

Міністерство освіти і науки України
Державний вищий навчальний заклад
«Донбаський державний педагогічний університет»

Кафедра фізичної терапії, фізичного виховання та біології

МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ ДО ПРАКТИЧНИХ ЗАНЯТЬ
З ДИСЦИПЛІНИ

«СПАДКОВІ МЕХАНІЗМИ ЗДОРОВ'Я»

для здобувачів другого (магістерського) рівня вищої освіти
спеціальності 014 Середня освіта (Біологія та здоров'я людини)

Слов'янськ – 2020 р.

УДК 378.016:575.1(072)
М54

*Рекомендовано до друку Вченою радою
Донбаського державного педагогічного університету
(протокол № 1 від 28. 08. 2020 року)*

Рецензенти:

Дичко В.В. – доктор біологічних наук, професор, завідувач кафедри фізичної терапії, фізичного виховання і біології ДВНЗ «ДДПУ».

Горбець Л.В. – кандидат біологічних наук, доцент, доцент кафедри природничо-математичних дисциплін та інформатики ДВНЗ «ДДПУ».

Методичні вказівки до практичних занять з дисципліни «Спадкові механізми здоров'я» для здобувачів другого (магістерського) рівня вищої освіти спеціальності 014 Середня освіта (Біологія та здоров'я людини) / уклад. : Ю. С. Клименко; Донбаський державний педагогічний університет. Слов'янськ : Вид-во ДДПУ, 2020. 80 с.

Методичні вказівки призначено для надання допомоги здобувачам другого (магістерського) рівня вищої освіти при вивченні дисципліни «Спадкові механізми здоров'я» згідно з чинними стандартами України. Видання містить рекомендації щодо виконання практичних робіт, вимоги до порядку їх виконання, питання щодо самоконтролю, контрольні питання, літературні джерела.

УДК: 378.016:575.1(072)
© Клименко Ю.С., 2020
© ДДПУ, 2020

ЗМІСТ

Загальні положення.....	4
Практичне заняття № 1. Спадковість і патологія. Роль спадковості в патології людини.....	11
Практичне заняття № 2. Методи дослідження спадковості людини.....	17
Практичне заняття № 3. Спадкові хвороби обміну. Сучасна класифікація, коротка характеристика груп.....	28
Практичне заняття № 4. Моногенні хвороби.....	36
Практичне заняття № 5. Хромосомні хвороби.....	41
Практичне заняття № 6. Мітохондріальні хвороби.....	48
Практичне заняття № 7. Хвороби зі спадковою схильністю.....	58
Практичне заняття № 8. Профілактика спадкової патології.....	68
Контрольні питання.....	78
Література.....	80

ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ

Навчальна дисципліна «Спадкові механізми здоров'я» відноситься до циклу професійно-орієнтованих нормативних дисциплін підготовки фахівців другого (магістерського) рівня вищої освіти (назва рівня вищої освіти) спеціальності 014 Середня освіта (Біологія та здоров'я людини).

Вивчення навчальної дисципліни «Спадкові механізми здоров'я» завершується складанням екзамену.

Мета вивчення навчальної дисципліни «Спадкові механізми здоров'я» полягає у вивченні особливостей спадкування та мінливості нормальних та патологічних ознак людини, ознайомленні студентів з сучасними уявленнями про спадкові захворювання зі спадковою схильністю, з методами, що використовуються в генетиці людини.

Предметом вивчення навчальної дисципліни є вивчення закономірностей спадковості і мінливості у людини при всіх рівнях її організації та існування: молекулярному, клітинному, організменному, популяційному, біохронологічному, біогеохімічному.

Для успішного освоєння та вивчення даної дисципліни необхідні знання з таких предметів, як анатомія людини, фізіологія людини, гігієна, функціональна анатомія, вікова фізіологія, біологія та генетика, біохімія, патологічна фізіологія.

Формулювання результатів навчання для нормативних дисциплін має базуватися на результатах навчання, визначених відповідною освітньою програмою (програмних результатах навчання) та деталізувати їх. Формулювання результатів навчання мають зазначати рівень їх сформованості, наприклад, через його достатність для вирішення певного класу завдань професійної діяльності та/або подальшого навчання за освітньою програмою.

Засобами оцінювання та методами демонстрування результатів навчання є: тести, реферати, презентації результатів виконаних завдань та досліджень, усні доповіді та інші види індивідуальних та групових завдань.

За результатами вивчення дисципліни у здобувачів повинні бути сформовані такі загальні та фахові компетентності:

- володіння науковим світоглядом; знання основних теорій, концепцій, вчень, які формують наукову картину світу; вміння відстоювати власні наукові погляди (ЗК-1);

- знання основних сучасних положень генетичної науки стосовно походження, розвитку, будови і процесів життєдіяльності живих організмів, інтегральні уявлення про організацію біологічних систем на різних рівнях, здатність їх застосовувати для формування світоглядної позиції, інтерпретації власних досліджень (ФК-1);

- уміння розуміти інформацію із суміжних галузей знань та роз'яснювати вузькопрофесійні питання фахівцям інших галузей, популяризувати знання зі спадкових механізмів здоров'я людини, надавати практичні консультації в галузі генетики, відстоювати науковий світогляд та необхідність здорового способу життя (ФК-2);

- здатність застосовувати базові знання для обрання ефективних шляхів і способів збереження здоров'я людини, застосовувати сучасні методи оцінки й моніторингу стану здоров'я, аналізувати спосіб життя та його вплив на здоров'я, створювати рекомендації щодо раціоналізації способу життя людини, добирати адекватні методи й засоби оздоровлення (ФК-10);

- здатність здійснювати професійні функції у процесі інклюзивного навчання, адекватно обирати засоби й методи навчання для осіб з обмеженими можливостями, створюючи умови для їхнього розвитку й саморозвитку, повноцінної соціалізації за допомогою здоров'язбережувальних технологій (ФК-11);

- здатність виконувати роботу з дотриманням правил біологічної етики, біобезпеки, біозахисту (ФК-14).

Програмні результати навчання:

- узагальнювати базові знання спадкових механізмів здоров'я в обсязі, необхідному для обґрунтування загальної теорії біології і здоров'я людини (об'єктно-предметна область, термінологічний апарат, теорії і концепції, закони і закономірності, методи дослідження, історія розвитку тощо) (ПРН-1);

- знати особливості розвитку сучасної генетики, основні методологічні принципи наукового дослідження, методологічний і методичний інструментарій проведення наукових досліджень за спеціалізацією, представляти результати наукової роботи письмово та усно з використанням сучасних технологій, вмінні коректно вести дискусію (ПРН-2);

- здійснювати аналіз структурно-функціональної організації, механізмів регуляції та адаптації організмів, знати та вмінні демонструвати основні закономірності формування, кількісної оцінки та стратегії збереження біологічного різноманіття, збільшення продуктивності й стійкості екосистем (ПРН-9);

- використовувати інноваційні підходи для розв'язання конкретних генетичних завдань, застосовувати набуті знання за спеціалізацією для вирішення конкретних практичних завдань, моделювати об'єкти і процеси у живих організмах та їхніх компонентах із використанням математичних методів та інформаційних технологій (ПРН-10).

СТРУКТУРА ТА ОБСЯГ НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ

Назви змістових модулів і тем	Кількість годин			
	Денна форма			
	усього	зокрема		
л		п	с.р.	
1	2	3	4	5
Тема 1. Спадковість і патологія. Роль спадковості в патології людини	16	2	2	12
Тема 2. Методи медичної генетики	16	2	2	12
Тема 3. Пропедевтика спадкової патології	16	2	2	12
Тема 4. Моногенні хвороби	16	2	2	12
Тема 5. Хромосомні хвороби	16	2	2	12
Тема 6. Мітохондріальні хвороби	14	2	2	10
Тема 7. Хвороби зі спадковою схильністю	14	2	2	10

Тема 8. Профілактика спадкової патології	12	2		10
Усього годин	120	16	14	90

Критерії оцінювання результатів навчання

Реалізація основних завдань контролю й оцінювання результатів навчання здобувачів під час вивчення навчальної дисципліни «Спадкові механізми здоров'я» досягається за рахунок цілеспрямованості, репрезентативності, об'єктивності, систематичності й комплексності у застосуванні різних видів контролю. Систематичність контролю результатів навчання здобувачів з навчальної дисципліни «Спадкові механізми здоров'я» забезпечується в його видах: поточному контролі, підсумковому контролі.

Результати навчання здобувачів вищої освіти з навчальної дисципліни визначаються у балах, що виставляються згідно з критеріями оцінювання, затвердженими в ДДПУ. Оцінювання результатів навчання здійснюється під час проведення навчальних занять (лекції, практичні) та самостійної роботи.

Поточний контроль результатів навчання здобувачів з навчальної дисципліни «Спадкові механізми здоров'я» відбувається за такими формами:

Для здобувачів вищої освіти заочної форми бали розподіляються пропорційно годинам у навчальному плані, відведеним на навчальні заняття та самостійну роботу. Для здобувачів заочної форми навчання питома вага балів за самостійну роботу більша, ніж за навчальні заняття.

Оцінювання результатів навчання здобувачів вищої освіти за лекції здійснюється за такими критеріями:

– присутність здобувача на лекції, складання її конспекту та активна участь у перебігу лекції (1 бал).

Оцінювання результатів навчання здобувачів вищої освіти, отриманих під час практичного заняття, здійснюється за такими критеріями:

– під час опитувань – за повну й ґрунтовну відповідь на сформульоване запитання з теми заняття (до 5 балів);

– під час тестування – за правильні відповіді на запитання тесту з теми заняття (до 5 балів);

– у процесі виконання ситуаційних вправ і завдань – за запропонований правильний алгоритм (послідовність) виконання завдання; за знання теоретичних основ проблеми, порушеної в завданні; за володіння формулами й математичними методами, необхідними для виконання завдання; за отриманий правильний результат (до 8 балів).

Оцінювання результатів навчання здобувачів вищої освіти в процесі написання поточних, проміжних контрольних робіт здійснюється за правильні відповіді на всі питання роботи (до 10 балів).

Оцінювання результатів навчання здобувачів вищої освіти під час контрольного заходу здійснюється за правильні відповіді на питання.

Оцінювання рефератів та презентацій за визначеними темами здійснюється відповідно до таких критеріїв (до 10 балів):

– за повноту та використання сучасних концепцій і джерел інформації (крім лекційного конспекту, має бути ще не менше трьох джерел інформації);

– за оформлення роботи згідно з вимогами і наявність посилань на використану літературу та джерела;

– за наявність змістовних висновків;

– за глибокі знання навчального матеріалу, що містяться в основних і додаткових рекомендованих літературних джерелах.

У разі виявлення невідповідності результатів навчання окремим критеріям із тієї чи іншої форми контролю знань кількість балів, яка виставляється здобувачу, може бути знижена:

– за неповну відповідь;

– за кожен неправильну відповідь;

– за невчасне виконання завдання;

– за недостовірність поданої інформації;

– за недостатнє розкриття теми;

– за відсутність посилань на літературні джерела.

Результати поточних контролів рівня знань здобувачів вищої освіти денної та заочної форм навчання (у вигляді певної кількості отриманих балів) обов'язково доводяться викладачем наприкінці кожного заняття до їхнього відома, виставляються в

«Журнал обліку роботи академічної групи» та є підставою для одержання допуску до підсумкового контролю.

Допуск до підсумкового контролю з навчальної дисципліни становить 60 балів, визначається як сумарна мінімальна кількість балів, яку має набрати здобувач вищої освіти для отримання позитивної оцінки «задовільно», крок шкали – 1. При цьому межа незадовільного навчання становить 59 балів.

Кожна навчальна дисципліна, вивчення якої закінчується складанням заліку або екзамену, оцінюється максимальною оцінкою у 100 балів.

Підсумковий контроль результатів навчання з навчальної дисципліни «Спадкові механізми здоров'я» проводиться у формі екзамену.

Здобувач вищої освіти **«Допущений»** до екзамену, у разі виконання навчального плану, що передбачає обов'язкове позитивне оцінювання результатів навчання визначених робочою програмою навчальної дисципліни лекційних, практичних занять і самостійної роботи (тобто набрав від 60 до 100 балів).

Здобувач вищої освіти **«Не допущений»** до екзамену, у разі невиконання навчального плану, що передбачає обов'язкове позитивне оцінювання результатів навчання визначених робочою програмою навчальної дисципліни лекційних, практичних занять і самостійної роботи (тобто набрав від 0 до 59 балів).

Здобувачі вищої освіти, які за поточним оцінюванням у семестрі мають результат навчання з навчальної дисципліни «Спадкові механізми здоров'я» 60 балів і вище, можуть, за бажанням, бути:

- звільнені від складання екзамену й отримати в результаті оцінювання 60-80 балів, що відповідають кількості балів поточного оцінювання з навчальної дисципліни;

- звільнені від складання екзамену й отримати в результаті оцінювання 81-100 балів, що відповідають кількості балів поточного оцінювання з навчальної дисципліни, за відсутності пропусків занять з усіх предметів семестру без поважних причин (до 10%), але за обов'язкового надання в деканат виконаних самостійних завдань з відповідної дисципліни;

- допущені до складання екзамену (у деканат обов'язково надається аркуш відповіді здобувача).

Здобувач вищої освіти може підвищити оцінку, яку він отримав за результатами роботи в семестрі, під час складання екзамену в період сесії. Якщо здобувач вищої освіти на екзамені отримав оцінку нижчу, ніж за результатами роботи в семестрі, у відомість обліку успішності виставляється підсумкова оцінка за результатами роботи в семестрі.

У разі отримання оцінки «незадовільно» здобувач має право на два перескладання: викладачу та комісії. Замість перескладання комісії здобувач може обрати повторне вивчення навчальної дисципліни.

Шкала оцінювання результатів навчання здобувачів вищої освіти

За накопичувальною 100-бальною шкалою	За національною шкалою	
	для екзаменів, звітів з практики, курсних робіт	для заліків
90 – 100 балів	відмінно	зараховано
89 – 75 балів	добре	
60 – 74 балів	задовільно	
26 – 59 балів	незадовільно	не зараховано
0 – 25 балів	неприйнятно	

ПРАКТИЧНЕ ЗАНЯТТЯ № 1

Тема. Спадковість і патологія. Роль спадковості в патології людини

Актуальність теми: в останній час відзначено різке збільшення частоти спадкових захворювань, природжених вад розвитку, злоякісних новоутворень. Внаслідок радіаційного забруднення, зменшення озонового шару, забруднення довкілля промисловими і побутовими хімікатами, безконтрольного використання медикаментів, імунодефіцитних станів, є підстави передбачати в майбутньому збільшення частоти спадкової та онкологічної патології в популяції.

Вид заняття: практичне.

Мета заняття: знати поняття про предмет і задачі генетики, взаємозв'язок з іншими медико-біологічними дисциплінами, основні етапи розвитку генетики, роль вітчизняних вчених у розвитку генетики; навчитись класифікувати спадкові хвороби; означити роль мутацій як етіологічного фактора; з'ясувати механізми виникнення геномних, хромосомних і генних мутацій як причини розвитку моногенних і хромосомних хвороб; дати поняття екогенетичних хвороб і хвороб зі спадковою схильністю; простежити особливості патогенезу спадкових хвороб у зв'язку з характером ушкодження генетичних структур, специфіку патогенезу хромосомних хвороб, загальні закономірності; розглянути генетичні аспекти поліморфізму спадкової патології

Зміст теми:

1. Предмет і задачі генетики. Хромосомні та молекулярні основи спадковості.
2. Місце спадкової патології в структурі захворюваності та смертності населення.
3. Основні методи генетики. Класифікація спадкової патології.
4. Геномні, хромосомні і генні мутації.
5. Моногенна патологія.
6. Екогенетичні хвороби і хвороби зі спадковою схильністю.
7. Хромосомні хвороби.
8. Хвороби соматичних клітин.

9. Мутагени: фізичні, хімічні, біологічні. Спонтанний та індукований мутагенез.

10. Канцерогени. Канцерогенез. Тератогени. Тератогенез.

Обладнання для проведення заняття: навчальні таблиці, методичні матеріали.

Інтегративні зв'язки теми: знання питань теми необхідні студентам при вивченні молекулярної і медичної генетики, розмноження і онтогенезу організмів, еволюційної теорії, життєдіяльності організму в нормі і при різних патологічних станах як на теоретичних, так і клінічних кафедрах.

Блок інформації.

Генетика людини вивчає явища спадковості і мінливості у популяціях людей, особливості успадкування нормальних і патологічних ознак, залежність захворювання від генетичної схильності і факторів середовища. Завданням медичної генетики є виявлення і профілактика спадкових захворювань. Академік І.П. Павлов, визначаючи важливе значення генетики для фізіології і медицини, писав: “Наші лікарі повинні, як азбуку, знати закони спадковості... Втілення в життя наукової істини про закони спадковості, допоможе позбавити людство від багатьох скорбот і горя”.

Основоположником медичної генетики є видатний невропатолог С.М. Давиденков. Він вперше застосував ідеї генетики у клініці, дав аналіз ряду спадкових захворювань. Важливою заслугою вченого є розробка і практичне використання методів медико-генетичного консультування.

Людина є специфічним об'єктом генетичних досліджень, який має свої переваги і недоліки.

До переваг можна віднести:

1. Високий ступінь вивченості фенотипу людини (анатомічні, фізіологічні, біохімічні, імунологічні ознаки, поведінка).

2. Висока фенотипова мінливість людей, яка зумовлена генетичною різноманітністю і значною варіабельністю екологічних і соціальних умов.

Недоліки:

1. Неможливий цілеспрямований підбір шлюбних пар і експериментальні шлюби.

2. Невелика тривалість життя (генетик може спостерігати не більше 1-2 поколінь).

3. Невелика кількість дітей (2-3), що недостатньо для коректного статистичного аналізу розподілу ознак у нащадків.

4. Велика кількість груп зчеплення (23-24 групи). Сумарне число генів в геномі людини $10^4 - 10^6$.

Основним етіопатологічним чинником виникнення і розвитку спадкових захворювань є мутації. Частота виникнення мутацій залежить від генотипу організму, фази онтогенезу, статі, стадії гаметогенезу, мітотичного і мейотичного циклів хромосом, хімічної будови окремих ділянок хромосом тощо.

За характером зміни спадкового матеріалу розрізняють – генні, геномні мутації і хромосомні аберації.

Генні або точкові мутації – зміни, зумовлені заміною, вставкою або випаданням одного чи декількох нуклеотидів у межах одного гена. Вони обумовлюють зміни як у будові білків, так і функційній активності білкової молекули. Генні мутації можуть виникати на рівні структури генетичного коду, на рівні транскрипції чи трансляції. У людини вони є причиною розвитку генних (молекулярних) хвороб. Хромосомні мутації (аберації) – зміни структури хромосом. Такі мутації можуть виникнути в результаті втрати частини хромосоми (делеція), подвоєння частини хромосоми (дуплікація), відриву і повороту частини хромосоми на 180° (інверсія), відрив ділянки хромосоми однієї хромосомної пари і приєднання до іншої пари хромосом. Делеції (часткові анеуплоїдії) можуть стати причиною хромосомних хвороб. Геномні мутації -зміни каріотипу, кратні або некрратні гаплоїдному числу хромосом. Внаслідок порушення розходження пари гомологічних хромосом під час мейозу в одній із утворених гамет міститься на одну хромосому менше, а в іншій на одну хромосому більше, ніж за нормального гаплоїдного набору. Злиття такої аномальної гамети з нормальною гаплоїдною гаметою при заплідненні призводить до утворення зиготи з меншою або більшою кількістю хромосом порівняно з диплоїдним набором, характерним для цього виду.

Геномні, хромосомні і генні мутації в соматичних клітинах є наслідком дії мутагенних чинників. У людини це етіологічні фактори спадкових хвороб. Захворювання, зумовлені геномними

(зміна числа хромосом) і хромосомними (зміна структури хромосом) мутаціями, називаються хромосомними хворобами. Коли зміна числа хромосом визначається подвоєнням або зменшенням всього набору хромосом, це призводить до поліплоїдії або гаплоїдії (відповідно). Зайві чи вилучення однієї або декількох хромосом призводить до гетероплоїдії або анеуплоїдії. Зміна структури хромосом – це перебудови або аберації. При цьому порушується збалансованість набору генів і нормальний розвиток організму. Як наслідок хромосомного дисбалансу відбувається внутрішньоутробна загибель ембріона або плоду, виникають уроджені вади розвитку. Чим більша кількість хромосомного матеріалу зазнала мутаційного ефекту, тим раніше захворювання з'явиться в онтогенезі і тим вагоміші будуть порушення фізичного і психічного розвитку особини. Характерна риса хромосомного дисбалансу – множинність вад розвитку різних органів і систем.

Хромосомні хвороби складають близько 0,5-1% всіх спадкових хвороб людини.

Соматичні мутації зумовлюють генотипну різноманітність тканин однієї особини і здебільшого не передаються за спадковістю при статевому розмноженні, якщо організм розвивається з однієї клітини або групи клітин, в яких виникла мутація, – такі зміни можуть передаватися нащадкам. Соматичні мутації використовують у організмів, які розмножуються вегетативно. Соматичні мутації складають основу селекції культурних рослин.

Мутагенні фактори, що здебільшого є причиною виникнення мутацій, класифікуються на фізичні, хімічні, біологічні. Кожна з мутацій викликається певною причиною. У більшості випадків ці причини невідомі. Людина зазнавала і зазнає тиску мутацій, які виникають під впливом тих чи інших чинників. Чинники, які здатні проникати в соматичні зародкові клітини живих організмів і викликати мутації, отримали назву мутагенів. Для того, щоб агент був мутагеном, він повинен мати певні властивості: легко проникати в клітини організму, зберігати їх життєстійкість, досягати ядра клітини і впливати на хімічну структуру хромосом та процеси, які відбуваються в них. До найбільш активних мутагенів належить іонізуюча радіація, рентгенівське

випромінення та ультрафіолетові промені. Близько 90% мутагенів є канцерогенами (здатні викликати пухлинний ріст).

Хімічних мутагенів надзвичайно багато. Вони можуть впливати на спадковість різних експериментальних об'єктів: фагів, мікробів, рослин, комах, ссавців. Мутагенну активність проявляють чотири умовних групи хімічних факторів зовнішнього середовища: пестициди, промислові отрути, харчові добавки, ліки.

Серед хімічних мутагенів до найбільш сильних відносять: хлоровані вуглеводні, етиленамін, діетилсульфат, диметилсульфат, нітрозоетилсечовину, нітрозометилсечовину, пероксид водню, іприт тощо. Їх ще називають супермутагенами, оскільки вони викликають один і той же тип мутацій. Другу групу складають речовини, що близькі за будовою з азотистими основами нуклеїнових кислот і діють на них: 5-бромурацил, 5-фтордіоксіуредин, 5-бромоксіурацил та ін. До третьої групи відносять акридини та їх похідні (акридиной жовтий, етидій броміду, профлавін акридинового смарагдового тощо). Вони здатні зміщувати окремі основи ДНК або викликати мутації типу делецій (випадання ділянки ДНК). У четверту групу входять азотиста кислота, формальдегід, гідроксиламін тощо. Кожний з хімічних мутагенів може викликати як хромосомні розриви, так і генні мутації. Але на відміну від фізичних мутагенів, хімічні переважно індукують генні мутації, їх дія більш тривала, мутації з'являються не зразу, а через певний час.

До хімічних мутагенів можна віднести і деякі лікарські речовини. Лікарські препарати, як хімічні речовини різної структури, є сторонніми для організму людини. Звідси виникає проблема їх мутагенності. Нові і давно відомі лікарські речовини здатні викликати мутації генів у рослин, мікроорганізмів, комах, а також у культурі клітин ссавців і людини. Деякі з лікарських препаратів за величиною мутагенного потенціалу не поступаються іонізуючій радіації. Так, наприклад, всі цитостатичні й антимиотичні препарати, які використовуються для лікування злоякісних пухлин, здатні індукувати генні мутації, хромосомні аномалії й інші біологічні ефекти, характерні для іонізуючого випромінювання. Лікарські препарати можуть викликати широкий спектр мутацій – від точкових до

пошкодження всього хромосомного набору. Біологічні мутагени – це віруси, бактерії, найпростіші, токсини гельмінтів, гриби злаків. Вони спричиняють зміни такого ж характеру, як фізичні та хімічні мутагени.

Хід заняття:

1. Контроль вихідного рівня знань студентів з даної теми (на основі перелічених питань змісту теми)

2. Практична частина

2.1. Характеристика етапів роботи

а) у формі співбесіди з'ясувати поняття «спадкові захворювання», причини і механізми їх виникнення, роль мутацій як основного етіологічного фактора у розвитку спадкових хвороб.

б) заповнити таблицю:

Таблиця 1. Перелік основних термінів, параметрів, характеристик

№ з/п	Термін	Визначення
1	Медична генетика	
2	Поняття «спадкові захворювання»	
3	Методи медичної генетики	
4	Мутації, класифікація за рівнем організації генетичного матеріалу	
5	Мутагени, їх класифікація	
6	Індуковані мутації	
7	Тератогени: визначення і приклади	
8	Канцерогени: визначення і приклади	
9	Антимутагени: визначення і приклади	

2.2. Оформлення результатів практичної роботи:

У робочому зошиті студенти заповнюють таблицю «Перелік основних термінів, параметрів, характеристик»

3. Питання для контролю засвоєння теми:

1. Предмет та завдання медичної генетики. Основні етапи розвитку.

2. Місце медичної генетики у системі медичних знань, взаємозв'язок медичної генетики з іншими клінічними й медико-профілактичними дисциплінами.

3. Роль вітчизняних вчених у розвитку медичної генетики.

4. Етапи розвитку медичної генетики.

5. Етіологія спадкових захворювань.
6. Мутації як основний етіологічний чинник у розвитку спадкової патології.
7. Летальні та сублетальні мутації.
8. Медикаментозний мутагенез, тератогенез, канцерогенез.
9. Сучасні досягнення медичної генетики. Поняття про молекулярну медицину.

ПРАКТИЧНЕ ЗАНЯТТЯ № 2

Тема. Методи дослідження спадковості людини: генеалогічний, близнюковий, популяційно-статистичний, молекулярно-генетичні, цитогенетичні та біохімічні.

Вид заняття: практичне.

Актуальність теми: вивчення методів дослідження спадковості людини дають змогу лікарю – генетику оцінити ризик захворювання дитини на різні спадкові хвороби. Генетика людини вивчає закономірності спадковості та мінливості людського організму.

Мета заняття: знати основні методи діагностики спадкових захворювань людини: генеалогічний, близнюковий, популяційно-статистичний, молекулярно-генетичний, цитогенетичний та біохімічний, навчитись використовувати ці методи при скринінг аналізі.

Зміст теми:

1. Генеалогічний метод.
2. Цитогенетичний метод вивчення спадковості.
3. Близнюковий метод.
4. Популяційно-статистичний метод.
5. Молекулярно-генетичний та біохімічний методи вивчення спадковості людини

Обладнання для проведення заняття: таблиці та прозирки з родоводами; фотографії дітей із різними спадковими захворюваннями; метафазні пластинки дітей із синдромами; методичні матеріали.

Інтегративні зв'язки теми: матеріал даної теми пов'язаний з вивченням окремих розділів медичної генетики, гістології, патологічної анатомії.

Хід заняття:

1. Контроль вихідного рівня знань студентів з даної теми (на основі перелічених питань змісту теми)

2. Практична частина

2.1. Характеристика етапів роботи

2.1.1. Генеалогічний метод

Основний метод генетичного аналізу в людини полягає в складанні й вивченні родоводу. Даний метод вперше запропонував наприкінці ХІХ ст. Ф. Гальтон. Генеалогія – це родовід. Генеалогічний метод – метод родоводів, коли простежується ознака (хвороба) у родині з вказівкою родинних зв'язків між членами родоводу. В його основу покладено ретельне обстеження членів родини, складання й аналіз родоводів.

Генеалогічний метод дозволяє встановити:

- спадковий характер ознаки;
- тип успадкування і пенетрантність алеля;
- характер зчеплення генів і здійснювати картування хромосом;
- інтенсивність мутаційного процесу;
- розшифрування механізмів взаємодії генів;
- його застосовують при медико-генетичному консультуванні.

Суть генеалогічного методу полягає у встановленні родинних зв'язків, простеження ознак або хвороби серед близьких і далеких, прямих і непрямих родичів. Метод складається із двох етапів: складання родоводу і генеалогічного аналізу. Вивчення успадкування ознаки або захворювання в певній сім'ї розпочинається із суб'єкта, який має цю ознаку або захворювання.

Особина, яка першою попадає в поле зору генетика, називається пробандом. Це переважно хворий або носій дослідної ознаки. Діти однієї батьківської пари називаються сибсами пробанда (брати - сестри). Потім переходять до його батьків, далі до братів і сестер батьків і їх дітей, потім до дідусів і бабусь і т.д. Складаючи родовід, роблять короткі нотатки про кожного члена сім'ї, його родинні зв'язки з пробандом. Схема родоводу

супроводжується позначеннями під рисунком і отримала назву – легенда.

Всі індивідууми розміщуються строго по поколіннях в один ряд. Якщо родовід дуже великий, то різні покоління розташовують не горизонтальними, а концентричними рядами. Застосування генеалогічного методу дозволило встановити характер успадкування гемофілії, брахідактилії, ахондроплазії та ін. Він широко використовується для уточнення генетичної природи патологічного стану і при складанні прогнозу здоров'я нащадків.

При складанні родовідних таблиць користуються умовними позначеннями, запропонованими Г. Юстом у 1931 р. Фігури родовідних розміщують горизонтально (або по колу) в один рядок кожне покоління. Зліва позначають римською цифрою кожне покоління, а окремі особи в поколінні – арабськими зліва направо і зверху вниз. Причому найстарше покоління розташовують зверху родоводу і позначають цифрою I, а наймолодше – внизу родоводу. Братів і сестер згідно з народженням найстаршого розташовують зліва. Кожний член родоводу має свій шифр, наприклад II-4, III-7. Шлюбна пара родоводу позначається за тим же номером, але з малою літери. Якщо один із подружжя не обстежений, відомості про нього не надаються взагалі.

Після складання родовідної до неї додається письмове пояснення-легенда родоводу.

У легенді мають знайти відображення такі відомості:

- результати клінічного й позаклінічного обстеження пробанда;
- відомості про особистий огляд родичів пробанда;
- зіставлення результатів особистого огляду пробанда з відомостями опитування його родичів;
- письмові відомості про родичів, які проживають в іншій місцевості;
- висновок про тип успадкування хвороби або ознаки.

Аналіз родоводу дає можливість дійти висновку щодо спадкового характеру ознаки, типу успадкування (автосомно-

домінантний, автосомно-рецесивний або зчеплений зі статтю), зиготності пробанда (гомо- або гетерозиготний), ступеня пенетрантності й експресивності.

2.1.2. Цитогенетичний метод

Цитогенетичний метод (метод хромосомного аналізу) ґрунтується на мікроскопічному дослідженні структури й кількості хромосом. Він набув широкого застосування в 20-х роках ХХ ст., коли було отримано перші відомості про кількість хромосом у людини. У 30-х роках були ідентифіковані перші 10 пар хромосом. У 1956 р. шведські вчені Дж. Тийо і А. Леван вперше довели, що в людини 46, а не 48 хромосом.

Цитогенетичний метод використовують для:

- вивчення каріотипів організмів;
- уточнення числа хромосомних наборів, кількості й морфології хромосом для діагностики хромосомних хвороб;
- складання карт хромосом;
- для вивчення геномного і хромосомного мутаційного процесу;
- вивчення хромосомного поліморфізму в людських популяціях.

Хромосомний набір людини містить велику кількість хромосом, основні відомості про які можна отримати при вивченні їх у метафазі мітозу і профазі; метафазі мейозу. Клітини людини для прямого хромосомного аналізу отримують шляхом біопсії кісткового мозку і гонад або непрямим методом - шляхом культивування клітин периферичної крові (лімфоцити), коли отримують значну кількість метафаз. Непрямим методом досліджують також клітини амніотичної рідини або фібробласти, отримані при амніоцентезі або біопсії хоріона, клітини абортусів, мертвонароджених та ін. Частіше досліджують хромосоми в лімфоцитах периферичної крові з венозної, гепаринізованої крові.

Останнім часом всі дослідження в цитогенетиці людини проводять із застосуванням методів диференційного забарвлення хромосом (нові методики забарвлення хромосом), які дозволяють відрізнити кожен хромосомну пару. При вирішенні питань діагностики хромосомних хвороб різні методи диференційного

забарвлення застосовують у комбінації. Завдяки диференційному забарвленню хромосом можна виявити незначні хромосомні зміни: невеликі делеції, транслокації та ін.

Хромосомні зміни виявляють, досліджуючи каріотип дорослого організму, у клітинах амніотичної рідини та в клітинах хоріона для діагностики хромосомних захворювань плода.

Отримавши мікропрепарат із культури лімфоцитів периферичної крові, із клітин амніотичної рідини або клітин хоріона вивчають його візуально. Відбирають у полі зору метафазу з роздільно розміщеними хромосомами, а потім мікропрепарат фотографують. З негатива роблять відбитки на фотопапері. З мікрофотографії вирізають зображення кожної хромосоми ножицями, наклеюють їх гумовим клеєм на білий аркуш паперу в ряд, починаючи від найбільшої першої пари, закінчуючи малими хромосомами 21-ї, 22-ї пар і статеві Y-хромосоми. Так отримують ідіограму.

Побудову каріотипу, тобто впорядковане розміщення кожної пари хромосом за індивідуальними ознаками відмінностей: загальна довжина хромосоми, форма, розташування центромери. Більшість хромосом за такого методу можна тільки віднести до певних груп згідно з денверською класифікацією.

Цей метод дозволяє діагностувати багато спадкових хвороб, вивчати мутаційний процес, складні перебудови і найменші хромосомні аномалії в клітинах, які вступили у фазу поділу та поза поділом.

Покази до каріотипування:

- пацієнти з множинними уродженими вадами розвитку;
- діти із затримкою фізичного та психомоторного розвитку;
- пацієнти з недиференційованими формами олігофренії (недоумства);
- пацієнти з порушенням статевого диференціювання;
- жінки з порушенням менструального циклу (первинна або вторинна аменорея);
- сім'ї з безпліддям;
- жінки із звичним невиношуванням вагітності (викидні, мертвонароджені).

Поряд з вивченням мітотичних хромосом певного діагностичного значення набуває спостереження інтерфазних клітин. Відмінною ознакою жіночої статі є вміст в інтерфазних ядрах статевого хроматину або тілець Барра. У 1949 р. Барр і Бертрам при вивченні нервових клітин кішки виявили в ядрах невеличке інтенсивно забарвлене тільце, якому дали назву «сателіт ядра». Пізніше було доведено, що воно міститься тільки в ядрах клітин самок і його можна розглядати як ознаку, що відрізняє клітини самок від клітин самців. Це тільце отримало назву статевий хроматин або тільце Барра.

Статевий хроматин міститься тільки в ядрах клітин самок тварин, які мають Х-хромосоми. Після забарвлення ця грудочка хроматину розташована поблизу ядрця, біля ядерної оболонки або лежить вільно в каріоплазмі. Локалізація статевого хроматину всередині ядра відносно постійна для клітин певного типу тканин.

Встановлено, що статевий хроматин є не що інше, як одна із Х-хромосом, яка під час інтерфази перебуває в гетеропікнотичному стані. На стадії бластоцисти одна із Х-хромосом, материнського або батьківського походження, інактивується.

Хід визначення статевого хроматину в людини.

1. Стерильним шпателем отримують зішкріб із слизової оболонки порожнини рота (із внутрішньої поверхні щоки).

2. Зскрібок (білуватий наліт) розміщують як можна рівніше посередині предметного скельця.

3. Мазок для фіксації занурюють у 96%-ний етанол.

4. Через 15-20 хв мазок виймають і підсушують на повітрі.

5. На мазок наносять 1-2 краплі розчину ацеторсеїну. Накривають покривним скельцем і препарат мікроскопують. Спочатку на малому збільшенні, а потім під олійною імерсією. Доліджують тільки інтерфазні добре помітні овальної форми ядра.

У жінок статевий хроматин виявляється в 20-60% ядер. Кількість грудочок статевого хроматину завжди на одиницю менше ніж число Х-хромосом. У нормі в жінок у кожному ядрі міститься одне тільце статевого хроматину. Порушення кількості Х-хромосом призводить до зміни кількості статевого хроматину:

в індивідуума типу 48 (XXXX) їх буде три, за типу 45 (XO) (синдром Шерешевського-Тернера) статевий хроматин відсутній.

У чоловіків з каріотипом 46 (XY) статевого хроматину немає. За каріотипу 47 (XXY) визначається одна грудочка статевого хроматину, в осіб з каріотипом 48 (XXXY) – дві грудочки.

Статевий хроматин виявляється також у сегментних лейкоцитах у вигляді виросту (так звані «барабанні палички»), у вагінальному епітелії або в клітинах волосяної цибулини.

Для виявлення чоловічого Y-статевого хроматину ^-тілця) мазки фарбують акрихіном і розглядають із допомогою люмінесцентного мікроскопа. Y-хроматин – це часточка, що інтенсивно світиться, яка за величиною й інтенсивністю світіння відрізняється від інших хромоцентрів. Він виявляється в ядрах клітин чоловіків. Кількість Y-тілець відповідає числу Y-хромосом у каріотипі.

2.1.3. Близнюковий метод вивчення спадковості

Для клінічної генетики у вивченні закономірностей успадкування патологічної ознаки особливо важливого значення набув близнюковий метод, який запровадив англійський учений Ф. Гальтон (1876). Його використовують для встановлення ступеня спадкової зумовленості досліджуваних ознак.

Метод ґрунтується на трьох положеннях:

1. Монозиготи мають ідентичні генотипи, а дизиготи - різні генотипи.

2. Середовище, в якому розвиваються близнюки і яке впливає на прояв ознак, може бути однаковим і неоднаковим для одної і тої ж пари близнюків.

3. Всі властивості організму визначаються взаємно за участю генотипу і середовища.

Як відомо, близнюки можуть розвиватися з одного заплідненого яйця (монозиготні,

МЗ), або з двох запліднених одночасно різних яйцеклітин (дизиготні, ДЗ). Монозиготні близнюки (ідентичні, однойцеві) характеризуються абсолютною схожістю генотипу і фенотипу: однакової статі, мають ідентичні групи крові, схожі між собою зовні. Вони мають 100% спільних генів. Монозиготні близнюки виникають з однієї яйцеклітини, заплідненої одним

сперматозоїдом з наступним поділом зиготи на два зародки. Дизиготні близнюки (неідентичні, двояйцеві) мають різні генотипи, можуть відрізнятися за статтю і за зовнішніми ознаками, але в них 50% загальних генів. Дизиготні близнюки виникають внаслідок запліднення двох і більше яйцеклітин. Це може відбутися за одночасного утворення двох яйцеклітин у двох фолікулах або утворення двох яєць в одному фолікулі.

На підставі порівняльного вивчення ознак у близнюків вираховують показники конкордантності (частота схожості) і дискордантності (частота відмінностей).

У МЗ конкордантність значно вища, ніж у ДЗ, проте ступінь схожості для різних ознак істотно коливається.

За допомогою близнюкового методу вивчають значення спадковості й середовища у формуванні фізіологічних особливостей організму й у розвитку спадкової патології. Якщо ознака формується під впливом середовища, то різниця (дискордантність) між монозиготами і дизиготами буде незначною. Якщо ознака залежить від генотипу, то схожість між монозиготами буде більшою, ніж між дизиготами. За цим принципом була доведена генетична схильність до різних хвороб. Близнюковий метод використовують для перевірки ефективності терапевтичних заходів при різних захворюваннях, а також при вивченні експресивності й пенетрантності генів, які викликають спадкові хвороби. Близнюковий метод дає цінну інформацію при вивченні морфологічних і фізіологічних ознак, ролі генотипу і модифікації у формуванні обміну речовин у людини та ін.

2.1.4. Популяційно-статистичний метод

Метод ґрунтується на спостереженні спадкових ознак у великих групах населення. Він дозволяє розрахувати в популяції частоту нормальних і патологічних генів і генотипів: гетерозигот, гомозигот домінантних і рецесивних, частоту нормальних і патологічних фенотипів.

У 1908 році математик Г. Харді в Англії і лікар-антрополог В. Вайнберг у Німеччині сформулювали закон підтримки генетичної рівноваги в ідеальній популяції.

Частота генотипів і фенотипів розраховується за формулою Харді-Вайнберга: $p^2+2pq+q^2=(p+q)^2=1$, де p – частота домінантного гена; q – частота рецесивного гена; q^2 – частота

гомозигот за рецесивним геном; p^2 – частота гомозигот за домінантним геном; $2pq$ – частота гетерозигот.

Популяційно-статистичний метод застосовують для вивчення:

1) частоти генів у популяціях, включаючи частоту спадкових хвороб;

2) мутаційного процесу;

3) ролі спадковості й середовища у виникненні хвороб, особливо хвороб із спадковою схильністю;

4) ролі спадковості й середовища у формуванні фенотипового поліморфізму людини за нормальними ознаками;

5) значення генетичних чинників в антропогенезі, зокрема в расоутворенні.

2.1.5. Молекулярно-генетичний та біохімічний методи вивчення спадковості людини

Молекулярно-генетичний метод дозволяє аналізувати фрагменти ДНК, знаходити та ізолювати окремі гени та їх сегменти і визначати в них послідовність нуклеотидів. Його успішно використовують для ідентифікації генних мутацій, а також для вивчення геному людини. Він зазнав широкого застосування з 70-80 років минулого століття у зв'язку з розвитком молекулярної генетики. Початковим етапом молекулярно-генетичного аналізу є одержання достатньої кількості зразків ДНК за допомогою клонування. Для цього використовують геномну ДНК – всю ДНК клітини або окремі її фрагменти. Деспіралізація, виявлення та вирізання відповідних фрагментів ДНК здійснюється за допомогою особливих ферментів *рестриктаз*. Різні рестриктази розпізнають тільки відповідні послідовності нуклеотидів та розрізають ДНК у відповідних місцях. Виокремлені фрагменти ДНК за допомогою спеціальних ферментів *полімераз* копіюють в необхідній кількості. Копійовані фрагменти ДНК за допомогою електрофорезу на агаровому або поліакридамідному гелі розділяють на фракції за розмірами. Це можливо завдяки тому, що під дією електричного поля фрагменти ДНК рухаються по гелю із швидкістю, залежною від їх довжини - чим вони коротші, тим швидше рухаються. В результаті фрагменти ДНК через деякий час займають певне положення на полосі гелю у вигляді

окремих смуг. Довжину кожного фрагмента визначають шляхом порівняння відстаней, пройдених ним та стандартним відрізком ДНК (з відомими розмірами та послідовністю основ). Для ідентифікація виділених фрагментів ДНК їх спочатку розділяють на два ланцюжка, а потім гібридизують з відповідними маркерними фрагментами ДНК. Якщо при цьому утворюється нормальна подвійна спіраль, то досліджуваний фрагмент був без порушень. Якщо ж спіраль має дефекти, то досліджуваний фрагмент є мутантним.

Різні модифікації цього методу дозволяють у лабораторії аналізувати навіть незначну кількість ДНК, узятую у хворого. Їх успішно використовують для пренатальної діагностики спадкових хвороб. При цьому ДНК виділяють із ембріональних клітин, які наявні в навколоплідній рідині. Аномальний ембріон легко розпізнається, бо його ДНК гібридизується тільки з маркерним фрагментом ДНК, який має комплементарну мутантну послідовність нуклеотидів. В 90-х роках минулого століття за допомогою молекулярно-генетичної методики були ідентифіковані та локалізовані гени, відповідальні за такі тяжкі спадкові хвороби нервової системи людини як хорея Гентингтона, міотонічна дистрофія, синдром ломкої Х-хромосоми та інші. Виявилося, що ген хореї Гентингтона локалізований в короткому плечі 4-ої хромосоми. Він має ділянку, де нуклеотидна послідовність представлена багаторазовим повторенням трьох основ ЦАГ (цитозин-аденін-гуанін). У нормі кількість таких повторів коливається від 11 до 34, а у хворих, внаслідок мутації гена, їх 37-86. Хвороба успадковується за аутосомно-домінантним типом, і ознака проявляється в усіх носіїв гена.

Біохімічні методи використовуються для діагностики хвороб обміну речовин, причиною яких є зміни активності окремих ферментів. За допомогою біохімічних методів відкрито близько 5000 молекулярних хвороб, які є наслідком прояву мутантних генів. При різних типах захворювання вдається або визначити сам аномальний білок – фермент, або проміжні продукти обміну. Ці методи дуже трудомісткі, вимагають спеціального обладнання і тому не можуть бути використані для масових популяційних досліджень з метою раннього виявлення хворих із спадковою патологією обміну.

Останніми роками у різних країнах розробляються і використовуються для масових досліджень спеціальні програми. Перший етап такої програми полягає у тому, щоб серед великої кількості обстежуваних виділити ймовірно хворих, які мають якесь спадкове відхилення від норми. Така програма називається просіюючою, або скринінг-програмою (англ. *screening* – просіювання). Для цього етапу звичайно використовується невелика кількість простих, доступних методик (експрес-методів). Експрес-методи ґрунтуються на простих якісних реакціях виявлення продуктів обміну у сечі, крові. На другому етапі проводиться уточнення (підтвердження діагнозу або відхилення при хибно-позитивній реакції на першому етапі). Для цього використовуються точні хроматографічні методи визначення ферментів, амінокислот тощо.

Використовують також мікробіологічні тести, які ґрунтуються на тому, що деякі штами бактерій ростуть тільки на середовищах, які містять певні амінокислоти, вуглеводи. Вдалося отримати штами за речовинами, які є субстратами або проміжними метаболітами у хворих при порушенні обміну. Якщо у крові або сечі є необхідна для росту речовина, то у чашці Петрі навколо фільтрувального паперу, просоченого однією з цих рідин, спостерігається активне розмноження мікробів, чого не буває у випадку аналізу у здорової людини. Розробляються різні варіанти мікробіологічних методів.

2.2. Оформлення результатів практичної роботи

Студенти зарисовують ідіограму певного синдрому. Вирішені задачі записують в альбом.

3. Вироблення практичних навиків

Опанувати різні методи визначення спадковості для скринінг діагностики.

4. Питання для контролю засвоєння теми

1. Дати визначення: каріотип, ідіограма.
2. Цитогенетичний метод вивчення спадковості.
3. Переваги та недоліки генеалогічного методу.
4. Закономірності популяційно-статистичного методу.
5. Близнюковий метод.
6. Характеристика біохімічних та молекулярно-генетичних методів вивчення спадковості

ПРАКТИЧНЕ ЗАНЯТТЯ № 3

Тема. Спадкові хвороби обміну. Сучасна класифікація, коротка характеристика груп.

Вид заняття: практичне.

Актуальність теми: вивчення класифікації спадкових хворіб є базою для кращої ранньої діагностики захворювань обміну та збільшує можливість корекції певних захворювань обміну за допомогою певних дієт.

Мета заняття: розглянути і вивчити основні хвороби обміну речовин та елементів, розглянути приклади захворювання і з якими порушеннями вони пов'язані.

Зміст теми:

1. Класифікація спадкових хворіб обміну.
2. Порушення білкового обміну.
3. Спадкові порушення обміну ліпідів.
4. Ферментативні порушення обміну.
5. Подолання спадкових хворіб пов'язаних із метаболізмом.

Обладнання для проведення заняття: таблиці та прозорки, фотографії дітей із спадковими хворобами обміну речовин.

Інтегративні зв'язки теми: матеріали даної теми пов'язані із молекулярною біологією, генетикою, патологічною фізіологією.

Хід заняття:

1. Контроль вихідного рівня знань студентів з даної теми (на основі перелічених питань змісту теми)

2. Практична частина

2.1. Характеристика етапів роботи

2.1.1. Більшість спадкових моногенних захворювань – це дефекти обміну речовин. За класифікацією ВООЗ, спадкові дефекти обміну речовин поділяються на 11 груп. Це захворювання, зумовлені порушенням:

1. Спадкові порушення обміну амінокислот (фенілкетонурія).
2. Спадкові порушення обміну вуглеводів (глікогена хвороба, галактоземія).
3. Спадкові порушення обміну ліпідів (хвороба Німанна-Піка, хвороба Гоше).
4. Спадкові порушення обміну стероїдів (адреногенітальний синдром).

5. Спадкові порушення обміну пуринів і піримідинів (синдром Леша-Нааяна).

6. Спадкові порушення обміну сполучної тканини (мукополісахаридози, синдром Марфана).

7. Спадкові порушення гема-порфірину (гемоглобінопатії).

8. Спадкові порушення обміну в еритроцитах (анемія Мінковського-Шоффара).

9. Спадкові аномалії обміну металів (хвороба Коновалова-Вільсона).

10. Спадкові порушення обміну білірубину (синдром Кріглера-Наджара).

11. Спадкові порушення всмоктування в травному каналі (муковісцидоз, целиакія, лактоземія).

2.1.2. Тепер відомо більш як 1000 спадкових захворювань, зумовлених дефектом обміну речовин. Найбільшу групу становлять захворювання, спричинені порушенням обміну речовин, які представлені чотирма класами білків:

- 1) білками-ферментами;
- 2) структурними;
- 3) транспортними;
- 4) циркулюючими.

Дефекти обміну структурних і циркулюючих білків можна виявити, вивчаючи будову цих білків (аномальні гемоглобіни, псевдохолінестерази). Ці дефекти обміну білків-ферментів і циркулюючих білків визначаються концентрацією продуктів метаболізму, який здійснюється даним ферментом у крові і сечі хворого. Більшість спадкових дефектів обміну – це ферментопатії, тобто порушення будови білків-ферментів, які беруть участь в обміні тих чи інших речовин. При цьому в організмі спостерігається дефіцит кінцевого продукту обміну і накопичення проміжних продуктів (дериватів або міnorних речовин). Добре вивченими молекулярними хворобами людини є різні гемоглобінопатії та фенілкетонурія. Гемоглобінопатії найчастіше – це наслідок порушення структури і регуляції синтезу глобінів, а фенілкетонурія – порушення структури одного з ферментів, які регулюють обмін фенілаланіну і перетворення його через ряд етапів до тирозину і меланіну. На прикладі гемоглобінопатій ми бачимо, що молекулярна хвороба виникає

через порушення функції структурного білка. Проте молекулярні хвороби можуть виникати і через порушення функції білка-ферменту, внаслідок чого порушується обмін тієї чи іншої речовини. За таким типом розвивається більшість хвороб обміну речовин. Фенілкетонурія відноситься до аутосомнорецесивних захворювань. Близько до фенілкетонурії стоїть ряд інших захворювань, зумовлених порушенням обміну фенілаланіну. Для наочності наведемо більш детальнішу схему обміну фенілаланіну; і його порушень. Одним із продуктів обміну фенілаланіну є тироксин (гормон щитоподібної залози), який утворюється з тирозину. Цей гормон впливає на загальний обмін. При дефекті вказаного ферменту в ембріональному періоді онтогенезу у дітей розвивається нездоровий кретинізм (особливий вид карликовості). У хворих – атрофічна щитоподібна залоза. У фенотипі таких хворих відмічається вкорочення кінцівок при нормальному розмірі тулуба і голови. Припускають, що щитоподібна залоза у цих хворих в ембріональному періоді була зруйнована материнськими антитілами проти щитоподібної залози. Незобовий кретинізм виникає після другої вагітності матері, вік якої понад 30 років. Відомо, що зі збільшенням віку матері концентрація антитіл до білків щитоподібної залози наростає.

2.1.3. До спадкових захворювань порушення вуглеводного обміну належить глікогеноз, галактоземія та інші захворювання. Галактоза – це складова частина молочного цукру (лактози). В організмі вона за допомогою ферменту галактозо-1-фосфатуридилтрансферази перетворюється в галактозо-1-фосфат, який далі перетворюється в глюкозо-6-фосфат, що входить до метаболічного циклу глюкози. При галактоземії у дитини відзначається недостатність вказаного ферменту, відбувається накопичення в організмі галакто-30-1-фосфату, який впливає токсично на тканини організму. У дитини розвивається цироз печінки, уражуються нирки, внаслідок чого вони не здатні реабсорбувати амінокислоти з провізornoї сечі. Це призводить до аміноацидурії. З галактози утворюється дульцитол, який накопичується в кристалику ока і призводить до ранньої катаракти. У дітей через непереносність материнського молока спостерігаються диспепсичні розлади, вони худнуть, з'являється

жовтяниця, затримується психічний розвиток. Ці діти вмирають у перші місяці життя, якщо не буде своєчасно призначене необхідне лікування. Якщо дитина залишається живою, то у неї відзначається мікроцефалія, знижується тонус м'язів, з'являються судоми, гепатомегалія, розвивається анемія. За своєчасної діагностики захворювання, відлучення дитини від груді і переведення на годування коров'ячим молоком (в якому галактози менше, ніж у жіночому), а також на спеціальну дієту можна домогтися значного терапевтичного ефекту. Рання діагностика захворювання проводиться на ауксотрофних мікробах, а також хроматографічним визначенням концентрації амінокислот у крові дитини. Захворювання успадковується аутосомно-рецесивно.

Близьким до порушення вуглеводного обміну є мукополісахаридози. Глікозамінглікани (мукополісахариди) – це аміноцукор (полісахарид) у комплексі з глюкуроною, сіаловою, сірчаною і оцтовою кислотами. Аміноцукор – це глюкоза, в якій гідроксильна група (ОН) при другому атомі вуглецю замінена на аміногрупу (NH₂). Глікозамінглікани в різних органах відрізняються складом амінокислот і наявністю сульфгідрильних груп. Відомо 9 типів глікозамінгліканів: хондроїтинсульфат, гепаринсульфат, кератинсульфат, гіалу-ронова кислота тощо. При порушенні синтезу і деградації глікозамінгліканів вони відкладаються в клітинах організму і розвивається мукополісахаридоз. Захворювання вперше було описано Гурлером у 1919 р. і було визначене як гаргоїлізм, тому що голова хворих нагадує гаргоїлів – потворних фігур на паризькому соборі. В наступні роки було встановлено, що це збірна група захворювань, при яких порушується обмін одного з гліканів. Одним із мукополісахаридозів є синдром Гурлера. У хворих через дефект ферменту α-ідуронідази відбувається накопичення гепарину і дерматансульфату. Захворювання звичайно діагностується на другому році життя дитини. Воно виявляється розумовою відсталістю і скелетними змінами: кіфозом, випинанням лоба, плоским носом, потовщенням губ, дрібними зубами, збільшеним язиком, деформованими вушними раковинами, густим жорстким волоссям, коротким тулубом, деформованою грудною кліткою, збільшенням поперекового і

грудного кіфозу, потовщеними і розширеними епіфізами довгих кісток. Пальці рук при синдромі Гурлера набувають напівзігнутого положення, відзначається деяка скутість хворих. У них збільшений живіт, часті пупкові грижі, гепатоспленомегалія. Спостерігаються серцеві вади, помутніння рогівки, нерідко – вроджена глаукома. Захворювання діагностується шляхом виявлення в сечі підвищеної концентрації кислих глікозамінгліканів (гепаринсульфату). Успадковується захворювання аутосомно-рецесивно.

Більш легкою формою мукополісахаридозу є синдром Шейє, зумовлений дефектом того самого ферменту. Ці хворі живуть довго. Пізніше були описані інші синдроми, клінічно подібні до синдрому Гурлера, але з дефектом інших ферментів обміну глікозамінгліканів. Це синдроми Санфіліппо, Моркію, Марото – Ламі, Гунтера. Всі вони успадковуються аутосомно-рецесивно. Один з них – синдром Гунтера – успадковується рецесивне, зчеплено зі статевою хромосоною, хворіють хлопчики. Це захворювання – генокопія синдрому Гурлера, через те що у хворих є багато спільних симптомів. Захворювання протікає більш м'яко.

2.1.4. До спадкових порушень обміну ліпідів належать хвороби Тея Сакса, Німана-Піка, Гоше. Це – лізосомні захворювання. Через дефекти лізосомних ферментів, які беруть участь у метаболізмі ліпідів, останні накопичуються всередині клітин і викликають їхню загибель. Не дивлячись на рідкість цих хвороб і невелике продовження життя хворих, внутрішньоклітинні ліпідози з біохімічної сторони вивчені більш детально, ніж інші спадкові захворювання нервової системи, завдяки вивченню культури клітин і біопсійного матеріалу. Ліпіди – це складні сполуки ненасиченого аміноспирту сфінгозину, жирних кислот і вуглеводів. Найпростішим ліпідом є церамід (сполука сфінгозину з жирною кислотою). При наступному сполученні цераміду з глюкозою, галактозою та іншими речовинами утворюються більш складні ліпіди: сфінгомієлін, галактоцереброзид, глюкоцереброзид, гангліозид тощо. Перетворення одного ліпиду в інший здійснюється за допомогою відповідного ферменту. Дефект того чи іншого ферменту призводить до накопичення всередині клітин

відповідного ліпиду, що називається ліпідозом, або сфінголіпідозом. При хворобі Тея Сакса проходить накопичення всередині клітин гангліозиду (сполука цераміду з глюкозою, галактозою і ацетилнейраміновою кислотою).

Захворювання розвивається на першому півріччі життя дитини і виявляється прогресуючою психічною деградацією і сліпотою. При хворобі Німана-Піка в клітинах головного мозку і внутрішніх органах накопичується сфінгомелін (сполука цераміду з холіном і фосфорною кислотою). В одних випадках захворювання розвивається в дитячому віці, а в інших – у зрілому й похилому. Виявляється органічною неврологічною симптоматикою (інфантильністю). При хворобі Гоше в клітинах головного мозку і внутрішніх органах накопичується глюкоцереброзид (сполука цераміду з глюкозою). Виділяють гостру, підгостру і хронічну форми захворювання. При гострих формах захворювання спостерігається м'язова ригідність, порушення зору, психічна деградація, остеопороз кісток, стоншення кортикального шару, деформація стегон. Часті переломи кісток через розростання клітин Гоше в кістковому мозку. Зменшення кісткового мозку призводить до гіпохромної анемії, тромбопенії, що супроводиться носовими та іншими кровотечами. Через гепатоспленомегалію у дітей різко збільшений живіт. На очному дні так само, як і при хворобі Німана-Піка, виявляється вишнево – червона пляма. Такі діти звичайно вмирають на першому році життя від виснаження. При гострій формі захворювання всі симптоми мають більш м'який характер. При хронічній (вісцеральній) формі захворювання пошкоджуються внутрішні органи без втягнення в процес головного мозку. Хвороба Гоше – це гетерогенне захворювання. Описані як аутосомно-рецесивні, так і аутосомно-домінантні форми успадкування. Клінічно ранні форми хвороби Німана-Піка і хвороби Гоше мають багато спільних симптомів, тому диференціальна діагностика їх проводиться на підставі дослідження біопсійного матеріалу (клітини печінки).

2.1.5. Близько половини білків, у тому числі і ферментів, складаються із кількох (не менше двох) поліпептидів, кожний з яких синтезується під контролем одного з двох алельних генів гомологічних хромосом. Для розвитку виражених ензимопатій

потрібна наявність дефекту в обох алелях гена, через те дефект тільки в одному алелі може клінічно не виявитись, тому що синтезується один нормальний поліпептид. Отже, ензимопатії – це найчастіше аутосомно-рецесивні захворювання. Вони розвиваються у гомозигот за патологічним геном. Гетерозиготних носіїв патологічного гена можна виявити навантаженням певними хімічними речовинами або іншими методами біологічних досліджень. Ферменти, які складаються з кількох поліпептидів, кодуються різними генними локусами, причому в різних тканинах організму вони мають різну активність. Існує декілька ізоферментів лактатдегідрогенази (ферменту, який каталізує взаємне перетворення піровиноградної кислоти в молочну і навпаки), декілька ферментів фосфоглюкомутази, яка каталізує взаємне перетворення глюкозо-1-фосфату в глюкозо-6-фосфат, кілька ферментів, які беруть участь в обміні глікогену тощо. При хворобі Герса – це один із типів глікогенозу – порушений розпад печінкового глікогену, а м'язовий розпадається нормально, хоча в обох випадках дефектним ферментом є фосфорилаза глікогену. Різні ферменти мають свій оптимум активності при відповідному рН середовища. Цим пояснюється різноманітність спадкових порушень обміну речовин при одній і тій самій формі ензимопатій.

2.1.6. Відомі й інші механізми розвитку спадкових молекулярних захворювань. При дії на клітини організму ультрафіолетових променів іонізуючої радіації або хімічних речовин в молекулі ДНК можуть утворюватися зв'язки між двома азотистими основами (утворюються димеритиміна та інших азотистих основ). У нормі ці порушення усуваються репаративними системами клітин. Проте, при неповноцінності репаративних систем димери не усуваються. Чим більше димерів піримідинів утворюється в клітині, тим менш життєздатною вона стає, а це сприяє виявленню багатьох хвороб (так звані хвороби репарації ДНК). До таких захворювань відносяться пігментна ксеродерма, анемія Фанконі, прогерія, синдром Блюма, атаксія телеангіектазія та ін. Встановлено, що ДНК організму людини містить до 3 млрд. нуклеотидів. Під час поділу клітини кількість помилок нуклеотидної послідовності може бути до 50 тис. У

клітинах людського організму при температурі 37 °С протягом одного дня втрачається спонтанно 20 тис. азотистих основ. Зовнішні впливи збільшують число цих втрат. Так, під впливом ультрафіолетового опромінення виникають зміни в молекулі ДНК у вигляді утворення міцних хімічних зв'язків між піримідиновими азотистими основами (Т, Ц) одного ланцюга. При цьому порушуються водневі зв'язки між двома ланцюгами ДНК і утруднюється реплікація ланцюгів. Під час опромінювання рентгенівськими або гамма-променями відбувається розрив подвійного ланцюга ДНК головним чином за рахунок продуктів радіолізу води до водню і гідроксилу (H і OH). Хімічні речовини (як самі, так і продукти їх перетворення) міцно зв'язуються з пуриновими азотистими основами ДНК (аденін, гуанін) і таким чином можуть з модифікувати зазначені основи. До таких речовин відноситься і бензошрен, який знаходиться в тютюновому димі цигарок. Деякі мутагени послаблюють зв'язки пуринових основ з дезоксирибозою і вони легко руйнуються. У нормі ці дефекти усуваються репаративними системами. Є декілька способів репарації. Один з них темповий ферментативний. Фермент ендонуклеаза знаходить місце дефекту і розриває біля нього ланцюг ДНК. Другий фермент екзонуклеаза розриває цю ділянку з іншого боку і усуває його. Утворений отвір одному ланцюзі подвійної спіралі за допомогою ферменту ДНК-полімерази заповнюється нуклеотидами, які комплементарні нуклеотидам іншого ланцюга. Потім фермент лігаза знову зшиває утворений фрагмент з останнім ланцюгом і цілісність подвійного ланцюга ДНК відновлюється. Якщо отвір дуже великий ферментна система не в змозі зсунути цей дефект, тоді в дію вступає інший механізм репарації ДНК. Чим більше не виправлених дефектів утворюється в клітині, тим менш життєздатною стає клітина. Це прискорює її старіння і спричинює виникнення ряду хвороб репарації. У процесі репарації можуть виникати помилки відновлення. Репарації – можуть джерело мутацій в організмі. Відомо близько 20 хвороб, зумовлених порушенням репарації ДНК і багато молекулярних спадкових захворювань, зв'язаних з порушенням реплікації ДНК. Наведемо ще одну групу спадкових молекулярних генетичних захворювань. Це спадкові порушення обміну білірубіну (спадкові

пігментні гепатози) – відносно доброякісні жовтяниці, які зумовлені порушенням обміну білірубину – продукту перетворення гемоглобіну. Гемоглобін відмерлих еритроцитів у клітинах мононуклеарних фагоцитів розпадається до глобіну, залізовмісного гемосидерину і без залізовмісного гематоїдину. Глобін розкладається до амінокислот, які йдуть на побудову білків організму. Залізо піддається окисленню й використовується організмом у вигляді феритину. Підвищений вміст білірубину в сироватці крові виявляється жовтяницею.

2.2. Оформлення результатів практичної роботи.

Студенти заповнюють таблицю:

Назва синдрому	Порушення якого обміну	Клінічні симптоми

3. Вироблення практичних навиків

Вміти розпізнавати різні спадкові захворювання обміну речовин.

4. Питання для контролю засвоєння теми

1. Класифікація хворіб обміну речовин.
2. Порушення білкового обміну.
3. Хвороби Тея Сакса, Німана-Піка, Гоше, механізм виникнення.
4. Ферментативні порушення обміну речовин.
5. Механізми молекулярних захворювань людини

ПРАКТИЧНЕ ЗАНЯТТЯ № 4

Тема: Загальна характеристика моногенної патології. Генетика окремих форм моногенних хвороб.

Актуальність теми: серед спадкових хвороб значну питому вагу займають молекулярні, частота яких в різних популяціях перевищує 6000. В основі даних захворювань є порушення структури молекули ДНК, яке зумовлює зміни ферментативної активності від підвищення або зниження, аж до повної відсутності фермента. Для діагностики молекулярних хвороб застосовують молекулярно-генетичні та біохімічні дослідження. Останні необхідні для верифікації порушень обміну речовин та інших патологій з точно встановленим дефектом первинного генного продукту або ланки. Біохімічні методи дозволяють виявити нестачу певних сполук або надлишок їх попередників, а також носіїв рецесивних мутацій.

Вид заняття: практичне.

Мета заняття: з'ясувати механізми виникнення генних мутацій як причини розвитку моногенних хвороб. Дати поняття гено- і генокопій. Засвоїти класифікацію моногенних захворювань: етіологічну (генетичну), орґано-системну, патогенетичну. Розглянути моногенні синдроми множинних природжених вад розвитку, знати їх загальні ознаки, вміти навести приклади (синдроми Елерса-Данлоса, Марфана, адреногенітальний синдром. Муковісцидоз. Гіпотиреоз. Спадкові захворювання нирок. Спадкові захворювання кістяка).

Зміст теми:

1. Моногенні хвороби. Визначення поняття. Етіологія та класифікація.
2. Загальні закономірності патогенезу моногенної патології.
3. Генетична гетерогенність моногенних захворювань.
4. Генетика та діагностика муковісцидозу.
5. Генетика та діагностика синдрому Марфана.

Обладнання для проведення заняття: навчальні таблиці, методичні матеріали.

Інтегративні зв'язки теми: знання питань теми необхідні студентам при вивченні молекулярної і медичної генетики, розмноження і онтогенезу організмів, еволюційної теорії, життєдіяльності організму в нормі і при різних патологічних станах як на теоретичних, так і клінічних кафедрах.

Блок інформації.

Основним етіопатологічним чинником виникнення і розвитку спадкових захворювань є мутації. Генні або точкові мутації – зміни, зумовлені заміною, вставкою або випаданням одного чи декількох нуклеотидів у межах одного гена. Вони обумовлюють зміни як у будові білків, так і функційній активності білкової молекули. Генні мутації можуть виникати на рівні структури генетичного коду, на рівні транскрипції чи трансляції. У людини вони є причиною розвитку генних (молекулярних) хвороб. На сьогодні описані наступні види генних мутацій, які призводять до розвитку спадкових хвороб: місенс (заміна нуклеотиду), нонсенс (заміна значущого кодону на стоп-кодон, що призводить до передчасного припинення транскрипції), зміщення рамки зчитування, делеції, порушення

сплайсингу, збільшення числа (експансії) тринуклеотидних повторів.

Фенотипно генні мутації виявляються на молекулярному, клітинному, тканинному і органному рівнях. Число генних хвороб на даний час виявлено близько 3500 - 4500.

Генні мутації поділяють на односайтові і багатосайтові. Односайтові – це такі, які торкаються змін одного сайту, багатосайтові – охоплюють декілька сайтів генного локусу. Розрізняють генні мутації прямі й оберненні. Прямі мутації – це мутації, які інактивують гени дикого типу і зумовлюють появу мутантного типу. Обернені мутації, або зворотні, – зміни до висхідної форми від мутантної.

Більшість генів стійкі до мутацій, але окремі гени зазнають мутацій досить часто.

Фенокопії. При проведенні медико-генетичного консультування слід пам'ятати про можливість виникнення фенокопій – тобто прояву фенотипу, схожого за характерними проявами мутантного гена, викликаного чинниками зовнішнього середовища.

Генокопії – це індуковані зміни ознак організму, які зберігаються тільки впродовж його життя, нащадки такого організму при статевому розмноженні втрачають ці ознаки.

Фенотипно однорідні аномалії можуть бути наслідком спадкових або середовищних факторів, які діють на ембріон. Так, уроджене помутніння кришталика може бути спадковим рецесивним захворюванням, результатом інфекції (краснуха) або впливом іонізуючого випромінювання в ранній період вагітності.

Вживання вагітною синтетичних гормонів, яким властивий маскулінізуючий ефект, може спричинити явище вирілізації плоду жіночої статі (надмірне оволосіння), яке нагадує адреногенітальний синдром.

Деякі ліки (талідомід) хімічної природи, які призначалися хворим вагітним, схильні до провокування вад розвитку (атрезія слухового ходу, аплазія дванадцятипалої кишки, вади серця та ін.), які нагадують фенокопії домінантного синдрому Холта-Орама і рецесивної панмієлопатії Фанконі.

Хімічні речовини (етанол) порушують генетичні механізми формування систем органів, кінцівок, голови і мозку на пізніх

стадіях ембріонального розвитку, спричиняють появу фенкопій, схожих на патологію спадкового генезу.

Все це докази взаємодії генетичних і негенетичних чинників у виникненні вродливостей та вад розвитку, зокрема фенкопій.

Генокопії. За умов виникнення генних мутацій у різних локусах, клінічна картина генного спадкового захворювання формується внаслідок порушення різних патогенетичних ланок. При цьому фенотипні ефекти мутацій різних генів об'єднуються в одну групу, тобто до однієї групи входять різні генетичні захворювання (мутації у різних локусах). Такі випадки називають *генокопіями*.

Для діагностики хвороб обміну речовин, причиною яких є зміни активності ферментів використовуються біохімічні методи дослідження. За допомогою біохімічних методів відкрито близько 5 000 молекулярних хвороб, які є наслідком прояву мутантних генів. Методи дуже трудомісткі, вимагають спеціального обладнання і тому не можуть бути використані для масових популяційних досліджень з метою раннього виявлення хворих із спадковою патологією обміну.

Біохімічна діагностика порушень обміну проводиться в 2 етапи:

1. Скринінг-діагностика (просіююча): за допомогою експрес-методів, які ґрунтуються на простих якісних реакціях виявлення продуктів обміну у сечі і крові, серед великої кількості обстежуваних виділяють вірогідно хворих, що мають якість спадкове відхилення від норми.

2. За допомогою точних хроматографічних методів визначення ферментів, амінокислот, мікробіологічних тестів проводиться уточнення діагнозу або відхилення при хибно-позитивній реакції на першому етапі.

Науковою групою ВООЗ розроблена і рекомендована до практичного використання наступна класифікація спадкових захворювань обміну речовин:

1. Спадкові порушення обміну амінокислот (фенілкетонурія).
2. Спадкові порушення обміну вуглеводів (глікогена хвороба, галактоземія).
3. Спадкові порушення обміну ліпідів (хвороба Німанна-Піка, хвороба Гоше).

4. Спадкові порушення обміну стероїдів (адреногенітальний синдром).

5. Спадкові порушення обміну пуринів і піримідинів (синдром Леша-Наяна).

6. Спадкові порушення обміну сполучної тканини (мукополісахаридози, синдром Марфана).

7. Спадкові порушення гема-порфірину (гемоглобінопатії).

8. Спадкові порушення обміну в еритроцитах (анемія Мінковського-Шоффара).

9. Спадкові аномалії обміну металів (хвороба Коновалова-Вільсона).

10. Спадкові порушення обміну білірубину (синдром Кріглера-Наджара).

11. Спадкові порушення всмоктування в травному каналі (муковісцидоз, целиакія, лактоземія).

Хід заняття:

1. Контроль вихідного рівня знань студентів з даної теми (на основі перелічених питань змісту теми)

2. Практична частина

2.1. Характеристика етапів роботи

2.1.1 вирішити ситуаційні генетичні задачі:

а) на встановлення ймовірності прояву у нащадків хвороб з порушеннями обміну речовин;

б) на генокопії та генокопії.

3. Питання для контролю засвоєння теми

1. Генні (молекулярні) хвороби, механізми їх виникнення та принципи лабораторної діагностики.

2. Характеристика молекулярних хвороб, пов'язаних з аномаліями: амінокислотного, вуглеводного, пуринового і піримідинового, ліпідного обмінів, аномалії обміну металів та вітамінів.

3. ДНК-діагностика.

4. Генна інженерія. Біотехнологія.

5. Поняття про генну терапію

ПРАКТИЧНЕ ЗАНЯТТЯ № 5

Тема. Хромосомні хвороби та методи їх діагностики.

Вид заняття: практичне.

Актуальність теми: вивчення хромосомних хворіб людини дає змогу краще зрозуміти механізм виникнення, а також діагностувати захворювання на ранніх стадіях розвитку.

Мета заняття: ознайомитися із найбільш поширеними хромосомними хворобами, вивчити клінічні прояви захворювань.

Зміст теми:

1. Аномалії аутосом.
2. Аномалії статевих хромосом.
3. Синдроми, зумовлені делеціями.

Обладнання для проведення заняття: таблиці каріотипів людини в нормі і при хромосомних захворюваннях, фотокаріограми, мікроскопи, предметні і накривні скла, шпатель, метиленова синька, імерсійна олія, методичні матеріали.

Інтегративні зв'язки теми: знання питань теми будуть необхідні студентам при вивченні питань молекулярної і медичної генетики, розмноження і онтогенезу організмів, життєдіяльності організму в нормі і при різних патологічних станах як на теоретичних, так і клінічних кафедрах.

Хід заняття:

1. Контроль вихідного рівня знань студентів з даної теми (на основі перелічених питань змісту теми)

2. Практична частина

2.1. Характеристика етапів роботи

2.1.1. Аномалії аутосом. **Синдром Патау** описаний Патау в 1960 р. у дівчинки з ціанозом. Каріотип 47, 13+, трисомія за Б-групою хромосом. Частота синдрому 1 : 7600. Можливі 2 варіанти синдрому:

- а) трисомія за Б-групою хромосом (47, 13+).
- б) транслокація і злиття 2 хромосом Д-групи (46, 13).

Фенотипово синдром характеризується наступними ознаками:

1. Нормальний зріст і маса тіла.
2. Незаростання верхньої губи і піднебіння.
3. Полідактилія (наявність 6 пальця на нозі).
4. Глухота (у 80-85 % хворих).

5. Різка розумова відсталість (мікроцефалія, аненцефалія, гіпоплазія мозочка).

6. Вади серця (дефекти міжшлункових і міжпередсердних перетинок, розширені камери серця).

7. Вади статевих органів (крипторхізм, подвоєння матки, піхви).

8. Подвоєння сечоводів.

9. Аномалії очного яблука (мікрофтальм, анофтальм).

10. Тривалість життя - 3 місяці; методи лікування відсутні.

11. Кут айб: 108°

Синдром Едвардса описаний в 1960 р. лікарем Едвардсом у дівчинки з вузьким фронтальним і широким потилично-тім'яним діаметром черепа. Каріотип 47, 18+, трисомія за Е-групою хромосом. Частота синдрому 1:8100; у дівчаток зустрічається в 3 рази частіше, ніж у хлопчиків. В 90 % дітей смерть настає на першому році життя.

Синдром фенотипово характеризується наступними ознаками:

1. Мікростомія, мікрогнатія.
2. Асиметрія вушних мушель.
3. Наявність шкірної перетинки між пальцями.
4. Виражена рухливість плечових суглобів.
5. Гіпоплазія або аплазія м'язів тенара.
6. Вади серця, підковоподібна нирка, подвоєння сечоводів.

Синдром Дауна описаний в 1866 р. лікарем Дауном. Каріотип 47, 21+, трисомія за О-групою хромосом. Частота синдрому 0,15 %; впливає вік матері.

Можливі 2 варіанти синдрому:

1. Трисомія за G-групою, нерозходження 21 пари хромосом під час 1 мейотичного поділу в період гаметогенезу (47, 21+).
2. Транслокація 21 хромосоми на 15 хромосому ($2\text{H} \rightarrow 15$). При цьому каріотип врівноважений 46, 2П (21+15).

Фенотипово синдром характеризується наступними ознаками:

1. Маленька голова, плоске обличчя, ніс з широким плоским переніссям, рот напіввідкритий, язик географічний.
2. Монголоїдний розріз очей.
3. Порушена координація рухів.

4. Різко виражена розумова відсталість.
5. Вади серця, шлунково-кишкового каналу, нирок, сечових шляхів.
6. Однаково часто хворіють як хлопчики, так і дівчатка.
7. Неплідні, хоча відомі випадки, коли жінки з синдромом Дауна народжували дітей- Даунів.
8. Дерматогліфічна діагностична ознака: поперечна чотирипальцева лінія на долоні - мавп'яча складка. Долонний трирадіус зміщений дистально. Кут $atd=81^{\circ}$.

2.1.2. Аномалії статевих хромосом

Синдром Шерешевського-Тернера описаний в 1925 р. лікарями Шерешевським і Тернером. Каріотип 45, XO; тільце Барра відсутнє. Частота синдрому 0,02 %.

Фенотипово синдром характеризується наступними ознаками:

1. Низький зріст (139-148 см).
2. Крилоподібна складка на шиї - шия сфінкса.
3. Низький заріст волосся на потилиці.
4. Повільний статевий розвиток, дисгенезія гонад.
5. Первинна аменорея, неплодність.
6. Аномалії видільної системи (підковоподібна нирка, подвоєння нирок, сечоводів).
7. Інтелект нормальний, інколи спостерігається психічний інфантилізм, емоційна лабільність.

8. Дерматогліфічні дослідження показують, що на пальцевих узорах зменшується кількість радіальних петель і дуг, а збільшується частота ульнарних петель і завитків. Долонний трирадіус зміщений дистально і ульнарно. Кут $atd=66^{\circ}$.

9. Лікування гормональне, спрямоване на корекцію вторинних статевих ознак.

Синдром Клайнфельтера описаний в 1942 р. лікарем Клайнфельтером. Каріотип 47, XXУ; 48, XXXУ; 49, XXXXУ. 1 тільце - 2 тільця - 3 тільця Барра. Частота синдрому 0,1 %.

Фенотипово синдром характеризується наступними ознаками:

1. Астенічний, євнухоподібний тип будови тіла.
2. Високий зріст. Диспропорція в розмірах кінцівок та тулуба, вузький плечовий пояс, широкий - тазовий.

3. Слабо розвинена мускулатура.
4. Розміщення жирової клітковини та оволосіння за жіночим типом, на щоках заріст відсутній.
5. Недорозвинені сім'яники, сперматогенез відсутній. Чоловіки неплідні.
6. Невисокий інтелект, розумова відсталість, дебільність.
7. Зайва X-хромосома зумовлює порушення психіки: апатичні, параноїдні стани, психози.
8. Дерматогліфічні дослідження вказують на збільшення кількості дуг, зменшення гребенів, проксимальне зміщення долонного трирадіуса;
9. Кут $\alpha = 42^\circ$.

Синдром трипло-Х описаний в 1959 р. Джекобсоном. Каріотип 47, XXX; 2 тільця Барра. Частота синдрому 0,1 %. Аномалія дуже мінлива в фенотиповому прояві: від явно вираженої до клінічно стертої.

Фенотипово синдром характеризується наступними ознаками:

1. Супержіночий тип.
2. Незначна дисплазія різних систем органів.
3. Спостерігається затримка росту, епікант, високе тверде піднебіння, клинодактилія мізинців.
4. В 75 % жінок виявлена розумова відсталість, високий ризик захворювання психозом, особливо шизофренією.
5. Первинна, частіше вторинна аменорея.
6. Недостатня функція яєчників з відсутністю фолікулів зумовлює неплідність і прискорює клімакс.
7. Із збільшенням числа X-хромосом спостерігається різке зниження інтелекту.
8. Проте можуть бути жінки без жодних конституційних, фізіологічних та психічних розладів. Такі жінки фертильні з посиленням лібідю.
9. Дерматогліфічні дослідження вказують на підвищення кількості завитків та дуг на пальцях, зменшення гребеневого рахунку.

Синдром дубель Y описаний в 1962 р. Каріотип 47, XYY; 2 зони «діамантового саява» Y- хроматину. Частота синдрому 0,45 %.

Фенотипово синдром характеризується наступними ознаками:

1. Чоловіки високого зросту (вище 186 см).
2. Асиметрія в будові тіла, обличчя, кінцівок.
3. Гіпоплазія сім'яників, неплідність.
4. Спостерігається підвищений рівень андрогенів та лютеїнізуючого гормону.
5. Інтелект нормальний, проте розумовий розвиток відповідає низькій нормі.
6. Психопатичні риси характеру, агресивність, неправильна поведінка, схильність до асоціальних вчинків.
7. Зайва Y-хромосома більше впливає на поведінку, ніж на інтелект: хворі самовпевнені, імпульсивні, афективно нестійкі, гіперсексуальні.
8. Дерматогліфічні дослідження не дають підстави для діагностики синдрому.

2.1.3. Синдроми, зумовлені делеціями

Синдром «Котячого крику» – делеція ділянки 5p – (15,1-15,2).

Фенотипово синдром характеризується наступними ознаками:

1. Клінічні прояви даного синдрому полягає в порушенні будови гортані, нявкаючий тембр голосу: звуження, м'якість хрящів, зменшення надгортанника, незвична складчастість слизової оболонки
2. Розумова відсталість та аномалії ЦНС.
3. Практично у всіх хворих є зміни мозкового черепа та обличчя: місяцеподібне обличчя, мікроцефалія, епікант, антимонолоїдний розріз очей, високе піднебіння, плоска спинка носа.
4. Вушні раковини розмішені низько та деформовані.
5. Зустрічаються вроджені вади серця та інших внутрішніх органів, опорно-рухового апарату (синдактилія стоп, косолапість). Характерна м'язева гіпотонія.
6. Більшість хворих помирає в перші роки, тільки 10 % досягають 10 річного віку.
7. Хворіти можуть люди чоловічої і жіночої статі.

Філадельфійська хромосома або **філадельфійська транслокація** – це генетична аномалія, що виникає внаслідок реципрокної транслокації (обміну ділянками) між ділянками 22 та 9 хромосом (22p-) з подальшою експресією хімерного білка. Цю аномалію пов'язують з хронічним мієлоцитарним лейкозом. Вперше описана в 1960 році дослідниками Пітером Новеллом та Давідом Хангерфордом. У 1973 році дослідниця Джанет Ровлі повідомила про механізм утворення Філадельфійської хромосоми.

Фенотипово синдром характеризується наступними ознаками:

1. Захворювання спостерігається переважно у зрілому віці. Початкова стадія діагностується досить рідко.

2. Прогресування захворювання супроводжується фізичною втомою, болем у кістках, пітливістю, втратою апетиту, важкістю у лівому підребер'ї, збільшенням об'єму живота, підвищеною кровоточивістю після порізів і екстракції зубів. Збільшуються розміри печінки та селезінки. Захворювання часто ускладнюється інфекційними процесами.

3. У клінічному аналізі крові - високий лейкоцитоз, наявність незрілих форм гранулоцитів.

4. У термінальній стадії процес набуває злоякісного характеру – хвороба набуває ознак гострого лейкозу (бластичний криз). Посилюються біль в кістках та симптоми інтоксикації, швидко збільшуються розміри печінки та селезінки. Часті інфаркти можливі розриви селезінки.

5. Стадія бластичного кризу триває лише декілька місяців. Хворі вмирають від тяжких інфекційно-запальних процесів (пневмоній та ін.), які іноді набувають септичного перебігу; тяжких кровотеч; інтоксикації; виражених дистрофічних уражень внутрішніх органів (легень, серця, нирок.).

Синдром Прадера-Віллі характеризується відсутністю або не експресированим семи генів з п'ятнадцятою хромосоми, успадкованої від батька. Синдром Прадера-Віллі зазначається при змінах в батьківській хромосомі, а в разі зміни материнської хромосоми спостерігається синдром Ангельмана. В генному наборі, що викликає виникнення синдрому Прадера-Віллі, копія гена, отримана від батька, активно функціонує, а материнська

немає. Це означає, що коли більшість людей містять одну робочу копію даних генів, то хворі з синдромом Прадера-Віллі живуть без такої копії. Це захворювання названо ім'ям педіатра з Британії Гаррі Ангельмана, описав його в 1965 році.

Фенотипово синдром характеризується наступними ознаками:

1. Дане захворювання можна діагностувати ще до народження. Про це свідчить низька рухливість плода або часто неправильне положення дитини, а також багатоводдя (амніотична рідина в надмірній кількості).

2. Ознаки діагностування захворювання після народження включають: народження через кесарів розтин, сідничне передлежання плода, гіпотонія, летаргія, слабкий смоктальний рефлекс з причини ослаблення м'язового тонуусу малюка, труднощі з диханням, гіпогонадізм.

3. При плануванні другої дитини в цих самих батьків можливий повторний ризик виникнення даного захворювання.

4. Затримка мовлення, а також психічного розвитку. Дослідження, показали, що 5 % хворих мають коефіцієнт інтелекту, що відповідає середньому рівню.

5. Не відповідає віковим стандартам слухова пам'ять, навички письма і математичні навички, короткочасна слухова і зорова пам'ять.

6. Синдром часто супроводжується підвищеним апетитом, оскільки у хворих підвищується в крові рівень гормону греліну.

2.2. Оформлення результатів практичної роботи Заповнити таблицю по хромосомних хворобах:

<i>Хромосомна хвороба</i>	<i>Каріотип</i>	<i>Клінічні прояви</i>

3. Вироблення практичних навиків

На основі вивчених синдромів навчитися розрізняти їх клінічні картини, знати каріотиби та причини виникнення.

4. Питання для контролю засвоєння теми

1. Хромосомні захворювання людини, пов'язані з нерозходженням аутосом.

2. Хромосомні захворювання людини, пов'язані з нерозходженням статевих хромосом.

3. Профілактика спадкових захворювань і медико-генетичне консультування.
4. Генні захворювання людини.
5. Каріотип і фенотип синдромів.
6. Генокопії і фенокопії.
7. Кут atd в нормі і при хромосомних захворюваннях

ПРАКТИЧНЕ ЗАНЯТТЯ № 6

Тема. Загальна характеристика мітохондріальної патології. Клініка, діагностика, лікування.

Вид заняття: практичне.

Актуальність теми: серед сучасних спадкових хвороб, які зустрічаються у людей, існує безліч нозологічних одиниць, які повністю ще не ідентифіковані. Вони можуть ховатися за маскою будь-яких відомих хвороб, їх можуть лікувати як знайомі хвороби, але насправді вони мають багато відмінностей від описаних раніш хвороб, в тому числі і в відсутності ефекту від лікування. Такими хворобами до недавнього часу були і мітохондріальні хвороби. Після того, як був описаний мітохондріальний геном, встановлений тип успадкування і шукаються підходи до етіопатогенетичного лікування мітохондріальних хвороб, їх визнали окремим нозологічним класом. Крім того, після їх описання встановили, що вони не такі рідкісні, як вважалося спочатку, і спостерігається певний ріст таких захворювань. Мітохондропатії займають високу питому вагу серед здорового населення 1,6%, а серед хворих із множинним одночасним ураженням нервової, скелетної, респіраторної, серцево-судинної систем порушення енергетичного обміну зустрічається у 45%. Мітохондропатії вкрай рідко діагностуються своєчасно.

Мета заняття: знати загальну характеристику мітохондріальної патології та класифікацію мітохондріальних хвороб, вивчити клініку найбільш поширених мітохондропатій, розглянути принципи їх лікування.

Зміст теми:

1. Характеристика мітохондріального геному.
2. Етіопатогенез мітохондріальних захворювань.

3. Класифікація мітохондропатій.
4. Клініка найбільш поширених мітохондропатій.
5. Принципи лікування мітохондропатій.

Обладнання для проведення заняття: навчальні таблиці, методичні матеріали.

Інтегративні зв'язки теми: матеріал даної теми пов'язаний з вивченням окремих розділів медичної біології, гістології, патологічної анатомії та фізіології.

Хід заняття:

1. Контроль вихідного рівня знань студентів з даної теми (на основі перелічених питань змісту теми)

2. Практична частина

2.1. Характеристика етапів роботи

2.1.1. Характеристика мітохондріального геному

Мітохондрії – одні з найбільших органел клітини, які містяться в усіх еукаріотичних клітинах, окрім еритроцитів і зрілих кератиноцитів. Вони виконують функцію метаболічного центру та відповідають за виробництво енергії у вигляді АТФ. Накопичена енергія в подальшому трансформується в механічну (в м'язових клітинах), біоелектричну (у нервових клітинах). Найбільша кількість мітохондрій спостерігається переважно в клітинах, які споживають велику кількість енергії, наприклад у клітинах скелетних м'язів і серцевого м'яза, в екзокринних клітинах підшлункової залози, в овочитах. У сперматозоїдах їх всього 4. Особливістю мітохондрій є наявність своєї власної ДНК (мтДНК). Мітохондріям необхідні білки, які кодуються генами нуклеарних хромосом. ДНК мітохондрій людини надзвичайно компактно організована і являє собою невелику дволанцюгову кільцеву молекулу, розміром 16569 пар нуклеотидів. МтДНК людини несе всього 37 генів, що кодують дві рРНК (12S і 16S рРНК), 22 тРНК, і 13 поліпептидів. Усі 13 поліпептидних ланцюгів, кодованих мтДНК, беруть участь у ферментативному комплексі окисного фосфорилування. Кожна клітина людського організму містить сотні мітохондрій і тисячі ДНК мітохондрій. Якщо мутація виникає в одній з молекул ДНК мітохондрій, то утворюється внутрішньоклітинна суміш мутантних і нормальних молекул. Таке явище називається *гетероплазмією*. Явище клітинного розподілу мутантних і

нормальних мітохондрій називається *реплікаційною сегрегацією*. У результаті ряду клітинних розподілів співвідношення мутантних і нормальних мтДНК може змінюватися або убик мутантної, або убик нормальної мтДНК (*гомоплазмія*).

Особливості мітохондріальної ДНК: строго материнський характер успадкування ДНК, тобто вони передаються від матері до дочок та синів. Сини мітохондріальної ДНК не передають. Відсутня комбінативна мінливість – мітохондріальна ДНК належить тільки одному з батьків, отже, рекомбінаційні події відсутні, а нуклеотидна послідовність змінюється з покоління в покоління тільки за рахунок послідовного накопичення мутацій. Мітохондріальна ДНК не має інтронів і ефективної ДНК репараційної системи. Це веде до збільшення частоти мутацій мітохондріальної ДНК порівняно з ядерною.

2.1.2. Етіопатогенез мітохондріальних захворювань.

Мітохондріальні хвороби (мітохондріопатії) – гетерогенна група захворювань, яка обумовлена генетичними, структурними, біохімічними дефектами мітохондрій і порушенням тканинного дихання. Ступінь виразності патологічного процесу в тому або іншому органі і тканині залежить від ступеня залежності даної тканини від аеробного дихання. Патологія в системі мітохондрій призводить до органопатії тих органів, де вони максимально знаходяться. Генетичні дефекти дихального ланцюга та виникаюча в результаті цього недостатність АТФ порушують численні функції клітин, що особливо виявляється у *високо енерготропних органах*, до яких відносять:

- мозок;
- зоровий нерв;
- серце;
- печінку;
- мускулатуру;
- нирки,
- ендокринну систему;
- клітини кісткового мозку
- респіраторну систему.

2.1.3. Класифікація мітохондріопатій.

Мітохондріальні хвороби класифікують за типом мутацій:

1. Місенс – мутантні мітохондріальні хвороби: нейроофтальмопатія Лебера; пігментний ретиніт.

2. Хвороби, які викликані мутаціями в генах транспортної РНК: синдром MERRF; синдром MELAS ;

3. Мітохондріальні хвороби, які викликані делеціями або дуплікаціями мітохондріальної ДНК: синдром Кернса-Сейра; синдром Пірсона; асиметричний птоз; дилатаційна кардіоміопатія.

4. Хвороби, які викликані мутаціями, що знижують число копій мітохондріальної ДНК: летальна інфантильна дихальна недостатність; синдром молочного-кислого ацидозу.

5. Хвороби викликані мутаціями в ядерній ДНК: фумарова ацидемія; глутарова ацидемія.

2.1.4. Загальні клінічні риси МТХ3.

Полісиндромність уражень з частим залученням нервової системи органа зору, серця і соматичних м'язів. Більшість захворювань мають не вроджений характер і починаються в дитячому та молодому віці. Проградієнтність перебігу з негативною динамікою і збільшенням симптомів ураження різних органів і систем. Резистентність до традиційних методів лікування.

Сутність молекулярно-генетичних досліджень при мітохондропатіях. Мутації мітохондріальної ДНК визначаються у зразках м'язової тканини методом полімеразної ланцюгової реакції і гібридизації *in situ*. Виявлення виду мітохондріальної мутації з досить високим співвідношенням аномальної і нормальної мітохондріальної ДНК підтверджує діагноз мітохондріального захворювання. Відсутність мутації дає змогу припускати наявність патології, пов'язаної з мутацією ядерної ДНК.

Клініка найбільш поширених мітохондропатій.

Синдром Лебера (спадкова атрофія зорових нервів) уперше описаний у 1971 р. Теодором Лебером. Класична назва синдрому - «грім серед ясного неба». Захворювання проявляється у віці 6-62 роки. Першим проявом є зниження гостроти зору одного ока, через 7-8 тижнів – другого. Характерна неврологічна симптоматика: периферійна поліневропатія, тремор, атаксія,

статичні парези, розумова відсталість. Також можуть бути наявні кістково-суглобні зміни: кіфоз, арахнодактилія. Перебіг захворювання прогресивний, однак можлива ремісія через 1 -2 роки після початку захворювання. Диференціальну діагностику потрібно проводити із захворюваннями, що супроводжуються, зниженням гостроти зору: ретробульбарним невритом, краніофарингіомою, лейкодистрофіями. Критерії діагнозу: материнський тип успадкування; характерні клінічні ознаки; ідентифікація за допомогою молекулярно-генетичних досліджень мутацій в ДНК мітохондрій.

Мутації в генах тРНК. Синдром MERRF (міоклонус-епілепсія, «рвані червоні волокна», *mioclonus-epilepsy, rend red fibre*). Уперше його описав N. Fukuhara із співавт. у 1980 р., хоча перші окремі публікації були зроблені Р. Tsairis зі співавт., 1973; Y. Sharira, 1975. На успадкування захворювання по материнській лінії вказали Н.С. Rosing зі співавт., 1985; А.Е. Harding, I.J. Holt, 1988. Мутацію мтДНК виявили J.M. Sckoffner зі співавт., 1990. В Україні перша публікація належить О.Я. Гречаніній зі співавт. (1994). Синдром MERRF зумовлений точковими мутаціями в гені лізинової тРНК у позиціях 8344 і 8356 мтДНК. Захворювання успадковується із внутрішньосімейним поліморфізмом, у попередніх поколіннях можливі випадки захворювання з різним ступенем клінічних проявів, що може бути спричинено різним співвідношенням мутантних і нормальних мтДНК у різних овоцитах. Вік хворого на початку захворювання – від 3 до 65 років. Ранніми клінічними ознаками є швидка втомлюваність під час фізичних навантажень, біль у литкових м'язах, погіршення пам'яті, зниження уваги. Найтиповішим є симптомокомплекс: прогресивна міоклонус-епілепсія, що включає міоклонус (раптове, швидке, короткочасне м'язове скорочення, зумовлене втягуванням у патологічний процес ЦНС), атаксія і деменція. Також у хворих спостерігають генералізовані тоніко-клонічні судоми, нейросенсорну глухоту, атрофію зорових нервів, помірні ознаки міопатії, сенсорні порушення (розлад вібраційної чутливості і м'язово-суглобного відчуття) та інші неврологічні симптоми (відсутність сухожилкових рефлексів). Імовірний розвиток ліпоматозу. Перебіг захворювання прогресивний. Розвиток синдрому також варіабельний. Даних для встановлення

прогнозу ще недостатньо, але відомо, що летальний кінець настає через 3-30 років від початку реєстрації перших клінічних проявів. Можлива трансформація синдрому MERRF у синдром MELAS, який також спричинений дефектом мітохондріального дихального ланцюга. Критерії діагнозу: материнський тип успадкування; початок захворювання у віці 3-65 років; ЦНС – міоклонус, атаксія, деменція у поєднанні з нейросенсорною глухотою, атрофією зорових нервів, порушенням глибокої чутливості; помірне підвищення рівня білка в лікворі; недостатність 1, 3, 4-го комплексів дихального ланцюга; ЕЕГ – генералізовані комплекси «спайк-хвиль»; ЕМГ – первинно-м'язовий тип ураження; КТ – атрофія мозку, лейкоенцефалопатія, кальцифікація базальних гангліїв (іноді); – «рвані червоні волокна» в біоптатах скелетних м'язів; – прогресивний перебіг. Диференціальну діагностику проводять з іншими прогресивними міоклонус-епілепсіями (хворобою Гоше, синдромом міоклонуса з нирковою недостатністю та ін.), хворобами накопичення (хвороба Краббе), з іншими дисгенезіями мозку.

Синдром MELAS (мітохондріальна енцефалопатія, лактатацидоз, інсульт-подібні епізоди). Уперше його виділив у нозологічно самостійну форму S.G. Pavlakis зі співавт. у 1984 р. В основі патогенезу синдрому MELAS лежать точкові мутації мтДНК (у нуклеотидах 3243, 3271), причому існує кореляція між ступенем мутації і характером перебігу захворювання. Імовірно, що для прояву захворювання необхідне накопичення певної кількості мутантної мтДНК (56-95 %), однак в одній родині рідко народжуються 2 дитини з класичним варіантом хвороби. Перші ознаки захворювання з'являються, як правило, у 6-10 років (імовірні варіанти від 2 до 40 років). До прояву хвороби 90-100 % хворих розвиваються нормально. Частими початковими клінічними симптомами є судоми, рецидивний головний біль, блювання, анорексія. Одним із важливих симптомів мітохондріальної патології є непереносимість фізичних навантажень (різке погіршення самопочуття, поява м'язової слабкості, міалгії). Інсульт-подібні епізоди проявляються рецидивними нападами головного болю, запамороченням, розвитком вогнищевої неврологічної симптоматики, коматозними станами. Причиною таких метаболічних інсультів є

гостра недостатність енергетичних субстратів у клітинах, а також висока чутливість судин мозку до токсичних впливів. Провокаційними чинниками є лихоманка, інфекції. Судоми – також один із головних маніфестних симптомів синдрому MELAS, однак вони дуже варіабельні: фокальні пароксизми, генералізовані тоніко-клонічні напади, міоклонії. Такі епілептичні напади резистентні до антиконвульсантної терапії. З перебігом хвороби розвивається деменція. Можливе ураження ендокринної (цукровий діабет, гіпаратиреоз) і серцево-судинної (передсердно-шлуночкова блокада) систем. Також відзначають низькорослість, порушення зору, атрофію зорових нервів, лихоманку, мозочковий синдром, синдром Вольфа-Паркінсона-Вайта, порушення серцевої провідності, прогресивну зовнішню офтальмоплегію, цукровий діабет. У хворих із синдромом MELAS відзначають додаткове ураження 1 і 4; 3 і 4; 1, 3 і 4; 1, 2, 3, 4 комплексів дихального ланцюга. Перебіг хвороби прогресивний. За раннього початку хвороби перебіг більш злякисний. Критерії діагнозу: материнський тип успадкування; вік маніфестації – до 40 років; мігреноподібний головний біль із нудотою і блюванням; інсультподібні епізоди; судоми; у крові – лактатацидоз; у сечі - органічна ацидурия; КТ – кальцифікація базальних гангліїв; наявність «рваних червоних волокон» у біоптатах скелетних м'язів; прогресивний перебіг. Синдром MELAS слід диференціювати з іншими мітохондріальними хворобами, синдромом Лея (підгостра некротизувна енцефалопатія), органічними ацидеміями, гомоцистинуриєю, синдромом Фабрі, вродженими вадами серця, судинними аномаліями.

Делеції або дуплікації ділянок мітохондріальної ДНК.

Синдром Кернса-Сейра вперше описано в 1958 р. під назвою «пігментний ретиніт, прогресивна зовнішня офтальмоплегія, повна блокада серця», але делеція мтДНК була виявлена за допомогою молекулярно-генетичних досліджень лише в 1989 р. Як і всі МТХЗ, синдром має менделівський характер успадкування та високу частоту спорадичних випадків. Це пояснюється двома моментами: великі перебудови мтДНК відбуваються після запліднення яйцеклітини і виявляються головним чином у соматичних, а не статевих клітинах; овоцити,

що містять делеції мтДНК, здебільшого не здатні до розвитку ембріона. Захворюваність не залежить від статі, вік манифестації становить 4 - 18 років. У клінічній картині характерна тріада ознак: початок захворювання у віці до 20 років; прогресивна зовнішня офтальмоплегія; пігментний ретиніт. Ще одна з ознак – передсердно-шлуночкова блокада серця, мозочковий синдром, підвищення рівня білка у спинномозковій рідині (понад 1 г/л). Птоз, як правило, симетричний і білатеральний; рух очних яблук різко обмежений. Часто знижується гострота зору, на очному дні виявляють пігментну грануляцію. Може розвинутися диплопія, що не коригується антихолінергічними препаратами. Міопатичний синдром визначають через кілька років після виникнення птозу. Обличчя стає гіпомімічним, набуває маскоподібного вигляду, змінюється тембр голосу, виникають часті поперхування, втомлюваність під час тривалої розмови. У разі фізичних навантажень можуть розвиватися міалгії, крампі, міотонії, інтенційний тремор. Відзначають епізоди коми внаслідок метаболічних порушень. Ендокринні розлади варіабельні (гінекомастія, гіпогонадізм, цукровий діабет, гіперальдостеронізм, гіпопаратиреоз, дефіцит гормону росту). Можуть відмічатись кіфосколіоз, краніосиностоз, метафізарна дисплазія, порушення емалогенезу, ураження нирок за типом ниркового тубулярного ацидозу або синдрому де Тоні-Дебре-Фанконі. Імовірно два варіанти розвитку синдрому – повний та неповний. Повний варіант включає хронічну прогресивну зовнішню офтальмоплегію, пігментний ретиніт і передсердно-шлуночкову блокаду. Неповний, у свою чергу, поділяють на два варіанти. До першого відносять хронічну прогресивну зовнішню офтальмоплегію та міопатію спадного типу. Другий тип характеризується лише ізольованою хронічною прогресивною зовнішньою офтальмоплегією, виявляється рідко, має пізній початок. Перебіг захворювання прогресивний. Критерії діагнозу: початок захворювання – у віці 4 - 18 років; мозочковий синдром з інтенційним тремором; зниження інтелекту; прогресивна зовнішня офтальмоплегія; пігментний ретиніт, іноді диплопія; передсердно-шлуночкова блокада серця; рівень білка у спинномозковій рідині понад 1 г/л; ЕЕГ – неспецифічні зміни; ЕМГ – первинно-м'язовий тип порушення; КТ – атрофія кори

головного мозку, лейкоенцефалопатія, кальцифікати базальних гангліїв; у крові відмічають підвищення вмісту аланіну, зниження загального карнітину, фолієвої кислоти, лактату, пірувату; наявність «рваних червоних волокон» у біоптатах м'язової тканини. Диференціальну діагностику потрібно проводити з іншими формами прогресивних міопатій, а також із захворюваннями, що поєднуються з птозом (міастенія, діабетична поліневропатія, синдром Толоса-Ханта, офтальмоплегічна мігрень).

Синдром Пірсона. Уперше описав у 1979 р. Н.А. Pearson із співавт. під назвою «рефрактерна сідеробластна анемія з вакуолізацією клітин кісткового мозку та екзокринною дисфункцією підшлункової залози». Синдром зумовлений делецією мтДНК. Імовірна фенотипна трансформація синдрому Пірсона з синдром Кернса-Сейра внаслідок тканинспецифічної мітохондріальної гетероплазмії. Критерії діагнозу: початок захворювання – від народження або в перші місяці життя; гіпопластична анемія; порушення екзокринної функції підшлункової залози; в окремих випадках – енцефаломіопатія, атаксія, деменція, прогресивна зовнішня офтальмоплегія. Синдроми множинних делецій мітохондріальних ДНК. Уперше множинні делеції виявлено у хворих з автосомно-домінантною прогресивною зовнішньою офтальмоплегією, що характеризується слабкістю м'язів кінцівок, білатеральними катарактами, передчасною смертю. Трапляються делеції багатьох ділянок мітохондріального геному, внаслідок чого захоплюються великі фрагменти мтДНК. Множинні делеції мтДНК успадковуються за менделівським типом, водночас множинні делеції виявляють і в родинях без наявності автосомно-домінантного успадкування. З огляду на тенденцію до збільшення множинних делецій з віком, слід враховувати, що вони можуть бути вторинними щодо процесу старіння. Синдром множинних делецій мтДНК проявляється зазвичай у 30-40 років, однак може розпочатися і в дитячому віці. Серед кардинальних симптомів хвороби виділяють очні (прогресивний птоз, зовнішня офтальмоплегія, офтальмопарез) і м'язові (м'язова слабкість, стомлюваність, гіпотрофія). Часом відзначають також міоглобінурію, непереносимість алкоголю, множинні міоми,

афективні розлади та ін. У крові визначають підвищення рівня лактату, зміну співвідношення лактату/пірувату, посилення активності креатинфосфокінази. Перебіг прогресивний, варіабельний у різних родинах. У разі пізнього розвитку (3-я декада життя) хворі вмирають у віці 40-50 років. Основною причиною смерті стають дихальні розлади. Критерії діагнозу: блефароптоз, зовнішня офтальмоплегія; м'язова слабкість; ЦНС – нейросенсорна глухота, атрофія зорових нервів; прогресивний перебіг; у крові – підвищення лактату, зміна співвідношення лактату/пірувату, підвищення активності креатинфосфокінази; феномен «рваних червоних волокон» у біоптатах скелетних м'язів; ЕМГ – невральний тип ураження; зниження активності ферментів дихального ланцюга в біоптатах м'язової тканини.

2.1.5. Принципи лікування мітохондропатій.

1. Дієтичні заходи. 2. Додаткове введення кофакторів, які беруть участь в ензимних реакціях енергетичного обміну (тіамін, рибофлавін, нікотинамід, ліпоїва кислота, біотин, карнітин). 3. Призначення препаратів, здатних здійснювати функцію перенесення електронів у дихальному ланцюзі (вітамін К1 і К3, аскорбінова кислота). 4. Зменшення лактат-ацидозу шляхом стимуляції активності мітохондріальних ферментів (дихлорацетат, 2-хлорпропіонат). 5. Попередження киснево-радикального ушкодження мітохондріальних мембран (аскорбінова кислота, вітамін Е). 6. Симптоматичне лікування (штучна вентиляція легень, перитонеальний діаліз, гемо трансфузії, внутрішньовенне введення розчинів соди та ін.). 7. Виключення препаратів і процедур, здатних інгібувати енергетичний метаболізм (препарати вальпроєвої кислоти, барбітурати, хлорамфенікол).

2.2. Оформлення результатів практичної роботи

1. Заповнити таблицю:

№	Нозологія	Причина виникнення	Клінічний прояв
1.	Нейроофтальмопатія Лебера		
2.	Синдром MERRF		
3.	Синдром MELAS		

4.	Синдром Кернса- Сейра		
5.	Синдром Пірсона		

3. Вироблення практичних навиків

Вміти обґрунтувати причини появи і розвитку різних типів мітохондріопатій.

4. Питання для контролю засвоєння теми

1. Загальна характеристика мітохондріальної патології.
2. Класифікація мітохондріальних хвороб.
3. Мітохондріальна спадковість.
4. Загальні принципи діагностики та лікування мітохондріальної патології.
5. Мітохондріальні хвороби, що зумовлені мутаціями мітохондріальної ДНК.
6. Клініка, генетика, діагностика, терапія синдрому Кернса-Сейра.
7. Клініка, генетика, діагностика, терапія синдрому MELAS.
8. Клініка, генетика, діагностика, терапія синдрому MERRF.
9. Клініка, генетика, діагностика, терапія синдрому Лебера.
10. Клініка, генетика, діагностика, терапія синдрому Пірсона

ПРАКТИЧНЕ ЗАНЯТТЯ № 7

Тема. Вроджені вади розвитку. Класифікація, етіологія, діагностика та профілактика.

Вид заняття: практичне.

Актуальність теми: Причинами вроджених вад розвитку (ВВР) можуть бути різні фактори: спадкові, екзогенні і багатофакторні (мультифакторіальні). До спадкових факторів, які викликають ВВР відносяться: генні, хромосомні і геномні мутації. До зовнішньсередовищних – різні фактори фізичного (іонізуюча радіація), хімічного (ліки, паління, алкоголь, дефіцит вітамінів і мікроелементів), біологічного (краснуха, цитомегаловірус) характеру. Всі ці фактори мають назву тератогенів, бо вони пошкоджують клітину на ранніх стадіях ембріогенезу або викликають мутації в них.

Серед зовнішніх причин, що сприяють розвитку природжених вад, насамперед треба назвати прогресуюче погіршення екології (забруднення повітря, води та землі відходами промислової діяльності людини тощо).

Найбільшу роль у генезі вад розвитку відіграють фізичні чинники, особливо рентгенівське та радіоактивне опромінення, деякі хімічні речовини, медичні препарати, інфекційні захворювання, дефіцит амінокислот, білків, вітамінів та інших поживних речовин у дієті чи організмі вагітної, порушення гормонального балансу в її організмі, гіпоксія, механічні впливи на плід тощо.

Слід зазначити, що хоч вади розвитку можуть виникати протягом усього внутрішньоутробного періоду, але найчастіше вони утворюються в так звані критичні періоди, коли зародок дуже чутливий до шкідливих агентів середовища. Це перші 6 тижнів ембріогенезу (вади кінця 2-го тижня цього періоду несумісні з життям; вади, що виникають на 3 - 6-му тижні, переважно сумісні з життям).

Мета заняття: вміти класифікувати вроджені вади розвитку, знати принципи та методи пренатальної діагностики спадкових та уроджених захворювань, вміти проводити профілактику вроджених вад.

Зміст теми:

1. Вроджені вади розвитку.
2. Класифікація вад розвитку.
3. Етіологія вад розвитку.
4. Вроджені вади розвитку серця і магістральних судин.
5. Аномалії розвитку органів сечостатевої системи.
6. Вроджені вади розвитку центральної нервової системи.

Обладнання для проведення заняття: навчальні таблиці, методичні матеріали.

Інтегративні зв'язки теми: матеріал даної теми пов'язаний з вивченням окремих розділів медичної біології, гістології, патологічної анатомії та фізіології.

Хід заняття:

1. Контроль вихідного рівня знань студентів з даної теми (на основі перелічених питань змісту теми)

2. Практична частина

2.1. Характеристика етапів роботи

Таблиця 2. Перелік основних термінів, параметрів, характеристик, які повинен засвоїти студент при підготовці до заняття:

№	Термін	Визначення
1.	Тератогени	це фактори навколишнього середовища, які можуть викликати ембріональний дисморфогенез, що завершується формуванням вади розвитку.
2.	Гаметопатії	стійкі зміни в спадковому матеріалі статевих клітин “гамет”.
3.	Бластопатії	ураження бластоцисти (до моменту закінчення дроблення - перші 15 днів після запліднення).
4.	Ембріопатії	хвороби ембріона у широкому розумінні, які виникають у період ембріогенезу (в період від 16-го дня після запліднення до кінця 8-го тижня).
5.	Фетопатії	ушкодження плода (від 9-го тижня до закінчення пологів).
6.	Дисплазія	морфологічний дефект клітин або тканинних структур в результаті генетично (або онтогенетично) детермінованого порушення диференціювання клітин або тканин.
7.	Деформація	анатомічне порушення форми або положення органу або частини тіла в результаті зовнішніх, частіше механічних, впливів на плід без порушень ембріональної диференціювання.
8.	Плейотрапія	це вплив одного гена на формування кількох ознак.

2.1.1. Вроджені вади розвитку.

Вади розвитку – це природжені відхилення за межі нормальних варіантів у анатомічній будові (формі, розмірах,

числі) тканин та органів людини, які здебільшого супроводжуються порушеннями їх функцій чи навіть загрожують життєздатності організму. Вищі ступені природжених вад розвитку багатьох органів та систем організму називають вродливістю. Вивчення походження та патології вад складає окрему дисципліну медичної науки – тератологію (гр. teratos – чудовисько, logos – поняття, вчення). Вади розвитку – поширений вид патології, питома вага якого в загальній популяції коливається в різних країнах, за даними ВООЗ, від 2,7 до 16,3% і має тенденцію в останні десятиріччя до росту.

2.1.2. Класифікація вад розвитку.

Існує величезна кількість вад, як видимих, так і невидимих, морфологічного та біохімічного характеру. До компетенції хірургів належать морфологічні вади макроскопічного типу.

За локалізацією в організмі вади можуть бути поділені на:

1. зовнішні;
2. внутрішні;
3. комбіновані чи змішані.

За кількістю вад у людини їх ділять таким чином:

1. вади поодинокі - органні чи системні;
2. вади множинні - органні чи системні;
3. вади одного організму та вади двох організмів.

З клінічної точки зору, вади часто класифікуються також відповідно до анатомо - фізіологічного поділу організму на системи, ділянки та органи тіла (вади ЦНС, вади органів травного каналу, вади сечовидільної системи, вади обличчя, вади шкіри тощо).

У основі походження вад лежать різноманітні порушення процесів та розвитку тканин і органів, а саме:

1. агенезія та аплазія – повна відсутність органа;
2. гіпоплазія – недостатній розвиток маси органа, окремих його частин або всього тіла;
3. природжена гіпертрофія органа за рахунок збільшення його об'єму або кількості клітинної маси;
4. гетеротопія – наявність комплексу клітин, частин тканин або органа в тканинах чи органах;
5. ектопія та дистопія – ненормальна локалізація органа;

6. стеноз – звуження діаметра каналу чи порожнини легеневої артерії, стравоходу, кишки тощо;
7. атрезія – зарощення отворів чи каналів органів;
8. нерозділення органів чи організмів (синдактилія – зрощення пальців);
9. персистування – збереження після народження проток, які звичайно функціонують лише в ембріональній період (відкрита артеріальна протока між аортою та легеневою артерією);
10. подвоєння органа чи частини його;
11. інверсія розташування органа чи органів унаслідок порушення процесу повороту їх;
12. зупинка зрощення парних сегментів органа чи боків (країв) ембріональних трубок, каналів, порожнини; передчасне заростання чи закриття порожнини тіла, отворів органів тощо;
13. атавізм – поява у людини тканинних структур у місцях, де вони є у тварин.

2.1.3. Етіологія вад розвитку.

Залежно від етіології природжені вади розвитку умовно ділять на три групи: **спадкові, екзогенні та мультифакторіальні**. Всі численні етіологічні чинники вад розвитку можна розділити на дві групи - ендегенні та екзогенні. До групи ендегенних чинників належать: мутації спадкових структур. Групу екзогенних чинників складають: фізичні, хімічні та біологічні. Серед зовнішніх причин, що сприяють розвитку природжених вад, насамперед треба назвати прогресуюче погіршення екології, незадовільний стан довкілля (забруднення повітря, води та землі відходами промислової діяльності людини тощо). Найбільшу роль у генезі вад розвитку відіграють фізичні чинники, особливо рентгеновське та радіоактивне опромінення, деякі хімічні речовини, медичні препарати, інфекційні захворювання, дефіцит амінокислот, білків, вітамінів та інших поживних речовин у дієті чи організмі вагітної, порушення гормонального балансу в її організмі, гіпоксія, механічні впливи на плід тощо. З хімічних чинників особливо тератогенним вважається етиловий спирт. Багато інших хімічних сполук (саліцилати, антиметаболіти, цитостатики, інсектициди, оксиданти, сполуки арсену, хрому тощо), серед яких багато і медичних препаратів (наркотики, транквілізатори, гормональні препарати тощо), теж здатні

спричинити порушення розвитку плода. Численні інфекційні, особливо вірусні, захворювання також стають причиною розвитку багатьох вад. Серед них такі інфекційні захворювання, як грип, кір, корова краснуха, токсоплазмоз, епідемічний паротит та гепатит, ревмокардит та ін. Неінфекційні захворювання матері, які супроводжуються розвитком у неї гіпоксемії, зумовлюючи гіпоксію плода, сприяють розвитку в нього вад. Парціальні форми голодування, зокрема дефіцит амінокислот і білків, вітамінів, можуть бути причиною розвитку вад, особливо нервової системи. Слід зазначити, що хоч вади розвитку можуть виникати протягом усього внутрішньоутробного періоду, але найчастіше вони утворюються в так звані критичні періоди, коли зародок дуже чутливий до шкідливих агентів середовища. Це перші 6 тижнів ембріогенезу (вади кінця 2-го тижня цього періоду несумісні з життям; вади, що виникають на 3-6-му тижні, переважно сумісні з життям).

2.1.4. Вроджені вади розвитку серця і магістральних судин.

Вроджені вади серця є однією з поширених аномалій розвитку, вони становлять 30 % від числа всіх вад. За даними ВООЗ, серед новонароджених кількість дітей з вродженими вадами серця становить близько 1 %. В Україні щорічно народжується 4,5-6 тис. дітей з патологією серця. Уроджені вади серця характеризуються аномаліями розвитку серця і магістральних судин внаслідок порушення ембріогенезу в період 2-8 тижнів вагітності на тлі спадкової (полігенної) схильності під впливом несприятливих факторів зовнішнього (віруси, токсичні речовини) і внутрішнього (продукти зміненого обміну речовин) середовища.

Класифікація уроджених вад серця утруднена і жодна не може бути визнаною повністю задовільною. Класифікація професора В.Р. Бураковського:

1. Вади із скидом крові зліва направо:

- а) дефект міжшлуночкової перегородки;
- б) дефект міжпередсердної перегородки;
- с) відкрита артеріальна протока.

2. Вади із скидом крові справа наліво із артеріальною гіпоксемією:

- а) тетрада (пентада) Фалло;

б) транспозиція магістральних судин;

с) синдром гілоплазії лівого серця.

3. Вади з перешкодою кровотоку:

а) стеноз легеневої артерії;

б) стеноз аорти;

с) коарктація аорти.

Відкрита артеріальна протока. Вада полягає в збереженні незакритою після народження дитини протоки між аортою та легеневою артерією (боталової протоки).

Вада клінічно починає виявлятися переважно в шкільному віці. З'являються задишка під час виконання фізичних вправ, відставання в рості, мала резистентність до інфекції тощо. Дефект легко діагностується фізикально. Головною ознакою його є голосний систолодіастолічний (так званий машинний) шум у серці над усією його поверхнею, особливо у другому міжребер'ї зліва від грудини. Серце збільшене помірно. При рентгенографічному дослідженні спостерігаються розширення легеневого стовбура.

Вада призводить до підвищення тиску в легеневій артерії, гіпертензії в малому колі кровообігу та гіпертрофії і розширення правого шлуночка. За умови ранньої діагностики цю ваду виліковують хірургічним шляхом – перев'язують протоку з двох кінців та інколи перерізують її.

Коарктація аорти – вада низхідної частини дуги аорти, що полягає в звуженні її. Характеризується різким підвищенням систолічного тиску у верхніх відділах тіла (голова, груди, верхні кінцівки) і посиленням кровопостачання цієї частини тіла та різким зниженням тиску і кровопостачання в нижньому відділі тіла (черевна порожнина та нижні кінцівки). Пульс на нижніх кінцівках слабкий, недостатнього наповнення або відсутній.

Біль у нижніх кінцівках. Такий перерозподіл крові призводить до посиленого розвитку плечового пояса людини (широкі плечі, добре розвинені м'язи) з недостатнім розвитком нижньої частини, зокрема нижніх кінцівок (вони слабкі, м'язи їх погано розвинуті). Хворі скаржаться на головний біль та оніміння в нижніх кінцівках і блідість їх шкіри. Фізикально вада виявляється різким систолічним шумом на аорті та гіпертрофією лівого шлуночка. За своєчасної діагностики вада успішно

лікується хірургічним шляхом – резекцією звуженої частини аорти з прямим анастомозом (1-2 см звуження) або ж із застосуванням пластики.

Рідкісною вадою розвитку аорти є подвоєння її дуги, яке спричинює компресію трахеї та стравоходу. Лікується хірургічно.

Дефект міжпередсердної перегородки. При такій ваді спостерігається викид крові з лівого в праве передсердя. Уже в молодому віці розвивається серцева недостатність унаслідок посиленого легеневого кровоплину і перевантаження правого шлуночка. Хворі задихаються. Лікування їх полягає в хірургічному закритті дефекту на відкритому серці при штучному кровообігу.

Дефект міжшлуночкової перегородки. При цій ваді кров надходить зліва направо – з лівого шлуночка, де тиск крові високий, в правий, в якому тиск крові нижчий. Це призводить до гіпертензії в легеневій артерії з подальшим розвитком недостатності правого шлуночка через перевантаження його. У хворих вислуховується систолічний шум в третьому-четвертому міжребер'ї зліва. Серце збільшене. Супроводжується задишкою, особливо під час фізичного навантаження, серцебиттям та швидкою втомою. Великі дефекти та комбіновані з іншими вадами серця потребують операції в ранньому віці (5 - 6 років).

Тетрада Фалло. Морфологічну основу його складають стеноз легеневої артерії, стеноз виходу з правого шлуночка, високий дефект міжшлуночкової перегородки, зміщення вправо (декстропозиція) аорти та гіпертрофія правого шлуночка. При цій ваді в легені внаслідок стенозу виходу з правого шлуночка потрапляє дуже мало крові, що зумовлює гіпоксемію. Крім того, через дефект у перегородці між шлуночками змішується венозна кров з артеріальною, що поглиблює гіпоксемію. У дітей з цією вадою синюшний колір шкіри, спостерігаються прискорене серцебиття та дихання, ріст і розвиток їх затримується. В позі навколішки хворим легше дихати. Вислуховується грубий систолічний шум у третьому-четвертому міжребер'ї зліва від грудини, грудна клітка деформована, пальці мають вигляд барабанних паличок. На рентгенограмі серце має форму «дерев'яного чобітка» – запала зона легеневої артерії та піднята і заокруглена верхівка серця. Проводять хірургічну корекцію

дефекту, частіше двоетапну (перший етап – накладання анастомозу між легеневою артерією вище від ділянки звуження з однією з гілок аорти, переважно підключичною, а через 1-2 роки ліквідують радикально усі елементи вади).

2.1.5. Аномалії розвитку органів сечостатевої системи.

Це численні вади. Серед вад нирок зустрічаються недорозвиток (гіпоплазія) однієї чи обох нирок, їх ектопія (дистопія – тазова, здухвинна), зрощення нирок між собою полюсами, частіше нижніми (підковоподібна нирка), подвоєння нирки чи сечоводів, полікістоз нирок тощо.

Багато з цих вад сприяють розвитку запальних та дистрофічних процесів, зокрема пієліту, пієлонефриту, сечокам'яної хвороби.

2.1.6. Вроджені вади розвитку ЦНС.

Передчасне закриття переднього кінця нейропори призводить до зупинки розвитку головного мозку – акранії та аненцефалії (відсутності утворення черепа та мозку). До тяжких вад раннього періоду ембріогенезу належать також циклопія – наявність на деформованому черепі однієї орбіти зі злитими та недорозвинутими очними яблуками в ній і носом у формі паростка шкіри над оком. Затримка в часі закриття переднього кінця нервової трубки супроводжується незарощенням кісток черепа та виходом через кістковий дефект мозкової грижі. Остання може складатися лише з оболонки мозку (м'якої) і мати форму грижового мішка з черепно-мозковою рідиною (ліквором) в ньому – така грижа називається менінгоцеле та гідроменінгоцеле, або включати також і мозкову тканину – тоді вона називається енцефалоцеле. Мозкові грижі бувають переважно задні, потиличні, рідше – передні, лобні, які виходять над основою носа чи біля внутрішнього куточка ока. Вади черепа та головного мозку можуть також зумовлюватися передчасним зрощенням між собою черепних кісток – закриттям одного чи багатьох черепно-мозкових швів (craniosynostosis). Це веде до деформації черепа (мікроцефалії та оксидефалії) та порушення функції мозку головним чином через гідроцефалію (підвищення тиску ліквору в мозку та черепі). Мікроцефалія виявляється малими розмірами голови та мозку, атрофією мозку та розтягненням його ліквором. Серед вад черепа та мозку значне

місце належить природженій гідроцефалії. Ознаки природженої гідроцефалії: збільшені розміри голови, широко відкриті тім'ячка та шви черепа, різко розширені внутрішньомозкові шлуночки з великою кількістю в них ліквору. Лікування гідроцефалії полягає в ранній операції шунтування ліквornoї системи черепа в черевну порожнину. У разі затримки закриття каудального кінця ембріональної нервової трубки може виникати розщеплення хребетного стовпа на всій його відстані, в жолобі якого лежить незакрита нервова трубка, або ж міелоцеле (myelocoele). Менінгоцеле (meningocoele) – це випинання через локальний дефект у хребетному стовпі та твердій мозковій оболонці м'якої оболонки спинного мозку в формі пухиря, наповненого спинномозковою рідиною, під шкіру – та менінгоміелоцеле (meningomyelocoele) – це випинання через дефект хребетного стовпа як м'якої оболонки спинного мозку, так і самого мозку під шкіру. Частим варіантом вад хребетного стовпа є так званий прихований спінальний дизрафізм, чи приховане розщеплення хребетного стовпа (spina bifida occulta), який полягає в дефекті дужок хребетного стовпа в попереково-крижовому відділі його, закритому сполучною тканиною (без випинання оболонки спинного мозку та мозку). Цю ваду виявляють випадково.

2.2. Оформлення результатів практичної роботи

1. Заповнити таблицю:

Вроджені вади розвитку серця і судин у людини

№ з/п	Вада розвитку	Онтофілогенетична зумовленість
1.	Аортальне кільце	Відсутність редукції правої артерії IV зябрової дуги і кореня аорти справа.
2.	Коарктація аорти	
3.	Тетрада Фалло	
4.	Відкрита артеріальна протока	
5.	Дефект міжпередсердної перегородки	

6.	Дефект міжшлуночкової перегородки	
----	-----------------------------------	--

3. Вироблення практичних навиків

Знати класифікацію вад розвитку. Пояснювати узгодженість характеру порушень з етапами онтогенезу (гамето-, ембріо-, фетопатія). Пояснювати плейотропність дії генів і множинний характер ураження при спадковій патології. Пояснювати поняття синдрому, деформації, дисплазії. Вміти обґрунтувати природу вроджених аномалій розвитку кровоносної та сечостатевої систем людини.

4. Питання для контролю засвоєння теми:

1. Як класифікуються вроджені вади розвитку?
2. Які ендogenous причини викликають вроджені вади розвитку?
3. Які екзогенні чинники викликають вроджені вади розвитку?
4. Які типи порушень ембріонального розвитку відносять до вроджених вад розвитку?
5. Що таке первинні та вторинні вади розвитку?
6. Як поділяють вроджені вади розвитку за часом виникнення?
7. Які Ви знаєте мутагени фізичної природи?
8. Що таке синдром деформації та синдром дисплазії?

ПРАКТИЧНЕ ЗАНЯТТЯ № 8

Тема. Рівні і шляхи проведення профілактики спадкових хвороб. Медико-генетичне консультування та пренатальна діагностика.

Вид заняття: лабораторно-практичне.

Актуальність теми: знання рівнів, шляхів та форм проведення профілактики спадкових хвороб допоможе уникнути народження дітей з тяжкими аномаліями генетичного походження. Щорічно у 4-5% новонароджених спостерігаються значні спадкові вади, які ведуть до порушення багатьох життєво важливих процесів.

Мета заняття: ознайомитись з рівнями, шляхами та видами профілактики спадкових хвороб; вивчити методику проведення медико-генетичного консультування, принципи оцінки генетичного ризику при моногенній, хромосомній та імунофакторіальній патологіях; з'ясувати загальні покази до притаманної діагностики.

Зміст теми:

1. Види профілактики спадкових хвороб.
2. Рівні та шляхи проведення профілактики.
3. Форми профілактичних заходів.
4. Медико-генетичне консультування як вид спеціалізованої медичної допомоги населенню.
5. Пренатальна діагностика як метод профілактики.
6. Просвіюючі програми та їх сутність.

Обладнання для проведення заняття: навчальні таблиці, методичні матеріали.

Інтегративні зв'язки теми: матеріал даної теми пов'язаний з окремими розділами біології, біохімії, гістології та біофізики

Хід заняття:

1. Контроль вихідного рівня знань студентів з даної теми (на основі перелічених питань змісту теми).

2. Практична частина**2.1. Характеристика етапів роботи****2.1.1. Медико-генетичні аспекти сім'ї.**

Медико-генетичне консультування – спеціалізована медична допомога – найбільш розповсюджена форма профілактики спадкових хвороб.

Генетичне консультування складається з інформування людини про ризик розвитку спадкового захворювання, передачі його нащадкам, про діагностичні та терапевтичні дії.

Досвід роботи медико-генетичних консультацій показує, що велике число звернень пов'язане з питанням прогнозу нащадків, з оцінкою генетичного ризику. Генетичний ризик, що не перевищує 5 %, розцінюється як низький, до 20 % - як підвищений і понад 20 % - як високий.

Консультування з приводу прогнозу нащадків можна розділити на дві великі групи: проспективне і ретроспективне. Проспективне консультування - це найбільш ефективний вид профілактики спадкових хвороб, коли ризик народження хворої дитини визначається ще до настання вагітності чи на ранніх її етапах. У цьому випадку подружжя, направлене на консультацію, не має хворої дитини, але існує певний ризик її народження, що

ґрунтується на даних генеалогічного дослідження, анамнезу чи перебігу даної вагітності. Ретроспективне консультування - це консультування щодо здоров'я майбутніх дітей після народження в родині хворої дитини.

Завдання медико-генетичного консультування:

1. Встановлення точного діагнозу природженого чи спадкового захворювання.
2. Визначення типу успадкування захворювання в даній родині.
3. Розрахунок величини ризику повторення захворювання в родині.
4. Пояснення змісту медико-генетичного прогнозу тим людям, що звернулися за консультацією.
5. Диспансерне спостереження і виявлення групи підвищеного ризику серед родичів індивіда зі спадковою хворобою.
6. Пропаганда медико-генетичних знань серед лікарів і населення.

Показання для медико-генетичного консультування:

1. Народження дитини з природженими вадами розвитку.
2. Встановлена чи підозрювана спадкова хвороба в родині.
3. Затримка фізичного розвитку чи розумова відсталість у дитини.
4. Повторні спонтанні аборти, викидні, мертвонародження.
5. Близькоспоріднені шлюби.
6. Вік матері старше 35 років.
7. Неприятливі впливи факторів зовнішнього середовища в ранній термін вагітності (інфекційні захворювання, особливо вірусної етіології; масивна лікарська терапія; рентген-діагностичні процедури; виробничі шкідливості).
8. Неприятливий перебіг вагітності.

Етапи медико-генетичного консультування.

Консультування повинне складатися з декількох етапів для того, щоб лікар-генетик міг дати обґрунтовану рекомендацію і підготувати людей до правильного сприйняття поради. При цьому перед лікарем виникають не тільки генетичні, але й морально-етичні питання.

Медико-генетична консультація складається з чотирьох етапів: діагноз, прогноз, висновок, порада. При цьому необхідне відверте і доброзичливе спілкування лікаря- генетика з родиною хворого.

Перший етап консультування починається з уточнення діагнозу хвороби. Це вимагає близького контакту між генетиком і лікарем-фахівцем у галузі тієї патології, що є предметом консультування (акушер, педіатр, невропатолог та ін.) Початковим моментом діагностики є клінічний діагноз. У медико-генетичних консультаціях діагноз уточнюють за допомогою генетичного аналізу (що і відрізняє лікаря-генетика від інших фахівців), широко використовують генеалогічний і цитогенетичний методи, а також специфічні методи біохімічної генетики, які спеціально розроблені для діагностики спадкових хвороб і не часто застосовуються у клінічній практиці.

На другому етапі консультування завдання лікаря-генетика полягає у визначенні ризику народження хворої дитини. Початковим моментом є родовід обстежуваної родини. Генетичний ризик виражає імовірність появи певної аномалії в обстежуваного чи його нащадків. Він визначається двома способами: або шляхом теоретичних розрахунків, які ґрунтуються на генетичних закономірностях, або за допомогою емпіричних даних.

На третьому етапі консультування лікар-генетик повинен дійти висновку про ризик виникнення хвороби в дітей обстежуваних і дати їм відповідні рекомендації. Складаючи висновок, лікар враховує тягар сімейної патології, величину ризику народження хворої дитини і морально-етичний бік питання.

Заключний етап консультування – порада лікаря-генетика – вимагає найбільш уважного ставлення. Як відзначають деякі автори, багато обстежуваних не готові до сприйняття генетичної інформації. Всі особи, що звертаються в консультацію, хочуть мати дитину і чекають від консультантів позитивної відповіді. Нерідко їх запити нереальні, оскільки вони не знають про можливості консультанта-генетика й очікують від нього практичної допомоги. Консультант-генетик завжди повинен враховувати мотиви, якими можуть керуватися люди (емоційний,

соціально-економічний та ін.), оцінювати інтелектуальний і освітній рівень людини (пробанда), психологічний клімат у родині. Тільки за цієї умови він може дійсно допомогти подружжю в аналізі ситуації. Родина самостійно приймає кінцеве рішення.

У кожному конкретному випадку за наявності більше одного фактора ризику всі бали додаються. Грунтуючись на бальній оцінці обтяжуючих факторів, є реальна можливість вирахувати ступінь ризику народження дитини з вадами розвитку. Правильне і своєчасне виділення групи ризику з наступною її консультацією дозволяє зменшити число народження дітей з вадами розвитку (табл. 3).

Таблиця 3. Оцінка різноманітних обтяжливих факторів (В.А. Бахарєв, Н.А. Каретникова, 1992)

Обтяжуючі фактори	Бали
Вік 36-40 років	2
Вік понад 40 років	4
Компенсовані ревматичні вади серця	2
Запальні захворювання матки і придатків, фіброміома матки, кіста яєчника	2
Спонтанний аборт	2 (за кожний)
Народження дитини з вадами розвитку	4
Кровноспоріднений шлюб	3
Загроза переривання до 10 тижнів вагітності	1
Багаторазова загроза переривання вагітності, що почалася до 10 тижнів	3
Невиношування до 35 тижнів	4
Невиношування 36-37 тижнів	2
Переношування	2
Багатоводдя	7

Маловоддя	3
Тазове передлежання	3

На сьогодні тільки незначне число родин (не більше 10 %), яким потрібна порада лікаря-генетика, звертається за такою спеціалізованою допомогою. При цьому більше 50 % направлених на консультацію осіб мають неправильні показання для її проведення. Ця невідповідність між величиною потенційного консультування і звертанням за ним пов'язана з двома обставинами: 1) недостатнім рівнем медико-генетичних знань у лікарів і населення; 2) недостатнім розумінням організаторами охорони здоров'я значення медико-генетичного консультування як методу профілактики спадкових хвороб.

Медико-генетичне консультування повинно стати складовою комплексу заходів, спрямованих на охорону здоров'я матері і дитини, на зниження пренатальної смертності, тому особливого значення варто надати пропаганді знань у галузі клінічної генетики для практичних лікарів акушерів-гінекологів неонатологів, невропатологів, терапевтів, онкологів. Важливим профілактичним заходом виникнення різних аномалій у нащадків є широка санітарно-просвітня пропаганда як серед дорослого населення, так і серед підлітків, які стануть родоначальниками нових, фізично і розумово здорових поколінь.

2.1.2. Пренатальна діагностика спадкової патології.

Пренатальна діагностика природжених і спадкових хвороб – це комплексна галузь медицини, яка швидко розвивається, вона використовує й ультразвукову діагностику (УЗД), й оперативну техніку (хоріонбіопсію, амнію і кордоцентез, біопсію м'язів і шкіри плоду), і лабораторні методи (цитогенетичні, біохімічні, молекулярно-генетичні).

Пренатальна діагностика має винятково важливе значення при медико-генетичному консультуванні, оскільки вона дозволяє перейти від вірогідного до однозначного прогнозування здоров'я дитини в родинах з генетичним обтяженням. У даний час пренатальна діагностика здійснюється в I і II триместрах вагітності, тобто в періоди, коли у випадку виявлення патології ще можна перервати вагітність. На сьогодні можлива діагностика

практично всіх хромосомних синдромів і близько 100 спадкових хвороб, біохімічний дефект при яких встановлений вірогідно.

Питання про проведення пренатального переривання вагітності має ставитися тільки після оцінки наступних критеріїв:

1. Хвороба повинна бути досить тяжкою, щоб було виправдане переривання вагітності.

2. Лікування хвороби плоду неможливе і незадовільне.

3. Родина, що консультиється, повинна бути згодна на переривання вагітності.

4. Існує точний тест для постановки пренатального діагнозу.

5. Досить високий генетичний ризик несприятливого результату вагітності.

При організації і розвитку системи пренатальної діагностики повинні виконуватися наступні умови (Н. П. Бочков, 1997):

1. Діагностичні процедури повинні бути безпечні для здоров'я матері і плоду.

2. Частота ускладнень вагітності після пренатальної діагностики не повинна помітно підвищуватися зі спонтанним рівнем, тобто процедура не повинна підвищувати ймовірність втрати плоду відразу чи після її проведення у віддалений період.

3. Лікарі, що володіють технікою пренатальної діагностики, повинні знати ймовірність постановки псевдо- позитивних чи псевдонегативних діагнозів, іншими словами, повинні добре знати обмеження методу.

4. Пренатальна діагностика повинна включати два етапи:

перший етап – виявлення жінок (точніше, родин) з підвищеним ризиком несприятливого в генетичному плані результату вагітності при медико-генетичному консультиванні чи первинному обстеженні усіх вагітних, у тому числі з використанням методів просвітаючої діагностики;

другий етап – власне пренатальна діагностика. Аналізи проводяться тільки жінкам, що мають фактори ризику.

5. Група фахівців з пренатальної діагностики (акушер-гінеколог, лікар-генетик, лікар-лаборант-генетик) повинні знати діагностичні обмеження методу не взагалі, а в їхній власній лабораторії.

6. Група фахівців повинна суворо дотримуватися стандартів для процедур і лабораторних аналізів, здійснювати поточний

контроль якості роботи, а також мати статистику завершення вагітностей і розбіжностей діагнозів (контроль після абортів чи після народження).

Показання для пренатальної діагностики:

1. Вік матері визначений у 35 років.
2. Наявність у родині попередньої дитини з хромосомною патологією, у тому числі із синдромом Дауна (попередній анеусомік).
3. Перебудови батьківських хромосом.
4. Наявність у родині захворювань, успадковуваних зчеплено зі статю.
5. Синдром фрагільної Х-хромосоми.
6. Гемоглобінопатії.
7. Природжені помилки метаболізму.
8. Різні спадкові захворювання, що діагностуються методом зчеплення з ДНК- маркерами.
9. Дефекти нервової трубки.
10. Інші показання для цитогенетичної пренатальної діагностики.

Інвазивні методи дослідження в пренатальній діагностиці.

Амніоцентез – прокол плодового міхура з метою одержання навколоплідної рідини і злущених клітин амніону плода. Діагностичне значення методу не викликає сумнівів. Ця процедура здійснюється на 15-18 тижнях вагітності. Ризик ускладнень вагітності при амніоцентезі становить 0,2 %.

Амніоцентез роблять через очеревину під контролем УЗД, щоб не пошкодити плаценту. Також можливий піхвовий амніоцентез, але такий підхід застосовується рідко. З амніотичної порожнини забирають 8-10 мл рідини. З біохімічних показників рідини тільки концентрація альфа-фетопротеїну (АФП) є діагностично значимою. Рівень АФП істотно підвищується при аномаліях нервової трубки і дефектах передньої черевної стінки. Основним джерелом діагностичного матеріалу при амніоцентезі є клітини. Їх обов'язково культивують (це триває 2-4 тижні) і для цитогенетичних, і для біохімічних досліджень. Тільки молекулярно-генетичні варіанти діагностики за допомогою полімеразної ланцюгової реакції не вимагають культивування клітин.

Кордоцентез, тобто взяття крові з пуповини, стали використовувати ширше після того, як цю процедуру почали здійснювати під контролем УЗД, тобто без фетоскопії. Процедуру проводять у термін з 18 по 22 тижні вагітності. Зразки крові є об'єктом для цитогенетичних (культивуються лімфоцити), молекулярно-генетичних і біохімічних методів діагностики спадкових хвороб.

Кордоцентез використовують для діагностики хромосомних хвороб, гематологічних спадкових хвороб (гемоглобінопатії, коагулопатії, тромбоцитопенії), імунодефіцитів, гематологічного статусу при резус-сенсibiлізації, внутрішньоутробних інфекцій. Процедура з першої спроби успішна в 80-97 % випадків. Перевага кордоцентезу в порівнянні з амніоцентезом полягає в тому, що кров є зручнішим об'єктом для дослідження, ніж клітини амніотичної рідини. Лімфоцити культивуються швидше (2-3 дні) і надійніше, ніж амніоцити.

Біопсія тканин плода як діагностична процедура здійснюється в 2-му триместрі вагітності під контролем УЗД.

Для діагностики тяжких спадкових хвороб шкіри (іхтіоз, епідермоліз) роблять біопсію шкіри плода. Далі проводиться патоморфологічне дослідження (іноді електронно-мікроскопічне). Морфологічні критерії наявності спадкових хвороб шкіри дозволяють поставити точний діагноз чи впевнено відкинути його.

Фетоскопія (введення зонду й огляд плода) при сучасній гнучко-оптичній техніці не складає великих труднощів. Однак метод візуального обстеження плода для виявлення природжених вад розвитку використовується рідко - тільки при особливих показаннях. Він використовується на 18-23-му тижнях вагітності. Справа в тому, що майже всі природжені вади розвитку, які можна побачити за допомогою оптичного зонда, діагностуються за допомогою УЗД. Зрозуміло, що процедура УЗД простіша і безпечніша. Для фетоскопії потрібне введення зонда в амніотичну порожнину, що може викликати ускладнення вагітності. Викидні відзначаються в 7-8 % випадків фетоскопії.

Неінвазивні методи дослідження в пренатальній діагностиці.

Основним неінвазивним методом пренатальної діагностики є ультразвукове дослідження (УЗД), яке необхідно проводити усім вагітним. Ультразвукове сканування плода проводять не менше двох разів під час вагітності кожній жінці. Перший огляд не пізніше 15-16 тижня, другий – у 25-26 тижнів.

Якщо є більш визначені показання для УЗД (наприклад, передбачувана редукція кінцівок плода), то його проведення можна починати з 13-14 тижня. УЗД використовується для виявлення затримки росту ембріона чи плода, починаючи з 6-8-го тижнів вагітності. Метод можна застосовувати і як просіюючий, і як уточнюючий. Це дозволяє попередити народження 1-3 дітей (з 1000 новонароджених) із серйозними природженими вадами розвитку, що складає приблизно 30 % усіх дітей з такою патологією.

2.2. Оформлення результатів практичної роботи.

Виписати у зошит основні завдання медико-генетичного консультування та основні показання для направлення пацієнта на медико-генетичного консультування. Виписати у зошит за якими принципами визначають спадкові патології та алгоритм діагностики при позитивних результатах скринінгового обстеження.

3. Вироблення практичних навиків.

Уміти прогнозувати спадкові захворювання у пробанда і його родичів та виділяти родини і групи осіб з підвищеним ризиком розвитку спадкового захворювання. Навчитися складати план обстеження жінок групи ризику.

4. Питання для контролю засвоєння теми:

1. Профілактика спадкових хвороб, її види та рівні.
2. Шляхи проведення профілактичних засобів.
3. Форми профілактичних заходів.
4. Медико-генетичне консультування.
5. Пренатальна діагностика. Неінвазивні та інвазивні методи притаманні діагностики та їх суть.
6. Сутність просіюючих програм

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ

1. Предмет та завдання медичної генетики. Основні етапи розвитку.
2. Місце медичної генетики у системі медичних знань, взаємозв'язок медичної генетики з іншими клінічними й медико-профілактичними дисциплінами.
3. Роль вітчизняних вчених у розвитку медичної генетики.
4. Етапи розвитку медичної генетики.
5. Етіологія спадкових захворювань.
6. Мутації як основний етіологічний чинник у розвитку спадкової патології.
7. Летальні та сублетальні мутації.
8. Медикаментозний мутагенез, тератогенез, канцерогенез.
9. Сучасні досягнення медичної генетики. Поняття про молекулярну медицину.
10. Генні (молекулярні) хвороби, механізми їх виникнення та принципи лабораторної діагностики.
11. Характеристика молекулярних хвороб.
12. Генна інженерія. Біотехнологія.
13. Поняття про генну терапію.
14. Методи вивчення спадковості людини.
15. Цитогенетичний метод вивчення спадковості.
16. Переваги та недоліки генеалогічного методу.
17. Закономірності популяційно-статистичного методу.
18. Близнюковий метод.
19. Характеристика біохімічних та молекулярно-генетичних методів вивчення спадковості.
20. Класифікація хворіб обміну речовин.
21. Порушення білкового обміну.
22. Хвороби Тея Сакса, Німана — Піка, Гоше, механізм виникнення.
23. Ферментативні порушення обміну речовин.
24. Як класифікуються вроджені вади розвитку?
25. Які ендогенні причини викликають вроджені вади розвитку?
26. Які екзогенні чинники викликають вроджені вади розвитку?
27. Які типи порушень ембріонального розвитку відносять до вроджених вад розвитку?
28. Що таке первинні та вторинні вади розвитку?

29. Як поділяють вроджені вади розвитку за часом виникнення?
30. Які Ви знаєте мутагени фізичної природи?
31. Що таке синдром деформації та синдром дисплазії?
32. Загальна характеристика мітохондріальної патології.
33. Класифікація мітохондріальних хвороб.
34. Мітохондріальна спадковість.
35. Загальні принципи діагностики та лікування мітохондріальної патології.
36. Мітохондріальні хвороби, що зумовлені мутаціями мітохондріальної ДНК.
37. Клініка, генетика, діагностика, терапія синдрому Кернса-Сейра.
38. Клініка, генетика, діагностика, терапія синдрому MELAS.
39. Клініка, генетика, діагностика, терапія синдрому MERRF.
40. Клініка, генетика, діагностика, терапія синдрому Лебера.
41. Клініка, генетика, діагностика, терапія синдрому Пірсона.
42. Мітохондріальні хвороби, що зумовлені мутаціями ядерної ДНК.
43. Хвороби зі спадковою схильністю. Загальна характеристика.
44. Моногенні та полігенні форми хвороб зі спадковою схильністю.
45. Механізми розвитку хвороб зі спадковою схильністю
46. Спадково обумовлені патологічні реакції на дію зовнішніх факторів.
47. Основи екологічної генетики та фармакогенетики.
48. Профілактика спадкових хвороб, її види та рівні.
49. Шляхи проведення профілактичних засобів.
50. Форми профілактичних заходів.
51. Медико-генетичне консультування.
52. Пренатальна діагностика. Неінвазивні та інвазивні методи притаманні діагностики та їх суть.
53. Сутність просіюючих програм

ЛІТЕРАТУРА

Основна література:

Основна

1. Біологія: навч. посіб. / За ред. В. О. Мотузного. 8-е вид., стер. К.: Вища школа, 2016. 622 с.
2. Лісовська Т. П. Генетика : Контрольні роботи і методичні рекомендації до виконання контрольних робіт для студентів II курсу біологічного факультету заочної форми навчання. Вид. 3-є, доповнене. Луцьк: Друк ПП Іванюк В.П., 2016. 29 с.
3. Медична генетика : підруч. / О.Я. Гречаніна, Р. Хоффман, Р.В. Богатирьова [та ін.]; за ред. О.Я. Гречаніної, Р.В. Богатирьової, О.П. Волосовця. К.: Медицина, 2017. 536 с.
4. Медична біологія: підручник / за ред. В.П. Пішака, Ю.І. Бажори. Вінниця: Нова книга, 2018. 656 с.

Додаткова

5. Медична біологія / за ред. В. П. Пішака, Ю. І. Бажори. 2-ге вид., перероб. та доп. Вінниця: Нова книга, 2019. 608 с.
6. Медична біологія: посіб. з практ. занять / за ред. О. В. Романенка. К.: Здоров'я, 2017. 372 с.
7. Медична біологія: підручник / За ред. В. П. Пішака та Ю. І. Бажори. Вид. 3-тє. Вінниця: Нова книга, 2017. 608 с.
8. Романенко О.В. Біологія: посіб. з практ. занять / О.В. Романенко, М.Г. Кравчук; за ред. О.В. Романенка. К.: Медицина, 2016. 176 с.

Інформаційні ресурси в Інтернеті

9. https://issuu.com/novaknyha/docs/pishak_medychna_biologiya
10. <https://masterok.livejournal.com/3822559.html>
11. <http://www.dstu.dp.ua/Portal/Data/book/b-2.pdf>

Підписано до друку 28.08.2020 р.
Формат 60x84 1/16. Ум. др. арк.5,0 .
Наклад 50 прим. Зам. № 1942.

Видавництво Б. І. Маторіна
84116, м. Слов'янськ, вул. Батюка, 19.
Тел.: +38 050 518 88 99. E-mail: matorinb@ukr.net

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру видавців, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції ДК №3141, видане Державним комітетом телебачення та радіомовлення України від 24.03.2008 р.
