вкус, воспринимают низ-

кие концентрации ФТМ как очень горькие, а не ощущающие – не воспринимают вкус этого вещества даже в высоких концентрациях.

А. Опишите словами генотипы супругов, если они ощущают вкус ФТМ, а один из трех детей в семье – не ощущает.

Б. Может ли один из родителей быть гомозиготным по этому признаку?

В. С какой вероятностью можно ожидать указанные фенотипы в потомстве от скрещивания двух гетерозигот?

Г. С какой вероятностью можно ожидать указанные фенотипы в потомстве от скрещивания гетерозиготы с гомозиготой, ощущающей вкус ФТМ?

Д. С какой вероятностью можно ожидать указанные фенотипы в потомстве от скрещивания гетерозиготы с гомозиготой, не ощущающей вкус ФТМ?

#### *Дигибридное скрещивание*

5. У человека доминирует способность владеть правой рукой (А) лучше, чем левой, а карий цвет глаз (В) доминирует над голубым. В брак вступили кареглазый мужчина-правша и голубоглазая женщина-правша. Мать мужчины была голубоглазой левшой, и отец женщины был левшой.

А. Сколько типов гамет образуется у мужчины?

Б. Сколько типов гамет образуется у женщины?

В. Сколько разных фенотипов может быть у их детей?

Г. Сколько разных генотипов может быть у их детей?

Д. Какова вероятность рождения ребенка-левши?

6. У человека карий цвет глаз (А) доминирует над голубым, способность лучше владеть левой рукой рецессивна по отношению к праворукости (В). У мужчины-правши с голубыми глазами и кареглазой женщины-левши родился голубоглазый ребенок-левша.

А. Сколько типов гамет образуется у матери?

Б. Сколько типов гамет образуется у отца?

- В. Сколько может быть разных фенотипов у детей?
- Г. Сколько может быть разных генотипов у детей?
- Д. Какова вероятность рождения в этой семье голубоглазого левши?
- Е. Какова вероятность рождения двух таких детей подряд?
- Ж. Какова вероятность рождения трех таких детей подряд?
3. С какой вероятностью в этой семье будут рождаться дети с карими глазами?
7. У человека косолапость (А) доминирует над нормальным строением стопы, а нормальный обмен углеводов (В) – над диабетом. Женщина, нормальная по этим признакам, вышла замуж за мужчину с косолапостью, больного диабетом. Родились двое детей, у одного развилась косолапость, а у другого – диабет.
- А. Какой цифрой отмечен ниже генотип матери?
- Б. Какой цифрой отмечен ниже генотип отца?
- В. Опишите словами генотип ребенка, больного диабетом.
- Г. С какой вероятностью в этой семье может родиться ребенок, нормальный по этим двум признакам?
- Д. Будет ли он носителем гена диабета?
- Е. С какой вероятностью в этой семье могут подряд родиться два и три таких ребенка?
- 1) ААВВ; 2) ааbb; 3) ААbb; 4) ааВВ; 5) АаVb; 6) АаВВ; 7) Аabb; 8) ААVb; 9) ааVb.
8. У человека близорукость (А) доминирует над нормальным зрением, а карие глаза (В) - над голубыми. Единственный ребенок близоруких кареглазых родителей имеет голубые глаза и нормальное зрение.
- А. Какой цифрой отмечен ниже генотип отца?
- Б. Какой цифрой отмечен ниже генотип матери?
- В. Какой цифрой отмечен ниже генотип ребенка?
- Г. Гаметы мужчины, одновременно содержащие ген близорукости и ген голубых глаз оказались не способными к оплодотворению. Какое расще-

пление по фенотипу можно ожидать в потомстве, если у родителей будет много детей?

Д. Каким будет расщепление, если у мужчины погибнут еще и гаметы, несущие два рецессивных гена?

1) AABV; 2) aabb; 3) AAbb; 4) aaBV; 5) AaVb; 6) AaBV; 7) Aabb; 8) AAVb; 9) aaVb.

9. У глухого отца (b) с белой прядью в волосах (A) и здоровой матери без этих признаков родился глухой ребенок с белой прядью.

А. Можно ли сказать, что белую прядь в волосах ребенок унаследовал от отца?

Б. Можно ли сказать, что глухоту ребенок унаследовал от отца?

В. Сколько типов гамет образуется у отца?

Г. Сколько типов гамет образуется у матери?

Д. Ребенок вырос и вступил в брак с человеком, имеющим нормальный слух. Если этот человек гетерозиготен по этому гену, то с какой вероятностью у такой пары может родиться глухой ребенок?

Е. Можно ли с уверенностью определить генотип глухого ребенка с белой прядью?

10. Нерешительный (A) мужчина-левша женится на решительной женщине, у которой правая рука работает лучше (B), чем левая. В семье родился ребенок-левша с решительным характером.

А. Какой цифрой отмечен ниже генотип матери?

Б. Какой цифрой отмечен ниже генотип отца?

В. Какой цифрой отмечен ниже генотип ребенка?

Г. Какое расщепление по фенотипу должно быть у детей в этой семье?

Д. Какими цифрами обозначены генотипы, которые при указанных исходных фенотипах дадут в  $F_1$  расщепление 1:1?

Е. С какой вероятностью в этой семье решительные дети-левши могут родиться два раза подряд?

Ж. С какой вероятностью в этой семье решительные дети-левши могут родиться три раза подряд?

1) AABV; 2) aabb; 3) AAbb; 4) aaBV; 5) AaBb; 6) AaBV; 7) Aabb; 8) AABb; 9) aaBb.

*Наследование, сцепленное с полом*

11. У человека слишком тонкий слой зубной эмали (гипоплазия) обусловлен доминантным геном (A), расположенным в X-хромосоме. Женщина с нормальными зубами выходит замуж за мужчину с этим заболеванием.

А. Сколько типов гамет образуется у женщины?

Б. Сколько типов гамет образуется у мужчины?

В. Сколько разных фенотипов может быть у детей в этой семье?

Г. Какова вероятность, что мальчики будут лишены этого дефекта?

Д. Какова вероятность рождения в этой семье здоровой дочери?

Е. Если девочки, повзрослев, выйдут замуж за здоровых мужчин, то с какой вероятностью этот дефект может проявиться у их детей?

Ж. Какого пола будут их дети с этим заболеванием?

12. У человека аниридия (отсутствие радужной оболочки глаза) определяется доминантным аутосомным геном (A), а дальтонизм (неспособность правильно различать цвета) – рецессивным геном (b), расположенным в X-хромосоме. Мужчина-дальтоник женился на женщине с аниридией, у которой отец также имел этот дефект, а мать была здорова и происходила из семьи, в которой описанных недостатков никогда не было.

А. Сколько типов гамет образуется у женщины?

Б. Какова вероятность рождения ребенка с этими недостатками?

В. Сколько разных фенотипов может быть у детей в этой семье?

Г. Какова вероятность того, что в этой семье родится дочь без описанных недостатков?

13. У человека гипертония (повышенное кровяное давление) определяется доминантным аутосомным геном (А), а оптическая атрофия (дефект зрения) вызывается рецессивным геном (b), сцепленным с полом. Женщина с оптической атрофией и нормальным давлением выходит замуж за мужчину-гипертоника с нормальным зрением. Отец этого мужчины тоже страдал гипертонией, а его мать была избавлена от этих недостатков.

А. Какова вероятность рождения ребенка с этими двумя заболеваниями?

Б. Какой пол будет у такого ребенка?

В. Сколько типов гамет образуется у женщины?

Г. Сколько типов гамет образуется у мужчины?

Д. Какова вероятность рождения в такой семье ребенка без этих двух недостатков?

Е. Какой у этого ребенка будет пол?

Ж. С какой вероятностью могут родиться два таких ребенка подряд?

14. У человека катаракта (заболевание глаз) зависит от доминантного аутосомного гена (А), а ихтиоз (заболевание кожи) – от рецессивного гена (b), сцепленного с полом. Женщина, больная ихтиозом, выходит замуж за мужчину, страдающего катарактой. У мужчины мать тоже страдала катарактой, а у отца этих заболеваний не было.

А. Сколько разных фенотипов может быть у детей в этой семье?

Б. Сколько типов гамет образуется у женщины?

В. Какова вероятность рождения в этой семье ребенка, предрасположенного к обоим заболеваниям?

Г. Какова вероятность рождения в этой семье здорового сына?

Д. Какова вероятность рождения в этой семье здоровой дочери?

Е. Какова вероятность рождения двух здоровых дочерей подряд?

15. У человека гипертрихоз (чрезмерное развитие волосяного покрова) определяется геном, расположенным в Y-хромосоме, а отсутствие пото-

вых желез зависит от рецессивного гена (b) , расположенного в X-хромосоме. Мужчина с потовыми железами и гипертрихозом женится на женщине, нормальной по этим признакам, но у отца которой не было потовых желез.

- А. Сколько типов гамет образуется у женщины?
- Б. Сколько разных фенотипов может быть у детей в этой семье?
- В. Какова вероятность рождения ребенка с гипертрихозом?
- Г. Какова вероятность рождения ребенка без потовых желез?
- Д. Будет ли у дочерей в семье хотя бы один из описанных дефектов?
- Е. Доминантным или рецессивным геном определяется гипертрихоз?

16. Гемофилия (несвертываемость крови) контролируется рецессивным геном (a), расположенным в X-хромосоме, а сахарный диабет – аутосомным рецессивным геном (b). У здоровых супругов родился сын, больной гемофилией и диабетом.

- А. Сколько типов гамет образуется у матери?
- Б. Какова вероятность, что в этой семье родится здоровая дочь?
- В. Сколько разных фенотипов может быть у детей в этой семье?
- Г. Сколько разных генотипов может быть у детей в этой семье?
- Д. Какова вероятность рождения дочери с двумя этими заболеваниями?
- Е. Сколько будет у детей неповторяющихся генотипов?

17. Способность чувствовать вкус фенилтиокарбамида (ФТМ) определяется доминантным аутосомным геном (A), а дальтонизм (неспособность различать некоторые цвета) – рецессивным геном (b), сцепленным с полом. У супругов, способных, чувствовать вкус ФТМ и не страдающих дальтонизмом, родился сын-дальтоник, не ощущающий вкус ФТМ.

- А. Сколько разных фенотипов может быть в этой семье у детей?
- Б. Сколько разных генотипов может быть в этой семье у детей?
- В. Какова вероятность рождения дочери, похожей на мать?
- Г. Сколько разных фенотипов может быть в этой семье у дочерей?
- Д. Сколько разных фенотипов может быть в этой семье у сыновей?

Е. какова вероятность рождения в этой семье ребенка-дальтоника?

18. Гемофилия (несвертываемость крови) – признак рецессивный (а), сцепленный с полом, а резус-положительность крови (В) доминирует над резус-отрицательностью и определяется аутосомным геном. У здоровых резус-положительных родителей родился резус-отрицательный ребенок, больной гемофилией.

А. Какой пол у этого ребенка?

Б. Оцените вероятность рождения такого ребенка.

В. Сколько разных генотипов может быть у сыновей в данной семье?

Г. Какова вероятность рождения ребенка с генотипом матери?

Д. Сколько разных фенотипов может быть у дочерей в этой семье?

Е. Сколько разных фенотипов может быть у сыновей в этой семье?

19. Рецессивный ген дальтонизма (а) находится в X-хромосоме. Отец девушки страдает дальтонизмом (а) находится в X-хромосоме. Отец девушки страдает дальтонизмом, а мать, как и все ее предки, различает цвета нормально. Девушка выходит замуж за юношу с нормальным зрением.

А. У всех ли дочерей в этой семье будет нормальное зрение?

Б. У всех ли сыновей в этой семье будет нормальное зрение?

В. Все ли дети этих сыновей будут здоровыми в случае их брака со здоровыми женщинами?

Г. Могут ли у одной из дочерей все дети быть здоровыми?

Д. Могут ли у всех дочерей все дети быть здоровыми?

Е. Если носительница гена дальтонизма вступит в брак с дальтоником, то с какой вероятностью в семье дети будут дальтониками?

Ж. какой пол будут иметь эти дети?

20. Гемофилия (несвертываемость крови) – рецессивный признак (а), сцепленный с полом. Здоровая женщина, отец которой был болен гемофилией, выходит замуж за здорового мужчину.

А. Может ли у нее родиться больной мальчик?



- Б. Может ли у нее родиться больная девочка?
- В. С какой вероятностью она может родить больного ребенка?
- Г. С какой вероятностью ее дочери будут носительницами гена этого заболевания?
- Д. Сколько различных фенотипов может быть у ее детей?
- Е. Могла бы эта женщина родить здоровых детей в случае брака с больным мужчиной?
- Ж. С какой вероятностью это могло произойти?
21. У человека цветовая слепота – сцепленный с полом рецессивный признак (а). В большой семье у всех дочерей зрение нормальное, а все сыновья плохо различают цвета.
- А. Может ли мать быть гетерозиготной по этому гену?
- Б. Есть ли дефект зрения у отца?
- В. Могли бы у здоровых родителей родиться дети с этим дефектом?
- Г. С какой вероятностью это могло бы случиться?
- Д. Могут ли женщины страдать цветовой слепотой?
22. У здоровой женщины есть брат, больной алкоголизмом. Рecessивный ген (а), определяющий это заболевание, сцеплен с полом. Эта женщина выходит замуж за здорового мужчину.
- А. Может ли у нее родиться сын, со склонностью к этому заболеванию?
- Б. С какой вероятностью это может произойти?
- В. Можно ли дать точный ответ, если выяснится, что у этой женщины два родных брата больны алкоголизмом?
- Д. Можно ли дать точный ответ, если выяснится, что у женщины есть брат и сестра, страдающие алкоголизмом?
- Е. Можно ли дать точный ответ, если у нее один брат болен, а другой - здоров?
- Ж. Как в последнем случае можно будет назвать генотип женщины?
- З. Можно ли такими словами описать генотип брата-алкоголика?

23. Альбинизм (отсутствие пигмента) зависит от аутосомного рецессивного гена (b), а гемофилия (несвертываемость крови) – от сцепленного с полом рецессивного гена (a). Мужчина-альбинос с нормальной свертываемостью крови женится на здоровой темноволосой женщине. Отец этой женщины болел гемофилией и был темноволосым, а у ее матери не было пигмента в волосах, но кровь свертывалась нормально у всех ее предков.

А. Какое должно быть расщепление по фенотипу в семье у сыновей?

Б. Какой должно быть расщепление по фенотипу в этой семье дочерей?

В. Во сколько раз темноволосых здоровых мальчиков должно быть больше, чем светловолосых и больных гемофилией?

Г. Во сколько раз здоровых темноволосых девочек должно быть больше, чем таких же мальчиков?

Д. С какой вероятностью может родиться светловолосый мальчик больной гемофилией?

Е. С какой вероятностью могут родиться темноволосые дети с нормальной свертываемостью крови?

24. У человека дальтонизм (цветовая слепота) обусловлен рецессивным геном (a), расположенным в X-хромосоме, а талассемия (один из видов гемолитической анемии) – доминантным аутосомным геном (B). Люди с генотипом BB погибают на эмбриональной стадии развития, а в гетерозиготном состоянии это заболевание проявляется в легкой форме. Женщина-дальтоник, гетерозиготная по гену талассемии, выходит замуж за мужчину тоже гетерозиготный по гену, но с нормальным зрением.

А. Сколько разных фенотипов может быть у детей в этой семье?

Б. Сколько разных генотипов может быть у детей в этой семье?

В. Если один из сыновей женится на девушке – носительнице гена дальтонизма, то с какой вероятностью у них будут рождаться дети с нормальным зрением?

Г. Если одна из дочерей выйдет замуж за здорового человека, то может ли она родить ребенка-дальтоника?

Д. С какой вероятностью это может произойти?

Е. Какой пол будет у этого ребенка?

25. У человека в У-хромосоме встречается ген, определяющий развитие перепонки между вторым и третьим пальцами ног. Кроме, того, есть и аутосомный рецессивный ген (b), который контролирует четкость речи. В семье у отца перепонка между пальцами и очень четкая речь, а мать не очень понятно произносит слова и перепонки между пальцами у нее нет. У матери все предки говорили очень неразборчиво.

А. С какой вероятностью в семье может родиться ребенок с перепонкой между пальцами?

Б. С какой вероятностью может родиться ребенок с дефектом речи?

В. Может ли в семье родиться девочка с перепонкой?

Г. Если девочка из этой семьи со временем выйдет замуж за человека, гетерозиготного по гену четкости речи, то с какой вероятностью у нее может родиться ребенок, способный в будущем стать диктором?

Д. Какой пол будет у этого ребенка?

26. У человека дальтонизм (цветовая слепота) – рецессивный признак (a), сцепленный с полом, а альбинизм (отсутствие пигментации) обусловлен аутосомным геном (b). У родителей, нормальных по этим признакам, родился сын – дальтоник и альбинос.

А. Можно ли однозначно определить генотип родителей?

Б. С какой вероятностью в этой семье может первым родиться мальчик?

В. С какой вероятностью этот мальчик будет страдать дальтонизмом?

Г. Определите вероятность рождения мальчика с двумя описанными дефектами одновременно.

Д. С какой вероятностью два таких мальчика могут родиться один за другим?

27. Альбинизм (отсутствие пигмента) определяется аутосомным рецессивным геном (а), а гемофилия (несвертываемость крови) – рецессивным геном (b). У родителей, нормальных пол этим признакам, родился сын – дальтоник и альбинос.

А. Можно ли однозначно определить генотип родителей?

Б. С какой вероятностью в этой семье может первым родиться мальчик?

В. С какой вероятностью этот мальчик будут страдать дальтонизмом?

Г. Определите вероятность рождения мальчика с двумя описанными дефектами одновременно.

Д. С какой вероятностью два таких мальчика могут родиться один за другим?

28. Альбинизм (отсутствие пигмента) определяется аутосомным рецессивным геном(а), а гемофилия (несвертываемость крови) – рецессивным геном (b), сцепленным с полом. В семье у отца гемофилия и альбинизм, а мать является носителем этих генов, но эти признаки у нее не проявились.

А. Какова вероятность рождения в этой семье ребенка, свободного от этих двух недостатков?

Б. Какова вероятность рождения ребенка с нормальной свертываемостью крови?

В. Какова вероятность рождения ребенка с нормальной пигментацией?

Г. Какова вероятность рождения ребенка с этими двумя наследственными дефектами?

Д. Можно ли точно предсказать пол такого ребенка?

29. Потребность в курении табака зависит от рецессивного гена (а), сцепленного с полом, а потребность в употреблении алкоголя – от доминантного рецессивного гена (В). Курящий мужчина и некурящая женщина создают семью. Оба часто пьют алкогольные напитки. Мужчина гетерозиготен по гену, определяющему употребление алкогольных напит-

ков, а женщина – гомозиготна. Женщина гетерозиготна по гену, определяющему курение.

А. Могут ли в этой семье родиться дети, равнодушные к алкоголю?

Б. Могут ли в этой семье родиться дети, не склонные к курению?

В. С какой вероятностью эти дети, будут девочками?

Г. Если эти девочки, повзрослев, выйдут замуж за некурящих мужчин, могут ли они ожидать рождения детей, склонных к курению?

Д. С какой вероятностью у этих девочек родятся дети, склонные к курению?

30. Дальтонизм (цветовая слепота) – признак, зависящий от рецессивного гена (а), сцепленного с полом. У мужа и жены зрение нормальное, однако, известно, что отец жены страдал дальтонизмом.

А. Могут ли в этой семье родиться дети-дальтоники?

Б. С какой вероятностью родиться мальчик с нормальным зрением?

В. С какой вероятностью могут подряд родиться два таких мальчика?

Г. С какой вероятностью могут родиться два таких мальчика подряд?

Д. Во сколько раз была бы больше вероятность рождения детей-дальтоников в этой семье, если бы у мужа была цветовая слепота?

Е. Какое было бы в этом случае соотношение полов у детей-дальтоников?

31. Геморрагический диатез (наследственное аллергическое заболевание) находится под контролем рецессивного гена (а). Аллели гена располагаются как X, так и в Y-хромосоме. В семье жена здорова, а у мужа проявляется заболевание. Оба гомозиготны по этому гену.

А. Могут ли их дети заболеть?

Б. Какова вероятность того, что все дети будут носителями этого гена?

В. Повзрослев, дочери из этой семьи выходят замуж за мужчин, у которых этого рецессивного гена нет. С какой вероятностью геморрагический диатез может проявиться у их детей?

Г. С какой вероятностью геморрагический диатез может проявиться у их детей, если они будут сыновьями?

Д. Если бы женщина была гетерозиготна по этому гену, то с какой вероятностью эта болезнь проявилась бы у ее детей?

32. У человека наследственное заболевание (геморрагический диатез) проявляется под воздействием рецессивного гена (а). Аллели этого гена располагаются как в X-хромосоме, так и в Y-хромосоме. В семье жена больна, а муж здоров. Оба гомозиготны по этому гену.

А. Проявится ли у детей это заболевание?

Б. С какой вероятностью дети будут носителями этого гена?

В. Повзрослев, дочери выходят замуж за мужчин, у которых этого рецессивного гена нет. С какой вероятностью у них могут родиться здоровые дети?

Г. Сделайте такой же прогноз для сыновей?

Д. Если бы женщина была гетерозиготной по этому гену, то с какой вероятностью болезнь проявилась бы у ее детей?

33. Довольно редко у человека в Y-хромосоме встречается ген, определяющий развитие перепонки между пальцами ног. Кроме того, есть и аутосомный доминантный ген В, который контролирует четкую речь. В семье у отца, который работает диктором на телевидении, есть перепонка между пальцами на ноге. Все его предки говорили очень разборчиво. Мать в этой семье не очень понятно произносит слова и перепонки между пальцами ног у нее нет

А. С какой вероятностью в этой семье может родиться ребенок с перепонкой между пальцами?

Б. С какой вероятностью в этой семье родиться девочка с перепонкой?

В. Если девочка выйдет замуж за человека, гетерозиготного по гену четкости речи, то с какой вероятностью у нее может родиться ребенок, с трудностями в произношении?

Г. С какой вероятностью дети с такими признаками могут родиться два раза подряд?

Д. С какой вероятностью дети с такими признаками могут родиться три раза подряд?

### *Генные и хромосомные болезни*

1. В одной семье имеется ребенок со следующими признаками: умственная отсталость, микроцефалия, “мышинный” запах повышенный тонус мышц, судорожные эпилептиформные припадки, слабая пигментация кожи и волос.

1) какое заболевание можно предположить?

2) как поставить диагноз?

3) какова вероятность появления в этой семье следующего ребенка с такой же патологией?

2. В семье у здоровых родителей, являющихся троюродными сибсами, родился доношенный ребенок, который вскармливался молоком матери. В процессе развития у него появились рвота и понос, желтуха, умственная отсталость, увеличение печени и селезенки, общая дистрофия, катаракта, выраженность которых постепенно усиливалась.

1) какое заболевание можно предположить?

2) какие лабораторные исследования следует провести?

3) как предотвратить дальнейшее развитие заболевания?

4) какова вероятность рождения в этой семье второго больного ребенка?

3. У пожилых родителей (жена – 47 лет, муж – 49 лет) родился доношенный ребенок. При обращении в медико-генетическую консультацию у ребенка обнаружили: плоское лицо, низкий скошенный лоб, большую голову, косой разрез глаз, светлые пятна на радужке, толстые губы, толстый, выступающий изо рта язык, деформированные низко расположенные ушные раковины, высокое небо, неправильный рост зубов, дефект межпредсердной перегородки, на ладонях четы-

рехпальцевую борозду, главный ладонный угол  $69^\circ$ , радиальный петли на 4-ом и 5-ом пальцах рук, задержку умственного развития.

1) какое заболевание можно предположить?

2) какие методы следует использовать для постановки окончательного диагноза?

3) какой прогноз дальнейшей жизнеспособности этого ребенка?

4. У больных имеется недоразвитие семенников, отсутствие сперматогенеза, развивается астенический или евнухоидный тип телосложения: узкие плечи, широкий таз, жиротложение по женскому типу, слабо развита мускулатура, скудная растительность на лице, обычно развивается умственная отсталость. Больные достаточно жизнеспособны. Каким заболеванием страдают больные?

5. К врачу пришла пациентка. У нее было обнаружено следующее: недоразвитие яичников, небольшой рост, широкие плечи, узкий таз, укороченные нижние конечности, короткая шея со складками кожи идущими от затылка, низкий рост волос на затылке, внутренние углы глаз расположены выше наружных, инфантильность эмоций, неустойчивость настроения, бесплодие.

1) какое заболевание можно предположить у пациентки?

2) что нужно сделать для постановки окончательного диагноза?

6. При изучении кариотипа больного, страдающего синдромом Дауна, было выявлено 46 хромосом. Однако детальный анализ хромосом позволил выявить мутацию, явившуюся причиной развития синдрома Дауна. В чем заключалась эта мутация?

7. Известно, что дальтонизм – рецессивный сцепленный с X-хромосомой признак. Как можно объяснить дальтонизм одного глаза и нормальное цветовосприятие другого глаза, если такой мозаицизм наблюдается у женщин?

8. Дальтонизм – рецессивный сцепленный с X-хромосомой признак. Женщина с синдромом Шерешевского-Тернера страдает дальтонизмом,



хотя у ее отца и матери зрение нормальное. Как это можно объяснить?  
У кого из родителей произошло нерасхождение хромосом?

## **РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА**

### ***ОСНОВНАЯ***

1. Асанов А.Ю. и др. Основы генетики и наследственные нарушения развития у детей: Учеб. пособие для студ. Высш. Пед. учеб. заведений (спец-ти логопедия, специальная психология и др.) / А.Ю. Асанов, Н.С. Демикова, С.А. Морозов; Под ред. А.Ю. Асанова. - М.: Издательский центр «Академия», 2003. - 224с.
2. Щипков В.П. Общая и медицинская генетика: Учеб. пособие для студ. Высш. Мед. учеб. Заведений / В.П. Щипков, Г.Н. Кривошенина, - М.: Изд. Центр «Академия», 2003. – 256с.
3. Шевченко В.А., Топорнина Н.А., Стволинская Н.С. Генетика человека: Учеб. пособие для студ. Высш. Учеб. Заведений. – М.: Гуманит. Изд. Центр ВЛАДОС, 2002. - 240с.
4. Топорнина Н.А., Стволинская Н.С. Генетика человека: практикум для вузов. - М.: Гуманит. Изд. Центр ВЛАДОС, 2003. - 96с.
5. Дикарев С.Д. Генетика: Сборник задач. - М.: Издательство «Первое сентября», 2002. - 112с.:ил. (Педагогический практикум)

### ***ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ***

1. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.В., Асеев М.В. Геном человека и гены предрасположенности. СПб.: изд-во «Интермедика», 2000. - 272с.
2. Бочков Н.П. Клиническая генетика. Учебник для мед. и пед. вузов. - М.: Высш.шк. 2002.-230с.
3. Вельтищев Ю.Е., Бочков Н.П. Наследственная патология человека. - М.: АМН, 1992. Т.I (277с.), Т II (246с).

4. Горбунова В.Н., Баранов В.С. Введение в молекулярную диагностику и генотерапию наследственных заболеваний. - С.-Пб., Специальная литература, 1997, 287с.
5. Гуттман Б., Гриффитс Э., Сузуки Д., Куллис Т. Генетика / Бартон Гуттман, Энтони Гриффитс, Дэвид Сузуки, Тара Куллис. – Пер. с англ. О. Перфильева. – М.: ФАИР-ПРЕСС, 2004. – 448 с: ил. – (Наука & Жизнь).
6. Мариничева Г.С., Гаврилов В.И. Умственная отсталость при наследственных болезнях. - М.: Медицина, 1988, 256с.
7. Мутовин Г.Р. Основы клинической генетики. Учеб. пособие для мед. и биол. Спец. Вузов. - 2-е изд., испр. И доп. - М.: Высш. Шк. 2001. - 234с., ил.
8. Пузырев В.П., Степанов В.А. Патологическая анатомия генома человека. - Н.: Наука, Сибирское предприятие РАН, 1997, 244с.
9. Селиванова Е.А., Скворцов И.А., Мутовин Г.Р., Нефедова И.В., Пронина Ю.С. Врожденные и наследственные заболевания у детей (систематизация, диагностика, реабилитация). - М.: ИРИК «Тривола», 1998, 35с.
10. Тарантул В.З. Геном человека: Энциклопедия, написанная четырьмя буквами. - М.: Языки славянской культуры, 2003. - 392 с.: ил.
11. Фросин В.Н. Введение в биологию человека: 2. Генетика. Индивидуальное развитие / В.Н.Фросин – Казань: Диалог-Компьютерс, 2005. – 287 с.: ил.
12. Фросин В.Н. Ситуационные задачи и упражнения по медицинской биологии и генетике. Казань: КГМУ, 2007. 65 с.
13. Экогенетика человека. Учебное пособие для студентов медицинских университетов. /Семенов В.В., Кошпаева Е.С. Казань: КГМУ, 2005.- с.23.
14. Журналы: «Генетика», «Медицина», «Медицина и генетика», «Возрастная физиология».

15. Интернет: разделы «Современная генетика», «Генетика человека», «Наследственные болезни и их генетические причины», «Мутации», «Генофонд человека», «Последние достижения в области медико-биологических наук».