

УДК 616-03:575.1

Ю.М. Гришко

ВДІЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

СПАДКОВІСТЬ ЯК ПРИЧИНА І УМОВА РОЗВИТКУ ХВОРОБ

Людина є складовою частиною біосфери і продуктом її еволюції, тому закономірності біологічних процесів, які мають універсальне значення, в повній мірі стосуються і людини. Окрім патогенних факторів навколишнього середовища у розвитку хвороб людини значну роль відіграють генетичні фактори. Отже, закономірності спадковості і мінливості, з'ясовані загальною генетикою на численних більш простих об'єктах, можна повністю перенести на людину та її популяції.

Знання генетики людини, детальне знайомство з родоводами людей, що звертаються за консультацією, дозволяють лікарів-генетиків оцінювати ступінь ризику в кожному конкретному випадку.

Ключові слова: хвороба, спадковість, генетика.

Людина є складовою частиною біосфери і продуктом її еволюції, тому закономірності біологічних процесів, які мають універсальне значення, в повній мірі стосуються і людини. Окрім патогенних факторів навколишнього середовища у розвитку хвороб людини значну роль відіграють генетичні фактори.[3] Отже, закономірності спадковості і мінливості, з'ясовані загальною генетикою на численних більш простих об'єктах, можна повністю перенести на людину та її популяції.

Основними методами генетики людини є генеалогічний, близнюковий, цитогенетичний, біохімічний, популяційно-статистичний, онтогенетичний, імунологічний. Всі вони відбивають її особливості як генетичного об'єкта.[6]

Генеалогічний метод (метод аналізу родоводів) дозволяє перебороти складності, що виникають у зв'язку з неможливістю схрещування і малоплідністю людини. Після складання родоводу починається власне генеалогічний аналіз. Його мета - дати заключення про генетичну обумовленість ознаки (хвороби) і визначити тип її успадкування. Залежно від локалізації мутантних генів (в аутосомі чи в статевій хромосомі) та особливостей генних взаємодій (домінантність, рецесивність та ін.), розрізняють такі найважливіші типи успадкування моногенних ознак (в тому числі і спадкових хвороб) у людини: аутосомно-домінантний (якщо ген локалізується в аутосомі і є домінантним); аутосомно-рецесивний (якщо ген належить аутосомі і є рецесивним); аутосомно-кододомінантний (якщо алельні гени кододомінантні і знаходяться в гомологічних аутосомах); Х-зчеплений домінантний (якщо домінантний ген локалізується в Х-хромосомі); Х-зчеплений рецесивний; У-зчеплений тип (якщо гени кодують голандричні ознаки); цитоплазматичний тип успадкування (ознаки визначаються генами цитоплазми) [1].

Прикладом аутосомно-домінантного успадкування є успадкування такої домінантної ознаки як «габсбурзька губа» (товста випнута нижня губа), яка просліджується в династії Габсбургів, починаючи з XV ст. Аналогічне успадкування легко виявляється для ознаки брахідактилія, чи короткопалість, унаслідок недорозвинення (зрощення) кінцевих фаланг. По домінантному типу успадковується такий дефект, як ахондроплазія - карликовість, зв'язана з різким укороченням кінцівок, і ін.

Використання генеалогічного методу дозволило установити характер успадкування гемофілії А, чи так званої королівської гемофілії. Ця ознака - незгортання крові внаслідок дефекту чи відсутності в організмі антигемофільного глобуліну (чи фактора VIII) - виражається в кровотечах, що незупиняються, виникаючих при найменших пораненнях, і приводить до загибелі хворих у ранньому віці. У хворих не утвориться фібрин з фібриногену, а саме нитки фібрину відіграють важливу роль у реакції згортання крові.

Гемофілія А успадковується як ознака зчеплена зі статтю. Ознака виявляє типове крискрос успадкування. Чоловіки хворіють частіше, оскільки мають всього одну Х-хромосому. Відомі випадки гемофілії в жінок. Лікування хворих засноване на введенні їм великих кількостей антигемофільного глобуліну, одержуваного з донорської крові.

Інший тип - гемофілія В - відкритий порівняно недавно. Він зв'язаний з дефектом іншого фактора згортання крові - тромбопластина, чи фактора IX. Це також рецесивна ознака, зчеплена з статтю [2].

Близнюковий метод використовується для з'ясування ступеня спадкової обумовленості досліджуваних ознак. Від дозволяє порівнювати вплив генотипу і середовища на розвиток ознак.

Суть цитогенетичного методу полягає у вивченні будови окремих хромосом, а також особливостей набору хромосом клітин людини в нормі і патології. Поряд з вивченням мітотичних хромосом корисну інформацію одержують і при спостереженні інтерфазних клітин. Зокрема, жінок від чоловіків можна відрізнити по наявності в інтерфазному ядрі тільця Бара, чи статевого хроматину. Для цього досліджують статевий хроматин у клітинах зіскрібка слизуватої оболонки рота, пам'ятаючи, що кількість тілець Бара, тобто глибок статевого хроматину, дорівнює числу X-хромосом мінус одиниця. Цей прийом широко застосовується для визначення генетичної статі пацієнтів у практиці медичної генетики, а також у спортивній медицині [6].

Надзвичайно перспективними є біохімічні методи, що дозволяють визначати той або інший дефект обміну речовин.

Багато спадкових захворювань обумовлені певними дефектами обміну речовин. Для ряду захворювань ці дефекти уже встановлені, для багатьох ще не відомі. Це захворювання, обумовлені порушенням: амінокислотного, вуглеводного, ліпідного, стероїдного, пуринового і піримідинового обмінів, обміну речовин у сполучній тканині, м'язах і кістках, структури гема і порфірину, обміну речовин в еритроцитах і їхньої структури, аномалії обміну металів, захворювання, що характеризуються дефектом транспорту різноманітних речовин, захворювання, викликані аномаліями структури і функції ферментів і білків плазми.

Спадкові дефекти обміну речовин біохімічно можуть бути діагностовані за допомогою: 1) визначення аномального білка (структурних білків або ферментів, таких як аномальні гемоглобіни, псевдохолінестераза, ГбФД); 2) визначення проміжних продуктів обміну (дериватів або мінорних речовин), що з'являються внаслідок генетичного блоку прямої реакції обміну. Це найбільше поширений метод діагностики різноманітних ензимопатій, хоча і менше точний, чим перший метод.

Для визначення порушень обміну амінокислот досліджують кров або сечу пацієнта, тому що при більшості відомих порушень амінокислотного обміну амінокислоти з'являються як у крові, так і в сечі (аміноацидурія).

Популяційний метод, чи методи генетики популяцій, широко застосовуються в дослідженнях людини. Він надає інформацію про ступінь гетерозиготності і поліморфізму людських популяцій, виявляє розходження частот алелей між різними популяціями. Так, добре вивчене поширення алелей системи груп крові АВО.

Відомі приклади умовно адаптивних алелей. До їхнього числа відноситься така генетична аномалія, як серповидноклітинна анемія. Рецесивна алель, що викликає в гомозиготному стані це спадкове захворювання, виражається в заміні лише одного амінокислотного залишку в β -ланцюгу молекули гемоглобіну (глутамінова кислота на валін).

У популяціях людини так само, як і в популяціях інших організмів, у гетерозиготному стані міститься значний генетичний вантаж, тобто рецесивні алелі, що приводять до розвитку різних спадкових хвороб. Підвищення ступеня інбридингу в популяціях повинно приводити до підвищення частоти гомозиготизації рецесивних алелей. Ця закономірність застерігає від близькосторіднених шлюбів.

Джерелом генетичного вантажу служать мутації, що виникають у популяціях людини часто спонтанно під дією факторів навколишнього середовища, серед яких усе більшу вагу набувають так звані антропогенні фактори.

Частота хромосомних аберацій і геномних змін значно перевищує частоту генних мутацій. Велику вагу в рішенні проблем генетики людини і медичної генетики має онтогенетичний метод, який полягає у вивченні закономірностей прояву якоїсь ознаки або захворювання в процесі індивідуального розвитку.

Імунологічний метод дослідження заснований на вивченні антигенного складу клітин і рідин людського організму - крові, слини, шлункового соку і т. д.

Сьогодні у людини відомо понад 4 000 різних спадкових ознак хвороб та вродливостей, що обумовлені хромосомними, генними і геномними мутаціями. Частота хромосомних і геномних мутацій у популяціях набагато вища, ніж генних. Їх наявність у статевих клітинах пояснює високу летальність гамет і зигот на ранніх стадіях розвитку (до 50-70%). Жорсткому тиску добору підлягають у першу чергу хромосомні і геномні мутації. Більшість таких хвороб є спорадичними, тобто вони виникають заново внаслідок геномних (або хромосомних) мутацій у гаметах здорових батьків або у зиготах за перших їх мітотичних поділів.

Хворих з успадкованими хромосомними хворобами в популяціях людини небагато, бо такі хворі в переважній більшості помирають у дорепродуктивному віці. Все ж необхідно розрізнити сегрегаційний (вищеплення успадкованих мутацій) і мутаційний (за рахунок нових мутацій) генетичний тягар популяцій.

З генетичної точки зору всі хвороби залежно від відносного значення у їхньому розвитку спадкових факторів і факторів середовища можна підрозділити на 3 групи: спадкові хвороби, хвороби зі спадковою схильністю, неспадкові хвороби.

Спадковими хворобами називають такі хвороби, причиною яких є мутації. Прояв патологічної дії мутації як етіологічного фактора практично не залежить від середовища. Воно може тільки міняти інтенсивність прояву симптомів хвороби й тяжкість її протікання. До захворювань цієї групи належать хромосомні й генні спадкові хвороби з повним проявом (хвороба Дауна, нейрофіброматоз, гемофілія, фенілкетонурія, муковісцидоз, ахондроплазія й т.д.). Хвороба може проявлятися не обов'язково в дитячому, але й у будь-якому віці (наприклад, як уже вказувалося середній вік початку хореї Гентингтона дорівнює 38-40 рокам).

Про хвороби зі спадковою схильністю говорять тоді, коли хвороба розвивається в осіб з певною генетичною характеристикою під впливом факторів навколишнього середовища. Ці хвороби називають також мультифакторіальними. Для пенетрантності мутантних генів, що викликають такі хвороби необхідний відповідний фактор навколишнього середовища. До таких захворювань відносяться, наприклад, деякі форми подагри, діабету тощо. Вони розвиваються після контактів із зовнішнім фактором, який викликає прояв хвороби і який специфічний для кожного мутантного гена. В той же час частота виникнення й тяжкість протікання хвороб істотно залежать від спадкової схильності (як в індивідуальному, так й у груповому варіанті). До таких хвороб відносяться атеросклероз, гіпертонічна хвороба, туберкульоз, екзема, псоріаз, виразкова хвороба й ін. Вони виникають під дією зовнішніх факторів (іноді не одного, а при сполученні багатьох) набагато частіше в осіб зі спадковою схильністю.

У походженні неспадкових хвороб визначальну роль відіграє середовище. Сюди відносяться більшість травм, інфекційних хвороб, опіки й т.д. Умовно спадкові хвороби можна розділити на три великі групи: хвороби обміну речовин, молекулярні хвороби, які звичайно викликаються генними мутаціями, і хромосомні хвороби.

Хвороби обміну речовин. Хвороби обміну речовин людини з позицій генетики стали вивчати вже на початку нашого сторіччя; зокрема А. Гаррод в 1902 році досліджував вроджені "помилки" метаболізму.

Прикладом спадкових захворювань, причиною яких є генні мутації, що блокують обмін є альбінізм (зустрічається із частотою від 1:10 000 до 1:200 000), який характеризується підвищеною чутливістю до сонячного світла через відсутність шкірних пігментів, а також у сивиною й дефектами зору.

Фенілкетонурія зустрічається серед немовлят із частотою 1:10 000, а в популяції 1-4:100 000. Якщо не поставити своєчасний діагноз і не виключити фенілаланін з їжі немовляти, то порушується мієлінізація мозку, розвивається мікроцефалія, різко виражене слабоумство. Затримка нервово-психічного розвитку спостерігається й при тирозинозі. Алкаптонурия проявляється в середньому віці у вигляді деформуючих артритів кінцівок і хребта [2].

Молекулярні хвороби та їх причини. Межа між хворобами обміну речовин і молекулярними хворобами умовна й скоріше відбиває ступінь знань про причини спадкової аномалії. Детально вивчене значне число так званих гемоглобінопатій, тобто хвороб, що виникають через спадкове порушення структури гемоглобіну. Їх відомо більше 100 для α і β -ланцюгів глобіну. Гемоглобінопатії розрізняють залежно від молекулярних причин виникнення: заміни амінокислот і таласемії. Таласемії пов'язані з порушенням синтезу α - або β -ланцюгів, наприклад з уповільненням або припиненням їхнього синтезу.

Причинами таласемій можуть бути делеції, наприклад, одного або більше структурних генів Нв α . Для α -ланцюга є в нормі чотири гени. Тяжкість захворювання корелює із числом втрачених копій гена.

β -Таласемії можуть бути зв'язані як з делеціями, так і з точковими мутаціями структурного гена, які придушують або повністю припиняють синтез поліпептиду.

До молекулярних хвороб належать аномалії генетичних процесів, наприклад, порушення реплікації й репарації ДНК. Найкраще вивчені різні форми пігментної ксеродерми - рецесивний аутосомний дефект ексцизійної репарації й самої репаративної ДНК-полімерази. Хворі

пігментною ксеродермою проявляють підвищену чутливість до дії сонячного світла, у них розвивається рак шкіри.

Дефекти систем репарації виявлені й при інших спадкових захворюваннях. Так, при анемії Фанконі дефектним є етап вирізання ушкодженої ділянки з молекули ДНК (порушений синтез екзонуклеази). У випадку атаксії - телеангіектазії (синдром Луї Бар) також ушкоджені системи репарації, що виражається в підвищенні чутливості клітин хворих до дії випромінювань і хімічних мутагенів, які різко збільшують у них частоту хромосомних аберацій (близько 7,5% для лімфоцитів периферичної крові). При радіотерапії таких хворих спостерігаються ускладнення іноді зі смертельним результатом. Механізми репарації порушені й у випадку прогерії, або передчасного старіння, і синдрому Блюма [3].

Хромосомні хвороби. Цей тип спадкових захворювань пов'язаний зі змінами числа або структури хромосом. Характерною відмінністю більшості хромосомних хвороб від хвороб, причинами яких виявляються генні мутації, є їхнє повторне виникнення, а не успадкування від попередніх поколінь. Хромосомні й геномні мутації утворюються як у гаметогенезі батьків, так і безпосередньо в зиготі або на ранніх стадіях дробіння. В останньому випадку форма спадкового захворювання буде мозаїчною.

У людини відомі всі типи хромосомних і геномних мутацій, включаючи поліплоїдію. Описано рідкі триплоїди й тетраплоїди в основному серед спонтанно абортіваних ембріонів або плодів і серед мертворождалих. Немовлята з такими порушеннями живуть кілька днів. Рідкі серед народжених живими і моносомії по аутосомам. Описані моносомії по 21-й і 22-й хромосомам. Звичайно це мозаїчні організми зі значною часткою нормальних клітин. Будь-які хромосомні перебудови приводять до розвитку патологічного стану.

Моносомія всього організму описана для Х-хромосоми. Це синдром Шерешевського – Тернера. Різні комбінації Х- і Y-хромосом при полісомії по статевих хромосомах, крім ХУУ, об'єднують під загальною назвою синдрому Клайнфельтера. Y-хромосома визначає чоловічу стать, і хлопчики до періоду статевого дозрівання мало відрізняються від людей з нормальним каріотипом 46, ХУ. Надалі спостерігається недорозвинення чоловічих статевих ознак, насамперед гонад, що спричиняє недорозвинення чоловічих вторинних статевих ознак. Хворі звичайно високорослі, але з жіночим типом скелету та із проявом деяких жіночих вторинних статевих ознак (характер волоссяного покриву, гінекомастія).

Із числа аутосомних хвороб найбільше детально вивчена трисомія по 21-й хромосомі, або синдром Дауна. Внаслідок зниженого імунітету хворі із синдромом Дауна рано вмирають, тому вони практично не зустрічаються серед дорослих людей [4].

У міру розвитку медицини можливість виявлення спадкових захворювань збільшується. Для багатьох спадкових захворювань стала можливою пренатальна (тобто до народження) діагностика. Це метод амніоцентеза. Цим методом можна визначити більше 100 хромосомних і генних аномалій уже в перші тижні вагітності, що дозволяє при несприятливому діагнозі прийняти рішення щодо продовження або переривання вагітності.

Виділення й клонування нормальних генів людини дозволило виникнути новій галузі медицини - генотерапії, яка вже сьогодні має чималі успіхи.

Ще одна група спадкових захворювань, для якої можна розраховувати на успішне лікування генами, уведеними в стовбурові клітини кісткового мозку, - це лізосомні хвороби накопичення, частка яких складає близько 10% випадків всіх генетичних дефектів.

Одним зі спадкових захворювань крові, для якого активно й досить давно шукають генотерапевтичні способи лікування, є β -таласемія - досить розповсюджене порушення в утворенні гемоглобіну.

Список спадкових захворювань, які намагаються або планують лікувати генами, можна продовжувати й продовжувати. Це й ревматоїдний артрит, і фенілкетонурія, і захворювання, пов'язані з недостаткою гормонів (інсуліну, еритропоєтину, гормону росту) [7].

Висновок

Для того щоб допомогти зорієнтуватися тим, хто хоче довідатися, яка ймовірність появи в їхній родині тієї або іншої спадкової аномалії, існує медико-генетичне консультування [5]. Знання генетики людини, детальне знайомство з родовами людей, що звертаються за консультацією, дозволяють лікарів-генетиків оцінювати ступінь ризику в кожному конкретному випадку.

Список літератури

1. Акифьев А.П. Гены. Человек. Общество / А. П. Акифьев // - М.: Прасковья, -1993.-67 с

2. Гершензон С.М. Основы современной генетики / С.М. Гершензон // - К.: Наук. думка, - 1983. - 558 с.
3. Зайко М.Н. Патолофізіологія / М.Н. Зайко, Ю. В. Биць, М.В. Кришталь // - К.: ВСВ «Медицина», -2014. - 751 с.
4. Инге-Вечтомов С.Г. Генетика с основами селекции / С. Г. Инге-Вечтомов // - М.: Высшая школа, - 1989.-592 с.
5. Лищенко І.Д. Генетика з основами селекції / І.Д. Лищенко // - К.: Вища школа, - 1994.-416 с.
6. Тоцький В.М. Генетика / В.М. Тоцький // Одеса: Астропринт, - 2002.- 710 с.
7. Kubyshkin A.V. General and Clinical Pathophysiology: Textbook / A.V. Kubyshkin, V.N. Jelski, A. I. Gozhenko [et al.] // - Vinnytsia: Nova kniha, - 2011. - 656 p.

Реферати

НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ КАК ПРИЧИНА И УСЛОВИЕ РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНЕЙ Гришко Ю.М.

Человек является составной частью биосферы и продуктом ее эволюции, потому закономерности биологических процессов, которые имеют универсальное значение, в полной мере касаются и человека. Кроме патогенных факторов окружающей среды в развитии заболеваний человека значительную роль играют генетические факторы. Закономерности наследственности и изменчивости, изученные общей генетикой на многочисленных более простых объектах, можно полностью перенести на человека и его популяции. Знание генетики человека, детальное ознакомление с родословными человека, которые обращаются за консультацией, позволяют врачу-генетику оценивать степень риска в каждом конкретном случае.

Ключевые слова: болезнь, наследственность, генетика.

Стаття надійшла 1.03.2016 р.

HEREDITARY AS A CAUSE AND CONDITION OF THE DEVELOPMENT OF THE DISEASES Hryshko Yu.M.

Man is a part of the biosphere and the evolution of its product, so the patterns of biological processes that have universal value, fully apply to humans. In addition pathogenic environmental factors in the development of human diseases significant role played by genetic factors. Thus, the laws of heredity and variation, clarified the general genetics for many more ordinary objects can be fully transferred to the person and its population. Knowledge of human genetics, detailed study of the family tree with people seeking advice, allowing geneticists to assess risk in each case.

Key words: disease, heredity, genetics.

УДК 616.1/4:378.14

М. М. Потяженко, Н. А. Соколюк, Т. В. Настрога, О. С. Кітура, Н. О. Люлька
ВНІЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

ВИКОРИСТАННЯ ІННОВАЦІЙНИХ ЛЕКЦІЙ ТА ЯКІСНОГО КОНТРОЛЮ ЗНАТЬ І ВМІНЬ НА ПІСЛЯДИПЛОМНОМУ ЕТАПІ НАВЧАННЯ

Наведено види лекцій, та контролю знань та вмінь, що найбільш широко застосовуються на етапі післядипломної освіти лікарів-інтернів. Доведено, що використання інноваційних лекцій та якісного контролю знань сприяє удосконаленню професійного рівня лікарів-інтернів, збільшує конкурентну здатність випускників.

Ключові слова: якість підготовки, лекція, контроль, післядипломна освіта.

Підготовка висококваліфікованих лікарів - гостра проблема якості вищої медичної освіти. Згідно п.5 ст 1 закону України «Про вищу освіту» від 01.07.2014 № 1556-VII вища освіта - сукупність систематизованих знань, умінь і практичних навичок, способів мислення, професійних, світоглядних і громадянських якостей, морально-етичних цінностей, інших компетентностей, здобутих у вищому навчальному закладі (науковій установі) у відповідній галузі знань за певною кваліфікацією на рівнях вищої освіти, що за складністю є вищими, ніж рівень повної загальної середньої освіти. Якість вищої освіти - рівень здобутих особою знань, умінь, навичок, інших компетентностей, що відображає її компетентність відповідно до стандартів вищої освіти (п 23.ст 1). Це показник інтелектуального рівня та рейтинг на міжнародній арені випускника.

Метою роботи було вивчення застосування різних форм викладення лекційного матеріалу і методів контролю знань та вмінь на післядипломному етапі навчання.

При проходженні спеціалізації з певного фаху на факультеті післядипломної освіти лікарів-інтернів мають перед собою конкретні цілі та більшу мотивацію в вивченні новітніх технологій та здобуття практичних навичок на професійному рівні, що дасть змогу витримати високий рейтинг вимог до фахівця при виборі місця роботи. На явність державних та приватних установ в охороні здоров'я породжує здорову конкуренцію, яка в свою чергу вимагає глибоких теоретичних знань та практичних вмінь від лікарів.

Лікар-інтерн, який в майбутньому бачить себе професіоналом з великої літери, науковцем та добре забезпеченою людиною підходить до навчання в інтернатурі більш вибагливо. Відповідно розширюються вимоги до викладання на післядипломному етапі, більше часу відводиться на практичну діяльність та самостійну роботу. В цьому певною мірою допомагають комп'ютерні інноваційні технології та заохочення викладачів до творчого підходу в отриманні знань та вмінь лікарями-інтернами. Враховуючи те, що лише 5% навчального часу відводиться на