Реферат

Генетические, хромосомные и геномные мутации

**Содержание**

Введение

Мутации и их классификация

Наследственная патология и заболевания

Генные мутации

Фенилкетонурия

Серповидно-клеточная анемия

Муковисцидоз

Синдром Марфана

Хромосомные мутации

Синдром Шерешевского-Тернера

Синдром Клайнфельтера

Синдром «крика кошки»

Детская прогерия

Геномные мутации

Синдром Патау

Синдром Дауна

Синдром Эдвардса

Болезнь Альцгеймера

Лечение наследственных болезней

Заключение

Список используемой литературы

синдром геном мутация наследственная болезнь

**Введение**

Наследственность всегда представляла собой одно из наиболее трудно объяснимых явлений в истории человечества. Многие ученые выдвигали свои гипотезы о возникновении наследственной патологии. Однако их предположения не были основаны на строгих научных наблюдениях. В XX веке с развитием генетики было выяснено и научно подтверждено, что такие патологии имеют наследственную природу. До этого подобные заболевания считались болезнями с неустановленной этиологией. Изучением наследственных болезней занимается медицинская генетика.

Последнее годы характеризуются бурным развитием общей и медицинской генетики.

Основоположником клинической генетики в нашей стране является С.Н. Давыденков. Медицинскую генетику он определил как науку, изучающую наследственность и изменчивость с точки зрения патологии. Отсюда становится ясным основной вопрос медицинской генетики - наследственная патология.

Внедрение в клиническую практику биохимических и цитогенетических методов исследования на тканевом, молекулярном и субмолекулярном уровнях способствовало расшифровке многих форм болезней, которые ранее считались нозологическими формами с невыясненной этиологией. Повышение уровня диагностики привело к выявлению многих болезней, которые до недавнего времени относились к клиническим раритетам - редким и редчайшим формам патологии.

В настоящее время известно около 2000 наследственных болезней и генетически детерминированных синдромов. Число их постоянно растет, ежегодно описываются десятки новых форм наследственной патологии. На современном этапе развития медицины исключительное значение имеет распознавание многообразных наследственных заболеваний и генетически детерминированных синдромов.

**Мутации и их классификация**

Термин "мутация"ввел Гуго де Фриз (1901г.) - голландский ботаник и генетик - для характеристики случайных генетических изменений. Различают спонтанные и индуцированные мутационные процессы.

Спонтанные мутации происходят в любой популяции без всякого видимого внешнего воздействия. Частота спонтанных мутаций невелика: 10-5 - 10-8 на ген/поколение.

Индуцированные мутации возникают в результате искусственного мутагенеза, т.е. вследствие действия мутагенных факторов, таких как температура, воздействие рентгеновских лучей, химических веществ и биохимических факторов.

Частота возникновения мутаций зависит от:

• генотипа организма;

• фазы онтогенеза;

• стадии онтогенеза;

• стадии гаметогенеза;

• митотического и мейотического циклов хромосом;

• химического строения отдельных участков хромосом и др.

Свойства мутаций:

• мутации возникают внезапно, скачкообразно;

• мутации наследуются, т.е. передаются от поколения к поколению;

• мутации не направленные - подвергаться мутациям может любой локус, вызывая изменения как незначительных, так и жизненно важных признаков;

• одни и те же мутации могут возникать повторно;

• за проявлением мутации могут быть полезными и вредными, доминантными и рецессивными.

Мутации можно классифицировать в следующем порядке.

По месту возникновения мутации и характеру наследования различают:

. Генеративные мутации, возникающие в клетках полового зачатка, половых клетках и передаются по наследству.

. Соматические мутации, возникающие в клетках организма и не передаваемые по наследству.

В зависимости от влияния на жизнеспособность и плодовитость организма, мутации можно подразделить на:

) Летальные - зародыш гибнет на ранних стадиях развития

) Полулетальные - ведут к понижению жизнеспособности особи, которая не доживает до репродуктивного периода

) Условно летальные - способны не проявляться в одних условиях и приводить к гибели организма в других условиях

) Стерильные - влияют на плодовитость, вплоть до бесплодия

) Нейтральные - наиболее распространенные

По локализации измененного генетического материала мутации бывают: 1. Ядерные (хромосомные)

. Цитоплазматические (митохондриальные, пластидные).

По характеру изменения уровня организации генетического материала различают:

1) Генные, или точечные, мутации, вследствие которых изменяется структура определенного гена

) Хромасомные мутации, или хромосомные аберрации, ведут к нарушению существующих групп сцепления генов в той или иной хромосоме

) Геномные мутации, приводящие к добавлению, либо утрате одной или нескольких хромосом или полного гаплоидного набора хромосом.

**Наследственная патология и заболевания**

Наследственная патология - это расстройства жизнедеятельности организма, возникающие в результате нарушений генотипа (наследственной информации) и, как правило, передающиеся по наследству.

Наследственная патология у индивида проявляется в форме наследственных заболеваний и предрасположенности к тем или другим болезням. Наследственная патология обычно проявляется в относительно ранний период после рождения.

Появление наследственных заболеваний обусловлено мутациями, возникающими в гаметах или в клетках, в которых они образуются, т.е. генеративными, или терминальными, мутациями. Чем раньше в половых клетках возникает мутация, тем больше будет доля половых клеток, которые будут нести новую мутацию.

Существует мнение, что наибольшее количество мутаций в половых клетках возникает в ооцитах. Поскольку сперматогонии подвергаются постоянному делению, то среди них может происходить отбор против мутаций, обуславливающих вредный эффект, и частота мутаций снижается до периода половой зрелости. Женщина, наоборот, рождается почти со всеми мутантными изменениями, в линии половых клеток нет параллельного митотического отбора. Ооциты не только не испытывают митоза, они остаются малоактивными на протяжении десятилетий, пока не станут яйцеклетками. За этот период ооциты стареют, становятся непропорционально чувствительными к спонтанной мутации. Генеративные мутации при половом размножении передаются следующим поколениям. Доминантные мутации появляются уже в первом поколении, а рецессивные - только во втором и последующих поколениях, с переходом в гомозиготное состояние. Рассмотрим три типа генеративных мутаций, отличающихся друг от друга характером изменения уровня организации генетического материала, а именно генные, хромосомные и геномные мутации.

**Генные мутации**

Генные мутации - это изменения числа и/или последовательности нуклеотидов в структуре ДНК (вставки, выпадения, перемещения, замещения нуклеотидов) в пределах отдельных генов, приводящие к изменению количества или качества соответствующих белковых продуктов.

Общая частота генных болезней в популяциях людей **-** 2-4%**.**

Генные мутации у человека являются причинами многих форм наследственной патологии. В настоящее время описано более 3 тысяч таких наследственных болезней. Ферментопатия является самым частым проявлением генных болезней. Также мутации, вызывающие наследственные болезни, могут затрагивать структурные, транспортные и эмбриональные белки. Патологические мутации могут реализовываться в разные периоды онтогенеза. Большая часть их проявляется внутриутробно (до 25% всей наследственной патологии) и в допубертатном возрасте (45%). Около 25% патологических мутаций проявляются в пубертатном и юношеском возрасте, и лишь 10% моногенных болезней развиваются в возрасте старше 20 лет.

К генным болезням у человека относятся многочисленные болезни обмена веществ <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%B5%D1%82%D0%B0%D0%B1%D0%BE%D0%BB%D0%B8%D0%B7%D0%BC>. Они могут быть связаны с нарушением обмена углеводов <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A3%D0%B3%D0%BB%D0%B5%D0%B2%D0%BE%D0%B4%D1%8B>, липидов <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9B%D0%B8%D0%BF%D0%B8%D0%B4%D1%8B>, стероидов, пуринов <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D1%83%D1%80%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D1%8B%D0%B5\_%D0%BE%D1%81%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D1%8F> и пиримидинов <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D0%B8%D1%80%D0%B8%D0%BC%D0%B8%D0%B4%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D1%8B%D0%B5\_%D0%BE%D1%81%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D1%8F>, билирубина <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%91%D0%B8%D0%BB%D0%B8%D1%80%D1%83%D0%B1%D0%B8%D0%BD>, металлов и др. Ярким примером генной мутации служат заболевания фенилкетонурия, серповидно-клеточная анемия, муковисцидоз, синдром Марфана.

**Фенилкетонурия**

Это заболевание из группы ферментопатий <http://slovari.yandex.ru/~%D0%BA%D0%BD%D0%B8%D0%B3%D0%B8/%D0%91%D0%A1%D0%AD/%D0%A4%D0%B5%D1%80%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D1%82%D0%BE%D0%BF%D0%B0%D1%82%D0%B8%D0%B8/>, в основе которого лежит нарушение процессов обмена аминокислоты фенилаланина и накопления в организме токсических промежуточных продуктов. При дефекте фермента фенилаланингидроксилазы фенилаланин не превращается в тирозин и накапливается в крови больных в больших концентрациях (до 0,5-0,6 г/л вместо 0,003-0,04 г/л в норме). Это приводит к частичному превращению фенилаланина в фенилуксусную и фенилмолочную кислоты, накопление которых наряду с повышенной концентраций самого фенилаланина оказывает токсическое действие на мозг ребенка. В результате у детей наблюдается различная степень дефекта умственного развития. Нарушение метаболизма фенилаланина сопровождается также нарушением синтеза пигмента меланина, поэтому у больных наблюдается слабая пигментация волос и радужки глаз. Кроме того, высокая концентрация фенилаланаина оказывает ингибирующее влияние на ряд ферментных систем, участвующих в превращении других аминокислот: у больных развивается судорожный синдром, нарастает отставание интеллектуального развития.

Встречается в различных популяциях людей с частотой 1:6000-1:10 000.

**Серповидно-клеточная анемия**

Это аутосомно-рецессивное <http://vse-pro-geny.com/ru\_diseases\_type\_autosomno-recesuvni-hvoroby.html> сверхдоминантное генетическое заболевание <http://vse-pro-geny.com/ru\_diseases.html> крови, характеризующееся присутствием неправильных красных кровяных клеток (эритроцитов), устойчивой, серповидной формы.

Серповидность клеток уменьшает их гибкость и эластичность, что увеличивает риск возникновения различных осложнений. Причиной появления клеток серповидной формы являются мутации <http://vse-pro-geny.com/ru\_dictionary\_item\_53\_letter\_%D0%9C\_2\_%D0%9C%D1%83%D1%82%D0%B0%D1%86%D0%B8%D1%8F.html>в гене <http://vse-pro-geny.com/ru\_dictionary\_item\_28\_letter\_%D0%93\_1\_%D0%93%D0%B5%D0%BD.html> гемоглобина. Как следствие сокращается ожидаемая продолжительность жизни, в среднем она составляет 42 года у мужчин и 48 у женщин.

Болезнь начинает проявляться лишь через несколько месяцев после рождения, так как фетальный гемоглобин, присутствующий в крови ребенка в первые несколько месяцев после рождения, не содержит аномальной цепи. Кроме того, высокий уровень фетального гемоглобина у маленьких детей после появления аномальной цепи уменьшает серповидность эритроцитов из-за повышенного сродства к кислороду. У носителей симптомы заболевания появляются только тогда, когда уровень кислорода в воздухе очень понижен (например, на большой высоте) или во время сильного обезвоживания организма. Обычно, эти кризисные ситуации возникают примерно 0,8 раз в год у одного пациента. Серповидно-клеточная анемия возникает тогда, когда в седьмой аминокислоте (если считать метионин) - глутаминовая кислота заменяется валином, что вызывает изменение ее структуры и функций.

Наиболее характерным проявлением серповидно-клеточной анемии у маленьких детей является поражение костно-суставной системы: резкая болезненность суставов <http://www.medn.ru/mumie/22.htm>, припухлость стоп, кистей, голеней. Эти изменения связаны с тромбозом сосудов, питающих кости. Часто наблюдаются «расплавления» головок бедренной и плечевой костей. Тромбозы нередко обусловливают инфаркты легких. Люди, страдающие серповидно-клеточной анемией, в большинстве случаев высокого роста, худые, с искривленным позвоночником. Они нередко имеют высокий башенный череп, измененные зубы, задержку развития, иногда признаки евнухоидизма. Боли в животе <http://www.medn.ru/semiy/lechenie-detey/bol-v-zhivote.html> могут имитировать различные заболевания брюшной полости. Частым осложнением серповидно-клеточной анемии становятся нарушения зрения <http://www.medn.ru/statyi/horoshee-zrenie/psihika-i-zrenie.html>, связанные с изменением сосудов сетчатки. Кровоизлияния в стекловидное тело и отслоение сетчатки нередко приводят к слепоте. На голенях нередко возникают язвы. Тромбозы крупных сосудов приводят к инфарктам в почках, в легких. Довольно часто развиваются тромбозы сосудов мозга. Селезенка у маленьких детей сильно увеличивается в размерах, однако в дальнейшем она уменьшается, и после 5 лет ее увеличение является редкостью. Печень при серповидно-клеточной анемии также увеличена. У взрослых мужчин может быть продолжительная эрекция полового <http://www.medn.ru/semiy/semya-seks-seksualnost-anatomiya/polovaya-zhizn.html> члена, не связанная с возбуждением - приапизм. Большинство лиц, страдающих серповидно-клеточной анемией, умирает в раннем детстве. Однако, некоторые, могут дожить до зрелого <http://www.medn.ru/semiy/semya-seks-seksualnost-anatomiya/zrelaya-seksualnost.html> возраста.

**Муковисцидоз**

Муковисцидоз, или кистозный фиброз поджелудочной железы, является системным наследственным заболеванием, обусловленным мутацией гена трансмембранного регулятора муковисцидоза и характеризующимся поражением желез внешней секреции, тяжелыми нарушениями функций органов дыхания и желудочно-кишечного тракта.

В основе заболевания лежит генная мутация. Патологический ген локализуется в середине длинного плеча 7-й хромосомы. Муковисцидоз наследуется по аутосомно-рецессивному типу и регистрируется в большинстве стран Европы с частотой 1 : 2000 - 1 : 2500 новорожденных. Если оба родителя гетерозиготны, то риск рождения больного муковисцидозом ребенка составляет 25%. По данным исследований частота гетерозиготного носительства патологического гена равна 2-5%.

В настоящее время идентифицировано около 1000 мутаций гена муковисцидоза. Следствием мутации гена является нарушение структуры и функции белка, которое приводит к сгущению секретов желез внешней секреции, затруднению эвакуации секрета и изменению его физико-химических свойств, что, в свою очередь, и обуславливает клиническую картину заболевания. Изменения в поджелудочной железе, органах дыхания, желудочно-кишечном тракте регистрируются уже во внутриутробном периоде и с возрастом пациента неуклонно нарастают. Выделение вязкого секрета экзокринными железами приводит к затруднению оттока и застою с последующим расширением выводных протоков желез, атрофией железистой ткани и развитием прогрессирующего фиброза. Активность ферментов кишечника и поджелудочной железы значительно снижена. Наряду с формированием склероза в органах имеет место нарушение функций фибробластов.

Первые симптомы заболевания появляются в большинстве случаев в течение первого года жизни. У 30-40% больных Муковисцидоз диагностирован в первые дни жизни в виде мекониевой непроходимости. Данная форма заболевания обусловлена отсутствием трипсина, что приводит к скоплению в петлях тонкого кишечника плотного, вязкого по консистенции мекония. Осложнением мекониевой непроходимости может быть перфорация кишечника с развитием мекониевого перитонита. Нередко на фоне непроходимости кишечника у больных муковисцидозом на 3-4-е сутки жизни присоединяется пневмония, которая принимает затяжной характер. Кишечная непроходимость может развиться и в более позднем возрасте больного.

Прогноз при муковисцидозе до настоящего времени остается серьезным. Летальность составляет 50-60%, а среди детей раннего возраста - выше. Поздняя диагностика заболевания и неадекватная терапия значительно ухудшают прогноз. В настоящее время возможна диагностика данного заболевания на ранних сроках беременности, поэтому большое значение приобретает медико-генетическое консультирование семей, в которых есть больные муковисцидозом.

**Синдром Марфана**

Это наследственное заболевание, характеризующееся системным поражением соединительной ткани, проявляющееся «патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата, глаз и сердечно-сосудистой системы.

Установлено, что при синдроме Марфана основной дефект связан с нарушениями коллагена, хотя не исключена возможность поражения эластических волокон соединительной ткани. Оба пола поражаются одинаково часто.

Отдельные клинические признаки синдрома могут наблюдаться уже при рождении, например арахнодактилия - удлинение пальцев кистей и стоп, но наиболее ярко симптомокомплекс проявляется у детей школьного. У больных резко выражен астенический тип сложения (высокий рост, истончение подкожной клетчатки, мышечная слабость). Характерными признаками болезни являются долихоцефалия - изменение формы головы, когда продольный размер значительно превышает поперечный, так называемое птичье лицо - узкое, с близкорасположенными глазами, тонким носом и выступающей вперед верхней челюстью (прогнатия); деформация ушных раковин, высокое небо. Иногда наблюдается расщепление твердого неба (волчья пасть). Конечности, пальцы кистей и стоп удлинены, грудная клетка воронкообразной или килевидной формы, ребра тонкие и длинные, межреберные промежутки широкие, позвоночник искривлен*,* отмечаются разболтанность суставов, иногда с переразгибанием в коленных суставах, плоскостопие. При рентгенологическом исследовании костей выявляют истончение коркового слоя и костных перекладин.

Интеллект у больных синдромом Марфана, как правило, сохранен.

**Хромосомные мутации**

Хромосомы являются носителями генетической информации на более сложном - клеточном уровне организации. Наследственные болезни могут быть вызваны и хромосомными дефектами, возникшими при образовании половых клеток.

Каждая хромосома содержит свой набор генов, располагающихся в строгой линейной последовательности, то есть те или иные гены располагаются не только в одних и тех же у всех людей хромосомах, но и в одних и тех же участках этих хромосом.

Нормальные клетки организма содержат строго определенное число парных хромосом (отсюда и парность находящихся в них генов). У человека в каждой клетке, кроме половых, 23 пары (46) хромосом. Половые клетки (яйцеклетки и сперматозоиды) содержат 23 непарные хромосомы - одинарный набор хромосом и генов, так как парные хромосомы расходятся в процессе клеточного деления. При оплодотворении, когда сперматозоид и яйцеклетка сливаются, из одной клетки (теперь уже с полным двойным набором хромосом и генов) развивается плод - эмбрион.

Но образование половых клеток происходит иногда с хромосомными «ошибками». Это мутации, приводящие к изменению числа или структуры хромосом в клетке. Вот почему оплодотворенная яйцеклетка может содержать избыток или недостаток хромосомного материала по сравнению с нормой. Очевидно, что такой хромосомный дисбаланс приводит к грубым нарушениям развития плода. Проявляется это в виде самопроизвольных выкидышей и мертворождений, наследственных болезней, синдромов, получивших название хромосомных. Наиболее известными среди хромосомных болезней являются: синдром Шерешевского-Тернера, синдром Клайнфельтера, синдром «крика кошки», детская прогерия.

**Синдром Шерешевского-Тернера**

Моносомия по Х-хромосоме является единственной известной моносомией по половым хромосомам у человека. Эта аномалия наблюдается у лиц фенотипически женского пола с задержкой роста и полового развития с недоразвитыми внутренними половыми органами. Наиболее характерной чертой является отсутствие гонад, вследствие плохого развития или отсутствия вторичных половых признаков во время полового созревания.

У ребенка с данным заболеванием вместо яичников образуются тяжи из соединительной ткани, матка недоразвита. Очень часто синдром сочетается с недоразвитием других органов. Уже при рождении у девочки обнаруживают утолщение кожных складок на затылке, типичный отек кистей рук и стоп. Часто ребенок рождается маленьким, с низкой массой тела.

Для ребенка еще в раннем возрасте характерен типичный внешний вид:

- пропорционально низкий рост (конечный рост больных не превышает 150 см.);

- укорочение нижней челюсти;

- оттопыренные низко расположенные уши;

- короткая шей с крыловидными складками, идущими от головы к плечам (шея сфинкса), на которой отмечается низкая граница роста волос;

- широкая грудная клетка с далеко расставленными втянутыми сосками;

- часто наблюдается искривление рук в области локтевых суставов;

- укороченные 4 и 5 пястные кости, что делает пальцы рук короткими;

- выпуклые ногти;

Возможные пороки развития со стороны других органов и систем:

- сердечно-сосудистая система - пороки сердца;

- мочевыводящие пути - недоразвитие почек, удвоение мочеточников, удвоение и подковообразная почка;

- органы зрения - птоз (опущение века), косоглазие, формирование «третьего века».

Вторичные половые признаки выражены слабо (иногда вообще отсутствуют) и проявляются в следующем:

- недоразвитие молочных желез;

- аномальное развитие больших и малых половых губ, матки, влагалища;

- яичники не определяются;

- аменорея (отсутствие менструации);

- оволосение на лобке и в подмышечных впадинах не выражено.

При раннем выявлении и своевременном лечении можно добиться увеличения роста. Прогноз заболевания в отношении полного выздоровления неблагоприятный. Больные остаются бесплодными.

При данном заболевании возможен летальный исход (смерть), который обусловлен в первую очередь врожденными дефектами жизненноважных органов. Значительного отставания умственного развития у больных не наблюдается, они могут успешно учиться и выполнять любую работу, не связанную не связанную с физическим и значительным нервно-психическим напряжением. Частота встречаемости синдрома одна на три тысячи родившихся девочек.

**Синдром Клайнфельтера**

Происхождение дополнительной Х-хромосомы в кариотипе больного с классическим вариантом синдрома Клайнфельтера обусловлено нерасхождением половых хромосом в процессе мейоза у родителей. Нарушение правильного распределения половых хромосом в процессе мейоза ведет к образованию гамет с ненормальным набором половых хромосом. Участие их в оплодотворении приводит к появлению зиготы с нарушением в системе половых хромосом - анэуплоидии.

При нерасхождении половых хромосом в мейозе обоих родителей и последующем оплодотворении таких гамет образуются более сложные хромосомные комплексы (ХХХУ; ХХУУ; ХХХХУ; ХХХУУ и др.). Нерасхождение или отставание половой хромосомы во время митотического деления могут привести к появлению различных клеточных клонов.

Добавочная Х-хромосома в 60% случаев наследуется от матери, особенно при поздней беременности. Риск наследования отцовской Х-хромосомы не зависит от возраста отца.

Проявляется впервые задержкой пубертатного периода, появляются некоторые особенности телосложения (непропорционально длинные конечности, девическая утонченность). Некоторая умственная отсталость отмечается лишь в 25% случаев. У остальных больных на фоне нормального умственного развития может наблюдаться гипоэмоциональность, покорность и другие особенности поведения. Половое влечение и потенция обычно снижены. Хотя наружные половые органы чаще всего сформированы правильно, вторичные половые признаки развиты слабо. У некоторых взрослых мужчин оволосение на лице полностью отсутствует. У большинства пациентов имеется женский тип оволосения на лобке. Рост волос на туловище обычно отсутствует. До 70 % случаев у больных с синдромом Клайнфельтера развивается двусторонняя, безболезненная гинекомастия. Если гинекомастия уже развилась, то, как правило, она имеет необратимый характер и в отличие от пубертатной или возрастной гинекомастии не поддается медикаментозному лечению. Яички уменьшены в размерах, более мягкие, или, наоборот, более плотные.

Наиболее частыми причинами обращения к врачу в репродуктивном возрасте являются бесплодие и эректильная дисфункция. Подавляющее большинство больных страдает азооспермией и лишь очень немногие - тяжелой степенью олигоспермии. Из-за низкого уровня андрогенов потенция больных с синдромом Клайнфельтера обычно к 30-40 годам снижается, и даже больные с пробудившимся в срок либидо и проявляющие половую активность страдают к этому возрасту от эректильной дисфункцией.

Тестикулы больных синдромом Клайнфельтера не способны вырабатывать достаточного количества биологически активных андрогенов. Дефицит мужских половых гормонов является причиной постепенно развивающихся у больных гипогонадизма и феминизации. Андрогенный дефицит различной степени выраженности отмечается при синдроме Клайнфельтера практически в 100*%* случаев. Из-за сниженной продукции андрогенов часто развиваются остеопороз, анемия и мышечная слабость. Нередко наблюдаются ожирение, нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет. У некоторых пациентов с синдромом Клайнфельтера снижен интеллект и ограничены вербальные и познавательные способности. Они плохо успевают в школе и не могут достичь профессиональных успехов. Физические и психологические особенности приводят к отчуждению таких больных от сверстников. Большинством исследователей пациенты с синдромом Клайнфельтера описываются как скромные, тихие, более эмоционально чувствительные по сравнению со сверстниками.

Около 15% пациентов с синдромом Клайнфельтера страдают олигофренией, обычно в степени легкой дебильности, что тоже не может считаться постоянным диагностическим критерием синдрома. При более глубоком нарушении интеллекта отмечают аутизм, мнительность, склонность к алкоголизму, асоциальное поведение.

Продолжительность жизни больных с синдромом Клайнфельтера не отличается от среднестатистической. Клиника синдрома Клайнфельтера в преклонном и старческом возрасте осложняется рядом заболеваний. Некоторые из этих заболеваний более характерны для женщин: желчекаменная болезнь, ожирение, варикозное расширение вен.

Синдром Клайнфельтера встречается весьма часто. На 500 новорожденных мальчиков приходится 1 ребенок с данной патологией.

**Синдром «крика кошки»**

Синдром «крика кошки», синдром делеции короткого плеча 5 хромосомы, или синдром Лежена - связан с отсутствием части 5 хромосомы <http://vse-pro-geny.ru/ru\_dictionary\_item\_52\_letter\_%D0%A5\_1\_%D0%A5%D1%80%D0%BE%D0%BC%D0%BE%D1%81%D0%BE%D0%BC%D0%B0.html>. Синдром получил название от специфического плача детей, страдающих этим заболеванием, напоминающее кошачье мяуканье. Специфика плача обусловлена аномалиями строения гортани: узкими голосовыми связками и изогнутым надгортанником. С возрастом синдром исчезает, но часто остается стридор и склонность к инфекционным заболеваниям верхних дыхательных путей. Помимо особенностей плача в раннем возрасте синдром характеризуется специфическими чертами и выражением луноподобного лица с гипертелоризмом, эпикантом, микрогнатией. С возрастом у больших исчезает не только специфический крик, но и характерные черты лица, так что они становятся похоже на всех других умственно отсталых детей. У многих из них, однако описывают плоский узелок размером 1-2 мм на расстоянии около 1 см спереди от каждого уха.

Синдром «крика кошки» может способствовать развитию микроцефалии <http://vse-pro-geny.ru/ru\_dictionary\_item\_63\_letter\_%D0%9C\_1\_%D0%9C%D0%B8%D0%BA%D1%80%D0%BE%D1%86%D0%B5%D1%84%D0%B0%D0%BB%D0%B8%D1%8F.html>, задержки физического развития, гипертелоризма, эпикантуса, опущенных углов глазных щелей, косоглазия, плоской спинки носа, микрогнатии, коротких пальцев, порока сердца.

В позднем детстве и подростковом возрасте выводы врачей включают значительные нарушения умственного развития, огрубение черт лица, надбровные дуги, глубоко посаженные глаза, гипопластическая перегородку носа, тяжелые нарушения прикуса и сколиоз. Больные девушки достигают половой зрелости, развитие вторичных половых признаков, и менструация у них возникают обычно вовремя. Строение половых органов и путей у лиц женского пола, как правило, нормальное, за исключением двурогой матки, которая местами встречается у этой группы больных. У мужчин яички часто малы, но сперматогенез преимущественно незначительно нарушен.

Продолжительность жизни больных с синдромом Лежена зависит от тяжести врождённых пороков внутренних органов (особенно сердца), выраженности клинической картины в целом, уровня медицинской помощи и повседневной жизни. Большинство больных умирают в первые годы, около 10% больных достигают 10-летнего возраста. Имеются единичные описания больных в возрасте 50 лет и старше.

Частота синдрома достаточно высокая для делеционных синдромов - 1:45 000. Описано несколько сотен больных, поэтому цитогенетика и клиническая картина этого синдрома изучены хорошо.

**Детская прогерия**

Прогерия, или синдром Гетчинсона-Гилфорда, проявляется с рождения или в раннем возрасте задержкой роста и еще более выраженным отставанием в массе (не превышающей обычно 15-20 кг), а также кожными изменениями. Кожа истонченная, блестящая, сухая (из-за снижения потоотделения), туго натянута. На пальцах рук и ног рыхлая, морщинистая. В нижнем отделе живота и верхней части бедер кожа уплотнена, грубая, состояние ее напоминает склеродермию. Выделяются поверхностные вены вследствие почти полного отсутствия подкожножирового слоя. На свободным от одежды участках тела могут быть пигментные коричневые пятна. Характерна тотальная алопеция, в том числе бровей и ресниц, сохраняются только пушковые волосы. Истончение, ломкость или полное отсутствие ногтей. Задержка роста наиболее выражена на первом году жизни и в пубертатном периоде. Пропорции тела нормальные голова относительна большая с несколько выдающимися лобными буграми и уменьшенным размером лицевого черепа, что обуславливает характерное лицо с экзофтальмом, микрогнатией, небольшим тонким клювовидным носом, заходящими друг за друга зубами. Уши оттопырена, зубы прорезаются с большой задержкой, иногда вообще отсутствуют. Офтальмологически выявляется помутнение хрусталика. Грудная клетка узкая, грушевидная. Конечности тонкие, с выступающими суставами и короткими дистальными фалангами пальцев. Больные отстают в половом развитии, бесплодны. Иногда имеются неврологические нарушения в виде несимметричной черепно-мозговой иннервацией. Интеллект снижается на более поздней стадии заболевания вследствие прогрессирующего атеросклероза. Продолжительность жизни таких больных от 7 до 27 лет. Смерть чаще наступает от инфаркта миокарда или эпилептического статуса, природа которого остается неясной.

Болезнь эта встречается крайне редко, поэтому все ее жертвы на сегодняшний день известны медицине. Предположительно, их около ста во всем мире. Этиология и патогенез этого заболевания не известны. В большинстве случаев встречается спорадически, в нескольких семьях зарегистрирована у сибсов, в т.ч. от кровнородственных браков, что свидетельствует о возможности аутосомно-рецессивного типа наследования.

**Геномные мутации**

Эволюционно сложившаяся у данного вида сбалансированность по дозам отдельных генов, распределение этих генов по группам сцепления остаются стабильной характеристикой генома каждого вида. Однако как на генном и хромосомном уровнях организации наследственного материала, так и на геномном уровне он способен приобретать мутационные изменения. Эти изменения могут использоваться как эволюционный материал. При этом ускоренные темпы эволюционного процесса, наблюдаемые на отдельных этапах исторического развития, как правило, бывают обусловлены не столько накоплением генных мутаций, сколько существенными изменениями структуры именно всего генома. К последним относятся изменения дозового соотношения различных генов и изменение состава групп сцепления внутри генома.

Причиной структурных изменений генома может быть нарушение тех процессов, которые в норме обеспечивают его устойчивость, в первую очередь процессов, протекающих в мейозе.

Так, нарушение кроссинговера, приводящее к обмену неравноценными участками ДНК между хроматидами, может привести к утрате или удвоению определенной нуклеотидной последовательности в них. Если это затрагивает структуру отдельного гена, то возможно возникновение генной мутации с изменением количества нуклеотидов в нем. Если при неравноценном обмене затронут участок хроматиды, содержащий несколько генов, изменяется доза этих генов в геноме.

Он либо лишается каких-то генов (деления), либо эти гены оказываются в геноме в двойном количестве (дупликапия). Изменение дозового соотношения отдельных генов наблюдается также при разных видах хромосомных перестроек, не обязательно связанных с неравноценным кроссинговером.

Нарушение расхождения бивалентов в анафазе I мейоза является причиной изменения количества хромосом в гаплоидном наборе гамет. Нерасхождение отдельного бивалента приводит к появлению одной гаметы, лишенной данной хромосомы, и другой, имеющей эту группу сцепления в двойном количестве (рис. 3.76). Оплодотворение таких гамет нормальными половыми клетками приводит к появлению особей, в кариотипе которых изменено общее число хромосом за счет уменьшения (моносомия) или увеличения (трисомия) числа отдельных хромосом. Нарушения структуры генома, заключающиеся в изменении количества отдельных хромосом, называют анэуплоидией.

В том случае, если в целом повреждается механизм распределения гомологичных хромосом между полюсами веретена (что наблюдается при его разрушении), клетка остается неразделившейся. Во второе деление мейоза она вступает не гаплоидной, а диплоидной. Из нее образуются диплоидные гаметы. Оплодотворение таких гамет приводит к образованию триплоидных организмов. Увеличение в кариотипе зиготы числа наборов хромосом называют полиплоидией.

Такие структурные изменения наследственного материала довольно часто встречаются в природе у растений, что обеспечивает у них относительно быстрые темпы видообразования. Полиплоидизацию путем искусственного разрушения веретена деления с помощью колхицина широко применяют в селекции при выведении новых сортов растений.

Структурные изменения генома могут выражаться в ином распределении генов по группам сцепления. Когда отдельные хромосомы соединяются по типу робертсоновской транслокации или, наоборот, из одной хромосомы образуются две самостоятельные, это ведет к изменению числа групп сцепления в геноме. При реципрокных транслокациях между негомологичными хромосомами или при инверсиях изменяется место положения отдельных генов, что нередко сказывается на характере их функционирования (эффект положения).

Любые мутационные изменения в наследственном материале гамет -генеративные мутации -становятся достоянием следующего поколения, если такие гаметы участвуют в оплодотворении. Поэтому отклонения в течении митоза или мейоза в клетках-предшественницах гамет имеют большое эволюционное значение. Если же мутации любого ранга (генные, хромосомные или геномные) возникают в соматических клетках - соматические мутации *-* они передаются только потомкам этих клеток, т.е. не выходят за пределы данного организма. Исключение составляют соматические мутации, возникшие в клетках органов вегетативного размножения, от которых они передаются новому поколению организмов. Одной из причин соматических мутаций являются патологические митозы. При нарушении нормального течения митоза (нерасхождение хроматид отдельных хромосом, многополюсные митозы и т.д.) дочерние клетки получают аномальную наследственную программу и их дальнейшее развитие отклоняется от нормы. Патологические митозы часто наблюдаются в клетках злокачественных опухолей.

Таким образом, несмотря на существование механизмов, обеспечивающих стабильность структуры генома, на этом уровне организации наследственного материала могут появляться эволюционно значимые изменения. Они способны обеспечить достаточно резкий скачок в ходе исторического развития живой природы.

Чаще остальных геномных заболеваний встречаются такие, как синдром Дауна, синдром Патау,

**Синдром Патау**

Синдром Патау, или трисомия по 13 хромосоме представляет собой наследственное заболевание, частота его встречаемости среди новорожденных составляет 1 на 5000-7000. Соотношение мальчиков и девочек при данном заболевании составляет 50 на 50%. Довольно частым, в 50% случаев, осложнением беременности <http://www.medn.ru/semiy/beremennost/oslozhneniya-pri-beremennosti.html> с этой патологией является многоводие.

Дети обычно рождаются в срок, доношенными, а по внешнему виду напоминают недоношенных. Во время беременности <http://www.medn.ru/semiy/beremennost/> найти патологию помогает метод ультразвукового исследования, которое позволяет выявить многие пороки развития со стороны внутренних органов. Диагноз уточняет хромосомное исследование. Синдром Патау проявляется следующими пороками развития.

Характерное неправильное развитие костей мозгового и лицевого черепа, ушные раковины расположены низко и также деформированы, лоб скошенный, низкий, запавшая переносица, глазные щели узкие, нижняя челюсть маленькая, недоразвитая. Череп в ряде случаев может иметь треугольную форму, окружность черепа уменьшена. Очень часто встречаются симметричные расщелины верхней губы и неба.

Со стороны опорно-двигательной системы выявляются неправильное анатомическое строение кистей и стоп, часто встречается многопалость, как на кистях, так и на стопах, чаще симметричная. Патология со стороны пищеварительной системы представлена незавершенным поворотом кишечника, дивертикулезом кишечника, нарушением строения поджелудочной <http://www.medn.ru/statyi/podzheludochnaya-zheleza-simptomy-zabolevaniya.html> железы, могут быть грыжи пуповины. Патология сердечно-сосудистой системы представлена пороками развития межжелудочковой и/или межпредсердной перегородки, пороками развития крупных сосудов, аорта может быть расположена справа. Пороки развития центральной нервной системы представлены недоразвитием основных мозговых структур, могут отсутствовать или быть сильно недоразвитыми некоторые нервные тракты, может быть отсутствие глазного яблока, помутнение хрусталика, дефект радужки. Нарушение развития мочеполовой системы представлено: замещением почечной ткани множеством пузырьков с жидкостью, водянкой почек, заращением или сужением мочеточника, может быть удвоение мочеточника, удвоение матки и влагалища у девочек, неопущением яичек в мошонку, недоразвитием мочеиспускательного канала и полового <http://www.medn.ru/semiy/semya-seks-seksualnost-anatomiya/polovaya-zhizn.html> члена у мальчиков.

Такое количество внутренних пороков быстро развивает многоорганную недостаточность. Более 90% детей погибают в течение первого года жизни. Но некоторые доживают до 5 и даже до 10 лет. Продление жизни обеспечивается оперативным устранением пороков развития, тщательным уходом, полноценным питанием. Дети с синдромом Патау всегда имеют стойкие нарушения интеллекта.

**Синдром Дауна**

Синдром Дауна, илисиндром трисомии 21-ой хромосомы - это хромосомное расстройство <http://vse-pro-geny.com/ru\_diseases\_type\_Chromosomna-syndromy.html>, вызванное наличием всей или части дополнительной 21 хромосомы <http://vse-pro-geny.com/ru\_chromosoma-21.html>, характеризуется наличием дополнительной копии генетического материала на 21-й хромосоме, во всей (трисомия 21) или в определенной его части (например, черезтранслокацию). Признаки и тяжесть заболевания вследствие наличия лишней копии сильно варьируется в зависимости от человека, его генетической истории и чистой случайности.

Синдромом Дауна болеет 1 человек из 733 родившихся. Статистически эта болезнь чаще встречается среди взрослых родителей (как матери, так и отца) за счет увеличения мутагенного воздействия на репродуктивные клетки некоторых родителей зрелого возраста. Другие факторы могут также играть свою роль. Синдром Дауна встречается во всех человеческих популяциях, аналогичные нарушения были выявлены также и у других видов, таких как шимпанзе и мыши.

Часто синдром Дауна связан с некоторыми нарушениями когнитивных способностей и физического развития, и сопровождается определенным набором характерных черт лица больного. У больных, как правило, когнитивные способности развиты ниже среднего уровня, а их инвалидность, часто, меняется от легкой до умеренной. Известно много случаев, когда дети с синдромом Дауна, которые получили поддержку семьи, прошли соответствующую терапию и обучение, заканчивали среднюю школу и колледж и успешно работали. Средний уровень IQ больных детей составляет около 50, по сравнению с IQ здоровых детей, который составляет 100. Лишь небольшая доля пациентов имеет действительно высокий (тяжелый) степень умственной отсталости. Наиболее часто встречающимися в клинической практике проявлениями синдрома Дауна являются:

непривычно круглое лицо;

макроглоссия (выступающий или слишком увеличенный язык);

миндалевидная форма глаз, вызванная наличием эпикантуса;

короткие конечности;

одна поперечная складка на ладони (вместо двух складок);

плохой мышечный тонус и больше нормального пространство между большим и указательным пальцами. Синдром Дауна может возникнуть из-за влияния нескольких генетических механизмов, которые в свою очередь приводят к тому, что признаки и симптомы развития заболевания отличаются в каждом отдельном случае через влияние генетических факторов и окружающей среды. До рождения, невозможно предвидеть того, какие симптомы, будут развиваться у ребенка с синдромом Дауна.

Относительно речевых способностей, то понимание того, что говорят и способность сказать самому, существенно отличается, то есть у людей с синдромом Дауна эти способности обычно нарушены. Моторные навыки, направленные на осуществление точных движений часто отстают от общих моторных навыков (таких как хождение) и могут быть связаны с когнитивным развитием. Однако влияние заболевания на развитие общих моторных навыков тоже является существенным, однако очень отличается у каждого пациента. Так, например, некоторые дети начинают ходить примерно в 2 года, тогда как другие могут не ходить до 4 лет. Физиотерапия, и (или) участие в программах адаптированного физического воспитания, может улучшить развитие общих моторных навыков у детей с синдромом Дауна. Интересным фактом является то, что практически у всех доживших до 40 лет людей, страдающих синдромом Дауна <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A1%D0%B8%D0%BD%D0%B4%D1%80%D0%BE%D0%BC\_%D0%94%D0%B0%D1%83%D0%BD%D0%B0>, обнаруживается болезнь Альцгеймера на разных стадиях ее развития.

**Синдром Эдвардса**

Синдром Эдвардса, или синдром трисомии по 18 хромосоме - это второе по частоте после болезни Дауна геномное заболевание, которое характеризуется комплексом множественных пороков развития.

Средний возраст матери 32,5 года, отца - 35 лет. Продолжительность беременности превышает нормальную (в среднем 42 недели), диагностируют слабую активность плода, многоводие, плацента малых размеров, часто оказывается только одна пупочная артерия; часть детей рождается в состоянии асфиксии, с очень низкой массой тела и резкой гипотрофией.

Фенотипические проявления синдрома Эдвардса достаточно характерны. Череп долихоцефальный, сдавленный с боков, низким лбом и широким выступающим затылком, иногда встречается микроцефалия или гидроцефалия. Глазные щели узкие, наблюдается эпикант, птоз (опущение органа), встречается очная патология, микрофтальмия, колобома, катаракта. Переносицы вдавленные, но спинка носа тонкая (выступает), ушные раковины расположены очень низко, часто отсутствуют мочка и козелок. Недоразвитие завитка и противозавитка. Характерная микроретрогнатия (маленькая и смещенная назад челюсть). Рот маленький, треугольной формы с короткой верхней губой, нёбо высокое, иногда с щелью, шея короткая, часто с крыловидной складкой.

Отмечаются различные аномалии опорно-двигательного аппарата: грудная клетка расширена, грудина укорочена, таз узкий, конечности деформированы, ограниченная подвижность в тазобедренных суставах, встречается описание вывихов бедра. Кисти и пальцы короткие, дистально расположен и гипоплазирован 1 палец кисти. Пальцы сжаты в кулак по типу "флексорной аномалии": II и V пальцы прижаты к ладони, первый палец стопы короткий и широкий, синдактилия II и III пальцев. Типичная для трисомии 18 форма стопы в виде "качели". Характерная общая мышечная гипотония. У мальчиков часто встречается крипторхизм (неопущение яичек в мошонку), гипоспадия (аномалия анатомического строения пениса), гипертрофия клитора у девочек.

Интеллектуальный дефект соответствует олигофрении в стадии идиотии или глубокой имбецильности. Часто у таких больных развивается судорожный синдром.

На аутопсии при синдроме Эдвардса находят большое количество пороков развития почти всех органов и систем. С разной частотой встречаются аномалии ЦНС: недоразвитость мозолистого тела, мозжечка, атрофия мозговых извилин.

Почти 95% пациентов с синдромом Эдвардса имеют пороки сердца и крупных сосудов, чаще встречающийся дефект межжелудочковой перегородки и незаращение артериального протока. Около половины всех случаев трисомии 18 хромосомы сопровождаются врожденными аномалиями органов пищеварения: нарушения размещения кишечника (дивертикул Меккеля), резкое сужение пищевода или анального отверстия. С такой же частотой встречаются пороки развития мочеполовой системы - сегментированная или подковообразная почка, удвоение мочеточников, недоразвитость яичников.

Прогноз для жизни неблагоприятный, средняя продолжительность жизни мальчиков 2-3 мес, девочек - 10 мес. Умирают 30% больных в течение первого месяца жизни, до года доживают лишь 10% больных. При мозаичных вариантах прогноз для жизни несколько лучше.

**Болезнь Альцгеймера**

Болезнь Альцгеймера, или деменция старческая прогрессирующая, является наследственным заболеванием. Начинается в среднем в 55 лет. Описана два возможных варианта течения заболевания. При первом, классическом, относительно быстро развивается слабоумие, очаговые симптомы присоединяются позже. При втором отмечается медленное течение с постепенно нарастающим слабоумием, мнестическими расстройствами и очаговой симптоматикой. Нарушение памяти занимают центральное место в клинической картине болезни Альцгеймера: прогрессирующее снижение запоминания, фиксационная амнезия, амнестическая дезориентировка, расстройства репродуктивной деятельности. Нарастают нарушения внимания, восприятия, многочисленные ложные узнавания. Помимо аграфии, алексии, имеет место акалькулия. Нарастает утрата навыков, расторможение влечений, больные бесцельно суетливы. В дальнейшем движения носят автоматизированный характер. Имеют место нарушения речи: сенсорная афазия, амнетическая афазия, переход речевой спонтанности в речевое возбуждение, иногда логоклония.

В конце болезни деменция носит глубокий тотальный характер. В половине случаев отмечаются состояния галлюцинаторной спутанности, отрывочные бредовые идеи, кратковременные приступы психомоторного возбуждения. У трети больных бывают судорожные припадки. В случаях семейных форм судорожные припадки сочетаются с ранним этапом болезни (в 30-35 лет). Экстрапирамидные расстройства (чаще паркинсоноподобный синдром) встречается у ряда больных, чаще в конце болезни. В конечной стадии заболевания выявляются децеребрационная ригидность, кахексия, булимия, синдромы орального автоматизма, эндокринные расстройства.

Генетической причиной болезни Альцгеймера является дефект различных участков 21-й хромосомы; гены этих участков контролируют рост локальных групп нейронов.

Дефект приводит к образованию в заднелобных отделах доминантного полушария скоплений бета-амилоида (амилоидные тельца, тельца Гленнера), которые нарушают микроциркуляцию.

В патогенезе имеет значение дефицит ацетилхолинтрансферазы, понижение синтеза ацетилхолина и замедление нейрональной проводимости. Морфология деменции альцгеймеровского типа (болезни Альцгеймера) к настоящему времени детально изучена и характеризуется рядом типичных признаков: атрофией вещества головного мозга, утратой нейронов и синапсов, грануловакуолярной дегенерацией, глиозом, сенильными бляшками и нейрофибриллярными клубками, а также амилоидной ангиопатией. Однако только два из них - сенильные бляшки и нейрофибриллярные клубки - рассматриваются как ключевые нейроморфологические феномены заболевания и имеют диагностическое значение.

Атрофия коры приводит к компенсаторной гидроцефалии и расширению боковых желудочков. При увеличении продукции ликвора выраженность деменции нарастает. В этиологии и патогенезе болезни играет роль аутоиммунный фактор. Поскольку амилоид может накапливаться вокруг сосудов, в патогенезе принимает участие и сосудистый фактор. Заболевание следует дифференцировать от болезни Пика, опухолей головного мозга, сердечно-сосудистых заболеваний.

Предполагается доминантный тип наследования, возможно также полигенное наследование с разным порогом проявляемости в различных семьях. Среди женщин заболевание встречается в 3-4 раза чаще, чем среди мужчин.

**Лечение наследственных болезней**

Лечение наследственных заболеваний очень трудно, длительно и, зачастую малоэффективно. Известны три основных направления терапии: прямая попытка «исправления» измененного гена, воздействие на основные механизмы развития заболевания и, наконец, лечение отдельных симптомов, которые имеются у больного.

«Исправление» дефектов генов, возможно только с помощью методов генной инженерии, под которой понимают встраивание в геном клетки нормальных, недефектных генов, осуществляющих ту же самую функцию. Изначально генотерапия была разработана для лечения и профилактики моногенных наследственных заболеваний. Однако за последние годы акцент сместился в сторону более распространенных болезней - рака, сердечно-сосудистой патологии, СПИДа и др.

Генная терапия основана на замене дефектных генов нормальными. Вопрос о возможности лечения наследственных заболеваний возник сразу же, как только ученые разработали пути переноса генов в определенные клетки, где они транскрибируются и транслируются. Возник также вопрос: каких больных в первую очередь лечить - тех, которых больше или болезни которых более изучены? Большинство склонялось к тому, что генная терапия должна быть создана для тех болезней, о которых больше известно: известный пораженный ген, белок, ткани их локализации.

В настоящее время большое внимание уделяется исследованиям по генотерапии болезней, которые поражают многих людей: гипертония, высокий уровень холестерина, диабет, некоторые формы рака и др.

Учитывая то, что генотерапия связана с изменением наследственного аппарата, нужны особыетребования при клиническом исследовании:

) четкое знание дефекта гена и того каким образом формируются симптомы болезни;

) воспроизведение генетической модели у животных;

) отсутствие альтернативной терапии, или существующая терапия невозможна или неэффективна;

) безопасность для больного.

Наследственная генотерапия является трансгенной и меняет все клетки организма. У человека она не используется.

При подобном лечении возможно выделение клеток из тела пациента для введения в них необходимого гена, после чего они возвращаются в организм больного. Как вектор используют ретровирусы, содержащие генетическую информацию в виде РНК. Ретровирус обеспечивается рекомбинантной РНК (РНК вируса + РНК копия гена человека).

Другой подход в генотерапии предусматривает использование вирусов, выращенных в лаборатории клеток и даже искусственных носителей для введения генов непосредственно в организм больного. Например, лишенный болезнетворных свойств аденовирус содержится во флаконе с аэрозолем. При вдыхании больным аэрозольной суспензии вирус проникает в клетки легких и приносит им функциональный ген муковисцидоза. Если клетки устойчивы к генетическим манипуляциям, ученые влияют на клетки, находящиеся рядом. Последние имеют влияние на дефектные по определенному геному клетки. Так, апробируется генная терапия мышей, у которых повреждена та же область мозга, что и у больных с болезнью Альцгеймера. В фибробласты проникает ген фактора роста нервов. Эти клетки вживляются в разрез мозга и секретируют фактор роста, который необходим нейронам. Нейроны начинают расти и продуцировать соответствующие нейромедиаторы.
Определенные успехи достигнуты при использовании генной терапии в лечении злокачественных новообразований. Выделяется опухолевая клетка, в которую вводятся гены, кодирующие такие противораковые вещества иммунной системы, как интерфероны, интерлейкины. Введены заново в опухоль, клетки начинают продуцировать эти вещества, убивая тем самым себя и окружающие злокачественные клетки.

При ряде наследственных заболеваний разработаны разнообразные лечебные диеты, позволяющие с помощью исключения или ограничения определенных веществ в рационе добиться нормального психического, физического развития детей и предупреждения прогрессирования обменных нарушений. Так, разработана специальная диетотерапия при фенилкетонурии и других наследственных заболеваниях обмена аминокислот, галактоземии, фруктоземии. Учитывая, что действие патологических генов осуществляется постоянно, лечение таких больных должно быть длительным, иногда в течение всей жизни. Такое лечение требует постоянного биохимического контроля и врачебного наблюдения.

В ряде случаев применяется заместительная терапия гормонами, например, инсулином при сахарном диабете.

При некоторых наследственных заболеваниях проводится «чистка» организма путем назначения специальных препаратов, выводящих вредные продукты обмена, а также проведения очищения крови (гемосорбции), плазмы (плазмофорез), лимфы (лимфосорбция) и др.

Иногда используется хирургическое лечение.

К сожалению, о большинстве наследственных болезней пока мало что известно. В тех случаях, когда известно, какие ткани поражены, введение нормального гена в них утруднено. Несмотря на это, медицинская генетика достигла значительных успехов в лечении отдельных заболеваний.

**Заключение**

На основании проведенной исследовательской работы в области наследственных заболеваний и мутаций, можно сделать вывод о том, что первостепенное значение для предотвращения появления и развития наследственного заболевания имеет профилактика болезни или ее своевременное обнаружение. В данном вопросе важное место должна занимать консультация врача-генетика.

Консультация врача-генетика необходима в следующих случаях:

· Если супруги состоят в кровном родстве;

· При бесплодии <http://www.art-med.ru/dict/word37.asp>, а также в случае, если ранее были неблагоприятные исходы беременности: самопроизвольный выкидыш, неразвивающаяся беременность, мёртворождение;

· Если у предыдущего ребёнка или близкого родственника имеется врождённый порок развития, наследственное заболевание, задержка умственного, полового или физического развития;

· Если в семье имеются сходные заболевания у двух и более членов семьи. Например, разной степени выраженности задержка умственного или речевого развития у мужчин по материнской линии, либо родных братьев и сестер, родителей и других родственников и детей. При этом особого внимания заслуживает сочетание задержки умственного или речевого развития с поражением других органов и систем (печени, почек, глаз, кожи и др.), либо необычным цветом, запахом мочи, кала, пота;

· Если у ребенка задержка психомоторного или речевого развития сочетается с наличием очень незначительных микроаномалий, таких, как, например, несвойственная для других членов семьи необычная форма или положение глазных щелей.

**Список используемой литературы**

1 - Л.О. Бадалян / Наследственные болезни / Л.О. Бадалян, Ю.Е. Вельтищев Издательство: Медицина, 1980, 415с.;

- Е.К. Гинтер / Медицинская генетика / Учебник для студентов мед. вузов / Издательство: Медицина, 2003, 446с.;

- Е.В. Андрющенко [и др.] / Детские болезни / Справочник / Изд. Дом: "Рус. врач", 1997, 191 с.;

- Е.К. Гинтер, Е.В. Балановская, Букина А.М. [и др.] / Наследственныеболезни в популяциях человека / Издательство: Медицина, 2002, 936с.;

5 - Синдром Клайнфельтера - Кафедра клинической андрологии РУДН при НУЗ "Дорожная клиническая больница имени Н. А. Семашко" [Электронный ресурс]. - <http://klinefelter.ru/>