

Міністерство освіти і науки України  
Сумський державний університет

Бєседіна А. А., Деменко М. М.

# СПАДКОВІ ХВОРОБИ

Навчальний посібник

Рекомендовано вченою радою Сумського державного університету



Суми  
Сумський державний університет  
2024

УДК 575.1:61-092(075.8)

Б 53

Рецензенти:

*В. О. Петрашенко* – кандидатка медичних наук, доцентка кафедри педіатрії НН МІ Сумського державного університету;

*В. М. Торяник* – кандидатка біологічних наук, доцентка кафедри біології та методики навчання біології Сумського державного педагогічного університету імені А. С. Макаренка

*Рекомендовано до видання  
вченою радою Сумського державного університету  
як навчальний посібник  
(протокол № 6 від 22 грудня 2023 року)*

**Бесєдіна А. А.**

Б 53 Спадкові хвороби : навчальний посібник / А. А. Бесєдіна, М. М. Деменко. – Суми : Сумський державний університет, 2024. – 144 с.

ISBN 978-966-657-967-9

Навчальний посібник спрямований на формування базових знань із таких питань, як генетика спадковості, молекулярні та хромосомні основи спадковості, закономірності успадкування ознак, механізми розвитку спадкової патології; етіології, патогенезу, діагностики і лікування спадкових хвороб; впливу зовнішнього середовища на появу спадкових моногенних і полігенних захворювань; стисла характеристика основних методів досліджень спадкових хвороб.

Призначений для здобувачів медичних закладів вищої освіти, буде корисним і для лікарів-інтернів, і лікарів загальної практики, і для тих, хто цікавиться та розширює свої знання з цих питань.

**УДК 575.1:61-092(075.8)**

ISBN 978-966-657-967-9

© Сумський державний університет, 2024

## ЗМІСТ

	С.
ВСТУП .....	4
РОЗДІЛ 1. ГЕНЕТИКА СПАДКОВОСТІ .....	5
1.1. Причини виникнення спадкових хвороб .....	6
1.2. Молекулярні основи спадковості .....	16
1.3. Хромосомні основи спадковості .....	25
1.4. Нормальні спадкові ознаки людини.....	31
Питання для самоконтролю.....	42
Контрольні завдання.....	44
РОЗДІЛ 2. ГЕННІ ХВОРОБИ .....	48
2.1. Хвороби з порушенням амінокислотного обміну .....	49
2.2. Хвороби з порушенням вуглеводного обміну .....	64
2.3. Хвороби з порушенням ліпідного обміну .....	68
2.4. Хвороби з порушенням обміну нуклеїнових кислот .....	71
2.5. Хвороби з порушенням мінерального обміну .....	77
2.6. Хвороби з порушенням обміну сполучної тканини .....	81
2.7. Ензимопатії .....	86
2.8. Гемоглобінопатії .....	91
2.9. Мультифакторіальні хвороби .....	98
Питання для самоконтролю.....	112
Контрольні завдання.....	114
РОЗДІЛ 3. ГЕНОМНІ ХВОРОБИ.....	119
3.1. Хромосомні хвороби .....	119
3.2. Методи досліджень спадкових хвороб .....	130
Питання для самоконтролю.....	142
Контрольні завдання.....	144
Еталони правильних відповідей.....	149

## ВСТУП

Сучасна наука генетики відкриває перед нами захопливий світ таємниць, які криються в наших генах. У кожної людини є унікальна генетична комбінація генів, яка визначає фізичні характеристики, схильності до певних захворювань. Метою навчального посібника є розкрити, осмислити і зрозуміти важливий розділ у курсі «Медична біологія» – «Спадкові хвороби», що вивчають студенти-медики на першому курсі. Спадковість, чи спадкові чинники відіграють важливу роль у розвитку численних захворювань. Розуміння цього дозволить краще усвідомити, оцінити і в деякий спосіб запобігти розвитку таких хвороб.

У навчальному посібнику наведено невелику частину величезної маси спадкових хвороб. Охарактеризовано теоретичні аспекти етіології, патогенезу, діагностики і лікування спадкових хвороб. Наведено молекулярні та хромосомні основи спадковості, закономірності успадкування ознак, механізми розвитку спадкової патології; розглянуто вплив зовнішнього середовища на появу спадкових моногенних і полігенних захворювань.

Зміст навчального посібника ґрунтується на аналізі сучасної літератури з медичної генетики. Навчальний посібник рекомендовано для студентів медичних вузів і коледжів, студентів біологічних факультетів, викладачів, учителів, абітурієнтів. Буде корисним і для лікарів-інтернів, лікарів загальної практики, і для тих, хто цікавиться та розширює свої знання щодо механізмів розвитку спадкової патології. Теоретичні знання стануть підґрунтям для студентів-медиків під час вивчення цитології, ембріології, молекулярної біології, фізіології, патофізіології та генетики.

## РОЗДІЛ 1

### ГЕНЕТИКА СПАДКОВОСТІ

**Спадкові хвороби** (генетичні хвороби, або генетичні захворювання) – це захворювання, які виникають унаслідок аномалій у генетичній інформації, яка успадковується від батьків. Генетичний матеріал передається через гени, які розташовані на хромосомах. Генетичні захворювання можуть бути спричинені мутаціями в генах, хромосомах, геномі.

Отже, виділяють чотири основні групи спадкових хвороб:

- 1) генні (порушення у структурі гена);
- 2) геномні (змінена кількість хромосом);
- 3) хромосомні хвороби (порушення у структурі хромосом);
- 4) мультифакторіальні (зміни, пов'язані з порушенням структури генів і дією чинників зовнішнього середовища).

Ці хвороби передаються у спадок, якщо не порушують репродуктивної функції та не є летальними. Багато спадкових хвороб характеризуються клінічним поліморфізмом і генетичною гетерогенністю.

Спадкові хвороби виникають унаслідок дефектів у генах і хромосомах, які відповідають за роботу клітин та органів у людському організмі. Ці гени передаються від батьків до дітей через спадкові механізми. Якщо зміни відбуваються в генах, то це призводить до розвитку генних спадкових захворювань у нащадків. А якщо зміни пов'язані із структурою хромосом або кількістю хромосом, то це хромосомні хвороби.

## 1.1. Причини виникнення спадкових хвороб

Однією з вагомих причин дитячої смертності, захворюваності та інвалідності є вроджені вади розвитку, за даними експертів ВООЗ, частота їх коливається від 22,7 % до 50,0 % залежно від визначеної країни світу. На думку фахівців, 40 % дитячої смертності та інвалідності пов'язано зі спадковими чинниками. Ця проблема має не тільки медичне значення, а й соціальне, оскільки щорічно із 20 000 дітей, що стають інвалідами, приблизно 5000 має вроджені аномалії розвитку.

В основі спадкових хвороб лежать мутації.

**Мутації** – це випадкові, стрибкоподібні, неспрямовані зміни в ДНК, які можуть виникати внаслідок помилок під час розмноження клітин або через вплив зовнішніх чинників, таких як радіація, температура, отруєння токсинами або певними ліками; за умови дії біологічних чинників (віруси, бактерії, найпростіші, гельмінти). Це будь-які зміни в геномі організму, які передаються у спадок, зміна спадкового матеріалу – нуклеотидної послідовності ДНК, структури хромосом або кількості хромосом. На розвиток мутації впливають екзогенні та ендогенні чинники.

**Екзогенні чинники**, що діють на розвиток мутацій, є досить різноманітними, їх ще називають мутагенами. Мутагени поділяються на групи: фізичні, хімічні, біологічні (рис. 1.1).

### **Фізичні:**

– радіаційні (іонізувальне випромінювання призводить до вроджених вад розвитку нервової системи, таких як порушення мієлінізації, мікроцефалія);

– температурні;

– механічні (наприклад, травми під час вагітності, амніотичні зрощення, що призводять до перетяжки кінцівок плода, маловоддя, велика міома матки, що заважає нормальному розвитку плода, тощо).

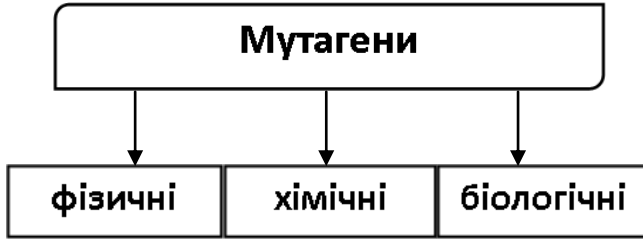


Рисунок 1.1 – Класифікація мутагенів

***Хімічні:***

- промислові викиди, важкі метали (ртуть, свинець, кадмій та ін.);
- сільськогосподарські отрути, а також пестициди, інсектициди, мінеральні добрива;
- продукти нафтоперероблення і неповного згоряння паливно-мастильних матеріалів;
- професійні шкідливості, пов’язані з хімічним виробництвом;
- лікарські препарати (антикоагулянти, протипухлинні засоби, антиметаболіти, антибіотики);
- токсичні речовини: алкоголь, наркотики (можуть викликати у плода розвиток фетального алкогольного або наркотичного синдрому), тютюновий дим (куріння матері може призводити до відставання фізичного розвитку плода);
- порушення обміну речовин у вагітних жінок (цукровий діабет, захворювання щитоподібної залози, дефіцит незамінних амінокислот, вітамінів, мінералів).

***Біологічні:***

- віруси;
- протозойні інвазії;
- ізоімунізація.

Серед біологічних чинників особливе значення мають віруси цитомегалії та краснухи. У дітей, які інфіковані цитомегаловірусом, можна спостерігати: гепатоспленоме-

галія, низька вага під час народження, жовтяниця і гепатит новонароджених, мікроцефалія, тромбоцитопенія, пахова грижа, полікістоз нирок, атрезія жовчних проток. У разі захворювання на краснуху в першому триместрі вагітності може розвинутися ембріопатія, яка проявляється мікроофтальмією, субтотальною катарактою, глухотою, вадами серця.

Відомі генетичні захворювання, які виникають унаслідок мутації одного гена (моногенні хвороби), а є такі, на розвиток яких впливають багато генів і середовище (полігенні або мультифакторіальні хвороби).

**Моногенні хвороби** – це захворювання, спричинені дефектом або мутацією в одному конкретному гені. Ці хвороби можуть бути успадковані від батьків до дітей відповідно до конкретних правил успадкування, які залежать від типу генетичного дефекту.

Оскільки гени передаються від батьків до нащадків, то спадковість може бути передана від одного покоління до іншого. Якщо один із батьків має генетичну хворобу, то ймовірність її передання нащадкам залежить від того, чи вони є гетерозиготними або гомозиготними для цієї хвороби, також домінантною чи рецесивною є хвороба.

Якщо батько або мати є гомозиготними для домінантного гена, який відповідає за спадковість хвороби, то ймовірність передання хвороби нащадкам становить 100 %. Якщо ж батько і мати є гетерозиготними для цього гена, то ймовірність передання хвороби нащадкам становить 75 %.

За локалізацією та характером ознаки розрізняють такі типи успадкування моногенних хвороб:

1. **Аутосомно-домінантне успадкування:** достатньо, щоб один із батьків передав дефектний ген, щоб дитина успадкувала цю хворобу. Характеристика:

- 1) кожен хворий має хоча б одного хворого з батьків;
- 2) приблизно половина дітей хворого батька хвора;



- 3) обидві статі вражаються з однаковою частотою;
- 4) хворі чоловіки й жінки однаковою мірою передають ознаку синам і дочкам;
- 5) у нормальних дітей хворих батьків усі діти здорові (рис. 1.2).

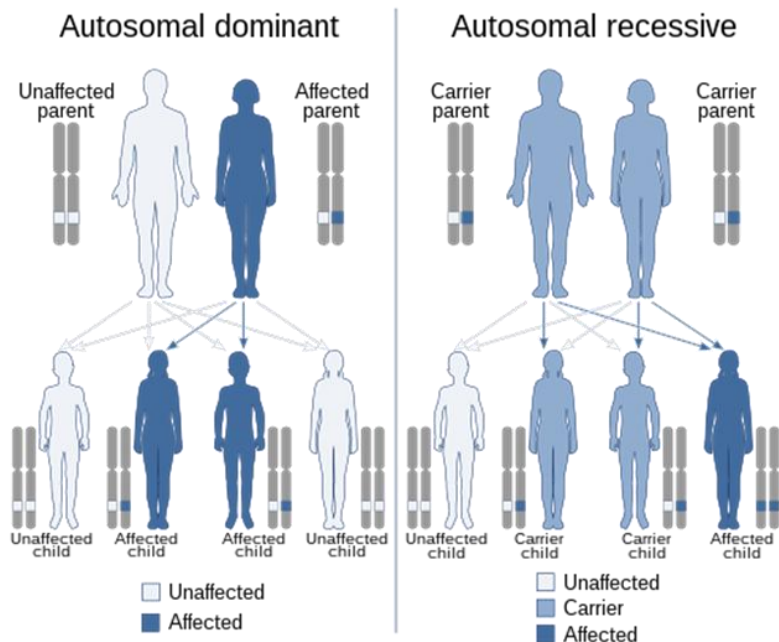


Рисунок 1.2 – Аутосомно-домінантний та аутосомно-рецесивний тип успадкування

1. **Аутосомно-рецесивне успадкування:** батьки хворої дитини повинні бути носіями або хворіли на це захворювання; існує 25 % ймовірності, що дитина здорових батьків – носіїв хвороби також захворіє. Характеристика:

- 1) батьки й більш віддалені предки хворого, а також його діти зазвичай здорові;
- 2) приблизно 25 % сибсів хворого також хворі;

- 3) обидві статі вражаються однаково часто;
- 4) ознака може траплятися в бічних гілках великого родоводу;
- 5) у хворих батьків усі діти хворі (див. рис. 1.2).

2. *X-зчеплене домінантне успадкування.* Характеристика:

- 1) кожен хворий має хоча б одного хворого з батьків;
- 2) сини хворого батька й здорової матері здорові, а дочки хворі;
- 3) половина дітей хворої матері хворі (обох статей);
- 4) жінки вдвічі частіше вражені, ніж чоловіки, але в них хвороба перебігає легше, оскільки вони гетерозиготи;
- 5) якщо ген є летальним для гемізигот, то всі хлопчики помирають, а хворіють тільки дівчата (рис. 1.3).

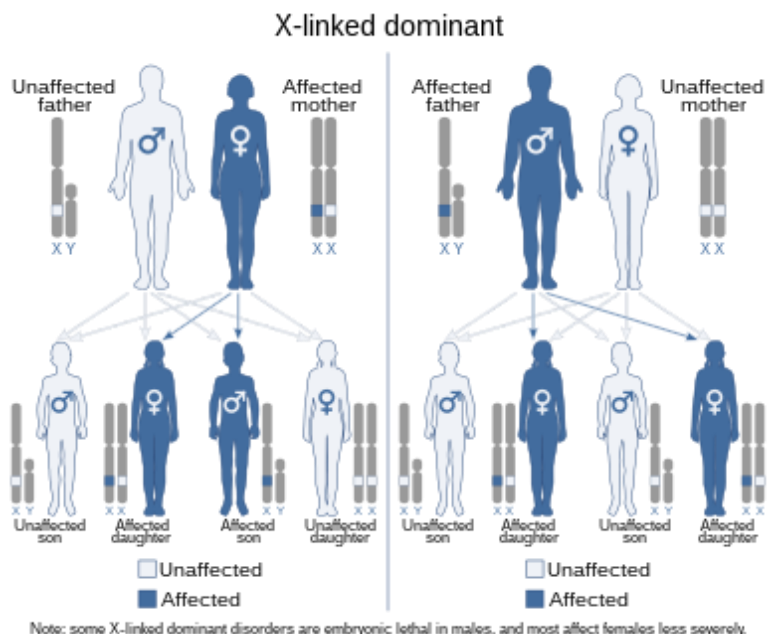


Рисунок 1.3 – X-зчеплене домінантне успадкування

3. *X-зчеплене рецесивне успадкування*. Характеристика:

- 1) уражені майже винятково чоловіки;
- 2) уражена приблизно половина братів хворого чоловіка, а його сестри здорові;
- 3) у хворого чоловіка можуть бути хворі родичі по материнській лінії;
- 4) хворий чоловік передає свій патологічний ген усім дочкам (вони – гетерозиготні носійки), але нікому із синів;
- 5) батько хворого чоловіка звичайно здоровий, а хворої жінки завжди хворий;
- 6) у хворій матері всі сини хворі, причому у хворій матері і здорового батька всі дочки здорові;
- 7) у матері-носійки і хворого батька половина дітей хвора незалежно від статі;
- 8) здоровий чоловік хворобу нащадкам не передає (рис. 1.4).

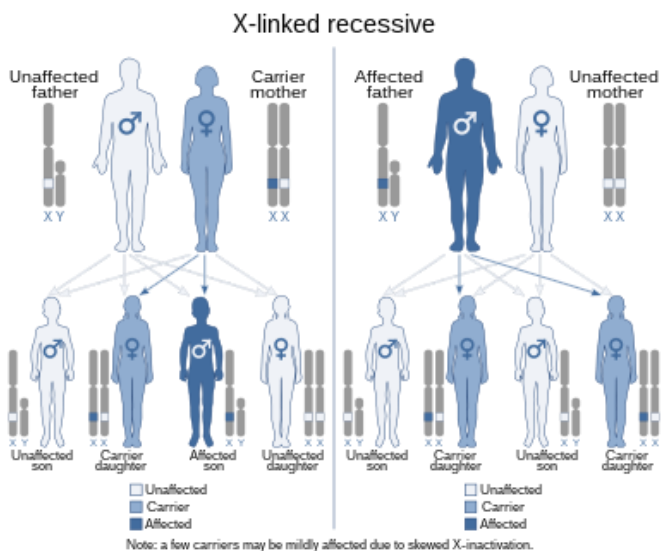


Рисунок 1.4 – X-зчеплене рецесивне успадкування

Рецесивні зчеплені з Х-хромосоною ознаки виявляються значно частіше в чоловіків, ніж у жінок, унаслідок гемізіготного стану. Оскільки йдеться про рідкісні ознаки, найімовірніші шлюби здорового чоловіка зі здоровою жінкою або жінкою-носієм; в іншому разі в половини синів виявлятиметься патологія, а всі доньки будуть фенотипно здоровими.

Важливо знати, що спадкові хвороби можуть виникати як унаслідок успадкування дефектних генів від одного з батьків, так і внаслідок успадкування їх від обох батьків.

**4. Y-зчеплене успадкування (голандричне успадкування).** Характеристика:

- 1) уражені винятково чоловіки;
- 2) батько хворого чоловіка завжди хворий;
- 3) усі сини хворого чоловіка хворі (тобто ознака передається безпосередньо від хворого батька до сина);
- 4) усі брати хворого чоловіка хворі (рис. 1.5).

Зазвичай аутосомно-домінантні хвороби виявляються менш тяжкими, ніж аутосомно-рецесивні, що можна пояснити природним відбором: тяжкі та летальні доміантні потворності виявляються одразу і не дають змоги їхньому носієві дожити до повноліття чи, навіть, народитися. Вони відрізняються також неповною пенетрантністю та значною фенотиповою мінливістю (різним ступенем експресивності). Аутосомно-рецесивні ознаки проявляються лише за умови шлюбу двох гетерозигот, тому переважно виявляються за умови близької спорідненості батьків; для них характерна нерівномірність поширення серед різних національностей (наприклад, фенілкетонурія, хвороба Тея – Сакса).

Більшість моногенних хвороб пов'язана з обміном речовин. Деякі приклади цих хвороб – галактоземія, фруктоземія, муковісцидоз, серпоподібноклітинна анемія, хвороба Гантінгтона, нейрофіброматоз тощо. Кожна з цих

хвороб пов'язана з конкретним генетичним дефектом і має свої характерні клінічні прояви.

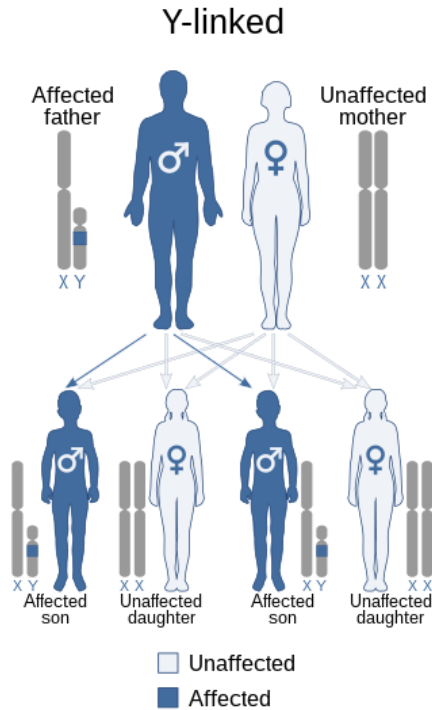


Рисунок 1.5 – Y-зчеплене рецесивне успадкування

Більшість спадкових хвороб мають комбіноване (мультифакторіальне, полігенне) походження, тобто вони є результатом спільної дії генетичних і тератогенних чинників зовнішнього середовища. Це спинномозкові грижі, повна або майже повна відсутність головного мозку, вроджені вади серця (дефекти міжшлуночкової та міжпередсердної перегородок серця), деякі ущелини губи та піднебіння. Головна причина їхнього виникнення – це мутації генів. Але

вони не ініціюють певну ваду розвитку, а лише формують підвищену чутливість ембріона до тератогенних чинників.

Мультифакторіальні (полігенні) хвороби – це захворювання, які спричинені впливом декількох генів разом із навколишнім середовищем. У цьому разі кожен із генів робить свій власний внесок у схильність до захворювання, але жоден із них сам собою не є достатньою причиною для розвитку хвороби. Ризик розвитку захворювання залежить від суми ризиків, пов'язаних із кожним із генів, а також від взаємодії генів між собою та впливу зовнішніх чинників (наприклад, навколишнього середовища, харчування, способу життя тощо).

Декілька прикладів мультифакторіальних хвороб: шизофренія; артеріальна гіпертонія; цукровий діабет другого типу (спричинений впливом багатьох генів, які впливають на інсулінорезистентність і функцію підшлункової залози). Такі захворювання складно передбачити і діагностувати, оскільки вони містять багато генетичних чинників і дію середовища. Дослідження в галузі генетики та геноміки допомагають розуміти складні механізми цих хвороб і розробляти нові підходи до їхнього лікування та профілактики.

Понад 60 нозологічних форм домінантних і рецесивних генних хвороб супроводжуються розумовою відсталістю і принаймні один із таких рецесивних генів (у гетерозиготному стані) містить 30 % населення. Близько 23 % усіх випадків розумової відсталості контролюють гени, локалізовані на статевих хромосомах, і трапляються переважно у хлопчиків.

Спадкова патологія має дуже велике значення. За даними ВООЗ, щорічно близько 2,7 млн дітей у світі помирають від вроджених вад розвитку. В Україні ці вади трапляються більш ніж у 2300 випадків на 100 тис. народжених живими немовлят. Кількість їх щороку зростає.

## 1.2. Молекулярні основи спадковості

Молекулярні основи спадковості пов'язані з передаванням генетичної інформації від батьків до нащадків через ДНК. Генетична інформація має величезне значення в біології і вивченні життєвих процесів. Вона міститься в генах, які складаються з послідовності нуклеотидів ДНК. Кожен ген містить інформацію про синтез певного білка або РНК.

Реалізація генетичної інформації є складним процесом, що містить у собі велику кількість молекулярних і клітинних процесів. Саме ДНК виконує такі функції, як передання, зберігання та використання генетичної інформації. Ці функції ДНК пов'язані з такими клітинними процесами, як репарація, реплікація, транскрипція і трансляція ДНК (табл. 1.1). Ця інформація має основне значення для розуміння життєвих явищ і механізмів у світі біології.

Таблиця 1.1 – Взаємозв'язок функцій ДНК і клітинних процесів

<b>Функція ДНК</b>	<b>Клітинний процес, що забезпечує функцію ДНК</b>
Зберігання інформації	Репарація ДНК
Передавання інформації	Реплікація ДНК
Регуляція клітинних процесів	Транскрипція і трансляція

Основний концептуальний принцип, який описує потік генетичної інформації в живих організмах, – це центральна догма молекулярної біології. Її сформулював Френсіс Крік і Джеймс Вотсон у 1957 році. Центральна догма молекулярної біології наголошує, що потік інформації в живих організмах може відбуватися між нуклеїновими кислотами та від нуклеїнових кислот до білків, але не може проходити від білків до нуклеїнових кислот (рис. 1.6).



Білок – реципієнт генетичної інформації

Рисунок 1.6 – Основи центральної догми молекулярної біології

Передача генетичної інформації відбувається через процес реплікації ДНК, коли дві нитки ДНК розділяються та слугують материнськими шаблонами для синтезу нових ниток ДНК. Новоутворені нитки ДНК мають послідовність нуклеотидів, яка збігається з послідовністю нуклеотидів материнських ниток.

Кожен ген містить послідовність нуклеотидів, яка кодує певний білок. Ця послідовність нуклеотидів називається кодоном. Кодон складається із трьох нуклеотидів, кожен із яких може бути одним із чотирьох можливих нуклеотидів: аденін (А), тимін (Т), гуанін (G) або цитозин (С). Два комплементарні один одному ланцюги утворюють водневі зв'язки: аденін-тимін (АТ) та гуанін-цитозин (GС), які закручуються й утворюють подвійну спіраль.

Пари АТ і GС називаються комплементарними парами. Вони утворюють подвійний гелікальний ланцюг ДНК, який виглядає як сходинки сходинок. Ця подвійна структура є характерною особливістю ДНК (рис. 1.7).



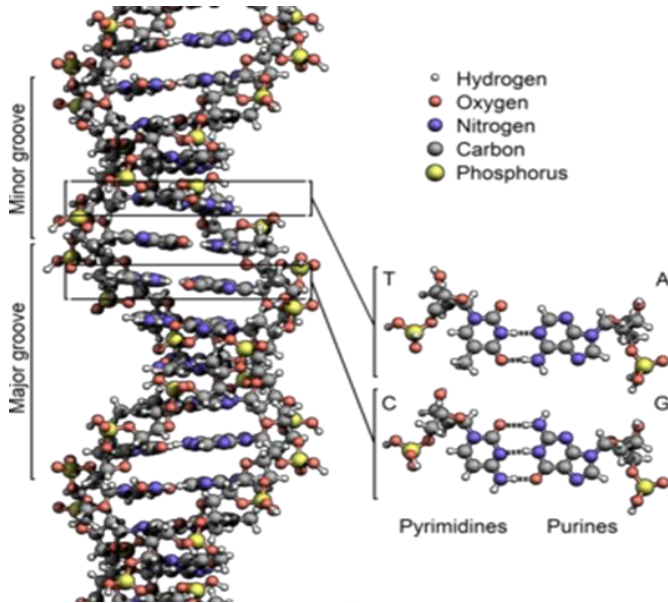


Рисунок 1.7 – Структура ДНК

Молекула РНК має односпіральну структуру. До її складу замість тиміну входить урацил (U), а замість залишку дезоксирибози – рибоза). Залежно від функцій, які виконує молекула РНК, розрізняють такі її види (табл. 1.2).

Генетична інформація зазвичай кодується у вигляді послідовностей нуклеотидів у молекулі ДНК. Цей процес називається транскрипцією. За допомогою ферменту РНК-полімерази генетична інформація переноситься з ДНК на РНК. Генетична інформація переноситься від ядра клітини (в еукаріотичних клітинах) або від центрального регіону клітини (у прокаріотичних клітинах) до рибосом, де відбувається процес синтезу білків.

Наступний етап синтезу білка – трансляція, яка відбувається на рибосомах у цитоплазмі, де інформація, закодowana в м-РНК, переводиться в амінокислотний ланцюг.

Таблиця 1.2 – Види та функції РНК

Види РНК	Розмір у нуклеотидах	Функція
<b>м-РНК (<i>mRNA</i>)</b> – інформаційні (матричні) РНК (80–85 % у клітині)	100–100 000	перенесення інформації про первинну структуру білків від ДНК до місць синтезу білків
<b>т-РНК (<i>tRNA</i>)</b> – транспортні РНК (10–15 % у клітині)	70–90	забезпечує перенесення амінокислоти до рибосоми на м-РНК під час трансляції
<b>р-РНК (<i>rRNA</i>)</b> – рибосомні РНК (3–5 % у клітині)	100–500 000	беруть участь у формуванні активного центру рибосоми, де відбувається процес біосинтезу білка
<b>гя-РНК (<i>hnRNA</i>)</b> – гетерогенна ядерна РНК	має в 10 разів більше послідовностей, ніж зріла м-РНК	попередник м-РНК
<b>мя-РНК (<i>snRNA</i>)</b> – мала ядерна РНК	100–300	перетворення гя-РНК у м-РНК
<b>мядр-РНК (<i>snoRNA</i>)</b> – мала ядерцева РНК	100–300	біогенез і модифікації р-РНК, формування рибосом

Трансляція – синтез білків на м-РНК із допомогою рибосом або переписування інформації з мови нуклеотидів на м-РНК на мову амінокислот у пептиді. Набір трьох нуклеотидів кодує амінокислоту, ці набори називаються кодонами. Рибосоми зчитують послідовність триплетів нуклеотидів (кодонів) на молекулі м-РНК і приєднують

відповідні амінокислоти, які доставляють т-РНК. Амінокислоти потім об'єднуються в поліпептидний ланцюг, що утворює білок.

Генетична інформація може змінюватися через мутації, які можуть виникати внаслідок помилок під час копіювання ДНК або впливу зовнішніх чинників. Ці мутації можуть призводити до різноманітності генетичної інформації та сприяти процесам еволюції.

Інформаційний потік у живих клітинах спрямований на передавання генетичної інформації (генів) від ДНК до РНК, а потім від РНК до білків. Важливо відзначити, що ця догма не враховує можливості зворотного потоку інформації (з білків до РНК або ДНК), а також не враховує інші аспекти регуляції генетичної інформації, такі як епігенетика. Центральна догма молекулярної біології є основоположним принципом у розумінні молекулярних основ життя і стала основним етапом у розвитку біології.

**Ген** – ділянка молекули ДНК, що містить інформацію для синтезу РНК, відповідає за формування певної елементарної ознаки. Це елементарна, функціонально неподільна одиниця спадковості, що передає генетичну інформацію з покоління в покоління. Гени кодують інформацію, яка визначає характеристики організму, такі як його фенотип. Спадковість зумовлена успадкуванням генетичних варіантів (алелей) від батьків до нащадків.

**Алелі** – різні стани одного гена (генного локусу), розміщені в однакових ділянках (локусах) гомологічних хромосом, які відрізняються між собою послідовністю нуклеотидів. В одній хромосомі наявний тільки один алель. Алельні гени обумовлюють формування альтернативних ознак, тобто різних (контрастних) варіантів певної ознаки, наприклад, зеленого і жовтого забарвлення насіння гороху. Якщо на обох хромосомах однієї пари наявний однаковий алель гена, то така особа називається гомозиготною для

цього гена. Якщо на обох хромосомах наявні різні алелі гена, то така особа називається гетерозиготною для цього гена.

Зміни в генах, такі як мутації, можуть виникати внаслідок помилок під час реплікації ДНК або через вплив зовнішніх чинників, таких як радіація або токсичні речовини. Якщо такі зміни відбуваються в генах, які відповідають за функціонування клітин або органів, то це може призвести до розвитку спадкових хвороб. Наприклад, мутації в генах BRCA1 і BRCA2 пов'язані з розвитком раку молочної залози та яєчників.

Генні мутації викликають у людини генні (молекулярні) хвороби. До розвитку спадкових хвороб у людини відносять такі мутації: міссенс, нонсенс, зсув рамки зчитування, делеції, дуплікації, інсерції, інверсії, порушення сплайсингу, збільшення кількості (експансії) тринуклеотидних повторів (рис. 1.8).

**Міссенс-мутація** – змістова мутація, за якої внаслідок заміни нуклеотиду відбувається заміна наявного кодону на кодон для іншої амінокислоти, відбувається заміна амінокислоти у складі білка.

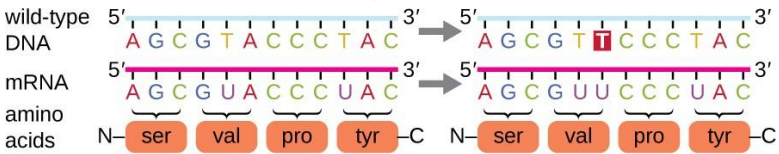
**Нонсенс-мутація** – заміна нуклеотиду в ДНК, яка призводить до заміни змістового кодону на нонсенс-кодон (стоп-кодон), що призводить до передчасного закінчення трансляції.

**Зсув рамки зчитування** кодонів під час трансляції обумовлено вставкою (інсерцією) або делецією у структурній частині гена однієї або декількох пар нуклеотидів, число яких не кратне трьом. Унаслідок цього білок, що утвориться, матиме іншу амінокислотну послідовність.

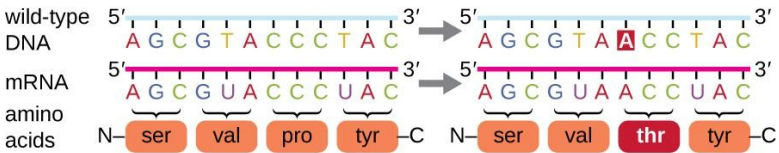
**Делеція** – втрата частини генетичного матеріалу хромосоми розміром від одного або кількох нуклеотидів (генна мутація) до ділянки, що містить один або групу генів (хромосомна мутація).

**point mutation:** substitution of a single base

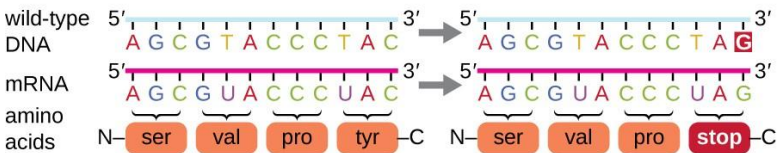
**silent:** has no effect on the protein sequence



**missense:** results in an amino acid substitution



**nonsense:** substitutes a stop codon for an amino acid



**frameshift mutation:** insertion or deletion of one or more bases

**Insertion** or **deletion** results in a shift in the reading frame.

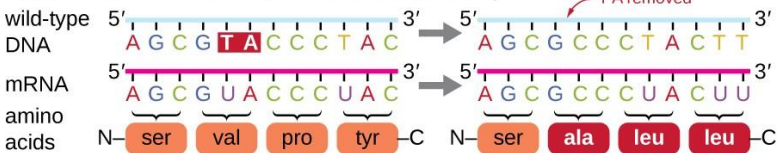


Рисунок 1.8 – Схема генних мутацій на ділянках ДНК

**Дуплікація** – хромосомна або генна мутація, за якої відбувається подвоєння ділянки хромосоми або нуклеотидів у ДНК.

**Інсерція** – вставка одного або декількох додаткових нуклеотидів у ДНК (вид генної мутації); вбудовування додаткової ділянки хромосоми (вид хромосомної мутації).

Вставлення у структурну частину гена нуклеотидів, число яких не кратне трьом, призводить до зсуву рамки зчитування, унаслідок чого часто утворюється стоп-кодон.

**Інверсія** – хромосомна або генна мутація, за якої послідовність генів у якій-небудь ділянці хромосоми або послідовність нуклеотидів у ДНК змінюється на зворотну (ділянка розривається у двох місцях, перевертається на  $180^\circ$  і знову вмонтовується).

**Транзиція** – це заміна пурину на пурин або піримідину на піримідин. Під час транзиції одна пуринова основа замінюється іншою (аденін на гуанін або навпаки) або одна піримідинова основа на іншу (урацил або тимін на цитозин або навпаки). Транзиції відбуваються частіше, ніж трансверсії. Термін запропонував Е. Фріс у 1959 році.

Мутації можуть впливати на один або кілька сайтів генного локусу. Відповідно існують односайтові і багатосайтові генні мутації. До односайтових належать точкові мутації. Це зміни, які відбуваються в одному або кількох нуклеотидах ДНК. Вони можуть містити заміну одного нуклеотиду на інший (заміна), вставку або видалення одного нуклеотиду (інсерція або делеція). Також до односайтових генних мутацій відносять транзиції і трансверсії.

Багатосайтові генні мутації виникають під час вставлення або видалення числа нуклеотидів, не кратного трьом, і внаслідок цього змінюється рамка зчитування гена. Це може призвести до змін в амінокислотній послідовності білка, що синтезується.

Ці дві категорії мутацій відрізняються за своєю природою та можливими наслідками. Односайтові мутації переважно виникають і можуть мати менший вплив на більшість організмів, оскільки вони зазвичай впливають лише на один конкретний ген або функцію. Багатосайтові мутації можуть бути більш серйозними, оскільки вони часто призводять до радикальних змін у генетичній інформації та можуть впливати на численні гени або функції.

Також спадковість може бути пов'язана з поліморфізмами, які є змінами в генах, що не призводять до зміни амінокислотної послідовності білка, але можуть впливати на його функціонування. Наприклад, поліморфізм гена ACE може впливати на ризик розвитку гіпертонії.

Отже, молекулярні основи спадковості пов'язані з переданням генетичної інформації від батьків до нащадків через ДНК, а також зі змінами в генах, які можуть призвести до розвитку молекулярних хвороб.

### 1.3. Хромосомні основи спадковості

Хромосомні основи спадковості містять механізми, які впливають на спадковість організмів і передання генетичної інформації від батьків до нащадків на рівні хромосом.

Хромосоми – це структурні одиниці, які містять генетичну інформацію у формі дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК). Вони містяться в ядрах клітин і відіграють головну роль у переданні генетичної інформації від одного покоління клітин до іншого. Один набір хромосом успадковується від матері, інший – від батька. У людей і більшості інших організмів існують дві копії кожної хромосоми (крім статевих хромосом у деяких видах) (рис. 1.9).

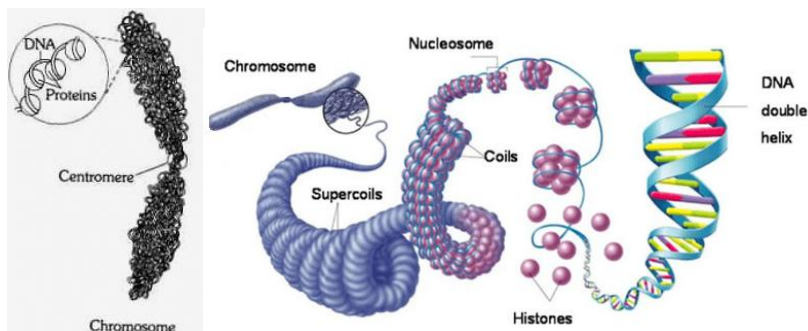


Рисунок 1.9 – Структура хромосоми

Гени, які розташовані на хромосомах, кодують білки і визначають багато фізичних і фізіологічних рис організмів. Під час клітинного поділу хромосоми розділяються і передаються нащадкам, забезпечуючи спадковість генетичної інформації. Механізми успадкування генетичної інформації містять різні процеси, що забезпечують передавання генетичної інформації від батьків до нащадків. Ці механізми містять мейоз (процес поділу клітин, який забезпечує формування статевих клітин), запліднення (процес об'єднання статевих клітин), а також молекулярні процеси, що забезпечують реплікацію, транскрипцію та трансляцію генетичної інформації. Причинами хромосомних хвороб є хромосомні аберації.

**Хромосомна мутація, або хромосомна аберація** – це мутація, що змінює кількість або структуру хромосом. Зміни структури окремих хромосом відбуваються внаслідок розриву і подальшого з'єднання розірваних кінців у нових комбінаціях. Виділяють внутрішньохромосомні та міжхромосомні аберації (рис. 1.10).

**1. Внутрішньохромосомні аберації:**

- делеції (ABCDE → ABCE);
- дефішенси (ABCDE → ABCD);
- інсерції (ABCDE → ABCKMDE);
- дуплікації (ABCDE → ABCBCDE);
- інверсії (ABCDE → ABDCE).

**2. Міжхромосомні аберації:**

- транслокації.

*Делеції* – видалення частини хромосоми.

*Дефішенси* – делеції кінцевих ділянок хромосом.

*Інсерції* – вбудовування частини генетичного матеріалу в хромосому.

*Дуплікації* – подвоєння частини хромосоми.

*Інверсії* – перевертання ділянки хромосоми на  $180^\circ$ .

*Транслокації* – це переміщення ділянки з однієї хромосоми на іншу.



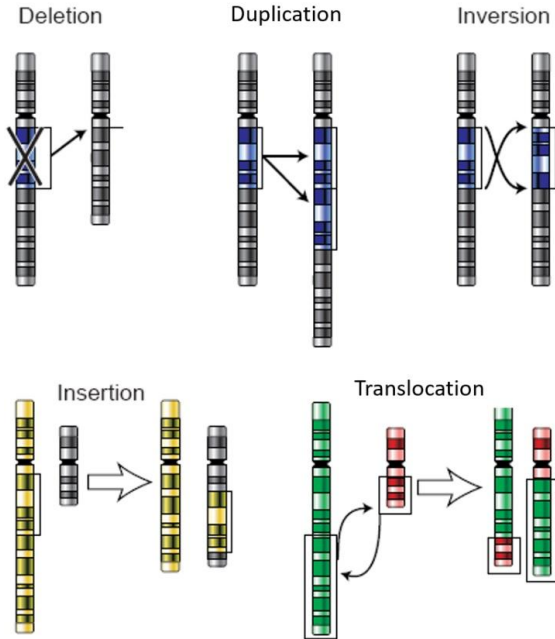


Рисунок 1.10 – Хромосомні аберації

**Кількісні хромосомні мутації, або геномні мутації** – зміна числа хромосом у каріотипі організму. Виділяють такі геномні мутації, як анеуплоїдія і поліплоїдія.

**Анеуплоїдія** (гетероплоїдія) – зміна кількості хромосом на число, не кратне гаплоїдному набору. До цієї категорії належать:

- моносомія – зменшення на одну хромосому від загальної кількості ( $2n - 1$ ), приклад – синдром Шерешевського – Тернера – 45, X0;
- трисомія – збільшення на одну хромосому від загальної кількості ( $2n + 1$ ), приклад – синдром Дауна – 47, XY; синдром Клайнфельтера – 47, XXУ;
- полісомія – збільшення більше ніж на одну хромосому від загальної кількості, приклад – синдром 48, XXXУ;

– нулісомія – відсутність в організмі пари гомологічних хромосом (летальна мутація).

**Поліплоїдія** – зміна кількості хромосом на число, кратне галюїдному набору. До цієї категорії належать:

– аутополіплоїдія – кратне збільшення хромосомного набору в клітинах рослин або (рідше) тварин одного виду ( $3n, 4n, 5n, 6n$ ) (рис. 1.11);

– алополіплоїдія – міжвидовий гібрид, наявність в однієї особини наборів хромосом різних видів ( $2n_1 + 2n_2$  – алотетраплоїд = амфідиплоїд).

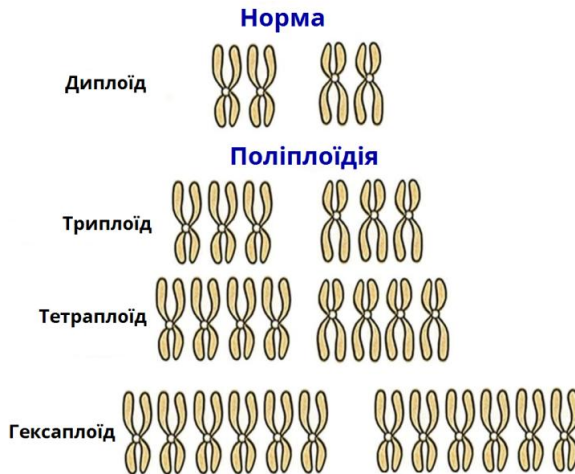


Рисунок 1.11 – Види аутоплоїдії

До хромосомних хвороб належать анеуплоїдії та поліплоїдії, а також хвороби, спричинені хромосомними мутаціями (синдром котячого крику, транслокаційний синдром Дауна). Серед трисомій відомі синдроми Дауна, Клайнфельтера, Патау, Едвардса, трисомія X, трисомії за 22-ю, 8-ю та іншими парами хромосом.

У разі трисомій, особливо за статевими хромосомами, часто можна спостерігати мозаїцизм. Трисомії за ауто-

сомами клінічно не відрізняються від транслокаційних форм, тому для прогнозу повторного народження аномального потомства обов'язкове цитогенетичне дослідження.

Характерною особливістю хромосомних хвороб є початок їхнього прояву ще у внутрішньоутробному періоді розвитку. У переважній кількості випадків вони протікають дуже тяжко, часто летальні, особливо трисомії за аутосомами: діти, що народилися, гинуть у ранньому віці. Аутосомні моносомії – летальні. Здебільшого загибель ембріона відбувається на стадіях зиготи та бластули (перші 2 тижні розвитку). Життєздатність хворих з абераціями статевих хромосом значно вища.

Через хромосомні мутації відбувається 40 % спонтанних абортів і 6 % мертвонароджень. Певні хромосомні аномалії є в 0,7 % новонароджених. Поліплоїдії летальні; приблизно 1 % всіх зигот – триплоїди, аборти яких відбуваються до кінця 3-го місяця.

Хромосомні хвороби можуть мати деякі схожі риси або характеристики через спільні аномалії у структурі, кількості або розташуванні хромосом. Однак вони також можуть виявити значні відмінності в симптомах і тяжкості.

Деякі приклади схожих хромосомних хвороб:

1) синдром Дауна (трисомія 21-ї хромосоми) та синдром Едвардса (трисомія 18-ї хромосоми), обоє викликані наявністю додаткової копії відповідних хромосом, мають схожі фізичні особливості, такі як низький зріст, вади серця та інші вроджені вади;

2) синдром Клайнфельтера (47, XXУ) та синдром Шерешевського – Тернера (моносомія 45, X) схожі аномаліями в кількості та структурі X-хромосоми, впливають на розвиток статевих органів і фізичні особливості.

Кожна хромосомна аномалія є унікальною і може мати свої власні особливості та ускладнення. Хоча деякі схожості можуть бути помітні, кожна хромосомна хвороба

відзначається своїми власними характеристиками та особливостями і кожен випадок оцінюється індивідуально.

Вивчення хромосомних основ спадковості допомагає розуміти причини розвитку різних захворювань і розробляти методи їхньої профілактики і лікування. Сучасні методи молекулярної діагностики дозволяють виявляти генетичні мутації, що лежать в основі різних захворювань, та розробляти персоналізовані методи лікування, які дають можливість досягти кращих результатів у боротьбі з хворобами.

#### **1.4. Нормальні спадкові ознаки людини**

Успадкування нормальних ознак людини передбачено законами Менделя. За цими законами ознаки передаються від батьків до нащадків у визначеному співвідношенні.

Наприклад, колір волосся людина успадковує за законами Менделя. Існує дві головні форми гена, що контролює колір волосся: домінантний ген для темного волосся і рецесивний ген для світлого волосся. Якщо обидва батьки мають темне волосся, але мають рецесивний ген для світлого волосся, то їхні діти мають шанс 25 % успадкувати від обох батьків світле волосся.

Так само успадковуються й інші ознаки, наприклад, колір очей, форма обличчя, статура та інші фізичні характеристики. На успадкування таких ознак може вплинути багато чинників, зокрема епігенетичні зміни та взаємодію генів із довкіллям. Важливо пам'ятати, що успадкування ознак відбувається випадково і відсутність якої-небудь ознаки в батьків не означає, що вона не може бути успадкована їхніми дітьми.

Щодо успадкування ознак людини, варто зауважити, що деякі ознаки можуть бути успадковані не за принципом домінантності-рецесивності, а за іншими законами успадкування. Наприклад, групи крові людини успадковуються за принципом специфічної взаємодії алельних генів – кодомінантності.

Також варто зазначити, що багато ознак, таких як інтелектуальні здібності та поведінка, не можна пояснити одним лише генетичним чинником. Вони визначаються складною взаємодією генетичних і навколишніх чинників. У таблиці 1.3 наведено деякі види успадкування нормальних ознак людини.

Таблиця 1.3 – Успадкування нормальних ознак людини

Ознака	Тип успадкування	
	домінантний	рецесивний
Брови	кудлаті	звичайні
Волосся	каштанове	руде, світло-русяве
	руде	світло-русе
	кучеряве	пряме (гладке)
	жорстке пряме	м'яке пряме
	посивіння до 25 років	посивіння після 40 років
Облісіння	у чоловіків	у жінок
Очі	карі	блакитні, сірі
	великі	маленькі
	прямий розріз	косий розріз
	монголоїдний тип	європеїдний тип
Голос у чоловіків	бас (низький)	тенор (високий)
Голос у жінок	сопрано (високий)	альт (низький)
Губи	товсті	нормальні
Зуби	щілина між різцями	немає
	темні	нормальні
Шкіра	товста	тонка
	смуглява	біла
Ластовиння	є	немає
Система крові АВО	антигени А і В	відсутні
Резус	резус-фактор	відсутній
Обличчя	кругле	продовгувате

Продовження таблиці 1.3

Ознака	Тип успадковування	
	домінантний	рецесивний
Нігті	тонкі і плоскі	нормальні
	блакитно-білі	звичайні
Ніс	великий	середній, малий
	гострий, виступає вперед	нормальний
	вузький	широкий
	опуклий, з горбинкою («орлиний»)	прямий
	прямий	ввігнутий (курносий)
Хрящові крила носа	покривають перегородку повністю або майже повністю	залишають перегородку відкритою
Ніздрі	широкі	вузькі
Перенісся	високе і вузьке	низьке і широке
Нюх	здатність відчувати запах синильної кислоти	нездатність відчувати запах синильної кислоти
Пальці	еліптичний візерунок	циркулярний візерунок
	товстий короткий великий палець	звичайний великий палець
Підборіддя	трикутна ямка	гладке
	довге	коротке
	широке	гостре й вузьке
	пряме	що виступає назад
Зріст	низький	високий
Володіння рукою	праворукість (права)	ліворукість (ліва)
Смак	здатність відчувати смак фенілтіокарбаміду	нездатність відчувати смак фенілтіокарбаміду

Продовження таблиці 1.3

Ознака	Тип успадковування	
	домінантний	рецесивний
Слух	абсолютний музичний	звичайний
Вуха	широке	вузьке
	довге	коротке
	гостра верхівка (дарвінівський горбок)	немає
Мочка	вільна	невільна (зрощена)
Щелепа	габсбурзька	нормальна
Череп	широкий (брахіцефалічний)	вузький (доліхоцефалічний)
Щоки	ямочки	немає ямочок
Епікантус	у монголоїдів	у негроїдів
Язик	здатність згортати в трубочку	нездатність згортати в трубочку
	здатність загинати назад	нездатність загинати назад

### *Характеристика основних ознак*

**Антигени гістосумісності (HLA-система)** – антигени (глікопротеїни), що розташовані на поверхні клітин людини та інших тварин, які викликають у реципієнта імунну відповідь, що є причиною відторгнення трансплантата. Гени, що контролюють цю систему (13 гістолокусів), розташовані на 6-й хромосомі.

**Волосся.** Ауtosомно-домінантні ознаки: каштанове, темне волосся. Руде і світле волосся – ауtosомно-рецесивні ознаки. Облісіння – рецесивна зчеплена зі статтю ознака.

**Вуха.** На мочці вуха з внутрішнього краю може рости довгий пучок волосся (гіпертрихоз); ген волохатості розташований на Y-хромосомі (голандричний тип наслідування) і проявляється в гемізіготному стані (рис. 1.12).



Рисунок 1.12 – Гіпертрихоз

**Група крові** – спадкова ознака, що визначається індивідуальним набором антигенів; формується на 2-му місяці внутрішньоутробного розвитку і не змінюється протягом усього подальшого життя.

Відкрито велику кількість різних антигенів, що відображають імунну функцію еритроцитів, лейкоцитів та інших елементів крові (Rh, ABO, MN, P, K, Fu, Lu тощо). За типами цих антигенів розрізняють кілька систем груп крові. Знання особливостей систем ABO та Rh дуже важливе для дотримання правил переливання крові, попередження гемолітичної жовтяниці. Спадкування груп крові має велике значення в судовій медицині, для визначення батьківства та материнства.

Система ABO, відкрита на початку XX століття, ґрунтується на наявності на поверхні еритроцитів антигенів A та B, синтез яких визначається множинними алелями  $I^A$ ,  $I^B$  та  $I^0$  (i), розташованими в 9-й хромосомі.



Антигени системи АВО – це глікопротеїни. У людей із першою групою утворюється лише основна білкова структура – антиген Н; антиген групи крові А має на кінці основного ланцюга залишок N-ацетилгалактозаміну, антиген групи В – залишок галактози. Під час взаємодії в гетерозиготі алелі  $I^A$  і  $I^B$  виявляють кодомінування (у крові наявні обидва антигени А і В), а алель  $I^0$  рецесивна щодо них. Пізніше виявилось, що антигени А і В неоднорідні ( $A_1$  – 88 % випадків,  $A_2$ ,  $A_3$ ,  $A_4$ ,  $A_5$ ,  $A_z$ ; рідко трапляються  $B_3$ ,  $B_w$ ,  $B_x$ ), їхні різновиди кодуються різними алелями, тому системі АВО визначають не три алелі, а більше.

Залежно від характеру імунних реакцій між еритроцитами та плазмою крові різних людей можна розділити на 4 групи крові, які позначаються латинськими літерами (крім I групи, нульової) та римськими цифрами. Кров I (0) групи не містить антигенів А і В (генотип  $I^0I^0$ ). II (А) група містить антиген А (генотип  $I^AI^A$  або  $I^AI^0$ ), III (В) група – антиген В (генотип  $I^BI^B$ , або  $I^BI^0$ ), IV (АВ) група – два антигени (генотип  $I^AI^B$ ) (рис. 1.13).

Крім наявності антигенів (аглотиногенів) на еритроцитах, групи крові системи АВО розрізняються наявністю антитіл (аглютининів)  $\alpha$  та  $\beta$  у сироватці.

Антитіла  $\alpha$  здатні взаємодіяти з антигеном А, а антитіла  $\beta$  – з антигеном В, викликаючи аглотинацію еритроцитів. У крові I групи є антитіла  $\alpha$  та  $\beta$ ; у крові II групи – антитіла  $\beta$ ; у крові III групи – антитіла  $\alpha$ ; у крові IV групи антитіла відсутні. Антитіла з'являються в перші місяці після народження, максимальний рівень досягається до 5–10 років, у старості поступово знижується. Їхня наявність обумовлена контактом людини з деякими бактеріями, чий антигенни подібні до антигенів А і В.

Наявність у крові антигенів і антитіл визначає відповідні правила переливання крові, у разі недотримання яких виникає склеювання еритроцитів донора, утворюють-

ся тромби і можлива смерть, наприклад, у разі переливання крові II групи реципієнту з I групою. Зворотнє переливання допустиме, оскільки  $\alpha$ -антитіла донора за умови повільного вливання крові розбавляються (титр антитіл падає) і не можуть склеюватись еритроцити реципієнта, якщо тільки не переливається велика кількість крові. Люди з I групою крові є універсальними донорами, а з IV групою – універсальними реципієнтами.

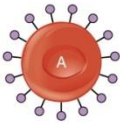

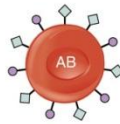







		Blood Type			
		A	B	AB	O
Red Blood Cell Type					
Antibodies in Plasma	 Anti-B	 Anti-A	None	 Anti-A and Anti-B	
Antigens in Red blood Cell	 A antigen	 B antigen	 A and B antigens	None	
Blood Types Compatible in an Emergency	A, O	B, O	A, B, AB, O (AB <sup>+</sup> is the universal recipient)	O (O is the universal donor)	

Рисунок 1.13 – Групи крові

Унаслідок АВО-несумісності можливий розвиток гемолітичної жовтяниці, відзначається дефіцит народжуваності (на 10 %), якщо мати I групи, батько III або IV, унаслідок внутрішньоутробної загибелі. Дія алеля  $I^B$  пригнічується рідкісним рецесивним епістатичним геном  $h$  (описаний так званий бомбейський феномен – жінка, яка отримала від матері алель  $I^B$ , мала першу групу крові).

Гени системи АВО мають плейотропну дію. Люди з I групою крові частіше страждають на виразкову хворобу шлунка, азійським грипом, рідше – ішемією, ревматизмом, гіпертонією, більш сприйнятливі до чуми, а з II групою крові частіше хворіють на рак шлунка, але рідше на виразкову хворобу, схильні до віспи і тромбозів. Туберкульоз легень переважно вражає осіб із III групою крові, поліомієліт – з IV.

**Епікантус** – шкірна складка біля внутрішнього кута очної щілини. У монголоїдів успадковується домінантно, а в негроїдів – рецесивно (рис. 1.14).



Рисунок 1.14 – Епікантус

Отже, успадкування ознак людини – складний процес, який містить у собі багато чинників, і розуміння його може допомогти краще зрозуміти, як формуються фізичні та інтелектуальні характеристики людини.

**Зріст.** Низький зріст визначається неалельними домінантними генами, що діють однаково (кумулятивна полімерія – від комбінації алелів залежить ступінь прояву ознаки). Тому залежно від комбінації алелів зріст може бути:

–  $A_1A_1A_2A_2$  – дуже низьким (у чоловіків – це 155 см і нижче, у жінок – нижче ніж 150 см);

- $A_1a_1A_2A_2$  або  $A_1A_1A_2a_2$  – низьким (155–160 см);
- $A_1A_1a_2a_2$ ,  $a_1a_1A_2A_2$  або  $A_1a_1A_2a_2$  – середнім (160–170 см);
- $A_1a_1a_2a_2$  або  $a_1a_1A_2a_2$  – високим (170–180 см);
- $a_1a_1a_2a_2$  – дуже високим (більше ніж 180 см).

**Зуби.** Потемніння зубів (коричневе забарвлення емалі) визначається різними домінантними генами, один із яких розташований в аутосомі, інший – у Х-хромосомі.

**MN-система** була відкрита в 1927 р. в експериментах на кроликах: за умови введення еритроцитів різних людей у кров кроликів можна виявити утворення різних антитіл (антисироваток), за допомогою яких потім можна виявити групову приналежність крові людини М, N або MN. Еритроцити людини мають на поверхні один із двох або обидва антигени (глікопротеїну), що вказує про кодування алелів  $a^M$  і  $a^N$ . На відміну від системи АВО, у нормі антитіла до них не продукуються. Серед європейців група М трапляється у 36 % випадків, N – у 16 %, MN – у 48 %.

**Нюх.** Здатність відчувати специфічний «мигдальний» запах синильної кислоти визначається домінантним геном, що міститься в Х-хромосомі.

**Пальці.** Перетинки між пальцями обумовлені геном, що локалізований у Y-хромосомі (голандричний тип успадкування).

**Резус-фактор** – антиген, що міститься на поверхні еритроцитів мавпи макаки-резус (*Macacus rhesus*) і наявний у 85 % європейців. Уперше резус-фактор крові відкрили в 1937 р. К. Ландштейнер та О. Вінер, які назвали його за аналогічним фактором, виявленим у крові макаки, резусом. Важливість знахідки виявили не відразу, і її було усвідомлено лише в 1940 році після подальших відкриттів Філіпа Левіна та Руфуса Стетсона.

Наявність резус-фактора – домінантна ознака, що залежить від трьох тісно зчеплених локусів С, D і Е, розташованих на 1-й хромосомі (умовно під час виконання завдань можна вважати, що ознака успадковується моногенно і залежить від алелів R і r). D-глобулін має найбільш виражені антигенні властивості.

У плазмі резус-негативних людей у нормі не містяться резус-аглютиніни, вони утворюються тільки за умови потрапляння в організм еритроцитів із резус-фактором. У разі несумісності щодо резус-фактора крові донора та реципієнта (Rh<sup>+</sup>-донор, rh<sup>-</sup>-реципієнт) розвиваються посттрансфузійні ускладнення (через 1–2 години після трансфузії), а за резус-конфлікту матері та плода в новонароджених наявні тяжкі форми гемолітичної хвороби. У цих випадках уражаються нирки, печінка, розвивається гемолітична жовтяниця, анемія, гемоглобінурія. 100 % негроїдів та аборигенів Австралії, 99–100 % монголоїдів (корейці, китайці, японці) – резус-позитивні. Резус-негативні особи частіше хворіють на виразкову хворобу.

**Смак.** Аутосомно-домінантна ознака: здатність сприймати гіркий смак фенілтіомочевини (фенілтіокарбаміду, ФТК) і подібних сполук. Домінантний алель трапляється в популяції рідше (30 % населення США та 40 % європейців не здатні відчувати смак ФТК).

**Шкіра.** Пігментація визначається кількома полімерними генами.

**Щелепа.** Аутосомно-домінантна ознака – «габсбурзька» щелепа, що спостерігалася в низки поколінь австрійського імператорського будинку Габсбургів. Це вузька, видана вперед потворна нижня щелепа з відвислою нижньою губою, рот напіввідкритий (рис. 1.15).



Рисунок 1.15 – Карл II – останній Габсбург на троні Іспанії

### **Питання для самоконтролю**

1. Що таке спадкові хвороби?
2. Які причини спадкових хвороб?
3. Що таке мутація?
4. Класифікація мутагенів.
5. Односайтові і багатосайтові генні мутації.
6. Моногенні хвороби.
7. Аутосомно-домінантне та аутосомно-рецесивне успадкування.
8. Успадкування, зчеплене зі статтю.
9. Полігенні хвороби.

10. Які причини виникнення мультифакторіальних хвороб?
11. Що таке ген, геном, алель?
12. Структура ДНК.
13. Який взаємозв'язок функцій ДНК і клітинних процесів?
14. Центральна догма молекулярної біології.
15. Види та функції РНК.
16. Що таке реплікація, транскрипція, трансляція?
17. Які ви знаєте види генних мутацій, що призводять до розвитку спадкових хвороб?
18. Що таке поліморфізм генів?
19. Як класифікують спадкові хвороби?
20. Що таке генні і хромосомні хвороби?
21. Що таке делеції?
22. Що таке дефішенси?
23. Що таке інсерції?
24. Що таке дуплікації?
25. Що таке інверсії?
26. Що таке транслокації?
27. Що таке хромосомні аберації?
28. Як ви розумієте поняття анеуплоїдії?
29. Що таке поліплоїдія? Навести приклади.
30. Які причини розвитку хромосомних хвороб?
31. Навести приклади нормальних спадкових ознак людини.
32. Який тип успадкування має резус-фактор?
33. Який тип успадкування має ластовиння?
34. Що таке антигени гістосумісності (HLA-система)?
35. Який тип успадкування має облісіння?
36. Що таке гіпертрихоз?
37. Який тип успадкування має ліворукість?
38. Який тип успадкування має щілина між різцями?

39. Охарактеризувати групи крові системи АВО.
40. Що таке аглютиніни та аглютиногени?
41. Пояснити поняття «універсальний донор» і «універсальний реципієнт».
42. Що таке «бомбейський феномен»?
43. Що таке резус-фактор?
44. Охарактеризуйте MN-систему крові.
45. Приклад голандричного типу успадковування.
46. Який тип успадковування має ознака перетинки між пальцями?
47. Приклад кумулятивної полімерії.
48. Що таке епікантус?
49. Що являє собою «габсбурзька» щелепа?
50. Які відмінності між моногенними та полігенними хворобами?

### **Контрольні завдання**

1. Назвати неправильні твердження:
  - а) уроджені хвороби можуть бути спадковими;
  - б) спадкові хвороби можуть бути вродженими;
  - в) спадкові хвороби можуть бути невродженими;
  - г) спадкові та вроджені хвороби – це одне й те ж саме;
  - д) уроджені хвороби можуть бути неспадковими.
  
2. Алелі:
  - а) розміщені в однакових ділянках гомологічних хромосом;
  - б) відповідають за альтернативні прояви однієї ознаки;
  - в) розміщені в негомологічних хромосомах;
  - г) розміщені в різних ділянках гомологічних хромосом;
  - д) можуть відповідати за різні ознаки.



3. Одиницею спадковості є така:
- а) дезоксирибоза;
  - б) амінокислота;
  - в) нуклеотид;
  - г) білок;
  - д) триплет нуклеотидів (кодон);
  - е) ген.
4. Фізичними чинниками мутагенезу є такі:
- а) вільні радикали;
  - б) сірководень;
  - в) ультрафіолетове випромінювання;
  - г) атмосферний тиск;
  - д) температура;
  - е) азотиста кислота;
  - ж) радіація.
5. Делеція – це:
- а) випадання нуклеотиду (нуклеотидів) з ланцюга ДНК;
  - б) заміна пурину на пурин або піримідину на піримідин;
  - в) заміна пурину на піримідин або навпаки;
  - г) поворот ділянки ДНК на 180 градусів.
6. Транзиція – це:
- а) заміна пурину на пурин або піримідину на піримідин;
  - б) заміна пурину на піримідин або навпаки;
  - в) вставлення нуклеотиду (нуклеотидів) у ланцюг ДНК;
  - г) поворот ділянки ДНК на 180 градусів.

7. Які ознаки людини є нормальними (не патологічними):

- а) здатність згортати язик у трубочку;
- б) нездатність згортати язик у трубочку;
- в) недорозвинення завитки;
- г) блакитні очі;
- д) карі очі?

8. Скільки генів у геномі людини:

- а) близько 30 000;
- б) близько 2000;
- в) близько 5000;
- г) близько 100 000;
- д) більше ніж 1 000 000?

9. Залежно від обсягу генетичного матеріалу, який зазнав змін, виділяють такі види мутацій:

- а) генні;
- б) тканинні;
- в) клітинні;
- г) хромосомні;
- д) молекулярні;
- е) геномні.

10. Успадкування яких спадкових хвороб відбувається за законами Менделя:

- а) полігенних;
- б) моногенних;
- в) серед зазначених відповідей правильної немає;
- г) хромосомних?

11. Які мутації можуть бути основою розвитку хромосомних хвороб:

- а) геномні;

- б) хромосомні;
- в) серед зазначених відповідей правильної немає;
- г) генні?

12. Який тип успадкування має високий зріст людини:

- а) рецесивний;
- б) домінантний;
- г) зчеплений зі статтю?

13. До біологічних мутагенів належать:

- а) температура;
- б) віруси;
- г) радикали;
- д) протозойні захворювання.

14. Сплайсинг – це

- а) процес видалення (вирізання) нітронів;
- б) процес видалення (вирізання) екзотів.

15. Хімічними чинниками мутагенезу є такі:

- а) вільні радикали;
- б) сірководень;
- в) ультрафіолетове випромінювання;
- г) атмосферний тиск;
- д) температура;
- е) азотиста кислота;
- ж) радіація.

16. Анеуплоїдія (гетероплоїдія) – це:

- а) зміна кількості хромосом на число, кратне гаплоїдному набору;
- б) зміна кількості хромосом на число, не кратне гаплоїдному набору;

- в) постійний набір хромосом;
- г) немає правильної відповіді.

17. Делеції – це:

- а) подвоєння частини хромосоми;
- б) видалення частини хромосоми;
- в) перевертання ділянки хромосоми на  $180^\circ$ ;
- г) переміщення ділянки з однієї хромосоми на іншу;
- д) вбудовування частини генетичного матеріалу в хромосому.

18. Інсерції – це:

- а) подвоєння частини хромосоми;
- б) видалення частини хромосоми;
- в) перевертання ділянки хромосоми на  $180^\circ$ ;
- г) переміщення ділянки з однієї хромосоми на іншу;
- д) вбудовування частини генетичного матеріалу в хромосому.

## РОЗДІЛ 2 ГЕННІ ХВОРОБИ

Кількість генних хвороб становить близько 3500–4500. Генні хвороби можна класифікувати за різними критеріями, такими як тип спадкування, тип мутації, порушення органа чи системи тощо.

Генні хвороби класифікують за типом порушеного обміну:

- амінокислотного (альбінізм, алкаптонурія, гомоцистинурія, фенілкетонурія та ін.);
- ліпідного (хвороби Німана – Піка, Тея – Сакса та ін.);
- вуглеводного обміну (фруктоземія, галактземія);
- обміну нуклеїнових кислот (синдром Леша – Найхана, подагра);
- обміну мінеральних речовин (хвороба Вільсона – Коновалова);
- порушення обміну сполучної тканини (мукополісахаридози, арахнодактилія тощо).

За іншою класифікацією виділяють хвороби, пов'язані з порушенням каталітичної активності ферментів (гемоглобінопатії, хвороби обміну) та порфірії. Розрізняють також мітохондріальні (синдром Лебера, мітохондріальна енцефаломіопатія) та лізосомні (Німана – Піка, Тея – Сакса, гаргоїлізми) хвороби. Мітохондріальні хвороби являють собою складну групу захворювань, які виникають унаслідок дефектів у власних мітохондріальних ДНК.

Діагностика генних хвороб містить у собі генеалогічний метод, спеціальні і додаткові (лабораторні, інструментальні) методи дослідження. Серед спеціальних методів діагностики виділяють цитогенетичний, біохімічний, молекулярно-генетичний та імунологічний методи. Лікування спрямоване на полегшення симптомів, виправлення генетичних дефектів, генної терапії.

## 2.1. Хвороби з порушенням амінокислотного обміну

**Алкаптонурия** – аутосомно-рецесивне захворювання, пов'язане з відсутністю ферменту гомогентизинази, що зумовлює окислення гомогентизинової кислоти проміжного продукту метаболізму амінокислот фенілаланіну та тирозину (рис. 2.1).



Рисунок 2.1 – Генетичні порушення обміну фенілаланіну в людини

Ознаки хвороби проявляються одразу після народження. Надлишок цієї кислоти відкладається в сполучній тканині, надаючи суглобовим хрящам жовто-оранжевої пігментації, хрящі вух, щік і носа темніють, згодом набувають чорного забарвлення (охроноз), темніють склери очей. Сеча людей, у крові яких відсутній фермент, містить нерозщеплену гомогентизинову кислоту, окислення якої на повітрі призводить до потемніння сечі майже до чорного кольору (рис. 2.2).

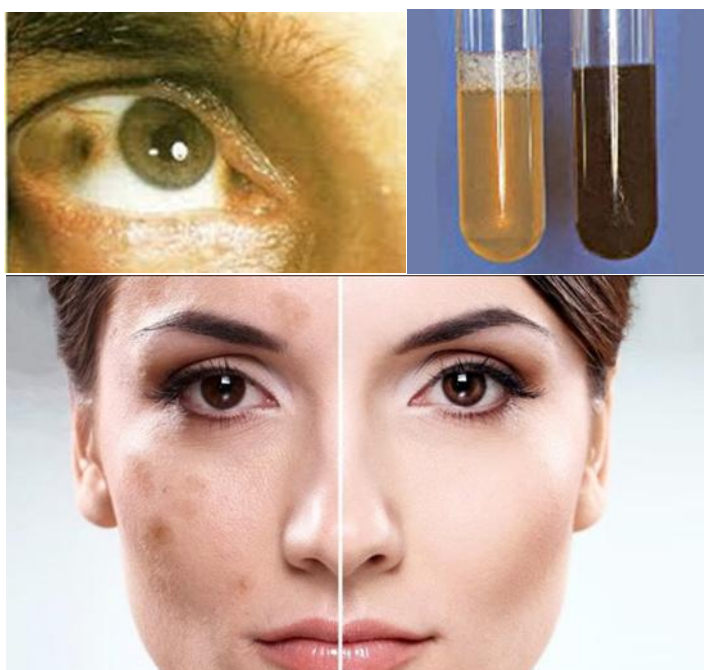


Рисунок 2.2 – Алкаптонурія

Здоров'я явно не страждає, хоча вигляд чорної сечі наводить страх і може послужити розвитку неврозів. З віком надлишок гомогентизату може призводити до патоло-

гії суглобів, хребта та інших багатих на сполучну тканину органів. У літніх людей розвиваються артрити.

Виявлення гомогентизинової кислоти проводять за такими методами:

- до сечі додають луг, що викликає її потемніння;
- реакція Бенедикта призводить до коричневого кольору з жовтогарячим осадом;
- пурпурно-чорний колір виявляється під час реакції з хлоридом заліза.

*Діагностика.* Діагноз підтверджують за допомогою тонкошарової хроматографії, а також за ферментативним визначенням гомогентизинової кислоти в плазмі крові.

*Лікувальні заходи.* Терапії генетичної алкаптонурії на сьогодні не розроблено. Для запобігання надмірному утворенню гомогентизинової кислоти доцільно дотримуватися низькобілкової дієти. Прогноз на лікування алкаптонурії несприятливий. Захворювання має хронічний прогресуючий перебіг із розвитком незворотних змін в організмі.

**Альбінізм** – вроджена відсутність пігментації покривів, райдужної оболонки очей у тварини і людини. Особину, позбавлену забарвлення, називають альбіносом. Успадкування – аутосомно-рецесивне.

За цього захворювання порушено амінокислотний обмін; первинний дефект на молекулярному рівні – відсутність ферменту тирозинази, що перетворює тирозин на пігмент меланін (див. рис. 2.1), унаслідок чого в меланоцитах меланін не утворюється або його кількість дуже мала. Шкіра має молочно-білий колір, волосся дуже світле, у сітківці через відсутність пігменту просвічують кровоносні судини (рис. 2.3).

Чутливість до світла підвищена (світлобоязнь і червоний колір очей змушують людей носити темні окуляри), сонячне світло викликає запальні зміни в шкірі. На відміну від інших ензимопатій, до розумової відсталості не приз-



водить. У Європі один альбінос припадає на 20 000 жителів, а в Південній Америці та Африці аномалія трапляється набагато частіше. В екваторіальній Америці збереглося ціле плем'я альбіносів.



Рисунок 2.3 – Альбінізм

*Діагностика* за описаними симптомами і скаргами на біль в очах від будь-якого світла, сонячні опіки від нетривалого перебування на сонці, короткозорість.

*Лікувальні заходи* повною мірою не розроблено. Рекомендації: носити контактні лінзи або окуляри, користуватися світлозахисними засобами перед виходом на вулицю; менше перебувати на вулиці.

**Фенілкетонурія (хвороба Фелінга)** – тяжке рецесивне захворювання, за якого в крові та лікворі різко підвищений вміст амінокислоти фенілаланіну. Хворобу вперше описав А. Феллінг у 1934 році, Ервіс у 1947 році довів, що біохімічні порушення пов'язані з дефіцитом ферменту фенілаланінгідроксилази. Ця ензимопатія належить до хвороб амінокислотного обміну.

**Молекулярний механізм класичної форми хвороби.** Фермент фенілаланінгідроксилаза перетворює фенілаланін у тирозин (див. рис. 2.1). Ген, що кодує цей фермент,

міститься у 12-й хромосомі, має розмір 90 тисяч пар нуклеотидів і містить 12 інтронів. Заміна у 12-му інтроні лівої межі GU на AU (унаслідок транзиції) порушує сплайсинг, інтрон не вирізується, і трансляція триває за послідовністю інтрону, де виникає стоп-кодон.

Передчасне обривання поліпептидного ланцюга призводить до того, що синтезується нефункціональний білок, порушується синтез тирозину, а фенілаланін іншим метаболічним шляхом починає перетворюватися на фенілпірвіноградну кислоту (цей шлях обміну в нормі мало використовується), яка подальшим перетворенням не піддається. Ці продукти накопичуються в крові (концентрація фенілаланіну збільшена у 2–4 рази) і тканинах, а потім виводяться із сечею.

Фенілпірват має вкрай токсичну дію на тканини мозку (на відміну від гомогентизинової кислоти, що накопичується за алкаптонурії), перешкоджає проникненню в клітини триптофану і спричиняє розумову відсталість. Велику роль у патогенезі відіграє і нестача тирозину, що є попередником катехоламінів.



Рисунок 2.4 – Фенілкетонурія

У новонароджених спостерігають порушення в тонусі м'язів і гормональній системі (тремтіння, судоми),

диспепсія, погано додається маса тіла, знижена пігментація (кількість меланіну), діти виглядають як блакитнооокі блондини зі світлою шкірою (рис. 2.4).

За умови звичайного вигодовування без лікування до 4–5-го місяця розвивається різко виражена розумова обмеженість, недоумство (імбецильність аж до ідіотії), епілептиформні напади, мікроцефалія та низка інших розладів, що призводять до передчасної смерті, багато хворих не доживають до 25 років (напівлегальний ген).

У деяких популяціях частота гена становить 1 : 7000; 15 % випадків зареєстровано в нащадків близькоспоріднених шлюбів, тому велике значення має раннє виявлення хворих, а також носіїв. У євреїв, фінів, японців майже не трапляється.

*Діагностику* бажано проводити не пізніше ніж на 2-й місяць життя. На перших днях життя використовують спеціальний мікробіологічний тест Гатрі або біохімічні методи, а через кілька тижнів можна застосувати експрес-метод – пробу Фелінга.

*Тест Гатрі* вперше був використаний у 1963 р. Гатрі та Сьюзі для виявлення підвищеної концентрації фенілаланіну в крові новонароджених із метою ранньої діагностики фенілкетонурії (рис. 2.5). В основу було покладено явище гальмування росту *Bacillus subtilis* ATCC 6051 під час посіву на живильне середовище, що містить бетатієнілаланін, – антиметаболіт фенілаланіну. Для проведення тесту краплю крові, узятую в дитини на фільтрувальний папір, наносять на мінімальне агарове живильне середовище, що містить специфічні інгібітори росту мікроорганізмів.

Зростання мікроорганізмів стає можливим лише в тому разі, якщо речовини, що містяться в крові, нейтралізують інгібітори агарового середовища. За вмісту фенілаланіну в крові, що перевищує нормальні значення (0,8–2,0 мг%), гальмувальний вплив хімічного інгібітора знімається.

*Проба Фелінга.* Беруть 5 крапель 10 % розчину  $FeCl_3$ , додають до 1 мл сечі, підкисленої соляною або оцтовою кислотою. У разі виявлення захворювання можна спостерігати зелене потемніння, що швидко проходить.



Рисунок 2.5 – Тест Гатрі

*Хроматографія* – напівкількісний біохімічний метод визначення фенілаланіну за допомогою тонкошарової хроматографії амінокислот плазми крові та сечі.

*Флуориметрія* – кількісний біохімічний метод визначення фенілаланіну в крові методом хроматографії на іонообмінних смолах за допомогою сучасних автоматичних флуориметрів.

З харчування таких дітей у перші тижні після народження потрібно виключити фенілаланін, який міститься майже у всіх білках. Спеціальна дієта протягом перших 6 років життя містить каші на кобилячому молоці, бідному на амінокислоти, мед, масло, овочі в поєднанні з берлофеном або іншими гідролізатами білка, з яких видалений фенілаланін. У малих кількостях фенілаланін є все ж таки необхідним (це незамінна амінокислота), тому раціон пот-

рібно суворо контролювати. Це попередить порушення функцій мозку, діти будуть розвиватися нормально.

У гетерозиготних носіїв у плазмі спостерігають підвищений вміст фенілаланіну після харчового навантаження. Якщо людина вилікувалася від захворювання (це рецесивні гомозиготи), то вона все одно має цей мутантний ген, який може передати своїм нащадкам. Такі жінки під час вагітності повинні знову повернутися до дієти, щоб забезпечити безпечне середовище для майбутньої дитини.

*Лікувальні заходи – дієтотерапія.*

**Гомоцистинурія** – спадкове порушення амінокислотного обміну, спричинене дефектом ферменту цистатионін-β-синтази, що бере участь у синтезі цистеїну з гомоцистеїном і серином. Уперше описана в 1962 р. Карсеном і Нейлом.

Діти з цим розладом здорові після народження. Перші симптоми, зокрема вивих кришталика ока, що викликає сильне ослаблення зору, зазвичай з'являються після 3 років. Діти зазвичай худі, з викривленим хребтом, деформацією грудної клітки, витягнутими кінцівками та довгими пальцями. Без ранньої діагностики та лікування часто трапляються психічні (психіатричні) та поведінкові розлади, а також розумова відсталість. Гомоцистинурія підвищує схильність крові до мимовільного згортання, призводячи до інсультів, підвищення артеріального тиску та багатьох інших серйозних проблем.

*Клінічні прояви.* У хворих наявні дефекти зору (зміщення кришталика), розумова відсталість, порушення поведінки, психози, судомні напади, деформації скелета (укорочений тулуб, подовжені кінцівки, остеопороз), що нагадують синдром Марфана (рис. 2.6).

*Діагностика* – скринінгове обстеження новонароджених. Для підтвердження діагнозу гомоцистинурії вико-

нують аналіз функції ферменту в печінці та аналізи ДНК. Також можуть бути зроблені аналізи клітин шкіри.

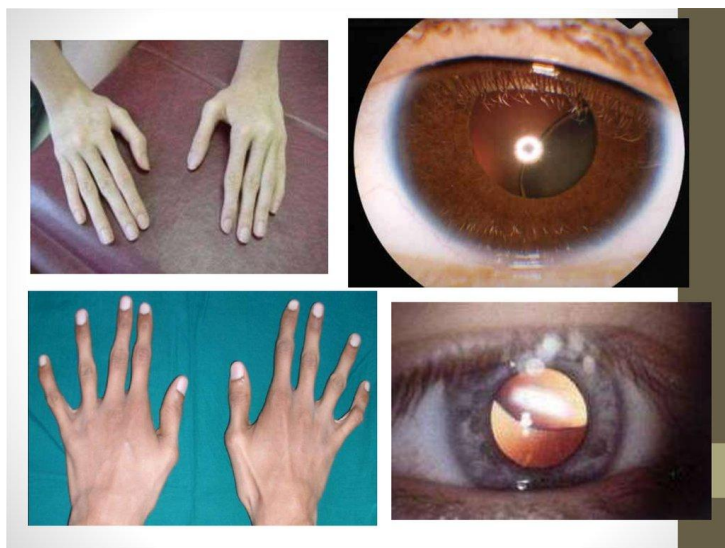


Рисунок 2.6 – Гомоцистинурія

*Лікувальні заходи* – Вітамін В6 і спеціальна дієта. Рання діагностика та дієта (обмеження метіоніну, додавання цистину та піридоксину) дають прекрасні результати.

**Гістидинемія** – це аутосомно-рецесивне захворювання, спричинене порушенням катаболізму гістидину, обумовлене дефіцитом у печінці ферменту гістидази, що перетворює гістидин на уроканінову кислоту. Унаслідок цього гістидин перетворюється в імідазол-пірвіноградну кислоту і виявляється в сечі. Також підвищений вміст гістидину у плазмі крові токсично впливає на діяльність нервової системи. Частота захворювання становить 1 : 20 000.

*Клінічні прояви.* Характеризується розумовою відсталістю (майже половина хворих) і дефектом мовлення. У деяких пацієнтів трапляються неврологічні прояви.

*Діагностика* – використовують пробу з хлоридом заліза, унаслідок чого виникає зелене забарвлення, обумовлене наявністю імідазолпіровиноградної кислоти.

*Лікувальні заходи.* Низькопротеїнова дієта. Тільки для пацієнтів із клінічними симптомами – контрольоване споживання гістидину.

**Хвороба «кленового сиропу»** – це рідкісний генетичний розлад, пов'язаний із недостатньою здатністю організму декарбоксілювання лейцину, ізолейцину й валіну. Ці амінокислоти є важливими компонентами білків та інших біологічно активних сполук.

У людей із хворобою «кленового сиропу» відсутній або виробляється недостатньо ензим – тіамінпірофосфат, необхідний для нормального обміну цих амінокислот. Це може призвести до накопичення шкідливих речовин у крові та тканинах, що може спричинити серйозні ускладнення для здоров'я.

*Клінічні прояви.* Симптоми хвороби «кленового сиропу» можуть містити такі ознаки: втрата апетиту, нудота та блювання; розвивається коматозний стан, виявляють гіпертонус; неврологічні проблеми, судоми, гіпоглікемія, виражений метаболічний ацидоз; проблеми з печінкою та нирками (рис. 2.7).



Рисунок 2.7 – Хвороба «кленового сиропу»

*Діагностика* – наявність запаху сечі, що нагадує кленовий сироп. Наявність амінокислот підтверджують за допомогою клінічних аналізів.

*Лікувальні заходи.* Лікування хвороби «кленового сиропу» містить у собі спеціальну дієту, що обмежує споживання вмісту цих амінокислот у їжу, а також може містити прийом спеціальних препаратів і регулярний медичний нагляд. У тяжких випадках може знадобитися госпіталізація та інтенсивна медична підтримка.

**Цистинурія** – це аутосомно-рецесивне захворювання, пов'язане з порушенням обміну цистину. Унаслідок цього цистин накопичується в нирках і може виходити у великих кількостях через сечовий міхур. Цистинурія спричиняє недостатню здатність нирок виводити цистин з організму через сечу.

*Клінічні прояви* цистинурії можуть містити:

1. Ниркові камені: накопичення цистину в нирках може спричинити утворення каменів.
2. Підвищений вміст цистину в сечі може викликати іритацію сечового міхура.
3. Сеча може мати характерний запах через вміст цистину.
4. Слабкість і втома: оскільки нирки не виводять цистин ефективно, це може впливати на загальний стан організму.
5. Можливість ураження суглобів і шкіри: у деяких випадках накопичення цистину може впливати на суглоби та шкіру (рис. 2.8).

*Діагностика.* Діагноз установлюють визначенням рівня цистину в сечі.

*Лікувальні заходи* містять у собі спеціальну дієту з обмеженням в харчуванні метіоніну. Також можуть призначати препарати, які допомагають збільшити виведення цистину через сечу. Регулярний медичний нагляд важли-



вий для контролю рівнів цистину в організмі та попередження можливих ускладнень.



Рисунок 2.8 – Цистинурія

**Хвороба Хартнупа** (аміноацидурія дикарбонових кислот) – це рідкісне аутосомно-рецесивне спадкове захворювання, що характеризується порушенням обміну триптофану. Триптофан – незамінна амінокислота, яка потрапляє до організму тільки через їжу, бере участь у синтезі нікотинової кислоти (вітаміну В3).

Захворювання вперше описав англійський лікар Д. Барон у 1956 році, йому дали назву на честь першого хворого, у якого воно було діагностовано. Поширеність хвороби Хартнупа становить від 1 : 18 000 до 1 : 54 000 осіб. Значних гендерних відмінностей немає.

Класифікують два напрями розвитку захворювання:

1) унаслідок генної мутації в пацієнта погіршується всмоктування триптофану в шлунково-кишковому тракті; триптофан накопичується в кишечнику і взаємодіє з бактеріями, унаслідок цього утворюються токсичні продукти

розпаду, які отруюють організм (шкірні висипання, неврологічні розлади);

2) через погіршення всмоктування триптофану, що виділяється в підвищених кількостях разом із сечею, утворюється дефіцит, знижується синтез нікотинової кислоти, розвивається авітаміноз; це впливає на стан слизових оболонок і шкіри, а також спричинює розлад роботи травної системи.

*Клінічні прояви.* Перші клінічні прояви можуть виникати в будь-якому віці, вони нагадують картину пелагри – патологічного стану, спричиненого недостатністю нікотинової кислоти. Причинами, що провокують розвиток хвороби, є недостатнє харчування, емоційний чи фізичний стрес, прийом лікарських препаратів та ін.

Основним симптомом хвороби Хартнупа є фарбування сечі у блакитний чи синій колір, що обумовлено наявністю в ній окислених продуктів знешкодженого печінкою індолу.

У хворих спостерігають пелагropодібні шкірні висипання на обличчі та відкритих ділянках тіла, фоточутливість, неврологічні розлади. На відкритих ділянках тіла (обличчя, шия, руки) з'являються червоні плями, шкіра стає грубою, з'являються бульбашки із серозним вмістом.

Найчастішими неспецифічними неврологічними симптомами є головний біль, запаморочення, безсоння. Часто бувають непритомності. За тяжкого перебігу можна спостерігати порушення координації рухів, нестійкість під час ходіння, тремор рук і голови. Часто трапляються відхилення у психічній сфері, наприклад, постійні перепади настрою, плаксивість. Дуже рідкісні косоокість, мимовільні коливальні рухи очей.

Ускладненнями з боку психічної сфери можуть бути такі: депресія, гострі психози, галюцинації. Існує ризик черепно-мозкових травм і різних переломів.

Хворий відчуває свербіж і печіння в місцях висипань. Через кілька днів шкіра в уражених ділянках набу-

ває коричневого відтінку, починає лущитися, стоншуватися (рис. 2.9).



Рисунок 2.9 – Хвороба Хартнупа

*Діагностика.* Діагноз ставлять у разі виявлення підвищеної концентрації в сечі нейтральних амінокислот і продуктів їхнього розпаду, що підтверджено молекулярно-генетичним дослідженням.

*Лікувальні заходи* містять дієту, захист шкірних покривів від сонячних променів, призначення препаратів нікотинової кислоти.

## 2.2. Хвороби з порушенням вуглеводного обміну

**Галактоземія** – рецесивне захворювання, викликане дефектом у метаболічному шляху галактози (порушений вуглеводний обмін), ген локалізований у 9-й хромосомі. Орга-

нізм не здатний використовувати лактозу (молочний цукор), яка в кишечнику розщеплюється до галактози, а через блокаду ферменту галактозо-1-фосфатази (галактозо-1-фосфатуридил-трансферази) засвоєння галактози неможливе. Галактоза накопичується в тканинах, зокрема і в крові.

*Клінічні прояви.* Під час годування дитини молоком з'являється блювота, диспепсія, зневоднення організму, гіпоглікемія, падіння маси тіла, розвивається жовтяниця, збільшується печінка та селезінка, надалі розвиваються цироз печінки, розумова відсталість, утворюється катаракта, гепатоспленомегалія, можлива рання смерть (рис. 2.10).



Рисунок 2.10 – Галактоземія

*Діагностика.* Рання діагностика (дітей до 3 років) і виключення з їжі молока допускають нормальний розвиток. Частота гетерозигот серед населення 1 : 70 000, частота хвороби серед новонароджених – від 1 : 187 000 до 1 : 8000, у середньому – 1 : 30 000. Діагностика – визначення концентрації галактози в крові, сечі, активності ферменту в еритроцитах.

*Лікувальні заходи.* Безлактозне харчування (виключають грудне і коров'яче молоко).

**Глікоgenoзи**, або хвороби накопичення глікогену – група аутосомно-рецесивних захворювань, спричинених порушенням активності або відсутністю ферментів, які

беруть участь у перетвореннях глікогену. Дефіцит ферментів може виникнути в печінці або м'язах і викликати гіпоглікемію або відкладення аномальної кількості або типів глікогену (або його проміжних метаболітів) у тканинах. Захворюваність трапляється приблизно в 1 : 25 000 народжених, показники можуть бути занижені, оскільки легші субклінічні форми може бути не діагностовано.

*Клінічні прояви.* Супроводжуються слабкістю, збільшенням печінки, гіпоглікемією, затриманням росту; у печінці, м'язах та інших органах відкладається глікоген. Часто в перші роки життя настає смерть.

*Діагностика.* Діагноз підтверджують на підставі аналізу ДНК.

*Лікувальні заходи.* Прогноз і лікування хвороб накопичення глікогену варіюються залежно від типу, але зазвичай лікування містить приймання харчових добавок із кукурудзяним крохмалем, щоб забезпечити стійке джерело глюкози – за печінкових форм захворювання, та уникнення фізичних навантажень – за м'язових форм (рис. 2.11).



Рисунок 2.11 – Глікогеноз

**Фруктоземія** – аутосомно-рецесивне захворювання, що пов'язане з підвищеним вмістом фруктози у клітинах і тканинах. Поширеність захворювання становить 1 : 20 000 населення.

Причиною є знижена активність ферменту фруктозо-1-фосфатальдолази, асиміляція фруктози затримується до фруктозо-1-фосфату, у такий спосіб вона накопичується в тканинах організму і викликає токсичну дію. Це призводить до низки порушень фізичного і розумового розвитку, жовтяниці, серцево-судинної недостатності. Споживання фруктів викликає тяжку гіпоглікемію, нудоту, блювоту, судоми, потовиділення.

*Діагностика* – виявлення фруктози в сечі та активності ферментів у пунктаті печінки.

*Лікувальні заходи* – дієтотерапія.

**Синдром мальабсорбції вуглеводів** – нездатність засвоєння окремих видів вуглеводів унаслідок дефіциту одного чи більше кишкових ферментів. У нормі дисахариди розщеплюються до моносахаридів дисахаридазами (зокрема лактазою, мальтазою, ізомальтазою, сукразою (інвертазою)), розташованими на ентероцитах тонкого кишечника. Нерозщеплені дисахариди мають високу осмолярність і притягують воду та електроліти в просвіт кишечника, що проявляється водянистою діареєю. Унаслідок перетравлення вуглеводів мікрофлорою в товстій кишці утворюються гази (водень, двоокис вуглецю, метан), що супроводжується здуттям і розтягуванням живота, появою болю в животі.

*Клінічні прояви.* У дітей після вживання значної кількості молока розвивається діарея, може спостерігатися відсутність приросту маси тіла. Для дорослих після вживання лактози характерний розвиток водянистої діареї, здуття, надмірного відходження газів, нудоти, бурчання та болю в животі. Для появи симптоматики, зазвичай, потрібне вживання молочних продуктів, що містять 250–375 мл

молока. Діарея може бути досить вираженою та супроводжуватися виведенням інших поживних речовин, які не встигли абсорбуватися.

*Діагноз* ґрунтується на клінічних даних і результатах водневого дихального тесту (хворий приймає перорально 50 г лактози і через 2, 3 і 4 години після цього за допомогою спеціального приладу в повітрі, що видихається, вимірюють вміст водню, що виробляють бактерії з незасвоєного дисахариду). Також непереносимість лактози можна припустити на підставі підвищення кислотності калу за наявності хронічної чи епізодичної діареї (рН < 6).

*Лікувальні заходи* – дієтотерапія. Ферментні препарати є доповненням до дієтичних обмежень, але не заміною терапією. Пацієнти з непереносимістю лактози повинні приймати препарати кальцію (1200–1500 мг/день).

### **2.3. Хвороби з порушенням ліпідного обміну**

**Хвороба Німанна – Піка** (сфінгомієліноз, сфінгомієліновий ліпідом) – рідкісна аутосомно-рецесивна хвороба, дефект ліпідного обміну, за якого порушено функцію ферменту сфінгомієлінази, яка відщеплює фосфохолін від сфінгомієліну. Уперше нозологію описав німецький педіатр А. Німанн у 1914 р. Частота захворювання становить 1 : 100 000–1 : 120 000 новонароджених.

Сфінгомієлін – найпоширеніший сфінголіпід, особливо багато його в мієлінових оболонках нервових клітин. Його довга молекула складається з полярної «головки» фосфохоліну, від якої відходить залишок довгого ланцюгового аміноспирту сфінгозину, до якого через амідний зв'язок приєднаний довгий залишок жирної кислоти.

*Клінічні прояви.* У хворих сфінгомієлін накопичується в мозку, селезінці, печінці, легенях, що призводить до затримання розумового розвитку, збільшення печінки, уповільнення росту, зникнення підшкірної жирової клітко-

вини, судом і смерті в ранньому віці (зазвичай у перші 3 роки життя) (рис. 2.12).



Рисунок 2.12 – Хвороба Німанна – Піка

*Діагностика* на ранніх етапах перинатального розвитку. Пренатальний скринінг. Діагноз ставлять на підставі аналізу ДНК та/або аналізу ферментів лейкоцитів.

*Лікувальні заходи.* Хвороба є невиліковною. Варіантами лікування можуть бути трансплантація кісткового мозку, трансплантації стовбурових клітин і ферментозамінна терапія.

**Хвороба Тея – Сакса (дитяча амавротична ідіотія)** – тяжкий розлад нервової системи, спричинений порушенням ліпідного обміну. Названо на честь британського офтальмолога Уоррена Тея та американського невролога Бернарда Сакса, які вперше описали це захворювання незалежно один від одного в 1881 р. і 1887 р. Це захворювання з групи гангліозидозів спричинено рецесивною мутацією гена, розташованого на 15-й хромосомі. Відсутність ферменту гексозамінідази А призводить до накопичення в лізосомах її субстратів гангліозидів (ліпідоподібних речовин), переважно в нервових клітинах кори мозку, у сітківці



ока та печінки; у нервовій системі розвиваються дегенеративні процеси.

Хоча захворювання рідкісне (1 випадок на 300 000 народжень), серед євреїв ашкеназі (вихідців із Центральної Європи), що становлять 90 % євреїв США, частота дуже велика – 1 : 3600 новонароджених, тобто кожен 28-й єврей ашкеназі є носієм гена.

*Клінічні прояви.* Хворобу в рецесивних гомозигот можна виявити лише у другій половині першого року життя дитини, коли виявляється прогресуюче відставання фізичного розвитку, порушення зору та інтелекту; підвищено рухову реакцію на звукові подразники. Надалі хворий сліпий, розвивається недоумство, розлади рухових функцій (параліч) призводять до повної безпорадності. Тяжкі симптоми нарастають, що призводить до смерті в ранньому віці до 4–5 років (рис. 2.13).



Рисунок 2.13 – Хвороба Тея – Сакса

*Діагностика.* Патологію плода може бути виявлено методом амніоцентезу. Велике значення має генетичне консультування подружжя, оскільки 27–53 % випадків трапляється у шлюбах двоюрідних братів і сестер.

Офтальмоскопія очного дна виявляє на сітківці червону пляму (рис. 2.14).

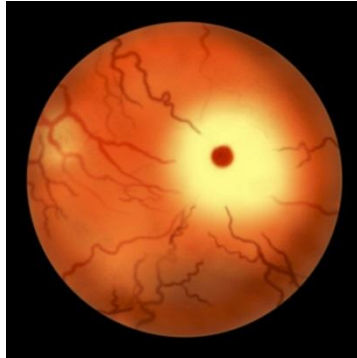


Рисунок 2.14 – Червона пляма на сітківці

*Лікувальні заходи.* Ефективної терапії не знайдено. Лікування ґрунтується на полегшенні симптоматики хворого й покращанні якості життя.

#### **2.4. Хвороби з порушенням обміну нуклеїнових кислот**

**Хвороба Леша – Найхана** – рецесивне захворювання, зчеплене зі статтю, за якого порушений обмін пуринів. Синдром описали в 1964 р. студент Леш і педіатр Найхан.

Хвороба викликана дефіцитом гіпоксантин гуанін-фосфорибозилтрансферази (HPRТ); ступінь дефіциту залежить від конкретних мутацій. HPRТ-дефіцит призводить до порушення шляху реутилізації гіпоксантину та гуаніну. Натомість пурини деградують до сечової кислоти. Крім того, зменшення інозиту монофосфату і гуанозил монофосфату призводить до посилення конверсії 5-фосфорибозил-1-пірофосфату (PRPP) у 5-фосфорибозиламін, що ще більше посилює надвиробництво сечової кислоти.

*Клінічні прояви.* Захворювання зазвичай проявляється у віці 3–12 місяців із появою помаранчевих піщинок (ксантин) у сечі; воно прогресує до поразки центральної нервової системи з розумовою відсталістю, спастичним церебральним паралічем, розумовою відсталістю, порушенням координації рухів і крайньої агресивністю, яка часто звертається на самих себе: діти кусають собі губи та пальці на руках і ногах і можуть себе покалічити (рис. 2.15). Пізніше хронічна гіперурикемія спричиняє симптоми подагри (наприклад, сечокам'яну хворобу, нефропатію, подагричний артрит, тофуси). Хворі мають низку когнітивних і поведінкових порушень, етіологія яких неясна; науковці вважають, що вони не пов'язані із сечовою кислотою.

*Діагностику* припускають у поєднанні дистонії, розумової відсталості та членушкодження. Рівні сечової кислоти в сироватці крові, зазвичай, підвищені, і це підтверджують за допомогою ДНК-аналізу.

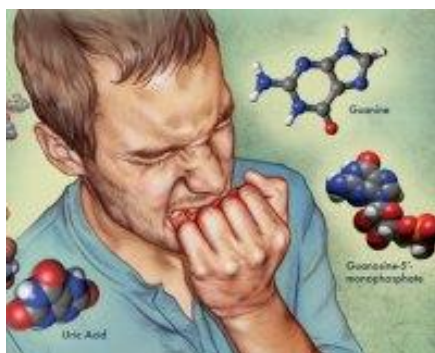


Рисунок 2.15 – Хвороба Леша – Найхана

*Лікувальні заходи.* Способи лікування порушень функції центральної нервової системи невідомі; ведення – підтримувальне. Самоскалічення може вимагати вживання фізичних заходів, видалення зубів, а іноді й лікарської терапії; застосування різноманітних препаратів. Гіперури-

кемію лікують із застосуванням дієти з низькими дозами пуринів (наприклад, уникаючи м'ясних продуктів, бобів, сардин) та алопуринолу, інгібітору ксантин оксидази (останній фермент шляху катаболізму пуринів). Алопуринол запобігає перетворенню накопичення гіпоксантину на сечову кислоту, тому що гіпоксантин добре розчинний, він виділяється.

**подагра** – аутосомно-домінантне захворювання, викликане гіперурикемією, що призводить до випадання кристалів моноурату натрію всередині та навколо суглобів, що є здебільшого причиною рецидивного перебігу гострого або хронічного артрити. Хронічне захворювання, що характеризується гострими нападами болю та запальними явищами в суглобах (артрити).

Пенетрантність цього аутосомно-домінантного захворювання в гомозигот – 100 %, а в гетерозигот залежить від статі: 20 % у чоловіків (зазвичай літніх) і 0 % у жінок, тобто ознака обмежена статтю (подагра вражає переважно чоловіків). Розвивається в літніх людей, хоча іноді клінічні прояви спостерігалися і в 11-річних.

*Клінічні прояви.* Перший напад (загострення) подагри зазвичай має моносуглобовий характер і здебільшого вражає 1-й плюснефаланговий суглоб. До симптомів подагри належать гострий тяжкий біль, чутливість, підвищення локальної температури, почервоніння та припухлість (рис. 2.16).

Викликана порушенням обміну речовин: прискореним синтезом і недостатнім виведенням нирками сечової кислоти, що накопичується в плазмі крові та тканинах; відкладення уратів (кристалів сечокислого натрію) викликають почервоніння і припухлість суглобів, уражаються нирки (відкладення в ниркових каналцях). Вважають, що причина подагри – спадкова недостатність якогось із ферментів пуринового обміну, її розвитку сприяють жирне м'ясо, вино.



Рисунок 2.16 – Подагра

*Діагностика.* Для постановки діагнозу потрібна ідентифікація кристалів у синовіальній рідині.

*Лікувальні заходи.* Симптоматичне лікування містить у собі дієту, виключення з їжі продуктів, багатих нуклеотидами (печінка) та пуринами (кава, чай), призначають алопуринол – інгібітор ферменту ксантиноксидази, що перетворює пурини на сечову кислоту (у деяких хворих дефектна і гіпоксантин-гуанінфосфорибозил-трансфераза, у них алопуринол викликає порушення всього пуринового обміну).

**Хвороба Хантінгтона** – аутосомно-домінантне захворювання, що характеризується розвитком хореї, нейропсихіатричних симптомів і прогресуючих когнітивних порушень, які, зазвичай, починаються в середньому віці. На хворобу Хантінгтона однаково страждають представники обох статей.

Під час хвороби Хантінгтона відзначають атрофію хвостатого ядра, дегенерацію шипикових нейронів у медіальних відділах смугастого тіла, а також зниження рівня таких нейромедіаторів, як гамма-аміномасляна кислота (ГАМК) та субстанція Р. Хвороба Хантінгтона розвивається внаслідок мутації гена *huntingtin* (НТТ) (на 4-й хромосомі), що викликає патологічне збільшення в молекулі ДНК числа СAG-копій, що кодують амінокислоту глутамін. Унаслідок цього на основі гена синтезується великий білок хантингтин, що має у своєму складі подовжений ланцюжок із глутамінових залишків, що накопичуються всередині нейронів і призводять до розвитку захворювання, патогенез якого остаточно не відомий. Чим більше міститься СAG-копій, тим раніше дебютує захворювання та сильніше виражені його симптоми (фенотип). Кількість СAG-повторів може збільшуватися в наступних поколіннях, за умови передання мутацій батьком, і з часом призводити до тяжких фенотипів захворювання в родині (так звана антиципація).

*Клінічні прояви.* Симптоми хвороби Хантінгтона поступово розвиваються, починаючись залежно від фенотипу, зазвичай, у віці від 35 до 40 років. Деменція та психічні порушення (наприклад, депресія, апатія, дратівливість, ангедонія, асоціальна поведінка, біполярні або шизофреноподібні розлади) можуть розвиватися як до, так і одночасно з руховими порушеннями. Ці симптоми привертають пацієнтів до суїцидальних ідей і самогубств, які серед пацієнтів із хворобою Хантінгтона набагато більш поширені, ніж серед населення загалом (рис. 2.17).

З'являються патологічні рухи; вони містять у собі хорею, атетоз, міоклонічні судоми і псевдотики (одне із проявів туретизму). Типові прояви: химерна, «лялькова» хода, гримасування, нездатність свідомо швидко рухати очима, не блимаючи або не киваючи головою (очі – рухова

апраксія), нездатність доводити цілеспрямовані рухи до кінця (непостійність рухів), наприклад, за спроби висунути язик або зробити рух.

За умови прогресування хвороби Хантінгтона втрачається здатність ходити, розвиваються порушення ковтання й унаслідок цього – тяжка деменція. Зрештою більшість пацієнтів потребує спостереження в закладах психіатричного профілю. Смерть настає, зазвичай, через 13–15 років від появи симптомів захворювання. Хворі можуть впадати в депресію чи тривогу.



Рисунок 2.17 – Хвороба Хантінгтона

*Діагностика* заснована на типових симптомах та ознаках плюс позитивний сімейний анамнез. Її підтверджує генетичне тестування, що вимірює кількість CAG-повторів. Родичам першої лінії необхідно запропонувати

проведення генетичного консультування до результатів генетичних тестів.

*Лікування* має підтримувальний характер.

## **2.5. Хвороби з порушенням мінерального обміну**

**Хвороба Вільсона – Коновалова** (гепатолентикулярна дегенерація, гепатоцеребральна дистрофія) – порушення обміну міді, у якому її вміст в організмі збільшується. Розповсюджена у всіх країнах світу з частотою 1–3/100 000, однаково серед чоловіків і жінок. Перші симптоми з'являються в дитинстві або молодому віці (переважно 15–20 років), рідше ( $\approx 3\%$ ) – у більш старшому віці.

Причиною цієї аутосомно-рецесивної хвороби є дефект синтезу білка, що містить мідь – церулоплазміну, унаслідок чого порушується синтез окисних ферментів мітохондрій (цитохромоксидази), до складу яких входить мідь. Унаслідок цього у крові знижено вміст міді, але відбувається її відкладення в печінці, нирках, по периферії рогівки (утворюється характерне кільце) та підкіркових гангліях мозку (хвороба накопичення).

*Клінічні прояви.* Спостерігаються цироз печінки, жовтяниця, дегенеративні зміни в тканинах мозку, розлади рухових функцій (тремор, широкі рухи рук та епілептиформні напади), можливі психічні відхилення. Мідь виділяється із сечею. Якщо хвороба проявляється в ранньому віці, діти гинуть у перші роки захворювання, але зазвичай хвороба починається у 15–20 років. У 5–10 % хворих перший симптом – це випадково помічені золоті або зеленувато-золоті кільця Кайзера – Флейшера або півмісяці (через відкладення міді в рогівці), аменорея, повторні мимовільні аборти, гематурії (рис. 2.18).

Хворобу Вільсона – Коновалова необхідно підозрювати в кожного пацієнта з пошкодженням печінки, неврологічними чи психіатричними симптомами незрозумілої



етіології, у пацієнта з гострою печінковою недостатністю та гемолітичною анемією, а також у родичів 1-го ступеня пацієнта із хворобою Вільсона – Коновалова.



Рисунок 2.18 – Кільця Кайзера – Флейшера

*Діагностика* заснована на низькому рівні в сироватці церулоплазміну, високому рівні екскреції міді із сечею, іноді – результатах біопсії печінки.

*Лікувальні заходи.* Лікування полягає в дієті з низьким вмістом міді та лікарській терапії (застосовують препарати, що видаляють надлишок міді), наприклад, пеніциламін або трієнтин. Своєчасно розпочате лікування забезпечує нормальний розвиток.

**Гемохроматоз** – домінантне захворювання, пов'язане з дефектом обміну заліза. Зумовлено підвищенням всмоктування заліза у шлунково-кишковому тракті.

Нормальний рівень заліза в організмі людини становить 2,5 г у жінок і 3,5 г у чоловіків. Оскільки прояв симптомів може бути відстрочений, гемохроматоз часто не може бути діагностований, поки рівень заліза, що накопичилося, не стане надмірним (наприклад, > 10–20 г) з віком, хоча це захворювання є вродженим порушенням.

Здебільшого пошкодження тканин виникає внаслідок дії вільних гідроксильних радикалів, що утворюються, коли відкладення заліза в тканинах каталізує їхню структуру. Інші механізми можуть вплинути на окремі органи (наприклад, гіперпігментація шкіри може бути результатом збільшення рівня меланіну, як і накопиченням заліза). У печінці залізо-асоційоване перекисне окислення ліпідів індукує апоптоз гепатоцитів, який стимулює активацію клітин Купфера та вивільнення прозапальних цитокінів. Ці цитокіни активують зірчасті клітини печінки для виробництва колагену, що призводить до патологічного збільшення фіброзу в печінці та ризику розвитку гепатоцелюлярної карциноми (рис. 2.19).



Рисунок 2.19 – Гемохроматоз

*Клінічні прояви.* Посилена пігментація шкіри (бронзовий відтінок), зникає прозорість і підвищується ламкість нігтів, підвищена концентрація заліза в сироватці крові. У жінок проявляється рідко, мабуть, у зв'язку із втратами заліза під час менструацій, вагітності та лактації. Хвороба

може виявлятися в системних симптомах захворювання печінки, кардіоміопатії, діабеті, еректильній дисфункції та артропатії.

*Діагностика* – на підставі підвищених сироваткових рівнів феритину, заліза та насичення трансферину; підтверджують діагноз за допомогою генетичного аналізу.

*Лікувальні заходи.* Лікують, зазвичай, за допомогою флеботомії. Флеботомія є найпростішим і найефективнішим методом лікування видалення надлишку заліза. Вона затримує розвиток фіброзу в цироз, іноді навіть звертає назад цирозні зміни та продовжує тривалість життя, але не запобігає гепатоцелюлярній карциномі.

## **2.6. Хвороби з порушенням обміну сполучної тканини**

**Мукополісахаридози** (гаргоїлізми) – група метаболічних захворювань сполучної тканини (описано 7), пов'язаних із порушенням обміну кислих глікозаміногліканів, викликаних недостатністю лізосомного ферменту обміну глікозаміногліканів альфа-L-ідуронідази; належать до лізосомних хвороб накопичення і дають однакову фенотипічну картину.

Пошкоджено ферменти, що беруть участь у розщепленні мукополісахаридної частини деяких протеогліканів, що призводить до накопичення продуктів їхнього часткового розпаду в лізосомах клітин головного мозку, печінки, селезінки, кістках, нирках. Уражається сполучна тканина, тому страждають опорно-трофічні функції та моторика.

*Клінічні прояви.* Для хворих характерно відставання в рості, затримання розумового розвитку, грубі складки на шкірі, сильно змінені риси обличчя і потворна статура, масивний череп баштової форми, широкий ніс із вивернутими крилами і товсті губи, короткі тулуб і шия, укорочені

кінцівки, викривлення, збільшений живіт (діти нагадують виродків гаргоїдів, які прикрашають паризький собор Нотр-Дам), множинні вади внутрішніх органів (печінки, нирок, серця, аорти, нервової системи) та очей (сліпота), глухота, пупкові грижі (рис. 2.20).

Клініка формується після 1-го року життя, рідше – до 3 років, прогноз несприятливий (гинуть до 12 років). Більшість аутосомно-рецесивних форм, синдром Хантера – рецесивний, зчеплений із X-хромосою.



Рисунок 2.20 – Мукополісахаридоз

*Діагностика* – на підставі симптомів і результатів обстеження. Роблять пренатальні скринінгові обстеження, рентгенологічне дослідження кісток; іноді візуалізаційне обстеження чи інші аналізи крові. До народження мукополісахаридоз можна діагностувати за допомогою прената-

льних скринінгових обстежень – амніоцентезу або біопсії ворсин хоріону.

*Лікувальні заходи.* Терапія ферментами. У деяких випадках – трансплантація кісткового мозку або стовбурових клітин. Для лікування деяких мукополісахаридозів використовують довічну замісну терапію ферментами, яка може запобігти посиленню захворювань і сприяти зворотному розвитку деяких ускладнень. Деяким людям може допомогти трансплантація кісткового мозку чи стовбурових клітин. Проте ці процедури можуть призвести до смерті чи інвалідності, тому ці варіанти лікування є певною мірою спірними.

**Арахнодактилія** (синдром Марфана) – аутосомно-домінантна хвороба із системним ураженням сполучної тканини; відмінна особливість – видовжені («павучі») пальці, через що й дістала свою назву. Уперше синдром Марфана описав у 1876 р. французький педіатр Вільямс. Захворювання призводить до тяжких розладів, інвалідності, а за відсутності лікування – швидкої смерті. Характеризується широкою експресивністю від стертих клінічних форм, які не діагностуються (астенічна статура, сколіоз I ступеня, невелика міопія, арахнодактилія), до тяжкої форми з характерною тріадою симптомів.

*Клінічні прояви.* Сполучна тканина міститься в багатьох органах, тому симптоматика хвороби Марфана багатосистемна та різноманітна.

Симптоматика захворювання проявляється ураженням кількох життєво важливих органів і цілих систем: опорно-рухового апарату, серцево-судинної та дихальної систем, органів зору, центральної нервової системи (рис. 2.21, 2.22).

Тріада симптомів:

1) ураження кісткової системи – аномально високий зріст унаслідок подовжених кінцівок, особливо ніг і пальців рук (арахнодактилія), астенічна статура, сколіоз, дефо-

рмація грудної клітки (див. рис. 2.21), сильне виступання верхньої щелепи вперед, відсутність контакту передніх зубів обох щелеп під час змикання (прогнатія);

2) порушення зору (двосторонній вивих кришталика);

3) патологія серцево-судинної системи (аневризма аорти).

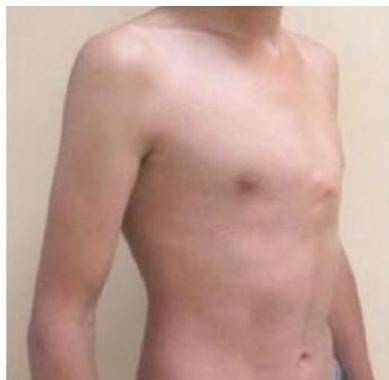


Рисунок 2.21 – Деформація грудної клітки (воронкоподібна та килеподібна)



Рисунок 2.22 – «Павучі» пальці

Спостерігають також розвиток грижі, підвищену екскреція мукополісахаридів із сечею. Очевидно, комплекс цих ознак викликаний плейотропною дією гена або кількох тісно зчеплених генів. Перелічені симптоми не обов'язково поєднуються в одній людині; пенетрантність синдрому – 30 %, тому можливі пропуски ознаки в родоводі. Інтелектуальні здібності підвищено. Синонім – вроджена мезодермальна дистрофія.

*Діагностика* захворювання ґрунтується на аналізі родоводів, генетичних тестах, пошуку особи, з якої почалося захворювання (пробанда), наявності симптомів синдрому Марфана.

Методи діагностики синдрому Марфана: ЕКГ; МРТ; біохімічний аналіз крові; рентгенографія; ДНК-аналіз визначення мутації гена FBN1; ехокардіографія (дослідження кореня аорти); холтеровське моніторування; аортографія; дослідження аномалій кришталика; рентгенографія.

*Лікувальні заходи.* Лікування синдрому Марфана ґрунтується на комплексній терапії, що містить у собі призначення лікарських препаратів. За умови захворювання призначають засоби, що впливають на серцево-судинну систему, стимулятори ЦНС, енерготропні препарати та антиоксиданти. Також використовують немедикаментозну терапію: магнітотерапія на суглоби; електросон; лікувальна фізкультура; санаторно-курортне лікування.

## **2.7. Ензимоопатії**

**Ензимоопатії** – хвороби обміну речовин. Виникають унаслідок мутацій генів, що визначають синтез певних ферментів. Унаслідок відсутності або недостатньої кількості ферменту блокується або різко знижується проходження відповідної біохімічної реакції. Здебільшого протікають з розумовою відсталістю (виняток – альбінізм). До них

належать алкаптонурія, альбінізм, фенілкетонурія, мукополісахаридози та ін.

**Муковісцидоз** (кістозний фіброз підшлункової залози) – тяжке аутосомно-рецесивне захворювання, за якого різко підвищена в'язкість секрету кишечника, мокротиння та панкреатичного соку. Являє собою переважну генетичну аномалію в дітей (1 : 3700–1 : 2000 новонароджених), летальність – 50–60 %.

*Клінічні прояви.* Підвищена в'язкість секрету залоз зовнішньої секреції призводить до хронічного запального процесу в легенях, екзокринної недостатності підшлункової залози, гепатобіліарної патології та аномально високого вмісту електролітів у поті. Унаслідок цього в бронхах утворюється товстий шар слизу, і на 1 році життя у 85–95 % хворих наявні хронічні бронхіти і бронхопневмонії, у 100 % розвивається емфізема (рис. 2.23); за кишкової форми може розвинути неперхідність кишечника і з'явитися блювота жовцю або, навпаки, рясний жирний кал із гнильним запахом, біль у животі. Часто кишкова та легенева форми поєднуються. Лікується погано, у ранньому віці може настати смерть.

Його потрібно диференціювати з хронічними бронхолегеневими захворюваннями, особливо коли вони погано піддаються лікуванню. Серед таких дітей муковісцидоз трапляється у 10–20 % випадків. Синонім – цистичний фіброз.

*Діагностика.* Діагноз ставлять на підставі даних дослідження поту або ідентифікації 2 варіантів гена, що викликають муковісцидоз, у хворих із позитивним результатом неонатальних тестів скринінгу або характерних клінічних ознак. Здебільшого захворювання на МВ діагностують за допомогою скринінгу новонароджених, але аж до 10 % не діагностують до підліткового віку або ранньої зрілості. Незважаючи на успіхи в генетичному тестуванні, дослідження поту на концентрацію хлоридів поту (потовий



тест) залишається стандартом для підтвердження діагнозу муковісцидозу переважно через його чутливість і специфічність, простоту та доступність.



Рисунок 2.23 – Рентгенограма грудної клітки за муковісцидозу

*Лікувальні заходи.* Лікування за допомогою агресивного мультидисциплінарного догляду поряд із низькомолекулярними коректорами та засобами, що потенціюють, спрямованими на трансмембранну регуляцію провідності дефектного білка.

**Целіакія** (глутенентеропатія) – аутосомно-домінантне захворювання, обумовлене непереносимістю глютену, що призводить до запалення слизової оболонки, атрофії ворсинок, за якого порушується кишкове всмоктування, атрофується слизова оболонка тонкої кишки. Хвороба пов'язана із гліадином – білком злакових рослин (пшениця, жито, овес). Проявляється в 6–12 місяців під час введення в харчовий раціон борошняних виробів.

*Клінічні прояви.* До типових проявів належать діарея та дискомфорт у животі. Диспепсія, в'ялість, схуднення, ха-

рактерні яскраві слизові оболонки, великий живіт, пізніше – симптоми авітамінозу, низький зріст. Порушується всмоктування дисахаридів, жирів, вітамінів, кальцію, заліза.

*Діагностика* ґрунтується на біопсії тонкої кишки, за якої визначаються характерні, хоч і недостатньо специфічні ознаки атрофії ворсинок, які зазнають зворотного розвитку на тлі аглютенової дієти (рис. 2.24).

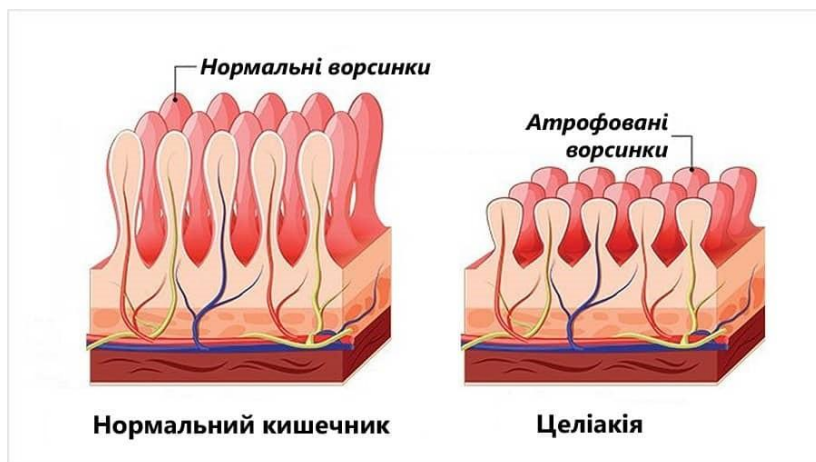


Рисунок 2.24 – Ворсинки тонкого кишечника

*Лікувальні заходи.* Необхідна аглютенова дієта.

**Хвороба Жильбера** (проста сімейна холемія, конституційна гіпербілірубінемія, ідіопатична некон'югована гіпербілірубінемія, негемолітична сімейна жовтяниця) – аутосомно-рецесивне захворювання, яке викликає дефект гена, що бере участь у виробленні білірубіну (жовчного пігменту) в організмі. Уперше цю хворобу описав у 1901 р. французький професор клінічної медицини Ніколя Огюстен Жильбер (рис. 2.25).



Рисунок 2.25 – Жовтяниця за хвороби Жильбера

Про це захворювання свідчить підвищений білірубін у крові (зазвичай не більше ніж 80–100 мкмоль/л) і періодично виникає жовтяниця (шкіра та склери (білки очей) набувають жовтого відтінку). Синдром Жильбера набагато частіше можна спостерігати в чоловіків (у 2–3 рази частіше, ніж у жінок) і, зазвичай, уперше дається взнаки у 3–13 років. Хвороба триває довгі роки, зазвичай усе життя.

**Клінічні прояви.** Зазвичай хвороба протікає практично безсимптомно чи з мінімальними проявами. Багато медиків розглядають його не як хворобу, а як фізіологічну особливість людини. Здебільшого синдром Жильбера проявляється лише помірною жовтяницею (шкіра, слизові оболонки та склери забарвлюються в жовтий відтінок). Інші симптоми дуже слабо виражені і проявляються дуже

рідко. За синдрому Жильбера можуть з'явитися безсоння або порушення сну, а також підвищена слабкість, стомлюваність і запаморочення. Ще більш рідкісний симптом – це порушення травлення: зниження апетиту; гіркий присмак у роті; печія; нудота, зрідка блювання; запори чи проноси; здуття живота; біль у правому підребер'ї (переважно виникають після порушень дієти); збільшені розміри печінки.

*Діагностика* – проведення загального та біохімічного аналізу крові, аналізу сечі, УЗД та КТ органів черевної порожнини, а також інших обстежень.

*Лікувальні заходи.* Хворим із цим захворюванням спеціальне лікування не потрібне. Однак рекомендовано дотримуватися дієти № 5 та режиму дня, а також відмовитися від куріння та вживання алкоголю. Якщо підвищений білірубін і розвивається жовтяниця, призначають такі ліки: жовчогінні засоби, гепатопротектори, ентеросорбенти.

## **2.8. Гемоглобінопатії**

**Гемоглобінопатії** – це група вроджених гемолітичних анемій, пов'язаних з аномаліями структури чи синтезу гемоглобіну, білка, що міститься в червоних кров'яних клітинах і відповідає за перенесення кисню в тканини та виведення вуглекислого газу. Таких захворювань налічують близько 50. Такі патології можуть закінчуватися летально в ранньому дитячому віці. До гемоглобінопатій належать такі: серпоподібноклітинна анемія, таласемії. Гемоглобінопатії поширені біля Центральної Африки, Південної Азії, переважно в осіб негроїдної раси. Таласемії нерідко трапляються в Середземномор'ї. З такими дефектами щорічно народжується близько 350 000 дітей.

Ці захворювання зумовлені мутаціями генів, що детермінують структуру молекули гемоглобіну. Як відомо, основним компонентом еритроциту є білок глобін, що складається з 4 поліпептидів. Глобін зв'язується із залізов-

місним гемом і утворює гемоглобін. У більшості хребетних є білкові ланцюги двох типів  $\alpha$  (141 амінокислота) та  $\beta$  (149 амінокислот). У людини та вищих приматів є гемоглобін двох типів:  $A_1$ , що складається із двох  $\alpha$ - і двох  $\beta$ -ланцюгів, і гемоглобін  $A_2$ , що складається із двох  $\alpha$ - і двох  $\sigma$ -ланцюгів. Є також третій тип – гемоглобін плода, що складається із двох  $\alpha$ - і двох  $\gamma$ -субодиниць. У міру розвитку організму  $\gamma$ -субодиниця замінюється на  $\sigma$  і  $\beta$  так, що в дорослої людини 97 % всього гемоглобіну становить  $\alpha_2\beta_2$ , 2 %  $\alpha_2\sigma_2$  та 1 % ембріональний  $\alpha_2\gamma_2$ . Гени  $\alpha$ -ланцюгів мітяться в 16-й хромосомі, а  $\beta$ ,  $\gamma$  та  $\sigma$  – в 11-й. Припускають, що ген  $\beta$ -ланцюга виник приблизно 500 млн років тому внаслідок дуплікації гена міоглобіну та його подальших мутацій.

Примітивна молекула гемоглобіну складалася з чотирьох  $\beta$ -ланцюгів. 380 млн років тому цей ген  $\beta$ -ланцюга теж дуплікувався, мутував, давши початок гену  $\alpha$ -ланцюга. Утворився більш ефективний гемоглобін типу А, який легше віддає кисень. Наступний крок стався 150 млн років тому, коли ген  $\beta$ -ланцюга ще раз дуплікувався і дав початок гену, що кодує  $\gamma$ -ланцюг, а 35 млн років тому у предків вищих приматів людини нова дуплікація утворила ген  $\sigma$ -ланцюга.

Заміщення будь-якої амінокислоти в ланцюгах, що утворюють білкову молекулу глобіну ( $\alpha$ - та  $\beta$ -ланцюга), змінює первинну структуру білка, а отже, і його просторову конфігурацію, пов'язану з функціонуванням гемоглобіну. У різних популяціях людей виявлено понад 300 різних мутацій у гемоглобінових генах, найбільш вивчено більше ніж 20 варіантів заміщень амінокислот в  $\alpha$ -ланцюзі і близько 30 – у  $\beta$ -ланцюзі, що супроводжуються несприятливими фенотиповими ефектами різного ступеня.

Приклади гемоглобінопатій: серпоподібноклітинна анемія, таласемія; клінічну форму хвороби можна спосте-

рігати в рецесивних гомозигот (неповне домінування). Водночас спостерігають розпад аномальних еритроцитів та анемію, хронічну гіпоксію (особливо різко виражену в разі падіння атмосферного тиску в літаку), напади лихоманки, біль у животі, що може закінчитися смертю. У гетерозигот симптоми гемоглобінопатії проявляються в умовах зниженого атмосферного тиску або парціального тиску кисню (на підводному човні). Гетерозиготні носії мутантних генів відрізняються більшою стійкістю до малярії, тому поширення гемоглобінопатій пов'язано з географією малярії, особливо тропічної, що викликається *Plasmodium falciparum*. Малярійний плазмодій не здатний засвоювати аномальний гемоглобін.

**Серпоподібноклітинна анемія (СКА)** – недокрив'я, за якого змінено форму еритроцитів. У 1957 р. Інгрем довів, що СКА обумовлена зміною амінокислотного складу гемоглобіну; з розвитком генної інженерії вдалося довести, що хвороба спричинена рецесивною точковою мутацією в гені, що кодує  $\beta$ -ланцюг гемоглобіну, який призводить до заміни в 6-му положенні глутамінової кислоти на валін. Ген локалізований в 11-й хромосомі (рис. 2.26).

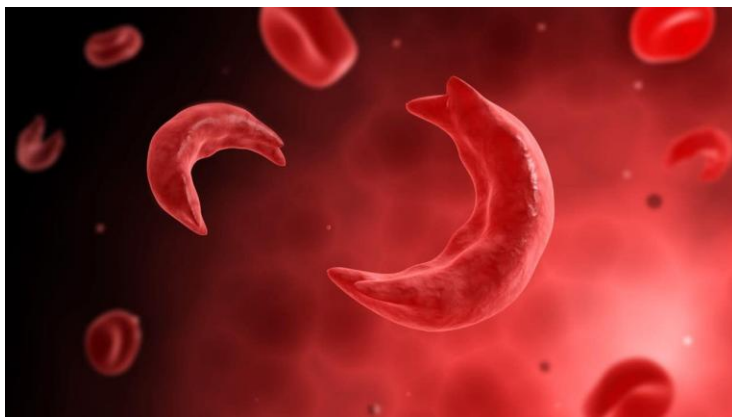


Рисунок 2.26 – «Серпоподібні» еритроцити

Аномальний гемоглобін HbS гірше зв'язує кисень. У гетерозигот міститься 60 % нормального та 40 % аномального гемоглобіну, тобто на молекулярному рівні спостерігають неповне домінування нормального алеля.

Молекулярний механізм зміни форми еритроцитів. Заміна в білковому ланцюзі негативно зарядженого залишку глутамінової кислоти на валіновий призводить до виникнення «липкого» гідрофобного контакту на поверхні молекули, і за умови нестачі кисню в крові – молекули гемоглобіну S, на відміну від гемоглобіну A, злипаються (кристалізуються), утворюють нерозчинні трубчасті нитки, що призводить до деформації еритроцитів, які набувають серпоподібної форми.

*Клінічні прояви.* У гомозиготному стані ген серпоподібноклітинної анемії і фенотипно проявляє себе гострим недокрів'ям – вміст гемоглобіну різко знижено (удвічі від норми), різко зменшено кількість еритроцитів. Поряд із незвичайно великою кількістю незрілих еритроцитів часто трапляються подовжені, тонкі серпоподібні клітини, кількість яких сильно зростає за умови нестачі кисню в крові. Серпоподібні клітини дуже тендітні, легко розриваються, чим і можна пояснити анемію. Кровоносні капіляри, особливо там, де вони дуже вузькі, блокуються подовженими еритроцитами (виникають тромбози), що і є головною причиною ранньої смерті до статевої зрілості. У хворих спостерігають напади різкої слабкості, нудоти та задишки, тахікардію і шуми в серці.

Гетерозиготи у звичайних умовах здорові, серпоподібні еритроцити становлять лише близько 1 %, а під впливом фізичного навантаження, за умови зниженого вмісту кисню в повітрі (парціального тиску), у них проявляються вказані вище симптоми.

Ген часто трапляється в Греції, Центральній Африці, Індії. У США серед негрівського населення – 3 % гетерозигот, а в деяких районах Африки – до 40 %, що спричинене

но поширенням тропічної малярії, яка викликає високу дитячу смертність. У серпоподібних еритроцитах умови для розмноження малярійного плазмодія несприятливі, тому гетерозиготи значно менше схильні до малярії, мають переваги.

*Діагностика.* Серпоподібні еритроцити та фрагменти зруйнованих еритроцитів можна виявити під час обстеження зразка крові під мікроскопом. Також виконують ще один аналіз крові, який називають електрофорез гемоглобіну. Під час проведення електрофорезу електричний струм використовують для розділення різних типів гемоглобіну, що дозволяє виявити аномальний гемоглобін.

*Лікувальні заходи.* Лікування спрямоване: на запобігання кризам; контроль анемії; полегшення симптомів.

**Таласемії** – загальна назва захворювань, пов'язаних із розладом синтезу дорослого гемоглобіну. Є мікроцитарною анемією, викликаною відсутністю  $\alpha$ - або  $\beta$ -глобіну в еритроцитах; синонім – анемія Кулі (рис. 2.27). Назва утворена від грецького слова *talassa* – море, бо вперше ця хвороба була виявлена в жителів Середземномор'я (Італія, Греція, Кіпр), де анемії широко розповсюджені. Трапляються в Закавказзі, Таджикистані. Це аутосомно-рецесивні гемоглобінопатії з неповним домінуванням, що виявляється на молекулярному рівні.

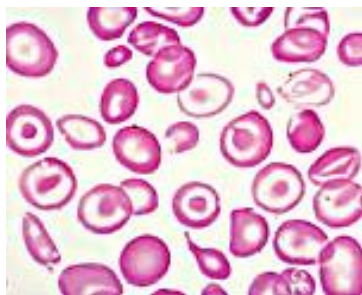


Рисунок 2.27 – Мазок крові



Молекулярно-біологічна природа хвороби полягає в такому. Таласемія може виникнути внаслідок будь-якої мутації, що порушує синтез або  $\alpha$ -, або  $\beta$ -глобіну. Цей синтез може бути зниженим ( $\alpha$ - і  $\beta$ -форми) або зовсім відсутнім ( $\alpha^0$ - і  $\beta^0$ -форми). Причини таласемії різноманітні.

Багато  $\alpha$ -форм таласемії виникає внаслідок делецій генів глобінів, що призводять до повної або часткової відсутності генів. Імовірна причина цього – помилковий нерівний кросинговер. Річ у тім, що 16-та хромосома містить у нормі два поруч розташованих однакових гена  $\alpha$ -глобіну ( $\alpha_1$  і  $\alpha_2$ ), тобто дві неалельні копії. Отже, генотип здорової людини –  $\alpha_1\alpha_1\alpha_2\alpha_2$ . Унаслідок кросинговера за умови неправильного парування хромосом утворюються гамети, що містять три або один  $\alpha$ -ген. Виявлено також делеції обох  $\alpha$ -генів, однією з причин яких може бути нерівний кросинговер, що відбувається аналогічно під час парування інших гомологічних ділянок.

У людини із двома або трьома  $\alpha$ -генами (замість 4) склад крові майже не відрізняється від норми, а ось за наявності тільки одного  $\alpha$ -гена внаслідок надлишку  $\beta$ -ланцюгів утворюється незвичайний тетрамер  $\beta_4$ , що зумовлює розвиток хвороби, яка називається гемоглобінопатія Н. Повна відсутність  $\alpha$ -генів призводить до виникнення водянки плода, який гине до або під час пологів.

У людей із 5 генами  $\alpha$ -глобіну синтез гемоглобіну не змінений. Причиною  $\beta^0$ -форм таласемій також, можливо, є нерівний кросинговер, бо поряд із  $\beta$ -геном міститься дуже на нього схожий  $\sigma$ -ген (схожість становить 93 %). Іноді трапляється  $\beta^0$ -таласемія, викликана точковою мутацією в 17-му триплеті, що призводить до утворення стоп-кодону та припинення синтезу білка.

Деякі форми таласемії викликані порушенням сплайсингу м-РНК: одна з  $\alpha^0$ -таласемій обумовлена невеликою делецією лівої межі першого інтрону, унаслідок чого

РНК втратила стабільність; одна з  $\beta^0$ -таласемій обумовлена точковою мутацією на лівій межі одного з інтронів (GT  $\rightarrow$  AT), через що сплайсинг у цьому місці не відбувається, інтрон входить до складу зрілої м-РНК, і синтез білка триває за послідовністю інтрону до першого стоп-кодону, де й обривається. Одна з  $\beta^+$ -таласемій обумовлена мутацією G  $\rightarrow$  A, унаслідок якої утворилася ділянка, дуже схожа на праву частину інтрону, і 90 % незрілих мРНК піддаються неправильному сплайсингу на цьому шляху, а 10 % нормальних мРНК забезпечують невеликий синтез нормального  $\beta$ -глобіну.

Трапляється також одночасна відсутність  $\sigma$ - і  $\beta$ -ланцюгів, тоді за  $\sigma\beta$ -таласемії спостерігають симптоми анемії. Але іноді цей ефект компенсується синтезом  $\gamma$ -глобіну, що можна пояснити іншим дефектом у структурі ДНК; таке захворювання називається спадковою персистенцією фетального гемоглобіну.

*Клінічні прояви.* У гетерозигот у звичайних умовах анемія виражена слабо, незначно збільшена селезінка (таласемія протікає субклінічно). У гомозиготів, крім порушення морфології еритроцитів, спостерігають тяжку анемію, жовтяницю (виражену різною мірою), збільшену селезінку, відбуваються і зміни в скелеті: хворі мають характерний баштовий череп, кістки їхні деформовані і мають вигляд «голок їжака»; зазвичай (у 90–95 % випадків) вони не доживають до 10-річного віку (напівлетальний ген). Симптоми та ознаки обумовлені анемією, гемолізом, спленомегалією, гіперплазією кісткового мозку, за багаторазових гемотрансфузій можна спостерігати навантаження залізом.

*Діагностика* заснована на генетичному дослідженні та кількісному аналізі структури гемоглобіну.

*Лікувальні заходи.* Лікування тяжких форм може містити гемотрансфузії, спленектомію, терапію хелаторами і трансплантацію стовбурових клітин.

## 2.9. Мультифакторіальні хвороби

**Мультифакторіальні хвороби** – хвороби із спадковою схильністю, багатфакторні захворювання з полігенним типом успадкування, що виникають унаслідок поєднання дії: генетичної схильності та різноманітних патогенетичних чинників зовнішнього середовища (інфекційних, екологічних, аліментарних та ін.) (рис. 2.28).

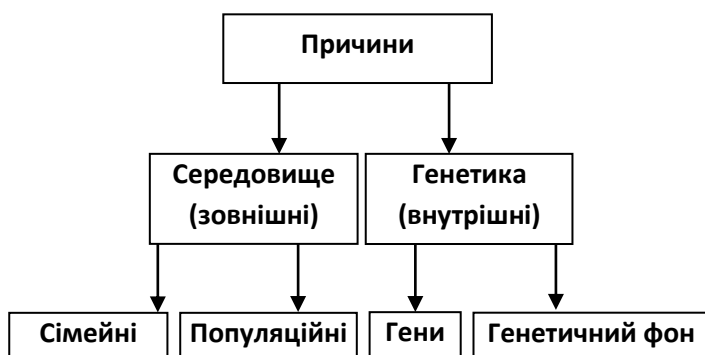


Рисунок 2.28 – Причини мультифакторіальних хвороб

Мультифакторіальні захворювання є найчисленнішою і різноманітною групою хвороб, що становить понад 90 % всієї соматопатології людини і характеризується найбільш високими темпами зростання захворюваності, смертності та інвалідизації працездатного населення в сучасних популяціях.

Особливо важливими є мультифакторіальні захворювання зі спадковою схильністю. Вони наслідуються не за законами Менделя як за моногенними ознаками, і особливості їхнього успадкування виявляються лише внаслідок багаторічних спостережень. Спадкова обтяженість залежить від ступеня вираження захворюваності і спорідненості з хворим і кількістю хворих у родині. Тому особливу увагу сімейний лікар повинен приділяти сім'ям, де трап-

ляються такі хвороби, як цукровий діабет, епілепсія, гіпертонія, шизофренія, виразкова хвороба.

«Пусковим» механізмом у розвитку вроджених вад мультифакторного походження можуть бути незбалансоване харчування вагітної, насамперед дефіцит незамінних амінокислот, особливо фолієвої, вітамінів і мінералів (йоду, цинку, селену), а також кисневе голодування зародка внаслідок захворювань плода або вагітної, пошкодження плаценти, активного або пасивного куріння в період вагітності.

Мультифакторіальні захворювання залежать:

1) від поліморфізмів генів і їхньої сукупності (генотип);

2) механізмів взаємодії між алельними та неалельними генами матері та батька, між окремими генами та генотипом загалом;

3) модифікувального впливу чинників зовнішнього середовища на дію генів у разі їхньої пластичності (і непластичності) – здатності змінювати (не змінювати) свою дію у відповідь на дію чинників середовища.

Генетична гетерогенність обумовлена:

– взаємодією алельних батьківських і материнських генів (розташованих в ідентичних локусах гомологічних хромосом);

– множинним алелізмом (поліморфні генні локуси, у яких розташовані змінені з різним ступенем алелі);

– множинними мутаціями одного й того ж самого гена (генокопіювання).

Причини поліморфізму генів:

– полілокусність або генокопіювання ознаки або фенотипу; різні мутації в генах, розташованих у різних локусах як на одному, так і на різних хромосомах, обумовлюють один і той самий фенотип.

– порушення диференційованої генної експресії – послідовного передання генетичної інформації від молекули ДНК за допомогою різних типів РНК до поліпептидів;

порушення експресії генів може виникнути внаслідок мутації в будь-якій ланці цього ланцюга;

– геномний імпринтинг (геномна пам'ять), формування ознаки та фенотипу залежить від того, чий спадковий матеріал (материнський чи батьківський) передано індивіду.

Характеристика мультифакторіальних хвороб:

1. Здебільшого трапляється в популяціях.
2. Прояви хвороби можуть бути приховані та дуже різко виражені.
3. Клінічні прояви більш посилюються в наступних поколіннях.
4. Статевовікові особливості мають значні розходження в популяціях.
5. Не підлягає закономірностям успадковування за менделівськими законами.
6. У монозиготних близнюків нижчий рівень прояву хвороби, ніж у дизиготних.
7. Ступінь ризику прояву ознаки в поколінні залежить від частоти хвороби в популяції.
8. Коефіцієнт успадкованості мультифакторіальних хвороб становить більше ніж 50–60 %.

Розглянемо деякі приклади цих хвороб.

**Інсулінозалежний цукровий діабет 1-го типу (ІЗЦД)** – хронічна гіперглікемія внаслідок інсулінової недостатності. Це мультифакторіальне захворювання зі спадковою схильністю, що розвивається внаслідок ендегенних (генетичних) та екзогенних чинників. Часто успадковується як аутосомно-рецесивна ознака з пенетрантністю 65 % (ювенільна форма); діабет літніх має полігенну природу, поєднується з ожирінням та гіпертонією. Відома локалізація деяких генів у 6-й і 11-й хромосомах.

За цукрового діабету 1-го типу інсулін не виробляється внаслідок аутоімунного руйнування бета-клітин підшлункової залози. Аутоімунна деструкція бета-клітин підш-

лункової залози (індукована, ймовірно, чинниками довкілля в генетично схильних осіб) призводить до випадання секреції інсуліну. Протягом багатьох місяців або років ця деструкція клінічно не виявляється, доки кількість бета-клітин не зменшиться до такого ступеня, за якого концентрація інсуліну стає недостатньою для контролю глікемії.

Цукровий діабет першого типу зазвичай проявляється в дитячому та підлітковому віці і донедавна був переважною формою цукрового діабету, що діагностують в осіб молодше ніж 30 років. Однак ця форма діабету трапляється і в осіб зрілого віку (латентний аутоімунний діабет дорослих, який спочатку приймають за цукровий діабет другого типу). Деякі випадки діабету 1-го типу не є аутоімунними за своєю природою, та є ідіопатичними. Діабет 1-го типу трапляється менше ніж у 10 % всіх випадків цукрового діабету.

У патогенезі цукрового діабету 1-го типу відіграє роль дієта. Так, ризик діабету 1-го типу зростає за умови вигодовування дітей молочними продуктами (особливо коров'ячим молоком та білком коров'ячого молока – бета-казеїном); за високого рівня нітратів у питній воді та нестачі вітаміну D у їжі. Контакт із глютенем або зерновими продуктами стимулює утворення аутоантитіл до острівцевих клітин. Механізми цих асоціацій залишаються незрозумілими.

*Клінічні прояви.* Первинні симптоми пов'язані з гіперглікемією та містять полідипсію, поліфагію, поліурію та звуження поля зору. До ускладнень належать ангіопатії, периферична нейропатія, нефропатія та схильність до інфекційних захворювань (рис. 2.29).



Рисунок 2.29 – Виразки та плями на шкірі

Також з'являється потяг до солодкого, нудота, постійна хронічна втома, зниження маси тіла (за цукрового діабету 1-го типу), судоми литкових м'язів, сухість і свербіж шкіри та статевих органів; виразки на нижніх кінцівках і плями на шкірі, грибкові інфекції (зокрема постійні вагінальні інфекції жінок), оніміння, жар у кистях і стопах, набряклість, повільне загоєння ран, нечіткість зору.

*Діагностика.* Підвищений рівень глюкози у плазмі крові під час повторних вимірювань натщесерце.

*Лікувальні заходи* містять дієту, фізичні навантаження, боротьбу з надмірною вагою, застосування засобів, які знижують рівень глюкози в крові, що містять інсулін, пероральні цукрознижувальні препарати тощо. За належного контролю глікемії можна запобігти негативним наслідкам та ускладненням хвороби. Частою причиною смертності є різноманітні ураження серцево-судинної системи, зокрема серця.

**Інсулінонезалежний цукровий діабет 2-го типу (ІНЦД)** – мультифакторіальна хвороба, за якої секреція інсуліну недостатня, оскільки в пацієнтів до інсуліну виро-

билася резистентність. Резистентність до інсуліну в тканині печінки призводить до втрати здатності пригнічувати вироблення глюкози в печінці, а резистентність до інсуліну в периферичних тканинах погіршує засвоєння глюкози. Поєднання цих чинників призводить до розвитку гіперглікемії натще і після їжі. Часто рівні інсуліну дуже високі, особливо на початку захворювання. На більш пізніх стадіях хвороби може знижуватися вироблення інсуліну, що ще більше посилює гіперглікемію.

Хвороба зазвичай розвивається в дорослому віці, причому з віком поширеність зростає; порушення толерантності до глюкози виявлено в третини дорослих, старших ніж 65 років. У людей похилого віку рівень глюкози в плазмі після їжі підвищується сильніше, ніж у молодших дорослих, особливо після прийому їжі з високим вмістом вуглеводів. Також рівні глюкози довше знижуються до норми, зокрема через накопичення вісцерального та абдомінального жиру та зниження м'язової маси. Діабет 2-го типу здебільшого трапляється в дітей, оскільки дитяче ожиріння набуло характеру епідемії. Більше ніж 90 % дорослих, які страждають на діабет, мають захворювання 2-го типу.

Важливою умовою розвитку інсулінорезистентності за цукрового діабету 2-го типу є ожиріння та набір ваги. В основі ожиріння можуть бути генетичні чинники, але важливу роль відіграють дієта, інтенсивність фізичних навантажень і загальний спосіб життя. Організм не може придушити ліполіз у жировій тканині, тому з неї вивільняються вільні жирні кислоти, а підвищення їхнього рівня в плазмі може порушувати стимульований інсуліном транспорт глюкози та активність глікогенсинтази у м'язах. Жирова тканина також функціонує як ендокринний орган, виділяючи безліч чинників (адипоцитокінів), які сприятливо (адипонектин) та несприятливо (чинник некрозу пухли-



ни-альфа, інтерлейкін-6, лептин, резистин) впливають на метаболізм глюкози.

*Діагностика та лікувальні заходи* подібні з попередніми.

**Артеріальна гіпертензія, або гіпертонічна хвороба** – це стійке підвищення систолічного артеріального тиску у спокої більше ніж 130 мм рт. ст. та/або діастолічного артеріального тиску – більше ніж 80 мм рт. ст. Підвищений артеріальний тиск збільшує ризик захворюваності та смертності.

За етіологією гіпертонічна хвороба поділяється:

– на первинну, або есенціальну гіпертензію, коли підвищення артеріального тиску виникає без відомої причини, вона є найпоширенішою;

– вторинну гіпертензію – із встановленою причиною, зазвичай обумовлену первинним альдостеронізмом; апное сну, хронічна хвороба нирок, ожиріння або стеноз ниркової артерії є іншими причинами вторинної гіпертензії.

Артеріальний тиск збільшується з віком. Приблизно дві третини людей старше ніж 65 років страждають на артеріальну гіпертензію, а люди з нормальним артеріальним тиском у віці 55 років мають 90 % ризик розвитку артеріальної гіпертензії. Оскільки підвищення артеріального тиску з віком стає настільки поширеним явищем, воно може здатися невинним, але це призводить до тяжкої форми захворюваності та смертності.

Низка чинників сприяє прояву та розвитку гіпертонічної хвороби – це, насамперед, спадковість; надмірна вага, зловживання сіллю; постійна нервова перенапруга, емоційні стреси; недосипання вночі, часті шум і вібрації тощо; зловживання алкоголем і куріння; високий рівень холестерину, такі супутні захворювання, як цукровий діабет, захворювання щитоподібної залози та нирок; малорухливий спосіб життя та ін.

*Клінічні прояви.* Спочатку погіршується кровопостачання органів. Потім уражаються судини головного мозку, сітківки, нирок, відбувається потовщення серцевого м'яза (рис. 2.30). Якщо відсутнє лікування, то як наслідок розвиваються так звані судинні катастрофи: гострий інфаркт міокарда; інсульт; крововилив у сітківку ока тощо.

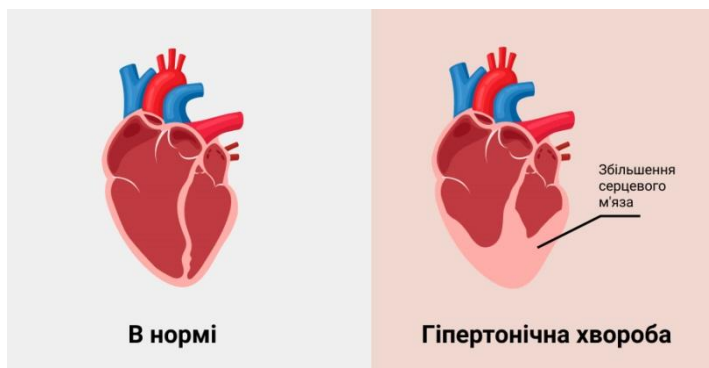


Рисунок 2.30 – Збільшення серцевого м'яза

*Діагностика* – це контроль артеріального тиску. Діагноз ставиться на підставі результатів сфігмоманометрії. Діагностика дозволяє визначити причину, оцінити ушкодження органів і, навіть, виявити інші серцево-судинні чинники ризику.

*Лікувальні заходи.* Лікування містить у собі зміну способу життя і прийом препаратів, зокрема діуретиків, інгібіторів ангіотензин-перетворювального ферменту АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II і блокаторів кальцієвих каналів.

**Атеросклероз** характеризується утворенням неоднорідних бляшок або атером в інтимі середніх і великих артерій. У бляшках містяться ліпіди, запальні клітини, гладком'язові клітини і сполучна тканина. Серед чинників ризику варто виділити дисліпідемію, цукровий діабет, спа-

дковість, малорухливий спосіб життя, куріння, ожиріння та гіпертензію.

*Клінічні прояви.* Симптоми з'являються із збільшенням розмірів або в разі розриву бляшки, коли зменшується або припиняється кровообіг; картина захворювання залежить від ураженої артерії (рис. 2.31).



Рисунок 2.31 – Атеросклеротичні бляшки

*Діагностика* проводиться клінічно та підтверджується ангіографією, УЗД тощо.

*Лікувальні заходи* – це унеможливлення чинників ризику, модифікація способу життя та дієта, фізична активність і призначення антиатерогенних засобів.

**Шизофренія** – група психічних захворювань, що характеризуються зміною особистості (зниженням активності, емоцій, замкнутістю, порушенням мислення), дезорганізованістю мови та поведінки, афективної тупості (звуження діапазону емоцій), когнітивного дефіциту (порушення логічного мислення), різними симптомами (маячня, галюцинації, афективні розлади), зниження працездатності та соціальної активності. Причина невідома, але велике значення мають генетичний та екологічний чинники.

Це мультифакторіальне захворювання зі спадковою схильністю, тому якщо в родоводі немає випадків шизофренії, то у здорових батьків ризик народження хворої дитини – 1 %, якщо один із батьків хворий, то 19 % (для

першої дитини), якщо хворі обидва – 59 %, а за наявності інших хворих родичів ризик збільшується. Приблизно локалізовано 3 аутосомно-рецесивні гени. Можливо, одна з форм визначається домінантним геном із пенетрантністю в гомозигот 100 %, гетерозигот – 20 %. Експресивність різна.

Шизофренія є хронічним захворюванням, яке може прогресувати в кілька етапів, хоча їхня тривалість і характер можуть значно відрізнятися в різних хворих. Пацієнти з шизофренією зазвичай звертаються за медичною допомогою після прояву психотичних симптомів приблизно протягом 8–15 місяців.

Шизофренія, хоч це і дивно, є незначним чинником ризику буйної поведінки. Погрозлива поведінка та спалахи агресії трапляються частіше, ніж справді небезпечна поведінка. Особи з шизофренією загалом менш агресивні, ніж особи, які не страждають на це захворювання.

На рисунку 2.32 зображений американський математик Джон Неш, який хворів на параноїдальну шизофренію. Він відмовився від медикаментозного лікування, продовжував свої дослідження і в 1994 р. був нагороджений Нобелівською премією.



Рисунок 2.32 – Джон Неш

*Клінічні прояви.* Шизофренія характеризується розвитком: психозу (втрата контакту з реальністю), галюцина-

цій (хвибні відчуття), маячних станів (хвибні переконання), дезорганізованої мови та поведінки, афективної тупості (звуження діапазону емоцій), когнітивного дефіциту (порушення логічного мислення) працездатності та соціальної активності. Причина невідома, але велике значення мають генетичний та екологічний чинники. Симптоми переважно розвиваються в підлітковому та юнацькому віці.

*Діагностика.* Один або кілька епізодів із вираженою симптоматикою повинні тривати більше ніж 6 місяців, перш ніж буде поставлено діагноз.

*Лікувальні заходи.* Лікування – медикаментозна терапія, когнітивна терапія та психосоціальна реабілітація. Раннє визначення та лікування позитивно позначаються на тривалій життєдіяльності.

**Еліптоцитоз** – аутосомно-домінантне захворювання, за якого значна частина еритроцитів (80–90 %) набуває овальної форми (рис. 2.33). У гомозигот розвивається тяжка анемія, у гетерозигот патологічних проявів може не бути (легка форма анемії в перші місяці життя).

*Клінічні прояви.* Симптоматика, зазвичай, виражена помірно та містить у собі анемію різного ступеня, жовтяницю, спленомегалію. Може бути гепатомегалія. Також звичайним є холелітіаз (пігментне каміння), що супроводжується характерною симптоматикою. Зазвичай ці симптоми наявні в одного або більше членів родини, однак у деяких поколіннях хворих може не бути внаслідок варіабельності пенетрантності цього гена.

*Діагностика* ґрунтується на виявленні зниженої осмотичної резистентності еритроцитів у поєднанні з негативним результатом прямого антиглобулінового тесту.

*Лікувальні заходи.* У поодиноких випадках пацієнтам, молодшим ніж 45 років, потрібне виконання спленектомії.

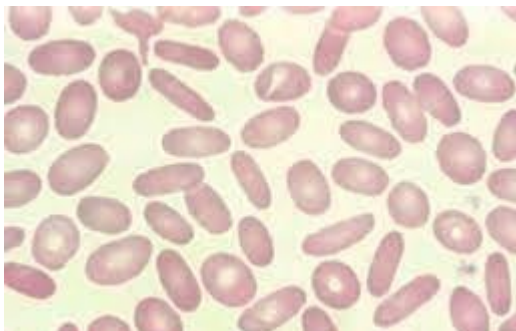


Рисунок 2.33 – Еліптоцитоз

**Епілепсія** (також позначається як пароксизмальний епілептичний розлад) – це хронічне захворювання головного мозку, що характеризується повторними ( $\geq 2$ ) непровокованими судомними нападами (тобто не пов'язаними з тимчасовими стресовими чинниками), що виникають окремо один від одного з інтервалом більше ніж 24 годин. Одна поодинокі судоми не є епілептичним нападом. Епілепсія часто є ідіопатичною, але деякі захворювання головного мозку (наприклад, мальформації, інсульты та пухлини) можуть спричинити симптоматичну епілепсію.

Пенетрантність доміантної форми – 67 %, варіює в різних родинах. В аутосомах виявлено три рецесивні гени.

*Клінічні прояви.* Характеризується повторними нападами; генералізовані напади супроводжуються втратою свідомості, тахікардією, судомми (рис. 2.34).

У людей з епілепсією нерідко виникають інші проблеми фізичного характеру (такі як переломи та забої, пов'язані з нападами), а також психологічні порушення, зокрема тривожні розлади та депресія. Крім того, ризик передчасної смерті серед хворих на епілепсію втричі перевищує аналогічний показник серед загальної маси населення, причому найвищі показники спостерігають у країнах із низьким і середнім рівнем доходу, а також у сільських районах.



Рисунок 2.34 – Епілептичний напад

*Діагностика* епілепсії в дорослих містить у собі використання низки досліджень: опитування пацієнта лікарем; неврологічний огляд; енцефалограма; МРТ головного мозку; ПЕТ КТ; генетичні випробування.

*Лікувальні заходи.* Напади епілепсії можна попередити. До 70 % людей, які страждають на епілепсію, можуть жити без нападів хвороби за умови належного лікування протисудомними препаратами. Якщо в пацієнта з епілепсією протягом двох років відсутні напади захворювання, то з урахуванням значних клінічних, соціальних та індивідуальних чинників можна розглянути можливість припинення прийому протисудомних препаратів.

**Виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки** – мультифакторіальне захворювання зі спадковою схильністю, трапляється у 2–3 % дорослого населення, вражає переважно осіб чоловічої статі (у 4–6 разів частіше, ніж жінок), особливо якщо хворий – найближчий родич жіночої статі (мати, сестра). Одна з форм – аутосомнодомінантна. Часто є одним із клінічних проявів інших спадкових синдромів.

*Клінічні прояви.* Біль і дискомфорт в епігастрії, після вживання їжі, також уночі та вранці. Можуть виникати нудота та блювання.

*Діагностика.* Ендоскопія, серологічні тести.

*Лікувальні заходи.* Дієта. Медикаментозна терапія.

### **Питання для самоконтролю**

1. Класифікація генних хвороб.
2. Діагностика генних хвороб.
3. Характеристика хвороб із порушенням амінокислотного обміну.
4. Хвороби, пов'язані з обміном фенілаланіну.
5. Алкаптонурія, альбінізм, фенілкетонурія, гомоцистинурія, гістидинемія, хвороба «кленового сиропу», цистинурія, хвороба Хартнупа: причини, клінічні прояви, діагностика, лікування.
6. Чи можливий нормальний розвиток людини, хворої на фенілкетонурію (без розумової відсталості)?
7. За якого захворювання можна спостерігати потемніння сечі майже до чорного кольору?
8. За якого захворювання запах сечі нагадує кленовий сироп?
9. Характеристика хвороб із порушенням вуглеводного обміну.
10. Галактоземія, глікогенози, фруктоземія, синдром мальабсорбції вуглеводів: причини, клінічні прояви, діагностика, лікування.
11. Характеристика хвороб із порушенням ліпідного обміну.
12. Хвороба Німанна – Піка, хвороба Тея – Сакса: причини, клінічні прояви, діагностика, лікування.
13. За якого захворювання методом офтальмоскопії виявляють червону пляму на сітківці навпроти зіниці?



14. Характеристика хвороб із порушенням обміну нуклеїнових кислот.

15. Хвороба Леша – Найхана, подагра, хвороба Хантінгтона: причини, клінічні прояви, діагностика, лікування.

16. Характеристика хвороб із порушенням мінерального обміну.

17. Хвороба Вільсона – Коновалова, гемохроматоз: причини, клінічні прояви, діагностика, лікування.

18. За якого захворювання виявляють золоті або зеленувато-золоті кільця Кайзера – Флейшера?

19. За якого захворювання виявляють бронзовий відтінок шкіри?

20. Характеристика хвороб із порушенням обміну сполучної тканини.

21. Мукополісахаридози, арахнодактилія: причини, клінічні прояви, діагностика, лікування.

22. Характеристика ензимопатій.

23. Муковісцидоз, целиакія, хвороба Жильбера: причини, клінічні прояви, діагностика, лікування.

24. Характеристика гемоглобінопатій.

25. Серпоподібноклітинна анемія, таласемії: причини, клінічні прояви, діагностика, лікування.

26. Мультифакторіальні хвороби.

27. Загальні риси мультифакторіальних хвороб.

28. Інсулінозалежний цукровий діабет 1-го типу, інсулінонезалежний цукровий діабет 2-го типу, артеріальна гіпертензія, атеросклероз, шизофренія, еліптоцитоз, епілепсія, виразкова хвороба шлунка: причини, клінічні прояви, діагностика, лікування.

29. Генетична гетерогенність мультифакторіальних хвороб.

## Контрольні завдання

1. Алкаптонурія – це захворювання, пов'язане зі спадково обумовленими порушеннями обміну:

- а) моносахаридів;
- б) нуклеїнових кислот;
- в) дисахаридів;
- г) фосфоліпідів;
- д) холестерину;
- е) білків плазми крові;
- ж) амінокислот.

2. Альбінізм – це захворювання, пов'язане із спадково обумовленими порушеннями обміну:

- а) гістидину;
- б) триптофану;
- в) фенілаланіну;
- г) тирозину;
- д) фенолу;
- е) аргініну;
- ж) аланіну.

3. Які із зазначених спадкових захворювань пов'язані з порушеннями обміну фенілаланіну:

- а) подагра;
- б) алкаптонурія;
- в) фенілкетонурія;
- г) пелагра;
- д) альбінізм;
- е) тирозиноз?

4. Фенілкетонурія – це захворювання, пов'язане зі спадково обумовленими порушеннями обміну:

- а) тирозину;
- б) аланіну;

- в) гістидину;
- г) фенілаланіну;
- д) аргініну;
- е) фенолу;
- ж) триптофану.

5. Альбінізм – це захворювання, пов'язане із спадково обумовленими порушеннями обміну:

- а) нуклеїнових кислот;
- б) дисахаридів;
- в) білків плазми крові;
- г) фосфоліпідів;
- д) моносахаридів;
- е) холестерину;
- ж) амінокислот.

6. Алкаптонурія – це захворювання, пов'язане зі спадково обумовленими порушеннями обміну:

- а) тирозину;
- б) аргініну;
- в) аланіну;
- г) фенолу;
- д) фенілаланіну;
- е) триптофану;
- ж) гістидину.

7. За якого спадкового захворювання сеча в разі перебування на повітрі стає чорною:

- а) тирозиноз;
- б) подагра;
- в) альбінізм;
- г) алкаптонурія?

8. Чоловік і дружина здорові. Яка ймовірність народження дітей з алкаптонурією в цього подружжя, якщо відомо, що і чоловік, і дружина є носіями гена алкаптонурії:

- а) 25 %;
- б) 0 %;
- в) 75 %;
- г) 50 %;
- д) 100 %?

9. Тільця Барра – це:

- а) статевий хроматин;
- б) конденсовані аутосоми;
- в) глибки ядерної субстанції;
- г) ядерця;
- д) ядерні вакуолі.

10. Які із зазначених хвороб успадковуються за аутосомно-домінантним типом:

- а) юнацька глаукома;
- б) короткопалість;
- в) нейрофіброматоз;
- г) уроджена глухонімота;
- д) далекозорість;
- е) рахіт;
- ж) ахондроплазія?

11. Які із зазначених хвороб успадковуються за типом, зчепленим зі статтю:

- а) астигматизм;
- б) атрофія зорових нервів;
- в) альбінізм;
- г) дальтонізм;
- д) багатопалість?

12. Чинники, які сприяють прояву та розвитку гіпертонічної хвороби:

- а) надмірна вага;
- б) емоційні стреси;
- в) травми;
- г) цукровий діабет;
- д) крововиливи;
- е) захворювання щитоподібної залози та нирок;
- ж) малорухливий спосіб життя.

13. Мультифакторіальні захворювання залежать:

- а) від поліморфізмів генів і їхньої сукупності;
- б) тільки від дії певного гена;
- б) механізмів взаємодії між алельними та неалельними генами;
- в) модифікаційного впливу чинників зовнішньої середовища;
- г) не залежать від дії зовнішнього середовища.

14. Низки вроджених гемолітичних анемій, що характеризуються зміною амінокислотної послідовності гемоглобіну або пригнічення утворення ланцюгів глобіну, називаються:

- а) ензимопатії;
- б) гемоглобінопатії;
- в) гаргоїлізми;
- г) глікогенози.

15. Золоті кільця Кайзера – Флейшера наявні за хвороби:

- а) Вільсона – Коновалова;
- б) Тея – Сакса;
- в) Леша – Найхана;
- г) Німанна – Піка;
- д) Жильбера.

16. Аутосомно-рецесивний тип успадковування мають:

- а) полідактилія;
- б) альбінізм;
- в) ахондроплазія;
- г) фенілкетонурія;
- д) гістидинемія;
- е) темний колір шкіри.

17. Нездатність засвоєння окремих видів вуглеводів унаслідок дефіциту одного чи більше кишкових ферментів;

- а) фруктоземія;
- б) синдром мальабсорбції вуглеводів;
- в) галактоземія;
- г) ферментопатія;
- д) глікогенози.

18. Хвороба з порушенням обміну міді:

- а) Вільсона – Коновалова;
- б) Тея – Сакса;
- в) Леша – Найхана;
- г) Німанна – Піка;
- д) Жильбера.

## РОЗДІЛ 3 ГЕНОМНІ ХВОРОБИ

### 3.1. Кількісні хромосомні хвороби

**Синдром Шерешевського – Тернера** – моносомія за X-хромосоною, каріотип 45, X0. За синдрому Тернера дівчатка народжуються з однією (або двома) частково чи повністю відсутньою X-хромосоною. Синдром описано в 1925 р., каріотип – у 1959 р. Частота серед новонароджених – 1 : 3000, або 0,03 %. Моносомія за хромосоною X трапляється серед 1 % зигот і 18,5 % спонтанних абортів; 95 % аномальних зигот гине в ембріогенезі.

Фенотип – жіночий, характерні потужна статура (маскулінізація), малий зріст, «щитоподібна» грудна клітка, коротка шия з низькою лінією росту волосся на потилиці і крилоподібними складками шкіри. Зменшене підборіддя, епікантус і широке перенісся надають особі вигляду «сфінкса». Деформовані вуха, велика кількість родимих плям на шкірі (рис. 3.1, 3.2).



Рисунок 3.1 – Синдром Шерешевського – Тернера

*Клінічні прояви.* Спостерігають недорозвинення яєчників, матки, відсутність вторинних статевих ознак, безплідність через порушення гаметогенезу.

У 50 % випадків розумова відсталість, але часто інтелект не страждає; у 40 % – порушений слух, у 20 % – аномалії серця (стеноз аорти). У немовлят є підвищений ризик розвитку дисплазії тазостегнових суглобів. У 10 % підлітків є сколіоз. Остеопороз і переломи є досить поширеними серед жінок із синдромом Тернера.



Рисунок 3.2 – Крилоподібні складки шкіри

*Діагностика.* Діагноз ставлять на підставі характерних симптомів (клінічно), підтверджують цитогенетичним дослідженням статевого хроматину. Цитогенетичне тестування за допомогою каріотипування, флуоресцентна гібридизація *in situ* (FISH) та/або хромосомний мікроматричний аналіз.



У новонароджених діагноз синдром Тернера можна поставити, ґрунтуючись на наявності лімфатичного набряку чи крилоподібної шиї. За відсутності подібних ознак діагноз деяким дітям може бути поставлений на підставі низького росту, недостатнього пубертатного розвитку та аменореї.

*Лікувальні заходи.* Лікування залежить від проявів і може містити оперативне втручання за наявності пороків серця, а також часто терапію гормоном росту за умови низького росту і замісну терапію естрагенами за пубертатних розладів. Високий ризик розвитку раку гонад зумовлює рекомендувати видалення гонад із метою профілактики.

**Синдром Дауна** – трисомія за 21-ю хромосомою. Описана в 1866 р., причини з'ясовано в 1959 р., одна з них – нерозбіжність хромосом у мейозі. Частота синдрому – 0,16 % від 1 : 700 до 1 : 600 новонароджених. Можливий також мозаїцизм, коли частина клітин хворого нормальна, а частина – з трисомією через нерозбіжність хромосом за мітозу. За транслокаційної форми додаткова хромосома або її частина приєднана до 15-ї (рідше 22-ї, 20-ї, 4-ї, 2-ї) хромосоми, у цьому разі мати (дуже рідко батько) є носієм збалансованої транслокації. У такій родині ризик народження хворої дитини сягає 30 % і не залежить від віку матері.

Серед хворих на синдром Дауна близько 4,3 % мають транслокацію частини 21-ї хромосоми, а 1 % – мозаїки.

*Клінічні прояви.* Своєрідний зовнішній вигляд хворого: маленька голівка зі скошеною потилицею, косі очні щілини та епікантус (монголоїдизм), маленький ніс із широким сплосченим переніссям, напіввідкритий рот із великим язиком, недорозвинена верхня і нижня щелепа, що виступає, деформовані вуха часто невеликого розміру (рис. 3.3). Широки і короткі пальці. Недостатній фізичний розвиток, низький ріст. На голові рідке пряме волосся, росте дуже низько

на шії; шорстка шкіра. Своєрідна хода з неповороткими рухами, недорікуватість.



Рисунок 3.3 – Синдром Дауна

У перший рік життя помирає 20–30 % хворих. Діти відстають у розвитку, пізніше починають ходити та сидіти, м'язи різко гіпотонічні. Недорозвинені статеві залози та вторинні статеві ознаки; у чоловіків відзначається безплідність, жінки іноді можуть мати дітей, 50 % яких також страждатиме на цей синдром. Дерматогліфічна особливість – у 40 % хворих глибока поперечна борозна («мавпяча складка»).

Наявна фізична і розумова недорозвинутість (олігофренія від легкої до тяжких ступенів: дебільність, імбецильність, ідіотія), але емоційна сфера збережена. Змінена дерматогліфіка, характерні м'язова гіпотонія і порушення моторики, безліч пороків внутрішніх органів (дефект міжшлуночкової перегородки; травної, сечової та статеві системи) знижена діяльність імунної системи (знижена опірність до інфекційних хвороб і внаслідок цього – тривалість життя), недостатність щитоподібної залози. Через слабку

імунну систему частіше виникають інфекційні та злоякісні захворювання.

Є прямий зв'язок між ризиком народження дітей із синдромом Дауна (трисомією) і віком матері: до 30 років частота захворювання 1 : 1000, в 37 років – 1 : 250, в 42 роки – 1 : 71, а в 45 років – 1 : 40, хворі діти здебільшого народжуються в містах. У 20 % випадків синдром Дауна (трисомія) має батьківське походження, що спричинено старінням сперми за умови нечастих статевих актів.

*Діагностика.* Діагноз не становить труднощів, ставиться на підставі характерних симптомів (клінічно), можна підтвердити цитогенетично.

*Лікувальні заходи.* Завдяки симптоматичному лікуванню (вітаміни, гормони, лікування інфекцій) хворі доживають до 30 років, 3 % – до 50.

**Синдром Едвардса** – трисомія за 18-ю хромосомою, каріотип 47, 18+. Діти із синдромом Едвардса гинуть на етапі внутрішньоутробного розвитку приблизно в 60 % випадків. Незважаючи на це, серед генетичних захворювань цей синдром у немовлят, що вижили, є досить поширеним, за частотою народження поступаючись тільки синдрому Дауна. Частота народження – 1 : 8000 (0,013 %).

Характерний фенотип – невеликий череп із потилицею, що виступає (доліхоцефалія), деформовані і низько розташовані вуха, недорозвинення нижньої щелепи, короткий і широкий 1-й палець стопи, вивих стегна (30 %), синдактилія (30 %).

*Клінічні прояви.* Хвороба супроводжується цілим комплексом різних відхилень і порушень у розвитку. Спостерігають дефекти головного мозку (зміни клітин кори великих півкуль, атрофія клітин червоного ядра і мозочка), розумова відсталість, численні аномалії серця, легенів. Порушення в розвитку опорно-рухового апарату та кісток черепа; недорозвинення ротового отвору; подовження че-

репа; зрощення пальців (буває часткове або повне) стоп і кистей; зміни у формі стоп, а також зап'ясткових суглобів; рідко можуть виникнути ущелини губи чи піднебіння; порушення в розвитку скелетної мускулатури; порушення в розвитку підшкірної клітковини (рис. 3.4).



Рисунок 3.4 – Синдром Едвардса

Середня тривалість життя – 2–3 місяці; 90 % гине в перші 6 місяців життя, відомий випадок, коли одна дитина дожила до 5 років [4]. Здебільшого виявляється в дівчаток [6].

*Діагностика* – цитогенетичне дослідження.

*Лікувальні заходи.* Лікування синдрому Едвардса потребує комплексного підходу. За дитиною, хворою на синдром Едвардса, необхідний постійний і ретельний до-

гляд. Іноді за наявності явно виражених вад необхідно проводити хірургічну корекцію.

**Синдром Патау** – трисомія за 13-ю хромосомою групи D, каріотип 47, 13+, можлива транслокація на хромосому тієї ж самої групи (14–15-ту).

*Клінічні прояви.* Спостерігають розумову відсталість, мікроцефалію (80 %), неправильно сформовані та низько розташовані вуха, недорозвинення або відсутність очних яблук (мікрофтальмія та анофтальм, 90 % випадків), незарощення губи та піднебіння, полідактилія (80 %), деформація стопи, пальців кисті, глухота, крипторхізм, множинні вади головного мозку (недорозвинені лобові частки, мозок, третій шлуночок) і внутрішніх органів (серця, нирок), часті судоми (рис. 3.5).

Усі ці вади настільки виражені, що діти помирають на 3–4 місяці життя (45 % – у 1-й місяць, ще 50 % – до 6 місяців), до 3 років доживає 5 %. Частота трисомії 13 під час народження коливається від 1 : 700 до 1 : 8000, 1 : 20 000 (0,005 %), підвищується з віком матері, обидві статі вражаються однаково.



Рисунок 3.5 – Синдром Патау

*Діагностика.* Діагноз ставлять клінічно (за симптомами) і остаточно підтверджують цитогенетично.

*Лікувальні заходи.* Лікування має підтримувальний характер.

**Синдром Клайнфельтера** – хромосомне захворювання чоловіків, обумовлене наявністю в каріотипі додаткової X-хромосоми (каріотип 47, XXУ). Частота 1 : 500, або 0,2 %. Описане в 1942 р., каріотип вивчений у 1956 р.

*Клінічні прояви.* Для хворих характерні високий ріст (руки та ноги порівняно з тулубом подовжені, первинний гіпогонадізм (недорозвиток сім'яників), безплідність, евнухоїдизм, фемінізація: плечі вужчі за таз, оволошіння та відкладення жиру на тілі за жіночим типом, гінекомастія (розвинені груди) і жіночий голос, що проявляється тільки в період статевого дозрівання. Спостерігають в'ялість, апатію, можлива деяка психічна відсталість (дебільність), часто параноїдні і депресивні психози (рис. 3.6).



Рисунок 3.6 – Синдром Клайнфельтера

Рідше трапляються полісомії, що не мають назви, 48, XXXY; 49, XXXXY, які характеризуються аномаліями скелета, розумовою відсталістю та іншими симптомами.

*Діагностика.* Діагноз синдрому Клайнфельтера ставлять на основі характерних симптомів (клінічно), можна підтвердити цитогенетичним дослідженням статевого хроматину.

*Лікувальні заходи.* Лікування тестостероном. Терапію тестостероном зазвичай починають у період статевого дозрівання, щоб забезпечити розвиток чоловічих статевих ознак, м'язової маси, скелета та кращу психосоціальну життєдіяльність. Гормональне лікування не відновлює здатності до дітонародження.

**Трисомія X** (синдром трипло-X) – анеуплоїдія, каріотип 47, XXX.

*Клінічні прояви.* Прояв хвороби різноманітний. Зовнішньо хворі жінки не відрізняються від здорових (стерті форми хвороби); характеризуються недорозвитком яєчників, нерегулярністю менструацій, безпліддям, передчасним клімаксом. Часто відзначається незначне зниження інтелекту (невелика розумова відсталість), емоції збережені, часто трапляються психопатії та шизофренічні розлади. 30 % хворих можуть народжувати, у потомстві в них більше хлопчиків, серед дітей також нерідка анеуплоїдія. Зі збільшенням числа зайвих X-хромосом клінічні прояви посилюються, різко порушується генеративна функція. Близько 1 % розумово відсталих жінок мають одну чи більше зайвих X-хромосом. Частота народження трисомії – 1 : 700 народжених дівчаток, або 0,14 %.

*Діагностика* – цитогенетичне дослідження статевого хроматину.

*Лікувальні заходи.* Більшість жінок живуть звичайним життям, не знаючи про хворобу.

**Полісомія Y** (синдром подвійної хромосоми Y) – анеуплоїдія, за якої в каріотипі наявна додаткова Y-хромосома (синдром подвійної хромосоми у 47, XYY; можливий навіть 48, XYYY).

*Клінічні прояви.* Фенотипово – нормальний чоловік високого зросту (180–185 см) без соматичних порушень, розумовий розвиток середній і нижчий, деякі особи характеризуються олігофренією, антигромадською поведінкою, агресивністю та жорстокістю. Частота – 1 на 670 живонароджених, або 0,15 %, а серед психічно хворих та осіб з антисоціальними проявами – від 0,45 % до 15 %. Гіпоплазія сім'яників призводить до безплідності.

*Діагностика* – цитогенетичні дослідження статевого хроматину.

**Синдром котячого крику** (синдром 5p) – захворювання, викликане делецією короткого плеча (p) 5-ї хромосоми (у матері збалансована транслокація).

*Клінічні прояви.* Плач дитини схожий на нявкання кішки, пояснити це можна не аномалією голосового апарату, а порушеннями центральної нервової системи (пороки розвитку мозку).

Наявні – короткозорість, косоокість, агресія, клишоногість. Характерні: мікрогнатія (недорозвинена щелепа) і синдактилія, антимонголоїдні очні щілини, епікантус, деформовані і низько розташовані вуха, мікроцефалія та розумова відсталість, вади серця (25 %), нирок, статевих органів і іноді грижі, крипторхізм, знижена стійкість до інфекцій, унаслідок чого хворі часто рано вмирають (рис. 3.7).

Частота народження – 1 : 50 000, переважно в дівчаток.





Рисунок 3.7 – Синдром котячого крику

*Діагностика.* Скринінг під час вагітності.

*Лікувальні заходи.* Специфічних лікувальних заходів немає.

### **3.2. Методи дослідження спадкових хвороб**

#### ***Цитогенетичний метод дослідження***

В основі цього методу лежить мікроскопічне вивчення хромосом у клітинах людини. За допомогою цитогенетичного дослідження можна вивчати спадковий мате-

ріал клітини: каріотипування, визначення статевого хроматину. Цей метод дає змогу ідентифікувати генетичні аномалії, виявити хромосомні відхилення та дослідження структурного аспекту геному. У 1956 р. шведським вченим Д. Тийо і А. Левану вдалося точно встановити кількість хромосом у людини, що до цього не вдавалася нікому.

*Визначення каріотипу.* Для визначення каріотипу генетики використовують зразки крові, кісткового мозку або шкіри. Об'єктом дослідження є такі клітини:

- фібробласти шкіри;
- кістковий мозок;
- лімфоцити периферичної крові.

Для ідентифікації кількості хромосом досліджують метафазну пластинку. Кров досліджуваного переносять у середовище, де містяться всі необхідні поживні речовини для зростання клітин, і стимулюють їхній поділ. Для стимуляції поділу клітин використовують мітогени (фітогемаглютинін). Потім додають речовину, щоб зупинити процес поділу клітин на стадії метафази, коли дуже добре видно всі хромосоми. Для зупинення мітозу на стадії метафази використовують цитостатики (колхіцин, колцемід та ін.).

Потім метафазну пластинку фотографують, хромосоми вирізають і розкладають по групах за їхнім розміром і місцем розміщення вторинної перетяжки методом «найбільшої подоби» (рис. 3.8).

Особливості цього методу полягають:

- у відборі клітин і вирощуванні їхньої культури в живильному середовищі;
- фарбування хромосом спеціальними барвниками;
- підрахунок їхнього числа, визначення форм і розмірів, чергування світлих і темних смуг відповідно до норм.

Цитогенетичний метод дозволяє визначити аномалії аутосом і статевих хромосом, ідентифікувати геномні та

хромосомні хвороби. Під час пренатальної діагностики цей метод дозволяє виявити хромосомні хвороби, що здебільшого трапляються: синдром Дауна; синдром Едвардса; синдром Орбелі; синдром Патау та ін.

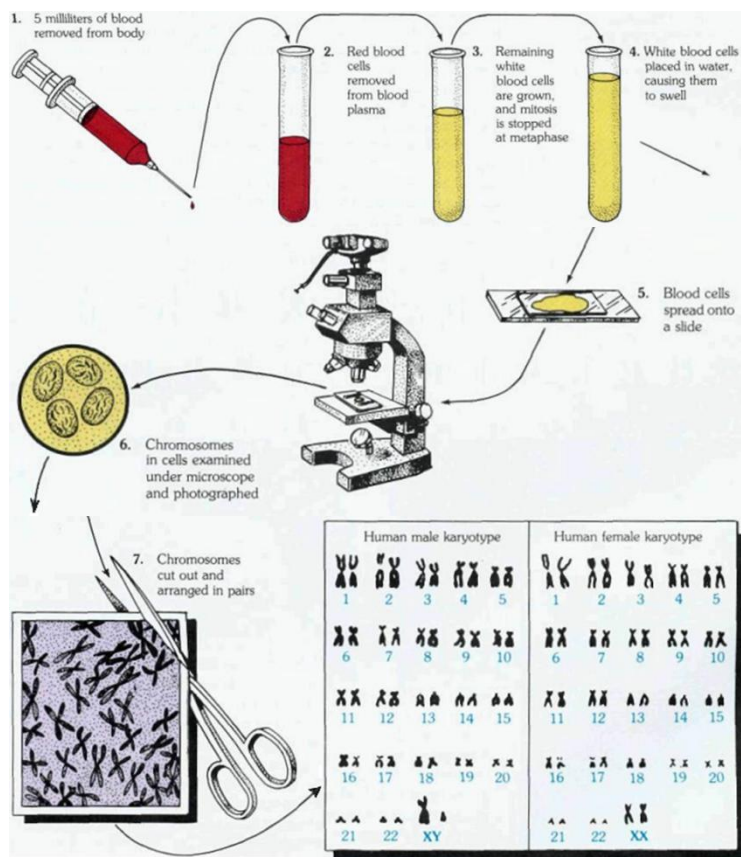


Рисунок 3.8 – Визначення каріотипу

Першу Міжнародну класифікацію хромосом людини за Денверською системою було відкрито в 1960 р., вона ґрунтувалася на розміщенні первинної перетяжки хромо-

соми та особливості її розмірів. За цими характеристиками виділяли такі групи: А, В, С, D, E, F, G та статеві хромосоми X та Y (рис. 3.9).

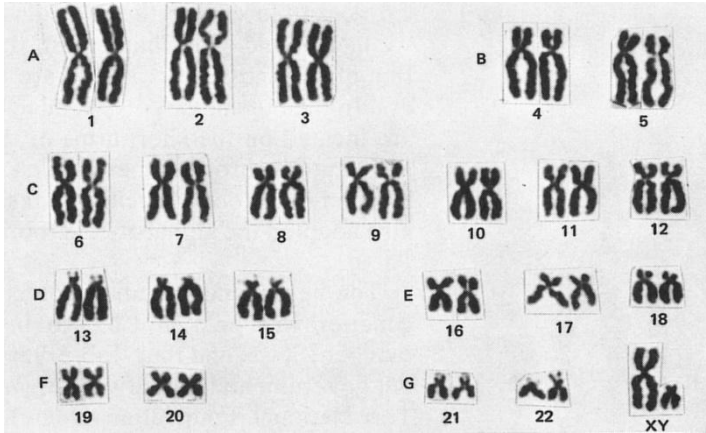


Рисунок 3.9 – Класифікація хромосом людини за Денверською системою

*Група А:* хромосоми 1–3. Великі метацентрики. Добре відрізняються одна від одної розмірами й положенням центромери.

*Група В:* хромосоми 4–5. Великі субметацентрики. Не розрізняються між собою.

*Група С:* хромосоми 6–12. Середні субметацентрики. На 6-ту хромосому дуже схожа X-хромосома. У цій групі найважче ідентифікувати індивідуальні хромосоми.

*Група D:* хромосоми 13–15. Середні акроцентрики.

*Група E:* хромосоми 16–18. Короткі субметацентрики (16, 17) і акроцентрик (18). 16-та й 17-та мають у довгому плечі біля центромери вторинну перетяжку.

*Група F:* хромосоми 19–20. Дуже короткі метацентрики. Між собою не розрізняються.

*Група G:* хромосоми 21–22. Дуже короткі акроцентрики. Обидві пари зазвичай мають супутники, але вони добре помітні лише у двох хромосомах.

Y-хромосома за розміром подібна до 21–22-ї, але без супутника, хроматида довгого плеча зближені. У середині довгого плеча – вторинна перетяжка.

Дуже чітко розпізнаються хромосоми груп А і Е (1, 2, 3, 16, 17, 18), решта – складніше.

Для діагностики хромосомних хвороб, пов'язаних із порушенням кількості статевих хромосом (синдром Клайнфельтера, трисомія X) використовують методику виявлення тільця Барра (статевого хроматину) (рис. 3.10).



Рисунок 3.10 – Тільця Барра

Статевий хроматин також відомий як тільце Барра – це спіралізована конденсована неактивна X-хромосома, яка інактивується на 2–3-му тижні ембріонального розвитку. Його дуже добре помітно під ядерною мембраною епітеліальних клітин як темне тільце. Для дослідження матеріал беруть у букальному зіскрібку.

Інактивована Х-хромосома має конденсовану структуру і виділяється як темне тільце під мікроскопом, тому дістало назву тільця Барра на честь Жана Барра, який вперше описав цю структуру в 1949 році.

### ***Генеалогічний метод дослідження***

У 1865 р. Ф. Гальтон розробив генеалогічний метод, що полягає в аналізі родоводів і дозволяє визначити тип успадкування нормальної або патологічної ознаки: домінантний чи рецесивний; аутосомний чи зчеплений зі статтю; пенетрантність алеля, механізмів взаємодії генів та інтенсивність мутаційного процесу.

Розрізняють 5 типів успадкування:

- аутосомно-домінантне успадкування;
- аутосомно-рецесивне успадкування;
- Х-зчеплене домінантне успадкування;
- Х-зчеплене рецесивне успадкування;
- Y-зчеплене успадкування.

Генеалогічне дослідження складається з кількох етапів:

1. Збирання даних про всіх кровних родичів обстежуваного (пробанда) з максимально широким охопленням відомостей за висхідною та низхідною лініями, а також у бічному напрямку. Збирання інформації про медичну історію родини, зокрема захворювання, які виникали в різних поколіннях.

2. Графічна побудова родоводу, що супроводжується пояснювальним описом. Для складання родоводів використовують умовні позначення (рис. 3.11).

3. Аналіз родоводу та формулювання висновків. Установлення закономірностей у переданні ознак у родоводі. Визначення частоти виникнення спадкових хвороб у родоводі. Визначення можливих генетичних механізмів передавання властивостей у родині.

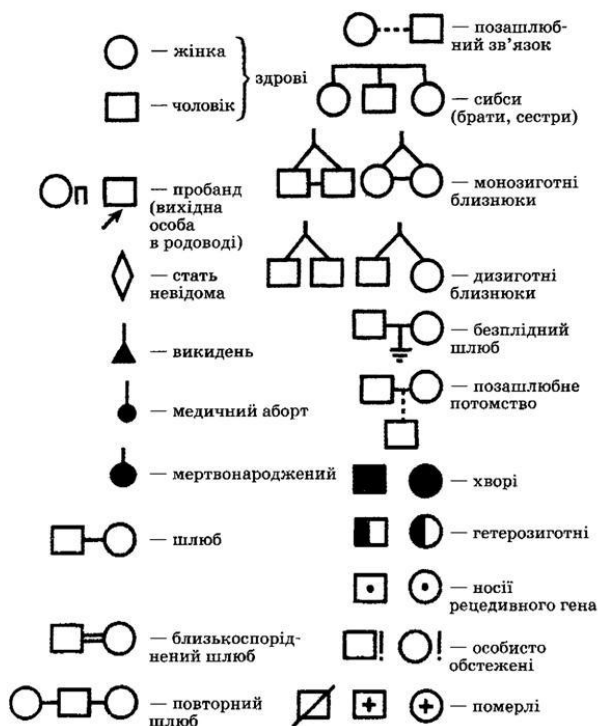


Рисунок 3.11 – Умовні позначення для складання родоводів

4. Прогнозування ризиків. Оцінювання ризику виникнення спадкових захворювань у майбутніх поколіннях.

Пробанд – це людина, з якої починається генетичне обстеження родини та складання родоводу.

На основі отриманих відомостей прогнозують імовірність прояву ознаки, яку вивчають у потомстві, що має велике значення для попередження спадкових захворювань.

Генеалогічний метод є важливим інструментом для вивчення спадковості, його широко використовують у генетиці, медицині та інших галузях для розуміння спадко-

вих чинників і розроблення стратегій профілактики та лікування генетичних захворювань.

### ***Близнюковий метод дослідження***

У 1876 році Ф. Гальтон запропонував використовувати метод аналізу близнюків для розмежування ролі спадковості та середовища в розвитку різних ознак у людини.

Цей спосіб дослідження характеризується порівнянням якостей монозиготних близнюків, що мають ідентичний набір генів, і дизиготних близнюків, генотипи яких відрізняються.

Монозиготні (однойцеві) близнюки формуються внаслідок поділу однієї зиготи на два окремих зародка. У них однаковий генетичний матеріал, зовні вони дуже схожі між собою, мають однакову стать.

Дизиготні (двойцеві) близнюки формуються від двох окремих яйцеклітин і сперматозоїдів, тому вони можуть відрізнитися генетично. Зовні вони не схожі між собою, можуть мати різну стать.

Завданнями близнюкового методу є такі: оцінювання ступеня впливу спадковості та середовища на розвиток якоїсь нормальної або патологічної ознаки; вивчення експресивності генів.

Для визначення ролі генотипу чи умов середовища в розвитку ознаки порівнюють конкордантність чи дискордантність партнерів за ознаками. Пару близнят називають конкордантною, якщо досліджувана ознака виявляється в обох партнерів, і дискордантною, якщо досліджувана ознака є лише в одного з них. Чим вище конкордантність, тим більшу роль у розвитку ознаки відіграє спадковість. Такі ознаки, як колір очей і волосся, групи крові повністю визначено генотипом.





Рисунок 3.12 – Монозиготні близнюки

Для розрахунку коефіцієнта успадкованості використовують формулу Хольцингера

$$H = C_{MZ} - C_{DZ} / 100 - C_{DZ},$$

де  $C_{MZ}$  – відсоток конкордантних пар у групі монозиготних близнюків;

$C_{DZ}$  – відсоток конкордантних пар у групі дизиготних близнюків (табл. 3.1).

Діапазон коливань:  $0 \leq H \leq 1$ . Якщо  $H = 0$ , на ознаку впливає тільки зовнішнє середовище, а якщо  $H = 1$ , на ознаку впливають тільки гени. За проміжного значення  $H$  на ознаку впливають обидва чинники, але, можливо, різною мірою.

За ступенем конкордантності можна визначити природу хвороби (спадкова чи неспадкова). Так, вивчення успадкування хвороби Дауна довело таке: якщо один із монозиготних близнят хворів на хворобу Дауна, то й інший теж хворів на неї. У дизиготних близнят переважно хворів один із них, інший був здоровим. Пізніше цитологічними дослідженнями було доведено, що хвороба Дауна пов'язана зі зміною генотипу, тобто має спадкову природу.

Таблиця 3.1 – Конкордантність і дискордантність нормальних і патологічних ознак людини

Ознака	СМЗ	СДЗ
HLA	100	46
Групи крові	100	46
Дактилоскопічні візерунки	92	40
Колір шкіри, брів, райдужної оболонки	97	40
Форма волосся	99,5	
Форма носа	97	40
Гіпертензія	26	10
Епідемічний паротит	82	74
Епілепсія	67	3
Ішемічна хвороба серця	67	43
Кір	98	94
Клішаноногість	32	3
Маніакально-депресивний психоз	96	19
Природжений вивих стегна	41	3
Ревматизм	20	6
Розумова відсталість	97	37
Туберкульоз	37	15
Цукровий діабет	65	18
Шизофренія	70	13
Щільна губи	33	5

У процесі дослідження близнюків стало відомо, що для виникнення таких хвороб, як кір, кашлюк, вітряна віспа необхідний лише вплив зовнішнього середовища (інфекційний початок), а для появи таких захворювань, як дифтерія, паротит, запалення легень, поліомієліт і туберкульоз відіграє головну роль спадковість організму.

Близнюковий метод також допоміг з'ясувати спадкову схильність до епілепсії, цукрового діабету та шизофренії.

### ***Біохімічний метод дослідження***

Біохімічний метод дозволяє виявити генні мутації, які неможливо розглянути в мікроскоп. Дослідження полягає у виявленні за допомогою хімічних реакцій або бакте-

ріальних маркерів метаболітів, що накопичилися, які вказують на порушення обміну речовин.

Об'єктами біохімічної діагностики можуть бути:

- сеча;
- піт;
- амніотична рідина;
- сироватка та плазма крові;
- формені елементи крові та ін.

Цей метод дозволяє виявити порушення обміну речовин, викликані мутаціями генів і, як наслідок, зміною активності різних ферментів. Він допомагає виявити спадкову схильність до захворювань і своєчасно попередити розвиток хвороби.

За допомогою цього способу дослідження виходить виявити спадкові хвороби, що полягають у порушенні обміну речовин:

- вуглеводного обміну (галактоземія, фруктоземія);
- обміну амінокислот (фенілкетонурія, алкаптонурия);
- ліпідного обміну (хвороба Тея – Сакса) тощо.

### ***Популяційно-статистичний метод дослідження***

Цей метод досліджує поширення генів у людських популяціях. Він дозволяє вивчати географічне поширення та частоту тих чи інших генів і вплив на ці показники різних чинників.

Об'єктом вивчення методу популяції є популяції. Саме дослідження засноване на збиранні та аналізі статистичних даних про частоти тієї чи іншої ознаки. На підставі оброблених даних з'являється інформація про поширеність у популяції мінливих ознак, їхню норму реакції, про особливі групи ризику генетичних захворювань або про летальність цих ознак.

Сутність методу полягає у визначенні частоти народження генів і генотипів у популяції. Наприклад, дослідження дозволяє оцінити ймовірність народження дитини з певною ознакою в цій популяції, а також розрахувати частоту народження певних генів.

В основі методу лежить закон Харді – Вайнберга, правильний для аналізу генетичних процесів у великих популяціях (від 4,5 тисячі людей), де відбувається вільне схрещування.

### *Генна інженерія*

Метод генної інженерії полягає в тому, що в генотип організмів вбудовуються або виключаються з нього окремі гени або групи генів, унаслідок чого в клітині виникають нові процеси, наприклад, відбувається синтез білків, які раніше синтезувалися.

Генною інженерією називається комплекс молекулярно-генетичних методів, до яких належать:

- розщеплення ДНК рестрикуючих нуклеотидів;
- секвенування всіх нуклеотидів в очищеному фрагменті ДНК;
- конструювання рекомбінантної ДНК;
- гібридизація нуклеїнових кислот;
- клонування ДНК;
- введення рекомбінантної ДНК у клітини чи організми.

Генна інженерія виконує такі завдання:

1. Отримання генів за допомогою їхнього синтезу або виділення з клітин.
2. Одержання рекомбінантних молекул ДНК.
3. Клонування генів чи генетичних структур.
4. Введення в клітину генів чи генетичних структур і синтез чужорідного білка.

Методи генної інженерії активно застосовують у медичних науково-дослідних центрах.

Методом рекомбінантних плазмід ген інсуліну був убудований у ДНК бактерії кишкової палички, яка почала активно синтезувати гормон. У 1982 році інсулін став одним із перших лікарських препаратів, отриманим за допомогою генної інженерії.

У такий самий спосіб із 1980 року у світі одержують соматотропін – гормон росту. Людський ген, який був убудований у геном бактерії, синтезує гормон, ін'єкції якого лікарі використовують для лікування карликовості в дітей. Вивчення генетики має значення для життя і здоров'я людства.

### **Питання для самоконтролю**

1. Що входить до поняття геномні та хромосомні хвороби?
2. Що таке моносомії? Навести приклади.
3. Синдром Шершевського – Тернера: причини, клінічні прояви, діагностика, лікування.
4. Що являє собою крилоподібна складка ший?
5. Що таке епікантус?
6. Що таке трисомії? Навести приклади.
7. Синдром Дауна: причини, клінічні прояви, діагностика, лікування.
8. Що таке транслокаційний синдром Дауна?
9. Назвати види розумової відсталості від легкої до тяжких ступенів.
10. Синдром Едварса: причини, клінічні прояви, діагностика, лікування.
11. Яка тривалість життя за наявності синдрому Едвардса?
12. Синдром Патау: причини, клінічні прояви, діагностика, лікування.

13. Що являє собою мікрофтальмія та анофтальм?
14. Яка тривалість життя за наявності синдрому Патау?
15. Що являє собою крипторхізм?
16. Синдром Клайнфельтера: причини, клінічні прояви, діагностика, лікування.
17. Пояснити терміни «фемінізіція» і «маскулінізація».
18. Що таке євнухоїдизм?
19. Що являє собою статевий хроматин?
20. Синдром Клайнфельтера – це хвороба чоловіків чи жінок?
21. Трисомія X: причини, клінічні прояви, діагностика, лікування.
22. Що таке полісомії? Навести приклади.
23. Полісомія Y: причини, клінічні прояви, діагностика, лікування.
24. Який основний метод діагностики полісомії-Y?
25. Синдром котячого крику: причини, клінічні прояви, діагностика, лікування.
26. Звідки пішла назва синдрому котячого крику?
27. Пояснити поняття «мікрогнатія» і «синдактилія».
28. Який із вивчених синдромів є найбільш життєздатним?
29. Які методи діагностики хромосомних хвороб?
30. Характеристика цитогенетичного методу дослідження.
31. Пояснити поняття «тільце Барра».
32. Класифікація хромосом людини за Денверською системою.
33. Характеристика генеалогічного методу дослідження, його значення.
34. Характеристика близнюкового методу дослідження, його значення.

35. Характеристика біохімічного методу дослідження, його значення.

36. Характеристика популяційно-статистичного методу дослідження, його значення.

37. Метод генної інженерії.

### **Контрольні завдання**

1. Які з названих спадкових захворювань є хромосомними хворобами:

- а) синдром трисомії за Х-хромосомою;
- б) синдром Шерешевського – Тернера;
- в) фенілкетонурія;
- г) синдром Клайнфельтера;
- д) синдром Дауна;
- е) дальтонізм;
- ж) гемофілія?

2. Чоловік і дружина здорові. Яка ймовірність народження дітей з алкаптонурією в цієї подружньої пари, якщо відомо, що дружина є носієм гена алкаптонурії, а чоловік – ні:

- а) 25 %;
- б) 50 %;
- в) 75 %;
- г) 100 %;
- д) 0 %?

3. Для синдрому Дауна характерні такі ознаки:

- а) змінено кількість аутосом;
- б) загальна кількість хромосом – 45;
- в) загальна кількість хромосом – 47;
- г) трисомія за 21-ю хромосомою;
- д) змінено кількість статевих хромосом.

4. Які з названих захворювань успадковуються за аутосомно-рецесивним типом:

- а) серед названих відповідей правильної немає;
- б) синдром Клайнфельтера;
- в) фенілкетонурія;
- г) синдром Шерешевського – Тернера;
- д) дальтонізм;
- е) гемофілія;
- ж) синдром Дауна;
- и) синдром трисомії за Х-хромосомою?

5. Для синдрому Шерешевського – Тернера характерні такі ознаки:

- а) загальна кількість хромосом – 45;
- б) трисомія за 21-ю хромосомою;
- в) тільця Бара відсутні;
- г) загальна кількість хромосом – 47;
- д) є тільця Бара.

6. За допомогою якого методу досліджень можна визначити тип передачі спадкової хвороби:

- а) близнюкового;
- б) демографо-статистичного;
- в) біохімічного;
- г) серед названих відповідей правильної немає;
- д) цитологічного;
- е) генеалогічного?

7. Для синдрому Клайнфельтера характерні такі ознаки:

- а) стать хворого – чоловіча;
- б) можуть хворіти чоловіка та жінки, хоча і з різною частотою;
- в) змінено кількість аутосом;



- г) змінено кількість статевих хромосом;
- д) стать хворого – жіноча.

8. Трисомія за 21-ю хромосомою характерна:

- а) для гемофілії;
- б) серед названих відповідей правильної немає;
- в) синдрому трисомії за Х-хромосомою;
- г) синдрому Шерешевського – Тернера;
- д) синдрому Клайнфельтера;
- е) синдрому Дауна;
- ж) дальтонізму;
- и) фенілкетонурії.

9. Для синдрому Клайнфельтера характерні такі ознаки:

- а) трисомія за 21-ю хромосомою;
- б) є тільця Бара;
- в) загальна кількість хромосом – 47;
- г) загальна кількість хромосом – 45;
- д) тільця Бара відсутні.

10. Чоловік і дружина здорові. Яка ймовірність народження хлопчиків із дальтонізмом у цієї подружньої пари, якщо відомо, що дружина є носієм гена дальтонізму:

- а) 25 %;
- б) 75 %;
- в) 0 %;
- г) 50 %;
- д) 100 %?

11. Зміна кількості аутосом характерна:

- а) для синдрому Шерешевського – Тернера;
- б) синдрому Клайнфельтера;
- в) синдрому трисомії за Х-хромосомою;

- г) дальтонізму;
- д) серед названих відповідей правильної немає;
- е) синдрому Дауна;
- ж) фенілкетонурії;
- и) гемофілії.

12. Які з названих спадкових захворювань є моногенними:

- а) гемофілія;
- б) синдром Шерешевського – Тернера;
- в) синдром Клайнфельтера;
- г) серед названих відповідей правильної немає;
- д) фенілкетонурія;
- е) синдром трисомії за Х-хромосомою;
- ж) дальтонізм;
- и) синдром Дауна?

13. Які з названих захворювань передаються за типом успадкування, зчепленим зі статтю:

- а) синдром Дауна;
- б) синдром Шерешевського – Тернера;
- в) синдром трисомії за Х-хромосомою;
- г) фенілкетонурія;
- д) гемофілія;
- е) серед названих відповідей правильної немає;
- ж) дальтонізм?

14. Дружина здорова, чоловік хворий на гемофілію. Яка ймовірність народження дітей із гемофілією в цієї подружньої пари:

- а) 25 %;
- б) 50 %;
- в) 75 %;
- г) 0 %;
- д) 100 %?

15. Які методи дозволяють точно встановити хромосомну хворобу в людини:

- а) генеалогічний;
- б) демографо-статистичний;
- в) близнюковий;
- г) цитологічний;
- д) експериментальне моделювання;
- е) серед названих відповідей правильної немає;
- ж) біохімічний?

16. Загальна кількість хромосом 45 характерна:

- а) для синдрому Шерешевського – Тернера;
- б) фенілкетонурії;
- в) синдрому Клайнфельтера;
- г) синдрому Дауна;
- д) серед названих відповідей правильної немає;
- е) синдрому трисомії за X-хромосоною;
- ж) гемофілії;
- и) дальтонізму.

17. Поліплоїдія може лежати в основі розвитку;

- а) серед зазначених відповідей правильної немає;
- б) хромосомних хвороб;
- в) моногенних спадкових хвороб;
- г) полігенних спадкових хвороб.

18. Для синдрому Шерешевського – Тернера характерні такі ознаки:

- а) можуть хворіти чоловіка та жінки, хоч і з різною частотою;
- б) змінено кількість статевих хромосом;
- в) змінено кількість аутосом;
- г) стать хворого – жіноча;
- д) стать хворого – чоловіча.

*Еталони правильних відповідей*

<b>№ пор.</b>	<b>I розділ</b>	<b>II розділ</b>	<b>III розділ</b>
1.	г;	ж;	а, б, г, д;
2.	а, б;	г;	д;
3.	е;	в;	а, в, г;
4.	в, д, ж;	г;	в;
5.	г;	ж;	а, в;
6.	а;	а;	е;
7.	а, б, г, д;	а, б, г, д;	а, г;
8.	а;	а;	е;
9.	а, г, ж;	а;	б, в;
10.	б;	б, в, д, ж;	г;
11.	а, б;	б, г;	е;
12.	а;	а;	а, д, ж;
13.	б, д;	а;	д, ж;
14.	а;	а;	г;
15.	а, б, е;	а;	г;
16.	б;	б, г, д;	а;
17.	б;	б;	б;
18.	д	а	б, г

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Вроджені вади розвитку, Полісся, Чорнобиль / В. Є. Вертелецький, Б. А. Євтушок, Н. О. Зимак-Закутня та ін. // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2016. – Т 6, № 1 (19). – С. 44–48.
2. Лільїн Є. Т. Генетика для лікарів / Є. Т. Лільїн, Є. А. Богомазов. – Москва : Медицина, 1990. – 255 с.
3. Медична біологія : підручник / В. П. Пішак, Ю. І. Бажора, Ш. Б. Брагін та ін. ; за ред.: В. П. Пішака, Ю. І. Бажори. – 3-тє вид. – Вінниця : Нова Книга, 2017. – 608 с.
4. Медична біологія : посіб. з практ. занять / О. В. Романенко, М. Г. Кравчук, В. М. Грінкевич, О. В. Костильов ; за ред. О. В. Романенка. – 2-ге вид. – Київ : Медицина, 2020. – 472 с.
5. Медична біологія : практичні завдання, тести, теоретичні матеріали: відкритий онлайн курс / О. Ю. Смірнов. – Суми : СумДУ, 2017.
6. Сабадишин Р. О. Медична біологія : підручник / Р. О. Сабадишин, С. Є. Бухальська. – 3-тє вид., зі змінами та доп. – Вінниця : Нова Книга, 2020. – 344 с.
7. Смірнов О. Ю. Медична біологія : енциклопедичний довідник. – Київ : Ліра-К, 2016. – 508 с.
8. Шевчук Т. Я. Сучасні проблеми спадковості : конспект лекцій / Т. Я. Шевчук, О. В. Коржик, І. Я. Коцан. – Луцьк : ПП Іванюк В. П., 2020. – 126 с.
9. Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000–2019. – Geneva : World Health Organization, 2020.
10. Hartnup disorder is caused by mutations in the gene encoding the neutral amino acid transporter SLC6A19 / H. F. Seow, S. Brer at al // Nature Genetics. – 2004. – 36 (9).
11. Hereditary pellagra-like skin rash with temporary cerebellar ataxia, constant renal amino-aciduria, and other

bizarre biochemical features / D. N. Baron, C. E. Dent, H. Harris et al // *Lancet*. Sep 1:271 – 2007.

12. Holt R. I. G., DeVries J. H., Hess-Fischl A., et al: The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 64(12):2609–2652, 2021. doi: 10.1007/s00125-021-05568-3

13. Landmarks of Human Genome (Index of health disorders and chromosome location). Poster of Promega & The Journal of NIH Research, 1993.

14. Million Hearts: Estimated Hypertension Prevalence, Treatment, and Control Among U. S. Adults. <https://millionhearts.hhs.gov/data-reports/hypertension-prevalence.html> March 21, 2021. Accessed September 8, 2022.

15. Neutral amino acid transport in epithelial cells and its malfunction in Hartnup disorder / S. Bröer, J. A. Cavanaugh, J. E. Rasko // *Biochem Soc Trans.* Feb. 33:233-6 – 2005.

16. Ostchega Y., Fryar C. D., Nwankwo T., Nguyen D. T.: Hypertension Prevalence Among Adults Aged 18 and Over: United States, 2017–2018. NCHS Data Brief No. 364, April 2020.

17. Parker et al. Microbiology from Openstax Houston, Texas. Rice University, 2019. – 1251 p.

18. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium: Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 511(7510):421-427, 2014. doi: 10.1038/nature13595.

19. Smirnov O. Yu. 4065 Test Items for Licensing Examination: Krok-1 General Medical Training: Medical Biology / O. Yu. Smirnov. – Sumy : Sumy State University, 2016. – 350 p.

20. The metabolic disorder of the Hartnup disease / M. D. Milne, M. A. Crawford, C. B. Girao and L. Loughridge // *Q. J. Med.* 29.

21. Virani S. S., Alonso A., Aparicio H. J. et al: Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 143(8):e254–e743, 2021. doi: 10.1161/CIR.0000000000000950.

22. Virani S. S., Alonso A., Aparicio H. J. et al: Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 143(8):e254–e743, 2021. doi: 10.1161/CIR.0000000000000950.

### **Інтернет-ресурси**

1. <http://hdfoundation.org> – Фонд спадкових хвороб.
2. <http://www.who.int/gho/hiv/en/> – Всесвітня організація охорони здоров'я. Глобальна обсерваторія охорони здоров'я (ГХО).
3. <https://www.msdmanuals.com/professional/health-topics> – Довідник MSD.
4. <https://www.genome.gov/> – Національний інститут досліджень генома людини.
5. <https://government.com.ua/zdorovia/khvorobaklenovogo-siropu-ridkisne-zakhvoryuvannya-yake-prizvodit-do-vazhkikh-nevrologichnikh-porushen.html> – Центральний всеукраїнський вісник.
6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34964878/> – Національна медична бібліотека. Комітет професійної практики Американської діабетичної асоціації.
7. <https://opentextbc.ca/microbiologyopenstax/> – Мікробіологія.
8. [https://tsn.ua/nauka\\_it/tayemnicya-gabsburzkoyi-schelepi-yak-200-rokiv-incestiv-znischili-dinastiyyevropeyskikh-monarhiv-1453476.html](https://tsn.ua/nauka_it/tayemnicya-gabsburzkoyi-schelepi-yak-200-rokiv-incestiv-znischili-dinastiyyevropeyskikh-monarhiv-1453476.html) – Таємниця «Габсбурзької щелепи».
9. <https://www.javatpoint.com/chromosome> – Біологія.
10. <https://en.wikipedia.org/wiki/> – Вікіпедія.

Навчальне видання

**Бесєдіна** Антоніна Анатоліївна,  
**Деменко** Марина Миколаївна

# **СПАДКОВІ ХВОРОБИ**

Навчальний посібник

Художнє оформлення обкладинки А. А. Бесєдіної  
Редакторка І. О. Кругляк  
Комп'ютерне верстання А. А. Бесєдіної

Формат 60×84/16. Ум. друк. арк. 8,37. Обл.-вид. арк. 5,25. Тираж 300 пр. Зам. №

Видавець і виготовлювач  
Сумський державний університет,  
вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007  
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 3062 від 17.12.2007.