

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН
«САЛАВАТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ КОЛЛЕДЖ»

Учебно-методический комплекс
по учебной дисциплине
ОП. 04 Генетика человека с основами медицинской генетики
для специальности 31.02.01 Лечебное дело
Тема «Хромосомные болезни»

г. Салават 2020 г.

Рассмотрен и одобрен на заседании
ЦМК ОУД,ОГСЭ,ЕН, ОПД
Протокол №7 от 31.03.2020 г.
Председатель ЦМК ОУД,ОГСЭ,ЕН,ОПД
_____ Т.А.Шеститко

УТВЕРЖДАЮ:
Заведующий отделом по учебной
работе
_____ Р.Т. Тимерова
31.03.2020 г

Составитель:

Хусаинова С.Х., Заслуженный учитель РБ, Отличник образования РБ,
Отличник здравоохранения РБ, преподаватель высшей квалификационной
категории

Рецензент:

Ишбулдина З.М., Отличник образования РБ, Отличник здравоохранения РБ,
преподаватель высшей квалификационной категории

Содержание

1. Пояснительная записка
2. Цели занятия: обучающие, воспитательные, развивающие
3. Перечень знаний и умений, которыми должен владеть студент
4. Междисциплинарные и внутродисциплинарные связи
5. Продолжительность и место проведения занятия
6. Оснащение занятия
7. Литература
8. Хронокарта занятия.
9. Технологическая карта
10. Конспект занятия
11. Самостоятельная работа
12. Домашняя работа

Пояснительная записка

Данная методическая разработка составлена в соответствии с требованиями ФГОС СПО по специальности 31.02.01 Лечебное дело, утвержденным приказом Министерства образования и науки РФ от 12.05.2014 №502. Учебная дисциплина «Генетика человека с основами медицинской генетики» является одной из сложных. Методическая разработка «Хромосомные болезни» составлена для лучшего усвоения темы. Она позволит сформировать осмысленное овладение знаниями закономерностей наследования и наследственности, изменчивости, взаимосвязи процессов на молекулярном, клеточном и организменном уровнях, способность к творческому мышлению, поможет овладеть приемами практического применения теории генетики в будущей работе, самостоятельность в принятии решений.

Цели:

Обучающая:

Сформировать знания о генетических основах этиологии, патогенезе, профилактике и лечении наследственных заболеваний человека.

Воспитательная:

Владение генетическими методами может помочь в будущем при создании семьи, когда в родословной у одного из родителей, например, подозревается наследственное заболевание и своевременно обратиться специалистам медико-генетического консультирования

Развивающая:

Способствовать умению применять теоретические знания в различных жизненных ситуациях.

Студент должен уметь:

- проводить опрос и вести учет пациентов с наследственной патологией;
- проводить беседы по планированию семьи с учетом имеющейся наследственной патологии;
- проводить предварительную диагностику наследственных болезней.

Студент должен знать:

- основные виды изменчивости, виды мутаций у человека, факторы мутагенеза;
- основные группы наследственных заболеваний, причины и механизмы возникновения;

У студента должны сформироваться общими компетенции:

ОК 3. Принимать решения в стандартных и нестандартных ситуациях и нести за них ответственность.

ОК 4. Осуществлять поиск и использование информации, необходимой для эффективного выполнения профессиональных задач, профессионального и личностного развития.

ОК 5. Использовать информационно-коммуникационные технологии в профессиональной деятельности.

ОК 8. Самостоятельно определять задачи профессионального и личностного развития, заниматься самообразованием, осознанно планировать и осуществлять повышение квалификации.

ОК 12. Организовывать рабочее место с соблюдением требований охраны

труда, производственной санитарии, инфекционной и противопожарной безопасности.

У студента должны сформироваться профессиональные компетенции, соответствующими видам деятельности:

ПК 2.2. Определять тактику ведения пациента.

ПК 2.3. Выполнять лечебные вмешательства.

ПК 2.4. Проводить контроль эффективности лечения.

ПК 3.1. Проводить диагностику неотложных состояний.

ПК 5.3. Осуществлять паллиативную помощь.

Междисциплинарные связи:

ОП.01. Основы латинского языка с медицинской терминологией (латинская и греческая анатомическая терминология).

ОП.07. Фармакология. Тема: Препараты гормонов и их синтетические аналоги.

ПМ.01 МДК 01.01 Здоровый человек и его окружение (Здоровье детей).

Тема: Анатомо-физиологические особенности детского организма.3

ПМ. 02. МДК 02.01 Сестринская помощь при нарушениях здоровья (Сестринское дело в терапии). Раздел: Сестринская помощь при заболеваниях эндокринной системы.

ПМ. 02. МДК 02.01 Сестринская помощь при нарушениях здоровья (Сестринская помощь в педиатрии). Тема: Сестринская помощь при заболеваниях эндокринной системы у детей

Внутридисциплинарные связи:

Биохимические и цитологические основы наследственности

Закономерности наследования признаков

Хромосомная теория наследственности

Изменчивость

Наследственность и патология

Продолжительность занятия: 90 мин

Место проведения: ауд 209

Методы обучения:

- объяснительно- иллюстративный
- частично – поисковый
- репродуктивный

Методические приемы:

- беседа,
- тестирование
- рассказ,
- домашнее задание
- индивидуальный опрос
- решение задач
- просмотр фотографий
- сообщения студентов
- самостоятельная работа студентов
- просмотр фрагмента видеофильма: «Хромосомные болезни»

Продолжительность 90 мин

Оснащенность занятия:

- рабочая программа,
- календарно-тематический план

- мультимедиа,
- информационный стенд для студентов с методическими указаниями
- сборники задач и тестов для студентов
- видеофрагменты
- презентации студентов
- оценочный лист

Литература

Основные источники:

1. Рубан Э.Д. Генетика человека с основами медицинской генетики. Ростов-на-Дону.: Феникс, 2018.
2. Горбунов В.Н. Генетика человека с основами медицинской генетики. Москва.: Академия, 2016.
3. Бочков Н.П. Клиническая генетика. М.: Гэотар-Мед, 2018

Дополнительные источники:

1. Учебно-методические комплексы или учебно-методические пособия по разделам и темам учебной дисциплины.
2. Сборники тестовых заданий и ситуационных задач
3. © Электронно- библиотечная система Издательство Лань, 2016.

ХРОНОКАРТА И ХОД ЗАНЯТИЯ

№	Этапы занятия	Время (мин.)	Содержание этапов занятия	Используемые методы и средства обучения	Достижимые цели
1.	Организационный момент	2	Взаимное приветствие, проверка отсутствующих, состояния аудитории, рабочих мест и внешнего вида студентов, организация внимания	объяснительно-иллюстративный -	Доброжелательность, опрятность, внимательность
2.	Постановка целей	3	Перечень знаний и умений, которыми должны овладеть студенты в процессе обучения	частично – поисковый	Актуализация опорных знаний
3.	Проверка знаний и умений	20	Постановка вопросов, содержание задач, комментирование ответов, оценка знаний, обобщение	Решение задач, тестов	Умение общаться, работать в коллективе
4.	Изучение нового материала	35	Организация внимания постановка вопросов, проблемная ситуация, обобщение	объяснительно-иллюстративный	Знания о генетических основах наследственных заболеваний человека.
5.	Закрепление изученного материала	16	Вопросы, задачи (ситуационные, деонтологические)	Решение ситуационных задач	Осмысление понятий о наследственных заболеваниях
6.	Задание для самостоятельной работы студентов	7	Страницы учебника, задачи, индивидуальные задания	объяснительно-иллюстративный	Самостоятельность, обязательность
7	Подведение итогов занятия	7	Краткие выводы о проделанной работе, краткая перспектива на следующее занятие	-	Поощрение, оценки

Тестовые задания

1. Признаки, развитие которых обусловлено генами, расположенными в половых хромосомах, называются:
 1. ограниченных полом;
 2. гоносомными;
 3. контролируемых полом;
 4. голландрическими.
2. X - сцепленными признаками являются:
 1. гемофилия;
 2. рост волос на ушных раковинах;
 3. рост волос в наружных слуховых проходах;
 4. рост волос на средних фалангах рук;
 5. атрофия потовых желез.
3. Кариотип 47, XXX характерен для:
 1. синдрома Клайнфельтера;
 2. синдрома Шерешевского – Тернера;
 3. синдрома трисомии;
 4. синдрома Патау;
 5. синдрома Эдвардса.
4. Кариотип 45, X характерен для:
 1. синдрома Клайнфельтера;
 2. синдрома Шерешевского – Тернера;
 3. синдрома трисомии;
 4. синдрома Патау;
 5. синдрома Эдвардса.
5. Кариотип 47, XXУ характерен для:
 1. синдрома Клайнфельтера;
 2. синдрома Шерешевского – Тернера;
 3. синдрома трисомии;
 4. синдрома Патау;
 5. синдрома Эдвардса.
6. Кариотип 47 (13 + 1) характерен для:
 1. синдрома Клайнфельтера;
 2. синдрома Шерешевского – Тернера;
 3. синдрома трисомии;
 4. синдрома Патау;
 5. синдрома Эдвардса.
7. Развитие аномалий черепа, деформация ушных раковин, отсутствие мочки уха, наличие «стопы - качалки» характерно для:
 1. синдрома Клайнфельтера;
 2. синдрома Шерешевского – Тернера;
 3. синдрома трисомии;
 4. синдрома Патау;
 5. синдрома Эдвардса.
8. Женский организм с мужеподобным телосложением, недоразвитие первичных и вторичных половых признаков, часто умственная отсталость характеризуют:
 1. синдром Клайнфельтера;

2. синдром Шерешевского – Тернера;
 3. синдром трисомии;
 4. синдром Патау;
 5. синдром Эдвардса.
9. Женский фенотип, низкое расположение ушных раковин, маленький рост, недоразвитие первичных и вторичных половых признаков, иногда пороки сердца и почек характеризуют:
1. синдром Клайнфельтера;
 2. синдром Шерешевского – Тернера;
 3. синдром трисомии;
 4. синдром Патау;
 5. синдром Эдвардса.
10. Мужской фенотип, гинекомастия, высокий рост, сниженный интеллект, слабое развитие первичных и вторичных половых признаков характеризуют:
1. синдром Клайнфельтера;
 2. синдром Шерешевского – Тернера;
 3. синдром трисомии;
 4. синдром Патау;
 5. синдром Эдвардса.

11. Напишите кариотипы здоровых мужчины и женщины

12. Напишите кариотипы людей с числовыми аномалиями половых хромосом:

- Синдром Шерешевского-Тернера
- Синдром Клайнфельтера
- Синдром трисомии - X

13. Нарисуйте кариотипы людей с числовыми аномалиями аутосом:

- Синдром Дауна
- Синдром Патау
- Синдром полисомии У
- Синдром Эдвардса

Тестовые задания

1. Заболевание с наследственной предрасположенностью, причиной которых является совокупное действие мутаций в нескольких локусах хромосом – это:
 - а) Моногенные;
 - б) Мульти факториальные;
 - в) Хромосомные;
 - г) Наследственные.
2. Альбинизм наследуется по типу:
 - а) Аутосомно – доминантный;
 - б) Сцепленный с полом доминантный;
 - в) Аутосомно – рецессивный;
 - г) Сцепленный с полом рецессивный.

3. Девочка с синдромом Шерешевского – Тернера имеет кариотип:
- а) 47,XXX;
 - б) 46,XX;
 - в) 45,ХО;
 - г) 47,XX + 18.
4. Дальтонизм наследуется по типу:
- а) Аутосомно – доминантный;
 - б) Сцепленный с полом доминантный;
 - в) Сцепленный с полом рецессивный;
 - г) Аутосомно – рецессивный.
5. Лицо, родословная которого составляется, называется:
- а). Родоначальник;
 - б) Пробанд;
 - в) Инбридинг;
 - г) Сибсы.
6. Для больного с синдромом « Кошачьего крика » характерен кариотип:
- а) 45, XX;
 - б) 46, XX , 5p;
 - в) 46, XXX , + 21;
 - г) 47,, XXX.
7. Полуоткрытый рот с высунутым языком и выступающей нижней челюстью характерен для больных с:
- а) Синдром Клайнфелтера;
 - б) Синдром Дауна;
 - в) Синдром Шерешевского – Тернера;
 - г) Синдром Эдварса.
8. Какую хромосомную аномалию можно заподозрить у больной с такими симптомами как низкий рост, боковые кожные складки на шее, неразвитые вторичные половые признаки:
- а) Синдром Трипло – X;
 - б) Синдром Дауна;
 - в) Синдром Шерешевского - Тернера;
 - г) Синдром Патау.
9. Для больного с синдромом Клайнфельтера характерен кариотип:
- а) 47, ХУУ;
 - б) 46, ХУ;
 - в) 47,ХХУ;
 - г) 47, ХУ+ 21.
10. Для больного с синдромом Эдварса характерен кариотип:
- а) 47, ХУ + 18;
 - б) 47, ХХ + 21;
 - в) 47, ХУ + 13;
 - г) 46, ХО.

Контрольные вопросы

1. Классификация мутаций по изменению генетического материала.
 2. Хромосомные и геномные мутации, как причина хромосомных болезней человека.
 3. Характеристика основных хромосомных болезней человека.
 4. Синдромы с числовыми аномалиями половых хромосом, их характеристика.
 5. Синдромы с числовыми аномалиями аутосом, их характеристика.
- .

Технологическая карта занятия

Этапы занятия	Оснащение, наглядность	Контроль исходного уровня знаний	Изучение новой темы	Закрепление	Самостоятельная работа	Домашнее задание
<p>1. Организационная часть</p> <p>2. Контроль исходного уровня знаний</p> <p>3. Изучение новой темы</p> <p>4. Закрепление темы</p> <p>5. Домашнее задание</p> <p>6. Подведение итогов</p>	<p>Плакаты, модели, рисунки</p>	<p>Тесты 1-2 уровня, фронтальный опрос, работа у доски</p>	<p>1. Наследственные болезни и их классификация.</p> <p>2. Хромосомные болезни. Количественные и структурные аномалии аутосом: синдром Дауна, синдром Эдвардса, синдром Патау. Клиника, цитогенетические варианты.</p> <p>3. Клинические синдромы при аномалиях половых хромосом: синдром Шерешевского-Тернера, синдром Клайнфельтера, синдром трисомии X, синдрома дисомии по Y-хромосоме.</p> <p>4. Структурные аномалии хромосом.</p>	<p>Решение ситуационных задач:</p> <p>1. Определить аномальные кариотипы по фотографиям больных.</p> <p>2. Изучение аномальных фенотипов и клинических проявлений генных заболеваний по фотографиям больных.</p>	<p>1. Составление электронных презентаций по теме «Хромосомные болезни».</p> <p>2. Подготовка реферативных сообщений по теме: «Хромосомные болезни»</p>	<p>Рубан Э.Д. Генетика человека с основами медицинской генетики «Феникс», Учебное пособие, Ростов-на-Дону, 2018г с.180-229</p>

Конспект занятия

Тема «Хромосомные болезни».

Содержание учебного материала

- 1 Наследственные болезни и их классификация.
- 2 Хромосомные болезни. Количественные и структурные аномалии аутосом: синдром Дауна, синдром Эдвардса, синдром Патау. Клиника, цитогенетические варианты.
- 3 Клинические синдромы при аномалиях половых хромосом: синдром Шерешевского-Тернера, синдром Клайнфельтера, синдром трисомии X, синдромы дисомии по Y-хромосоме.
- 4 Структурные аномалии хромосом.
- 5 Причины генных заболеваний.
- 6 Аутосомно-доминантные заболевания.
7. Аутосомно-рецессивные заболевания.
- 8 X-сцепленные рецессивные и доминантные заболевания. Y-сцепленные заболевания.

Наследственные болезни и их классификация.

Проблема здоровья людей и генетика тесно взаимосвязаны. Ученые-генетики пытаются ответить на вопрос, почему одни люди подвержены различным заболеваниям, в то время как другие в этих же, или даже худших условиях остаются здоровы. В основном это связано с наследственностью каждого человека, т.е. свойствами его генов, заключенных в хромосомах.

В последние годы отмечаются быстрые темпы развития генетики человека и медицинской генетики. Это объясняется многими причинами и прежде всего резким увеличением доли наследственной патологии в структуре заболевания и смертности населения. Статистика показывает, что из 1000 новорожденных у 35-40 выявляются различные типы наследственных болезней, а в смертности детей в возрасте до 5 лет хромосомные болезни составляют 2-3%, генные - 8-10%, мультифакториальные - 35-40%. Ежегодно в нашей стране рождается 180 тысяч детей с наследственными заболеваниями. Более половины из них имеют врожденные пороки, около 35 тысяч - хромосомные болезни и свыше 35 тысяч - генные болезни. Следует отметить, что число наследственных болезней у человека с каждым годом растет, отмечаются новые формы наследственной патологии. В 1956 году было известно 700 форм наследственных заболеваний, а к 1986 году их число увеличилось до 2000. В 1992 году количество наследственных болезней и признаков возросло до 5710.

Классификации наследственных болезней человека

1. Генные болезни, связанные с точечными мутациями ядерной ДНК:
 - Моногенные заболевания, связанные с мутациями ядерной ДНК;
 - Полигенные болезни, связанные с мутациями ядерной ДНК.
 - Болезни экспансии тринуклеотидных повторов.
2. Хромосомные болезни
 - Связанные с изменением структуры хромосом.
 - Связанные с изменением числа хромосом
3. Болезни, обусловленные дефектами митохондриальной ДНК
 - Генные болезни, связанные с точечными мутациями мтДНК.
 - Болезни, обусловленные грубыми структурными нарушениями мтДНК.
4. Мультифакториальные болезни, возникновение которых связано с сочетанным действием генетических и средовых факторов, в том числе все частые неинфекционные болезни и изолированные врожденные пороки развития (ВПР), болезни соматических клеток, ряд опухолей, а также болезни вследствие процессов старения;
5. Наследственные болезни с нетрадиционным (отличающимся от менделевского) типом наследования — эта группа выделена сравнительно недавно.

Хромосомные болезни.

Количественные и структурные аномалии аутосом: синдром Дауна, синдром Эдвардса, синдром Патау.

Хромосомные аномалии включают аномалии количества (количественные аномалии) или структуры хромосом (структурные аномалии) и является важным фактором самопроизвольных выкидышей и врожденных аномалий развития. Приводятся данные, что 50% всех оплодотворений завершаются

самопроизвольными выкидышами и в 50% случаев этих выкидышей имеющиеся хромосомные аномалии. Наиболее частыми хромосомными аномалиями у абортусов есть 45, X (синдром Тернера, или Шерешевского - Тернера), триплоидия и трисомия 16. Хромосомные аномалии являются причиной 7% крупных врожденных пороков развития, а мутации генов — около 8%.

Количественные аномалии хромосом

Нормальная соматическая клетка является диплоидной и содержит 46 хромосом, или $2n$ хромосом. Нормальные гаметы являются гаплоидными и содержат n хромосом. Еуплоидия означает любое целое число n , например, диплоидию или триплоидию. Анеуплоидия означает любое целое число хромосом, которое не является эуплоидным и чаще означает наличие лишней хромосомы (трисомия) или потерю одной хромосомы (моносомия).

Аномалии количества хромосом могут возникать во время мейотического или митотического делений. В ходе мейоза в норме обе хромосомы из гомологичной пары отделяются первое мейотическое деление и каждая дочерняя клетка получает один компонент из каждой пары хромосом. Если отделение гомологичных хромосом не происходит (нерасхождение хромосом), обе хромосомы с гомологичной пары попадают в одну клетку. Вследствие нерасхождения хромосом одна клетка получает 24 хромосомы, а вторая — 22 хромосомы.

Когда при оплодотворении гамета, содержащего 23 хромосомы, соединяется с гаметой, содержащей 24 или 22 хромосомы, образуется зигота с 47 (трисомия) или 45 (моносомия) хромосомами. Нерасхождение может происходить во время первого или второго мейотического деления и касаться как соматических (аутосом), так и половых хромосом. Частота хромосомных аномалий, в том числе нерасхождения хромосом, увеличивается в оогенезе у женщин старше 35 лет.

Нерасхождение хромосом во время митоза (митотическое нерасхождение) клеток эмбриона на самых ранних стадиях эмбриогенеза, когда одни клетки получают аномальное количество хромосом, другие — нормальное, получило название мозаицизма. Индивиды с мозаицизмом хромосом могут иметь лишь отдельные проявления того или иного синдрома зависимости от количества и распределения пораженных клеток.

Иногда возникает разрыв хромосомы, и части одной хромосомы присоединяются к другой — транслокация хромосом. Такие транслокации могут быть сбалансированными и несбалансированными. При сбалансированных транслокациях разрыв и объединения двух хромосом происходят без потери важного генетического материала, и индивид является нормальным. Несбалансированные транслокации характеризуются потерей части одной из хромосом и изменением генотипа. Так, например, несбалансированные транслокации между длинными плечами хромосом 14 и 21 во время мейоза I или II вызывают образование гамет с лишней 21-й хромосомой (трисомия 21), что является одной из причин возникновения синдрома Дауна.

Трисомия 21 (синдром Дауна) чаще всего обусловлена наличием лишней копии хромосомы 21 (трисомия 21). Детям с синдромом Дауна свойственны:

- задержка роста,
- различные степени умственного отставания,

- черепно-лицевые аномалии (эпикант, скошенный разрез глаз, плоское лицо, маленькие низко размещенные уши),
- пороки развития сердца,
- гипотония и др.

У таких детей чаще имеют место инфекции, дисфункции щитовидной железы, преждевременное старение, развитие болезни Альцгеймера в молодом возрасте (с 35 лет). В 95% случаев синдром обусловлен трисомией 21 через мейотическое неразличие, в 75% случаев нерасхождения случается во время оогенеза. Частота синдрома Дауна составляет 1: 2000 оплодотворений у женщин в возрасте <25 лет и возрастает до 1 300 - в возрасте 35 лет и 1 100 - в возрасте 40 лет.

Примерно в 4% случаев синдрома Дауна наблюдается несбалансированная транслокация между хромосомой 21 и одной из хромосом 13, 14 или 15. В 1% случаев синдром Дауна может быть обусловлен мозаицизмом в результате митотического нерасхождения. Часть клеток таких индивидуумов имеют нормальное количество хромосом, другие анеуплоидное. В таких индивидуумов может проявляться различное количество признаков синдрома Дауна в зависимости от количества и локализации аномальных клеток.



Трисомия 18 (синдром Эдвардса) встречается с частотой 1: 5000 новорожденных и характеризуется умственной отсталостью, микрогнатией, врожденными пороками сердца, почек, скелета, согнутыми пальцами и синдактилией. Такие дети обычно умирают в возрасте до 2 мес.

Трисомия 13 (синдром Патау) является редким заболеванием (1:15 500 живых новорожденных) и включает умственную отсталость, голопроэнцефалию, врожденные пороки сердца, глухоту, расщелины губы и неба, глазные недостатки (микрофтальмия, анофтальмия, колобома). Большинство детей умирают в возрасте до 3 мес.

Синдром Кляйнфельтера (XX или XXXV) Проявляется у лиц мужского пола в период полового созревания и характеризуется атрофией яичек, гиалинизацией семенных канальцев, бесплодием и, часто, гинекомастией. Частота синдрома Кляйнфельтера составляет 1: 500 мужчин. Клетки содержат 47 хромосом с дополнительной X-хромосомой (генотип XXУ) вследствие нерасхождения XX гомологичных хромосом. Тельца полового хроматина оказываются в 80%

случаев. Иногда больные с синдромом Кляйнфельтера имеют 48 хромосом, то есть 44 аутосомы и 4 половые хромосомы (XXXY). Синдром обычно не сопровождается задержкой умственного развития, но чем больше X хромосом у генотипе, тем больше риск развития умственной отсталости.

Синдром Тернера, Шерешевского - Тернера (XO, структурные аномалии или мозаицизм) характеризуется женским генотипом при отсутствии яичников (дисгенезия гонад, или гонадный дисгенез). Больные имеют низкий рост, широкоую грудную клетку с большим расстоянием между сосками, деформации скелета, перепончатую шею, лимфедему конечностей. Примерно в 55% случаев имеет место моносомия X (XO), половой хроматин в клетках отсутствует. В 80% случаев причиной развития синдрома является дефект сперматозоида (нерасхождения половых хромосом в ходе сперматогенеза). В остальных случаях имеющиеся структурные аномалии X-хромосомы или МОЗАИЦИЗМ вследствие митотического нерасхождения.

Синдром трисомии X (XXX) характеризуется определенной степенью умственной отсталости, задержкой полового развития, гипоменореей. В клетках содержатся по 2 тельца полового хроматина.

Структурные аномалии хромосом

Структурные аномалии хромосом могут касаться одной или более хромосом и обычно возникают через разрывы хромосом. Разрывы хромосом могут быть вызваны действием агрессивных факторов внешней среды: вирусов, радиации или химических веществ. Последствия разрыва хромосом зависят от дальнейшей судьбы разорванных частиц. В некоторых случаях оторвана часть хромосомы теряется — частичная делеция хромосомы. В случаях частичной делеции хромосомы ребенок характеризуется определенными аномалиями.

Синдром «кошачьего крика» обусловлен частичной делецией короткого плеча хромосомы 5 и характеризуется микроцефалией, умственной отсталостью, врожденными пороками сердца. Плач таких детей напоминает кошачий крик.

Микроделеции хромосом охватывают лишь несколько смежных генов и могут приводить к развитию синдрома микроделеции, или синдрома смежных генов. Места возникновения таких делеций называют смежными генными комплексами. Их идентифицируют с помощью высокотехнологичных дифференциальной окраски хромосомных полос.

Примером может быть микроделеция длинного плеча хромосомы 15. При наследовании пораженной делецией материнской хромосомы возникает синдром Ангельмана, при котором ребенку присуща умственная отсталость, задержка речевого и моторного развития, непровоцированные приступы смеха. При наследовании дефектной родительской хромосомы возникает синдром Прадера-Вилли. Пораженные индивиды страдают от гипотонии, ожирения, умственной отсталости, гипогонадизма и крипторхизма. Такое различие экспрессии генетического материала в зависимости от наследования родительской или материнской хромосомы является примером геномного импринтинга.

Другими генными синдромами, которые могут наследоваться от обоих родителей, является синдром Миллера-Дикер в результате делеции 17p 13

(задержка развития, врожденные пороки лица и сердца) и синдром Шпринтцена при делеции 22 ^ 11 (дефекты неба, пороки развития сердца, задержка речевого развития, нарушение способности к обучению, шизофреноподобные расстройства).

Ломкие места — это участки хромосом, проявляющих склонность к отрыву или разрушения при определенных манипуляциях с клеткой. Ломкие места можно обнаружить при культивировании лимфоцитов в среде с дефицитом фолатов. Синдром ломкой X-хромосомы сопровождается умственной отсталостью, большими ушами, выступание челюсти и бледными голубыми радужками.

Мужчины поражаются чаще, чем женщины (4/2000 сравнению с 1/2000), чем объясняется преобладание мужского пола среди умственно отсталых лиц. Синдром ломкой X-хромосомы занимает второе место после синдрома Дауна среди причин умственной отсталости хромосомного происхождения.

Клинические синдромы при аномалиях половых хромосом: синдром Шерешевского-Тернера, синдром Клайнфельтера, синдром трисомии X, синдром дисомии по Y-хромосоме.

Синдром Шерешевского-Тернера. В 1925 году Н.А.Шерешевский описал сочетание низкого роста, кожной складки и нарушения полового развития. В 1938 году Н. Тернер дал полное описание этого заболевания, которое получило название синдрома Шерешевского-Тернера. Позже было установлено, что его причиной является изменение одной из X-хромосом у женщин.

Частота этого синдрома колеблется от 1-4 случаев на 10000 новорожденных девочек.

Чаще всего при этом заболевании регистрируется полная моносомия по X-хромосоме (60% всех больных). Это единственная форма моносомии, которая выявляется у живорожденных детей. Кариотип больных при этом заболевании включает 45 хромосом с одной X-хромосомой (45, XO). У таких пациенток не определяются тельца Барра в соскобе слизистой щеки и «барабанные палочки» в плазме крови.

Беременность плодом с этим заболеванием может сопровождаться угрозой выкидыша, задержкой увеличения размеров плода. Масса и длина тела новорожденных девочек с синдромом Шерешевского-Тернера несколько меньше, чем у здоровых детей.

В первые месяцы жизни единственным проявлением заболевания являются лимфатический отек на тыльных поверхностях кистей и стоп и короткая шея с боковыми кожными складками. Подобные изменения развиваются не у всех девочек с синдромом Шерешевского-Тернера. Часто состояние ребенка в первые годы жизни не вызывает беспокойства у родителей и медицинских работников.

Иногда только к 4-5 годам можно заметить задержку роста ребенка. Необходимо учитывать, что 80% случаев низкорослости у девочек обусловлено синдромом Шерешевского-Тернера. Рост взрослых девушек с этим заболеванием составляет 135-140 см.

Довольно часто главной причиной обращения в медицинские учреждения является задержка полового развития у девочек 12-14 лет: отсутствуют формирование молочных желез, половое оволосение и менструации. Причиной

такого состояния является недоразвитие половых органов. Яичники у таких больных представлены соединительнотканными тяжами, матка тоже часто резко уменьшена в размерах.

Кроме основных проявлений синдрома Шерешевского-Тернера (низкорослости и нарушений полового развития) девочки имеют специфический внешний вид, позволяющий заподозрить это заболевание ещё до исследования хромосом.

Телосложение у таких пациентов брахиморфное (коренастое). На коже часто расположено множество родинок. Подбородок несколько выступает вниз, уши расположены низко. Шея короткая и широкая. Иногда по бокам её расположены кожные складки (птеригиумы). Линия роста волос на задней поверхности шеи снижена. Грудная клетка широкая, «щитообразная». Соски расставлены широко друг от друга (гипертелоризм сосков). Часто выявляются различные деформации скелета: воронкообразная грудная клетка, вальгусное положение предплечий и голеней и др.

Девочки с синдромом Шерешевского-Тернера могут иметь пороки развития внутренних органов. У 25% девочек обнаруживаются врожденные пороки сердца: коарктация аорты, реже другие аномалии. Патологические изменения структуры почек выявляются у 38% больных: подковообразная почка, отсутствие одной почки, удвоение мочеточников.

Интеллектуальное развитие пациенток с этим заболеванием близко к норме. Однако для таких больных характерны инфантильность и снижение познавательных способностей, узость интересов, малая продуктивность мышления, подчиняемость, своеобразный житейский практицизм.

Главной проблемой взрослых с синдромом Шерешевского-Тернера является бесплодие, хотя было известно несколько случаев беременностей у женщин с полной моносомией по X-хромосоме.

Мозаичные формы заболевания характеризуются стертыми клиническими проявлениями. Часть таких больных могут иметь нормальное или только немного задержанное половое развитие, регулярные менструации. Такие пациентки иногда имеют потомство.

Лечение при этом заболевании направлено на исправление имеющихся аномалий.

До 12-14 лет таким девочкам проводится терапия, корригирующая задержку роста. С 13-14 лет используют препараты женских половых гормонов, которые вызывают формирование вторичных половых признаков и менструального цикла. При необходимости оперативно исправляются врожденные пороки развития или косметические нарушения. Современные методы гормональной терапии и экстракорпорального оплодотворения с использованием донорской яйцеклетки уже дали возможность рождения здорового ребёнка нескольким женщинам, имеющим моносомию по X-хромосоме. Таким образом, обеспечивается почти полная компенсация патологических проявлений у этих пациенток.

Синдром Клайнфельтера впервые был описан в 1942 году. Причиной заболевания является наличие в кариотипе у мужчин дополнительной X-хромосомы.

Частота синдрома Клайнфельтера составляет 1 больной ребёнок на 500-700 новорожденных мальчиков.

Около 80% всех случаев заболевания связаны с присутствием в кариотипе дополнительной X-хромосомы (47, XXУ). У таких мальчиков можно обнаружить тельца Барра в 15-25% эпителиальных клеток слизистой щек, «барабанные палочки». Встречаются пациенты, имеющие 3 или 4 X-хромосомы в кариотипе (48, XXXУ и 49 XXXХУ).

Беременность, роды и период новорожденности у такого ребенка не отличаются от нормальных. У грудных детей иногда определяются маленькие размеры яичек как единственное проявление заболевания. Характерная клиническая картина формируется примерно к 12-15-летнему возрасту.

В этот период обычно впервые обнаруживается недоразвитие половых органов, особенно яичек, увеличиваются молочные железы (гинекомастия). Вторичные половые признаки выражены слабо: рост волос на лице скудный, голос сохраняет высокий тембр. Телосложение несколько феминизировано с отложением жира на бёдрах и в нижней части живота. В резко уменьшенных яичках не происходит сперматогенез. Нарушение развития гениталий сопровождается стойким бесплодием.

Пациенты с синдромом Клайнфельтера обычно высокого роста. Часто встречаются изменения скелета: диспропорционально длинные нижние конечности, сколиоз, деформация грудной клетки. У некоторых больных с этим синдромом выявлялись катаракты, снижение слуха, врожденные пороки сердца, варикозное расширение вен.

Достаточно часто у мальчиков с синдромом Клайнфельтера регистрируется умственная отсталость легкой степени или особенности характера (вялость, мнительность, склонность к алкоголизму и асоциальное поведение), хотя это и не постоянный признак.

Степень тяжести умственной отсталости нарастает с увеличением числа X-хромосом в кариотипе больного. Так, больные с 49, XXXХУ страдают глубокой олигофренией. В то же время интеллект у людей с 47, XXУ может быть нормальным.

В лечении таких пациентов используют препараты мужских половых гормонов, которые корректируют вторичные половые признаки. Однако подобная терапия не приводит к восстановлению сперматогенеза, т.е. такие больные имеют стойкое бесплодие.

Синдромы полисомии X-хромосомы включают себя трисомию X (кариотип пациентки – 47, XXX), тетрасомию X (48, XXXХ), пентасомию X (49, XXXХХ). Дополнительные X-хромосомы у таких людей инактивируются, поэтому такие патологические состояния являются совместимыми с жизнью, несмотря на выраженный хромосомный дисбаланс.

Трисомия X-хромосомы встречается часто, примерно 1 девочка на 770. Обычно такая патология обнаруживается при случайном массовом обследовании детей. Женщина с данной аномалией хромосом может не иметь никаких патологических изменений в структуре и функциях своего организма. Однако при трисомии X с возрастом увеличивается риск возникновения психических заболеваний (например, шизофрении). Достаточно часто при данном заболевании отмечается умственная отсталость легкой степени (дебилность), эпилепсия. Редко обнаруживаются другие патологические изменения: микроцефалия, косоглазие, сколиоз, высокий рост, нарушение менструальной функции и бесплодие.

Увеличение числа хромосом в кариотипе сопровождается усугублением поражения нервной системы, формированием пороков развития и нарушением функции половых органов.

При тетрасомии и пентасомии X-хромосомы у пациенток отмечаются значительная умственная отсталость, судороги, недоразвитие гениталий, пороки развития конечностей (их маленькие размеры, сращение лучевой и локтевой костей), врожденные пороки сердца, необычный внешний вид.

Диагностика полисомии X-хромосомы основывается на исследовании кариотипа. Заключение об избыточном количестве X-хромосом можно предварительно сделать на основании исследования полового хроматина. Так, у пациенток с трисомией X-хромосомы обнаруживается по 2 тельца Барра и 2 «барабанные палочки» в одной клетке, при тетрасомии – соответственно по 3, при пентасомии – по 4.

Окончательно диагноз подтверждается с помощью хромосомного анализа, выявляющего аномальное количество X-хромосом.

Методика терапии при синдроме полисомии по X-хромосоме диктуется теми патологическими нарушениями, которые отмечаются у пациенток.

Синдром полисомии Y-хромосомы, регистрируется тоже часто. Большинство пациентов имеет кариотип 47, XY_Y. Частота этой патологии составляет 1 случай на 1000 мальчиков. Значительно реже регистрируются трисомии Y-хромосомы (48, XY_{YY}) и тетрасомии Y (49, XY_{YYY}). Для пациентов с полисомией Y-хромосомы характерны: высокий рост (часто более 190 см), удлинение конечностей, грубоватые черты лица, нарушение поведения (агрессивность, асоциальные поступки). У некоторых больных с возрастом развивается шизофрения и эпилепсия.

Часто регистрируется умственная отсталость, степень тяжести которой зависит также от количества Y-хромосом в кариотипе мальчика. Чем их больше, тем значительнее интеллектуальная недостаточность.

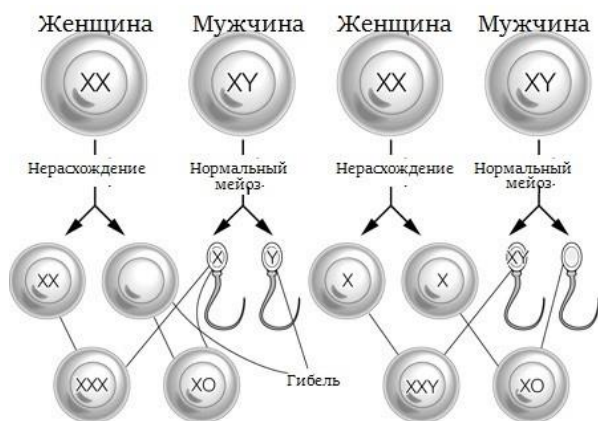
Достаточно часто выявляются аномалии развития половых органов: крипторхизм (не опущенные в мошонку яички), недоразвитие яичек и полового члена. Однако многие мужчины с полисомией Y-хромосомы могут иметь детей.

В некоторых случаях дисомия Y-хромосомы обнаруживается при синдроме Клайнфельтера. Кариотип таких больных – 48, XXYY. Клиническая картина этого заболевания не отличается от обычной при синдроме Клайнфельтера.

Исследование полового хроматина при полисомии Y-хромосомы обнаруживает наличие нескольких F-телец в одной клетке: при дисомии Y-хромосомы – 2 тельца, при трисомии – 3 тельца, при тетрасомии – 4.

При дисомии по Y-хромосоме лечения обычно не требуется. Оно проводится только при наличии явных патологических изменений (гормонотерапия при недоразвитии гениталий, противосудорожная терапия и т.д.)

Рис. Нерасхождение половых хромосом



Новорожденные мальчики с кариотипом 47,XXY фенотипически нормальны, с физиологически нормальными мужскими наружными половыми органами и без какой-либо видимой дисморфии. Основные клинические проявления синдрома Клайнфельтера, включающие высокий рост, маленькие яички и бесплодие (азооспермия), становятся выраженными в постпубертатном периоде. У пациентов с синдромом Клайнфельтера повышен риск психических расстройств, расстройств аутистического характера и социальных проблем. У пациентов с диагностированным синдромом Клайнфельтера следует оценивать неврологический статус и направлять к эндокринологу.

47,XY₂

Лица с кариотипом 47,XY₂ имеют высокий рост, у них может отмечаться умеренная задержка в двигательном и речевом развитии. Для многих из них требуется повышенное внимание к обучению, но, как правило, все они учатся в основных общеобразовательных школах. Половое развитие проходит нормально и большинство мальчиков фертильны. Из-за невыраженности фенотипа и отсутствия связанных с этим проблем со здоровьем, многие лица с кариотипом 47,XY₂ на протяжении всей их жизни остаются недиагностированными. Ранее сообщалось, что у мужчин с 47,XY₂ повышена агрессия, что выражается в их агрессивном поведении. Однако последующие крупномасштабные совместные исследования европейских и американских генетиков показали, что статистика повышенной криминальной деятельности мужчин с XY₂ коррелировала с их низким социально-экономическим статусом по причине низкого значения IQ (около 10 баллов), что приводило к определенным трудностям с законом и, чаще, незначительным правонарушениям. У лиц с 47,XY₂ отмечаются более высокие показатели синдрома дефицита внимания и гиперактивности, а также расстройств аутистического характера. Таким пациентам рекомендуется оценка их нервно-психического развития, учитывая широкую распространённость трудностей в обучении и поведенческих проблем.

47,XXX

47,XXX (она же трисомия по X-хромосоме) является самой распространенной патологией половых хромосом у женщин. Трисомия по X-хромосоме диагностируется внутриутробно в ходе генетического скрининга. У женщин с кариотипом 47,XXX нет повышенного риска развития плода с хромосомными аномалиями.

Обследование 155 женщин с кариотипом 47,XXX показало, что 62 процента из них были физически нормальными. Таким образом, для большинства лиц с кариотипом 47,XXX диагноз никогда не устанавливается. У женщин с 47,XXX отмечается высокий рост; (средняя длина окружности головы варьирует в

пределах 25 - 35 процентиля, однако к подростковому возрасту для многих может достигать 80 процентиля). Половозрелость и фертильность чаще всего в норме, но может отмечаться преждевременное угасание функции яичников. В следующем обследовании одиннадцати младенцев с кариотипом 47,XXX было показано, что коэффициент интеллекта девочек с рождения был на 15-20 баллов ниже, чем у их братьев. Поэтому рекомендуется отслеживать задержки в развитии и выявлять наличие психологических проблем в дальнейшем.

Другие заболевания

Сообщалось о более чем ста случаях кариотипа 49,XXXXY, по меньшей мере двадцати случаях 49,XXXXX и нескольких - 49,XYYY. Прослеживается прямая зависимость между числом дополнительных половых хромосом и тяжестью фенотипических проявлений у пациентов. В исследовании тетра- и пентасомии половых хромосом сделан вывод о том, что полисомия по X-хромосоме связана с более тяжкими последствиями, чем полисомия по Y-хромосоме. Было показано, что уровень интеллекта IQ снижается на 10 пунктов с каждой лишней X-хромосомой от их нормального числа.

49,XXXXY Характерными клиническими чертами кариотипа XXXXY являются западающая переносица с широким или приподнятым кончиком носа, широко расположенные глаза, веко-носовые складки, скелетные патологии (особенно лучелоктевой синостоз), врожденные сердечные заболевания, эндокринные расстройства и высокая степень гипогонадизма и гипогенитализма. Также обычным являются выраженная умственная отсталость и умеренная низкорослость. Хотя лиц с таким кариотипом часто относят к случаям синдрома Клайнфельтера, все характерные черты XXXXY довольно отчетливо указывают именно на данный фенотип.

49,XXXXX У женщин с кариотипом 49,XXXXX (пентасомия по X-хромосоме) всегда присутствует умственная отсталость. Другие проявления, такие как черпено-лицевые, сердечно-сосудистые и скелетные патологии довольно непостоянны. У пациентов, страдающих пентасомией по X-хромосоме, могут проявляться схожие черты с теми, что наблюдаются при синдроме Дауна. Лучелоктевой синостоз также часто выражен у пациентов с большим числом X-хромосом. Некоторые пациенты имеют мозаицизм 48,XXXX и 49,XXXXX.

Мозаицизм 45,X/46,XX

Это наиболее распространенный мозаицизм половых хромосом, который диагностируется при амниоцентезе и пренатальном кариотипировании. У лиц с данным типом мозаицизма имеются более легкие клинические черты синдрома Тёрнера. Многие женщины прошли половое созревание и смогли воспроизвести потомство.

Из 156 пренатально диагностированных случаев мозаицизма 45,X/46,XX 14% случаев имели ненормальный исход. Было зарегистрировано два мертворождения и 20 случаев ненормального фенотипа (у 12 имелись некоторые черты синдрома Тёрнера, а остальные 8 носили характер аномалий, возможно, не связанных с ним). Более 85 % девочек имели нормальный фенотип при рождении, либо он был установлен по результатам медицинского прерывания беременности. Однако, главные черты синдрома Тёрнера (такие как низкий рост и отсутствие вторичных половых признаков) проявились только в детстве или юности, и не были замечены в младенчестве. У некоторых женщин с

нормальным фенотипом, при нарушении функции яичников, выявляется мозаицизм 45,X/46,XX.

Мозаицизм с наличием 45,X/46,XY имеет широкий фенотипический спектр. Например, в ретроспективной серии 151 постнатально диагностированных случаев мозаицизма 45,X/46,XY, 42 % пациентов — девочки по фенотипу, с наличием типичного или нетипичного синдрома Тёрнера. Еще у 42 % наблюдались неопределённые наружные половые органы и асимметричные гонады (смешанный гонадный дисгенез), наконец, у 15% был мужской фенотип с неполной маскулинизацией. Таким образом, все случаи, диагностированные постнатально, были фенотипически патологичными. Напротив, среди 80 пренатально диагностированных случаев мозаицизма 45,X/46,XY 74 92,6% были нормальными по фенотипу мальчиками.

Методы диагностики наследственных заболеваний.

Ультразвуковое обследование.

В 70-е годы на IУ Международном генетическом конгрессе прозвучала идея о внедрении в медицинскую практику дородовой диагностики наследственных заболеваний. Сегодня наиболее широко используется метод ультразвукового обследования. Главное его достоинство состоит в массовости обследования и возможности выявить отклонения на 18 – 23 неделе беременности, когда плод ещё самостоятельно нежизнеспособен.

Амниоцентез.

На сроке беременности 15-17 недель прокалывают шприцем плодный пузырь и отсасывают небольшое количество плодной жидкости, в которой есть слущенные клетки эпидермиса плода. Эти клетки 2 – 4 недели выращивают в культуре на специальных питательных средах. Затем с помощью биохимического анализа и изучения хромосомного набора можно выявить около 100 генных и практически все хромосомные и геномные аномалии. Метод амниоцентеза успешно используется в Японии. Здесь обязательно и бесплатно обследуют всех женщин старше 35 лет, а также женщин уже имеющих детей с отклонениями от нормы. Амниоцентез – относительно трудоёмкая и дорогостоящая процедура, но экономисты подсчитали, что стоимость анализа для 900 женщин намного дешевле, чем стоимость прижизненной госпитализации одного больного с наследственными аномалиями.

Цитогенетический метод.

Изучаются образцы крови людей с целью определения аномалий хромосомного аппарата. Особенно важно это при определении носительства заболеваний у гетерозигот.

Биохимический метод.

Основывается на генетическом контроле синтеза белков. Регистрация различных видов белков позволяет оценить частоту мутаций.

Закрепление.

Решение ситуационных задач:

1. Определить аномальные кариотипы по фотографиям больных.
2. Изучение аномальных фенотипов и клинических проявлений генных заболеваний по фотографиям больных.

1. В анафазе митоза у человека не разошлись:

- А) одна пара хромосом,
- Б) две пары хромосом.

Определите количество хромосом в дочерних клетках.

2. Определите, какие из указанных заболеваний человека не связаны с нарушением расхождения в мейозе хромосом:

- А) синдром Дауна,
- Б) синдром Шерешевского-Тернера,
- В) синдром «кошачьего крика»,
- Г) синдром Патау,
- Д) синдром Клайнфельтера.

3. Каким будет число хромосом у человека в нерасхождении одной из пары хромосом наблюдается:

- А) в анафазе 1 мейоза,
- Б) в анафазе 2 мейоза?

Самостоятельная работа обучающихся

1. Изучение основной и дополнительной литературы.
2. Работа с обучающими и контролирующими электронными пособиями по теме: «Хромосомные болезни»
3. Подготовка реферативных сообщений по теме: «Хромосомные болезни. Генные болезни»

Домашнее задание

1. Рубан Э.Д. Генетика человека с основами медицинской генетики. Ростов-на-Дону.: Феникс, 2014.с.180-229
2. Составление электронных презентаций по теме «Хромосомные болезни»

Критерии оценки за устный опрос (контрольные вопросы)

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

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

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

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

Приложение 3.