

Главный редактор
ГИНТЕР Е.К.
академик РАН, д.б.н., профессор
Заместители главного редактора
ПУЗЫРЕВ В.П.
академик РАН, д.м.н., профессор
БАРАНОВ В.С.
чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор
Ответственный секретарь
ИЖЕВСКАЯ В.Л.
д.м.н.

Редакционная коллегия
АРЧАКОВ А.И.
академик РАН, д.б.н., профессор
ВОЕВОДА М.И.
чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор
ДУРНЕВ А.Д.
чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор
ИВАНОВ В.П.
д.б.н., профессор
ИЛЛАРИОШКИН С.Н.
д.м.н., профессор
КОЗЛОВА С.И.
д.м.н., профессор
КОПНИН Б.П.
д.б.н., профессор
КУЦЕВ С.И.
д.м.н.
КУЧИНСКАС В. (Kucinskas V.)
академик Литовской АН, д.б.н., профессор
ЛИМБОРСКАЯ С.А.
д.б.н., профессор
МАЦЕК М. (Macek M. Jr.)
доктор медицины и педиатрии (MD),
доктор философии по медицине и молекуляр-
ной генетике (PhD), профессор
МИХАЙЛОВА Л.К.
д.м.н., профессор
НАЗАРЕНКО Л.П.
д.м.н., профессор
НОВИКОВ П.В.
д.м.н., профессор
НОСИКОВ В.В.
д.б.н., профессор
РОГАЕВ Е.И.
д.б.н., профессор
РУБЦОВ Н.Б.
д.б.н., профессор
СВЕРДЛОВ Е.Д.
академик РАН, д.б.н., профессор
СЕРЕДЕНИН С.Б.
академик РАН, д.м.н., профессор
СМИРНОВ В.Н.
академик РАН, д.м.н., профессор
СТЕПАНОВ В.А.
д.б.н., профессор
ХУСНУТДИНОВА Э.К.
д.б.н., профессор
ЧЕХОНИН В.П.
академик РАН, д.б.н., профессор
ЧУЧАЛИН А.Г.
академик РАН, д.м.н., профессор

Издатель:
ООО «Издательство «Гениус Медиа»
E-mail: genius-media@mail.ru

Адреса редакции:
115478, Москва, ул. Москворечье, д. 1,
Федеральное государственное
бюджетное учреждение
Медико-генетический научный центр РАМН
Тел. (499) 612-81-07, факс: 324-07-02
E-mail: L_Tarlycheva@med-gen.ru

Внимание авторов и читателей:
Рукописи и иллюстрации не возвращаются. При
перепечатке материалов согласование с редак-
цией журнала «Медицинская генетика» обязатель-
но. За содержание рекламных публикаций ответст-
венность несет рекламодатель.

© Российское общество медицинских генетиков
© Российская академия медицинских наук
© Медико-генетический научный центр РАМН
© ООО «Издательство «Гениус Медиа»

Тираж 200 экз.

Медицинская ГЕНЕТИКА

Ежемесячный рецензируемый научно-практический журнал

2014 г. Том 13. №11 (149)

СОДЕРЖАНИЕ

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

*Шаймарданова Э.Х., Нургалиева А.Х.,
Надыршина Д.Д., Хуснутдинова Э.К.*
Молекулярно-генетические аспекты язвенной болезни 4

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Зинченко Р.А., Галкина В.А., Дадали Е.Л.,
Хлебникова О.В., Михайлова Л.К., Кадышев В.В.,
Гаврилина С.Г., Петрин А.Н., Ельчинова Г.И., Поляков А.В.,
Стрельников В.В., Залетаев Д.В., Васильева Т.А., Петрова Н.В.,
Петрина Н.Е., Захарова Е.Ю., Бессонова Л.А., Гинтер Е.К.*
Медико-генетическое изучение населения Республики Татарстан.
VII.
Разнообразие наследственной патологии в восьми районах 15

*Бады-Хоо М.С., Бондарь А.А., Морозов И.В.,
Зыцарь М.В., Михальская В.Ю., Скиданова О.В.,
Барашков Н.А., Монгуш Р.Ш., Омзар О.С.,
Тукар В.М., Посух О.Л.*
Изучение наследственных форм тугоухости/глухоты в Республике Тыва.
Сообщение II. Оценка спектра мутаций в гене *GJB2* (Cx26)
и их вклада в этиологию потери слуха 30

*Алексеева Е.А., Танас А.С., Прозоренко Е.В.,
Зайцев А.М., Кирсанова О.Н., Самарин А.Е.,
Залетаев Д.В., Стрельников В.В.*
Анализ аллельного дисбаланса при глиобластоме:
новые хромосомные участки потери гетерозиготности
и новые гены-кандидаты 41

ИНФОРМАЦИЯ

Правила оформления статей
в журнале «Медицинская генетика» 47

Editor-in-Chief
GINTER E.K.
Deputy Editors-in-chief
PUZYREV V.P.
BARANOV V.S.

Executive editor
IZHEVSKAYA V.L.

Editorial Board
ARCHAKOV A.I.
VOEVODA M.I.
DURNEV A.D.
IVANOV V.P.
ILLARIOSHKIN S.N.
KOZLOVA S.I.
KOPNIN B.P.
KUTZEV S.I.
KUCINSKAS V.
LIMBORSKAYA S.A.
MACEK M. Jr.
MIKHAYLOVA L.K.
NAZARENKO L.P.
NOVIKOV P.V.
NOSIKOV V.V.
ROGAEV E.I.
RUBTZOV N.B.
SVERDLOV E.D.
SEREDENIN S.B.
SMIRNOV V.N.
STEPANOV V.A.
KHUSNUTDINOVA E.K.
CHEKHONIN V.P.
CHUCHALIN A.G.

Publisher:
Genius Media Publishing Ltd
E-mail: genius-media@mail.ru

Medical GENETICS

Monthly reviewed scientific and practical journal

2014. Volume 13. №11 (149)

Content

REVIEWS

- Shaymardanova E.Kh., Nurgalieva A.Kh.,
Nadyrshina D.D., Khusnutdinova E.Kh.*
Molecular genetic aspects of peptic ulcer disease.....4

ARTICLES

- Zinchenko R.A., Galkina V.A., Dadali E.L.,
Khlebnikova O.V., Mikhailova L.K., Kadishev V.V.,
Havrulina S.G., Petrin A.N., Elchinova G.I., Polyakov A.V.,
Strelnikov V.V., Zaletaev D.V., Vasilyeva T.A., Petrova N.A.,
Zacharova E.U., Petrina N.E., Bessonova L.A., Ginter E.K.*
Medical-genetic study of the Tatarstan Republic.
VII.
Diversity of hereditary diseases in eight Districts15
- Bady-Khoo M.S., Bondar A.A., Morozov I.V.,
Zytsar M.V., Mikhalskaya V.Yu., Skidanova O.V.,
Barashkov N.A., Mongush R.Sh., Omzar O.S.,
Tukar V.M., Posukh O.L.*
Study of hereditary forms of hearing loss in the Republic of Tuva.
II.
Evaluation of the mutational spectrum of the *GJB2* (Cx26) gene
and its contribution to the etiology of hearing loss.....30
- Alekseeva E.A., Tanas A.S., Zaytsev A.M., Kirsanova O.N.,
Samarin A.E. Prozorenko E.V., Zaletaev D.V., Strelnikov V.V.*
Analysis of allelic imbalance in glioblastoma:
new chromosomal regions of loss of heterozygosity
and new candidate genes41

INFORMATION

- Guidelines for Authors47

Молекулярно-генетические аспекты язвенной болезни*

Шаймарданова Э.Х.¹, Нургалиева А.Х.¹, Надыршина Д.Д.¹, Хуснутдинова Э.К.^{1,2}

¹ — Башкирский Государственный университет, г.Уфа, ул. 3. Валиди, 32, факс +7 (347) 273-67-78; e-mail: alfiyakh83@gmail.com

² — Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук, г.Уфа, 450054, Пр. Октября, 71, факс +7 (347) 235-61-00

Язвенная болезнь (ЯБ) — хроническое, циклически протекающее заболевание с разнообразной клинической картиной и изъязвлением слизистой оболочки желудка и/или двенадцатиперстной кишки (ДПК) в периоды обострения. Это одна из наиболее часто встречающихся патологий желудочно-кишечного тракта, которой страдают около 10% всего населения земного шара. Одной из вероятных причин возникновения язвенного поражения слизистой оболочки желудка или ДПК считают инфицирование бактерией *Helicobacter pylori*, однако ulcerогенность её зависит от большого количества эндогенных и экзогенных факторов риска. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что предрасположенность к ЯБ является генетически обусловленной, известно множество генов-кандидатов, белковые продукты которых участвуют в патогенезе данного заболевания. Изучение молекулярно-генетических основ ЯБ является необходимым условием для разработки новых подходов к её диагностике и назначению оптимальной терапии. Целью данной работы является обзор современного состояния знаний о ЯБ и освещение последних достижений в области молекулярной генетики этого заболевания.

Ключевые слова: язвенная болезнь, гены-кандидаты, полиморфный вариант, ассоциация, *Helicobacter pylori*

Введение

ЯБ — это хроническое заболевание желудочно-кишечного тракта, основным проявлением которого является формирование достаточно стойкого язвенного дефекта слизистой оболочки желудка и/или ДПК [57]. В зависимости от локализации выделяют несколько типов язв: язвы желудка, дуоденальные язвы и гастродуоденальные язвы [24].

Данное заболевание сопровождается болезненными ощущениями в области желудка, возникающими до или после приёма пищи, рвотой. У 30% людей язвообразование может проходить без симптомов, не сопровождаясь болью. Осложнениями ЯБ являются кровотечения, перфорации и непроходимость, которые могут возникать у больных любой этиологии. Распространённость ЯБ в мире составляет от 6 до 10% [6]. По данным ФГУ «ЦНИИОИЗ Минздравсоцразвития РФ», данной патологией в России страдают приблизительно 3 млн чел. Всего с диагнозом, установленным впервые в жизни, регистрируется: в Центральном федеральном округе — 89,5 больных на 100 000 всего населения; в Приволжском федеральном округе — 134 больных на 100 000 всего населения [130]. В настоящее время признана точка зрения, согласно которой, ЯБ — это комплексное заболевание, развивающееся при взаимодействии наследственных и средовых факторов риска. Установлено, что у пациентов с семейной историей данной патологии, риск развития ЯБ желудка и/или ДПК выше, чем у людей, не имеющих наследственной отягощённости [90].

Этиология и патогенез ЯБ

Этиология ЯБ достаточно сложна и механизмы её формирования на сегодняшний день до конца не ясны. К факторам риска развития ЯБ относят нейропсихические и алиментарные причины, приём нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), инфицирование бактерией *Helicobacter pylori* (*H.pylori*), курение, злоупотребление алкоголем, наследственную предрасположенность [40, 97].

Важным фактором, связанным с риском развития ЯБ, является психологический стресс. По сравнению со здоровыми людьми, индивиды с ЯБ ДПК, часто отмечают на наличие стресса гиперсекрецией соляной кислоты. Также люди, подверженные стрессу, могут больше курить, меньше спать, принимать большее количество НПВП, тем самым увеличивая восприимчивость к язве [66].

Немалая роль в развитии заболевания отводится наследственной предрасположенности [90]. У одной из близнецов дуоденальная язва характеризуется сходным клиническим течением. Развитие спонтанных обострений и осложнений, в частности, перфораций, может происходить синхронно [11]. Значимость наследственной отягощённости особенно велика при ЯБ ДПК. Доказана генетическая предрасположенность к патологическим изменениям протеолитических свойств желудочного сока у детей, родители которых страдают дуоденальной язвой. Установлено, что повышение содержания пепсиногена А в 3 раза увеличивает риск развития

* «Работа проведена при финансовой поддержки ФЦП Минобрнауки (соглашение №14.574.21.0026 от 17 июня 2014 г., уникальный идентификатор соглашения RFMEFI57414X0026), Базовой части государственного задания в сфере научной деятельности образовательным организациям высшего образования, подведомственным Минобрнауки России, №2016»

ЯБ ДПК, в то время как повышение концентрации пепсиногена С — в 3 раза риск развития язвы желудка. Гиперпепсиногенемия А обнаруживается у 57% кровных родственников, у 50% больных дуоденальной язвой, наследуется по аутосомно-доминантному типу и в 8 раз повышает риск возникновения гиперпепсиногенемической формы ЯБ ДПК [3].

Согласно результатам многочисленных исследований, многие случаи ЯБ являются хеликобактер-ассоциированными, в то же время, язвенность *H. pylori* зависит от значительного количества эндогенных и экзогенных факторов риска [29, 102].

Рассматривая патогенез язвы, нужно учитывать, что её формирование как в желудке, так и в ДПК происходит в результате возникающих изменений в соотношении местных факторов «агрессии» и «защиты». Роль *H. pylori* в возникновении и прогрессировании болезни далеко не однозначна [5, 14]. На долю ЯБ, ассоциированной с хеликобактером, приходится 70–80% дуоденальных и 50–60% желудочных язв [17].

Несмотря на то, что *H. pylori* не внедряется в ткани, бактерия вызывает интенсивные воспалительные и иммунные реакции: увеличение продукции провоспалительных цитокинов, таких, как интерлейкин-1 (IL-1) и интерлейкин-6 (IL-6), фактор некроза опухолей (TNF), и интерлейкин-8 (IL-8), который активирует секрецию нейтрофилов [25]. *H. pylori* вырабатывает фосфолипазы, протеазы и уреазу, ответственную за разрушение мочевины с образованием хлорида аммония и монохлорамина, что ведет к разрушению гликопротеин-липидного комплекса слизистой желудка, в результате чего соляная кислота и пепсин получают доступ к оголённой слизистой желудка, вызывая её воспаление и изъязвление [13]. Повышение уровня цитокинов ведёт к активации матричных металлопротеиназ, в том числе коллагеназы, сопровождающейся усилением деградации углеводно-белковых компонентов соединительной ткани на фоне угнетения анаболических процессов в слизистой оболочке желудка и ДПК [20].

Гены предрасположенности к ЯБ

Известно множество генов-кандидатов ЯБ, белковые продукты которых участвуют в патогенезе заболевания: гены цитокинов и их рецепторов [12, 52, 53, 61, 65, 67, 74]; гены металлопротеиназ (MMP) и их тканевых ингибиторов (TIMP) [50, 58, 106, 113]; гены, кодирующие ферменты, участвующие в процессах пищеварения (PGCC, PGCA, GAST) [36, 82], гены, кодирующие белки теплового шока (*Hsp70*) [47], ген фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [62], ген миелопероксидазы (MPO) [92], ген циклооксигеназы-1 (COX-1) [34], ген фактора торможения миграции макрофагов (MIF) [101] и др. (таблица). Активно исследуются гены *H. pylori* (*vacA*, *cagA*, *iceA* и т.д.) и их связь с язвенной способностью бактерии [33, 45, 121]. В последние годы появились ра-

боты, посвящённые изучению профиля экспрессии генов микро-РНК при ЯБ. Для более чем пятидесяти генов микро-РНК показаны различия в уровне экспрессии между индивидами, инфицированными *H. Pylori*, и лицами, у которых заражение не было выявлено [73, 74]. Lario S. с соавторами установили, что у больных ЯБ ДПК повышенный уровень экспрессии имеют гены *miR-9*, *miR-146a*, *miR-155* и *miR-650*, в то время как более низкими по сравнению с контролем показателями по данному признаку характеризуются гены *miR-96* и *miR-204* [64]. В этом же исследовании описано и повышение уровня мРНК IL-8 и IL-12 при наличии *H. Pylori*. То, что данная бактерия вызывает повышение уровня синтеза *miR-155* в эпителиальных клетках слизистой оболочки желудка, описывалось и в более ранних публикациях, где авторами было выявлено, что при этом происходит угнетение синтеза IL-8 [64, 120]. Несомненно, данное направление работ является весьма перспективным и требует дополнительных исследований, проливающих свет на роль участия генов микро-РНК в развитии ЯБ.

В 2012 г. в Японии был проведён полногеномный анализ ассоциаций однонуклеотидных полиморфных вариантов с риском развития ЯБ у более чем 7 тыс. больных и 25 тыс. здоровых индивидов. Обнаружены два полиморфных локуса, предрасполагающих к развитию ЯБ ДПК — это *rs2294008* гена *PSCA* на хромосоме 8q24, известного как антиген стволовых клеток простаты, и *rs505922* локуса генов системы групп крови *ABO*, расположенного на хромосоме 9q24 [109, 110].

В данной обзорной статье основное внимание уделяется описанию наиболее часто исследуемых изменений нуклеотидной последовательности в геноме человека и бактерии *H. pylori*.

Гены цитокинов и их рецепторов

В развитии ЯБ существенная роль принадлежит изменениям функциональной активности иммунной системы, реализуемой Т- и В-лимфоцитами, в частности, цитокинам — медиаторам, осуществляющим межклеточные взаимодействия в иммунном ответе, гемопоэзе и развитии воспаления. Полиморфные варианты кодирующих их генов могут повлиять на предрасположенность к формированию язвы желудка и ДПК [21]. В настоящее время к системе цитокинов относят около 200 индивидуальных полипептидных веществ, среди которых выделяют следующие группы: интерлейкины (IL) 1-37; интерфероны (INF) α , β и γ ; факторы некроза опухоли (TNF) α и β ; колониестимулирующие факторы (CSF); факторы роста; хемокины и некоторые другие. При этом различают две группы цитокинов: провоспалительные, к которым относят IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α , INF- γ , и противовоспалительные, включающие IL-4, IL-10, IL-13, TGF- β [27].

Некоторые исследования показали, что полиморфные варианты генов, входящих в кластер генов интер-

лейкина-1 (*IL-1*), ассоциированы с развитием воспаления на слизистой оболочке желудка и ДПК [95]. *IL-1*, включающий в себя 3 гомологичных белка: интерлейкин-1-альфа и -1-бета (*IL-1 α* и *IL-1 β*) и рецепторный антагонист (*IL-1RA*), является регуляторным цитокином, оказывающим влияние на активацию транскрипционных факторов, таких, как NF- κ B и AP-1, что способствует индуцированию экспрессии генов, участвующих в клеточной пролиферации, дифференциации и апоптозе [15, 70]. Эти белки кодируются генами *IL-1A*, *IL-1B* и *IL1RN* соответственно, локализованными на хромосоме 2 [35, 118]. Известно, что *IL-1 β* является мощным ингибитором кислотной секреции в желудке, а полиморфные варианты -31C/T (*rs1143627*) и -511C/T (*rs16944*) в промоторной области соответствующего ге-

на ассоциированы с изменением уровня его экспрессии при наличии инфекции *H. pylori* [44]. Наиболее часто выявляемыми при ЯБ являются транзиции цитозина на тимин в положениях -31, -511 и +3953 гена *IL-1B*. В 2006 г. в работе Chakravorty M. с соавторами, проведенной в Индии, было показано, что у больных ЯБ ДПК, поражённых хеликобактером, достоверно чаще по сравнению с контрольной группой индивидов, инфицированных *H. pylori*, но не имеющих нарушений структуры слизистой оболочки органов ЖКТ, встречаются генотипы C/C полиморфного варианта -31C/T и T/T полиморфного варианта -511C/T гена *IL-1B*, а также гаплотип C/T указанных ДНК-локусов. Кроме того, исследователи провели количественный анализ уровня экспрессии мРНК, который выявил, что носители ге-

Таблица

Гены-кандидаты язвенной болезни

Название гена	Хромосомная локализация	Название белкового продукта	Ассоциированные полиморфные варианты	Страны, в которых были проведены исследования [ссылка]
<i>IL-1B</i>	2q13	Интерлейкин-1-бета	rs1143627, rs16944, rs1143634	Индия, Китай, Иран [41, 44, 46, 67, 95, 103, 129]
<i>IL-1RN</i>	2q13	Рецепторный антагонист интерлейкина-1	rs71941886	Китай, Бразилия [74, 75, 86]
<i>IL-6</i>	7p15.3	Интерлейкин-6	rs1800795	Бразилия, Корея [53, 61]
<i>IL-8</i>	4q13.3	Интерлейкин-8	rs4073	Венгрия, Япония, Иран [46, 55, 59, 83]
<i>TNFA</i>	6p21.33	Фактор некроза опухолей-альфа	rs1800629, rs361525	Испания, Корея, Китай [51, 63, 119, 127]
<i>TGFB1</i>	19q13.1	Трансформирующий ростовой фактор, бета-1	rs1800469, rs1800470, rs1800471	Испания, Россия [52, 94]
<i>MMP-1</i>	11q22.2	Интерстициальная коллагеназа (матриксная металлопротеиназа-1)	rs5854, rs470747, rs470221, rs1799750, rs484915	Германия [58]
<i>MMP-3</i>	11q22.2	Стромелизин-1 (матриксная металлопротеиназа-3)	rs639752, rs476762, rs591058, rs679620, rs3025058	Германия [113]
<i>MMP7</i>	11q21-q22	Матрилизан (матриксная металлопротеиназа-7)	rs609887, rs14983, rs10502001	Германия [42]
<i>MMP-9</i>	20q13.12	Матриксная металлопротеиназа-9	rs2274755, rs2664538, rs2236416, rs2274756, rs13925	Германия [42]
<i>PSCA</i>	8q24.2	Антиген стволовых клеток простаты	rs2294008	Япония (GWAS) [109, 110]
<i>ABO</i>	9q34.2	ABO-антигены	rs 505922	Япония (GWAS) [109, 110]
<i>PGC</i>	6p21.1	Пепсиноген C	I/D	Япония, США, Португалия, Китай [36, 82, 93, 104, 108, 122]
<i>HSP70</i> (<i>HSP1A1</i> , <i>HSPA1B</i>)	6p21.33	Белки теплового шока (семейство белков с молекулярной массой 70 кДа)	rs1043618	Центральная Америка [47]
<i>VEGF</i>	6p21.1	Фактор роста эндотелия сосудов	rs1005230	Корея [62]
<i>MPO</i>	17q22	Миелопероксидаза	rs2333227	Корея [92]
<i>COX-1</i> (<i>PTGS1</i>)	9q32-q33.3	Циклооксигеназа-1	rs1330344	Япония [34]
<i>MIF</i>	22q11.23	Фактор торможения миграции макрофагов	7-CATT repeat	[101]

нотипа *-31C/C* характеризуются пониженным уровнем транскрипта IL-1β, по сравнению с лицами с генотипами *C/T* и *T/T* однонуклеотидного полиморфизма *-31C/T*. [41]. В Китае в 2011 г. у детей, страдающих заболеваниями ЖКТ, было проведено изучение описанных выше двух полиморфных вариантов *-511C/T* и *-31C/T* в промоторной области гена *IL-1B*, где также было установлено, что у пациентов с ЯБ желудка чаще по сравнению со здоровыми индивидами встречается сочетание генотипов *-511T/T/-31C/C* [67]. Однако результаты этих работ не согласуются с выводами, сделанными в Японии на основании изучения данных ДНК-локусов у индивидов с различными *H.pylori*-ассоциированными заболеваниями ЖКТ, в том числе и язвенными поражениями желудка и ДПК, об отсутствии ассоциации однонуклеотидных замен в промоторе гена *IL-1B* с развитием патологии [103]. В 2010 г. у больных из Ирана было установлено, что генотип *T/T* другой однонуклеотидной замены *3953C>T (rs1143634)* является маркером повышенного риска хеликобактер-индуцированной язвы желудка [46].

Zhang B.B. с соавторами в 2012 г. провели метаанализ полиморфного варианта *-31 C/T* гена *IL-1B* на основании данных 12 независимых исследований, включающих в общей сложности 1151 больного ЯБ ДПК и 2642 здоровых индивидов. Было сделано заключение об отсутствии достоверной ассоциации между изучаемым ДНК-локусом и заболеванием во всех популяциях, включенных в исследование вне зависимости от наличия или отсутствия инфекции *H.pylori* [128]. Этим же коллективом авторов опубликованы результаты метаанализа по другому полиморфному локусу *-511C/T*, расположенному в промоторной области гена *IL-1B*. Исследование объединило данные 14 статей, описывающих результаты поиска ассоциации данного полиморфного варианта и ЯБ ДПК, общее число больных составило 1887 чел., число здоровых доноров — 2780. Было показано отсутствие ассоциации однонуклеотидной замены *-511C/T* с описываемой патологией, однако, когда из анализа были исключены данные некоторых работ, не соответствующие равновесию Харди—Вайнберга, показана протективная в отношении развития ЯБ ДПК роль аллеля *-511T* гена *IL-1B* [129].

За связывание с рецептором IL-1 с ним конкурирует противовоспалительный цитокин — рецепторный антагонист интерлейкина-1, кодируемый геном *IL1RN*, во 2 интроне которого расположен минисателлитный полиморфный локус — изменчивый по числу tandemных повторов 86 нуклеотидов (*rs71941886*) [111]. Известно, что увеличение числа повторов ведет к повышению транскрипционной активности гена *IL1RN* [60]. Mei Q. с соавторами, проводя у китайцев ассоциативный анализ данного полиморфного варианта с ЯБ ДПК, не обнаружили существенных различий между пациентами и здоровыми донорами, независимо от наличия *H. pylori* [75]. У больных из Бразилии было показано, что носите-

ли аллеля 2 *VNTR*-полиморфизма гена *IL1RN* менее подвержены риску развития ЯБ ДПК, а носители гомозиготного по этому аллелю генотипа 2/2 реже заражаются хеликобактерной инфекцией [74]. В этой же работе выявлено, что аллель 2 является маркером повышенного риска развития рака желудка, что соответствует ранее полученным данным, где для жителей Бразилии была показана ассоциация описываемого аллеля с повышенным риском развития рака и ЯБ желудка, а также с повышенным уровнем воспаления на слизистой оболочке желудка [74, 76, 86].

Немалую роль в воспалении и повреждении тканей при ЯБ играет интерлейкин-6 (IL-6), являющийся многофункциональным цитокином, регулирующим гуморальные и клеточные реакции [48, 49]. Кодирующий его ген *IL-6* локализован на хромосоме 7 (7p15.3) и состоит из пяти экзонов, общей протяженностью 1183 п.н., и четырех интронов [105]. В 2005 г. в Бразилии Gatti L. с соавторами провели анализ ассоциации однонуклеотидной замены *-174G/C (rs1800795)* гена *IL-6* и установили, что носители аллеля *G* характеризуются повышенным уровнем секреции соответствующего белка, по сравнению с индивидами, гомозиготными по аллелю *C*, в то же время взаимосвязи между каким-либо из этих аллелей и развитием воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка у взрослых пациентов обнаружено не было [53]. Эти данные согласуются с результатами, полученными в Корее, где также не было выявлено ассоциации полиморфного варианта *-174G/C* гена *IL-6* с ЯБ, однако исследователи показали, что гомозиготный генотип *G/G* и аллель *G* данного ДНК-локуса гена *IL-6* являются маркерами пониженного риска развития ЯБ у пациентов, инфицированных *H. pylori* [61].

Важную функцию в патогенезе ЯБ выполняет интерлейкин-8 (IL-8) — мощный провоспалительный хемокин, активируемый нейтрофилами, вызывающий повреждение слизистой оболочки. Этот цитокин привлекает и активирует фагоциты, играет ведущую роль в механизме воспалительного ответа на инфицирование *H.pylori* и считается одним из основных генов-кандидатов развития ЯБ [23, 55]. Ген *IL-8*, состоящий из четырех экзонов и трех интронов общей протяженностью 3156 п.н., картирован на длинном плече хромосомы 4 (4q13-q21) среди кластера генов других хемокинов [78]. В Венгрии в 2004 г. провели исследование полиморфного варианта *-251T/A (rs4073)* гена *IL-8* и обнаружили, что генотип *T/A* встречается чаще в группе больных ЯБ, тогда как частота встречаемости гомозиготного генотипа *T/T* значительно выше в контрольной группе [55]. Ohyauchi M. в 2005 г. с соавторами провели изучение влияния вышеуказанной однонуклеотидной замены гена *IL-8* на восприимчивость к *H.pylori*-связанным желудочно-кишечным заболеваниям у населения Японии и выявили ассоциацию генотипов *A/T* и *A/A* с риском развития ЯБ желудка. Также была рас-

смотрена транскрипционная активность гена *IL-8* и показано, что промотор, в структуре которого в положении -251 находится аденин, значительно более активен, чем альтернативный аллельный вариант [83]. Эти данные согласуются с исследованиями венгерских учёных, которые выявили у пациентов с ЯБ ДПК более высокую по сравнению с контролем частоту генотипа *A/T* полиморфного варианта $-251T/A$ гена *IL-8*, а распространённость гомозиготного генотипа *T/T* была значительно повышена в группе здоровых индивидов по сравнению с пациентами [59]. Однако в работе Fars-had S. с соавторами не было обнаружено статистически значимых различий в распределении частот аллелей и генотипов описываемого ДНК-локуса между больными ЯБ ДПК и контрольной группой [46].

В проведённом Yin Y.-W. с соавторами метаанализе не было выявлено статистически значимых ассоциаций полиморфного варианта $-251A/T$ гена *IL-8* с риском развития ЯБ, но при анализе в подгруппах, выделенных на основании этнической принадлежности, инфицирования *H.pylori* и по типу ЯБ были найдены ассоциации между однонуклеотидной заменой $-251A/T$ гена *IL-8* и риском развития ЯБ в азиатской популяции, в частности в подгруппах индивидов с хеликобактериозом и у больных с ЯБ ДПК и ЯБ желудка [125].

Фактор некроза опухолей альфа ($TNF-\alpha$) — провоспалительный цитокин, синтезирующийся, в основном, макрофагами и моноцитами, играющий важную роль в инициации и усилении иммунно-воспалительного ответа на инфицирование *H.pylori* [51]. На клеточном уровне $TNF-\alpha$ стимулирует продукцию провоспалительных цитокинов, таких, как интерлейкин-1, -6, -8, отвечает за иммунный и воспалительный ответ, включая некроз [65]. Кодированный его ген *TNFA* локализован на хромосоме 6 в области 6p21.3, имеет размер 2762 п.н. и содержит 4 экзона [79]. В промоторной области его расположен полиморфный вариант $-308G>A$ (*rs1800629*), имеются данные о взаимосвязи редкого аллеля *A* данного локуса и повышенной экспрессией гена *TNFA* [119]. В 2001 г. у больных ЯБ желудка и ЯБ ДПК из Испании был проведён анализ распределения частот аллелей и генотипов двух однонуклеотидных замен $-238G>A$ (*rs361525*) и $-308G>A$ (*rs1800629*) в промоторе гена *TNFA* и двух полиморфных локусов $252A/G$ (*rs909253*) и *Thr26Asn* (*rs2229093*) гена лимфотоксина альфа (*LTA*), расположенного также на хромосоме 6 (6p21). Авторам удалось обнаружить, что гаплотип *TNF-I* достоверно чаще встречается у больных ЯБ желудка, чем в контроле, а также является маркёром повышенного риска язвообразования у индивидов с инфекцией *H.pylori*, кроме этого показано, что гаплотип *TNF-E* гораздо чаще встречается у пациентов с ЯБ ДПК по сравнению с больными ЯБЖ [63]. Однако многие другие проведённые позже работы по изучению ассоциаций полиморфных вариантов гена *TNFA* с риском развития гастроуде-

нальных патологий, в том числе и у инфицированных хеликобактером лиц, не обнаруживали различий в распределении частот аллелей и генотипов по изучаемым локусам между группами больных и контроля из Кореи, Испании, Китая [51]. Описанные выше результаты также нашли подтверждение в исследовании Zhang B.B. с соавторами, которые в 2013 г. провели метаанализ, объединив данные 16 публикаций о взаимосвязях полиморфных вариантов гена *TNFA* ($-308G/A$, $-1031T/C$, $-863C/A$, $-857C/T$, и $-238G/A$) с риском развития ЯБ ДПК на основе статуса инфицирования *H. pylori*. Анализ не выявил статистически достоверных ассоциаций полиморфных ДНК-локусов описываемого гена независимо от наличия бактериальной инфекции, также не были найдены статистически достоверные различия между больными ЯБ и контролем в различных этнических группах [127].

Ещё одним важным многофункциональным цитокином является трансформирующий ростовой фактор — бета 1 ($TGF\beta 1$), который регулирует такие биологические процессы, как клеточная пролиферация, дифференциация, адгезия, а также продукция и деградация белков внеклеточного матрикса, тем самым играя существенную роль в процессе заживления ран и восстановления тканей. Кодированный его ген *TGF\beta 1* локализован на хромосоме 19, в области 19q13.1, и имеет размер 23 402 п.н. Одно из первых пилотных исследований ассоциаций полиморфных вариантов гена *TGF\beta 1* с риском развития ЯБ было проведено в 2006 г. российскими учёными [94]. Они проанализировали распределение частот аллелей и генотипов однонуклеотидной замены в промоторной области гена $-509C/T$ (*rs1800469*) и двух полиморфных вариантов в первом экзоне, приводящих к замене аминокислот, $869T/C$ (*10Leu/Pro*, *rs1800470*) и $915G/C$ (*25Arg/Pro*, *rs1800471*). Сравнительный анализ частот сочетаний генотипов показал, что комбинация *10L/L25R/R-509C/C* более распространена в группе больных ЯБ желудка по сравнению с контрольной выборкой, а комбинация *10P/P25R/P-509C/T* — у индивидов с дуоденальной патологией [94]. Описанные данные согласуются с опубликованными в этом же году результатами исследований Garcia-Gonzales M.A. с соавторами, которые обнаружили, что генотип *Leu/Pro* является маркёром повышенного риска развития ЯБ, а генотип *Pro/Pro* выполняет протективную роль [52].

Благодаря тому, что цитокины играют важнейшую роль в патогенезе язвообразования, кодирующие их гены относятся к числу основных генов-кандидатов ЯБ. Описанные выше данные, несмотря на свою противоречивость, демонстрируют, что полиморфные варианты генов цитокинов и их рецепторов могут оказывать существенное влияние на риск развития ЯБ желудка и ЯБ ДПК.

Гены матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов

Матриксные металлопротеиназы (ММП, ММР) (также называемые матриксинами) — семейство цинк-зависимых эндопептидаз, играющих ключевую роль в расщеплении компонентов экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), базальных мембран и ряда клеточных поверхностных белков. В физиологических условиях эти процессы необходимы для эмбрионального развития, морфогенеза, репродукции, тканевой резорбции, ангиогенеза, апоптоза и т.д. [4].

Повышенные уровни мРНК интерстициальной коллагеназы (ММП-1), стромелизина-1 (ММП-3) и матрилизина (ММП-7) были обнаружены в образцах ткани слизистой оболочки желудка человека при различных воспалительных заболеваниях, таких как болезнь Крона и язвенный колит [98]. Интересно, что присутствие бактерии *H. pylori* усиливает активность ММП-2 и ММП-9 в клетках внутренней поверхности желудка, эти белки участвуют в разрушении тканей в ходе прогрессирования ЯБ, связанной с хеликобактерной инфекцией [38]. Таким образом, гены, кодирующие металлопротеиназы, могут рассматриваться в качестве вероятных генов-кандидатов ЯБ.

Важную роль в патогенезе ЯБ играет коллагеназа (ММП-1), получившая свое название за способность расщеплять коллаген I типа. Ген *MMP1* картирован на длинном плече хромосомы 11 (11q22.2), состоит из 10 экзонов и 9 интронов, общей протяженностью 8326 п.н. [54]. У больных из Германии, в 2006 г. было проведено исследование ассоциаций 21 полиморфного варианта генов металлопротеиназ *MMP-1*, *MMP-3*, *MMP-7* и *MMP-9* с риском развития ЯБЖ при наличии инфекции *H. pylori*. Авторы показали, что маркерами повышенного риска развития заболевания являются гаплотипы *AGC-A* гена *MMP-1*, *GCCGA* гена *MMP-7*, *GAAGG* гена *MMP-9*, а гаплотипы *ATCCT* гена *MMP-3*, *GCCAA* гена *MMP-7*, *GGAGG* и *TGGAA* гена *MMP-9* были определены как маркеры пониженного риска развития ЯБ желудка [58].

Tomita M. с соавторами выявили у больных ЯБ желудка высокие уровни концентраций ММП-3 и тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 (ТИМП-1, TIMP-1), а также нескольких провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-8. Кроме того, уровень ММП-3 был значительно выше на месте изъязвления, чем в антральном отделе желудка, и исследователи предположили, что стромелизин-1 (ММП-3) может выполнять важную функцию в процессе заживления язвы [113]. В другой работе описано, что у детей, больных гастритом, при наличии инфекции *H. pylori*, наблюдается понижение концентрации сывороточного TIMP-1 по сравнению с пациентами соответствующего возраста с отрицательными анализами на наличие данной бактерии [96].

Изменение активности ММП (как увеличение, так и снижение) сопутствует многим заболеваниям чело-

века (опухоли, фиброзирующие заболевания сердца, лёгких, печени и почек, артрит, ЯБ желудка и т.д.) [4]. В 2012 г. Cheng H.-C. с соавторами показали, что уровень экспрессии генов *MMP-3*, *-7*, *-9* и *TIMP-1* повышен в клетках слизистой оболочки желудка у пациентов с ЯБ желудка по сравнению с аналогичной тканью здоровых доноров. Кроме того, оказалось, что лица с хеликобактерной инфекцией, у которых вследствие этого развилось изъязвление слизистой оболочки желудка, имеют более высокий уровень экспрессии генов *MMP-7*, *MMP-9* и *TIMP-1* в эпителиальных клетках внутренней стенки желудка, чем пациенты, у которых заболевание развилось вследствие использования НПВС [48]. Также увеличение уровня ММП-2 и ММП-3 и ММП-9 было показано в опытах с использованием крыс, больных ЯБ [50, 106]. Имеются данные о том, что мелатонин подавляет экспрессию матриксных металлопротеиназ, тем самым приводя к заживлению язв желудка [68].

Таким образом, можно предположить, что полиморфные варианты генов ММП могут приводить к развитию ЯБ, оказывая влияние на разрушительные процессы в клетках эпителия слизистой оболочки желудка и ДПК при развитии воспаления. Для более глубокой и достоверной оценки роли данных генов требуются дальнейшие молекулярно-генетические исследования их полиморфных вариантов в различных популяциях мира.

Гены, кодирующие ферменты пищеварения

Клеточные и молекулярные электронномикроскопические методы исследования, разработанные во второй половине XX века, позволили изучить роль в формировании ЯБ гиперсекреции соляной кислоты, которая может быть обусловлена повышенной выработкой гастрина [7, 8]. Гастрин образуется в G-клетках антральной части желудка и, кроме того, в небольшом количестве синтезируется в слизистой оболочке тонкой кишки. Это гормон, существующий в организме в виде 4 основных форм — гастрин-13, -17, -34 и пока неидентифицированного «big-big»-гастрин [2]. Одним из важных эффекторов физиологического действия гастрин является индуцируемый им фермент пепсиноген — неактивный белковый предшественник пепсина, аутокаталитически превращающийся в него в присутствии соляной кислоты желудочного сока. В организме человека синтезируются два таких профермента: пепсиноген 1 (PG1) и пепсиноген 2 (PG2), отличающиеся строением молекул и иммунологическими свойствами. В 80-х годах прошлого века американский гастроэнтеролог M. Samloff установил, что концентрация проферментов пепсина в сыворотке крови коррелирует с уровнем пептической секреции желудка и, что более важно, с тяжестью поражения слизистой оболочки желудка (СОЖ), которая была подтверждена морфологически [19, 99]. Комплексное исследование указанных

маркёров служит для выявления и дифференциальной диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, поверхностного и атрофического гастритов, ЯБ желудка и ДПК, рака желудка [15]. Еще в 1984 г. Habibullah С.М. с соавторами, в своем исследовании высказали предположение об аутосомно-доминантном типе наследования гиперпепсиногемии [56]. Samloff I.M. с соавторами показали, что концентрация пепсиногена I в сыворотке у больных ЯБ ДПК значительно выше, чем средний уровень в норме, в то время как повышение концентрации в сыворотке пепсиногена II связано с высоким риском развития ЯБ желудка [100], но имеются другие работы, не подтверждающие подобные выводы [88].

Совместное выявление пепсиногена (I, II) и гастрина (GAST 17) может быть полезно для оценки прогресса в лечении гастрита. Есть объективные данные об изменении функциональной характеристики (GAST 17 и PGI) слизистой оболочки желудка у пациентов с язвой ДПК под влиянием химического состава опасных веществ. Известно также, что инфицирование *H. pylori* может приводить к повышению концентрации пепсиногена I и II, гипергастринемии с гиперсекрецией соляной кислоты, ведущей к ЯБ ДПК, но устранение инфекции приводит к снижению сывороточного уровня пепсиногена и гастрина [91, 116].

В 1993 г. Azuma Т. с соавторами провели у больных ЯБ желудка и ЯБ ДПК и здоровых доноров из Японии поиск полиморфных локусов генов пепсиногена *A* (*PGA*) и пепсиногена *C* (*PGC*), используя рестриктазу *EcoRI*. Среди *EcoRI*-рестрикционных фрагментов гена *PGC*, с помощью Саузерн-блот анализа выявили два полиморфных участка. Выяснилось, что частота встречаемости меньшего по размеру фрагмента гораздо выше у больных с ЯБ желудка с локализацией язвы непосредственно в теле желудка по сравнению с группой здоровых доноров, а также пациентов, у которых язвенный дефект расположен в углу желудка или его антральном отделе. В результате данного исследования не только выявлена ассоциация гена *PGC* с риском развития ЯБ в теле желудка, но и сделан вывод о генетической гетерогенности ЯБ [36].

Ген *PGC* локализован на хромосоме 6 (6p21.1), размер — 10 690 п.н., состоит из девяти экзонов и восьми интронов [107]. Описанные выше исследования были продолжены, в полиморфном локусе гена пепсиногена *C* обнаружены 4 варианта аллелей [82], ранее в европейской популяции тоже были выявлены четыре возможных аллельных варианта этого гена [108]. В работе японских авторов ассоциация с риском развития заболевания также была установлена только для пациентов с язвенным поражением тела желудка, у этих индивидов была гораздо повышена частота аллеля 4 при сравнении с контрольной группой и с больными ЯБПК, а также лицами с ЯБ желудка при локализации язвы в других отделах соответствующего органа. Кроме это-

го, авторы показали, что на данную предрасположенность не влияет наличие инфекции *H. pylori* [82]. В этом же году (1997 г.) была опубликована ещё одна работа исследователей из Японии, посвящённая изучению инсерционно-делеционного полиморфизма гена *PGC*, и описано 6 возможных аллелей данного гена по этому полиморфному локусу. Авторам удалось выявить статистически достоверное снижение сывороточного уровня пепсиногена II при наличии аллеля 6 *I/D*-полиморфизма гена *PGC* в гомо- или гетерозиготном состоянии [122]. В исследовании Pinto-Correia A.L. с соавторами, проведённом в 2006 г. в Португалии показано, что аллель 6 *I/D*-полиморфного локуса гена *PGC* в европейской популяции встречается чаще, чем в азиатской популяции, а также установлено, что данный аллельный вариант является протективным в отношении рака желудка [93]. У больных из Китая было описано повышение уровня экспрессии гена *PGC* у носителей аллеля 6 описываемого полиморфного ДНК-локуса [104].

Описанные выше результаты свидетельствуют о взаимосвязи инсерционно-делеционного полиморфного локуса гена *PGC* с заболеваниями ЖКТ. Предрасположенность к ЯБ наряду с другими факторами может быть обусловлена изменениями в экспрессии гена *PGC*.

Факторы патогенности и вирулентности *Helicobacter pylori*

и их роль в развитии хеликобактер-ассоциированной гастродуоденальной патологии

Открытие в 1983 г. австралийскими учёными Warren R. и Marshall B. [72, 117] микроорганизма *H. pylori* радикально изменило научный взгляд на патогенез воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта человека [1]. *H. pylori* является одной из наиболее изучаемых бактерий в мире и в настоящее время почти каждый второй житель планеты является её носителем. На сегодняшний день доказана связь инфицирования слизистой оболочки желудка человека *H. pylori* с развитием ЯБ желудка и ЯБ ДПК [114]. Известно также, что риск развития болезни у отдельного индивида зависит от генотипа штамма хеликобактера, носителем которого он является [77, 81, 126].

Существует несколько штаммов *H. pylori* и геном ряда из них полностью секвенирован [31, 37, 112]. Геном штамма «26695» представлен кольцевой двуцепочечной молекулой ДНК размером 1667867 п.н., содержит 1630 генов, доля GC-пар составляет 39% [112], при сравнении со штаммом «J99» показано, что 6–7% нуклеотидов у них различны [31].

Более 40 генов патогенности (вирулентности) *H. pylori* не разбросаны по хромосоме, а собраны в одном из её сегментов, названном «островком патогенности» — *CagPAI* (*cagA* pathogenicity island), встроенном в геном наиболее вирулентных штаммов бактерии [1]. Эти гены

кодируют белки особой секреторной системы, функция которой состоит в доставке эффекторных молекул микроба в клетки макроорганизма [22]. К основным факторам вирулентности, определяющим гетерогенность патогенных потенциалов штаммов *H. pylori*, относят *CagA*, *VacA*, *IceA*, *BabA2*, *OipA* [9, 10, 69, 71, 114].

Цитотоксин-ассоциированный белок *CagA* с молекулярной массой 120—140 кД, кодируемый геном *citotoxin associated gene A (CagA)*, транспортируется из бактериальной клетки внутрь эпителиоцитов слизистой и нарушает в них системы внутриклеточной передачи сигнала. В зависимости от наличия гена *CagA* *Helicobacter pylori* подразделяют на *CagA*-позитивные и *CagA*-негативные штаммы [9]. Ряд исследований выявили высокую частоту встречаемости генотипа *cagA* у больных ЯБ ДПК (более 50%) [30, 43, 87]. Эти данные согласуются с результатами, полученными в Ираке Abdullah Sh. и его коллегами, которые обнаружили, что 65% больных дуоденальной язвой инфицированы хеликобактером, имеющим генотип *cagA* [28].

Вакуолизирующий цитотоксин-ассоциированный ген (*VacA*) — присутствует в геноме всех штаммов *H. pylori*, в то же время существуют различные подтипы (*sla*, *slb*, *slc*, *s2*) и аллельные комбинации (*m1*, *m2*) этого гена. Штаммы *s1/m1* имеют самые высокие уровни цитотоксичной активности и наибольшую плотность колонизации слизистой оболочки желудка, тогда как бактерии с *s2/m2* почти не обладают цитотоксичной активностью [26].

Другой ген вирулентности, обозначаемый как *iceA* (induced by contact with epithelium, ген индуцируемый контактом с эпителием), имеет два основных аллельных варианта *iceA1* и *iceA2*. *IceA1* активируется при контакте *H. pylori* с эпителием желудка и рассматривается в качестве маркера ЯБ [71, 89].

Помимо описанных выше, существует другой важный фактор вирулентности в отношении рисков развития ЯБ ДПК и рака желудка — *OipA* (outer inflammatory protein A), ассоциированный с повышенной секрецией IL-8 эпителиальными клетками *in vitro*, а также повышенным воспалением желудка *in vivo* [124]. Ген *OipA* (также известный как *HP0638*) регулируется с помощью включения или выключения, изменяя количество СТ-динуклеотидных повторов в сигнал-пептидной кодирующей области данного гена [123]. Когда есть 6, 9, (1+3), (2+3), (1+2), (1+1+1), (1+1+2) и ряд других паттернов СТ-повторов, ген *oipA* «включен», причём, распространение различных комбинаций СТ-пар имеет определённую географическую принадлежность [32]. В 2013 г. в Китае Liu J. с соавторами провели метаанализ, включающий результаты 10 исследований, выполненных с 2000 г. в трёх географических регионах — Азия, Европа и Америка; выборки были поделены на 2 подгруппы — взрослые и дети. Авторы показали, что «включенный статус» гена *oipA* связан с повышенным риском развития ЯБ [69].

Относительно недавно был выделен ген *jhp0562* из ЯБ ДПК-ассоциированных штаммов, и установлено, что он связан с риском развития данного заболевания у детей [84]. Исследование, проведённое в 2010 г. во Франции показало, что риск развития ЯБ ДПК ассоциирован с наличием генов *jhp0562*, *Cag PAI*, аллеля *s1* гена *vacA*, *babA*, «включенного статуса» гена *oipA* [85].

У больных ЯБ чаще определяются комбинации таких генов, как *cagA*, *vacAs1*, *iceA*, но, нередко, обнаруживают и сочетание *cagA*-негативных, *vacAs2*, *iceA* генов, которые отличаются низкой вирулентностью [18]. Ozbey G. с соавторами обнаружили, что наиболее распространёнными генотипами *Helicobacter pylori* в Турции являются *vacA s1/m1*, *cagA* и *iceA2* [87]. Эти данные согласуются с аналогичными выводами, полученными ранее у жителей Колумбии, Тайланда, Мексики [33, 45, 115].

В недавних исследованиях у жителей Афганистана была установлена ассоциация с риском развития ЯБ ДПК цитотоксин-ассоциированного гена *E (cagE)*, однако показано, что среди жителей Пакистана частота встречаемости данного генотипа *H. pylori* была гораздо ниже [121].

Сравнение штаммов *H. pylori*, выделенных из биоптата больных с симптоматическими болезнями желудка, со штаммами, полученными от пациентов без подобной истории, полезно в выявлении бактериальных генетических маркёров заболевания. Исследование распространённости генотипов бактерии в различных популяциях и у конкретных индивидов может оказать неоценимую помощь в подборе адекватной терапии ЯБ и открыть новые возможности персонализированной медицины.

Заключение

Развитие ЯБ является результатом сложнейшего взаимодействия генетических факторов и окружающей среды. Многочисленные научные исследования подтверждают наличие генетической предрасположенности к ЯБ, за последние десятилетия значительно расширились знания о генетических основах заболевания. Известно множество генов-кандидатов, каждый из которых вносит вклад в развитие данной патологии, выявлены этнические различия в распределении частот аллелей и генотипов полиморфных вариантов многих из этих генов, определены гены *H. pylori*, обеспечивающие наибольшую вирулентную способность, однако остаётся всё ещё множество нерешённых вопросов. Успех в борьбе с данным заболеванием немалым без дальнейших интенсивных исследований в области молекулярной генетики. Понимание генетических основ ЯБ имеет большое значение для разработки новых подходов к её диагностике и лечению.

Список литературы

- Абатуров А.Е., Герасиминко О.Н. Хеликобактерная инфекция у детей: особенности диагностики и лечения // На подмогу педиатру. — 2011. — №4 (31). — С. 93—97.
- Барановский А.Ю. Гастроэнтерология: Справочник / Под ред. А.Ю. Барановского. — СПб.: Питер, 2011. — 512 с.
- Белоусов Ю. В., Павленко Н.В. Гастродуоденальная патология у детей: проблемы и перспективы // Здоровья Украины. — 2003. — №13 (74). — С. 35—38.
- Бобкова И.Н., Козловская Л.В., Ли О.А. Матриксные металлопротеиназы в патогенезе острых и хронических заболеваний почек (Обзор литературы) // Нефрология и диализ. — 2010. — Т. 10, №2. — С. 105—111.
- Васильев Ю.В. Язвенная болезнь и *Helicobacter pylori* (вопросы для дискуссии) // Губернские медицинские вести. — 2002. — №2. — С. 8—9.
- Горшенин Т.Л., Оболенская Т.И., Сидоренко В.А. и др. Особенности течения язвенной болезни ЯБ ДПК у людей пожилого и старческого возраста // Фундаментальные исследования. — 2012. — №2. — С. 192—197.
- Жернакова Н.И., Медведев Д.С., Иванова К.А., Антропов А.В. Мелатонин и другие сигнальные молекулы в развитии соматической патологии у пожилых // Научные ведомости. — 2010. — №22. — С. 75—77.
- Исламова Е.А. Возрастные особенности язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2009. — №4. — С. 569—571.
- Кот А.О. Состояние апоптоза и цитокинового гомеостаза у детей с гастродуоденальной патологией в зависимости от патогенности *Helicobacter pylori* // КТЖ. — 2012. — №1. — С. 114—118.
- Кот А.О. Исследование уровня цитокинового гомеостаза у детей с хронической гастродуоденальной патологией в периоде обострения. // Таврический медико-биологический вестник. — 2012. — №2. — С. 113—116.
- Лобанков В.М., Камбалов М.Н., Иванов С.В. Особенности течения язвенной болезни у близнецов // Новости хирургии. — 2008. — Т. 16, №2. — С. 35—38.
- Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Аллельный полиморфизм интерлейкина-1 β при геликобактериозе // РЖГК. — 2008. — №5. — С. 4—11.
- Маев И.В., Самсонов А.А., Голубев Н.Н. и др. Хеликобактер-ассоциированная форма язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки: проблемы терапии // Фарматека. — 2011. — №2. — С. 10—17.
- Мансуров Х.Х. Современный взгляд на некоторые спорные вопросы язвенной болезни и хеликобактерной инвазии. // Клиническая медицина. — 2005. — №2. — С. 63—65.
- Матвеева Л.В., Мосина Л.М. Состояние секреторной и регенераторной функций желудка при карцерогенезе // Сибирский онкологический журнал. — 2012. — №6. — С. 52—56.
- Матвеева Л.В., Мосина Л.М. Роль цитокинов семейства интерлейкина-1 в желудочном карцерогенезе // Вестник РАМН. — 2012. — №11. — С. 59—65.
- Минушкин О.Н., Васильева Н.Ю. Диагностика *Helicobacter pylori*-инфекции у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Кремлевская медицина. Клинический вестник. — 1998. — №2. — С. 9—11.
- Мишкина Т.В., Александрова В.А., Суворов А.Н. Влияние различных генотипов *Helicobacter pylori* на клинико-эндоскопические и морфологические проявления хронических гастродуоденальных заболеваний у детей и подростков // Педиатрия. — 2007. — №5 (86). — С. 28—32.
- Молчанова А.Р. Пепсиногены // Вектор БЕСТ. — 2009. — С. 1—7.
- Пасиешвили Л.М., Моргулис М.В. Состояние и роль цитокинового звена иммунитета в становлении и прогрессировании заболеваний пищеварительного канала // Сучасна гастроентерология. — 2004. — №3. — С. 8—11.
- Помыткина Т.Е. Цитокины сыворотки крови у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, работающих на химическом предприятии // Казанский медицинский журнал. — 2009. — №6. — С. 893—897.
- Сарсенбаева А.С. Роль вирулентных штаммов *Helicobacter pylori* в формировании осложнений язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Известия Челябинского научного центра. — 2005. — №2 (28). — С. 121—124.
- Сеитова Г.Н., Букреева Е.Б., Кремис И.С., Пузырёв В.П. Ассоциация полиморфных вариантов генов цитокинов (TNF и IL8) с развитием хронической обструктивной болезни легких // Бюллетень сибирской медицины — 2010. — №3. — С. 91—98.
- Фадеев П.А. Язвенная болезнь. — М.: ООО «Издательство ОНИКС»: ООО «Издательство «Мир и Образование», 2009. — 128 с.
- Царегородцева Т.М., Зотина М.М., Серова Т.И. Интерлейкины при хронических заболеваниях органов пищеварения // Тер. арх. — 2003. — №2. — С. 7—9.
- Шкитин В.А., Шпирна А.И., Старовойтов Г.Н. Роль *Helicobacter pylori* в патологии человека // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2002. — №2 (4). — С. 128—145.
- Ярилин А.А. Иммунология. — М.: ГЭОТАР-Медия, 2010. — 749 с.
- Abdullah S.M., Hussein N.R., Salih A.M. et al. Infection with *Helicobacter pylori* strains carrying babA2 and cagA is associated with an increased risk of peptic ulcer disease development in Iraq // Arab. J. of Gastroenterology. — 2012. — Vol. 13. — P. 166—169.
- Aljamal A. Effects of turmeric in peptic ulcer and *Helicobacter pylori* // Plant sciences research. — 2011. — Vol. 3. — P. 25—28.
- Al-Khatif A.S. *Helicobacter pylori* virulence markers in gastroduodenal disorders. Detection of cytotoxin-associated gene A and vacuolating cytotoxin-associated gene A genes in Saudi patients // Saudi Med. J. — 2012. — Vol. 7. — P. 716—721.
- Alm R.A., Ling L.S., Moir D.T. et al. Genomic-sequence comparison of two unrelated isolates of the human gastric pathogen *Helicobacter pylori* // Nature. — 1999. — Vol. 397. — P. 176—180.
- Ando T., Peek R.M., Pride D. et al. Polymorphisms of *Helicobacter pylori* HP0638 reflect geographic origin and correlate with cagA status // J. Clin. Microbiol. — 2002. — Vol. 40. — P. 239—246.
- Arevalo-Galvis A., Trespalacios-Rangel A.A., Otero W. et al. Prevalence of cagA, vacA, babA2 and iceA Genes in *H. pylori* Strains Isolated from Colombian Patients with Functional Dyspepsia // Polish Journal of Microbiology. — 2012. — Vol. 61. — P. 33—40.
- Arisawa T., Tahara T., Shibata T. et al. Association between genetic polymorphisms in the cyclooxygenase-1 gene promoter and peptic ulcers in Japan // International journal of molecular medicine. — 2007. — Vol. 20. — P. 373—378.
- Auron P.E., Webb A.C., Rosenwasser L.J. et al. Nucleotide sequence of human monocyte interleukin 1 precursor cDNA // Proc. Nat. Acad. Sci. — 1984. — Vol. 81. — P. 7907—7911.
- Azuma T., Teramae N., Hayakumo T. et al. Pepsinogen C gene polymorphism associated with gastric body ulcer // GUT. — 1993. — Vol. 4. — P. 450—455.
- Baltrus D.A., Amieva M.R., Lowe T.M. et al. The complete genome sequence of *Helicobacter pylori* strain G27 // Journal of bacteriology. — 2009. — Vol. 191. — P. 447—448.
- Bergin P.J., Anders E., Sicheng W. et al. Increased production of matrix metalloproteinases in *Helicobacter pylori* associated human gastritis // *Helicobacter*. — 2004. — Vol. 9. — P. 201—210.

39. Calam J., Gibbons A., Healey Z. et al. How does *Helicobacter pylori* causes mucosal damages? Its effect on acid and gastrin physiology // *Gastroenterol.* — 1997. — Vol. 113. — P. 43–49.
40. Castano-Rodriguez N., Mitchell Hazel M. Peptic ulcer disease: current notions // *Microbiology.* — 2013. — P. 147–150.
41. Chakravorty M., Ghosh A., Choudhury A. et al. Interaction Between IL1B Gene Promoter Polymorphisms in Determining Susceptibility to *Helicobacter pylori* Associated Duodenal Ulcer // *Hum. Mutation.* — 2006. — Vol. 27. — P. 411–419.
42. Cheng H.-C., Yang H.-B., Chang W.-L. et al. Expressions of MMPs and TIMP-1 in Gastric Ulcers May Differentiate *H. pylori* -Infected from NSAID-Related Ulcers // *The Scientific World Journal.* — 2012. — P. 1–9.
43. El-Fakhry A.A., El-Daker M.A., Bard R.I. et al. Association of the CagA gene positive *Helicobacter pylori* and tissue levels of interleukin-17 and interleukin-8 ingastric ulcer patients // *Egypt J. Immunol.* — 2012. — Vol. 1. — P. 51–62.
44. El-Omar E.M., Carrington M., Chow W.H. et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer // *Nature.* — 2000. — Vol. 404. — P. 398–402.
45. Estrada N.U., Jemenez A.C., Velez L.M. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* cagA and vacA genotypes in a population from Northeastern Mexico with chronic gastritis and intestinal metaplasia // *African Journal of Microbiology Research.* — 2013. — Vol. 15. — P. 1409 – 1414.
46. Farshad S., Rasouli M., Jamshidzadeh A. et al. IL-1 β (+3953 C/T) and IL-8 (-251 A/T) gene polymorphisms in *H. pylori* mediated gastric disorders // *Iran J Immunol* — 2010. — Vol. 7. — P. 96–108.
47. Ferrer-Ferrer M., Malespin-Bendana W., Ramirez V. et al. Polymorphisms in genes coding for HSP-70 are associated with gastric cancer and Duodenal Ulcer in a Population at high risk of gastric cancer in Costa Rica // *Official J. of the Instituto Mexicano del Sergio Social.* — 2013. — Vol. 44. — P. 467–474.
48. Fisman E.Z., Tenenbaum A. The ubiquitous interleukin-6: a time for reappraisal // *Cardiovascular Diabetology.* — 2010. — Vol. 6. — P. 6.
49. Gabay C. Interleukin-6 and chronic inflammation // *Arthritis Research and Therapy* — 2006. — Vol. 8. — P. 6.
50. Ganguly K., Swarnakar S. Chronic gastric ulceration causes matrix metalloproteinases-9 and -3 augmentation: Alleviation by melatonin // *Biochimie.* — 2012. — Vol. 94. — P. 2686–2698.
51. Garcia-Gonzalez M.A., Savelkoul P.H.M., Benito R. et al. No allelic variant associations of the IL-1 and TNF gene polymorphisms in the susceptibility to duodenal ulcer disease // *International Journal of Immunogenetics* — 2005. — Vol. 32. — P. 299–306.
52. Garsia-Gonzalez M., Strunk M., Piazuolo E. et al. TGFB1 gene polymorphisms: their relevance in the susceptibility to *Helicobacter pylori*-related diseases // *Genes and Immunity.* — 2006. — Vol. 7. — P. 640–646.
53. Gatti L.L., Zambaldi M.T., de Labio R.W. et al. Interleukin-6 polymorphism and *Helicobacter pylori* infection in Brazilian adult patients with chronic gastritis // *Clinical and Experimental Medicine.* — 2005. — Vol. 5. — P. 112–116.
54. Gerhard D.S., Jones C., Bauer E.A. et al. Human collagenase gene is localized to 11q // *Cytogenet. Cell Genet.* — 1987. — Vol. 46. — P. 619.
55. Gyulai Z.I., Gergely K.I., Andrea T. et al. Genetic polymorphism of interleukin-8 (IL-8) is associated with *Helicobacter pylori*-induced duodenal ulcer // *Eur. Cytokine Netw.* — 2004. — Vol. 15. — P. 353–358.
56. Habibullah C.M., Mujahid A.M., Ishaq M. et al. Study of duodenal ulcer disease in 100 families using total serum pepsinogen as a genetic marker // *Gut.* — 1984. — Vol. 25. — P. 1380–1383.
57. Hayat Kh.S., Shahzad A.A., Ulhaq M. Perforated peptic ulcer: a review of 36 cases // *The Professional Medical Journal.* — 2011. — Vol. 18. — P. 124–127.
58. Hellmig S., Stefan P.R., Ulrich R.F. et al. Genetic Variants in Matrix Metalloproteinase Genes Are Associated With Development of Gastric Ulcer in *H. Pylori* Infection // *Gastroenterology.* — 2006. — Vol. 101. — P. 29–35.
59. Hofner P., Gyulai Z., Kiss Z.F. et al. Genetic Polymorphisms of NOD1 and IL-8, but not Polymorphisms of TLR4 Genes, Are Associated with *Helicobacter pylori*-Induced Duodenal Ulcer and Gastritis // *Helicobacter.* — 2007. — Vol. 12. — P. 124–131.
60. Hurme M., Santtila S. IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) plasma levels are coordinately regulated by both IL-1Ra and IL-1beta genes // *Eur. J. Immunol.* — 1998. — Vol. 28, №8. — P. 2598–2602.
61. Kang J.M., Kim N., Lee D.H. et al. The effects of genetic polymorphisms of IL-6, IL-8, and IL-10 on *Helicobacter pylori*-induced gastroduodenal diseases in Korea // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 43. — P. 420–428.
62. Kim Y., Park S., Kim M. et al., Novel single nucleotide polymorphism of the VEGF gene as a risk predictor for gastroduodenal ulcers // *Journal of Gastroenterol. and Hepatol.* — 2008. — Vol. 23. — P. 131–139.
63. Lanas A., Garcia-Gonzalez M.A., Santolaria S. et al. TNF and LTA gene polymorphisms reveal different risk in gastric and duodenal ulcer patient // *Genes and Immunity.* — 2001. — Vol. 2. — P. 415–421.
64. Lario S., Ramirez-Lazaro M.J., Aransay A.M. et al. MicroRNA profiling in duodenal ulcer disease caused by *Helicobacter pylori* infection in a Western population // *Clinical Microbiology and Infection.* — 2012. — Vol. 18. — P. 273–282.
65. Lee S.-G., Kim B., Yook J.-H. et al. TNF/LTA polymorphisms and risk for gastric cancer/duodenal ulcer in the Korean population // *Cytokine.* — 2004. — Vol. 28. — P. 78–82.
66. Levenstein S. Stress and peptic ulcer: life beyond *helicobacter* // *BMJ.* — 1998. — Vol. 316. — P. 538–554.
67. Li J., Wang F., Zhou Q. et al. IL-1 Polymorphisms in Children with Peptic Symptoms in South China // *Helicobacter.* — 2011. — Vol. 16. — P. 246–251.
68. Li S.-L., Zhao J.-R., Ren X.-Y. et al. Increased expression of matrix metalloproteinase-9 associated with gastric ulcer recurrence // *World J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 28. — P. 4590–4595.
69. Liu J., He C., Chen M. et al. Association of presence/absence and on/off patterns of *Helicobacter pylori* oipA gene with peptic ulcer disease and gastric cancer risks: a meta-analysis // *BMC Infectious Diseases* — 2013. — Vol. 13. — P. 10.
70. Li Q., Verma I.M. NF-kappaB regulation in the immune system // *Nat. Rev. Immunol.* — 2002. — Vol. 2. — P. 725–734.
71. Mansour K.B., Fendri C., Zribi M. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* vacA, cagA, iceA and oipA genotypes in Tunisian patients // *Annals of clinical microbiology and antimicrobials.* — 2010. — P. 7.
72. Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis // *Lancet.* — 1983. — №1. — P. 1273–1274.
73. Matsushima K., Isomoto H., Inoue N. et al. MicroRNA signatures in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosa // *International Journal of Cancer.* — 2011. — Vol. 128. — P. 361–370.
74. Mattar R., Barbosa S., Anibal M. et al. A possible role of IL-1RN gene polymorphism in the outcome of gastrointestinal diseases associated with *H. pylori* infection // *Clinical and Experimental Gastroenterology.* — 2013. — Vol. 6. — P. 35–41.
75. Mei Q., Xu J.M., Cao H.L. et al. Associations of the IL-1 and TNF gene polymorphisms in the susceptibility to duodenal ulcer

disease in Chinese Han population // *International Journal of Immunogenetics*. — 2009. — Vol. 37. — P. 9–12.

76. Melo Barbosa H.P., Martins L.C., Dos Santos S.E. et al. Interleukin-1 and TNF-alpha polymorphisms and *Helicobacter pylori* in a Brazilian Amazon population // *World J. Gastroenterol*. — 2009. — Vol. 12. — P. 1465–1471.

77. Miehke S., Kirsch C., Agha-Amiri K. et al. The *Helicobacter pylori* vacA s1, m1 genotype and cagA is associated with gastric carcinoma in Germany // *Int. J. Cancer*. — 2000. — Vol. 87. — P. 322–327.

78. Modi W.S., Dean M., Matsushima K. et al. Chromosome mapping and RFLP analyses of monocyte-derived neutrophil chemotactic factor (MDNCF/IL-8). (Abstract) // *Cytogenet. Cell Genet.* — 1989. — Vol. 51. — P. 1046.

79. Nedwin G.E., Naylor S.L., Sakaguchi A.Y. et al. Human lymphotoxin and tumor necrosis factor genes: structure, homology and chromosomal localization // *Nucleic Acids Res.* — 1985. — Vol. 13. — P. 6361–6373.

80. Nishizawa T., Suzuki H. The Role of microRNA in Gastric Malignancy // *International journal of molecular sciences* — 2013. — Vol. 14. — P. 9487–9496.

81. Normark S., Nilsson C., Normark B.H. et al. Persistent infection with *Helicobacter pylori* and the development of gastric cancer // *Adv. Cancer Res.* — 2003. — Vol. 90. — P. 63–89.

82. Ohtaka Y., Azuma T., Konishi J. et al. Association between genetic polymorphism of the pepsinogen C gene and gastric body ulcer: the genetic predisposition is not associated with *Helicobacter pylori* infection // *GUT*. — 1997. — Vol. 41. — P. 469–474.

83. Ohyauchi M.A., Imatani M., Yonechi N. et al. The polymorphism interleukin-8 2251 A/T influences the susceptibility of *Helicobacter pylori* related gastric diseases in the Japanese population // *Helicobacter pylori*. — 2005. — Vol. 54. — P. 330–335.

84. Oleastro M., Monteiro L., Lehours P. et al. Identification of markers for *Helicobacter pylori* strains isolated from children with peptic ulcer disease by suppressive subtractive hybridization // *Infect. Immun.* — 2006. — Vol. 74. — P. 4064–4074.

85. Oleastro M., Santos A., Cordiero R. et al. Clinical Relevance and Diversity of Two Homologous Genes Encoding Glycosyltransferases in *Helicobacter pylori* // *Journal of clinical microbiology*. — 2010. — Vol. 48, №8. — P. 2885–2891.

86. Oliveira J.G., Duarte M.C., Silva A.E. IL-1ra anti-inflammatory cytokine polymorphism is associated with risk of gastric cancer and chronic gastritis in a Brazilian population, but the TNF- β pro-inflammatory cytokine is not // *Mol. Biol. Rep.* — 2012. — Vol. 39. — P. 7617–7625.

87. Ozbey G., Dogan Y., Demiroren K. Prevalence of *Helicobacter pylori* virulence genotypes among children in Eastern Turkey // *World J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 18. — P. 6585–6589.

88. Parthasarathy G., Maraju N.K., Kate V. et al. Serum pepsinogen I and II levels in various gastric disorders with special reference to their use as a screening test for carcinoma stomach // *Trop. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 28. — P. 166–170.

89. Peek R.M., Thompson S.A., Atherton J.C. et al. Expression of a novel ulcer-associated *H. pylori* gene, iceA, following adherence to gastric epithelial cells // *Gastroenterology*. — 1996. — Vol. 110. — P. 225.

90. Pena A.S. Genetic factors determining the host response to *Helicobacter pylori* // *World J. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 6. — P. 624–625.

91. Pimanov S.L., Makarenko E.V., Voropaeva A.V. et al. *Helicobacter pylori* eradication improves gastric histology and decreases serum gastrin, pepsinogen I and pepsinogen II levels in patients with duodenal ulcer // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2008. — Vol. 28. — P. 1666–1671.

92. Ping-I.H., Jyh-Jen J., Hui-Hwa T. Association of the myeloperoxidase -468G/A polymorphism with gastric inflammation and duodenal ulcer risk // *World J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 18. — P. 2796–2801.

93. Pinto-Correia A.L., Sousa H., Frago M. et al. Gastric cancer in a Caucasian population: role of pepsinogen C genetic variants // *World Journal of Gastroenterology*. — 2006. — Vol. 31. — P. 5033.

94. Polonnikov A., Ivanov V., Belugin D. et al. Analysis of common transforming growth factor beta-1 gene polymorphisms in gastric and duodenal ulcer disease: Pilot study // *Journal of Gastroenterol and Hepatol.* — 2007. — Vol. 22. — P. 555–564.

95. Radosz Komoniewska H., Bek, T., Jozwiak J. et al. Pathogenicity of *Helicobacter pylori* infection // *Clinical microbiology and infection*. — 2005. — Vol. 11, №8. — P. 602–610.

96. Rautelin H., Tervahartiala T., Laihio A. et al. Assessment of systemic matrix metalloproteinase and their regulator response in children with *Helicobacter pylori* gastritis // *Scandinavian J. of clinically and laboratory investigation*. — 2010. — Vol. 70. — P. 492–496.

97. Rosenstock S., Jorgensen T., Bonnevie O. et al. Risk factors for peptic ulcer disease: a population based prospective cohort study comprising 2416 Danish adults // *Stomach*. — 2003. — Vol. 52. — P. 186–193.

98. Saarialho-Kere U.K., Vaalamo M., Puolakkainen P. et al. Enhanced expression of matrilysin, collagenase, and stromelysin-1 in gastrointestinal ulcers // *Am. J. Pathol.* — 1996. — Vol. 148. — P. 519–526.

99. Samloff I.M., Varis K., Ihama T. et al. Relationships among serum pepsinogen I, serum pepsinogen II, and gastric mucosal histology // *Gastroenterology*. — 1982. — Vol. 83. — P. 204–209.

100. Samloff I.M., Stemmermann G.N., Heilbrun L.K. et al. Elevated serum pepsinogen I and II levels differ as risk factors for duodenal ulcer and gastric ulcer // *Gastroenterology*. — 1986. — Vol. 90. — P. 570–576.

101. Shiroeda H., Tahara T., Shibata T. et al. Functional promoter polymorphisms of macrophage migration inhibitory factor in peptic ulcer diseases // *International J. of molecular medicine*. — 2010. — Vol. 26. — P. 701–711.

102. Snaith A., El-Omar E.M. *Helicobacter pylori*: host genetics and disease outcomes // *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. — 2008. — Vol. 2, №4. — P. 577–585.

103. Sugimoto M., Takahisa F., Naohito S. et al. Different effects of polymorphisms of tumor necrosis factor alpha and interleukin-1 beta on development of peptic ulcer and gastric cancer // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. — 2007. — Vol. 22. — P. 51–59.

104. Sun L.P., Gong Y.H., Dong N.N. et al. Correlation of pepsinogen C (PGC) gene insertion/deletion polymorphism to PGC protein expression in gastric mucosa and serum // *Chinese journal of cancer*. — 2009. — Vol. 28. — P. 487–492.

105. Sutherland G.R., Baker, E., Callen, D.F. et al. Interleukin 4 is at 5q31 and interleukin 6 is at 7p15 // *Hum. Genet.* — 1988. — Vol. 79. — P. 335–337.

106. Swarnakar S., Mishra A., Ganguly K. et al. Matrix metalloproteinase-9 activity and expression is reduced by melatonin during prevention of ethanol-induced gastric ulcer in mice // *Journal of Pineal Research*. — 2007. — Vol. 43. — P. 56–64.

107. Taggart R.T., Mohandas T.K., Bell G.I. Assignment of human preprogastrin (PGC) to chromosome 6 and regional localization of PGC (6pter-p21.1), prolactin PRL (6pter-p21.1) // *Cytogenet. Cell Genet* — 1987. — Vol. 46. — P. 701–702.

108. Taggart R.T., Azuma T., Wu S. et al. A highly informative polymorphism of the pepsinogen C gene detected by polymerase

chain reaction // In Structure and Function of the Aspartic Proteinases. — 1992. — P. 95–99.

109. Tanikawa C., Matsuo K., Kubo M. et al. Impact of PSCA variation on gastric ulcer susceptibility // *PloS one*. — 2013. — Vol. 8. — P. 1–5.

110. Tanikawa C., Yuji U., Keitaro M. et al. A genome-wide association study identifies two susceptibility loci for duodenal ulcer in the Japanese population // *Nature genetics*. — 2012. — Vol. 44. — P. 430–436.

111. Tarlow J.K., Blakemore A.I., Lennard A. et al. Polymorphism in human IL-1 receptor antagonist gene intron 2 is caused by variable numbers of an 86-bp tandem repeat // *Hum. Genet.* — 1993. — Vol. 91. — P. 403–404.

112. Tomb J.F., White O., Kerlavage A.R. et al. The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori* // *Nature*. — 1997. — Vol. 388. — P. 539–547.

113. Tomita M., Ando T., Minami M. et al. Potential Role for Matrix Metalloproteinase-3 in Gastric Ulcer Healing // *Digestion*. — 2009. — Vol. 79. — P. 23–29.

114. Van Doorn L.J., Figueiredo C., Sanna R. et al. Expanding allelic diversity of *Helicobacter pylori* vacA // *J. Clin. Microbiol* — 1998. — Vol. 36. — P. 2597–2603.

115. Vivatvakon B., Theamboonlers A., Semakachorn N. et al. Prevalence of CagA and VacA genotype of *Helicobacter pylori* in Thai children // *J. Med. Assoc. Thai*. — 2004. — Vol. 11. — P. 1327–1331.

116. Waldum H.L., Hauso O., Fossmark R. The regulation of gastric acid secretion — clinical perspectives // *Acta Physiol.* — 2013. — Vol. 210. — P. 239–256.

117. Warren J.R. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis // *Lancet*. — 1983. — Vol. 1. — P. 1273.

118. Webb A., Collins K., Auron P. et al. Genetics of acute phase response: a gene for interleukin-1 is on chromosome 2 // *Am. J. Hum. Genet.* — 1985. — Vol. 37. — P. 142.

119. Wilson A.G., Symons J.A., McDowell T.L. et al. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor promoter on

transcription activation // *Proc. Natl. Acad. Sci.* — 1997. — Vol. 94. — P. 3195–3199.

120. Xiao B., Liu Z., Li B. et al. Induction of microRNA-155 during *Helicobacter pylori* infection and its negative regulatory role in the inflammatory response // *Journal of Infectious Diseases* — 2009. — Vol. 200. — P. 916–925.

121. Yakoob J., Abbas Z., Jafri W. et al. Comparison of the virulence markers of *Helicobacter pylori* and their associated diseases in patients from Pakistan and Afghanistan // *J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 19. — P. 211–218.

122. Yamagata Z., Zhang Y., Shinozaki S. et al. Influence of pepsinogen gene polymorphisms on serum pepsinogen // *Annals of human genetics*. — 1997. — Vol. 61. — P. 93–97.

123. Yamaoka Y. Mechanisms of disease: *Helicobacter pylori* virulence factors // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2010. — Vol. 11. — P. 629–641.

124. Yamaoka Y., Kwon D.H., Graham D.Y. Proinflammatory outer membrane protein (oipA) of *Helicobacter pylori* // *Proc. Natl. Acad. Sci* — 2000. — Vol. 97. — P. 7533–7538.

125. Yin Y.-W., Hua A.-M., Sunb Q.-Q. et al. Association between interleukin-8 gene 251 T/A polymorphism and the risk of peptic ulcer disease: A meta-analysis // *Hum. Immunology*. — 2013. — Vol. 74. — P. 125–130.

126. Zambon C.-F., Navaglia F., Basso D. et al. *Helicobacter pylori* babA2, cagA, and s1 vacA genes work synergistically in causing intestinal metaplasia // *J. Clin. Pathol.* — 2003. — Vol. 56. — P. 287–291.

127. Zhang B.-B., Liu X.-Z., Sun J. et al. Association between TNF α Gene Polymorphisms and the Risk of Duodenal Ulcer: A Meta-Analysis // *PloS one*. — 2013. — Vol. 8. — P. 1–7.

128. Zhang B.-B., Wang J. No association between IL-1b -31 C/T polymorphism and the risk of duodenal ulcer: A meta-analysis of 3793 subjects // *Human Immunology*. — 2012. — Vol. 73. — P. 1200–1206.

129. Zhang B.-B., Yin Y.-W., Sun Q.Q. No association between IL-1 β -511C/T polymorphism and the risk of duodenal ulcer: a meta-analysis of 4,667 subjects // *Gene*. — 2012. — Vol. 506. — P. 188–194.

130. <http://www.mednet.ru>

Molecular genetic aspects of peptic ulcer disease

Shaymardanova E.Kh., Nurgalieva A.Kh., Nadyrshina D.D., Khusnutdinova E.Kh.

Bashkir State University, Ufa, Z. Validi, 32., fax +7 (347) 273-67-78; e-mail: alfiyakh83@gmail.com

Peptic ulcer disease is a chronic, cyclically disease proceeding with diverse clinical picture and ulceration of the mucous membrane of the stomach and/or duodenum during periods of exacerbation. This is one of the most common pathology of the gastrointestinal tract, which affects about 10% of the total world population. The most probable cause of ulcerative lesions of the mucous membrane of the stomach or duodenum consider infection with the bacterium *Helicobacter pylori*, but ulcerogenicity it depends on a large number of endogenous and exogenous risk factors. Numerous studies conducted in different countries show that the propensity of peptic ulcer disease is genetically determined, there are plenty of candidate genes, which protein products are involved in the pathogenesis of this disease. The study of molecular-genetic bases of peptic ulcer is a necessary condition for the development of new approaches to the diagnosis and optimal treatment. The aim of this work is a review of the current state of knowledge of peptic ulcer disease and to summarize latest achievements in molecular genetics of the disease.

Key words: ulcer disease, candidate genes, gene polymorphism, association, *Helicobacter pylori*

Медико-генетическое изучение населения Республики Татарстан. VII. Разнообразие наследственной патологии в восьми районах*

Зинченко Р.А.^{1,2}, Галкина В.А.¹, Дадали Е.Л.¹, Хлебникова О.В.¹, Михайлова Л.К.³, Кадышев В.В.¹, Гаврилина С.Г.¹, Петрин А.Н.^{4,5}, Ельчинова Г.И.¹, Поляков А.В.¹, Стрельников В.В.¹, Залетаев Д.В.¹, Васильева Т.А.¹, Петрова Н.В.¹, Петрина Н.Е.¹, Захарова Е.Ю.¹, Бессонова Л.А.¹, Гинтер Е.К.¹

¹ — Федеральное государственное бюджетное учреждение «Медико-генетический научный центр» Российской академии медицинских наук, Москва, 115478, ул. Москворечье д. 1, e-mail: ekginter@mail.ru

² — Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, 117997, ул. Островитянова, д. 1, e-mail: renazinchenko@mail.ru

³ — Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» МЗ РФ, Москва, 127299, ул. Приорова, д. 10, e-mail: cito-uchsovet@mail.ru

⁴ — Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, 127473, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, e-mail: a.petrin@mail.ru

⁵ — Федеральное государственное учреждение Научно-практический центр медицинской помощи детям с пороками развития черепно-лицевой области и врожденными заболеваниями нервной системы Департамента здравоохранения г.Москвы, Москва, 119620, ул. Авиаторов, д. 38, e-mail: a.petrin@mail.ru

Оценено разнообразие моногенных наследственных болезней (МНБ) у населения восьми районов Республики Татарстан (РТ). Численность обследованного населения составила 264 310 чел. Анализ проведен для всего населения районов и отдельно для представителей титульной нации (татары). Татарское население (209 265 чел.) представлено тремя основными этнографическими группами — казанские татары (Арский, Атнинский, Кукморский районы), мишари (Буинский, Дрожжановский) и тептяри (Актанышский, Муслумовский и Мензелинский). Нозологический спектр наследственных болезней включал 256 заболеваний: 135 с аутосомно-доминантным типом наследования (АД), 97 с аутосомно-рецессивным (АР) и 24 с X-сцепленным (X-сц.). Определены распространённость МНБ, частые и редкие нозологические формы, накопление отдельных заболеваний по субпопуляциям. Подтверждающая ДНК-диагностика проведена для 38 МНБ (211 больных). Проведено сравнение разнообразия МНБ с ранее полученными данными по генетико-эпидемиологическим исследованиям европейской части России: Кировской, Костромской, Тверской, Брянской, Ростовской областей, Краснодарского края и Республик Адыгеи, Башкортостана, Марий Эл, Удмуртии и Чувашии.

Ключевые слова: генетическая эпидемиология, разнообразие моногенной наследственной патологии, Республика Татарстан, этнографические группы, казанские татары, мишари, тептяри

Введение

В серии предыдущих сообщений по генетико-эпидемиологическому изучению населения РТ проанализированы генетическая структура и отягощённость МНБ в восьми районах, в которых представители титульной нации — татары — представлены тремя основными субэтническими группами волго-уральских татар (казанские татары, мишари и тептяри) [2—7, 12].

Нет единой теории происхождения современного татарского народа, так как не определён целостный этнический корень [14, 17]. Этноним «татары» стал активно применяться только с VI века. Среди предков татар выделяют гуннов, кипчаков, булгар, ногайцев и другие народы, сформировавшиеся в древнейшие времена, вклю-

чая скифов. В более поздний период весьма значительное влияние на формирование современных татар оказали финно-угры и славяне [14, 17], причём роль разных племен в формировании отдельных субэтносов татар точно не определена. Основные этнографические группы волго-уральских татар РТ (казанские татары, мишари и тептяри) некоторое время проживали в географической изоляции друг от друга. Административные границы современной Татарии определились относительно недавно с точки зрения изменения генетических процессов в популяции. На генофонд каждой из субэтнических групп татар в разное время с разной интенсивностью и протяжённостью оказывали влияние рядом проживающие племена, народы, народности. В централь-

* Работа выполнена при частичном финансировании РФФИ (№14-04-00525-а, 14-04-10075-к, 12-04-00122-а).

ной части РТ и вблизи городов в настоящее время отмечается значительная метисация не только татар разных этнографических групп, но и татар с другими этносами. Анализ разнообразия МНБ у татарского населения в целом и в разных субэтнических группах, возможно, внесёт дополнительную информацию в изучение этногенеза этого народа.

Материалы и методы

Оценено разнообразие МНБ в восьми районах РТ с численностью обследованного населения 264 310 чел. Представители титульной нации трёх основных этнографических групп волго-уральских татар составили выборку из 209 266 чел. (79,13% от всего обследованного населения): казанские татары — Арский (51 607 чел.), Атнинский (13 800 чел.), Кукморский (47 414 чел.) районы; мишари — Буинский (45 144 чел.) и Дрожжановский (25 841 чел.); тептяри — Актанышский (31 790 чел.), Муслюмовский (19 638 чел.) и Мензелинский (29 076 чел.). Среди других национальностей следует отметить компактное проживание чувашей в Дрожжановском и Буинском районах (20 337 чел. — 7,69%), удмуртов в Кукморском районе (5690 чел. — 2%) и русских, проживающих повсеместно (25 435 чел. — 9,62%). Порайонная численность и этнический состав обследованного населения подробно приводятся в статье по анализу отягощённости населения восьми районов [4].

Обследование населения изученных районов проведено независимо от национальности и поло-возрастной структуры, в соответствии с протоколом генетико-эпидемиологических исследований (разработка ФГБУ «МГНЦ» РАМН). Методы сбора и обработки медико-генетического материала остаются неизменными на протяжении всех исследований, проводимых сотрудниками ФГБУ «МГНЦ» РАМН, что позволяет проводить сравнение вновь полученных данных с результатами из ранее обследованных популяций России [1, 8—11, 15, 16, 19].

Выявление и верификация различных нозологических форм МНБ проведены врачами, специализирующимися на соответствующей наследственной патологии — синдромологом, педиатром, неврологом, дерматологом, ортопедом, отоларингологом, офтальмологом. При диагностике использованы современные методы: генеалогический, синдромологический; дополнительные исследования (электромиография, рентгенография, КТ, МРТ, аудиограмма и т.д.). Части больным (по показаниям) проведено цитогенетическое исследование сотрудниками Медико-генетической консультации г.Казани (зав. МГК Вафина З.И.). Подтверждающая ДНК-диагностика (по просьбе больных) проведена 211 пациентам. ДНК-диагностика выполнена сотрудниками лабораторий: генетической эпидемиологии (руководитель д.м.н., проф. Р.А. Зинченко), ДНК-диагностики (руководитель д.б.н., проф. А.В. Поляков), эпигенетики (руководи-

тель д.б.н., проф. Д.В. Залетаев), наследственных болезней обмена веществ (руководитель д.м.н. Захарова Е.Ю.) ФГБУ «МГНЦ» РАМН.

Все пациенты при обследовании подписали письменное информированное согласие (в случае несовершеннолетних детей информированное согласие получено у их родителей) на добровольное участие в обследовании, на забор биологического материала (кровь, волосы) и на публикацию данных о них в печати, включая фотографии. Настоящее исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «МГНЦ» РАМН.

Разнообразие МНБ представлено в виде реестра в соответствии с классификацией по органному и системному типам заболевания: наследственные синдромы, генодерматозы, офтальмологическая, неврологическая, скелетная и прочая патология. При описании разнообразия МНБ в спектр включены микроделеционные синдромы (Прадера—Вилли, Энжельмена, Бэквит—Видемана и др.) и номерами по OMIM [26], не вошедшие в расчёт отягощённости. Анализ разнообразия МНБ проведён в трёх группах: для всего населения, для татар и суммарно для больных других национальностей. Сравнение значений распространённости отдельных заболеваний проведено с ранее обследованными популяциями европейской части России с общей численностью обследованного населения более 3 млн чел. В анализ вошли данные о распространённости МНБ в 11 популяциях: Костромской, Кировской, Ростовской, Тверской, Брянской областях, Краснодарского края, Республиках Чувашия, Башкортостан, Марий Эл, Удмуртия, Адыгея [1, 8—11, 15, 16, 19].

Анализ равномерности территориального распространения отдельных нозологических форм по районам проведён с использованием F-распределения (уровень значимости $\alpha < 0,01$) [13]. Для изучения генетических взаимоотношений между различными этнографическими группами татар по распространённости МНБ проведён кластерный анализ среднесвязывающим методом для восьми районов с использованием программного пакета «Statistica 10».

Результаты и обсуждение

Нозологический спектр МНБ, выявленных в восьми районах Республики Татарстан, включал 256 нозологий, из которых с АД типом наследования было 135 заболеваний (938 больных из 570 семей), с АР — 97 заболеваний (532 больных из 417 семей), и 24 нозологии с Х-сцепленным типом наследования (132 поражённых из 92 семей). Суммарно выявлено 1602 больных из 1079 семей, из которых 1275 пациентов из 851 семьи были татарами по происхождению (79,59%).

Нозологический спектр АД заболеваний представлен в табл. 1. Большинство из выявленных заболеваний встречалось и в ранее обследованных российских популяциях [1, 8—11, 15, 16, 18—21].

Таблица 1

Нозологический спектр АД патологии в восьми районах Республики Татарстан

№	ОМИМ	Диагноз	Татары											Другие национальности											Всё население	
			АТ	АР	К	Д	Б	АК	МС	МН	Σ	Рас.1 на	АТ	АР	К	Д	Б	АК	МС	МН	Σ	Рас. 1 на	Σ	Рас. 1 на		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25		
1	# 118210	НМСН IIA1			1						1	209266											1	264098		
2	609260	НМСН IIA2 тип						2	1		3	69755											3	88033		
3	# 118220	НМСН, тип 1А		3	4	1		1		4	13	16097											13	20315		
4	# 162200	Нейрофиброматоз, тип 1	4	5	1		4	1			15	13951			1				1	2	27416	17	15535			
5	# 158900	ПМД Ландузи-Дежерина				1		2			3	69755											3	88033		
6	# 183086	Спино-церебеллярная атаксия, тип 6					1				1	209266											1	264098		
7	# 168300	Врожденная парамииотония Эйленбурга				2					2	104633											2	132049		
8	# 161800	Врожденная структурная миопатия (немалиновая)				1					1	209266											1	264098		
9	# 601419	ПМД поясно-конечностная, I тип													1						1	54832	1	264098		
10	# 159001	ПМД поясно-конечностная, IB тип					5				5	41853											5	52820		
11	# 159000	ПМД поясно-конечностная, 1A тип								1	1	209266				1					1	54832	2	132049		
12	# 143100	Хорея Гентингтона	3		3		1				7	29895				1							7	37728		
13	# 168601	Болезнь Паркинсона					2				2	104633				1					1	54832	3	88033		
14	# 182601	Болезнь Штрюмпеля с поздним началом			8					1	9	23252											9	29344		
15	# 182600	Болезнь Штрюмпеля с ранним началом		4							4	52317			2						2	27416	6	44016		
16	# 117000	Болезнь центрального стержня			3						3	69755											3	88033		
17	# 605543	Наследственный паркинсонизм, тип 4		9							9	23252											9	29344		
18	# 128100	Торсионная дистония	1								1	209266											1	264098		
19	# 190300	Эссенциальный тремор	1	2							3	69755											3	88033		
20	# 614782	Эссенциальный тремор с ранним началом								4	4	52317											4	66025		
21	# 191100	Туберозный склероз		5				1	1	1	8	26158				2					2	27416	10	26410		
22	# 160900	Миотоническая дистрофия					1				1	209266											1	264098		
23	***	Олигофрения	1	14		5	16	10	6		52	4024				10	19				29	1891	81	3260		
24	***	ТРА, периферическая форма			6		11				17	12310											17	15535		
25	***	ТРА, смешанная форма		1			7				8	26158			2					2	27416	10	26410			
26	# 108985	ТРА, центральная беспигментная							1		1	209266											1	264098		
27	# 153700	Центральная дегенерация сетчатки Беста						1			1	209266								1	1	54832	2	132049		
28	# 193220	Хореоретинальная беспигментная дегенерация					2				2	104633											2	132049		
29	# 143200	Витриоретинальная дегенерация Вагнера	1		1			1			3	69755											3	88033		
30	# 120970	Хореоретинальная абнотрофия	1				6				7	29895											7	37728		
31	# 608895	Наследственная возраст зависимая макулодистрофия						2			2	104633											2	132049		
32	# 165300	Атрофия зрительных нервов с катарактой						3			3	69755											3	88033		
33	# 165550	Гипоплазия и частичная атрофия зрительных нервов				1	1	0			2	104633				1	1				2	27416	4	66025		
34	# 137760	Открытоугольная глаукома		4					3		7	29895				5				2	7	7833	14	18864		
35	# 137750	Ювенильная глаукома		2							2	104633											2	132049		
36	***	Врожденная катаракта	2	2	1			5	2	4	16	13079				1				2	3	18277	19	13900		
37	164100	Врожденный нистагм			3						3	69755											3	88033		
38	# 110100	Блефарофимоз, птоз					8		1		9	23252			1	1					2	27416	11	24009		
39	# 116600	Задний лентиконус														1					1	54832	1	264098		
40	# 148300	Кератоконус															1				1	54832	1	264098		
41	# 178300	Врожденный птоз		3	2					2	7	29895			2	2					4	13708	11	24009		
42	# 180500	Синдром Аксентфельда		1	1						2	104633											2	132049		
43	# 122200	Решетчатая дистрофия роговицы						1			1	209266											1	264098		
44	# 120200	Врожденная колобома							2		2	104633			1	1				2	27416	4	66025			
45	# 611638	Колобома радужки, микрофтальм, микрокорнеа				3		1			4	52317				1				1	54832	5	52820			
46	160700	Миопия высокой степени					10				10	20927											10	26410		
47	# 125250	Наружная офтальмоплегия с атрофией зрительных нервов			1		1				2	104633											2	132049		
48	# 180200	Ретинобластома	1		1			1			3	69755				1				1	2	27416	5	52820		
49	# 107250	Врожденная катаракта с микрокорнеа	1				1	1			3	69755											3	88033		
50	# 146700	Ихтиоз	2	6	10				4	3	25	8371			3	4				4	11	4985	36	7336		
51	# 148700	Ладонно-подошвенный гиперкератоз	10	10	7			7		6	40	5232			2	4	12				18	3046	58	4553		

Таблица 1 (продолжение)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	
52	#602032	Эктодермальная дисплазия, тип 4			1						1	209266											1	264098	
53	#129490	Эктодермальная (гипогидротическая) дисплазия	1	3			2				6	34878								2	2	27416	8	33012	
54	#124200	Болезнь Дарью—Уайта			1						1	209266											1	264098	
55	#162900	Невус эпидермолигический		1							1	209266											1	264098	
56	177750	Псевдомонилетрикс														22					22	2492	22	12004	
57	151900	Множественный липоматоз	1				1	1		2	5	41853					3				3	18277	8	33012	
58	#100800	Ахондроплазия	2				1	1	1		5	41853											5	52820	
59	#146000	Гипохондроплазия		5	1		1	1	6	1	15	13951				1	2			1	4	13708	19	13900	
60	183600	Эктродактилия				2	1				3	69755					1				1	54832	4	66025	
61	185900	Синдактилия, тип 1	3						1		4	52317											4	66025	
62	#186000	Синдактилия тип II						2			2	104633					2				2	27416	4	66025	
63	#113200	Брахидактилия, тип D						2			2	104633											2	132049	
64	#174200	Полидактилия, постаксиальная							1	8	9	23252											9	29344	
65	#174500	Полидактилия, преаксиальная	2	2							4	52317				2					2	27416	6	44016	
66	#610713	Синдром брахидактилии -синдактилии					1	3			4	52317											4	66025	
67	#133700	Экзостозная хондродисплазия	8	2							10	20927											10	26410	
68	#156500	Метафизарная хондродисплазия (Шмидта)								2	2	104633											2	132049	
69	169000	Семейная дислокация коленной чашечки														2					2	27416	2	132049	
70	108110	Артрогрипоз		2							2	104633					1				1	54832	3	88033	
71	***	Несовершенный остеогенез	2	2							4	52317					1				1	54832	5	52820	
72	181800	Идиопатический сколиоз	1		1	1		8	2	2	15	13951				2	1			2	5	10966	20	13205	
73	#136760	Фронтоназальная дисплазия	1	1			1	1			4	52317											4	66025	
74	#156530	Метатропическая дисплазия						2			2	104633											2	132049	
75	#168400	Парастремматический дварфизм						1			1	209266											1	264098	
76	#103580	Остеодистрофия Олбрайта																	1		1	54832	1	264098	
77	#183900	Спондило-эпифизарная дисплазия				3	6				9	23252											9	29344	
78	603740	Акродисплазия								2	2	104633											2	132049	
79	156000	Болезнь Меньера		2	2	2	2	1			9	23252					1				1	54832	10	26410	
80	119530	Оро-фациальный синдром		1							1	209266					3				3	18277	4	66025	
81	#113620	Синдром бранхио-ото-фациальный							1		1	209266											1	264098	
82	181180	Синдром расщелины неба, крупные уши, низкий и микроцефалия (Сей синдром)						1			1	209266											1	264098	
83	#130650	Синдром Беквит—Видемана			2						2	104633											2	132049	
84	188700	Синдром Блаунта								1	1	209266											1	264098	
85	#193500	Синдром Ваарденбурга, тип 1			2						2	104633											2	132049	
86	#611584	Синдром Ваарденбурга, тип 2					1				1	209266											1	264098	
87	#608328	Синдром Велли—Марчезани, тип 2E															2					2	27416	2	132049
88	#119300	Синдром Ван Дер Вуда			5						5	41853											5	52820	
89	#194050	Синдром Вильямса		2	1			1		2	6	34878					1				1	54832	7	37728	
90	164210	Синдром Гольденхара			2						2	104633					1				1	54832	3	88033	
91	#153400	Синдром дистихиаз, лимфатический отек			2						2	104633											2	132049	
92	#175700	Синдром Грейга							3		3	69755											3	88033	
93	#137580	Синдром Жилия де ла Туретта	1					1	2		4	52317											4	66025	
94	149000	Синдром Клиппеля—Треноне Вебера	2	4							6	34878											6	44016	
95	#118100	Синдром Клиппеля-Фейля		1				1			2	104633											2	132049	
96	#122470	Синдром Корнелии—де-Ланге				1		1			2	104633											2	132049	
97	#182940	Синдром каудальной регрессии			1						1	209266											1	264098	
98	#123500	Синдром Крузона			1						1	209266											1	264098	
99	#174800	Синдром Мак-Кьюна—Олбрайта															1					1	54832	1	264098
100	154600	Синдром Маркус—Гунна					2		2		4	52317											4	66025	
101	#154700	Синдром Марфана	2	4		2			1	4	13	16097								1	1	54832	14	18864	
102	#163950	Синдром Нунана						3		2	5	41853											5	52820	
103	#154400	Синдром Нагера			1						1	209266											1	264098	
104	173800	Синдром Поланда						1		1	2	104633											2	132049	
105	#176270	Синдром Прадера—Вилли	1					3			4	52317											4	66025	
106	#180860	Синдром Рассела—Сильвера			1						1	209266					1				1	54832	2	132049	
107	#187300	Синдром Рендю—Ослера				1					1	209266											1	264098	

Таблица 1 (окончание)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
108	# 180849	Синдром Рубинштейна—Тейби					1				1	209266											1	264098
109	# 101400	Синдром Сетре—Чотзена		1				3			4	52317											4	66025
110	126900	Контрактура Дюпюитрена		1							1	209266			4						4	13708	5	52820
111	# 117550	Синдром Сотоса			1						1	209266			1						1	54832	2	132049
112	# 108300	Синдром Стиклера, тип III					3				3	69755											3	88033
113	# 142900	Синдром Холт—Орама								1	1	209266											1	264098
114	# 185300	Синдром Штурге—Вебера	1			1			1		3	69755			4						4	13708	7	37728
115	***	Синдром Элерса—Данлоса	21	25	10	13	13	22	20	8	13 2	1585			6	7	8		1		22	2492	154	1715
116	# 105830	Синдром Энжельмена				1					1	209266											1	264098
117	603396	Синдром низкорослости, брахидактилии, дисплазии ногтей и умственной отсталости (Тоноки синдром)						2			2	104633											2	132049
118	600384	Афалангия, частичная с синдактилией и полидактилией плюсневых костей, микроцефалией и гипоплазией ногтей								1	1	209266											1	264098
119	# 148210	Синдром тугоухости-ихтиоза-кератита		1							1	209266											1	264098
120	611929	Олигофрения, камптодактилия, Гуадалаяра синдром	2								2	104633				2					2	27416	4	66025
121	600593	Краниосиностоз, тип Аделаиды (олигофрения, тугоухость, нанизм, брахидактилия, птоз)						2			2	104633											2	132049
122	***	Синдром гипотрихоза и тугоухости						9			9	23252											9	29344
123	# 164200	Глазо-зубо-пальцевой синдром		1							1	209266											1	264098
124	# 103500	Синдром тугоухости, альбинизма													1						1	54832	1	264098
125	# 139210	Задержка роста и умственного развития (MUNRE синдром)					1				1	209266											1	264098
126	# 182900	Анемия Минковского—Шафара		2							2	104633											2	132049
127	# 193400	Болезнь Виллебранда		1							1	209266											1	264098
128	# 102200	Аденома гипофиза, семейная			1						1	209266											1	264098
129	***	Нейросенсорная тугоухость		3		6	3	6			18	11626		2		2					4	13708	22	12004
130	***	Нейросенсорная тугоухость, прогрессирующая	2	3						8	13	16097								2	2	27416	15	17607
131	166800	Отосклероз					1				1	209266			1	3					4	13708	5	52820
132	# 173100	Гипофизарный нанизм				1			2		3	69755				1					1	54832	4	66025
133	# 173900	Поликистоз почек	3				3				6	34878			2						2	27416	8	33012
134	# 153100	Наследственная лимфедема (Милроя) IA тип						1			1	209266											1	264098
135	126070	Гипомеланизм, альбинизм					8	4			12	17439											12	22008

Примечание для табл. 1, 2, 3: АТ — Атнинский район; АР — Арский район; К — Кукморский район; Д — Дебесский район; Б — Буинский район; МС — Муслюмовский район; МН — Мензелинский район; АТ — Атнинский район; *** — № по каталогу ОМIM точно не определен в связи с гетерогенностью заболевания; Рас. 1 на — Распространённость заболевания, 1 на ... человек; НМСН — наследственная моторно-сенсорная нейропатия; МД — мышечная дистрофия; ПМД — прогрессирующая мышечная дистрофия; ТРА — тапето-ретиальная абитрофия

Наиболее частыми (1:50 000 и чаще) для всей популяции зарегистрированы 38 АД нозологических форм (28,14% от общего числа АД заболеваний). Эти заболевания аккумулировали основную часть груза АД патологии. Доля пациентов с частыми заболеваниями составила 77,83%. Самым распространённым оказался синдром Элерса—Данлоса, встретившийся в рассматриваемой выборке с распространённостью 1 больной на 1715 чел. (у татар 1:1585, у больных других национальностей 1:2492). Встречаемость заболевания в регионе выше, чем во всех ранее изученных популяциях РФ. Вторым по частоте встречаемости АД заболеванием оказалась олигофрения (1:3260). Распространённость АД олигофрении у татар 1:4024, что чаще, чем средняя распро-

странённость по российским популяциям, и схожа с данными по Республикам Башкортостан (1:5600) и Удмуртия (1:5300) [8—11]. Среди чувашского населения Буинского и Дрожжановского районов заболевание распространено ещё чаще — 1:1891.

С высокой распространённостью (чаще, чем 1:10000 чел.) в обследованной популяции также выявлены: ладонно-подошвенный гиперкератоз — 1:5232 (среди татар 1:4553, у лиц других национальностей 1:3046); вульгарный ихтиоз — 1:7336 (1:8371 и 1:4985 соответственно); нейросенсорная тугоухость, включая прогрессирующие формы 1:7138 (1:6751 и 1:9139 соответственно); тапето-ретиальная абитрофия (ТРА), включая периферическую и смешанную формы — 1:9781 (1:8371 и 1:27416).

С распространённостью от 1:10000 до 1:20000 зарегистрированы следующие АД заболевания: наследственная моторно-сенсорная нейропатия (НМСН) — 1:15535 суммарно по всем формам (у татар 1:12310); нейрофиброматоз — 1:15535 (у татар 1:13951); гипохондроплазия — 1:13900 (среди татар 1:13951, среди пациентов других национальностей 1:13706); идиопатический сколиоз — 1:13205 (1:13951 и 1:10966 соответственно); врождённая катаракта — 1:13900 (1:13079 и 1:18277 соответственно); открытоугольная глаукома — 1:18864 (1:29895 и 1:7833 соответственно); синдром Марфана — 1:18864 (1:16097 и 1:54832 соответственно). Все эти заболевания и для большинства регионов России являются частыми, однако всё же стоит отметить различия в частотах встречаемости между популяциями [1, 8—11, 15, 16, 18—21]. Обнаружено, что среди чувашского населения имеют высокую частоту встречаемости оро-фациальный синдром — 1:18277 (распространённость во всей выборке 1:66025), семейный случай контрактуры Дюпюитрена — 1:13708 (для всей популяции 1:52820), синдром Штурге—Вебера — 1:13708 (для всей популяции 1:37728), отосклероз — 1:13708 (для всей популяции 1:52820) и псевдомонилетрикс — 1:2492 (для всей популяции 1:12000).

С частотой встречаемости 1:20001—1:50000 зарегистрированы: спастическая параплегия Штрюмпеля с ранним и поздним началом — 1:24009 (среди татар 1:23252, среди больных других национальностей 1:27416); туберозный склероз — 1:26410 (1:26158 и 1:27416 соответственно); блефарофимоз с птозом — 1:24009 (1:23252 и 1:27416 соответственно); врождённый птоз — 1:24009 (1:29895 и 1:13708 соответственно); эктодермальная гипогидротическая дисплазия — 1:33012 (1:34878 и 1:27416 соответственно); множественный липоматоз — 1:33012 (1:41853 и 1:18277 соответственно); преаксиальная полидактилия — 1:44016 (1:52317 и 1:27416 соответственно); болезнь Меньера — 1:26410 (1:23252 и 1:54832 соответственно); синдром Вильямса — 1:37728 (1:34878 и 1:54832 соответственно); поликистоз почек — 1:33012 (1:34878 и 1:27416 соответственно).

Десять частых в обследованном населении заболеваний выявлены только среди татар: хорея Гентингтона (распространённость 1:37728 во всем населении 8 районов, среди татар 1:29895); наследственный паркинсонизм 4 типа — 1:29344 (среди татар 1:23352); хореоретинальная абиотрофия — 1:37728 (среди татар 1:29895); семейная миопия высокой степени — 1:26410 (среди татар 1:20927); полидактилия постаксиальная — 1:29344 (среди татар 1:23252); экзостозная хондродисплазия — 1:26410 (среди татар 1:20927); спондило-эпифизарная дисплазия — 1:29344 (среди татар 1:23252); синдром Клиппеля—Треноне—Вебера — 1:44016 (среди татар 1:34878); синдром гипотрихоза и тугоухости — 1:29344 (среди татар 1:23252); гипомеланизм с альбинизмом — 1:22008 (среди татар 1:17439). Все эти заболевания ха-

рактерны и для большинства регионов России, однако не являются частыми для каждого региона [1, 8—11, 15, 16, 18—21].

В ранее обследованных популяциях европейской части России с распространённостью 1:50000 и чаще на всю рассматриваемую выборку выявлены следующие АД заболевания: НМСН (1:14149), нейрофиброматоз (1:17013), миотоническая дистрофия (1:49520), олигофрения (1:20695), ТРА (1:25000), врождённый птоз (1:26411), врождённая катаракта (1:17441), гипохондроплазия (1:18894); постаксиальная полидактилия (1:28887), синдактилия I типа (1:37998), несовершенный остеогенез (1:49520), идиопатический сколиоз (1:48652), множественный липоматоз (1:33819), ладонно-подошвенный гиперкератоз (1:13594), вульгарный ихтиоз (1:4806), синдром Марфана (1:33441), синдром Нунен (1:44018), синдром Элерса—Данлоса (1:9497), нейросенсорная тугоухость (1:24983). Однако для каждого региона частоты встречаемости отдельных заболеваний различаются, как и список частых заболеваний. Например, вариация значений распространённости синдрома Элерса—Данло между регионами от 1:5600 в Республике Башкортостан до 1:14435 в Кировской области, вульгарного ихтиоза от 1:1545 в Республике Марий Эл до 1:8534 в Краснодарском крае [1, 8—11, 15, 16, 18—21].

Количество наследственных заболеваний с АР типом наследования, выявленных в восьми районах РТ, составило 97 заболеваний (табл. 2). Большинство зарегистрированных АР нозологических форм описано и в других российских популяциях [1, 8—11, 15, 16, 18—21]. Частыми АР заболеваниями являются 12 нозологий (12,37% всех выявленных нозоформ — 67,67% всех больных): несиндромальная нейросенсорная тугоухость с распространённостью 1:2539 (среди татар 1:2616, среди больных других национальностей 1:2285); олигофрения — 1:1749 (1:1938 и 1:1275 соответственно); микроцефалия с олигофренией — 1:17607 (1:16097 и 1:27416 соответственно); гипопизарный нанизм — 1:26410 (1:26158 и 1:27416 соответственно); фенилкетонурия — 1:29344 (1:26158 и 1:54832 соответственно); врождённый гипотиреоз — 1:17607 (1:16097 и 1:27416 соответственно); альбинизм глазо-кожный — 1:15535 (1:19024 и 1:9139 соответственно); центральная дистрофия сетчатки Штаргардта — 1:44016 (1:52317 и 1:27416 соответственно); синдром Секеля — 1:44016 (1:52317 и 1:27416 соответственно); синдром амниотических перетяжек — 1:20315 (среди татар 1:16097); оро-фацио-дигитальный синдром, тип II — 1:37728 (среди татар 1:29895); фацио-торако-скелетный синдром — 1:37728 (среди татар 1:29895).

В ранее изученных регионах европейской части России с распространённостью 1:50000 и чаще обнаружены следующие заболевания: ПМД пояснично-конечностная (1:38516), олигофрения (1:8804), микроцефалия с олигофренией (1:22919), спинальная мышечная атрофия

Таблица 2

Нозологический спектр АР патологии в восьми районах Республики Татарстан

№	ОМИМ	Диагноз	Татары											Другие национальности											Всё население	
			АТ	АР	К	Д	Б	АК	МС	МН	Σ	Рас. 1 на	АТ	АР	К	Д	Б	АК	МС	МН	Σ	Рас. 1 на	Σ	Рас. 1 на		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25		
1	#254800	Миоклонус-эпилепсия	1								1	209266											1	264098		
2	#253400	Спинальная мышечная атрофия III								1	1	209266											1	264098		
3	#608654	Наследственная сенсорно-вегетативная полинейропатия	1								1	209266											1	264098		
4	#257320	Лиссэнцефалия	1	1							2	104633											2	132049		
5	#204500	Нейрональный цероидный липофусциноз 2 тип						2			2	104633											2	132049		
6	#260500	Папиломы сосудистого сплетения		1							1	209266											1	264098		
7	207950	Аномалия Арнольда—Киари		1							1	209266											1	264098		
8	#225753	Мосто-мозжечковая гипоплазия 4 типа							1		1	209266											1	264098		
9	#277900	Болезнь Вильсона—Коновалова																		1	1	54832	1	264098		
10	217990	Агенезия мозолистого тела		1							1	209266											1	264098		
11	#600794	Дистальная спинальная амиотрофия с преимущественным поражением рук			1						1	209266											1	264098		
12	#256030	Немалиновая миопатия								1	1	209266											1	264098		
13	#613722	Эпилепсия генерализованная																		2	2	27416	2	132049		
14	#266500	Болезнь Рефсума			2						2	104633											2	132049		
15	#224050	Врожденная гипоплазия мозжечка, олигофрения			2					2	4	52317											4	66025		
16	#611105	Лейкоэнцефалопатия с поражением ствола и высоким уровнем лактата			2						2	104633											2	132049		
17	#604004	Лейкоэнцефалопатия с субкортикальными кистами						1			1	209266											1	264098		
18	#606369	Эпилептическая энцефалопатия, Леннокса—Гасто тип							1		1	209266											1	264098		
19	#253601	ПМД поясно-конечностная IIB тип			1						1	209266											1	264098		
20	#253600	ПМД поясно-конечностная, 2A тип														3					3	18277	3	88033		
21	#254090	Врожденная мышечная дистрофия Ульриха			1						1	209266											1	264098		
22	***	Миопатия врожденная						1			1	209266											1	264098		
23	#251200	Микроцефалия, олигофрения	1		3		5	2	2		13	16097				1				1	2	27416	15	17607		
24	251280	Микроцефалия, олигофрения, спастический тетрапарез			1	1		1		2	5	41853											5	52820		
25	***	Олигофрения	9	12	8	25	18	20	9	7	108	1938			3	15	19		2	4	43	1275	151	1749		
26	267760	Пигментно-беспигментная ТРА													2	2					4	13708	4	66025		
27	#217800	Макулодистрофия роговицы, миопия			2						2	104633											2	132049		
28	***	ТРА, периферическая форма			3					2	5	41853											5	52820		
29	***	ТРА, смешанная форма		2				3			5	41853											5	52820		
30	#611040	Задний микрофтальм с периферической ТРА						1			1	209266											1	264098		
31	258500	Атрофия зрительных нервов		1				3			4	52317				1					1	54832	5	52820		
32	#231300	Врожденная глаукома	1			1			1		3	69755					1				1	54832	4	66025		
33	***	Врожденная катаракта	1	1			1	2			5	41853											5	52820		
34	251505	Микрофтальм, микрокорнея, колобома	1								1	209266											1	264098		
35	#248200	Центральная дистрофия сетчатки Штаргардта					1		3		4	52317								2	2	27416	6	44016		
36	#604537	Амавроз Лебера, тип 5					1				1	209266											1	264098		
37	#204870	Дистрофия роговицы амилоидовидная						2			2	104633											2	132049		
38	258400	Офтальмоплегия с птозом		1							1	209266								2		2	27416	3	88033	
39	#242100	Ихтиозиформная эритродермия	1								1	209266											1	264098		
40	242530	Синдром ихтиоза с олигофренией						1			1	209266											1	264098		
41	#203100	Альбинизм глазо-кожный, т.1	1	2	4	2	1		1		11	19024			4		1			1	6	9139	17	15535		
42	#604379	Гипотрихоз врожденный																	3		3	18277	3	88033		
43	#226600	Буллезный эпидермолиз, тип Галлопе—Симпсона								1	1	209266											1	264098		
44	259680	Хронический рецидивирующий множественный остеомиелит			3						3	69755											3	88033		
45	250230	Метафизарная хондродисплазия (Каитила)		1							1	209266											1	264098		
46	#259420	Несовершенный остеогенез	2	1			1				4	52317											4	66025		
47	250410	Метафизарная дисплазия с пигментным ретинитом			1						1	209266											1	264098		
48	271600	Спондило-эпифизарная дисплазия, тип Тарда			2						2	104633											2	132049		
49	251190	Синдром микроцефалии, олигофрении, примордиального нанизма, тип Тариелло		1							1	209266				1					1	54832	2	132049		

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 2 (окончание)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	
50	252100	Оро-фацио-дигитальный синдром, тип II (Синдром Мора)						5	2		7	29895											7	37728	
51	211910	Синдром фацио-торако-скелетный (каптодактилия, Гуадальера, тип 1) синдром					7				7	29895											7	37728	
52	257800.	Окуло-церебральный синдром с гипопигментацией															1				1	54832	1	264098	
53	246570	Врожденная аплазия малоберцовой и большеберцовой костей и олигодактилии							1		1	209266											1	264098	
54	235000	Синдром гемигиперплазии							1		1	209266											1	264098	
55	#257920	Окуло-палато-скелетный синдром															1				1	54832	1	264098	
56	220500	Синдром ониходистрофии и тугоухости					1				1	209266											1	264098	
57	#214150	Синдром церебро-окуло-фацио-скелетный (COFS)					1				1	209266											1	264098	
58	227250	Синдром олигофрении, кифосколиоза и лицевых аномалий					1				1	209266											1	264098	
59	#257850	Окуло-денто-дигитальный синдром														1					1	54832	1	264098	
60	213950	Церебро-фацио-торакальная дисплазия					1				1	209266											1	264098	
61	#219200	Синдром "вялой кожи" (синдром затылочного рога)															1				1	54832	1	264098	
62	258850	Оро-фацио-дигитальный синдром, тип III (синдром Шугармен)													2						2	27416	2	132049	
63	601420	Синдром микроцефалии с расщелиной губы/неба, дисгенезией мозолистого тела	1								1	209266											1	264098	
64	258040	Омфалоцеле-экстрофия-заращение ануса, дефекты позвоночника			1						1	209266											1	264098	
65	217100	Синдром амниотических перетяжек	2	3	1	1	2	3	1		13	16097											13	20315	
66	#209900	Синдром Барде—Бидля		1						1	2	104633											2	132049	
67	#143500	Синдром Жильбера					2				2	104633				1				1	2	27416	4	66025	
68	#244400	Синдром Картагенера														1					1	54832	1	264098	
69	#216400	Синдром Коккейна	1								1	209266											1	264098	
70	#216550	Синдром Козна	2								2	104633											2	132049	
71	248770	Синдром Мардена—Уолкера	1								1	209266											1	264098	
72	#233400	Синдром нейросенсорной тугоухости и гипогонадизма (Перраульт синдром)				1					1	209266											1	264098	
73	#256500	Синдром Нетертона		1	1						2	104633											2	132049	
74	#210600	Синдром Секкеля		1	1			2			4	52317								2	2	27416	6	44016	
75	211960.	Синдром Тель—Хашомер							1		1	209266											1	264098	
76	#251290	Синдром псевдо-TORCH (гидроцефалия с микроцефалией, судорогами, спастическим тетрапарезом, катарактой и АЗН)					1				1	209266											1	264098	
77	261800	Синдром Пьера—Робена								1	1	209266											1	264098	
78	***	Синдром Ушера		1			2		1		4	52317			1						1	54832	5	52820	
79	241000	Синдром олигофрении, микроцефалии, гипогениализма								1	1	209266											1	264098	
80	#251255	Синдром микроцефалии с умственной отсталостью и аномалией пальцев (Джавад синдром)								1	1	209266											1	264098	
81	251800.	Синдром микротии с атрезией наружных слуховых проходов и кондуктивной глухотой								1	1	2	104633										2	132049	
82	245570	Синдром Ландау—Клеффнера			1						1	209266											1	264098	
83	228200	FFU синдром (Femur—Fibula Ulna syndrome)		2							2	104633											2	132049	
84	221200	Синдром тугоухости, миопии, олигофрении		1		1					2	104633											2	132049	
85	608763	Синдром Элерса—Данло с тугоухостью и олигофренией (Beasley—Cohen тип)															1				1	54832	1	264098	
86	#262400	Гипофизарный нанизм	1			1	2	3	1		8	26158					1	1			2	27416	10	26410	
87	#202010	Адреногенитальный синдром	1				1		1		3	69755											3	88033	
88	#231670	Глутаровая ацидурия						1			1	209266											1	264098	
89	#261600	Фенилкетонурия			3	3			2		8	26158									1	1	54832	9	29344
90	#219700	Муковисцидоз					2			1	3	69755				1					1	54832	4	66025	
91	#236200	Гомоцистинурия			2						2	104633											2	132049	
92	#243150	Множественная интерстициальная атрезия		1							1	209266											1	264098	
93	#274900	Врожденный гипотиреоз		2	1	2	1	3	2	2	13	16097					1				2	27416	15	17607	
94	#262600	Пангипопитуитаризм	1								1	209266					1				1	54832	2	132049	
95	#278000	Ксантоматоз (Болезнь Вольмана)							1		1	209266											1	264098	
96	***	Нейросенсорная тугоухость, прогрессирующая	1		1					1	3	69755									1	1	54832	4	66025
97	***	Нейросенсорная тугоухость	5	8	20	12	11	13	9	2	80	2616					3	11	1		9	24	2285	104	2539

(1:49520), тапето-ретиальная абиотрофия (1:21332), врождённая катаракта (1:28297), ихтиозиформная эритродермия (1:42017), фенилкетонурия (1:48652), альбинизм глазо-кожный (1:46212), гипофизарный нанизм (1:46212), врождённый гипотиреоз (1:42664), нейросенсорная тугоухость (1:6081). Так же как и в случае с АД заболеваниями, каждый регион характеризуется своим списком частых АР болезней с высокой вариацией в значениях распространённости [1, 8—11, 15, 16, 18—21].

Разнообразие частой Х-сц. патологии (табл. 3) составили 9 нозологий (37.50% всех форм). Число больных с частыми заболеваниями составило 81.82% от общего числа зарегистрированных больных с данным типом МНБ. Среди Х-сц. заболеваний наиболее распространёнными являются олигофрения — 1 больной на 1971 обследованных (среди татар 1:2754, среди других этносов популяции 1:945, средняя по России 1:10284); врождённый нистагм — 1:13205 (1:14948, 9139 и 1:29540 соответственно); синдром микроцефалии с олигофренией и нанизмом — 1:26410 (1:104643, 1:6854 и 1:347100 соответственно); гипофосфатемия — 1:44016 (1:104643, 1:3708 и 1:154260 соответственно).

Также при обследовании населения выявлены несколько митохондриальных заболеваний: синдром Кернса—Сейра (#530000) — 1 больной, синдром MELAS (#540000) — 4 больных, болезнь Ли (#256000) — 4 больных, синдром MERRF (#545000) — 1 больной.

Сравнение нозологического спектра АД, АР и Х сц. заболеваний со списком МНБ в европейских популяциях [25, 26] по Регистру наследственной патологии Британской Колумбии [23, 24], и по данным «Orphanet» [27] определило и характерные для всех регионов МНБ и специфические только для данной популяции.

ДНК-диагностика моногенных наследственных болезней

С целью уточнения диагноза подтверждающая ДНК-диагностика мажорных мутаций у пациентов проведена 211 больным со следующими диагнозами по системам.

- неврологические заболевания: атаксия Фридрейха (1 больной), прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна/Беккера (3 семьи, 3 больных), врождённая парамииотония Эйленбурга (1 больной), наследственная моторно-сенсорная нейропатия (13 семей, 17 больных), хорея Гентингтона (3 пациента, 3 семьи), спинальная мышечная атрофия (1 пациент), миотоническая дистрофия (1 пациент), прогрессирующая мышечная дистрофия (3 пациента, 3 семьи), врождённая прогрессирующая миопатия — ламинопатия (1 больной), нейрофиброматоз 2 типа (1 пациент);

- офтальмологические заболевания: ТРА тип Франческетти (1 пациент), центральная дегенерация сетчатки Штаргардта (2 пациента из 2 семей), колобоматозный микрофтальм (1 пациент), хореоретиальная атрофия (1 пациент), сумеречная слепота (1 пациент);

- дерматологические болезни: синдром Криста—Сименса (1 больной), эктодермальная дисплазия типа II (гидротическая), или синдром Клаустона (1 больной), синдром Нетертона (1 больной), врождённый гипотрихоз (в 3 семьях 5 больным);

- наследственные синдромы: Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром (1 больной), синдром Вильямса (1 больной), синдром Ваардербурга (1 семья, 2 больных), синдром Мартина—Белл (29 пациентов, 26 семей), синдром Жильбера (5 больным из 5 семей);

- наследственные болезни обмена веществ: синдром Кернса—Сейра (1 больной), синдром MELAS (1 больной), болезнь Ли (1 больной), лейкоэнцефалопатия с поражением ствола и накоплением лактата (1 больной), миоклонус-эпилепсия Унферрихта—Лундборга (1 больной), гомоцистинурия (1 больной). Для уточнения диагноза трём пациентам выполнена тандемная масс-спектрометрия аминокислот и ацилкарнитинов крови;

- прочая патология: изолированная нейросенсорная тугоухость (104 больных), фенилкетонурия (8 больных из 7 семей), адреногенитальный синдром (1 больной), муковисцидоз (3 больных из 2 семей), ахондроплазия (5 больных, 5 семей), остеопетроз (1 больной).

В результате проведённых диагностических лабораторных исследований у 104 пациентов (49,29%) диагноз подтверждён молекулярно-генетически.

Анализ территориального распределения МНБ по районам Республики

Для оценки территориального распространения МНБ по обследованным районам проведен анализ равномерности распределения отдельных нозологических форм по районам РТ. Внутрирайонное накопление МНБ показано для 44 заболеваний (35 с АД наследованием, 3 с АР и 6 с Х-сц.). В табл. 4 приводятся МНБ, обнаружившие накопление по районам Республики. Различий в числе заболеваний, показавших накопление, между этнографическими группами не выявлено.

Как следует из табл. 4, в основном накопление зарегистрировано среди татар и чувашей.

Заболевания, обнаружившие накопления среди казанских татар подробно обсуждены в более ранней нашей публикации, в которой представлены некоторые большие родословные с экзостозной хондродисплазией, хореей Гентингтона, болезнью Штрюмпеля и несиндромальной нейросенсорной тугоухостью [12]. Нужно отметить, что большинство заболеваний, показавших накопление по районам, представлено большими родословными, и пациенты являются родственниками.

На рис. 1 и 2 показаны родословные с блефарофимозом с птозом, спондило-эпифизарной дисплазией из Буинского района. Все пациенты, татары по происхождению, являются коренными жителями района. В родословной (рис. 3) с синдромом гипотрихоза с тугоухостью из Актанышского района часть пациентов переехала на постоянное место жительства в Удмуртскую Республи-

Нозологический спектр Х-сц. патологии в восьми районах Республики Татарстан

№	ОМИМ	Диагноз	Татары										Другие национальности										Всё население	
			АТ	АР	К	Д	Б	АК	МС	МН	Σ	Рас. 1 на	АТ	АР	К	Д	Б	АК	МС	МН	Σ	Рас. 1 на	Σ	Рас. 1 на
1	***	Олигофрения	2	6	4	3	5	11	6	1	38	2754			7	9	5		2	6	29	945	67	1971
2	300557	Болезнь Паркинсона 12 типа							2		2	52317											2	66025
3	#307000	Гидроцефалия, олигофрения						1			1	104633											1	132049
4	302802	НМСН, 3 тип				2					2	52317											2	66025
5	#310200	Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна					1	1			2	52317											2	66025
6	#300376	Миопатия, тип Беккера			1						1	104633		1							1	27416	2	66025
7	#308100	Ихтиоз	1		1		2	2			6	17439											6	22008
8	#300071	Сумеречная слепота тип IIA							2		2	52317											2	66025
9	#309300	Мегалокорнея	1	2							3	34878											3	44016
10	#312600	Пигментная дегенерация сетчатки							1		1	104633											1	132049
11	#310700	Врожденный нистагм			4			1		2	7	14948			1	1				1	3	9139	10	13205
12	#304110	Краниофронтоназальная дисплазия							1		1	104633											1	132049
13	#301200	Несовершенный амелогенез	3								3	34878											3	44016
14	#305400	Синдром Аарскога	4	3							7	14948											7	18864
15	#305100	Синдром Криста—Сименса			1						1	104633											1	132049
16	#305450	Синдром Оритса—Каведжи					1				1	104633											1	132049
17	#312750	Синдром Ретта														1	1				2	13708	2	66025
18	#309500	Синдром микроцефалии с олигофренией и нанизмом (синдром Renpenning)	1								1	104633			4						4	6854	5	26410
19	300650	Синдром альбинизма-тугоухости							2		2	52317											2	66025
20	#308240	Лимфопролиферативный синдром			2						2	52317											2	66025
21	#307800	Гипофосфатемия		1							1	104633								2	2	13708	3	44016
22	#309900	Мукополисахаридоз, тип II			1						1	104633											1	132049
23	#306700	Гемофилия А	1		1	2					4	26158											4	33012
24	#306900	Гемофилия В								2	2	52317											2	66025

ку. Практически все заболевания, обнаруживающие накопление, имеют приспособленность, стремящуюся к 1, что допускает вероятность увеличения частоты встречаемости заболеваний в следующих поколениях, а возможно и в соседних популяциях при миграции пациентов.

Выявлено накопление МНБ среди чувашского населения в Дрожжановском и Буинском районах. В Дрожжановском районе выявлено накопление и АД и АР форм олигофрении и АД псевдомонилетрикса, в Буинском — олигофрении с АД наследованием.

Распространённость АД форм олигофрении в районах составила 1:1720 и 1:1289 соответственно, при том, что только среди чувашского населения вышеперечисленных районов частота встречаемости определена как 1:990 и 1:500 соответственно. Распространённость псевдомонилетрикса среди чувашей района — 1:450. Практически все выявленные больные из родственных ядерных семей. Выявлены большие родословные с олигофренией (рис. 4 и 5) и псевдомонилетриксом (рис. 6) в чувашских селах, представляющих современные изоляты с высоким уровнем инбридинга. Локальный инбридинг в сельских поселениях (с.п.) Дрожжановского района, в которых обнаружены семьи, Чувашско-Новоильмовском составил 0,0101, в Чувашско-Дрожжановском —

0,009, в Мокросавалеевском с.п.Буинского района — 0,0117 [5—7]. При этом средневзвешенные значения локального инбридинга для Дрожжановского и Буинского районов составили 0,00616 и 0,458 соответственно, а в рамках региона показатели уменьшаются ещё на порядок. Выявленные тенденции показывают, что основные микроэволюционные процессы происходят именно в популяциях низшего иерархического уровня — сельском поселении. При анализе фамильного ландшафта Дрожжановского и Буинского районов прослеживаются два кластера. Один кластер соответствует татарскому населению, второй — чувашскому. Полученные данные свидетельствуют о наличии этнической подразделённости сельского населения РТ [5—7].

Накопление отдельных МНБ у татар по сравнению с другими популяциями/этнотами России

Для выявления статистически значимого накопления (F-распределение; уровень значимости 0,01) отдельных МНБ проведено сравнение распространённости конкретных заболеваний суммарно у татарского населения и в ранее изученных этносах и популяциях европейской части РФ. Среди АД патологии у татар локально высокие значения распространённости обнаруживают 21 заболевание: олигофрения — 1 : 4024 (средняя по ра-

Таблица 4

МНБ, обнаруживающие накопление ($p < 0,01$) в восьми обследованных районах Татарстана

Популяция	Диагноз	т/н	Расп. в районе	Национальность	Расп. в 8 районах
Казанские татары					
Атнинский	Синдром Элерса—Данло	АД	1:657	Т	1:1715
	Экзостозная хондродисплазия	АД	1:1725	Т	1:25410
	Синдактилия, тип 1	АД	1:4600	Т	1:15535
	Ладонно-подошвенный гиперкератоз	АД	1:1380	Т	1:4553
	Нейрофиброматоз, тип 1	АД	1:3450	Т	1:15535
	Хорея Гентингтона	АД	1:4600	Т	1:66025
	Синдром Аарскога	Х-сц.	1:1725	Т	1:18864
	Несовершенный амелогенез	Х-сц.	1:2300	Т	1:44016
Арский	Наследственный паркинсонизм, тип 4	АД	1:5734	Т	1:29344
Кукморский	Синдром Ван-дер-Вуда	АД	1:9483	Т	1:52820
	Болезнь Штрюмпеля с поздним началом	АД	1:5927	Т	1:29344
	Ихтиоз	АД	1:3646	Т, Ч	1:7336
	Синдром микроцефалии с олигофренией и нанизмом	Х-сц.	1:5927	Т	1:26410
Мишари					
Дрожжановский	Олигофрения	АД	1:1720	Т, Ч	1: 3260
	Олигофрения	АР	1:646	Т, Ч	1: 1749
	Открытоугольная глаукома	АД	1:5168	Ч	1:18864
	Колобома радужки, микрофтальм, микрокорнея	АД	1:8614	Т	1:52820
	Псевдомонилетрикс	АД	1:1170	Ч	1:12004
	Оро-фациальный синдром	АД	1: 8614	Ч	1:66025
	Отосклероз	АД	1: 8614	Ч	1: 52820
Буинский	ПМД поясно-конечностная, IV тип	АД	1:9028	Т	1:52820
	Олигофрения	АД	1:1289	Т, Ч	1:3560
	Миопия высокой степени	АД	1:4514	Т	1:26410
	Тапето-ретиальная абитрофия	АД	1:2508	Т	1:9781
	Блефарофимоз с птозом	АД	1:5016	Т	1:29144
	Хореоретиальная абитрофия	АД	1:7524	Т	1:37728
	Спондило-эпифизарная дисплазия	АД	1:6449	Т	1:24009
	Гипомеланизм, альбинизм	АД	1:5643	Т	1:22008
	Фацио-торако-скелетный синдром	АД	1:6949	Т	1:37728
Тептяри					
Актанышский	Атрофия зрительных нервов с катарактой	АД	1:10597	Т	1:88033
	Идиопатический сколиоз	АД	1:3973	Т	1:13205
	Синдром гипотрихоза и тугоухости	АД	1:6358	Т	1:37728
	Оро-фацио-дигитальный синдром, тип II	АД	1:4674	Т	1:19239
Муслюмовский	Гипохондроплазия	АД	1:3273	Т	1:13900
	Синдром Грейга	АД	1:6546	Т	1:88033
	Синдром Элерса—Данло	АД	1:935	Т	1:1715
	Гипотрихоз врожденный	АР	1:6546	Ч	1:88033
	Центральная дистрофия сетчатки Штаргардта	АР	1:6546	Т	1:44014
	Сумеречная слепота тип IIA	Х-сц.	1:4910	Т	1:66025
	Болезнь Паркинсона 12 типа	Х-сц.	1:4910	Т	1:66025
	Синдром альбинизма-тугоухости	Х-сц.	1:4910	Т	1:66025
Мензелинский	Врожденная катаракта	АД	1:4846	Т	1:13900
	Полидактилия, постаксиальная	АД	1:3634	Т	1:29344
	Нейросенсорная тугоухость, прогрессирующая	АД	1:2908	Т	1:17607
	Синдром Марфана	АД	1:5815	Т	1:18864
Примечание. т/н — тип наследования; Расп. — распространенность; Т. — татары; Ч. — чуваш					

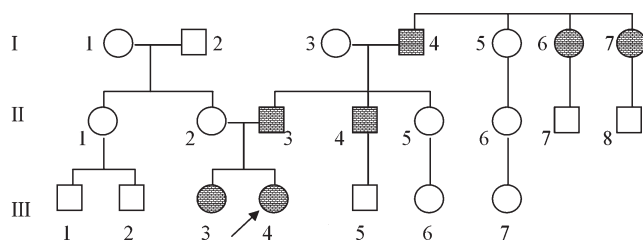


Рис. 1. Родословная с блефарофимозом и птозом (Буинский район).

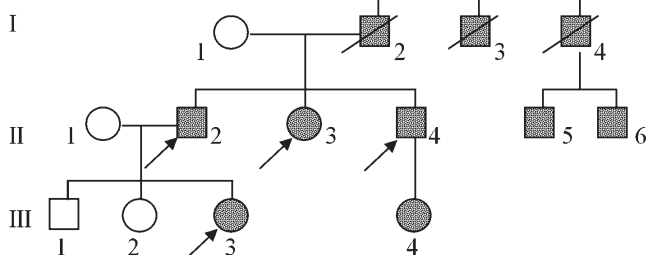


Рис. 2. Родословная со спондило-эпифизарной дисплазией (Буинский район)

нее изученным регионам РФ 1 : 20695), тапето-рети-
нальная абитрофия — 1 : 8371 (средняя по РФ 1 : 24983),
идиопатический сколиоз — 1 : 13951 (средняя по РФ
1 : 48652), ладно-подошвенная кератодермия — 1 : 5232
(средняя по РФ 1 : 13594), синдром Элерса—Данло —
1 : 1585 (средняя по РФ 1 : 9497), болезнь Штрюмпеля —
1 : 16097 (средняя по РФ 1 : 74950), блефарофимоз с пто-
зом — 1 : 23252 (средняя по РФ 1 : 89456), экзостозная
хондродисплазия — 1 : 20927 (средняя по РФ 1 : 60286),
альбинизм — 1 : 17439 (средняя по РФ 1 : 74950), тубе-
розный склероз — 1 : 26158 (средняя по РФ 1 : 106659),
эктодермальная дисплазия — 1 : 34878 (средняя по РФ
1 : 106659), синдром Вильямса—Вебера — 1 : 34878
(средняя по РФ 1 : 154063), болезнь Меньера — 1 : 23252
(средняя по РФ 1 : 46218), открытоугольная глаукома —
1 : 29895 (средняя по РФ 1 : 213319), синдром
Ван-Дер-Вуда — 1 : 41853 (средняя по РФ 1 : 213319),
синдром Клиппеля—Треноне—Вебера — 1 : 34878 (сред-
няя по РФ 1 : 231095), хореореtinальная абитрофия —
1 : 29895 (средняя по РФ 1 : 308127), спондило-эпифи-
зарная дисплазия — 1 : 34878 (средняя по РФ 1 : 396163),
наследственный паркинсонизм, тип 4 — 1 : 23252 (ранее
не зарегистрирована), миопия высокой степени —
1 : 20927 (ранее не зарегистрирована), синдром гипотри-
хоза и тугоухости — 1 : 23252 (ранее не зарегистрирова-
на) [1, 8—11, 15, 16, 18—21].

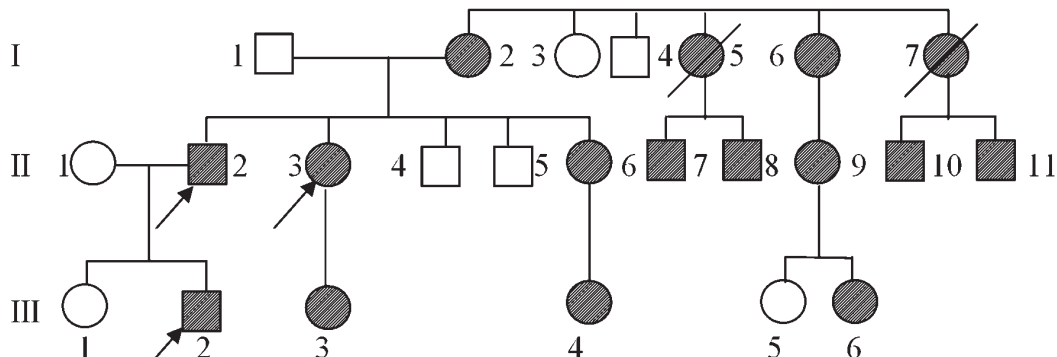


Рис. 3. Родословная с АД гипотрихозом и тугоухостью (Актанышский район).

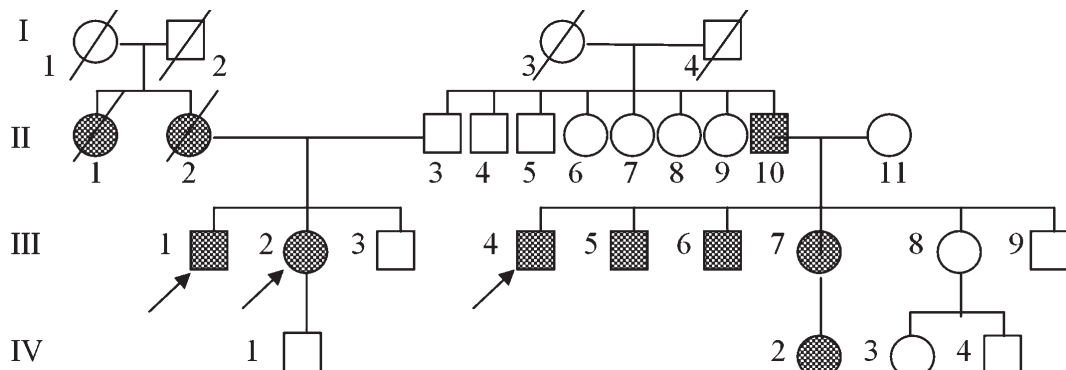


Рис. 4. Родословная семьи с олигофренией (Дрожжановский район, Новоильмовское с.п.).

Среди АР заболеваний накопление выявлено для следующих семи нозоформ: олигофрения — 1:1938 (средняя по РФ 1:8804), альбинизм глазо-кожный — 1:19024 (средняя по РФ 1:46218), синдром амниотического перетяжка — 1:16097 (средняя по РФ 1:84035), атрофия зрительных нервов — 1:52316 (средняя по РФ 1:231095), синдром Секеля — 1:52316 (средняя по РФ 1:277314), оро-фацио-дигитальный синдром (синдром Мора) — 1:29895 (ранее не зарегистрирована), синдром Гуадальяра — 1:29895 (средняя по РФ 1:346643).

Накопление трёх нозоформ выявлено и при анализе Х-сц. патологии у татарского населения: олигофрения — 1:2753 (средняя по ранее изученным регионам РФ 1:10271), синдром Аарскога — 1:14947 (средняя по РФ 1:60285), несовершенный амелогенез — 1:34877 (ранее не зарегистрирована) [1, 8—11, 15, 16, 18—21].

Большинство заболеваний встречалось в ранее обследованных популяциях РФ с более низкими значениями распространённости, только 3 АД нозоформы (наследственный паркинсонизм 4 типа, семейная миопия высокой степени, синдром гипотрихоза с тугоухостью), одно АР заболевание (оро-фацио-дигитальный синдром) и одна патология с Х-сц. типом наследования (несовершенный амелогенез) в других популяциях РФ ранее не регистрировались.

Анализ генетических взаимоотношений по распространённости аутосомных МНБ между основными субэтническими группами татар

На основании анализа разнообразия аутосомных МНБ с использованием кластерного анализа изучены генетические взаимоотношения между рассматриваемыми районами и субэтническими группами. Как уже ранее говорилось, обследованная нами выборка характеризует три субэтнические группы волго-уральских татар: казанские татары (Арский, Атнинский и Кукморский районы), мишари (Буинский и Дрожжановский), тептяри (Актанышский, Муслумовский и Мензелинский).

По данным о распространённости (10^{-4}) у татар АД и АР болезней при помощи кластерного анализа построены дендрограммы для каждого типа МНБ (рис. 7а для АД болезней, рис. 7б для АР).

Как следует из дендрограмм (рис. 7), на более раннем уровне в единый кластер объединяются татары, относящиеся к двум субэтническим группам — казанские татары и тептяри. Районы, заселённые мишарями, только на последнем уровне присоединяются к остальным территориям. Корреляция между дистанционными матрицами, рассчитанными для АД и АР патологии, положительна и составляет $r = 0,58 \pm 0,29$.

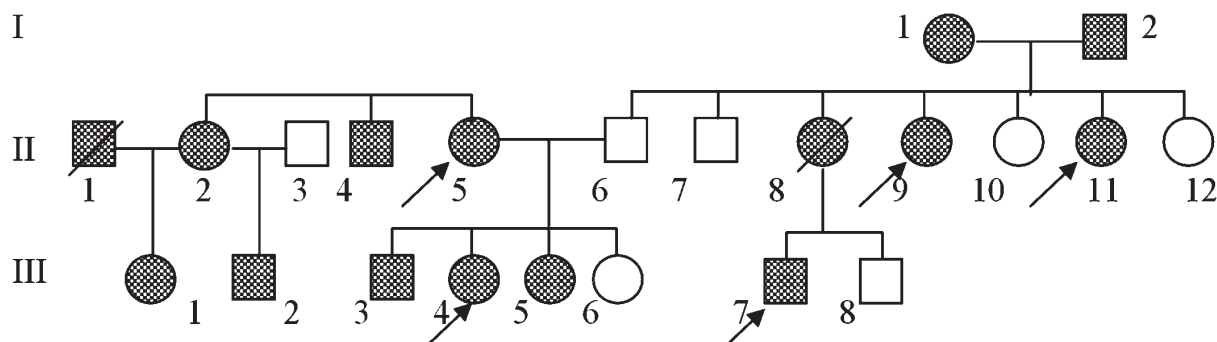


Рис. 5. Родословная с олигофренией (Буинский район, Мокросавалеевское с.п.).

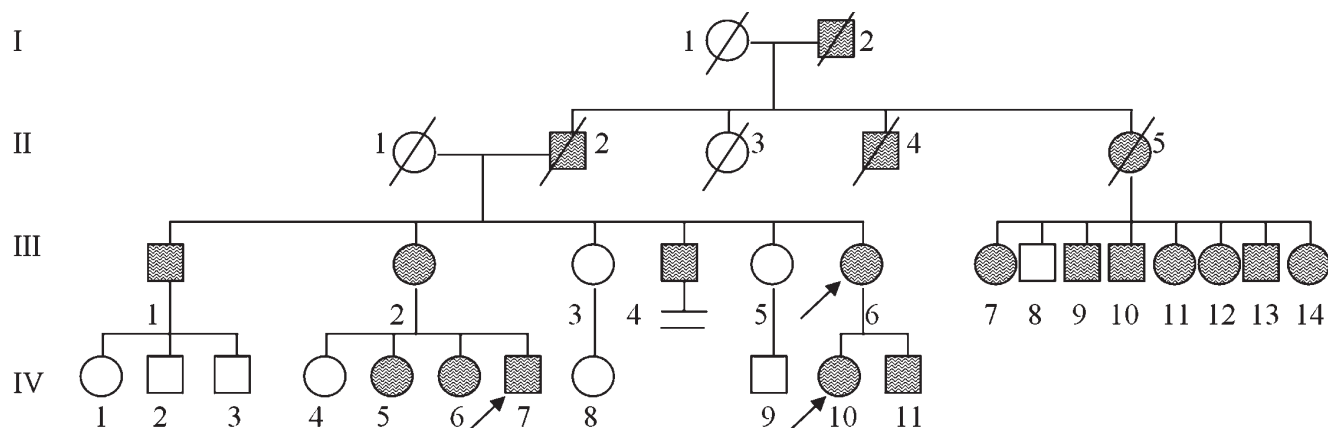


Рис. 6. Родословная с псевдомонилетриксом (Дрожжановский район, Чувашско-Дрожжановское с.п.).

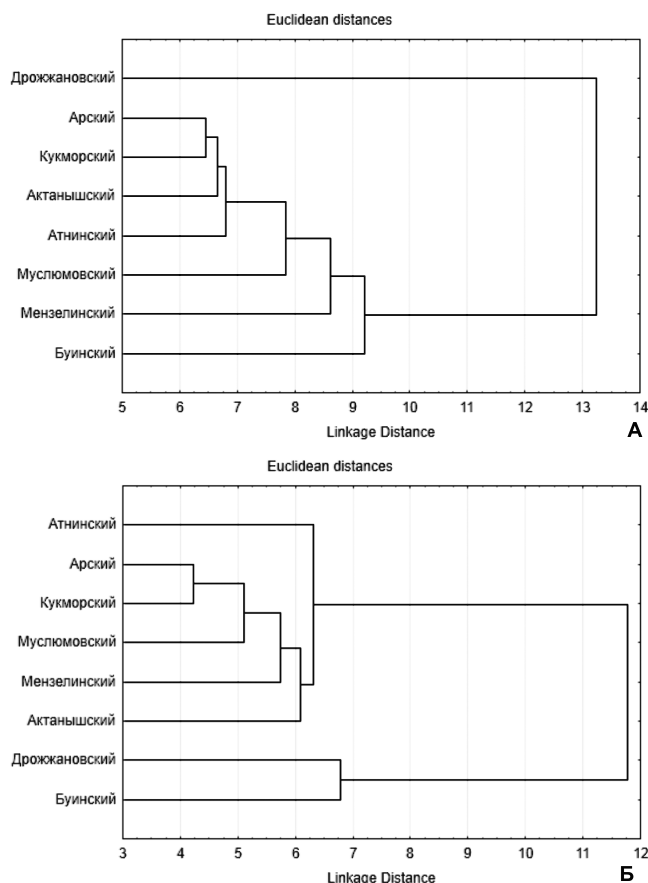


Рис. 7. Кластерный анализ, проведённый по распространённости АД (а) и АР (б) патологии в восьми районах Республики Татарстан.

Данные, полученные при кластерном анализе, согласуются как с географическими расстояниями, так и с результатами, полученными через различные генетические системы [2, 4–7, 22]. Дендрограммы иллюстрируют своеобразную специфичность генофонда разных этнографических групп.

Список литературы

1. Амелина С.С., Шокарев Р.А., Кривенцова Н.В., Хлебникова О.В., Ельчинова Г.И., Зинченко Р.А. Генетико-эпидемиологическое изучение Ростовской области // Медицинская генетика. — 2005. — Т. 4, №8. — С. 371–377.
2. Васильева Т.А., Петрова Н.В., Тимковская Е.Е., Ельчинова Г.И., Зинченко Р.А., Гинтер Е.К. Медико-генетическое изучение населения Татарстана. Сообщение 5. Популяционно-генетическое изучение этногеографических групп татар (анализ девяти полиморфных ДНК-локусов ядерного генома) // Медицинская генетика. — 2013. — Т. 12, №5. — С. 3–20.

3. Гинтер Е.К., Ельчинова Г.И., Петрин А.Н., Бессонова Л.А., Галкина В.А., Кадышев В.В., Гаврилина С.Г., Вафина З.И., Зинченко Р.А. Генетико-эпидемиологическое изучение моногенных наследственных болезней в Республике Татарстан: роль факторов популяционной динамики в дифференциации груза наследственной патологии в пяти районах // Генетика. — 2012. — Т. 48, №9. — С. 1105–1112.

4. Гинтер Е.К., Галкина В.А., Дадали Е.Л., Хлебникова О.В., Кадышев В.В., Гаврилина С.Г., Петрин А.Н., Михайлова Л.К., Ельчинова Г.И., Петрова Н.В., Васильева Т.А., Бессонова Л.А., Зинченко Р.А. Медико-генетическое изучение населения Республики Татарстан. VI. Отягощенность моногенной наследственной патологией в восьми районах // Медицинская генетика. — 2014. — Т. 13.

5. Ельчинова Г.И., Васильева Т.А., Эльканова Л.А., Ревазова Ю.А., Петрова Н.В., Тимковская Е.Е., Зинченко Р.А. Обсуждение результатов популяционно-генетического изучения населения Республики Татарстан // Генетика. — 2014. — Т. 50, №5. — С. 619–624.

6. Ельчинова Г.И., Игумнов П.С., Зинченко Р.А., Гинтер Е.К. Медико-генетическое изучение населения Татарстана. Сообщение 3. Популяционно-генетическая характеристика // Медицинская генетика. — 2012. — Т. 11, №9. — С. 41–48.

7. Ельчинова Г.И., Васильева Т.А., Эльканова Л.А., Зинченко Р.А. Мишари: популяционно-генетическая характеристика // Электронное периодическое издание «Живые и биосферные системы». — 2013. — №3. (<http://www.jbks.ru/assets/files/content/2013/issue3/article19.pdf>)

8. Зинченко Р.А., Ельчинова Г.И., Гинтер Е.К. Факторы, определяющие распространение наследственных болезней в российских популяциях // Медицинская генетика. — 2009. — Т. 8, №12. — С. 7–23.

9. Зинченко Р.А., Ельчинова Г.И., Нурбаев С.Д., Гинтер Е.К. Разнообразие аутосомно-доминантных заболеваний в российских популяциях // Генетика. — 2001. — Т. 37, №3. — С. 373–385.

10. Зинченко Р.А., Ельчинова Г.И., Гаврилина С.Г., Гинтер Е.К. Анализ разнообразия аутосомно-рецессивных заболеваний в российских популяциях // Генетика. — 2001. — Т. 37, №11. — С. 1536–1546.

11. Зинченко Р.А., Ельчинова Г.И., Поляков А.В., Гинтер Е.К. Особенности распространения наследственных болезней в различных популяциях России // Генетика. — 2007. — Т. 43, №9. — С. 1246–1254.

12. Зинченко Р.А., Галкина В.А., Бессонова Л.А., Дадали Е.Л., Хлебникова О.В., Михайлова Л.К., Кадышев В.В., Петрин А.Н., Шаронова Е.И., Вафина З.И., Эльканова Л.А., Гаврилина С.Г., Болотов В.А., Поляков А.В., Стрельников В.В., Залетаев Д.В., Захарова Е.Ю., Гинтер Е.К. Медико-генетическое изучение населения Республики Татарстан. II. Разнообразие моногенной наследственной патологии в трех районах проживания казанских татар // Медицинская генетика. — 2012. — Т. 11, №9. — С. 31–40.

13. Животовский Л.А. Популяционная биометрия. — М.: Наука, 1991. — 271 с.

14. Исхаков Д.М. Татары. Краткая этническая история. — Казань: Магариф, 2002. — 79 с.

15. Кириллов А.Г., Зинченко С.П., Аbruкова А.В., Зинченко Р.А., Ельчинова Г.И., Поляков А.В., Гинтер Е.К. Наследственные болезни среди чувашей Республики Чувашия // Медицинская генетика. — 2007. — Т. 6, №1(55). — С. 19–27.

16. Медико-генетическое описание населения Адыгеи / Под ред. Е.К. Гинтера. — Майкоп, 1997. — 225 с.

17. Мухамедова Р. Г. Татары-мишари. Историко-этнографическое исследование. — Казань: Магариф, 2008. — 292 с.

18. Назаренко Л.П., Назаренко С.А., Кириллина В.И., Прокопьева Ю.Н. Генетико-экологическая оценка состояния здоровья жителей Якутии. — Якутск: С.К.Имидж, 2001. — 132 с.
19. Наследственные болезни в популяциях человека // Под ред. Е.К. Гинтера. — М.: Медицина, 2002. — 303 с.
20. Пузырев В.П., Эрдыниева Л.С., Кучер А.Н., Назаренко Л.П. Генетико-эпидемиологическое исследование населения Тувы. — Томск: СТУ, 1999. — 255 с.
21. Пузырев В.П., Назаренко Л.П. Генетико-эпидемиологическое исследование наследственной патологии в Западной Сибири. — Томск: СТУ, 2000. — 187 с.
22. Хуснутдинова Э.К. Молекулярная этногенетика народов Волго-Уральского региона. — Уфа, Гилем, 1999. — 273 с.
23. Baird P.A., Anderson T.W., Newcombe N.B., Lowry R.B. Genetic disorders in children and young adults: A population study // *Am. J. Hum. Genet.* — 1988. — Vol. 42. — P. 677–694.
24. Canadian Congenital Anomalies Surveillance Network. Directory of Surveillance Systems. British Columbia: Health Status Registry (HSR) <http://www.phac-aspc.gc.ca/ccasn-rcsac/dss/bc-eng.php>, Updated: May, 2014.
25. Carter C.O. Monogenetic disorders // *J. Med. Genet.* — 1977. — Vol. 14. — P. 316–320.
26. McKusick V.A. Online Mendelian inheritance in man. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM>, Updated: May, 2014
27. Orphanet Reports Series: Diseases listed by decreasing prevalence or number of published cases. Available at <http://www.orpha.net/>, Updated: May, 2014.

Medical-genetic study of the Tatarstan Republic.

VII. Diversity of hereditary diseases in eight Districts

Zinchenko R.A.^{1,2}, Galkina V.A.¹, Dadali E.L.¹, Khlebnikova O.V.¹, Mikhailova L.K.³, Kadishev V.V.¹, Havrilina S.G.¹, Petrin A.N.^{4,5}, Elchinova G.I.¹, Polyakov A.V.¹, Strelnikov V.V.¹, Zaletaev D.V.¹, Vasilyeva T.A.¹, Petrova N.A.¹, Zacharova E.U.¹, Petrina N.E.¹, Bessonova L.A.¹, Ginter E.K.¹

¹ — Research Centre for Medical Genetics, Russian Academy of Medical Sciences, Russian Federation, Moscow, 115478, Moskvorechje st., e-mail: renazinchenko@mail.ru, faks (499) 324-07-02

² — Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 117997, Russia

³ — Central Research Institute NN Priorova Health Ministry, Moscow, 127299, Russia

⁴ — Moscow State Medico- Stomatology University, Moscow, 127474, Russia

⁵ — Scientific and Practical Center of medical care for children, Moscow, 119620, Russia

Diversity of monogenic hereditary diseases (MHD) in the population of eight districts of the Republic of Tatarstan (RT) is reviewed. The number of the investigation population was 264,310 people. The analysis was performed for the entire population of the region, and separately for the representatives of the titular nation — Tatars. Tatar population (209,265 people) represented by three basic ethnographic groups — the Kazan Tatars (Arsky, Athninsky, Kukmorsky districts) Mishars (Buinsky, Drozhzhanovsky) and Teptyars (Aktanysh, Muslumovsky and Menzelinsky). Nosological spectrum of MHD was 256 diseases: 135 with an autosomal dominant (AD) mode of inheritance, 97 with autosomal recessive (AR) and 24 X-linked. The prevalence of the MHD, frequent and rare nosological forms, the accumulation of some diseases in subpopulations was determined. For 38 MHD (211 patients) diagnostics was carried out for DNA. A comparison of the diversity of the MHD with previously published data on the genetic and epidemiological studies of the European part of Russia: Kirov, Kostroma, Tver, Bryansk and Rostov regions, Krasnodar Kray and the Republics of Chuvashia, Bashkortostan, Mari El, Udmurtia and Adygea.

Key words: genetic epidemiology, diversity of monogenic hereditary disease, Republic of Tatarstan, ethnic groups, Kazan Tatars, Mishary, Teptyars

Изучение наследственных форм тугоухости / глухоты в Республике Тыва. Сообщение II. Оценка спектра мутаций в гене *GJB2* (Cx26) и их вклада в этиологию потери слуха*

Бады-Хоо М.С.^{1,2}, Бондарь А.А.³, Морозов И.В.^{3,4}, Зыцарь М.В.^{1,4}, Михальская В.Ю.^{1,4},
Скиданова О.В.⁵, Барашков Н.А.^{6,7,8}, Монгуш Р.Ш.², Омзар О.С.², Тукар В.М.², Посух О.Л.^{1,4}

- ¹ — ФГБУН Институт цитологии и генетики СО РАН, 630090, г.Новосибирск, пр-т Лаврентьева, д.10, факс: 8 (383) 333-12-78, e-mail: posukh@bionet.nsc.ru
- ² — ГБУЗ РТ «Республиканская больница №3», 667010, г.Кызыл, ул. Московская, д.28, тел./факс: 8 (39422) 5-25-77, e-mail: nefrogen@mail.ru
- ³ — ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, 630090, г.Новосибирск, пр-т Лаврентьева, д.8, факс: 8 (383) 363-51-53, e-mail: sequest@niboch.nsc.ru
- ⁴ — ФГБОУ ВПО Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, 630090, г.Новосибирск, ул. Пирогова, д.2, тел./факс: 8 (383) 363-43-33, e-mail: posukh@bionet.nsc.ru
- ⁵ — ГБУЗ РТ «Республиканская детская больница», 667003, г.Кызыл, ул. Кечил-оола, д.26, факс: 8 (39422) 6-15-20, e-mail: ms.oskidanova@mail.ru
- ⁶ — ФГБУ «Якутский научный центр Комплексных медицинских проблем» СО РАМН, 677010, г.Якутск, Сергеляхское ш., д.4, тел./факс: 8 (4112) 32-19-81, e-mail: barashkov2004@mail.ru
- ⁷ — ФГАОУ ВПО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», 677000, г.Якутск, ул. Кулаковского, д.46, тел./факс: 8 (4112) 32-03-70, e-mail: nelloann@mail.ru
- ⁸ — Академия наук Республики Саха (Якутия), 677000, г.Якутск, пр-т Ленина, д.33 тел./факс: 8 (4112) 33-57-10, e-mail: barashkov2004@mail.ru

Представлены результаты изучения генетической компоненты потери слуха, обусловленной мутациями в гене *GJB2* (Cx26), у 201 больного из Республики Тыва с врождённой или возникшей в раннем детском возрасте нейросенсорной тугоухостью III–IV степени/глухотой. Рецессивные мутации в гене *GJB2* p.W172C (с.516G>C), IVS1+1G>A (с.-23+1G>A), с.235delC, p.V37I (с.109G>A), с.299_300delAT, с.35delG) в гомозиготном, компаунд-гетерозиготном или гетерозиготном состояниях были выявлены у 70 больных (34,8% обследованных), у 38 из которых (18,9%) обнаружено две *GJB2*-мутации, а у 32 (15,9%) — только одна мутация в гене *GJB2*. Мутационный спектр гена *GJB2* в обследованной выборке тувинских больных характеризуется наличием пяти мутаций (p.W172C, IVS1+1G>A, с.235delC, p.V37I, с.299_300delAT) и полиморфных вариантов этого гена p.V27I (с.79G>A), p.E114G (с.341A>G), p.V153I (с.457G>A), p.F191L (с.571T>C), p.I203T (с.608T>C), часто встречающихся в азиатском регионе, а у русских больных выявлена только одна мутация с.35delG, характерная для европейцев. Частота аллелей с мутациями p.W172C, IVS1+1G>A, с.235delC, p.V37I и с.299_300delAT среди всех мутантных хромосом обследованных пациентов-тувинцев — 51,49%, 38,61%, 4,95%, 2,97% и 1,98% соответственно. Суммарная частота гетерозиготного носительства рецессивных мутаций в гене *GJB2* в популяционной выборке тувинцев (n = 121) составила 11,57% (p.W172C — 4,96%, IVS1+1G>A — 4,13%, p.V37I — 2,48%). Обнаружение мутаций в гене *GJB2* в группе пациентов, в анамнезе которых имеются указания на средовые этиологические факторы, предположительно приведшие к потере слуха, свидетельствует о необходимости проведения генетического тестирования и в группе больных сотягощённым анамнезом. Выявленные нами семейные (наследуемые) случаи «Cx26-негативной» потери слуха в Республике Тыва свидетельствуют о наличии других, пока не установленных, генов, ассоциированных с этой патологией. Доля больных с потерей слуха, обусловленной наличием двух рецессивных мутаций в гене *GJB2* (18,9%), является минимальной оценкой доли наследственной тугоухости у населения Тывы.

Ключевые слова: нейросенсорная тугоухость/глухота; мутации в гене *GJB2* (Cx26), Республика Тыва

* Работа выполнена в рамках проекта VI.58.1.1 программы фундаментальных исследований СО РАН при частичной финансовой поддержке грантов РФФИ №11-04-01221-а и 14-04-90010 Бел_а, гранта Председателя Правительства Республики Тыва для поддержки молодых учёных Республики Тыва (2011—2012 гг.), гранта ФНМ-30 программы Президиума РАН «Фундаментальные науки — медицине» (2013—2015 гг.), экспедиционных грантов СО РАН (2010—2013 гг.), интеграционного проекта СО РАН №92 и проектов Министерства образования и науки РФ («Совместные лаборатории НГУ-ННЦ СО РАН» и №6.656.2014).

Введение

Нарушения слуховой функции могут быть обусловлены как средовыми (инфекции, травмы, ототоксичность лекарственных препаратов и т.д.), так и генетическими причинами. Наследственная потеря слуха характеризуется высокой клинической и генетической гетерогенностью. Примерно в 30% случаев потеря слуха — один из клинических признаков большого числа (несколько сотен) синдромов, в 70% — потеря слуха является изолированной (несиндромальной) патологией. В настоящее время известно, что с изолированной потерей слуха ассоциировано около 140 генетических локусов, в которых идентифицировано более 80 генов [44].

Наиболее частой причиной несиндромальной ауто-сомно-рецессивной глухоты у человека (DFNB1A, MIM 220290) являются мутации в гене *GJB2* (gap junction $\beta 2$, MIM 121011, 13q11-q12), кодирующем трансмембранный белок коннексин 26 (Cx26, MIM 121011), который участвует в образовании коннексонов — структур, состоящих из шести белковых субъединиц Cx26. Коннексоны образуют межклеточные каналы, по которым обеспечивается ионный (K^+ и другие малые молекулы) обмен между соседними клетками. Сохранение ионного гомеостаза эндолимфы в тканях внутреннего уха необходимо для нормального процесса звуковосприятия. При дефектах коннексина 26, приводящих к нарушению работы щелевых каналов, ионный баланс эндолимфы тканей внутреннего уха не восстанавливается, что приводит к необратимой потере слуха [31].

В большинстве европейских стран мутации в гене *GJB2* (Cx26) являются причиной врождённой несиндромальной нейросенсорной тугоухости/глухоты у 50–60% больных, в азиатских популяциях вклад *GJB2*-мутаций несколько меньше (10–20%) [26, 32, 43, 49]. К настоящему времени известно более 300 вариаций последовательности гена *GJB2* (мутации, полиморфные и пока ещё неклассифицированные варианты) [21, 42]. Выявлена этническая и территориальная специфичность мутационного спектра и распространённости отдельных мутаций в гене *GJB2* в различных регионах мира, обусловленная в ряде случаев эффектом основателя, и, вероятно, географической и социальной изоляцией некоторых популяций. Так, мутация с.35delG широко распространена в популяциях европейского происхождения [26], мутация с.235delC часто встречается в ряде азиатских стран [24, 32, 36, 37], с.167delT — у евреев ашкенази [34], p.R143W — в некоторых популяциях Западной Африки [27], p.V37I характерна для Юго-Восточной Азии [46], p.W24X широко распространена в Индии [39], мутация сайта сплайсинга IVS1+1G>A (с.-23+1G>A), редкая в других регионах мира, превалирует в Республике Саха (Якутия) [22].

В связи с тем, что мутации в гене *GJB2* являются наиболее важной причиной наследуемых форм потери слуха, во многих странах разработана и успешно применяется молекулярная диагностика случаев тугоухости/глухоты, основанная на поиске у пациентов мутаций в этом гене. В первую очередь, производится скрининг мутации с.35delG, которая является основной причиной потери слуха в европейских странах. В России, до недавнего времени, молекулярная диагностика случаев потери слуха ограничивалась поиском только этой мутации [7, 8, 10, 12, 13, 17–19], что с учётом этнической и географической специфичности мутационного спектра *GJB2* вряд ли может быть адекватной методологией в применении ко всему многонациональному населению страны. Но за последние годы стало возможным внедрение метода ДНК-секвенирования для молекулярной диагностики наследственной тугоухости, в результате которого для ряда российских популяций был выявлен более широкий мутационный спектр гена *GJB2* [3–5, 14, 38].

Исследования, направленные на оценку генетической компоненты в этиологии потери слуха и выявление наиболее значимых факторов, влияющих на распространённость наследуемых форм потери слуха у населения Тувы, были начаты нами в 2010 г. Результаты эпидемиологического анализа нарушений слуха у населения Республики Тыва представлены в работе Бады-Хоо с соавторами [2].

Целью данной работы является оценка спектра мутаций в гене *GJB2* (Cx26) и их вклада в этиологию потери слуха в Республике Тыва.

Материалы и методы

Республика Тыва расположена в географическом центре Азии на юге Восточной Сибири и граничит с Монголией, Красноярским краем, Иркутской областью, Республиками Хакасия, Бурятия, Алтай. Население Тувы (на 2012 г.) — 309 347 чел. Этнический состав: тувинцы — 81%, русские — 16%, другие национальности — около 3%. В Республике Тыва 17 административно-территориальных районов (кожуунов).

Характеристика выборки больных

Выборка больных составила 201 человек в возрасте от 2 до 69 лет. Для каждого больного имелся сурдологический диагноз, поставленный на основании отолитического осмотра и результатов пороговой тональной аудиометрии, была заполнена специальная информационная карта, содержащая сведения о поле, возрасте, этнической принадлежности (преимущественно до третьего поколения), месте рождения и проживания, а также составлена родословная, позволяющая уточнить родственные связи пробандов (табл. 1). Больные до 18–20 лет (112 чел.), в основном (95 чел.), являлись учащимися специальной (коррекционной) общеобразовательной школы-интерната 1-го вида для незрячих детей (г.Кызыл). Больные с врождённой (или возникшей в раннем детском возрасте) нейросенсорной тугоухостью III–IV степени и/или глухотой составляли наибо-

ольшую часть выборки. На основе наличия или отсутствия информации о средовых факторах, предположительно приведших к потере слуха, обследованные больные были подразделены на две подгруппы: I и II. В подгруппу I включено 147 больных, в анамнезе которых нет указаний на вероятные этиологические факторы потери слуха. Для 54 больных (подгруппа II) имелась информация о средовых факторах, вероятно приведших к потере слуха, таких, как перенесённые в раннем детском возрасте инфекционные заболевания (менингит и другие нейроинфекции), прием антибиотиков, родовая травма, асфиксия новорождённого, недоношенность и низкий вес при рождении, черепно-мозговая травма. Кроме того, в анамнезе 22 больных были указания (в качестве сопутствующего заболевания) на зоб и другие нарушения функции щитовидной железы.

Контрольная выборка

Контрольная выборка (121 чел., в возрасте от 9 до 72 лет, женского пола — 81 чел., мужского пола — 40 чел.) представляет собой неродственных тувинцев, не состоящих на учёте у сурдолога, без признаков снижения слуха (кроме пяти человек, указавших на некоторое снижение слуха, возникшее в разном возрасте).

У всех участников исследования после письменного информированного согласия на обследование (у детей — после письменного информированного согласия родителей или опекунов) был осуществлен забор венозной

крови из локтевой вены для выделения образцов ДНК. Исследование одобрено комиссией по биоэтике Института цитологии и генетики СО РАН (г.Новосибирск).

Анализ мутаций в гене *GJB2* (Cx26, MIM121011)

Для выявления мутаций в гене *GJB2* проведено ре-секвенирование всего белок-кодирующего района (экзон 2), экзон 1-интронной области и фланкирующих последовательностей гена *GJB2* в 201 образце ДНК больных и в 121 образце ДНК контрольной выборки. Геномная ДНК экстрагирована из лейкоцитов периферической крови стандартным фенол-хлороформным методом.

Амплификация кодирующего района (экзон 2), экзон 1-интронной области и фланкирующих последовательностей гена *GJB2* (Cx26) проводилась с помощью ПЦР на амплификаторе «Mastercycler Gradient» («Eppendorf»). Для амплификации белок-кодирующего района (экзон 2) использовались две пары олигонуклеотидных праймеров: 835F: 5'-TGCTTGCTTACCCAGACTCA-3' и 835R: 5'-CCTCATCCCTCTCATGCTGT-3', подобранные с помощью программы Primer Premier 5, либо CX26-F: 5'-TCTTTTCCAGAGCAAACCGC-3' и CX26-R: 5'-CTGGGCAATGCGTTAAACTGG-3' [29]. Амплификация экзон 1-интронной области осуществлялась с использованием праймеров Ex1-F: 5'-TCTTTTCCAGAGCAAACCGC-3' и Ex-R: 5'-CTGGGCAATGCGTTAAACTGG-3' [41], либо прай-

Характеристика выборки больных

Таблица 1

Количество больных	Общее число больных	201
	Число неродственных семей с больными индивидами *	174
Пол	Мужской	99
	Женский	102
Этнический состав	Тувинцы	192
	Русские	7
	Смешанная этническая принадлежность	2
Место проживания	г. Кызыл	76
	Улуг-Хемский район	27
	Кызылский район	20
	Дзун-Хемчикский район	15
	Другие районы Республики Тыва (n = 14)	63
Тип потери слуха	Нейросенсорный	122
	Смешанный	3
	Недифференцированный тип потери слуха (диагноз "врождённая глухота" или "врождённая глухонмота")	76
Степень потери слуха	III—IV степень и/или глухота	197
	II—III степень	4
Начало манифестация заболевания	Врождённая или раннего начала (до 2—3 лет) потеря слуха	188
	С 5—10 лет	13
Примечание. * — в 154 из 174 неродственных семей было обследовано по одному больному, в 20 семьях — от 2 до 4 больных		

меров Ex1-792F: 5'-GCGTTCGTTCCGGATTGGT-3' и Ex1-2239R: 5'-CGGAAACAGACCCCTC-GTGAAGT-3', подобранных с помощью программы Primer Premier 5.

Определение нуклеотидной последовательности амплифицированных фрагментов гена *GJB2* осуществлялось методом секвенирования по Сэнгеру на генном анализаторе ABI 3130xl («Applied Biosystems», США) в центре коллективного пользования СО РАН «Геномика» (г.Новосибирск). Анализ ресеквенированных фрагментов гена *GJB2* проводился сопоставлением с референсными нуклеотидными последовательностями M86849.2 и U43932.1 (GenBank) гена *GJB2*.

Для статистического анализа полученных данных применяли точный метод Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Генотипы и мутационный спектр гена *GJB2* в исследованной выборке больных

Генотипы, полученные при ресеквенировании всего белок-кодирующего района (экзон 2), экзон 1-интронной области и фланкирующих последовательностей гена *GJB2* у обследованных больных, приведены в табл. 2. Рecessивные мутации p.W172C (с.516G>C), IVS1+1G>A (с.-23+1G>A), с.235delC, p.V37I (с.109G>A), с.299_300delAT, с.35delG в гомозиготном, компаунд-гетерозиготном или гетерозиготном состояниях выявлены у 70 больных (34,8% обследованных), у 38 из которых (18,9%) обнаружено две *GJB2*-мутации, а у 32 больных (15,9%) — только одна мутация в гене *GJB2* (табл. 2). Полиморфные варианты гена *GJB2*: p.V27I (с.79G>A), p.E114G (с.341A>G), p.V153I (с.457G>A), p.F191L (с.571T>C), p.I203T (с.608T>C), обнаруженные у тувинских больных (табл. 2), часто встречаются в азиатских регионах. У четырёх русских больных, принадлежащих к двум неродственным семьям (всего обследовано 7 русских больных из пяти неродственных семей) выявлена характерная для европейцев мутация с.35delG в гомо- (2 чел.) и гетерозиготном (2 чел.) состояниях.

У обследованных тувинских пациентов мутационный спектр гена *GJB2* представлен пятью мутациями — p.W172C, IVS1+1G>A, с.235delC, p.V37I и с.299_300delAT, среди которых преобладают мутации p.W172C и IVS1+1G>A: доля p.W172C среди всех мутантных хромосом обследованных тувинских пациентов составляет 51,49%, IVS1+1G>A — 38,61%, а доля мутаций с.235delC, p.V37I, с.299_300delAT — 4,95%, 2,97% и 1,98% соответственно.

Мутация p.W172C (с.516G>C)

Несинонимичная однонуклеотидная замена гуанина на цитозин в позиции 516 последовательности кодирующей области гена *GJB2* (с.516G>C) приводит к за-

мене триптофана на цистеин (p.W172C) во втором внеклеточном домене белка коннексина 26 (Cx26) (рис. 1А, Б). Впервые эта мутация (в компаунд-гетерозиготном состоянии с рецессивной мутацией с.235delC) была обнаружена у одного пациента-алтайца в Республике Алтай [38]. В работе Tekin с соавторами сообщается о наблюдении этой мутации в компаунд-гетерозиготном состоянии у глухого пациента из Монголии [43]. Другие сведения о *GJB2*-мутации p.W172C на сегодняшний момент в литературе отсутствуют. С помощью программы PolyPhen2, согласно используемой модели HumVar [20], позволяющей различать мутации со значительным повреждающим эффектом и остальную вариабельность генома человека, включая «слабо-повреждающие» аллели, мутация p.W172C (с.516G>C) была классифицирована как «возможно повреждающая» (PolyPhen2 score = 0,901) (рис. 1В). Выравнивание аминокислотных последовательностей коннексинов у разных организмов выявило высокую консервативность триптофана в 172 аминокислотной позиции Cx26 (рис. 1Г).

GJB2-генотипы в подгруппах больных

Распределение полученных генотипов по гену *GJB2* в подгруппах I (в анамнезе нет указаний на средовые факторы) и II (есть указания на возможное воздействие средовых факторов) приведено в табл. 2. Между этими подгруппами больных обнаружены статистически значимые ($p = 0,0235$) различия в доле индивидуумов с двумя *GJB2*-мутациями (22,4% и 9,3% в подгруппах I и II соответственно), в то время как доли индивидуумов с одной *GJB2*-мутацией (15,0% и 18,5% в подгруппах I и II соответственно) значимых различий не наблюдалось ($p = 0,340$) (табл. 2).

Частота гетерозиготного носительства мутаций в гене *GJB2* в контрольной выборке тувинцев

В контрольной выборке тувинцев ($n = 121$) обнаружено 14 индивидуумов, гетерозиготных по рецессивным *GJB2*-мутациям: p.W172C (6 чел.), IVS1+1G>A (5 чел.), и p.V37I (3 чел.). Кроме того, у значительной части тувинцев были выявлены полиморфные варианты гена *GJB2* (p.V27I, p.E114G, p.V153I и p.F191L), характерные для азиатских регионов [24, 32, 36, 37]. Суммарная частота гетерозиготного носительства рецессивных мутаций в гене *GJB2* в изученной выборке тувинцев составила 11,57% (14/121), в том числе: p.W172C — 4,96% (6/121), с.IVS1+1G>A — 4,13% (5/121) и p.V37I — 2,48% (3/121). Трое из пяти индивидуумов, указавших при опросе на некоторое снижение слуха, но не состоявших на сурдологическом учёте, оказались гетерозиготными по мутациям p.W172C, IVS1+1G>A и p.V37I.

**Распределение генотипов гена *GJB2*,
выявленных у обследованных больных и в контрольной выборке тувинцев**

Генотипы		Обследованные больные			Контрольная вы- борка тувинцев (n = 121)
		Общая выборка больных (этническая принадлежность) (n = 201)	Подгруппа I (n = 147)	Подгруппа II (n = 54)	
Генотипы с двумя мутация- ми в гене <i>GJB2</i>	p.W172C/p.W172C	17 (тув.)	17	—	—
	IVS1+1G>A/IVS1+1G>A	6 (тув.)	4	2	—
	IVS1+1G>A/p.W172C	6 (тув.)	4	2	—
	c.235delC /p.W172C	3 (тув.)	3	—	—
	c.299_300delAT/p.W172C	2 (тув.)	2	—	—
	IVS1+1G>A/c.299_300delAT	1 (тув.)	—	1	—
	p.V37I/c.235delC	1 (тув.)	1	—	—
	c.35delG/c.35delG	2 (рус.)	2	—	—
Общее число индивидиумов с двумя мутациями <i>GJB2</i> (%)		38 (18,9%)	33 (22,4%) *	5 (9,3%) *	—
Генотипы с одной мутацией в гене <i>GJB2</i>	p.V27I/p.W172C	1 (тув.)	—	1	—
	p.W172C/wt	6 (тув.)	5	1	6
	IVS1+1G>A/p.V27I	5 (тув.)	3	2	2
	IVS1+1G>A/p.I203T	1 (тув.)	1	—	—
	IVS1+1G>A/p.V27I+p.E114G	2 (тув.)	1	1	—
	IVS1+1G>A/wt	13 (12 тув., 1 мет.)	8	5 (тув., 1 мет.)	3
	p.V37I/wt	1 (тув.)	1	—	2
	p.V27I/ p.V37I	—	—	—	1
	c.235delC/wt	1 (тув.)	1	—	—
	c.35delG/wt	2 (рус.)	2	—	—
Общее число индивидиумов с одной мутацией <i>GJB2</i> (%)		32 (15,9%) **	22 (15,0%) #	10 (18,5%) #	14 (11,6%) **
Общее число индивидиумов с мутациями <i>GJB2</i> (%)		70 (34,8%)	55 (37,4%)	15 (27,8%)	14 (11,6%)
Генотипы с поли- морфны- ми вари- антами гена <i>GJB2</i>	p.V27I/wt	20 (тув.)	15	5	21
	p.V27I+p.E114G/wt	11 (тув.)	9	2	12
	p.V27I/ p.V27I	6 (тув.)	3	3	5
	p.V27I/p.V27I+p.E114G	1 (тув.)	1	—	2
	p.V27I+p.E114G/p.F191L	1 (тув.)	1	—	—
	p.V27I/ p.F191L	1 (тув.)	1	—	—
	p.V27I+p.E114G/p.V153I	—	—	—	1
	p.V153I/wt	1 (тув.)	—	1	—
Общее число индивидиумов с поли-морфными вариантами		41 (20,4%)	30 (20,4%)	11 (20,4%)	41 (33,9%)
Нормаль- ный geno- тип по ге- ну <i>GJB2</i>	wt/wt	90 (86 тув., 3 рус., 1 мет.)	62	28	66
Общее количество обследованных		201	147	54	121
Примечание. Подгруппа I — больные без каких-либо указаний в анамнезе на предполагаемый средовой этиологический фактор потери слуха, подгруппа II — больные, у которых в анамнезе такие указания есть (см. в тексте). Патогенные рецессивные мутации в гене <i>GJB2</i> выделены жирным шрифтом; тув. — тувинцы, рус. — русские, мет. — смешанная этническая принадлежность. * — различия между сравниваемыми подгруппами I и II в числе больных с двумя <i>GJB2</i> -мутациями статистически значимы ($p = 0,0235$); # — отсутствуют статистически значимые различия между подгруппами I и II в числе больных с одной <i>GJB2</i> -мутацией ($p = 0,340$); ** — отсутствуют статистически значимые различия в числе индивидиумов с одной <i>GJB2</i> -мутацией между выборкой больных (для корректности сопоставления расчёт производился только по тувинским больным) и контрольной выборкой тувинцев ($p = 0,202$).					

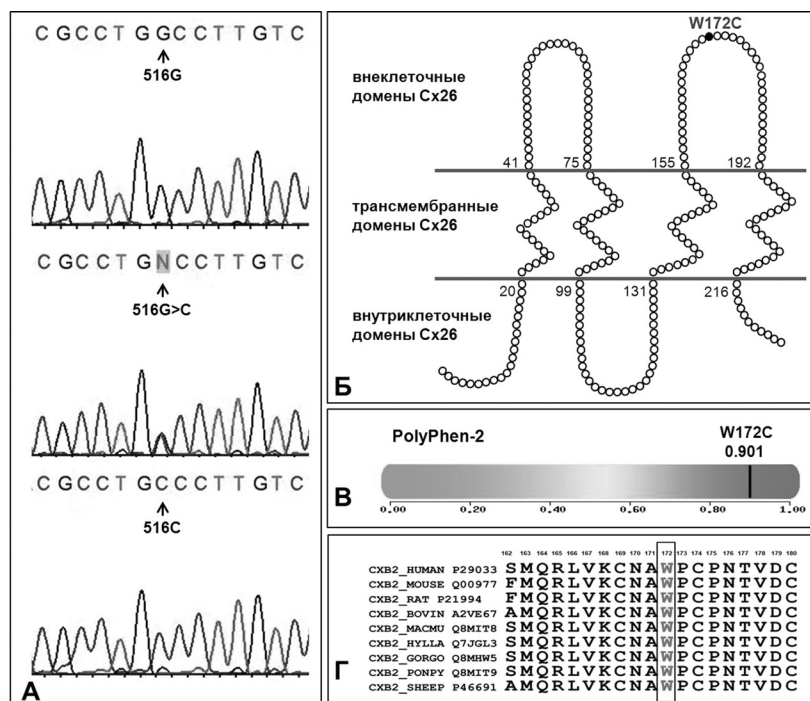


Рис. 1. Мутация p.W172C (с.516G>C) в гене *GJB2* (Cx26):

А — секвенсграммы фрагмента гена *GJB2* (сверху вниз): гомозигота wt/wt; гетерозигота с.516G>C/wt; гомозигота с.516G>C/с.516G>C; Б — схематичное представление аминокислотной последовательности коннексина 26 (Cx26) с мутацией p.W172C; В — мутация p.W172C классифицирована с помощью программы PolyPhen2 как «возможно повреждающая» (PolyPhen2 score = 0.901); Г — выравнивание аминокислотных последовательностей коннексинов у разных организмов.

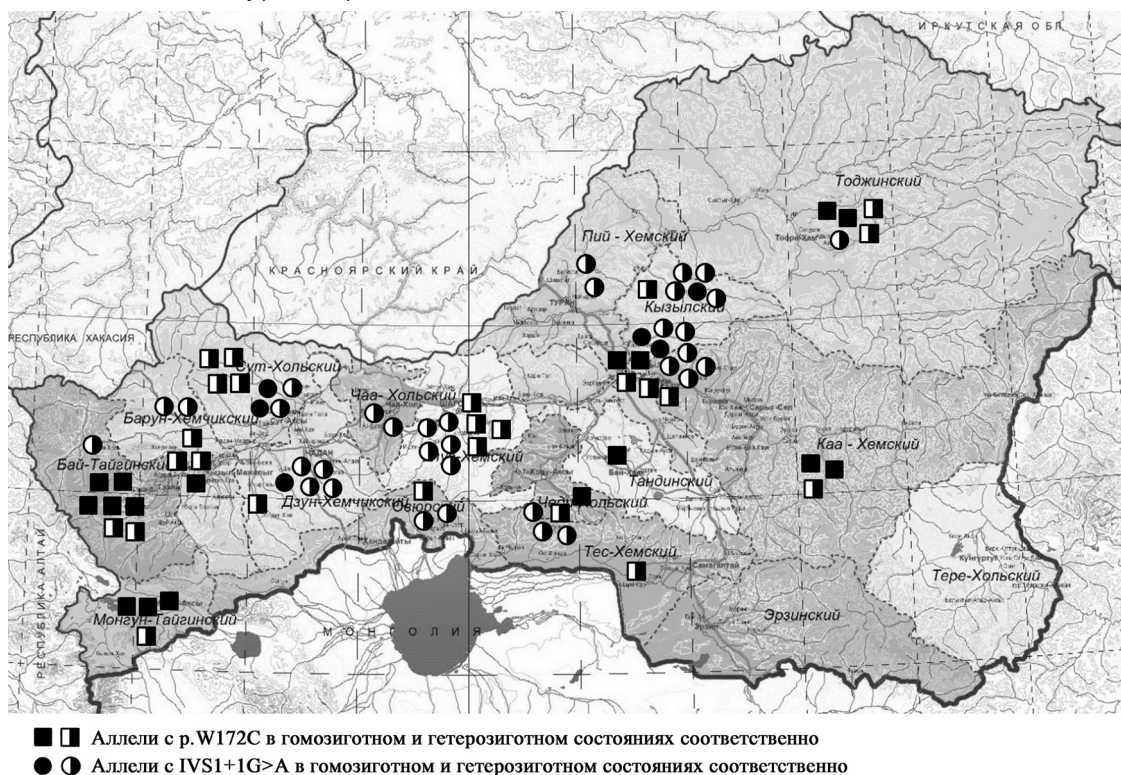


Рис. 2. Распределение мутаций p.W172C и IVS1+1G>A на территории Республики Тыва. Территориальное распределение мутантных аллелей гена *GJB2* получено на основе данных о месте рождения (в отдельных случаях, месте проживания) всех индивидуумов, имеющих мутации p.W172C и IVS1+1G>A (больные, их родственники и гетерозиготные носители этих мутаций из контрольной выборки тувинцев).

При сопоставлении доли индивидуумов, гетерозиготных по мутациям в гене *GJB2*, в выборке больных (расчёт проводился по тувинским больным) и в контрольной выборке тувинцев статистически значимых различий не наблюдалось ($p = 0,2019$) (табл. 2).

Частота *GJB2*-мутаций у тувинских больных и в контрольной выборке

В табл. 3 представлены частоты мутаций и полиморфных вариантов гена *GJB2* в выборке тувинских больных и в контрольной выборке несвязанных родством тувинцев. Для исключения возможного смещения оценок частоты мутаций в общей выборке тувинских больных за счёт присутствия в ней некоторого числа родственных индивидов, была сформирована выборка неродственных больных (167 чел.). Статистически значимые различия между выборкой неродственных тувинских больных и контрольной выборкой тувинцев получены для мутаций *p.W172C* — 0,132 и 0,025 соответственно ($p < 10^{-4}$) и *IVS1+1G>A* — 0,108 и 0,021 соответственно ($p < 10^{-4}$) (табл. 3).

Обсуждение

В Республике Тыва проведена оценка спектра мутаций в гене *GJB2* (Cx26) и их вклада в возникновение потери слуха в выборке больных с врождённой или возникшей в раннем возрасте нейросенсорной тугоухостью тяжелой степени / глухотой, рассматриваемой в качестве наиболее адекватной когорты для оценки генетиче-

ской компоненты потери слуха, и проанализирована распространённость мутаций в гене *GJB2* в контрольной выборке тувинцев.

Специфика мутационного спектра в гене *GJB2* у коренного населения Республики Тыва

Мутационный спектр гена *GJB2* у обследованных тувинцев с потерей слуха ограничен пятью мутациями (*p.W172C*, *IVS1+1G>A*, *c.235delC*, *p.V37I* и *c.299_300delAT*). Суммарная доля мутаций *p.W172C* и *IVS1+1G>A* ($n = 91$) составляет 90,1% среди всех обнаруженных мутантных хромосом ($n = 101$) (табл. 3), таким образом, вероятно, эти *GJB2*-мутации являются основными (мажорными) для представителей коренного населения Тувы.

Существенное преобладание мутаций *p.W172C* и *IVS1+1G>A* в мутационном спектре гена *GJB2* у тувинцев позволяет предположить роль эффекта основателя в происхождении этих мутаций, а их широкая распространённость по всей территории Тывы (рис. 2) может косвенно свидетельствовать об относительно давнем возникновении мутаций *p.W172C* и *IVS1+1G>A* в популяции коренного населения Республики Тыва. Мутация *p.W172C* была ранее обнаружена только в Республике Алтай [38] и в Монголии [43], граничащих с Республикой Тыва. Высокая частота мутации *p.W172C* у тувинцев, встречаемость этой мутации на территории Алтая и Монголии, её отсутствие в других регионах мира и тот факт, что современные коренные жители Алтая, Тывы и Монголии, в той или иной степени, являются потомками древних кочевых тюрко- и монголоязычных племен, мигриру-

Таблица 3

Частоты мутаций и полиморфных вариантов гена *GJB2* у тувинских больных и в контрольной выборке тувинцев

Мутация / полиморфный вариант	Число мутантных аллелей у 192 тувинских больных (у 167 неродственных больных)	Частота мутантного аллеля у 192 тувинских больных (у 167 неродственных больных)	Число мутантных аллелей в контрольной выборке тувинцев ($n = 121$)	Частота мутантного аллеля в контрольной выборке тувинцев ($n = 121$)
p.W172C	52 (44)	0,135 * (0,132 *)	6	0,025 *
IVS1+1G>A	39 (36)	0,102 ** (0,108 **)	5	0,021 **
c.235delC	5 (5)	0,013 (0,015)	—	—
c.299_300delAT	3 (2)	0,008 (0,006)	—	—
p.V37I	2 (2)	0,005 (0,006)	3	0,012
Всего мутантных хромосом	101 (89)	0,263 (0,266)	14	0,058
p.V27I	40 (38)	0,104 (0,114)	36	0,149
p.V27I+p.E114G	15 (12)	0,039 (0,036)	15	0,062
p.I203T	1 (1)	0,003 (0,003)	—	—
p.F191L	2 (2)	0,005 (0,006)	—	—
p.V153I	1 (1)	0,003 (0,003)	1	0,004
Всего хромосом	384 (334)		242	
Примечание. Патогенные рецессивные мутации в гене <i>GJB2</i> выделены жирным шрифтом; * — статистически значимые различия в частоте мутации <i>p.W172C</i> между выборкой больных и контрольной выборкой тувинцев ($p < 10^{-4}$); ** — статистически значимые различия в частоте мутации <i>IVS1+1G>A</i> между выборкой больных и контрольной выборкой тувинцев ($p < 10^{-4}$)				

ющих в прошлом по территории Центральной Азии [9, 15, 16], — все эти факты позволяют выдвинуть гипотезу о возникновении мутации p.W172C и ведущей роли эффекта основателя в её распространённости на территории современной Республики Тыва и географически близких регионах.

Выраженный эффект основателя, приведший к уникально высокой частоте мутации IVS1+1G>A у якутов, коренного населения Республики Саха (Якутия), был недавно показан при реконструкции гаплотипов хромосом, несущих эту мутацию, что позволило также ориентировочно оценить время её возникновения в Якутии (~800 лет) [22]. Реконструкция гаплотипов хромосом с IVS1+1G>A у тувинцев, принадлежащих, как и якуты, к одной (тюркской) языковой семье и имеющих с ними общие этапы этногенеза [1, 6, 9], вероятно, позволит уточнить регион происхождения мутации IVS1+1G>A.

Вклад мутаций в гене GJB2 в этиологию потери слуха у населения Республики Тыва

У 34,8% (70 чел.) обследованных больных обнаружены рецессивные мутации в гене *GJB2*, однако, только 38 из них (18,9%) имели две *GJB2*-мутации, в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии (табл. 2). Подавляющая часть обследованных больных (192 из 201) представлена тувинцами, поэтому полученные данные о вкладе мутаций в гене *GJB2* в этиологию потери слуха, в целом, соответствуют сведениям об относительно меньшей доле случаев *GJB2*-обусловленной потери слуха в азиатских популяциях по сравнению с европейскими [26, 32, 43, 49].

Необходимость генетического тестирования в более широкой категории больных с потерей слуха

Потенциальные средовые этиологические факторы (перенесённые инфекции, осложнения в родах, низкий вес при рождении и т.д.) и дополнительные клинические признаки ранее часто являлись критерием, исключающим проведение генетического тестирования на наличие мутаций в гене *GJB2* у пациентов с потерей слуха. В нашей работе у больных из Республики Тыва были обнаружены мутации в гене *GJB2* как в подгруппе I (больные без указаний на средовые этиологические факторы потери слуха), так и в подгруппе II (больные с отягощённым анамнезом). Эти данные подтверждают мнение современных исследователей о необходимости проведения генетической диагностики мутаций в гене *GJB2* в более широкой категории больных с потерей слуха [11, 30, 40, 45, 48].

Группа больных, имеющих одну GJB2-мутацию

Ранее, во многих исследованиях было показано, что у определённой доли больных с потерей слуха выявляется только одна рецессивная *GJB2*-мутация, и причины потери слуха у таких больных остаются неясными. В Республике Тыва мы не выявили достоверно значи-

мых различий в числе индивидуумов с одной *GJB2*-мутацией в выборке тувинских больных (29/192 — в общей выборке, 27/167 — в группе неродственных больных) с числом гетерозиготных носителей *GJB2*-мутаций в контрольной выборке тувинцев (14/121) (табл. 2). Можно предположить, что определённая часть больных с одной *GJB2*-мутацией также являются случайными гетерозиготными носителями *GJB2*-мутаций, и потеря слуха у них напрямую не связана с наличием одной копии мутации в гене *GJB2*. Ожидаемое количество таких случайных гетерозиготных носителей *GJB2*-мутаций в выборке больных можно оценить на основе суммарной частоты гетерозиготного носительства *GJB2*-мутаций, обнаруженной в контрольной выборке несвязанных родством тувинцев ($0,116 = 14/121$) (табл. 2). При таком подходе, ожидаемое число индивидуумов с одной *GJB2*-мутацией в группе неродственных тувинских больных, не имеющих биаллельных *GJB2*-мутаций ($n = 167 - 31 = 136$), составило 16 чел. ($136 \times 0,116 = 15,8$) и, таким образом, в анализируемой группе тувинских больных наблюдается определённый «избыток» реального числа гетерозиготных по *GJB2*-мутациям больных по сравнению с ожидаемым (27 и 16, $p < 0,05$). Анализ родословных больных с одной *GJB2*-мутацией показал, что у существенной части больных, гетерозиготных по *GJB2*-мутациям, имеются близкие родственники (один или оба родителя, братья, сёстры) с потерей слуха (семейные случаи), что может свидетельствовать об участии каких-либо генетических факторов в возникновении патологии слуха у таких больных. Так, например, это могут быть невыясненные пока нарушения регуляторных структур гена *GJB2*, обусловленные протяжёнными делециями в близлежащих участках хромосомы 13 [47], присутствие которых не анализировалось в рамках данной работы, а также мутации в других генах.

«Сх26-негативные» больные

У существенной части обследованных больных (131 чел.), так называемых «Сх26-негативных» больных, мутации в гене *GJB2* (Сх26) не были выявлены. У 28 таких больных имеются близкие родственники (один или оба родителя и/или братья, сестры) с потерей слуха [35]. Таким образом, потеря слуха у определённой части «Сх26-негативных» больных может определяться другими, нежели мутации в гене *GJB2*, генетическими факторами. Одним из вероятных генов-кандидатов является ген *SCL26A4* (7q22-q31), кодирующий трансмембранный белок пендрин — многофункциональный анионный транспортер, который экспрессируется в тканях внутреннего уха, щитовидной железы и почке [33]. Мутации в гене *SCL26A4* (MIM 605646) могут приводить к несиндромальной потере слуха (DFNB4, MIM 600791). У пациентов с DFNB4 часто наблюдается расширение вестибулярного водопровода (EVA, enlarged vestibular aqueduct) и/или дисплазия Мондини (Mondini

dysplasia). Мутации в гене *SCL26A4* могут также приводить к некоторым формам синдрома Пендреда (MIM 274600) — заболевания, проявляющегося зобом и потерей слуха [25]. Кроме того, в литературе описаны редкие случаи потери слуха, обусловленной сегрегацией мутаций генов *GJB2* и *SCL26A4* в семьях с нарушениями слуховой функции [23, 28]. Так, у одного из членов большой семьи с близкородственными браками из Туниса выявлено сочетанное присутствие двух копий мутации p.E47X в гене *GJB2* и одной мутации c.451delG в гене *SCL26A4* у [23], а у больного из Китая — уникальное сочетание двух биаллельных мутаций (p.T86R и c.299_300delAT) в гене *GJB2* и двух биаллельных мутаций (p.T410M и p.A360V) в гене *SCL26A4* [28]. Индивидуальный патогенетический эффект мутаций каждого из этих генов и их возможное аддитивное негативное воздействие на слуховую функцию оценить пока сложно из-за редкой встречаемости таких случаев. У 22 обследованных больных с потерей слуха из Республики Тыва, в качестве сопутствующего заболевания, были выявлены нарушения функции щитовидной железы (зоб разной степени, гипотиреоз и др.). У девяти таких больных были обнаружены мутации в гене *GJB2*: у двух — две *GJB2*-мутации (генотипы IVS1+1G>A/IVS1+1G>A и IVS1+1G>A/p.W172C), семь индивидов оказались гетерозиготными по *GJB2*-мутациям (6 — с генотипом IVS1+1G>A/wt, 1 — с генотипом p.W172C/wt). У восьми больных с потерей слуха и нарушениями функции щитовидной железы имелись близкие родственники с нарушениями слуха (семейные случаи потери слуха).

Выявление семейных (наследуемых) случаев «Cx26-негативной» потери слуха в Республике Тыва является прямым свидетельством наличия других, пока неустановленных, генов, ассоциированных с этой патологией. Таким образом, доля больных с потерей слуха, обусловленной наличием двух рецессивных мутаций в гене *GJB2* (18,9%), является минимальной оценкой генетической компоненты в этиологии потери слуха у населения Тувы, величина которой, вероятно, может быть больше за счёт других, пока неустановленных, генетических факторов.

Список литературы

1. Алексеев А.Н. Древняя Якутия. Неолит и эпоха бронзы. — Новосибирск: Изд-во Института археологии и этнографии СО РАН, 1996. — 143 с.
2. Бады-Хоо М.С., Посух О.Л., Зоркольева И.В. и др. Изучение наследственных форм тугоухости / глухоты в Республике Тыва Сообщение I. Эпидемиология нарушений слуха в Республике Тыва // Медицинская генетика. — 2014. — Т. 13, №1. — С. 17—26.
3. Барашков Н.А., Джемилева Л.У., Федорова С.А. и др. Мутации гена коннексина 26 (GJB2) у больных наследственной несиндромальной сенсоневральной тугоухостью в Республике Саха (Якутия) // Вестник оторинолар. — 2008. — №5. — С. 23—28.
4. Близнец Е.А., Галкина В.А., Матюшенко Г.Н. и др. Изменения в гене коннексина 26 — GJB2 — при нарушениях слуха у российских пациентов: результаты многолетней молекулярной диагностики наследственной несиндромальной тугоухости // Генетика. — 2012. — Т. 48, №1. — С. 112—124.
5. Божкова В.П., Хашаев З.Х., Магомедов Ш.М. Изучение наследственных нарушений слуха у детей Северного Кавказа // Фундаментальные исследования. — 2011. — №5. — С. 23—27.
6. Гоголев А.И. Этническая история народов Якутии (до начала XX в.). — Якутск: Изд-во ЯГУ, 2004. — 104 с.
7. Журавский С.Г., Иванов С.А., Тараскина А.Е. и др. Распространение «глухой» мутации 35delG гена GJB2 среди здорового населения Северо-Западного региона России // Медицинский академический журнал. — 2009. — Т. 9. — С. 41—45.
8. Зинченко (Мамедова) Р.А., Галкина В.А., Ельчинова Г.И. и др. Распространенность и молекулярно-генетическое типирование несиндромальной нейросенсорной тугоухости в республике Чувашия // Генетика. — 2003. — Т. 39, №9. — С. 1275—1284.
9. Маннай-оол М.Х. Тувинцы: происхождение и формирование этноса. — Новосибирск: Наука, 2004. — 166 с.
10. Маркова Т.Г., Мегрелишвили С.М., Зайцева Н.Г. и др. ДНК-диагностика при врожденной и ранней детской тугоухости/глухоте // Вестник оторинолар. — 2002. — №6. — С. 12—15.
11. Маркова Т.Г. Генодиагностика и профилактика наследственных форм тугоухости: несиндромальная нейросенсорная тугоухость // Рос. оторинолар. — 2007. — №2. — С. 55—62.
12. Маркова Т.Г., Поляков А.В., Кунельская Н.Л. Клиника нарушений слуха, обусловленных изменениями в гене коннексина 26 // Вестник оторинолар. — 2008. — №2. — С. 4—9.
13. Некрасова Н.Ю., Шагина И.А., Петрин А.Н. и др. Частота мутации 35delG в гене коннексина 26 у детей, страдающих ранней детской нейросенсорной тугоухостью // Медицинская генетика. — 2002. — Т. 1, №6. — С. 290—294.
14. Осетрова А.А., Шаронова Е.И., Российская Т.Г. и др. Изучение генетических причин врожденной и ранней детской тугоухости в специализированных школах для детей с нарушением слуха в Кировской области // Медицинская генетика. — 2010. — №9. — С. 30—40.
15. Потапов Л.П. Этнический состав и происхождение алтайцев. Историко-этнографический очерк. — Л.: Наука, 1969. — 196 с.
16. Сердобов Н.А. История формирования тувинской нации. — Кызыл: Тувинское книжное изд-во, 1971. — 482 с.
17. Хидиятова И.М., Джемилева Л.У., Хабибуллин Р.М. и др. Анализ частоты мутации 35delG в гене коннексина 26(GJB2) у больных с несиндромальной аутосомно-рецессивной глухотой из Башкортостана и в популяциях народов Волго-Уральского региона // Молекулярная биология. — 2002. — Т. 36, №3. — С. 438—441.
18. Шаронова Е.И., Осетрова А.А., Зинченко Р.А. Наследственные нарушения слуха в Кировской области // Якутский медицинский журнал. — 2009. — №2(29). — С. 28—31.
19. Шокарев Р.А., Амелина С.С., Кривенцова Н.В. и др. Генетико-эпидемиологическое и молекулярно-генетическое исследование наследственной тугоухости в Ростовской области // Медицинская генетика. — 2005. — Т. 4, №12. — С. 556—567.
20. Adzhubei I.A., Schmidt S., Peshkin L. et al. A method and server for predicting damaging missense mutations // Nat. Methods. — 2010. — Vol. 7(4). — P. 248—249.

21. Ballana E., Ventayol M., Rabionet R. et al. Connexins and deafness Homepage. World wide web URL: <http://www.crg.es/deafness> (2014).
22. Barashkov N.A., Dzhemileva L.U., Fedorova S.A. et al. Autosomal recessive deafness 1A (DFNB1A) in Yakut population isolate in Eastern Siberia: extensive accumulation of the splice site mutation IVS1+1G>A in GJB2 gene as a result of founder effect // *J. Hum. Genet.* — 2011. — Vol. 56. — P. 631–639.
23. Ben Said M., Dhoubi H., BenZina Z. et al. Segregation of a new mutation in SLC26A4 and p.E47X mutation in GJB2 within a consanguineous Tunisian family affected with Pendred syndrome // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* — 2012. — Vol. 76(6). — P. 832–836.
24. Dai P., Yu F., Han B. et al. GJB2 mutation spectrum in 2,063 Chinese patients with nonsyndromic hearing impairment // *J. Transl. Med.* — 2009. — Vol. 7. — P. 26.
25. Everett L.A., Glaser B., Beck J.C. et al. Pendred syndrome is caused by mutations in a putative sulphate transporter gene (PDS) // *Nat. Genet.* — 1997. — Vol. 17(4). — P. 411–422.
26. Gasparini P., Rabionet R., Barbujani G. et al. High carrier frequency of the 35delG deafness mutation in European populations // *Eur. J. Hum. Genet.* — 2000. — Vol. 8. — P. 19–23.
27. Hamelmann C., Amedofu G.K., Albrecht K. et al. Pattern of connexin 26 (GJB2) mutations causing sensorineural hearing impairment in Ghana // *Hum. Mutat.* — 2001. — Vol. 18. — P. 84–85.
28. Huang S., Han D., Wang G. et al. Sensorineural hearing loss caused by mutations in two alleles of both GJB2 and SLC26A4 genes // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* — 2013. — Vol. 77(3). — P. 379–383.
29. Kelley P.M., Harris D.J., Comer B.C. et al. Novel mutations in the connexin 26 gene (GJB2) that cause autosomal recessive (DFNB1) hearing loss // *Am. J. Hum. Genet.* — 1998. — Vol. 62(4). — P. 792–799.
30. Kenna M.A., Rehm H.L., Robson et al. Additional clinical manifestations in children with sensorineural hearing loss and biallelic GJB2 mutations: who should be offered GJB2 testing? // *Am. J. Med. Genet. A.* — 2007. — Vol. 143A (14) — P. 1560–1566.
31. Kikuchi T., Kimar R.S., Paul D.L. et al. Gap junctions in the rat cochlea: immunohistochemical and ultrastructural analysis // *Anat. Embryol.* — 1995. — Vol. 191. — P. 101–118.
32. Liu X.Z., Xia X.J., Ke X.M. et al. The prevalence of connexin 26 (GJB2) mutations in the Chinese population // *Hum. Genet.* — 2002. — Vol. 111(4–5). — P. 394–397.
33. Mount D.B., Romero M.F. The SLC26 gene family of multifunctional anion exchangers // *Pflugers Arch.* — 2004. — Vol. 447(5). — P. 710–721.
34. Morell R.J., Kim H.J., Hood L.J. et al. Mutations in the connexin 26 gene (GJB2) among Ashkenazi Jews with nonsyndromic recessive deafness // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 339. — P. 1500–1505.
35. Nance W.E., Liu X.Z., Pandya A. Relation between choice of partner and high frequency of connexin-26 deafness // *Lancet.* — 2000. — Vol. 356(9228). — P. 500–501.
36. Ohtsuka A., Yuge I., Kimura S. et al. GJB2 deafness gene shows a specific spectrum of mutations in Japan, including a frequent founder mutation // *Hum. Genet.* — 2003. — Vol. 112(4). — P. 329–333.
37. Park H.J., Hahn S.H., Chun Y.M. et al. Connexin26 mutations associated with nonsyndromic hearing loss // *Laryngoscope.* — 2000. — Vol. 110. — P. 1535–1538.
38. Posukh O., Pallares-Ruiz N., Tadinova V. et al. First molecular screening of deafness in the Altai Republic population // *BMC Med. Genet.* — 2005. — Vol. 6(1). — P. 12.
39. Ramchander P.V., Nandur V.U., Dwarakanath K. et al. Prevalence of Cx26 (GJB2) gene mutation causing recessive nonsyndromic hearing impairment in India // *Int. J. Hum. Genet.* — 2005. — Vol. 5. — P. 241–246.
40. Salvador M.Q., Fox M.A., Schimmenti L.A. et al. Homozygosity for the connexin-26 167delT mutation in an Ashkenazi Jewish family. (Abstract). Annual Meeting, American Society of Human Genetics, Philadelphia, PA // *Am. J. Hum. Genet.* — 2000. — Vol. 67 (Suppl. 2). — P. 202.
41. Sirmaci A., Akcayoz-Duman D., Tekin M. The c.IVS1+1G>A mutation in the GJB2 gene is prevalent and large deletions involving the GJB6 gene are not present in the Turkish population // *J. Genet.* — 2006. — Vol. 85, №3. — P. 213–216.
42. Stenson P.D., Mort M., Ball E.V. et al. The Human Gene Mutation Database: building a comprehensive mutation repository for clinical and molecular genetics, diagnostic testing and personalized genomic medicine // *Hum. Genet.* — 2014. — Vol. 133(1). — P. 1–9.
43. Tekin M., Xia X.J., Erdenetungalag R. et al. GJB2 mutations in Mongolia: complex alleles, low frequency, and reduced fitness of the deaf // *Ann. Hum. Genet.* — 2010. — Vol. 74(2). — P. 155–164.
44. Van Camp G., Smith R.J.H. Hereditary Hearing Loss Homepage. URL: <http://webhost.ua.ac.be/hhh> (2014).
45. Venail F., Roux A.F., Pallares-Ruiz N. et al. Nonsyndromic 35 delG mutation of the connexin 26 gene associated with deafness in syndromic children: two case reports // *Laryngoscope.* — 2004. — Vol. 114(3). — P. 566–569.
46. Wattanasirichaigoon D., Limwongse C., Jariengprasert C. et al. High prevalence of V37I genetic variant in the connexin-26 (GJB2) gene among non-syndromic hearing-impaired and control Thai individuals // *Clin. Genet.* — 2004. — Vol. 66. — P. 452–460.
47. Wilch E., Azaiez H., Fisher R.A. et al. A novel DFNB1 deletion allele supports the existence of a distant cis-regulatory region that controls GJB2 and GJB6 expression // *Clin. Genet.* — 2010. — Vol. 78(3). — P. 267–274.
48. Wiley S., Choo D., Meinzen-Derr J. et al. GJB2 mutations and additional disabilities in a pediatric cochlear implant population // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* — 2006. — Vol. 70(3). — P. 493–500.
49. Yuan Y., You Y., Huang D. et al. Comprehensive molecular etiology analysis of nonsyndromic hearing impairment from typical areas in China // *J. Transl. Med.* — 2009. — Vol. 7. — P. 79.

Study of hereditary forms of hearing loss in the Republic of Tuva. II. Evaluation of the mutational spectrum of the *GJB2* (Cx26) gene and its contribution to the etiology of hearing loss

Bady-Khoo M.S.^{1,2}, Bondar A.A.³, Morozov I.V.^{3,4}, Zytsar M.V.^{1,4},
Mikhalskaya V.Yu.^{1,4}, Skidanova O.V.⁵, Barashkov N.A.^{6,7,8},
Mongush R.Sh.², Omzar O.S.², Tukar V.M.², Posukh O.L.^{1,4}

¹ — Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk

² — Republican Hospital #3, Kyzyl

³ — Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Novosibirsk

⁴ — Novosibirsk National Research State University, Novosibirsk

⁵ — Republican Children's Hospital, Kyzyl

⁶ — Yakut Scientific Centre of Complex Medical Problems, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Yakutsk

⁷ — Institute of Natural Sciences, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk

⁸ — Academy of Sciences of the Republic of Sakha, Yakutsk

Here we present the results of the hearing loss genetic component study caused by mutations in the *GJB2* (Cx26) gene. The study was conducted in 201 patients from the Republic of Tuva with congenital or early onset severe-profound sensorineural hearing loss. The *GJB2* gene recessive mutations p.W172C (c.516G>C), IVS1+1G>A (c.-23+1G>A), c.235delC, p.V37I (c.109G>A), c.299_300delAT, c.35delG) in homozygous, compound heterozygous or heterozygous mutation states were identified in 70 patients (34.8% of patients), 38 of whom (18.9%) had two *GJB2*-mutation, and 32 (15.9%) — only one *GJB2*-mutation. Mutational spectrum of the *GJB2* gene in studied Tuvian patients was characterized by the presence of five mutations (p.W172C, IVS1+1G>A, c.235delC, p.V37I, and c.299_300delAT) and *GJB2* gene polymorphic variants p.V27I (c.79G>A), p.E114G (c.341A>G), p.V153I (c.457G>A), p.F191L (c.571T>C), p.I203T (c.608T>C), common in the Asian regions while the only mutation c.35delG characteristic for Caucasians has been found in Russian patients. The frequencies of mutations p.W172C, IVS1+1G>A, c.235delC, p.V37I, and c.299_300delAT among all mutant chromosomes in examined Tuvian patients were 51.49%, 38.61%, 4.95%, 2.97%, and 1.98%, respectively. Total carrier frequency of recessive *GJB2* mutations in Tuvian population sample (n = 121) was 11.57% (p.W172C — 4.96%, IVS1 +1 G>A — 4.13%, p.V37I — 2.48%, respectively). We detected *GJB2* mutations in patients that had a history of various environmental etiological factors, presumably leading to their hearing loss. This strongly suggests the necessity for genetic testing in such group of patients as well. Familial cases of «Cx26-negative» hearing loss identified in the Republic of Tuva suggests the presence of other, yet unidentified, genes associated with this pathology. The proportion of patients with hearing loss due to the presence of two recessive *GJB2* mutations of the gene is 18.9%, which is a minimal estimation of the genetic component in etiology of hearing loss in the Tuva population.

Key words: sensorineural hearing loss, *GJB2* (Cx26) gene mutations, the Republic of Tuva

Анализ аллельного дисбаланса при глиобластоме: новые хромосомные участки потери гетерозиготности и новые гены-кандидаты*

Алексеева Е.А.^{1,2}, Танас А.С.^{1,2,3}, Прозоренко Е.В.⁴, Зайцев А.М.⁵,
Кирсанова О.Н.⁵, Самарин А.Е.⁵, Залетаев Д.В.^{1,2,3}, Стрельников В.В.^{1,2,3}

¹ — Федеральное государственное бюджетное учреждение «Медико-генетический научный центр» Российской академии медицинских наук, Москва, 115478, ул. Москворечье, д.1, e-mail: vstrel@list.ru

² — Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, 119991, ул. Трубецкая, д.8, стр.2, e-mail: tanas80@gmail.com

³ — Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, 117997, ул. Островитянова, д.1, e-mail: zalnem@mail.ru

⁴ — Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский онкологический центр им. Н.Н. Блохина» Российской академии медицинских наук, Москва, 115478, Каширское ш., д.24, e-mail: prozorenko1984@mail.ru

⁵ — Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена, Москва, 125284, 2-й Боткинский пр., д.3, e-mail: azaitsev_nsi@mail.ru;

Путём микросателлитного анализа исследовано одиннадцать хромосомных локусов, в которых прежде не было описано случаев аллельного дисбаланса при глиобластоме. В двух локусах из одиннадцати — 18q11.2 и 21q21.1 — не выявлено случаев аллельного дисбаланса в выборке из 108 образцов глиобластомы. Однако в большинстве исследованных участков — 2q31.2, 3p25.1, 5q14.3, 6p21.1, 7q21.2, 9q21.33, 12q21.33, 16p13.12 и 19p13.2 — выявлены случаи аллельного дисбаланса с частотами 5,0%, 19,0%, 11,1%, 3,8%, 28,6%, 3,6%, 5,9%, 9,6% и 17,0% соответственно, что говорит об актуальности продолжения изучения глиобластомы на молекулярно-генетическом уровне. Для контроля репрезентативности выборки исследованы два хромосомных локуса: 8q21.3 и 14q13.3, для которых ранее было описано явление потери гетерозиготности при глиобластоме. Частоты аллельного дисбаланса по 8q21.3 и 14q13.3 в настоящем исследовании составили 15,8% и 42,3% соответственно, что совпадает с результатами других авторов. В работе рассматриваются потенциальные гены-кандидаты, расположенные в новых хромосомных локусах, для которых выявлен аллельный дисбаланс при глиобластоме.

Ключевые слова: глиобластома, аллельный дисбаланс, потеря гетерозиготности, гены-кандидаты

Введение

Глиобластома — наиболее частая и агрессивная первичная опухоль головного мозга. Она составляет около 80% первичных злокачественных новообразований центральной нервной системы у взрослого населения.

Несмотря на относительно низкую распространённость глиобластомы (около 1% от злокачественных новообразований среди взрослого населения), смертность и инвалидизация от этой опухоли имеют очень высокие показатели [6, 9].

За последние десятилетия были достигнуты значительные успехи в диагностике и лечении глиобластомы, однако в большинстве случаев опухоль оказывается, в конечном счёте, устойчивой к применяемой терапии и неизбежно рецидивирует.

Таким образом, прогноз для пациентов с такой опухолью по-прежнему остается неутешительным, средняя выживаемость составляет 12—14 мес. от постановки диагноза [9, 15].

Глиобластома достаточно хорошо изучена на молекулярном уровне и характеризуется большим числом генетических и эпигенетических изменений. Этиопатогенез опухоли представляется каскадом событий, вовлекающим ряд онкогенов и генов-супрессоров опухолевого роста [1, 26].

Тем не менее, только небольшое число из выявленных изменений при глиобластоме, такие как мутации в гене *IDH1* и метилирование промотора гена *MGMT*, используется в клинической практике в качестве маркёров прогноза течения заболевания и ответа на терапию [2].

Следовательно, на сегодняшний день существует острая необходимость в более глубоком изучении глиобластомы на молекулярно-генетическом уровне для лучшего понимания изменений, лежащих в основе развития этого злокачественного новообразования, что позволит идентифицировать мишени для разработки новых терапевтических средств, а также выявить потенциальные маркёры прогноза течения заболевания и ответа на терапию [15].

* Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №14-04-31832 мол_а

Одним из эффективных способов изучения злокачественных опухолей на молекулярно-генетическом уровне является анализ аллельного дисбаланса геномных локусов — ситуации, при которой изменяется нормальное соотношение аллелей за счёт потери или увеличения копий одного из них [14]. Участки дисбаланса, во-первых, содержат гены-кандидаты, которые вовлечены в развитие заболевания, а, во-вторых, сами по себе могут являться молекулярными маркерами [3]. Так, Cairncross с соавторами показали, что сочетанная потеря гетерозиготности генов хромосом 1p и 19q является маркером чувствительности к химиотерапии и высокой безрецидивной выживаемости после химиотерапии в группе больных с олигодендроглиомой [7].

С помощью различных подходов, таких как флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH), сравнительная геномная гибридизация, SNP-анализ и микросателлитный анализ, было обнаружено большое число локусов с аллельным дисбалансом при глиобластоме. Выявлены участки как с увеличением копийности аллелей (1p34-36, 1p32, 3q26-28, 5q, 7q31, 8q24, 11q, 12q13, 13q, 15p15, 17q22-25, 19q, 20p, 20q), так и с потерей одного из аллелей (3q25-26, 4q, 6q26-27, 9p, 10p, 10q, 11p, 11q, 12q22, 13q, 14q13, 14q23-31, 15q13-21, 17q11-13, 18q22-23, 19q, 22q) [4, 11, 20, 23]. Некоторые из локусов с аллельным дисбалансом содержат известные онкогены и гены-супрессоры, другие локусы до сих пор остаются неописанными [23].

Нами проведено исследование аллельного дисбаланса с использованием микросателлитного анализа хромосомных локусов, изменения в которых ранее не были описаны при глиобластоме. Работа была направлена на поиск микросателлитных повторов, находящихся в участках хромосом, сохраняющих свою копийность в глиобластомах. Такие повторы могут быть использованы в качестве эндогенных контролей при изучении копийности ДНК методом количественного микросателлитного ПЦР-анализа в реальном времени [12, 22]. Как показывают результаты настоящего исследования, недостаточная изученность копийности хромосомных участков в глиобластомах делает задачу поиска областей конститутивно нормальной копийности далеко нетривиальной, поскольку не описанные ранее участки генома могут характеризоваться довольно выраженными частотами потери гетерозиготности, ассоциированной с глиобластомой.

Материалы и методы

Выбор микросателлитных маркеров. При выборе микросателлитных маркеров, которые могут использоваться в качестве эндогенных контролей копийности ДНК в глиобластомах при количественном микросателлитном ПЦР-анализе в реальном времени применяли два критерия:

1) микросателлитный повтор должен находиться в хромосомном сегменте, для которого ранее не описана потеря гетерозиготности при глиобластоме;

2) повтор должен иметь структуру (CA) $_n$, где $n > 14$, причём структура повтора должна быть совершенной на всем протяжении и не содержать перебивков.

В соответствии с этими критериями, при выборе микросателлитных маркеров для исследования на первом этапе были отобраны целые сегменты или даже плечи отдельных хромосом. На втором этапе, с использованием доступных баз данных Калифорнийского университета Santa Cruz (<http://genome.ucsc.edu>) на выбранных геномных участках идентифицировали микросателлитные повторы, полностью удовлетворяющие второму критерию отбора.

Клинический материал. Образцы глиобластомы и периферической крови получены от 108 больных с глиобластомой, оперированных в ФГБУ «Российский онкологический центр им. Н.Н. Блохина» РАМН и МНИОИ им. П.А. Герцена. Опухолевый материал и образцы периферической крови непосредственно после операции замораживали и хранили при температуре от -18 до -70°C . Часть образцов представлена в виде архивного материала (парафинизированные блоки). Гистологическая идентификация тканей проведена в отделе патологической анатомии опухолей человека НИИ клинической онкологии ФГБУ «Российский онкологический центр им. Н.Н. Блохина» РАМН и отделении патоморфологии МНИОИ им. Герцена.

Экстракция геномной ДНК. Геномную ДНК из тканей глиобластомы и лимфоцитов периферической крови выделяли стандартным методом фенолхлороформной экстракции. Выделение геномной ДНК из архивного материала проводили с использованием коммерческого набора «QIAamp DNA FFPE Tissue Kit» («QIAGEN», Германия) по протоколу, рекомендованному производителем.

Микросателлитный анализ. ПЦР областей микросателлитных повторов проводили по следующей схеме: к 0,1 мкг геномной ДНК добавляли 0,05 мкМ каждого праймера (нуклеотидные последовательности и температуры отжига праймеров представлены в табл. 1), 200 мкМ каждого дезоксинуклеотидтрифосфата, 2 мкМ MgCl_2 , 1 е.а. Taq-полимеразы, 2,5 мкл десятикратного буфера для ПЦР следующего состава: 50 мМ KCl, 10 мМ Трис-HCl (pH 8,4), деионизированной воды до 25 мкл. Амплификацию проводили по программе: первичная денатурация 95°C — 5 мин; 33 цикла с параметрами 94°C — 40 с, $T_{\text{отж}}$ — 40 с, 72°C — 40 с; финальная элонгация 72°C — 10 мин. ПЦР-продукты разделяли с помощью вертикального электрофореза в 8% ПААГ и окрашивали нитратом серебра.

Отбор генов-кандидатов в новых хромосомных участках потери гетерозиготности при глиобластоме проводили исходя из расстояния между генами и изученными микросателлитными повторами, с учётом известных

функций генов (участие в сигнальных путях, вовлечённых в онкогенез, регуляция клеточной пролиферации, дифференцировки, экспрессии генов) и анализа публикаций, указывающих на возможную роль генов в развитии злокачественных новообразований. В качестве максимального расстояния между микросателлитным маркером, для которого показана потеря гетерозиготности, до возможного гена-кандидата выбрали 500 т.п.н., исходя из того, что протяжённость участков потери гетерозиготности в опухолевых геномах, как правило, превышает 1 млн п.н. [5, 7, 13].

Результаты и обсуждение

Одним из наиболее доступных и эффективных подходов для изучения аллельного дисбаланса является микросателлитный анализ, подразумевающий сравнение аллелей микросателлитных маркеров в нормальной и опухолевой тканях пациента. Этот метод не требует специального оборудования и является более дешевым и простым в использовании по сравнению с флуоресцентной гибридизацией *in situ* (FISH) и сравнительной геномной гибридизацией.

Для изучения аллельного дисбаланса при глиобластоме нами были выбраны 11 хромосомных локусов:

2q31.2, 3p25.1, 5q14.3, 6p21.1, 7q21.2, 9q21.33, 12q21.33, 16p13.12, 18q11.2, 19p13.2, 21q21.1, в которых ранее не описано случаев нарушения копийности при глиобластоме. Ни один из выбранных локусов не связан с развитием глиобластомы согласно OMIM. Также для контроля репрезентативности выборки, проанализированы дополнительно 2 хромосомных сегмента: 8q21.3 и 14q13.3, случаи аллельного дисбаланса в которых были описаны в работах других авторов [11]. Анализ аллельного состояния микросателлитных маркеров, расположенных в исследуемых хромосомных участках, был проведен для 108 образцов глиобластомы. Вывод об аллельном состоянии каждого маркера делали на основе разделения аллелей исследуемых микросателлитных повторов в ПААГ (рис. 1).

Результаты исследования представлены на рис. 2. Аллельного дисбаланса не выявлено лишь для 2 из 13 исследованных локусов: 18q11.2 и 21q21.1, во всех остальных геномных участках выявлены случаи аллельного дисбаланса с различными частотами, указанными в табл. 2. В таблице приведены также возможные гены-кандидаты, расположенные в соответствующих областях генома. Аллельный дисбаланс в исследованных локусах может быть как самостоятельным маркером нестабильности генома при глиобластоме, так и указанием

Таблица 1

Праймеры для микросателлитного анализа аллельного дисбаланса

Аmplифицируемая область	Последовательность праймера	T _{отж.} , °C	Размер ПЦР-продукта, п.н.*
2q31.2-18xTG	F: ACGCCAAAAGACAGTGCCAT R: AAGCAGAGAACCCTTGTAAGAGGA	62	142
3p25.1-22xTG	F: CACCAGCCTGCTACCACTA R: TCCCTCAAGTCCTGAATGCC	60	148
5q14.3-17xAC	F: CACCTCCAGAAGCTTCCTCC R: TCTAGATGAGACAGAAGCAGGC	62	123
6p21.1-16xGT	F: CTTGCCAGTCAGTCCACACA R: TGATCCCAGATGATTTTGTTGGT	62	138
7q21.2-15xTG	F: ATCTCTCTGGCGAATCCTGG R: GAAGCCCAATGAACGATGCC	62	124
8q21.3-15xGT	F: ACATGACTTGGATGGGAACCA R: ACATAAGTGCTTTATTCATTGCTCT	60	111
9q21.33-15xGT	F: GGCAGAGAAGAATGATTTGGCA R: TGGTGTTAAGATGCATCCCAA	62	150
12q21.33-AC	F: AGTTGAAATCCGGGTATGGA R: ACAATTGTGTAGGCAAGACT	60	126
14q13.3-21xAC	F: AAGAGCGTTAGATGATGACCC R: GCTTCAGAGAAGATCTAGGCCA	62	138
16p13.12-19xTG	F: AGCTTAAGACAGAATGGCAGG R: CCTCTCTGACCCCTCCTGCTA	64	146
18q11.2-17xAC	F: AGTTTGCCTCTTCTGCTCCA R: ACTGCTGTGAGTAAGCATACCA	62	139
19p13.2-19xGT	F: ACAAAAGCCACAACTCAAAAGG R: CACACCGAGATTAGGGCTGG	64	136
21q21.1-15xTG	F: ACTGTCTGGTTTCCCATCTC R: TGGACATCCTAACAACAATTCCT	60	130

Примечание. * — в соответствии с консенсусной последовательностью генома человека GRCh37/hg19

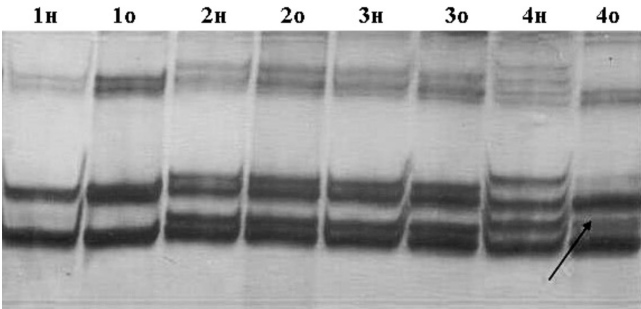


Рис. 1. Пример результатов микросателлитного анализа локуса 9q21.33:
н — ДНК нормальной ткани (из лимфоцитов периферической крови); о — ДНК опухоли; М — маркер молекулярной массы PUC19/MspI. Неинформативное состояние маркера в образце 1, отсутствие дисбаланса в образцах опухоли 2 и 3, аллельный дисбаланс в образце опухоли 4 (стрелкой показан ПЦР-продукт, сниженная концентрация которого свидетельствует о ПГ).

на возможную вовлечённость генов, расположенных в этих регионах или находящихся рядом с этими областями, в процессы канцерогенеза.

Наибольшие частоты дисбаланса выявлены в локусах 3p25.1 (19,0%), 5q14.3 (11,1%), 7q21.2 (28,6%), 16p13.12 (9,6%), 19p13.2 (17,0%). В локусах 8q21.3 и 14q13.3 аллельный дисбаланс определен с частотами 15,8% и 42,3% соответственно, что совпадает с результатами других авторов [11]. Среди генов, расположенных в исследованных локусах или рядом с ними, в соответствии с критериями, указанными в разделе «Материалы и методы», нами были выбраны в качестве генов-кандидатов следующие: *TTN*, *SLC6A6*, *SUPT3H*, *AKAP9*, *MMP16*, *ZCCHC6*, *DCN*, *MKL2*, *PIN1*, *NKX2* (табл. 2). Из 13 исследованных в работе микросателлитов, 4 расположены непосредственно в интронах генов. В этих случаях (*TTN*, *SUPT3H*, *AKAP9* и *MMP16*) результаты про-

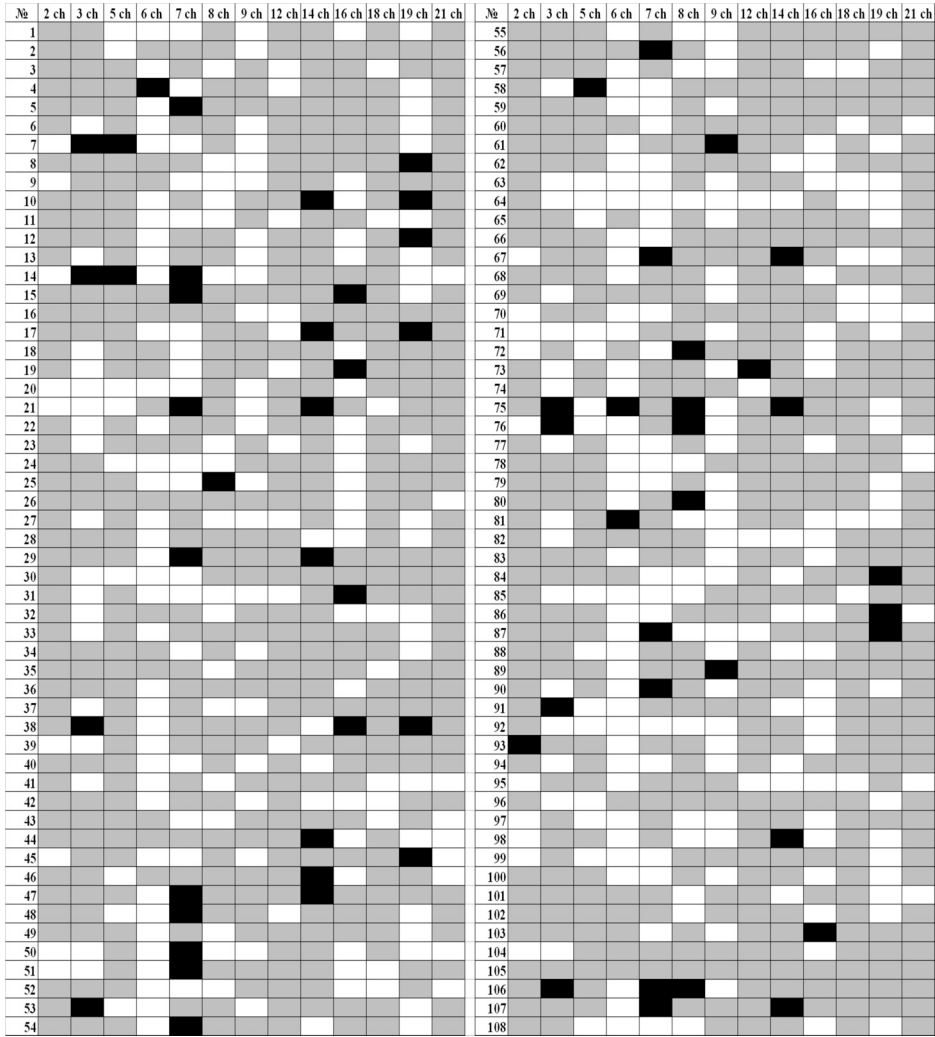


Рис. 2. Состояние микросателлитных маркеров в исследованной выборке глиобластомы. Белым цветом отмечено гетерозиготное состояние маркера в опухоли, серым — неинформативное состояние (гомозиготное в лимфоцитах периферической крови), чёрный цвет обозначает аллельный дисбаланс по конкретному маркеру.

ведённого микросателлитного анализа, несомненно, отражают статус соответствующих генов с точки зрения частот их аллельного дисбаланса в глиобlastомах. Мутации в гене *TTN* обнаружены во многих видах злокачественных опухолей с высокой частотой, в том числе и в глиобlastоме. Предполагается, что этот ген играет специфическую роль в развитии и прогрессии опухоли [16]. Ген *SUPT3H* кодирует транскрипционный фактор, необходимый для экспрессии генов с участием РНК-полимеразы II [28]. Белок, кодируемый геном *AKAP9*, является членом семейства якорных белков А-киназ (семейство AKAP), участвующих в связывании регуляторной единицы протеинкиназы А, которая, в свою очередь, является активатором сигнального пути RAS-RAF-MAPK [11]. Ген *MMP16* кодирует белок семейства матричных металлопротеиназ (MMP), участвующих в разрушении внеклеточного матрикса в физиологических процессах (регенерация и ремоделирование тканей, развитие эмбриона), а так же в патологических (метастазирование). Li Y. с соавторами установили, что инактивация *MMP16* посредством микроРНК приводит к подавлению миграции опухолевых клеток и инвазии в gliомах [19].

Для шести микросателлитов, показавших потерю гетерозиготности в глиобlastомах, нами предложены близлежащие гены-кандидаты, расположенные от полиморфного маркера на расстоянии не более 500 т.п.н. (гены *SLC6A6*, *ZCCHC6*, *DCN*, *MKL2*, *PIN1*, *NKX2-8*). Ген *SLC6A6* кодирует мембранный белок-транспортер. Kim S.J. с соавторами показали, что *SLC6A6* напрямую связан с сигнальным путём супрессора опухолевого роста TP53 [17]. Продукт гена *ZCCHC6* представляет собой уридил-трансферазу — фермент, катализирующий добавление уридинов к 3'-концу РНК, тем самым при-

нимая участие в регуляции генной активности [18]. Ген *DCN* кодирует небольшой протеогликан экстрацеллюлярного матрикса — декорин. Показано, что низкая экспрессия *DCN* в раке молочной железы ассоциирована с быстрой прогрессией опухоли и низкой выживаемостью пациентов [24]. Белок *MKL2*, кодируемый одноименным геном, принадлежит к семейству миокардин-связанных транскрипционных факторов (MRTF) и является медиатором TGF- β 1-индуцированного эпителиально-мезенхимального перехода — сложного процесса, происходящего в эмбриональном развитии, а также при опухолевой прогрессии. Дополнительно белки — члены семейства MRTF принимают участие в активации транскрипции генов актинового цитоскелета [21]. Ген *PIN1* кодирует изомеразу, субстратами которой является большое число важных регуляторов клеточного цикла, как онкогенных, так и супрессоров, таких, как: циклин D1, p53, Cdc25, c-Myc, c-Jun, β -катенин, Bcl-2. Таким образом, взаимодействуя с этими субстратами, продукт гена *PIN1* индуцирует конформационные изменения, которые могут приводить к активации сигнальных путей, характерных для опухолей [25].

Потери гетерозиготности в хромосомном сегменте 14q13.3 часто выявляются не только при глиобlastомах, но и при других злокачественных опухолях [11, 13]. Эксперименты, проведенные Haggis T. с соавторами, показали, что из генов, входящих в область наименьшего перекрытия областей потери гетерозиготности в этом районе (*MBIP*, *SFTA*, *TTF1*, *NKX2-8*, *PAX9*) наиболее вероятным геном-кандидатом является гомеобоксный ген *NKX2-8*, активация экспрессии которого ингибирует рост некоторых линий раковых клеток [13].

Таблица 2

Частоты аллельного дисбаланса в исследуемых хромосомных локусах при глиобlastоме и предполагаемые гены-кандидаты, расположенные в этих участках

Микросателлитный маркер	Частота аллельного дисбаланса в информативных образцах	Возможные гены-кандидаты	Расстояние до микросателлитного маркера
2q31.2-18xTG	5,0% (1/20)	<i>TTN</i>	Внутригенный повтор
3p25.1-22xTG	19,0% (8/42)	<i>SLC6A6</i>	125 т.п.н.
5q14.3-17xAC	11,1% (3/27)	—	—
6p21.1-16xGT	3,8% (3/79)	<i>SUPT3H</i>	Внутригенный повтор
7q21.2-15xTG	28,6% (16/56)	<i>AKAP9</i>	Внутригенный повтор
8q21.3-15xGT	15,8% (6/38)	<i>MMP16</i>	Внутригенный повтор
9q21.33-15xGT	3,6% (2/56)	<i>ZCCHC6</i>	335 т.п.н.
12q21.33-AC	5,9% (1/17)	<i>DCN</i>	500 т.п.н.
14q13.3-21xAC	42,3% (11/26)	<i>NKX2-8</i>	310 т.п.н.
16p13.12-19xTG	9,6% (5/52)	<i>MKL2</i>	50 т.п.н.
18q11.2-17xAC	0% (0/20)	—	—
19p13.2-19xGT	17,0% (9/53)	<i>PIN1</i>	2 т.п.н.
21q21.1-15xTG	0% (0/15)	—	—

Для хромосомного сегмента 5q14.13 генов-кандидатов не удалось обнаружить на расстоянии до 5 млн.п.н. от изученного в работе микросателлитного маркера.

Таким образом, в настоящем исследовании обнаружено 9 новых локусов аллельного дисбаланса при глиобластоме: 2q31.2, 3p25.1, 5q14.3, 6p21.1, 7q21.2, 9q21.33, 12q21.33, 16p13.12, 19p13.2, в которых прежде не было описано явлений аллельного дисбаланса другими авторами. Также нами выявлен аллельный дисбаланс в локусах 8q21.3 и 14q13.3 с частотами, соответствующими результатам других исследователей. Полученные результаты свидетельствуют об актуальности продолжения изучения глиобластомы на молекулярно-генетическом уровне для лучшего понимания изменений, лежащих в основе развития этого злокачественного новообразования, что позволит идентифицировать мишени для разработки новых терапевтических средств, а также выявить потенциальные маркеры прогноза течения заболевания и ответа на терапию. Выявленные нами новые участки аллельного дисбаланса представляют собой потенциальные молекулярно-генетические маркеры прогноза течения заболевания и ответа на терапию, а также могут содержать гены-кандидаты, играющие роль в этиопатогенезе глиобластомы.

Список литературы

1. Алексеева Е.А., Шубина М.В., Горбачева Ю.В. и др. Молекулярно-генетическая диагностика в таргетной терапии опухолей головного мозга // Медицинская генетика. — 2012. — №2. — С. 3—10.
2. Алексеева Е.А., Горбачева Ю.В., Бабенко О.В. и др. Молекулярно-генетическая дифференциальная диагностика опухолей головного мозга // Медицинская генетика. — 2012. — №1. — С. 10—14.
3. Кузнецова Е.Б., Пудова Е.А., Танас А.С., Залетаев Д.В., Стрельников В.В. SEMA6B — кандидат на роль гена супрессора опухолевого роста в критическом хромосомном районе 19p13.3 // Медицинская генетика. — 2013. — Т. 12, №2. — С. 32—36.
4. Стрельников В.В., Малышева А.С., Землякова В.В., Кузнецова Е.Б., Алексеева Е.А., Смолин А.В., Прозоренко Е.В., Залетаев Д.В.. Делеции области расположения гена MGMT на хромосоме 10q26.3 в глиомах // Молекулярная медицина. — 2011. — №2. — С. 28—31.
5. Abkevich V., Timms K.M., Hennessy B.T. et al. Patterns of genomic loss of heterozygosity predict homologous recombination repair defects in epithelial ovarian cancer // British journal of cancer. — 2012. — Vol. 107(10). — P. 1776—1782.
6. Adamson C., Kanu O.O., Mehta A.I. et al. Glioblastoma multiforme: a review of where we have been and where we are going // Informa healthcare. — 2009. — Vol. 18(8). — P. 1061—1083.
7. Cairncross J.G., Ueki K., Zlatescu M.C. et al. Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas // J. Natl. Inst. — 1998. — Vol. 90. — P. 1473—1479.
8. Cifola I., Spinelli R., Beltrame L. et al. Genome-wide screening of copy number alterations and LOH events in renal cell carcinomas and integration with gene expression profile // Molecular cancer. — 2008. — Vol. 7(1). — P. 6.
9. Davis F.G., McCarthy B.J. Current epidemiological trends and surveillance in brain tumors // Anticancer Ther. — 2001. — Vol. 1, №3. — P. 395—401.
10. Frank B., Wiestler M., Kropp S. et al. Association of a Common AKAP9 Variant With Breast Cancer Risk: A Collaborative Analysis // J. Natl. Cancer. — 2008. — Vol. 100. — P. 437—442.
11. Furnari F.B., Fenton T., Bachoo R.M. et al. Malignant astrocytic glioma: genetics, biology, and paths to treatment // Genes. Dev. — 2007. — Vol. 21. — P. 2683—2710.
12. Ginzinger D.G., Godfrey T.E., Nigro J. et al. Measurement of DNA copy number at microsatellite loci using quantitative PCR analysis // Cancer research. — 2000. — Vol. 60(19). — P. 5405—5409.
13. Harris T., Pan Q., Sironi J. et al. Both gene amplification and allelic loss occur at 14q13.3 in lung cancer // Clinical Cancer Research. — 2011. — Vol. 17(4). — P. 690—699.
14. Heaphy C.M., Bissofi M., Griffith J.K. Diagnostic significance of allelic imbalance in cancer // Informa healthcare. — 2007. — Vol. 1(2). — P. 159—168.
15. Heroux M.S., Chesnik M.A., Halligan B.D. et al. Comprehensive characterization of glioblastoma tumor tissue for biomarker identification using mass spectrometry-based label-free quantitative proteomics // Physiol. Genomics. — 2014. — Vol. 46. — P. 467—481.
16. Kim N., Hong Y., Kwon D. et al. Somatic Mutaome Profile in Human Cancer Tissues // Genomics and Informatics. — 2013. — Vol. 11(4). — P. 239—244.
17. Kim S.J., Sohn I., Do I.-G. et al. Gene expression profiles for the prediction of progression-free survival in diffuse large B cell lymphoma: results of a DASL assay // Ann. Hematol. — 2014. — Vol. 93. — P. 437—447.
18. Lapointe C.P., Wickens M. The Nucleic Acid-binding Domain and Translational Repression Activity of a Xenopus Terminal Uridyl Transferase // J. Biol. Chem. — 2013. — Vol. 288(28). — P. 20723—20733.
19. Li Y., Wang Y., Yu L. miR-146b-5p inhibits glioma migration and invasion by targeting MMP16 // Cancer Letters. — 2013. — Vol. 339(2). — P. 260—269.
20. Mizoguchi M., Kuga D., Guan Y. Loss of heterozygosity analysis in malignant gliomas // Brain Tumor Pathol. — 2011. — Vol. 28. — P. 191—196.
21. Morita T., Mayanagi T., Sobue K. Dual roles of myocardin-related transcription factors in epithelial-mesenchymal transition via slug induction and actin remodeling // The J. of Cell Biology. — 2007. — Vol. 179. — P. 1027—1042.
22. Nigro J.M., Takahashi M.A., Ginzinger D.G. et al. Detection of 1p and 19q loss in oligodendroglioma by quantitative microsatellite analysis, a real-time quantitative polymerase chain reaction assay // The American journal of pathology. — 2001. — Vol. 158(4). — P. 1253—1262.
23. Ruano Y., Mollejo M., Ribalta T. et al. Identification of novel candidate target genes in amplicons of Glioblastoma multiforme tumors detected by expression and CGH microarray profiling // Molecular Cancer. — 2006. — Vol. 5. — P. 39.
24. Sainio A., Nyman M., Lund R. et al. Lack of Decorin Expression by Human Bladder Cancer Cells Offers New Tools in the Therapy of Urothelial Malignancies // Plos One. — 2013. — Vol. 8. — P. 1—8.
25. Tao L.-J., Chen Y.-S., Yao L. et al. PIN1 promoter polymorphism (842G>C) contributes to a decreased risk of cancer: Evidence from meta-analysis // Oncology Letters. — 2014. — Vol. 8. — P. 1360—1366.
26. Van Meir E.G., Hadjipanayis C.G., Norden A.D. et al. Exciting New Advances in Neuro-Oncology: the Avenue to a Cure for Malignant Glioma // CA Cancer J. Clin. — 2010. — Vol. 60(3). — P. 166—193.
27. Yu J., Madison J.M., Mundlos S. Characterization of a Human Homologue of the Saccharomyces cerevisiae Transcription Factor Spt3 (SUPT3H) // Genomics. — 1998. — Vol. 53. — P. 90—96.

Analysis of allelic imbalance in glioblastoma: new chromosomal regions of loss of heterozygosity and new candidate genes

Alekseeva E.A.^{1,2}, Tanas A.S.^{1,2,3}, Zaytsev A.M.⁴, Kirsanova O.N.⁴,
Samarin A.E.⁴, Prozorenko E.V.⁵, Zaletaev D.V.^{1,2,3}, Strelnikov V.V.^{1,2,3}

¹ — Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation, 115478, Moskvorechye St, 1, e-mail: vstrel@list.ru

² — I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation, 119991, Trubetskaya St, 8, e-mail: tanas80@gmail.com

³ — Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation, 117997, Ostrovityanova St, 1, e-mail: zalnem@mail.ru

⁴ — P.A. Hertsen Research Centre for Oncology, Moscow, Russian Federation, 125284, 2nd Botkinsky Avenue, 3, e-mail: azaitsev_nsi@mail.ru

⁵ — N.N. Blockin Russian Research Center for Oncology, Moscow, Russian Federation, 115478, Kashirskoe highway, 24, e-mail: prozorenko1984@mail.ru

By means of microsatellite analysis we have evaluated allelic status of eleven chromosome loci for which allelic imbalance (AI) had never been described in glioblastoma. Two of the eleven loci, 18q11.2 and 21q21.1, revealed no allelic imbalance in 108 glioblastoma samples. However, AI was identified at 2q31.2, 3p25.1, 5q14.3, 6p21.1, 7q21.2, 9q21.33, 12q21.33, 16p13.12, 19p13.2 with the frequencies of 5.0%, 19.0%, 11.1%, 3.8%, 28.6%, 3.6%, 5.9%, 9.6%, 17.0%, respectively, demonstrating the necessity to expand molecular genetic studies of glioblastoma. To test if our sampling is representative we have analyzed 8q21.3 and 14q13.3 loci where AI had been previously described. AI at these loci was confirmed with the frequencies of 15.8% and 42.3%, respectively, which is consistent with the previously published data. We discuss potential candidate genes located in the chromosomal loci for which LOH has been identified in this study.

Key words: glioblastoma, allelic imbalance, LOH, candidate genes

Правила оформления статей в журнале «Медицинская генетика»

Настоящие правила являются приложением к договору публичной оферты, размещённому на сайте www.med-gen.ru, в разделе «Журнал «Медицинская генетика».

К публикации принимаются ранее не опубликованные работы по профилю журнала: теоретические и обзорные статьи, результаты завершённых оригинальных исследований, краткие сообщения, описания клинических случаев, рецензии на книги, комментарии читателей к ранее опубликованным статьям и письма к редактору, информация о научных мероприятиях.

Статья должна быть написана на русском языке, представлена в одном печатном экземпляре в формате любой версии текстового редактора Microsoft Word for Windows и приложена в электронном виде на e-mail редакции. Статья должна сопровождаться направлением (сопроводительным письмом) от учреждения, где была выполнена научная работа, в котором должны быть отражены:

- информация о предшествовавших или повторных публикациях или о представлении в другой журнал любой части этой работы;
- заявление о финансовых или других взаимоотношениях, которые могут привести к «конфликту интересов»;
- заявление о том, что статья прочитана и одобрена всеми авторами, все требования к авторству соблюдены и все авторы уверены, что рукопись отражает действительно проделанную работу;
- заявление, что рукопись не содержит сведений, не подлежащих к опубликованию в открытой печати;
- указание на наличие письменных информированных согласий от пациентов на участие в исследовании и/или на публикацию информации о них, включая фотографии;
- указание на одобрение исследования локальным или центральным этическим комитетом.

В конце статьи должны быть подписи всех авторов и полностью указаны фамилия, имя, отчество, полный почтовый адрес, номер телефона, адрес электронной почты автора, осуществляющего связь с редакцией. Материалы, не отвечающие этим требованиям, не принимаются.

Структура статьи:

1. Название статьи, напечатанное строчными буквами без разрядки и выделения;
2. Фамилия(и) и инициалы автора(ов);
3. Место работы автора(ов): полное название учреждения (аббревиатуры недопустимы), город, почтовый адрес с индексом, адрес электронной почты (отметить арабскими цифрами соответствие авторов учреждениям, в которых они работают);

4. Аннотация (объёмом не более 0,5 стр.);

5. Ключевые слова (не более 5);

6. Экспериментальные оригинальные статьи должны иметь разделы: введение, материалы и методы, результаты, обсуждение. Два последних раздела могут быть объединены;

7. Теоретические и обзорные статьи могут иметь иные подразделы.

8. Краткие сообщения печатаются без подразделения на части.

9. В завершение рукописи в обязательном порядке должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку исследованию (в виде грантов, дарения или предоставления оборудования, реактивов, расходных материалов, лекарств или всего этого вместе), а также принявшие другое финансовое или личное участие, которое может привести к конфликту интересов, или декларировано отсутствие у авторов конфликта интересов.

10. В конце текста статьи могут быть выражены признательность отдельным лицам и (или) научным или иным фондам и организациям, оказавшим помощь в выполнении работы;

11. После текста статьи приводится список литературы;

12. Каждая таблица печатается на отдельной странице;

13. На отдельной странице приводятся подписи к рисункам, с указанием названия статьи и авторов;

14. По-английски на отдельной странице печатаются название статьи, фамилия (фамилии) и инициалы автора (авторов), название учреждения, его адрес, включая адрес электронной почты, перевод аннотации статьи (не более 0,5 стр.), ключевые слова (не более 5).

Рецензирование статьи осуществляется в соответствии с утверждёнными правилами, с которыми можно ознакомиться на сайте www.med-gen.ru.

Все статьи, в том числе статьи аспирантов и докторантов, публикуются бесплатно.

Статьи следует направлять по адресу:

115478, Москва, ул.Москворечье, 1,
Медико-генетический научный центр РАМН,
редакция журнала «Медицинская генетика».

Электронный вариант статьи следует направлять на электронный адрес редакции **L_Tarlycheva@med-gen.ru**.