

ТЕМА: МЕТОДЫ ИЗУЧЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ ЧЕЛОВЕКА

План лекции:

1. Особенности изучения наследственности человека
2. Основные методы изучения наследственности человека
3. Цитогенетический метод
4. Метод дерматоглифики
5. Близнецовый метод
6. Биохимический метод
7. Иммунологический метод
8. Биологическое моделирование
9. Популяционно-статистический метод
10. Принципы клинической диагностики

Особенности изучения наследственности человека

Генетика человека изучает закономерности наследования нормальных и патологических признаков в зависимости от генотипа и факторов внешней среды. Задачей медицинской генетики является выявление, лечение, профилактика наследственных болезней, а также прогнозирование потомства с наследственной патологией.

Генетика человека имеет ряд особенностей: а) на людях запрещены экспериментальные браки; б) рождается малое количество потомков; в) наблюдается позднее половое созревание и большая продолжительность смены поколений (25-30 лет); г) у человека сложный кариотип (много хромосом и групп сцеплений); д) невозможность создания одинаковых условий жизни исследуемых.

Несмотря на перечисленные трудности, генетика человека изучена сегодня лучше, чем генетика многих других организмов.

Основные методы изучения наследственности человека

Цитогенетический метод. Он включает: а) методы экспресс-диагностики пола – определение X- и Y-хроматина; б) кариотипирование – определение количества и качества хромосом с целью диагностики хромосомных болезней (геномных мутаций и хромосомных aberrаций).

Цитогенетический метод включает 2 вида:

Кариотипирование – это определение количества и качества хромосом с целью диагностики хромосомных болезней вызванных геномными мутациями и хромосомными aberrациями.

Показания: недефинированная олигофрения, существенная задержка умственного и физического развития ребенка, нарушение репродуктивной функции неясного генеза (нарушение менструального цикла, первичная аменорея, бесплодие), пренатальная диагностика риск по возрасту мать старше 35 отец 45; привычные выкидыши и мертворождение; множественные и врожденные пороки развития ребенка; подозрения на хромосомные заболевания по клинической симптоматики. Исследуемый материал: клетки периферической крови (лимфоциты), клетки полученные при биопсии хориона, клетки абортусов (выкидыши), клетки мертворожденных, клетки полученные при амниоцентезе, фибробласты кожи

Экспресс- диагностика пола – это определение X и Y хроматина с целью диагностики хромосомных болезней вызванных количественными аномалиями половых

хромосом, для выявления Х- хроматина (тельца Барра), материалом является клетки слизистой оболочки ротовой полости, вагинального эпителия, волосенной луковице (материал получают путем соскоба). Готовят, материал, и просматривают в обычном световом микроскопе. У женщин обнаруживается одна глыбка х-хроматин, а у мужчин ее нет. Этот метод позволяет определить количество хромосом в кариотипе, их на одну больше, чем количество глыбок х-хроматина. Для выявления у-хроматина (F-тельца) мазки окрашиваются флюоресцирующими красителями и просматривают в люминесцентном микроскопе. У-хроматин выглядит светящейся точкой, число светящихся точек соответствует числу у-хромосом, что позволяет выделить числовую аномалию или норму.

Основными показаниями для цитогенетического исследования являются:

- 1) пренатальная диагностика пола плода в семьях, отягощенных заболеваниями, сцепленными с Х-хромосомой;
- 2) недифференцированная олигофрения (слабоумие);
- 3) привычные выкидыши и мертворождения;
- 4) множественные врожденные пороки развития у ребенка;
- 5) бесплодие у мужчин;
- 6) нарушение менструального цикла (первичная аменорея);
- 7) пренатальная диагностика при возрасте матери старше 35 лет.

Материалом для цитогенетического исследования могут быть: клетки периферической крови (лимфы); фибробласты кожи; клетки, полученные при амниоцентезе или биопсии хориона; клетки абортусов, мертворожденных и др.

Экспресс-диагностика – это исследование полового Х-хроматина (тельца Бара) в ядрах клеток слизистой оболочки ротовой полости, вагинального эпителия или клетках волосенной луковицы. Для выявления Х-полового хроматина мазки окрашивают ацетарсеином и препараты просматривают с помощью обычного светового микроскопа. В норме у женщин обнаруживается одна глыбка Х-хроматина, а у мужчин её нет.

Метод дерматоглифики. Представляет собой изучение папиллярных узоров пальцев, ладоней и стоп. На этих участках кожи имеются крупные дермальные сосочки, а покрывающий их эпидермис образует гребни и борозды. Дерматоглифические узоры обладают высокой степенью индивидуальности и остаются неизменными в течение всей жизни. Поэтому дерматоглифический анализ используется для определения зиготности близнецов, диагностики некоторых геномных и хромосомных мутаций (например, болезни Дауна, Патау и других); для идентификации личности в криминалистике, установления отцовства в судебной медицине.

Дерматоглифика – это изучение папиллярных узоров кожи пальцев, ладоней и стоп. На этих участках кожи имеются дермальные сосочки, а покрывающий их эпидермис образует гребни и борозды. Эти узоры обладают высокой степенью индивидуальности и остаются неизменными в течение всей жизни. *Используют для:* идентификации личности; определение зиготности близнецов; диагностики некоторых геномных мутаций синдром Дауна Патау; реже хромосомных мутаций.

Близнецовый метод. Он позволяет оценить относительную роль (удельный вес) генетических и средовых факторов в развитии конкретного признака или заболевания. Близнецы бывают монозиготные (однойцовые) и дизиготные (разнойцовые).

Близнецовый метод – позволяет определить относительную роль генетических и средовых факторов в развитии конкретного признака или заболевания. Данные этого

метода используются для разработки эффективных мероприятий по предупреждению развития мультифакториальных заболеваний (заболевания с наследственной предрасположенностью: сахарный диабет, гипертония, язва желудка, эпилепсия) среди близнецов.

Монозиготные близнецы развиваются из одной оплодотворенной яйцеклетки (зиготы) в результате ее деления надвое с образованием двух эмбрионов. Монозиготные близнецы имеют одинаковые генотипы, различие их признаков зависит только от факторов внешней среды.

Дизиготные близнецы рождаются, когда образуется одновременно две яйцеклетки, оплодотворяемые двумя сперматозоидами. Дизиготные близнецы имеют различные генотипы. Они сходны между собой не более, чем братья и сестры, рожденные порознь. Но благодаря одновременному рождению и совместному воспитанию у них будут общие средовые факторы. Различие их признаков в основном обусловлено различными генотипами.

Конкордантность – парная сходность близнецов, в отношении какого-либо признака(заболевания. Если 1 близнец из пары имеет признак(болезнь), а другой нет(здоров), то такие пары близнецов называются *дискордантными*.

Для доказательства роли наследственности в развитии признака необходимо сравнить долю (%) конкордантных пар (одинаковых по конкретному признаку) в группах моно- и дизиготных близнецов. Рассмотрим это на примере сахарного диабета. Если один из монозиготных близнецов болен сахарным диабетом, то второй заболевает в 65 % случаях (в 65 % – они конкордантны). Если один из дизиготных близнецов заболел, то второй заболевает в 18 % случаев. Большая конкордантность в группе монозиготных пар доказывает, что в этиологии диабета наследственное предрасположение играет существенную роль.

Биохимические методы. Они позволяют выявить изменения в обмене веществ для уточнения диагноза заболевания, установления гетерозиготного носительства. Например, гетерозиготные носители рецессивного аллеля фенилкетонурии реагируют на введение фенилаланина более сильным повышением концентрации аминокислоты в плазме, чем нормальные гомозиготы. Этот метод используют в медико-генетическом консультировании для определения вероятности рождения ребенка с наследственным заболеванием.

Заболевания, в основе которых лежит нарушение обмена веществ, составляют значительную часть наследственной патологии (фенилкетонурия, галактоземия, алкаптонурия и др.).

Предположить наличие у больного наследственного дефекта обмена можно по следующим признакам:

- 1) умственная отсталость, изолированная или в сочетании с патологией других органов;
- 2) нарушение психического статуса;
- 3) нарушение физического статуса;
- 4) судороги, мышечная гипо- или гипертония, нарушение походки и координации движений, желтуха, гипо- или гиперпигментация;
- 5) непереносимость отдельных пищевых продуктов и лекарственных препаратов, нарушение пищеварения и др.

Исследуемый материал: моча, кровь, сыворотка крови, пот, амниотическая жидкость.

Молекулярно-генетические метод (ДНК – диагностика) - используются для диагностики:

1. Более 300 наследственных заболеваний
2. Различных инфекционных заболеваний
3. Для определения отцовства или степени родства
4. Подбора донора

ДНК-диагностика – позволяет осуществить точную доклиническую диагностику до развития симптомов заболевания, определить структурные особенности ДНК. Может быть проведена на самых ранних этапах развития эмбриона не зависимо от биохимический и клинических проявлений болезни, что может стать решающим фактором в вопросе о сохранении конкретной беременности. ДНК может быть выделено из любой ядродержащей клетки организма, но чаще используют периферическую кровь, ворсины хориона, волосенные луковицы. Достаточно одной капли крови для диагностики, выделенное ДНК может долго храниться.

Иммунологический метод. Позволяет поставить или уточнить диагноз:

- 1) при врожденных иммунодефицитных состояниях;
- 2) при подозрении на антигенную несовместимость матери и плода по тем или иным системам групп крови.

Биологическое моделирование - метод изучения болезней человека на животных, которые могут болеть этими заболеваниями. Выявляются мутагенные факторы, способные вызвать конкретные заболевания; возможность передачи по наследству наследственных заболеваний и обрабатывать лекарственные препараты.

На мутантных линиях животных имеющих сходные нарушения моделируют такие заболевания как: гемофилия - на собаках;

- эпилепсия - на кролика;
- сахарный диабет - на крысах;
- расщелина твердого неба и губы - на мышах.

Популяционно-статический метод. Он дает возможность рассчитать в популяции частоту нормальных и патологических генов и генотипов: гетерозигот, гомозигот доминантных и рецессивных, а также частоту нормальных и патологических фенотипов.

Клинико-генеалогический метод. Он был введен в конце XIX века Ф. Гальтоном и основан на составлении и анализе родословных.

Клинико-генеалогический – это метод изучения родословных и проследование передачи признаков (болезни) в семье, или в роду с указанием на родственные связи между членами родословной.

Его целью является установление генетических закономерностей. Данный метод подробно описан в содержании урока №8.

Принципы клинической диагностики

Чтобы не пропустить наследственную патологию, выделяют признаки:

1. Существенные
2. Наиболее очевидные
3. Неспецифические
4. Данные антропометрии

Существенные признаки, указывают на НП:

- Малая подвижность плода
- Мало и многоводие
- Избыточное развитие в пренатальном периоде (внутриутробная макроскопия)

- Пренатальная гипоплазия (несоответствие размеров и массы плода, или новорожденного гестационному сроку)

- Симптомы прерывания беременности
- Нарушения течения беременности

Вышеперечисленные признаки могут встречаться не только при наследственной патологии, поэтому подробная беседа, позволяет правильно использовать информацию.

Наиболее очевидные признаки это врожденные пороки развития:

1. Изолированные (в 1 органе)
2. Системные (в пределах 1 системы органов)
3. Множественные (в органах 2 х и более систем)

Неспецифические признаки эмбрионального развития:

1. Кожа – пигментные пятна, ихтиоз, депигментация);
2. Мышцы – гипертрофия гипотрофия;
3. Череп – гидроцефалия, микроцефалия, макроцефалия, анэнцефалия;
4. Глаза – страбизм (косоглазие), птоз (опущение верхнего века), второй или третий ряд ресниц, антимонолоидный разрез глаз;
5. Зубы – врожденный избыток зубов, отсутствие нескольких зубов
6. Шея – кривошее, крыловидные складки.
7. Конечности и суставы – поли-, брахи-, арахно-, синодактилии, переразгибание суставов;
8. Грудная клетка и позвоночник – воронкообразная грудная клетка, сколиоз, кифоз, дополнительные соски.

Данные антропометрии.

Антропометрические показатели пациента сравниваются с контрольными данными, если они выходят за пределы допустимых вариаций, то является *диагностическими признаками*:

1. Нарушение роста скелета
2. Диспропорциональность развития отдельных частей скелета.