**Введение**

«Генетика» в современном понимании – это наука о наследственности и её изменчивости. Законы, лежащие в основе современной генетико-хромосомной теории наследственности были открыты ещё и начале XX столетия. Особенно больших успехов достигла генетика в последнее время в связи с внедрением в биологию достижений физики, химии, и их принципиально новых направлении.

Хромосомные болезни или хромосомные синдромы – это комплексы множественных врожденных пороков развития, вызываемых числовыми или структурными изменениями хромосом, видимыми в световой микроскоп.

Нарушения в строении хромосом, изменения их количества, генные мутации могут возникать на разных этапах развития организма. Если они возникают в гаметах родителей, то аномалия будет наблюдаться во всех клетках организма (полный мутант).

Если они возникают в процессе эмбрионального развития, хромосомный набор в разных клетках тела будет разным. В процессе развития появляется несколько следующих друг за другом поколений клеток с различными хромосомными наборами. При незначительном количестве аномальных клеток болезни в последующем может и не быть.

Причинами хромосомных болезней являются все хромосомные мутации (отклонения в строении и функциях) и некоторые геномные мутации (изменения числа хромосом).

Частота встречаемости всех хромосомных болезней среди новорожденных, по данным Кэбека (М.М. Kaback), составляет 5,6:1000, при этом все виды анэуплоидий, включая мозаичные формы, составляют 3,7:1000, трисомии по аутосомам и структурные перестройки – 1,9:1000. Половину всех случаев структурных перестроек хромосом представляют семейные случаи, все трисомии являются спорадическими случаями, т.е. следствием вновь возникших мутаций. По данным Полани (P. Polani), около 7% всех беременностей осложнены хромосомными болезнями плода, которые в подавляющем большинстве случаев ведут к спонтанным абортам.

Хромосомные болезни у новорожденных встречаются с частотой до 1:100. Примерно 20% выкидышей обусловлено хромосомными аномалиями. Это одна из частых причин преждевременных родов и мертворождений. Нарушение в структуре хромосом может произойти на различных этапах развития организма. При нарушениях в одной из клеток в период деления или на более поздних стадиях, только часть клеток организма будет содержать аномальный кариотип. Некоторые из структурных аномалий передаются по наследству. Возможны структурные сбалансированные аномалии, которые не ведут к формированию болезни. Мертворождения являются результатом хромосомной патологии в 7,2% случаев, спонтанные выкидыши – в более чем 50%. Хромосомные мутации могут проявляться утратой части материала или его избытком. Оба вида перестроек вызывают нарушения развития организма, именно поэтому исследования по данной теме является актуальным.

*Цель работы:* Изучить хромосомные заболевания человека и факторы их развития и наследования.

*Задачи исследования:*

1. Систематизировать теоретический материал, по теме исследования;
2. Раскрыть понятие хромосомных болезней человека;
3. Изучить факторы, вызывающие развитие хромосомных заболеваний человека;
4. Ознакомиться формами хромосомных патологий.

*Практическая значимость:* рассмотрение вопросов связанных с данной тематикой носит как теоретическую, так и практическую значимость. Результаты могут быть использованы для написания дипломной работы по изучению частоты встречаемости рождения детей с хромосомными болезнями на территории нашей области.

*Научная новизна исследования* вытекает из самой постановки исследуемой проблемы, а также из ее содержания. Она определяется недостаточной изученностью и освещенностью в научной и популярной литературе проблемы хромосомных болезней человека.

*Объект исследования:* генетическая основа хромосомных болезней.

*Предмет исследования:* хромосомные болезни человека.

**1. Хромосомные болезни человека**

**1.1 Понятие и особенности хромосомных болезней человека**

Хромосомными болезнями (хромосомными синдромами) называются комплексы множественных врожденных пороков развития, вызываемых числовыми (геномные мутации) или структурными (хромосомные аберрации) изменениями хромосом, видимыми в световой микроскоп.

Хромосомные аберрации и изменения количества хромосом, как и генные мутации, могут возникать на разных этапах развития организма. Если они возникают в гаметах родителей, то аномалия будет наблюдаться во всех клетках развивающегося организма (полный мутант). Если аномалия возникает в процессе эмбрионального развития при дроблении зиготы, кариотип плода будет мозаичным. Мозаичные организмы могут содержать несколько (2, 3, 4 и более) клеточных клонов с различными кариотипами. Это явление может сопровождаться мозаицизмом во всех либо в отдельных органах и системах. При незначительном количестве аномальных клеток фенотипические проявления могут не обнаруживаться.

Этиологическими факторами хромосомной патологии являются все виды хромосомных мутаций (хромосомные аберрации) и некоторые геномные мутации (изменения числа хромосом). У человека встречаются только 3 типа геномных мутаций: тетраплоидия, триплоидия и анеуплоидия. Из всех вариантов анеуплоидий встречаются только трисомии по аутосомам, полисомии по половым хромосомам (три-, тетра- и пентасомии), а из моносомий – только моносомия X.

У человека обнаружены все типы хромосомных мутаций: делеции, дупликации, инверсии и транслокации. Делеция (нехватка участка) в одной из гомологичных хромосом означает частичную моносомию по этому участку, а дупликация (удвоение участка) – частичную трисомию.

Если транслокация (перенос части хромосомы с одной на другую) является реципрокной (взаимной) без потери участков вовлеченных в нее хромосом, то она называется сбалансированной. Она, как и инверсия (поворот участка хромосомы на 180°), не проявляется у носителя фенотипически, так как при этом сохраняется баланс генов. Однако в процессе кросинговера у носителей сбалансированных транслокаций и инверсий могут образовываться несбалансированные гаметы, то есть гаметы с частичной дисомией, или с частичной нулисомией, или с обеими аномалиями в разных участках. В норме каждая гамета моносомна (гаплоидный набор хромосом). При потере двумя акроцентрическими хромосомами коротких плеч и соединении их центромерами может образовываться одна метацентрическая хромосома. Такие транслокации называются робертсоновскими. При концевых делециях обоих плеч хромосомы (делеции теломеров) образуется кольцевая хромосома. У индивида, унаследовавшего такие измененные хромосомы от одного из родителей, будет частичная моносомия по одному или двум концевым участкам хромосомы. Иногда может происходить поперечный, а не продольный, как обычно, разрыв хроматид в области центромер. В этом случае образуются изохромосомы, представляющие собой зеркальное отображение двух одинаковых плеч (длинных или коротких). Наличие у индивида изохромосом проявляется фенотипически, так как имеют место одновременно и частичная моносомия (по отсутствующему плечу), и частичная трисомия (по присутствующему плечу).

Хромосомные болезни у новорожденных детей встречаются с частотой примерно 2,4 случая на 1000 родившихся. Большинство хромосомных аномалий (полиплоидии, гаплоидии, трисомии по крупным хромосомам, моносомий) несовместимы с жизнью – эмбрионы и плоды элиминируются из организма матери в основном в ранние сроки беременности.

Хромосомные аномалии возникают и в соматических клетках с частотой около 2%. В норме такие клетки элиминируются иммунной системой, если они проявляют себя чужеродно. Однако в некоторых случаях (активация онкогенов) хромосомные аномалии могут быть причиной злокачественного роста. Например, транслокация между 9-й и 22-й хромосомами вызывает миелолейкоз.

Патогенез хромосомных болезней еще не ясен. Специфические эффекты связаны с изменением числа структурных генов, кодирующих синтез специфических белков (увеличение при трисомиях и уменьшение при моносомиях). Полуспецифические эффекты при хромосомных болезнях могут быть обусловлены изменением числа генов, представленных и в норме многочисленными копиями. Неспецифические эффекты хромосомных аномалий связывают с содержанием гетерохроматина, играющего важную роль в делении клеток, их росте и других физиологических процессах. Общим для всех форм хромосомных болезней является множественность поражения. Это черепно-лицевые поражения, врожденные пороки развития систем органов, замедленные внутриутробные и постнатальные рост и развитие, отставание в психическом развитии, нарушения функций нервной, иммунной и эндокринной систем. В настоящее время выяснилось, что при хромосомных мутациях наиболее специфичные для того или иного синдрома проявления обусловлены изменениями небольших участков хромосом. Так, специфические симптомы болезни Дауна обнаруживаются при трисомии небольшого сегмента длинного плеча 21-й хромосомы (21q22.1), синдрома кошачьего крика – при делеции средней части короткого плеча 5-й хромосомы (5р15), синдрома Эдвардса – при трисомии сегмента длинного плеча хромосомы. Окончательный диагноз хромосомных болезней устанавливается.

**1.2 Классификация хромосомных болезней по типу мутаций**

Все хромосомные болезни классифицируются по типу мутаций их вызывающих. Поэтому принципу все хромосомные болезни можно разделить на две большие группы: болезни, вызванные изменением числа хромосом при сохранении их структуры (геномные мутации), и болезни, обусловленные изменениями структуры хромосом (хромосомные мутации). У человека все известные виды мутации изучены и описаны.

Численные нарушения: состоят в изменении плоидности хромосомного набора и в отклонении числа хромосом от диплоидного по каждой их паре в сторону уменьшения (такое нарушение называется моносомия) или в сторону увеличения (трисомия и другие формы полисомий). Хорошо изучены триплоидные и тетраплоидные организмы; частота их возникновений низкая. В основном это самоабортировавшие эмбрионы (выкидыши) и мёртворождённые. Если всё-таки и появляются новорождённые с такими нарушениями, то живут они, как правило, не больше 10 дней. Геномные мутации по отдельным хромосомам многочисленны, они составляют основную массу хромосомных болезней. Полные моносомии наблюдаются по X – хромосоме, приводя к развитию синдрома Шеревского-Тернера. Аутосомные моносомии среди живорождённых очень редки.

Живорождённые – это организмы с существенной долей нормальных клеток: моносомия касается аутосом 21 и 22. Полные трисомии изучены по значительно большему числу хромосом: 8, 9, 13, 14, 18,21, 22 и Х-хромосом. Число Х-хромосом у индивида может доходить до 5 и при этом сохраняется его жизнеспособность, в основном непродолжительная. Изменения количества индивидуальных хромосом вызывают нарушения их распределения по дочерним клеткам во время первого и второго мейотического деления в гаметогенезе или в первых дроблениях оплодотворённой яйцеклетки.

Причинами такого нарушения могут быть:

1. Нарушение расхождения во время анафазы ре-дуплицируемой хромосомы, в результате чего удвоенная хромосома попадает лишь в одну дочернюю клетку.

2. Нарушение конъюгации гомологичных хромосом, что также может нарушить правильность расхождения гомологов по дочерним клеткам.

3. Отставание хромосом в анафазе при их расхождении в дочерней клетке, что может привести к утрате хромосомы.

Если одно из выше изложенных нарушений происходит в двух или более последовательных делениях, возникают тетросомии и другие виды полисомии.

Структурные нарушения. Какого бы вида они ни были, вызывают части материала по данной хромосоме (частичная моносомия), либо его избытка (частичная трисомия). К частичной моносомии могут привести простые делеции всего плеча, интерстициальные и концевые (терминальные). В случае концевых делеций обоих плеч Х-хромосома может стать кольцевой. Такие события могут произойти на любом этапе гаметогенеза, в числе и после завершения половой клеткой обоих мейотических делений. Также к частичной моносомии могут привести имеющиеся в организме родителя сбалансированные перестройки типоинверсий, реципрокных и робертсоновских транслокаций. Это является результатом формирования несбалансированной гаметы. Частичные трисомии также возникают неодинаково. Это могут быть возникшие заново дубликации того или иного сегмента. Но чаще всего они являются унаследованными от нормальных фенотипических родителей, которые являются носителями сбалансированных транслокаций или инверсий в результате попадания в гамету хромосомы несбалансированной в сторону избытка материала. Порознь частичные моносомии или трисомии встречаются реже, чем в комбинации, когда пациент одновременно имеет частичную моносомию по одной хромосоме и частичную трисомию по другой.

Основную группу составляют изменения содержания в хромосоме структурного гетерохроматина. Это явление лежит в основе нормального полиморфизма, когда вариации в содержании гетерохроматина не ведут за собой неблагоприятных изменений фенотипа. Однако в ряде случаев дисбаланс по гетерохроматиновым районам приводит к разрушению умственного развития.

**1.3 Факторы, вызывающие хромосомные болезни человека**

Решающим фактором в проявлении хромосомного заболевания является возникновение в гаметах или зиготе на первых этапах её дробления хромосомного нарушения.

Схема этих нарушений у человека недостаточно хорошо изучена из-за чрезвычайной сложности изучения влияния внешних и внутренних факторов на гаметогенез и первые дробления оплодотворённой яйцеклетки. К примеру, в мутации в яйцеклетках могут иметь место ещё во внутриутробном периоде развития, поскольку в это время протекает первое мейотическое деление.

Фактором, провоцирующим хромосомное нарушение может быть мутагенный фактор физической, химической или биологической природы, действующей в окружающей среде. Иногда мутагенами могут выступать и факторы эндогенного происхождения. Это подтверждают наблюдения за повышенной частотой хромосомных аберраций в организмах при нарушении обмена витамина В12 при некоторых аутоиммунных состояниях. Однако в каждом конкретном случае заболевания выделить мутогенный фактор практически не удаётся и поэтому вернее всего предположить, что такие геномные или хромосомные мутации спонтанны, а не индуцированы. Возникновение хромосомных болезней зависит от возраста, физического здоровья родителей и других факторов. Учёт этих факторов важен для правильного прогнозирования здоровья потомства. Риск иметь ребёнка с трисомией 13, 18 или 21 для женщин в возрасте 40 лет и старше в несколько раз выше, чем у женщин в возрасте 23–25 лет. Механизм такого влияния возраста не выяснен. Влияние возраста матери может быть и обратным: Х-хромосомия чаще встречается у молодых матерей. На примере болезни Дауна обоснована разная роль женского и мужского организмов в рождении детей с трисомией 21: не расхождение хромосомы 21 в мейозе у женщин встречается в 3 раза чаще, а в первом мейотическом делении в 5 раз чаще, чем у мужчин. Если судить по частоте передачи хромосомно несбалансированных гамет от носителей сбалансированных перестроек, между мужчинами и женщинами также имеется существенная разница.

Ещё одним внутренним фактором, влияющим на возникновение хромосомного заболевания, является наследственное предрасположение (семейное предрасположение).

В семьях, имевших ребёнка хромосомной болезнью при кариотипически нормальных родителях, повторный риск рождения ребёнка с хромосомной патологией хоть и незначителен, но повышен. Известно много подобных случаев, но основные причины остаются до сих пор неясными. Поскольку из экспериментальной цитогенетики известно, что стадии мейоза, включая расхождения хромосом, находятся под генетическим контролем, можно предполагать, что предрасположение к повторному возникновению гамет с численным дисбалансом хромосомного набора также является генетическим.

**1.4 Механизм нарушения развития при хромосомных болезнях**

Хромосомные болезни развиваются вследствие того, что изменение количества вещества какой-то части генетической информации в сторону её избытка или недостатка расстраивает ход нормальной реализации генетической программы развития. Существенно именно несбалансированное изменение генетической информации.

Избыток хромосомного материала при триплоидии огромен, однако его увеличение пропорционально при всех составных частях. И у триплоидного живорожденного организма пороки развития выражены относительно слабо. И эти пороки, и гибель таких организмов обусловлены аномалиями формирования плаценты.

При трисомиях или моносомиях любого типа можно выделить три вида генетических эффектов: специфические, полуспецифические и неспецифические.

*Специфические*: связаны с изменением содержания структурных генов, кодирующих определённые специфические белки. Выяснение таких эффектов зависит от определения локализации отдельных генов в конкретных хромосомах и их участках, а также необходимо уметь с точностью определять активность соответствующих белков или иных ферментов организма.

*Полуспецифические*: эффекты, обусловленные изменением содержания таких генов, которые содержатся в многочисленных копиях и контролируют ключевые этапы метаболизма клетки, важные для её деления, миграции и других форм поведения. К этим генам относятся гены рибосомных и транспортных РНК, гистоновых и рибосомных белков, сократительных белков: актина, тубулина и других.

Каковы фенотипические эффекты их дисбаланса сказать пока трудно. Они являются важнейшими в изучении этого вопроса на человеке.

*Неспецифические*: связаны с изменённым содержанием гетерохроматина в клетке.

Генетическая роль гетерохроматина в конкретных понятиях действия гена изучена полностью. Однако, многочисленные наблюдения, накопленные при изучении эффектов дисбаланса по гетерохроматину на многих биологических видах, дают основание говорить о важной роли гетерохроматина для нормального протекания делений клеток и клеточного роста. Также гетерохроматин необходим для нормального формирования в онтогенезе количественных признаков, определяемых полигенно (рост, длина конечностей, размер тела).

Выяснению полуспецифических и неспецифических эффектов генного дисбаланса при хромосомных болезнях помогает изучениефенотипа на клеточном уровне.

Исследования показали, что клеточные характеристики при хромосомных болезнях могут меняться. Из этого следует, что существует общий для многих трисомий «клеточный синдром». Этот синдром как раз и включает отклонения в параметрах клеточной репродукции.

Следствием отклонений в фенотипе клетки могут стать наружные межклеточные взаимодействия, важные для нормального морфогенеза.

**2. Формы хромосомных патологий человека**

**2.1 Трисомии**

Трисомия – это наличие трёх гомологичных хромосом вместо пары в норме.

Наиболее часто у человека встречаются трисомии по 21-й, 13-й и 18-й паре хромосом.

*Синдром (болезнь) Дауна (СД)* – синдром трисомии 21 – самая частая форма хромосомной патологии у человека (1:750). Цитогенетически синдром Дауна представлен простой трисомией (94% случаев), транслокационной формой (4%) или мозаицизмом (2% случаев). У мальчиков и девочек патология встречается одинаково часто.

Достоверно установлено, что дети с синдромом Дауна чаще рождаются у пожилых родителей. Если возраст матери 35–46 лет, то вероятность рождения больного ребенка возрастает до 4,1%. Возможность возникновения повторного случая заболевания в семье с трисомией хромосомы 21 составляет 1–2% (с возрастом матери риск увеличивается). Три четверти всех случаев транслокаций при болезни Дауна обусловлены мутацией de novo. 25% случаев транслокации носят семейный характер, при этом возвратный риск гораздо выше (до 15%) и во многом зависит от того, кто из родителей несет симметричную транслокацию и какая из хромосом вовлечена.

Масса новорожденных с синдромом Дауна в среднем составляет 3167 г. Для больных характерны округлой формы голова с уплощенным затылком, узкий лоб, широкое, плоское лицо. Типичны эпикант, запавшая спинка носа, косой (монголоидный) разрез глазных щелей, пятна Брушфильда (светлые пятна на радужке), толстые губы, утолщенный язык с глубокими бороздами, выступающий изо рта, маленькие, округлой формы, низко расположенные ушные раковины со свисающим завитком, недоразвитая верхняя челюсть, высокое нёбо, неправильный рост зубов, короткая шея.

Из пороков внутренних органов наиболее типичны пороки сердца (дефекты межжелудочковой или межпредсердной перегородок, фиброэластоз и др.) и органов пищеварения (атрезия двенадцатиперстной кишки, болезнь Гиршпрунга и др.). Среди больных с синдромом Дауна с более высокой частотой, чем в популяции, встречаются случаи лейкемии и гипотиреоза. У маленьких детей резко выражена мышечная гипотония, а у детей старшего возраста часто обнаруживается катаракта. С самого раннего возраста отмечается отставание в умственном развитии. Среднее значение IQ составляет 50, но чаще встречается умеренная задержка умственного развития.

Средняя продолжительность жизни при синдроме Дауна значительно ниже (36 лет), чем в популяции.

*Синдром Патау (СП)* – синдром трисомии 13 – встречается с частотой 1:6000. Имеются два цитогенетических варианта синдрома Патау: простая трисомия и робертсоновская транслокация. 75% случаев трисомии хромосомы 13 обусловлено появлением дополнительной хромосомы 13. Между частотой возникновения синдрома Патау и возрастом матери прослеживается зависимость, хотя и менее строгая, чем в случае болезни Дауна. 25% случаев СП – следствие транслокации с вовлечением хромосом 13-й пары, в том числе в трех из четырех таких случаев мутация de novo. В четверти случаев транслокация с вовлечением хромосом 13-й пары имеет наследственный характер с возвратным риском 14%.

При СП наблюдаются тяжелые врожденные пороки. Дети с синдромом Патау рождаются с массой тела ниже нормы (2500 г.). У них выявляются умеренная микроцефалия, нарушение развития различных отделов ЦНС, низкий скошенный лоб, суженные глазные щели, расстояние между которыми уменьшено, микрофтальмия и колобома, помутнение роговицы, запавшая переносица, широкое основание носа, деформированные ушные раковины, расщелина верхней губы и нёба, полидактилия, флексорное положение кистей, короткая шея. У 80% новорожденных встречаются пороки развития сердца: дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок, транспозиции сосудов и др. Наблюдаются фиброкистозные изменения поджелудочной железы, добавочные селезенки, эмбриональная пупочная грыжа. Почки увеличены, имеют повышенную дольчатость и кисты в корковом слое, выявляются пороки развития половых органов. Для СП характерна задержка умственного развития.

Большинство больных с синдромом Патау (98%) умирают в возрасте до года, оставшиеся в живых страдают глубокой идиотией.

*Синдром Эдвардса (СЭ)* – синдром трисомии 18 – встречается с частотой примерно 1:7000. Дети с трисомией 18 чаще рождаются у пожилых матерей, взаимосвязь с возрастом матери менее выражена, чем в случаях трисомии хромосомы 21 и 13. Для женщин старше 45 лет риск родить больного ребенка составляет 0,7%. Цитогенетически синдром Эдвардса представлен простой трисомией 18 (90%), в 10% случаев наблюдается мозаицизм. У девочек встречается значительно чаще, чем у мальчиков, что связано, возможно, с большей жизнестойкостью женского организма.

Дети с трисомией 18 рождаются с низким весом (в среднем 2177 г.), хотя сроки беременности нормальные или даже превышают норму. Фенотипические проявления синдрома Эдвардса многообразны. Наиболее часто отмечаются аномалии мозгового и лицевого черепа, мозговой череп долихоцефалической формы. Нижняя челюсть и ротовое отверстие маленькие. Глазные щели узкие и короткие. Ушные раковины деформированы и в подавляющем большинстве случаев расположены низко, несколько вытянуты в горизонтальной плоскости. Мочка, а часто и козелок отсутствуют. Наружный слуховой проход сужен, иногда отсутствует. Грудина короткая, из-за чего межреберные промежутки уменьшены и грудная клетка шире и короче нормальной. В 80% случаев наблюдается аномальное развитие стопы: пятка резко выступает, свод провисает (стопа-качалка), большой палец утолщен и укорочен. Из дефектов внутренних органов наиболее часто отмечаются пороки сердца и крупных сосудов: дефект межжелудочковой перегородки, аплазии одной створки клапанов аорты и легочной артерии. У всех больных наблюдаются гипоплазия мозжечка и мозолистого тела, изменения структур олив, выраженная умственная отсталость, снижение мышечного тонуса, переходящее в повышение со спастикой.

Продолжительность жизни детей с синдромом Эдвардса невелика: 60% детей умирают в возрасте до 3 месяцев, до года доживает лишь один ребенок из десяти; оставшиеся в живых – глубокие олигофрены.

**2.2 Частичные трисомии**

Помимо полных трисомий и моносомий известны синдромы, связанные с частичными трисомиями и моносомиями практически по любой хромосоме. Однако эти синдромы встречаются реже одного случая на 100 000 рождений.

Хромосомные синдромы, обусловленные частичными трисомиями и моносомиями, отражают общие характеристики хромосомных болезней: врождённый характер нарушений морфогенеза (врождённые пороки развития, дизморфии), нарушение постнатального онтогенеза, тяжесть клинической картины, сокращенная продолжительность жизни.

*Синдром частичной трисомии по короткому плечу хромосомы 9 (9 р+)* – наиболее частая форма частичных трисомии (опубликовано около 200 сообщений о больных с такой патологией), чётко клинически выраженный синдром. Клиническая картина многообразна и проявляется в виде внутриутробных и постнатальных нарушений развития.

Наиболее характерны следующие признаки (симптомы): задержка роста, умственная отсталость, микробрахицефалия, антимонголоидный разрез глаз, энофтальм (глубоко посаженные глаза), гипертелоризм, округлый кончик носа, опущенные углы рта, низко расположенные оттопыренные ушные раковины с уплощенным рисунком, гипоплазия (иногда дисплазия) ногтей. Врождённые пороки сердца обнаружены у 25% больных.

Реже встречаются другие врождённые аномалии, свойственные всем хромосомным болезням, – эпикант, косоглазие, микрогнатия, высокое арковидное нёбо, сакральный синус, синдактилии.

Больные с синдромом 9 р+ рождаются в срок. Пренатальная гипоплазия выражена умеренно (средняя масса тела новорождённых 2900–3000 г.). Жизненный прогноз сравнительно благоприятный. Больные доживают до пожилого и преклонного возраста.

Цитогенетика синдрома 9 р+ многообразна. Значительная часть случаев – результат несбалансированных транслокаций (семейных или спорадических). Описаны и простые дупликации, изохромосомы 9 р. Клинические проявления синдрома однотипны при разных цитогенетических вариантах, что вполне объяснимо, поскольку во всех случаях имеется тройной набор генов части короткого плеча хромосомы 9.

Синдром Альфи (синдром 9 р-).

Впервые описан в 1973 году. Цитогенетические варианты могут быть различны: частичная делеция короткого плеча 9 хромосомы, изохромосома 9q, несбалансированные транслокации, однако во всех случаях наблюдается потеря сегмента 9р22. Диагностическими признаками заболевания являются: тригоноцефалия, резко выступающий лоб, монголоидный разрез глаз, эпикант, экзофтальм, гипертелоризм, уплощенная и широкая переносица, маленький рот с большой верхней губой, высокое небо. Ушные раковины без мочки или она недоразвита, со сглаженным завитком. Шея короткая, отмечен гипертелоризм сосков. Пальцы рук и ног длинные, с дополнительными сгибательными складками; ногти широкие, выпуклые, квадратной формы. У девочек выражена гипоплазия малых и больших половых губ, у мальчиков – гипоплазия мошонки и полового члена. Из пороков внутренних органов отмечено поражение сердечнососудистой системы и гидронефроз почек. Умственная отсталость в стадии имбецильности, реже – дебильности. По характеру больные ласковые, спокойные, послушные. Прогноз жизни благоприятный.

*Синдром трисомии длинного плеча 14-й хромосомы (синдром 14q+).*

Описан в 1970 году. Цитогенетически проявляется как дупликация участка хромосомы 14, имеются транслокационные формы и изохромосома 14 по длинному плечу. Типичными признаками заболевания являются: микроцефалия, луковицеобразный нос, тонкая верхняя губа, микростомия, опущенные углы рта, низко расположенные ротированные назад ушные раковины, короткая шея. Характерно неправильное расположение пальцев на руке, клинодактилия, косолапость. Из внутренних пороков описана патология сердечнососудистой системы. Дети резко отстают в психомоторном и физическом развитии.

**2.3 Частичные моносомии**

Моносомия – это наличие всего одной из пары гомологичных хромосом. В случае обширной делеции в какой-либо хромосоме иногда говорят о частичной моносомии.

Синдром кошачьего крика – частичная моносомия по короткому плечу хромосомы 5 р-).

Синдром кошачьего крика (5 р-) обусловлен делецией короткого плеча 5-й хромосомы. Популяционная частота синдрома – примерно 1:45 000 (Рисунок 5). Для данного синдрома наиболее характерны специфический плач, напоминающий кошачье мяуканье, лунообразное лицо, мышечная гипотония, умственное и физическое недоразвитие, микроцефалия, низко расположенные, иногда деформированные ушные раковины, эпикант, антимонголоидный разрез глазных щелей, косоглазие. Иногда наблюдаются атрофия зрительного нерва и очаги депигментации сетчатки. Как правило, выявляются пороки сердца. Наиболее постоянный признак синдрома – «кошачий крик» – обусловлен изменениями гортани: сужением, мягкостью хрящей, отечностью или необычной складчатостью слизистой оболочки, уменьшением надгортанника. Изменения других органов и систем неспецифичны.

Продолжительность жизни у больных с этим синдромом значительно снижена, только около 14% из них переживают возраст 10 лет.

*Синдром Вольфа-Хиршхорна (4 р-)* обусловлен делецией короткого плеча хромосомы 4 (Рисунок 6). Популяционная частота заболевания – около 1 случая на 100 000. Дети с синдромом Вольфа – Хиршхорна обычно рождаются у молодых родителей, доношенные, но со значительно сниженным весом (около 2000 г.). Для таких детей характерна резкая задержка физического и психомоторного развития. У них наблюдаются умеренно выраженная микроцефалия, клювовидный нос, выступающее надпереносье, деформированные, низко расположенные ушные раковины, вертикальные складки кожи впереди ушных раковин, гипотония мышц, значительное снижение реакции на внешние раздражения, судорожные припадки. Отмечаются также расщелины верхней губы и нёба, деформации стоп, аномалии глазных яблок, эпикант и маленький рот с опущенными уголками. Из внутренних органов чаще поражаются сердце (пороки развития) и примерно в половине случаев – почки (гипоплазия и кисты). Большинство детей с синдромом 4 р – умирает на 1-м году жизни. Максимальный известный возраст пациента с этим синдромом – 25 лет.

*Синдром Орбели (13q-)* обусловлен делецией длинного плеча 13-й хромосомы, сегментов 13q22-q31. Популяционная частота синдрома не установлена.

Дети с синдромом Орбели рождаются с низким весом (2200 г.). Клинически синдром проявляется аномалиями развития всех систем организма. Характерны микроцефалия, отсутствие носовой вырезки (лоб непосредственно переходит в нос), эпикант, антимонголоидный разрез глаз, широкая спинка носа, высокое нёбо, низко расположенные деформированные ушные раковины. Отмечаются поражения глаз (микрофтальмия, иногда анофтальмия, косоглазие, катаракта, ретинобластома), опорно-двигательного аппарата (короткая шея, гипо- или аплазия первого пальца кисти и пяточной кости, синдактилии кистей и стоп), атрезии прямой кишки и заднепроходного отверстия. Часты пороки развития сердца, почек, головного мозга. Для всех детей с синдромом Орбели характерна глубокая олигофрения, возможны потеря сознания, судороги. Большинство больных с синдромом 13q – погибают на 1-м году жизни.

**Заключение**

Хромосомные болезни, наследственные заболевания, обусловленные изменением числа или структуры хромосом. Хромосомные болезни возникают в результате мутаций в половых клетках одного из родителей. Из поколения в поколение передаются не более 3–5% из них.

1. Частота хромосомных болезней среди новорождённых детей около 1%.

2. Многие изменения хромосом несовместимы с жизнью и являются частой причиной спонтанных абортов и мертворождений.

3. Все хромосомные болезни принято делить на две группы: аномалии числа хромосом и нарушения структуры хромосом. Хромосомные болезни могут быть связаны с излишком генетического материала (полисемия – наличие одной или нескольких добавочных хромосом; полиплоидия; дупликация); с утратой части генетического материала (нуллисомия, моносомия, делеция); с хромосомными перестройками (транслокация; различные перестановки участков хромосом).

4. Хромосомная болезнь может возникать в результате мутаций в гаметах родителей или в результате мутаций в клетках эмбриона на ранних стадиях его развития.

5. Общими проявлениями хромосомных болезней являются: задержка физического и психомоторного развития, умственная отсталость, костно-мышечные аномалии, пороки сердечно – сосудистой, мочеполовой, нервной и других систем, отклонение в гормональном, биохимическом и иммунологическом статусе и др.

6. В настоящее время у человека известно более 700 заболеваний, вызванных изменением числа или структуры хромосом. Около 25% приходится на аутосомные трисомии, 46% – на патологию половых хромосом. Структурные перестройки составляют 10,4%.

Пока не существует методов, которые позволяли бы лечить генетические болезни, вызванные геномными мутациями. Но разработаны методы диагностики таких мутаций, что позволяет при их обнаружении прерывать беременность на ранней стадии.

**Список использованной литературы**

1. Айала Ф., Кайгер Д. Современная генетика. М.: Просвещение, 1989. С. 55 – 68.
2. Алиханян С.И. Современная генетика. М.: Наука, 1980. С. 112 – 136.
3. Асанов А.Ю., Демикова Н.С. Основы генетики и наследственные нарушения развития у детей. М.: Академия, 2003. С 192 – 225.
4. Ауэрбах Ш. Наследственность. М.: Просвещение, 1969. С. 33 – 57.
5. Бадалян Л.О. Наследственные болезни у детей. М.: Наука, 1971. С. 257 – 261.
6. Бочков Н.П. Генетика человека (Наследственность и патология). М.: Мир, 1978. С. 312 – 328.
7. Дубинин Н.П. Генетика. Кишинёв, 1985. С. 77 – 84.
8. Жимулёв И.Ф. Общая и молекулярная генетика. Новосибирск, 2002. С. 81 – 83.
9. Жученко А.А, Гужов В.А., Пухальский В.А. Генетика. М.: КолосС, 2004. С. 266 – 269.
10. Заяц Р.Г. Общая и медицинская генетика. Минск, 2002. С. 48 – 53.
11. Кемп П., Армс К. Введение в биологию. М.: Мир, 1982. 59 с.
12. Козлова С.И., Демикова Н.С. Наследственные синдромы. М.: Практика, 1996. 292 – 315.
13. Лобашев М.Е. Генетика. М.: Просвещение, 1970. С. 292 – 301.
14. Стамбеков С.Ж, Короткевич О.С., Петухов В.Л. Генетика. Новосибирск: СемГПИ, 2006. С. 226 – 241.
15. ФогельА., Мотульски Ф. Генетика человека. М.: Мир, 1989–1992. С. 304 – 312.