

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ**Ибодиллоева Мохларойим Бахшилловна**

Студентка стоматологического факультета 101-А группы

Ташкентская Медицинская Академия

Юлдашева Зимфира ЗакировнаНаучный руководитель ассистент кафедры гистологии
и медицинская биология

Ташкентская Медицинская Академия

Ташкент, Узбекистан



Аннотация: Наследственные болезни представляют собой обширную группу заболеваний, обусловленных мутациями в генетическом материале, которые передаются от родителей к потомкам. Эти патологии могут быть вызваны генными мутациями, хромосомными перестройками, эпигенетическими модификациями, нарушениями репарации ДНК, экспансией триплетных повторов, а также мутациями митохондриального генома. В статье рассмотрены ключевые молекулярные механизмы, лежащие в основе данных заболеваний, их влияние на клеточные процессы и организм в целом. Особое внимание уделено современным методам диагностики наследственных болезней, включая секвенирование нового поколения (NGS), полимеразную цепную реакцию (ПЦР) и микроматричный анализ. Также обсуждаются перспективы генной и клеточной терапии, направленные на коррекцию мутаций и восстановление нормальной функции пораженных генов. Прогресс в области молекулярной биологии и медицинской генетики открывает новые возможности для выявления, лечения и профилактики наследственных заболеваний, что имеет важное значение для персонализированной медицины и улучшения качества жизни пациентов.

Ключевые слова: Наследственные болезни, генные мутации, хромосомные аномалии, эпигенетические изменения, репарация ДНК, митохондриальные мутации, триплетные повторы, молекулярная диагностика, генная терапия, персонализированная медицина.

Abstract: Hereditary diseases represent a vast group of disorders caused by mutations in genetic material that are passed from parents to offspring. These pathologies can be triggered by gene mutations, chromosomal rearrangements, epigenetic modifications, DNA repair defects, trinucleotide repeat expansions, and mitochondrial genome mutations. This article examines the key molecular mechanisms underlying these diseases, their impact on cellular processes, and the organism as a whole. Special attention is given to modern diagnostic methods for hereditary diseases, including next-generation sequencing (NGS), polymerase chain reaction (PCR), and microarray analysis. The prospects of gene and cell therapy aimed at correcting mutations and restoring the normal function of affected genes are also discussed. Advances in molecular biology and medical genetics open new opportunities for the detection, treatment, and prevention of hereditary diseases, which is crucial for personalized medicine and improving patients' quality of life.

Keywords: Hereditary diseases, gene mutations, chromosomal abnormalities, epigenetic changes, DNA repair, mitochondrial mutations, triplet repeats, molecular diagnostics, gene therapy, personalized medicine.

Наследственными болезнями человека называют такие патологические состояния, причиной которых является изменение генетического материала. Если эти изменения происходят в элементарных единицах наследственности, которые называют генами, то возникают моногенные, или менделирующие (т.е. наследующиеся по правилам, открытие которых приписывается Грегору Менделю) наследственные болезни. В качестве примеров моногенных наследственных болезней можно привести такие заболевания, как ахондроплазия, при которой происходят поражение скелета, семейный поликистоз почек, врожденная катаракта, синдром Марфана (поражение скелета, сердца, глаз), наследственный панкреатит, муковисцидоз (системное поражение экзокринных желез, обычно проявляющееся хроническим обструктивным бронхолегочным процессом и

нарушением работы желудочно-кишечного тракта), фенилкетонурия, проявляющаяся умственной отсталостью и психическими расстройствами, аденоматозный полипоз толстой кишки, гемофилия, основное проявление которой заключается в нарушении свертывания крови, спинальная амиотрофия, клинические симптомы которой включают мышечную слабость и атрофию мышц с последующим развитием контрактур суставов.

Если изменения затрагивают хромосомы, в которых расположены почти все гены, и приводят к изменению числа или структуры хромосом, то возникают хромосомные болезни. Хорошо известными примерами хромосомных болезней являются синдромы Дауна, Эдвардса, Тернера, «кошачьего крика» и т.д.

Если изменения возникают в митохондриальной ДНК, то это приводит к митохондриальным болезням. Примерами их служат атрофия зрительных нервов Лебера, наружная офтальмоплегия, митохондриальные миопатии, синдром миоклонус-эпилепсии и рваных красных мышечных волокон. Большинство моногенных наследственных болезней встречается редко, однако суммарно они создают довольно заметный груз в любой популяции человека.

Кроме того, к наследственным болезням принято также относить такие заболевания, в развитии которых, по-видимому, одинаково важны как гены, так и факторы окружающей среды. Их называют мультифакториальными заболеваниями, так как они зависят от действия большого количества факторов, как генетических, так и внешнесредовых, и к ним относят все хронические неинфекционные заболевания, такие как диабет, атеросклероз, бронхиальная астма и др., а также изолированные врожденные пороки развития. Частота этих заболеваний в популяции очень высокая. Достаточно напомнить, что атеросклероз и ишемическая болезнь сердца стоят на одном из первых мест как причина смерти. Кроме того, принято различать заболевания,

обусловленные действием преимущественно внешнесредовых факторов. К ним относят травмы, частые инфекционные болезни, которыми болеет практически каждый человек. Однако многие исследователи полагают, что возникновение этих заболеваний также зависит от генетической конституции, хотя и в небольшой степени. Известно, что даже во время эпидемий часть населения не заболевает, обладая генетически обусловленной невосприимчивостью к соответствующей инфекции. Злободневным примером является СПИД. Установлено, что у лиц, обладающих особой формой одного из генов (ген рецептора хемокинов), снижена восприимчивость к вирусу приобретенного иммунодефицита. Такая классификация всей патологии человека на отдельные группы в зависимости от значимости наследственных факторов в этиологии и патогенезе заболеваний человека является, несомненно, одним из важных достижений медицинской генетики. Она не только позволяет врачу понять этиологию различных заболеваний, но и является подспорьем в выборе лечения, а также методов профилактики этих болезней.

Существуют различные методы изучения наследственных болезней, главными из них являются клинико-генеалогический, близнецовый, популяционный, цитогенетический, биохимический и молекулярно-генетический.

Клинико-генеалогический метод включает клиническое обследование членов семьи пациента, обратившегося за консультацией, составление ее родословной и проведение генеалогического анализа. Генеалогический анализ является самым распространенным, наиболее простым и одновременно высоко информативным методом, доступным каждому, кто интересуется своей родословной и историей своей семьи. Он не требует никаких материальных затрат и аппаратуры. Убеждены, что со временем в каждой

истории болезни будет представлена родословная пациента, как обязательная часть анамнеза жизни.

Близнецовый метод основан на клиническом обследовании и сравнении моно- и дизиготных близнецов, воспитывающихся в одинаковых или различных условиях окружающей среды. Монозиготные близнецы развиваются из одной оплодотворенной яйцеклетки и имеют одинаковую наследственную конституцию. Таким образом, выявляемые между ними различия не связаны с наследственными факторами. Дизиготные близнецы развиваются из разных яйцеклеток, оплодотворенных различными сперматозоидами. Степень их генетического сходства такая же, как у обычных сиблингов, но благодаря одновременному рождению и совместному воспитанию они имеют больше общих средовых факторов. Особую ценность при изучении наследственных факторов, влияющих на тип поведения, психологические или интеллектуальные особенности, представляют монозиготные близнецы, разделенные в младенческом или раннем детском возрасте и воспитывающиеся в разных условиях. С помощью близнецового метода удалось доказывать значение генетической предрасположенности ко многим широко распространенным заболеваниям.

Популяционный метод направлен на изучение частот аллелей и генотипов в различных популяциях, а также факторов, влияющих на их динамику. Этот метод особенно важен при проведении эпидемиологических исследований. Генетическое изучение популяций человека невозможно без учета географических и климатических условий. Но особенно важны демографические характеристики популяции, такие как численность, рождаемость, смертность, возрастная и социальная структура, национальный состав, религиозная принадлежность, образ жизни, особенности питания, наличие вредных привычек и др. Наследственные заболевания в разных

популяциях, этнических группах и расах встречаются с разными частотами, и это обусловлено различиями в частотах и спектрах мутаций.

Цитогенетический метод применяется для анализа кариотипа и его аномалий у отдельных индивидуумов. Для проведения исследования достаточно получить образец периферической крови пациента объемом 1-2 мл. Анализ кариотипа проводят в три этапа: культивирование лимфоцитов крови, окраска препарата и его микроскопический анализ.

Биохимический и иммунологический методы основаны на анализе различных классов органических и неорганических соединений, дефектных при разных наследственных заболеваниях, в первую очередь, при наследственных болезнях обмена. Биохимические нарушения, как правило, предшествуют появлению клинических симптомов заболевания и являются по сравнению с ними более константными. Предметом биохимической диагностики могут быть белки, аминокислоты, углеводы, липиды, ионы металлов и др., а также их метаболиты. При этом исследовать можно разные ткани и секреты организма (кровь, моча, слюна, пот, ликвор, амниотическая жидкость, биоптаты мышц, кожи, печени и других специализированных тканей). Биохимические методы играют первостепенную роль в диагностике наследственных нарушений обмена веществ. В некоторых случаях они позволяют выявлять гетерозиготных носителей мутаций. Очень важна роль биохимических методов анализа при проведении массовых скринингов беременных или новорожденных с целью более раннего выявления наследственных заболеваний.

Микробиологические методы используются для анализа присутствия в биологическом образце определенных веществ - аминокислот, сахаров и др., необходимых для роста определенных штаммов микроорганизмов. Этот метод лежит в основе известного теста Гатри, применяемого при диагностике фенилкетонурии, гистидинемии, галактоземии и лейциноза.

Молекулярно-генетический метод основан на анализе нуклеиновых кислот, в первую очередь, молекул ДНК. Основной целью этих методов является диагностика мутаций, исследование их ассоциации с наследственными заболеваниями, а также выявление гетерозиготных и гомозиготных носителей мутации. По-существу, молекулярная диагностика является наиболее объективным методом верификации наследственных заболеваний. Важно подчеркнуть, что нахождение мутаций в гомозиготном или гетерозиготном состояниях соответственно при рецессивных или доминантных заболеваниях является бесспорным подтверждением диагноза. Однако в тех случаях, когда мутации не удастся обнаружить, решающее заключение при постановке диагноза сохраняется за клиницистом, так как используемые на практике методы молекулярной диагностики чаще всего не позволяют идентифицировать все возможные мутации в исследуемом гене.

Принципы лечения наследственных болезней.

Лечение различных наследственных болезней может включать как традиционные в медицине подходы (лекарственные препараты, специфические диеты, хирургическую коррекцию и др.), так и воздействия на наследственные структуры, «повинные» в развитии болезни. Уровни, на которые направлено терапевтическое воздействие, во многом определяются состоянием знаний о первичном генетическом дефекте, его клинических проявлениях, взаимодействии с факторами среды и пониманием путей, на которых возможно исправление дефекта.

В настоящее время благодаря успехам генетики в целом и существенному прогрессу теоретической и клинической медицины можно утверждать, что уже многие наследственные болезни успешно лечатся. Такая установка должна быть у врача.

Общие подходы к лечению наследственных болезней сходны с подходами к лечению болезней любой другой этиологии. При наследственных

болезнях полностью сохраняется принцип индивидуализированного лечения, ведь врач и при наследственной патологии лечит не просто болезнь, а болезнь конкретного человека. Возможно, что при наследственной патологии принцип индивидуализированного лечения должен соблюдаться еще строже, потому что гетерогенность наследственных болезней далеко не расшифрована, а, следовательно, одну и ту же клиническую картину могут вызвать разные наследственные болезни с различным патогенезом. В зависимости от условий пре- и постнатального онтогенеза, а также от всего генотипа человека фенотипические проявления мутаций у конкретного человека могут модифицироваться в ту или другую сторону. Следовательно, необходима разная коррекция наследственной болезни у разных пациентов.

Как и при лечении других хорошо изученных болезней (например, инфекционных), можно выделить 3 подхода к лечению наследственных болезней и болезней с наследственной предрасположенностью: симптоматический, патогенетический, этиотропный. Применительно к наследственным болезням в отдельную группу можно выделить хирургические методы, поскольку иногда они выполняют функции симптоматической терапии, иногда — патогенетической, иногда и той, и другой.

При симптоматическом и патогенетическом подходах используют все виды современного лечения (лекарственное, диетическое, рентгенорадиологическое, физиотерапевтическое, климатическое и т.д.). Генетический диагноз, клинические данные о состоянии больного и вся динамика болезни определяют поведение врача на протяжении всего периода лечения с постоянным и строгим соблюдением гиппократовского принципа «не навреди». При лечении наследственных болезней надо быть особенно внимательным в соблюдении этических и деонтологических норм: часто такие больные имеют тяжелую хроническую патологию с детского возраста.

Литература:

- 1) Е.К. Гинтер «Медицинская генетика», Москва «медицина» 2003
- 2) Горбунова В.Н. «Общая и медицинская генетика».
- 3) Н.П. Бочков, В.П. Пузырев, С.А. Смирнихина «Клиническая генетика». Москва, издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2013
- 4) «Биология стволовых клеток и клеточные технологии»: в 2 т. / под ред. М.А. Пальцева. - М.: Медицина, 2009.
- 5) Притчард Д.Дж., Корф Б.Р. «Наглядная медицинская генетика» / Пер. с англ.; под ред. Н.П. Бочкова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.