

Главный редактор
ГИНТЕР Е.К.
академик РАМН
Ответственный секретарь
редакции
ИЖЕВСКАЯ В.Л.
д.м.н.

Редакционная коллегия

БАРАНОВ В.С.
чл.-корр. РАМН
ДУРНЕВ А.Д.
чл.-корр. РАМН
ИЛЛАРИОШКИН С.Н.
д.м.н., профессор
КОЗЛОВА С.И.
д.м.н., профессор
ЛИМБОРСКАЯ С.А.
д.б.н., профессор
МИХАЙЛОВА Л.К.
д.м.н., профессор
НАЗАРЕНКО Л.П.
д.м.н., профессор
НОВИКОВ П.В.
д.м.н., профессор
ПУЗЫРЕВ В.П.
академик РАМН
РУБЦОВ Н.Б.
д.б.н., профессор
ХУСНУТДИНОВА Э.К.
д.б.н., профессор

Редакционный совет

АРЧАКОВ А.И.
академик РАМН
БАРАНОВ А.А.
академик РАМН
КОПНИН Б.П.
д.б.н., профессор
ЛАЗЮК Г.И.
чл.-корр. РАМН
СВЕРДЛОВ Е.Д.
академик РАН
СЕРЕДЕНИН С.Б.
академик РАМН
СМИРНОВ В.Н.
чл.-корр. РАН, академик РАМН
ЧУЧАЛИН А.Г.
академик РАМН

Издатель:
ООО Издательство «Гениус Медиа»

Адреса редакции:

1. 115478, Москва, ул. Москворечье, д. 1, Федеральное государственное бюджетное учреждение Медико-генетический научный центр РАМН
Тел. (499) 612-81-07, факс: 324-07-02
2. 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8.
Тел. (495) 518-14-51, 601-23-74.
E-mail: genius-media@mail.ru

Вниманию авторов и читателей:

Рукописи и иллюстрации не возвращаются. При перепечатке материалов согласование с редакцией журнала «Медицинская генетика» обязательно. За содержание рекламных публикаций ответственность 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

2013 г. Том 12. №5 (131)

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Васильева Т.А., Петрова Н.В., Тимковская Е.Е.,
Ельчинова Г.И., Зинченко Р.А., Гинтер Е.К.*

Медико-генетическое изучение
населения Республики Татарстан.
Сообщение VI.
Популяционно-генетическое изучение
этногеографических групп татар
(анализ девяти полиморфных ДНК-локусов ядерного генома)3

*Зинченко Р.А., Ельчинова Г.И., Ветрова Н.В.,
Амелина М.А., Петрин А.Н., Амелина С.С.*

Эпидемиология наследственных болезней
в детском населении 12 районов Ростовской области.
Отягощённость наследственными болезнями
и генетическая структура популяции21

Рыжкова О.П., Дадали Е.Л., Руденская Г.Е., Поляков А.В.

Частота кальпаинопатии
и причина распространённости
мутации с.550delA в гене *CAPN3*
в Российской Федерации29

Осадчук Т.В., Румянцева Н.В.

Анализ мутаций в гене *MPZ*
в группе белорусских пациентов
с наследственной моторно-сенсорной невропатией.....35

*Баранова Е.Е., Сергеев А.С., Иванова Л.Ю.,
Журавлева И.В., Ижевская В.Л., Гинтер Е.К.*

Комплексная оценка
эффективности медико-генетического консультирования.
Сообщение I.
Анализ медико-социальных характеристик консультирующихся42

Editor-in-Chief
GINTER E.K.
Secretary
IZHEVSKAYA V.L.
Editorial Board
BARANOV V.S.
DURNEV A.D.
ILLARIOSHKIN S.N.
KOZLOVA S.I.
LIMBORSKAYA S.A.
MIKHAYLOVA L.K.
NAZARENKO L.P.
NOVIKOV P.V.
PUZYREV V.P.
RUBTSOV N.B.
KHUSNUTDINOVA E.K.

Editorial Council
ARCHAKOV A.I.
BARANOV A.A.
KOPNIN B.P.
LAZYUK G.I.
SVERDLOV E.D.
SEREDENIN S.B.
SMIRNOV V.N.
CHUCHALIN A.G.

Publisher: Genius Media, LLC

Medical GENETICS

Monthly reviewed scientific and practical journal

2013. Volume 12. №5 (131)

Content

ARTICLES

**Vasilyeva T.A., Petrova N.V., Timkovskaya E.E.,
Elchinova G.I., Zinchenko R.A., Ginter E.K.**

Medical Genetic Study of population of Tatarstan Republic.
Report VI.
Population Genetic study of ethno-geographic Tatar groups
(analysis of 9 autosomal DNA markers)3

**Zinchenko R.A., Elchinova G.I., Vetrova N.V.,
Amelina M.A., Petrin A.N., Amelina S.S.**

Genetic epidemiology
of hereditary diseases
among the children's population
in the twelve districts of the Rostov region.
The load of hereditary diseases
and genetic structure populations21

Ryzhkova O.P., Dadali E.L., Rudenskaya G.E., Polyakov A.V.

Calcinopathy frequency and prevalence rate
of c.550delA mutation in *CAPN3* gene
in Russian Federation29

Asadchuk T.V., Rumyantseva N.V.

Analysis of mutations in *MPZ* gene
in Belarusian patients
with hereditary motor and sensory neuropathy35

**Baranova E.E., Sergeev A.S., Ivanova L.Yu.,
Zhuravleva I.V., Izhevskaya V.L., Ginter E.K.**

Integrated estimation of genetic counseling efficiency.
Report I.
Analysis of medical and social characteristics of consultees.....42

Медико-генетическое изучение населения Республики Татарстан. Сообщение VI. Популяционно-генетическое изучение этногеографических групп татар (анализ девяти полиморфных ДНК-локусов ядерного генома)

Васильева Т.А., Петрова Н.В., Тимковская Е.Е., Ельчинова Г.И., Зинченко Р.А., Гинтер Е.К.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Медико-генетический научный центр» Российской академии медицинских наук, Москва 115478 ул. Москворечье 1; факс: (495) 324-07-02; e-mail: renazinchenko@mail.ru

Проведено изучение популяции татар ($n=669$) на основе анализа девяти полиморфных ДНК-локусов (*CCR5Δ32*, *ID/ACE*, *D7S23(KM19)*, *STR/THOI*, *STR/FABP2*, *STR/IVS6aGATT(CFTR)*, *VNTR/PAH*, *VNTR/DAT1*, *VNTR/NOS3*) ядерного генома. В работу включены три этногеографические группы татар: казанские (Арский и Атнинский районы), мишари (Буинский и Дрожжановский) и тептяри (Муслюмовский и Актанышский). Полученные результаты свидетельствуют о значительной генетической гетерогенности популяции татар. Наибольший уровень разнообразия для татар по диаллельной системе установлен по локусу *ID/ACE*, $H_{obs}=0,4407$, по мультиаллельной — по локусу *STR/THOI*, $H_{obs}=0,7937$. Уровень генетических различий между субпопуляциями татар выше ($F_{ST}=0,0075$), чем у чувашей, марийцев и удмуртов, и приближается к таковому у башкир ($F_{ST}=0,008$). Среднее значение наблюдаемой гетерозиготности на locus варьирует от 0,4213 в Актанышском до 0,4889 в Буинском районах. Полученная картина подразделения субпопуляций, в целом, не противоречит истории и данным этногенеза татар.

Ключевые слова: татары, генетическая структура популяций, ДНК-маркёры

Введение

Татары — второй по численности народ населения России (около 4%). В Республике Татарстан (РТ) проживают представители 107 национальностей, основными являются татары (52,9%) и русские (39,5%). Соотношение татар и русских в разных районах РТ существенно различается [28].

У татарского народа нет единого этнического корня. Среди его предков были гунны, булгары, кипчаки, ногайцы и другие народы, сформировавшиеся в древнейшие времена на базе культуры скифских и других племён и народов. На формирование современных татар оказали определённое влияние финно-угры и славяне [27].

Выделяется несколько довольно сильно различающихся этнотерриториальных групп татар — волго-уральская (казанские и касимовские татары, мишари и кряшены), а также сибирские и крымские татары. В татарском языке выделяется три диалекта — западный (мишарский), средний (казанско-татарский) и восточный (сибирско-татарский). Верующие татары в основном мусульмане-сунниты, кряшены — православные [28].

В восточной части Татарстана на границе с Башкортостаном проживают тептяри, в раннее время существования этой группы в её составе встречались представи-

тели почти всех народов края: удмурты, марийцы, мордва, чувашы, татары и башкиры. В настоящее время большинство тептярей — в составе татарского народа, часть тептярей проживает в Башкирии [28].

Данная работа является продолжением серии публикаций, посвящённых популяционно-генетическим исследованиям населения, проживающего на территории Волго-Уральского региона [1, 2, 3, 7, 10]. Она направлена на изучение популяции татар. Проведено изучение населения шести районов РТ, что позволило охватить три этногеографических группы татар: казанские татары, татары-мишари и тептяри (более 600 здоровых индивидов). Для исследования генофондов современных популяций человека и механизмов, определяющих генетическое разнообразие внутри популяций и различия между ними, популяционная генетика широко использует полиморфизм ядерного генома, что даёт сбалансированную характеристику генофонда популяции, в целом, а также выявляет объективную картину генетического разнообразия популяций. Все 6 субпопуляций татар проанализированы по девяти полиморфным ДНК-локусам ядерного генома: *CCR5Δ32*, *ID/ACE*, *D7S23(KM19)*, *STR/THOI*, *STR/FABP2*, *STR/IVS6aGATT(CFTR)*, *VNTR/PAH*, *VNTR/DAT1*, *VNTR/NOS3*, — что, возможно, позволит прояснить

роль факторов популяционной динамики, влияющих на формирование груза и спектра наследственных болезней в РТ.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили образцы ДНК, выделенные из крови неродственных индивидов, проживающих в Республике Татарстан и принадлежащих к трём этногеографическим группам — казанские татары (Арский и Атнинский районы), татары-мишари (Буинский, Дрожжановский) и татары-тептяри (Муслюмовский и Актанышский) (рис. 1). При выборе районных популяций учитывались степень их этнической гомогенности: Атнинский (>99% татар), Арский (>93% татар), Муслюмовский (>90% татар) и Актанышский (>97% татар) районы практически моноэтнический, в Дрожжановском и Буинском >62% татар, а также численность населения.

Общий объём исследованной выборки составил 669 чел. Данные по объёму выборок, изученных по девяти различным ДНК-маркёрам (41 аллель), представлены в таблицах. Образцы ДНК собраны сотрудниками лаборатории генетической эпидемиологии Федерального Государственного бюджетного учреждения «Медико-генетический научный центр» Российской академии медицинских наук в 2010—2012 гг. Этническая принадлежность (до третьего поколения) устанавливалась при опросе обследуемых индивидов. Во всех случаях составлены анкеты и получено письменное информированное

согласие на проведение медико-генетических исследований.

Выделение ДНК проводили из лейкоцитов венозной крови (4—8 мл) с использованием набора реактивов «Wizard Genomic DNA Purification Kit» фирмы «Promega» (USA) в соответствии с рекомендациями производителя.

Анализ полиморфных маркёров проводили методами полимеразной цепной реакции (ПЦР) синтеза ДНК и анализа ПДРФ с использованием праймеров и условий, описанных ранее [1, 2, 3, 7, 10]. Результаты оценивали путём проведения вертикального электрофореза в 8% полиакриламидном геле. В табл. 1 представлена характеристика девяти изученных маркёров.

Статистическая обработка данных выполнена посредством пакета программ GenePop 32 [26]. Полученную матрицу генетических расстояний использовали для построения филогенетического дерева путём выявления кластеров с помощью иерархической агломеративной процедуры, состоящей в последовательном объединении в классы «ближайших соседей» посредством программы Statistica ver.6.

Результаты и обсуждение

Проведён анализ полиморфизма трёх диаллельных (*D7S23(KM19)*, *CCR5Δ32*, *ID/ACE*) и шести мультialлельных маркёров (*STR/TH01*, *STR/FABP2*, *STR/IVS6aGATT(CFTR)*, *VNTR/PAH*, *VNTR/DAT1*, *VNTR/NOS3*) ядерного генома у татар. Диаллельные маркёры представлены инсерционно-делеционными

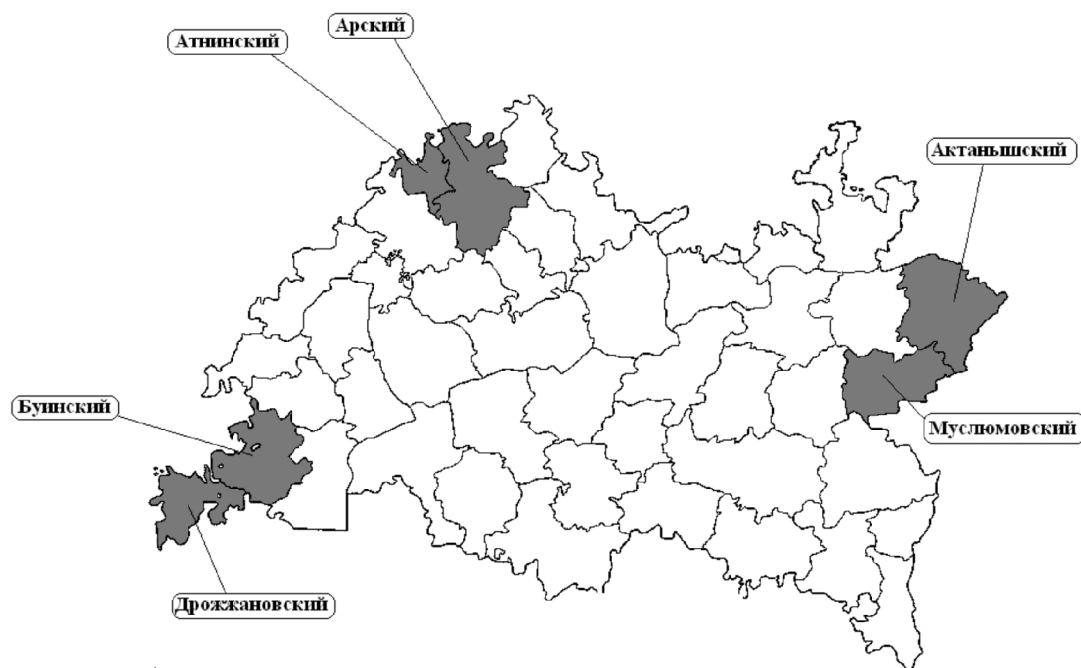


Рис. 1. Взаимное расположение шести изученных районов Республики Татарстан

локусами (*CCR5Δ32*, *ID/ACE*) и однонуклеотидной заменой (*D7S23(KM19)*). Мультиаллельные маркёры включают в себя тандемно организованные повторяющиеся последовательности микро- (*STR/THOI*, *STR/FABP2*, *STR/IVS6a*) и минисателлитов (*VNTR/PAH*, *VNTR/DAT1*, *VNTR/NOS3*). Исходя из достаточно высокого значения гетерозиготности этих маркёров в популяциях, очевидна целесообразность их использования в популяционно-генетических исследованиях.

Локус *CCR5Δ32*

Инсерционно-делеционный полиморфизм гена рецептора хемокинов *CCR5* является примером диаллельного полиморфизма ДНК. Рецепторы хемокинов относятся к суперсемейству рецепторов, связывающихся с серпентиновым белком G. Показано, что белок *CCR5* является основным корецептором для М-тропных цепей вируса ВИЧ-1, первичной формы передачи вируса, поражающих моноциты и макрофаги. Ген, кодирующий белок *CCR5* (*CMKBR5*) локализуется в регионе p21.3 хромосомы 3 человека внутри кластера, включающего гены большинство других рецепторов СС-хемокинов [14].

Делеция 32 п.н. в сегменте гена, кодирующем вторую экстрацеллюлярную петлю белка *CCR5* (*CCR5Δ32*), вероятно, препятствует взаимодействию рецептора с вирусом и тем самым определяет устойчивость к инфекции ВИЧ-1 [16]. Частота мутации *CCR5Δ32* в европейских популяциях составляет в среднем 10%, варьируя от максимального значения в финской и мордовской популяции (16%) и минимального значения в Сардинии (4%). То есть в Европе наблюдается градиент частоты мутантного аллеля **D* (*CCR5Δ32*)

с северо-востока на юго-запад. Анализ высокополиморфных микросателлитных маркёров, фланкирующих ген *CCR5*, с высокой степенью достоверности показал, что источником происхождения мутации *CCR5Δ32* явилось единичное мутационное событие, которое произошло несколько тысяч лет назад на северо-востоке Европы. Высокая частота аллеля **D* (*CCR5Δ32*) среди европеоидов, трудно объяснимая лишь случайным генетическим дрейфом, может указывать на действие отбора в пользу гомо- или гетерозиготных носителей в прошлом или настоящем. Обнаружение мутантного аллеля **D* (*CCR5Δ32*) в неевропеоидных популяциях вероятно является следствием относительно недавнего потока «европейских» генов [14, 16].

Изучен инсерционно-делеционный полиморфизм гена рецептора хемокинов *CCR5* в популяции татар (табл. 2).

Во всех субпопуляциях татар преобладающим определен генотип **I/*I*, гомозиготный по отсутствию делеции. Генотип **D/*D*, гомозиготный по мутантному аллелю выявлен в четырёх из шести изученных субпопуляций татар с частотой не превышающей 2%. У мишарей (Буинский и Дрожжановский районы) генотип **D/*D* не обнаружен. Полученные экспериментальные частоты генотипов локуса *CCR5* проверяли на соответствие равновесному распределению Харди—Вайнберга по критерию χ^2 . Во всех субпопуляциях татар наблюдается соответствие распределения наблюдаемых частот встречаемости генотипов локуса *CCR5*, равновесному распределению Харди—Вайнберга (табл. 2).

Распределение частот аллелей **I* и **D* во всех изученных субпопуляциях татар является сходным. Аллель **D*, несущий делецию 32 п.н., встречается с частотой от

Таблица 1

Характеристика маркёров, использованных для генетического изучения популяции татар

№	Локус	Район хромосомы	Тип полиморфизма	Размер амплифицируемого фрагмента, п.н.
1	<i>CCR5Δ32</i>	3p.21.3	Инсерционно-делеционный полиморфизм гена рецептора хемокинов <i>CCR5</i> (диаллельный)	368-400
2	<i>ID/ACE</i>	17q23.	Инсерционно-делеционный полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента <i>ACE</i> (диаллельный)	110-400
3	<i>D7S23 (KM19)</i>	7q31-32	Однонуклеотидный полиморфизм в локусе <i>D7S23</i> , сцепленный с геном муковисцидоза (диаллельный)	1000
4	<i>IVS6aGATT (CFTR)</i>	7q31.2	Вариабельные тандемные повторы (микросателлиты) гена трансмембранного регуляторного белка муковисцидоза <i>CFTR</i>	106-114
5	<i>STR/FABP2</i>	4q28-31	Полиморфизм вариабельного числа повторов (микросателлиты) гена белка, связывающего жирные кислоты в слизистой кишечника	205-220
6	<i>STR/THOI</i>	11p15.5	Полиморфизм вариабельного числа повторов (микросателлиты) гена тирозингидроксилазы	183-207
7	<i>VNTR/PAH</i>	12q22-24.1	Вариабельные тандемные повторы (минисателлиты) гена фенилаланингидроксилазы	380-650
8	<i>VNTR/DAT1</i>	5p15.3	Вариабельные тандемные повторы (минисателлиты) гена переносчика дофамина	320-520
9	<i>VNTR/NOS3</i>	7q35-36	Вариабельные тандемные повторы (минисателлиты) гена эндотелиальной синтазы окиси азота	393-420

0,06 до 0,15 (в среднем — 0,103), что согласуется с данными по ряду других европейских популяций [14, 16]. Среди ранее проведённых аналогичных исследований народов Волго-Уральского региона максимальная частота аллеля **D* отмечена в популяции удмуртов (0,123), минимальная — у башкир (0,034) [2, 3].

Важным параметром при исследовании генетической структуры популяций является гетерозиготность. Индексы наблюдаемой и ожидаемой гетерозиготности по девяти локусам для всех исследованных субпопуляций татар (Арский, Атинский, Буинский, Дрожжановский, Муслюмовский и Актанышский районы) представлены в табл. 3.

Значения показателя фактической гетерозиготности по локусу *CCR5* невысокие и находятся в пределах от 0,1296 в Буинском районе до 0,2600 в Атинском районе. В исследованных субпопуляциях татар отмечен как незначительный избыток (Атинский, Буинский, Дрожжановский районы), так и незначительный недостаток гетерозигот (Арский, Муслюмовский, Актанышский). В целом, для татар по данному полиморфному маркеру наблюдается незначительный избыток гетерозигот ($F_i = 0,0073$).

При попарном сравнении частот аллелей и генотипов локуса *CCR5* обнаружены достоверные различия между татарами Буинского и татарами Арского и Атинского районов, а также между татарами Атинского и Актанышского районов ($p < 0,05$).

Локус *ID/ACE*

Ангиотензин I-превращающий фермент (ACE), или кининаза II. — дипептидил карбоксипептидаза играет важную роль в регуляции кровяного давления и поддержании электролитного баланса посредством гидролиза ангиотензина I в ангиотензин II. Фермент также способен инактивировать брадикинин. Ген *ACE* расположен на хромосоме 17 в районе q23. Изученный в настоящей работе полиморфизм обусловлен наличием или отсут-

ствием Alu-последовательности, содержащей 287 п.н. в интроне 16 (аллели **I* и **D* соответственно) [24]. Полиморфизм ассоциирован с уровнем фермента в крови: аллель **D* повышает уровень экспрессии мРНК ACE, что может активизировать ренин-ангиотензиновую систему [23]. Результаты ряда исследований свидетельствуют в пользу взаимосвязи инсерционно-делеционного полиморфизма гена *ACE* с рядом заболеваний сердечно-сосудистой системы [20, 21, 22].

Делеционный аллель **D* встречается у европеоидных народов чаще, чем у монголоидных. У коренного населения Африки частота делеции сравнима с частотой в европейских популяциях и даже иногда превышает её. Тюркские народы отличаются от финно-угорских меньшей частотой генотипа **DD*. В целом, популяции Волго-Уральского региона по частотам генотипа **DD* занимают в определённой степени промежуточное положение между европеоидными и монголоидными популяциями [8].

Аллель **I* является преобладающим в двух субпопуляциях татар, его частота составляет 0,505 у татар Актанышского района и 0,538 у татар Атинского района. В четырёх районах более частым является аллель **D* (от 0,508 в Буинском до 0,563 в Арском). Для всей выборки татар частота Alu-делеции составила 0,513, что приближается к частотам, полученным ранее для ряда народов Волго-Уральского региона: русские Кировской области — 0,538, чуваша — 0,525, удмурты — 0,505, но превышает частоты аллеля **D*, выявленные в популяциях марийцев (0,452) и башкир (0,423) [1, 2, 3, 10].

Наиболее частый генотип в пяти субпопуляциях татар — гетерозиготный генотип **I/*D*, встречающийся с самой высокой частотой у татар Буинского района (0,518), тогда как в Актанышском районе превалирует гомозиготный по инсерции генотип **I/*I* (0,365). Самая высокая частота гомозиготного генотипа **D/*D* выявлена у татар Арского (0,350) и Актанышского (0,355) районов. В популяции Актанышского района установлено

Таблица 2

Распределение частот аллелей и генотипов локуса *CCR5Δ32* в субпопуляциях татар

Аллель, генотип	Район									Татары, в целом (N=600)
	Арский (N=101)	Атнинский (N=100)	Казанские татары (N=201)	Буинский (N=108)	Дрожжа- новский (N=109)	Татары- мишари (N=217)	Муслю- мовский (N=88)	Актаныш- ский (N=94)	Татары- тептяри (N=182)	
Аллели										
*I	0,876	0,850	0,863	0,935	0,908	0,922	0,886	0,920	0,904	0,897
*D	0,124	0,150	0,137	0,065	0,092	0,078	0,114	0,080	0,094	0,103
Генотипы										
*I/*I	0,772	0,720	0,746	0,870	0,817	0,843	0,784	0,851	0,819	0,803
*I/*D	0,208	0,260	0,234	0,130	0,184	0,157	0,205	0,138	0,170	0,187
*D/*D	0,020	0,020	0,020	0	0	0	0,011	0,011	0,011	0,010
Соответствие равновесному распределению закона Харди—Вайнберга $p(\chi^2)$										
	0.637	0.883	0.858	0.489	0.305	0.217	0.927	0.527		0.874

нарушение соответствия распределения частот генотипов равновесному распределению Харди—Вайнберга вследствие дефицита гетерозигот ($p < 0,05$) (табл. 5).

В большинстве субпопуляций татар показатели фактической гетерозиготности ниже теоретических, для Актанышского района это различие значимо (табл.3).

Таблица 3

Показатели теоретической и фактической гетерозиготности в субпопуляциях татар

Гетерози- готность	Район									Татары, в целом
	Арский	Атнинский	Казанские татары	Буинский	Дрожжа- новский	Татары- мишари	Муслю- мовский	Актаныш- ский	Татары- тептяри	
CCR5										
H _{exp}	0,2153	0,2563	0,2368	0,1212	0,1674	0,1447	0,2026	0,1476	0,1743	0,1855
H _{obs}	0,2079	0,2600	0,2338	0,1296	0,1835	0,1567	0,2045	0,1383	0,1703	0,1867
*Fis	0,0414	-0,0196	0,0100	-0,0693	-0,1010	-0,0850	-0,0154	0,0582	0,0201	-0,0073
ACE										
H _{exp}	0,4942	0,4992	0,5007	0,5022	0,5002	0,5003	0,5032	0,5026	0,5015	0,5001
H _{obs}	0,4250	0,4786	0,4515	0,5185	0,4722	0,4954	0,4493	0,2796	0,3519	0,4407
*Fis	0,1365	0,0370	0,0965	-0,0374	0,0516	0,0075	0,1007	0,4408	0,2963	0,1181
D7S23(KM19)										
H _{exp}	0,3456	0,3093	0,3273	0,3204	0,4241	0,3770	0,4036	0,3877	0,3954	0,3672
H _{obs}	0,3431	0,2800	0,3117	0,2870	0,4037	0,3456	0,4245	0,4565	0,4394	0,3647
*Fis	0,0021	0,0903	0,0447	0,0999	0,0439	0,0812	-0,0568	-0,1838	-0,1141	0,0068
STR/IVS6aCFTR										
H _{exp}	0,4410	0,4687	0,4542	0,4147	0,3584	0,38732	0,4581	0,4469	0,4517	0,4326
H _{obs}	0,4420	0,4872	0,4627	0,4630	0,3796	0,4213	0,4600	0,4286	0,4444	0,4439
*Fis	-0,0060	-0,0440	-0,0208	-0,1216	-0,0643	-0,0907	-0,0091	0,0361	0,0137	-0,0263
STR/FABP2										
H _{exp}	0,6090	0,6371	0,6214	0,5978	0,5432	0,5702	0,5815	0,6377	0,6057	0,5997
H _{obs}	0,6667	0,6822	0,6738	0,6542	0,5421	0,5981	0,5648	0,5667	0,5657	0,6155
*Fis	-0,0991	-0,0759	-0,0867	-0,0994	-0,0025	-0,0514	0,0242	0,0987	0,0637	-0,0271
STR/THOI										
H _{exp}	0,7892	0,7656	0,7796	0,7818	0,7889	0,7855	0,7928	0,7976	0,7935	0,7876
H _{obs}	0,8667	0,7400	0,8049	0,7870	0,7706	0,7788	0,8132	0,7849	0,7989	0,7937
*Fis	-0,1034	0,0286	-0,0350	-0,0113	0,0186	0,0062	-0,0313	0,0105	-0,0095	-0,0086
VNTR/PAH										
H _{exp}	0,6902	0,6916	0,6905	0,7328	0,7300	0,7344	0,7242	0,7229	0,7226	0,7187
H _{obs}	0,5981	0,6262	0,6121	0,8131	0,6881	0,7500	0,6931	0,7474	0,7194	0,6933
*Fis	0,1293	0,0904	0,1114	-0,1147	0,0531	-0,0236	0,0382	-0,0394	0,0019	0,0345
VNTR/DAT1										
H _{exp}	0,2925	0,2980	0,2945	0,4043	0,3690	0,3864	0,3081	0,2279	0,2717	0,3228
H _{obs}	0,2667	0,2900	0,2780	0,4393	0,3714	0,4057	0,3137	0,2333	0,2760	0,3218
*Fis	0,0840	0,0221	0,0537	-0,0915	0,0381	-0,0523	-0,0253	-0,0297	-0,0185	0,0213
VNTR/NOS3										
H _{exp}	0,2153	0,1968	0,2044	0,2874	0,2956	0,2908	0,1960	0,1793	0,1876	0,2315
H _{obs}	0,2179	0,1800	0,1966	0,3084	0,2830	0,2958	0,2000	0,1562	0,1791	0,2264
*Fis	-0,0188	0,0807	0,0352	-0,0783	0,0381	-0,0195	-0,0253	0,1238	0,0429	0,0213
Показатели средней на локус гетерозиготности										
H _{exp}	0,4550	0,4581	0,4566	0,4626	0,4641	0,4641	0,4634	0,4494	0,4560	0,4607
St/Dev.	0,2075	0,2061	0,2071	0,2144	0,2006	0,2063	0,2119	0,2370	0,2232	0,2095
H _{obs}	0,4482	0,4471	0,4473	0,4889	0,4549	0,4719	0,4581	0,4213	0,4383	0,4541
St.Dev.	0,2238	0,2045	0,2127	0,2312	0,1872	0,2065	0,2079	0,2415	0,2231	0,2085

В субпопуляции Буинского района показатель фактической гетерозиготности превышает показатель теоретической гетерозиготности. В целом, для татар наблюдаемая гетерозиготность по локусу *ACE* оказалась ниже ожидаемой ($H_{obs}=0,4407$; $H_{exp}=0,5001$).

При попарном сравнении популяций выявлены достоверные различия по частотам аллелей гена *ACE* между субпопуляциями татар Арского и Атнинского районов ($p<0,05$); по частотам генотипов — между субпопуляцией татар Актанышского района и субпопуляциями татар Арского, Атнинского, Буинского и Дрожжановского районов ($p<0,05$).

Локус *D7S23 (KM19)*

Однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) представляет собой единичную (точковую) нуклеотидную замену. В геноме человека встречается огромное число ОНП, приводящих к появлению или потере сайта рестрикции определённых эндонуклеаз. Одним из таких маркёров является полиморфизм *KM19* в локусе *D7S23*

(7q31-q32), сцепленный с геном муковисцидозного трансмембранного регуляторного белка (CFTR). Полиморфизм *KM19* характеризуется наличием двух аллелей: аллель **A* — отсутствие сайта рестрикции для эндонуклеазы *PstI*, аллель **B* — наличие сайта рестрикции [12].

Проведён ПДРФ-анализ локуса *D7S23 (KM19)* в популяции татар. Частоты генотипов и аллелей этого локуса представлены в табл. 5.

Наиболее частым во всех выборках татар является гомозиготный генотип **A/*A*, частота которого варьирует от 0,495 в выборке Дрожжановского до 0,670 в выборке Атнинского районов, а самым редким — генотип **B/*B*: от 0,033 в выборке Актанышского до 0,101 в выборке Дрожжановского районов. Полученные экспериментальные частоты генотипов локуса *D7S23 (KM19)* проверены на соответствие равновесному распределению Харди—Вайнберга по критерию χ^2 . Во всех субпопуляциях татар наблюдается соответствие распределения наблюдаемых частот встречаемости генотипов локу-

Таблица 4

Распределение частот аллелей и генотипов
инсерционно-делеционного полиморфизма гена *ACE* в субпопуляциях татар

Аллель, генотип	Район									Татары, в целом (N=615)
	Арский (N=120)	Атнинский (N=117)	Казанские татары (N=237)	Буинский (N=108)	Дрожжа- новский (N=108)	Татары- мишари (N=216)	Муслю- мовский (N=69)	Актаныш- ский (N=93)	Татары- тептяри (N=162)	
Аллели										
*I	0,437	0,538	0,487	0,491	0,468	0,479	0,485	0,505	0,497	0,487
*D	0,563	0,462	0,513	0,509	0,532	0,521	0,515	0,495	0,503	0,513
Генотипы										
*I/*I	0,225	0,299	0,262	0,232	0,232	0,232	0,290	0,365	0,321	0,266
*I/*D	0,425	0,479	0,451	0,518	0,472	0,495	0,449	0,280	0,352	0,441
*D/*D	0,350	0,222	0,287	0,250	0,296	0,273	0,261	0,355	0,327	0,293
Соответствие равновесному распределению закона Харди—Вайнберга $p(\chi^2)$										
	0,123	0,655	0,129	0,734	0,559	0,885	0,370	$1,7 \cdot 10^{-5}$	$1,4 \cdot 10^{-4}$	0,003

Таблица 5

Распределение частот аллелей и генотипов локуса *D7S23 (KM19)* в субпопуляциях татар

Аллель, генотип	Район									Татары, в целом (N=617)
	Арский (N=102)	Атнинский (N=100)	Казанские татары (N=202)	Буинский (N=108)	Дрожжа- новский (N=109)	Татары- мишари (N=217)	Муслю- мовский (N=106)	Актаныш- ский (N=92)	Татары- тептяри (N=198)	
Аллели										
*А	0,779	0,810	0,795	0,801	0,697	0,749	0,722	0,739	0,730	0,758
*В	0,221	0,190	0,205	0,199	0,303	0,251	0,278	0,261	0,270	0,242
Генотипы										
*А/*А	0,590	0,670	0,639	0,657	0,495	0,576	0,509	0,511	0,510	0,575
*А/*В	0,333	0,280	0,312	0,287	0,404	0,346	0,425	0,456	0,439	0,365
*В/*В	0,047	0,005	0,049	0,056	0,101	0,078	0,066	0,033	0,051	0,060
Соответствие равновесному распределению закона Харди—Вайнберга $p(\chi^2)$										
	0,943	0,337	0,501	0,273	0,612	0,218	0,591	0,086	0,116	0,849

са *D7S23 (KM19)* равновесному распределению Харди—Вайнберга (табл.5). Во всех районах, кроме Муслюмовского и Актанышского, индекс фактической гетерозиготности ниже теоретической (табл.3).

Распределение частот аллелей во всех изученных субпопуляциях татар является сходным: аллель *А является преобладающим. Аналогичное распределение частот аллелей и генотипов локуса *D7S23 (KM19)* характерно для других популяций [1, 2, 3, 7, 10].

При попарном сравнении субпопуляций татар по частотам аллелей локуса *D7S23 (KM19)* выявлены достоверные различия между татарами из Атинского района и татарами из Дрожжановского, Муслюмовского и Актанышского районов; между татарами Буинского и Дрожжановского, Муслюмовского и Актанышского районов ($p < 0,05$). При попарном сравнении распределения частот генотипов локуса *D7S23 (KM19)* выявлены достоверные различия между субпопуляциями татар Атинского района и татарами Дрожжановского, Муслюмовского и Актанышского районов, а также между татарами Буинского и татарами Дрожжановского, Актанышского и Муслюмовского районов ($p < 0,05$).

Локус *IVS6aGATT(CFTR)*

Для изучения структуры современных популяций человека его эволюции, установления источника и эволюции различных мутаций в генах используют внутригенные *STR*-маркеры. Одним из таких внутригенных *STR*-маркёров являются тетрауклеотидные повторы в интроне *6a* гена муковисцидозного трансмембранного регуляторного белка, *CFTR* [11]. Показано, что микросателлит *IVS6aGATT(CFTR)* является редко мутирующим участком в гене *CFTR*. Выявлено пять аллелей, имеющих четыре, пять, шесть, семь и восемь повторов

GATT. В различных популяциях мира в основном встречаются два аллеля, включающих шесть и семь коровых единиц повтора. Их частота в европейских популяциях, в среднем, составляет 0,25 и 0,75 соответственно. Аллели с четырьмя, пятью и восемью повторами считаются редкими. В исследованных популяциях Волго-Уральского региона аллель с восемью повторами обнаружен с частотой, варьирующей в пределах 1—8% [1, 2, 3, 7, 10].

В табл. 6 представлены частоты аллелей и генотипов микросателлитного маркера *IVS6aGATT(CFTR)* в восьми субпопуляциях татар.

В субпопуляциях татар встречаются три аллеля, включающие 6, 7 и 8 коровых единиц повтора. Установлено, что наиболее частым является аллель с семью повторами *7 (от 0,650 в Атинском до 0,773 в Дрожжановском районах). На втором месте по частоте оказался аллель *6, который с наименьшей частотой (0,213) встречается в выборке Дрожжановского и наибольшей (0,333) в выборке Атинского районов. Самые высокие значения частоты аллеля *8 выявлены у татар Муслюмовского (0,045), самые низкие (0,014) — у татар Буинского и Дрожжановского районов. В целом, по распределению частот аллелей локуса *IVS6aGATT* популяция татар отличается наибольшим сходством с популяцией башкир, тогда для популяций марийцев, удмуртов и чувашей характерны более высокие частоты аллелей *8 (0,040–0,082) и *6 (0,313–0,355) [1, 2, 3, 10].

В общей выборке татар выявлено шесть генотипов. Чаще всего встречались генотипы *6/*7 и *7/*7. На их долю приходится более 80%. Генотип *6/*8 не был определен в двух субпопуляциях татар: Дрожжановского и Актанышского районов, а генотип *8/*8 выявлен только в одной субпопуляции: Дрожжановского района.

Таблица 6

Распределение частот аллелей и генотипов микросателлитного маркера *IVS6aGATT* в субпопуляциях татар

Аллель, генотип	Районы									Татары, в целом (N=669)
	Арский (N=138)	Атинский (N=117)	Казанские татары (N=255)	Буинский (N=108)	Дрожжа- новский (N=108)	Татары- мишари (N=216)	Муслю- мовский (N=100)	Актаныш- ский (N=98)	Татары- тептяри (N=198)	
Аллели										
*6	0,275	0,333	0,024	0,269	0,213	0,241	0,270	0,296	0,283	0,277
*7	0,696	0,650	0,674	0,717	0,773	0,745	0,685	0,684	0,684	0,700
*8	0,029	0,017	0,302	0,014	0,014	0,014	0,045	0,020	0,033	0,023
Генотипы										
*6/*6	0,065	0,103	0,082	0,046	0,028	0,037	0,006	0,102	0,081	0,067
*7/*6	0,384	0,453	0,415	0,435	0,370	0,403	0,370	0,388	0,379	0,401
*7/*7	0,493	0,410	0,455	0,491	0,584	0,537	0,480	0,469	0,475	0,487
*8/*6	0,036	0,008	0,024	0,009	0	0,005	0,050	0	0,025	0,018
*8/*7	0,022	0,026	0,024	0,019	0,009	0,014	0,040	0,041	0,040	0,025
*8/*8	0	0	0	0	0,009	0,005	0	0	0	0,002
Соответствие равновесному распределению закона Харди—Вайнберга $p(\chi^2)$										
	0,170	0,950	0,483	0,621	0,0000	1,0710-6	0,276	0,541	0,842	0,200

Во всех субпопуляциях татар уровень фактической гетерозиготности по локусу *IVS6aGATT(CFTR)* незначительно превышает уровень теоретической, за исключением Актанышского района, в котором наблюдается снижение показателя фактической гетерозиготности (табл.3).

Во всех субпопуляциях татар, кроме Дрожжановского района, наблюдается соответствие наблюдаемых частот встречаемости генотипов локуса *IVS6aGATT(CFTR)* равновесному распределению Харди—Вайнберга (табл.6).

При попарном сравнении субпопуляций татар по частотам аллелей и генотипов локуса *IVS6aGATT(CFTR)* выявлены достоверные различия между татарами Дрож-

жановского и субпопуляциями Актанышского, и Муслюмовского районов ($p < 0,05$).

Локус *HUMFABP2*

Ген белка, связывающего жирные кислоты в слизистой кишечника, *FABP2*, локализован на коротком плече хромосомы 4 [55]. Микросателлитный локус, локализованный во втором интроне этого гена, представляет собой тринуклеотидный повтор АТТ, обозначается как *HUMFABP2* или *STR/FABP2* и относится к группе *STR*-маркёров. Номенклатура аллелей соответствует числу повторов коровой тринуклеотидной последовательности. В литературе описано восемь аллелей этого локуса с

Таблица 7

Распределение частот аллелей и генотипов локуса *STR/FABP2* в субпопуляциях татар

Аллель, генотип	Район									Татары, в целом (N=645)
	Арский (N=126)	Атнинский (N=107)	Казанские татары (N=233)	Буинский (N=107)	Дрожжа- новский (N=107)	Татары- мишари (N=214)	Муслю- мовский (N=108)	Актаныш- ский (N=90)	Татары- тептяри (N=198)	
Аллели										
*8	0	0		0,005	0	0,002	0	0	0	0,001
*9	0,008	0,005	0,006	0	0	0	0	0	0	0,002
*10	0,575	0,542	0,560	0,584	0,640	0,612	0,603	0,567	0,586	0,585
*11	0,147	0,122	0,135	0,122	0,103	0,112	0,111	0,144	0,126	0,125
*12	0,032	0,047	0,039	0,037	0,028	0,033	0,046	0,094	0,068	0,046
*13	0,194	0,229	0,210	0,215	0,192	0,202	0,208	0,134	0,174	0,197
*14	0,044	0,051	0,047	0,037	0,037	0,037	0,032	0,050	0,040	0,042
*15	0	0,005	0,002	0	0	0	0	0,011	0,005	0,002
Генотипы										
*9/*10	0,008	0,009	0,008	0	0		0	0	0	0,003
*10/*10	0,310	0,271	0,292	0,318	0,393	0,352	0,361	0,344	0,354	0,332
*11/*10	0,191	0,122	0,159	0,159	0,122	0,139	0,130	0,211	0,167	0,155
*11/*11	0	0,009	0,004	0	0,019	0,009	0,009	0	0,005	0,006
*12/*10	0,032	0,037	0,034	0,037	0,047	0,042	0,074	0,067	0,072	0,050
*12/*11	0,016	0,019	0,017	0	0,009	0,005	0,009	0,022	0,010	0,011
*12/*12	0	0,009	0,008	0,009	0	0,005	0	0,044	0,020	0,009
*13/*8	0	0	0	0,009	0	0,005	0	0	0	0,002
*13/*9	0,008	0	0,008	0	0	0	0	0	0	0,002
*13/*10	0,230	0,319	0,270	0,290	0,271	0,278	0,213	0,100	0,162	0,240
*13/*11	0,079	0,047	0,064	0,065	0,019	0,046	0,065	0,056	0,061	0,057
*13/*12	0,016	0,019	0,017	0,019	0	0,005	0,009	0,011	0,010	0,011
*13/*13	0,024	0,028	0,026	0,019	0,047	0,032	0,065	0,044	0,056	0,037
*14/*10	0,071	0,048	0,060	0,047	0,056	0,051	0,065	0,056	0,061	0,057
*14/*11	0,008	0,037	0,021	0,019	0,019	0,014	0	0,011	0,005	0,014
*14/*12	0	0	0	0,019	0	0,005	0	0	0	0,002
*14/*13	0,008	0,019	0,013	0,019	0	0,005	0	0,011	0,005	0,008
*15/*10	0	0,009	0,008	0	0	0	0	0	0	0,002
*15/*14	0	0	0	0	0	0	0	0,022	0,010	0,003
Соответствие равновесному распределению закона Харди—Вайнберга $p(\chi^2)$										
	0,840	0,791	0,868	0,262	0,607	0,601	0,565	0,0000	0,0000	9,3 10 ⁻

числом повторяющихся коровых единиц от 8 до 16. Изучение данного полиморфного маркера не обнаружило никаких ассоциаций с какими-либо заболеваниями. Исходя из довольно высокого значения гетерозиготности в популяциях Европы ($H > 0,5$), становится очевидной целесообразность использования этого маркера в популяционно-генетических исследованиях [19].

Частоты аллелей и генотипов локуса *STR/FABP2* в исследованных субпопуляциях татар представлены в табл. 7.

В шести изученных субпопуляциях татар определено восемь аллелей локуса *STR/FABP2* (табл. 7). Во всех изученных районах наиболее частыми оказались аллели *10 (частота от 0,542 до 0,640), *13 (частота от 0,133 до 0,229) и *11 (частота от 0,111 до 0,147), что согласуется с данными, полученными при изучении популяций Волго-Уральского региона. Наибольшее сходство в распределении частот аллелей локуса *STR/FABP2* наблюдается с популяциями чувашей и удмуртов [1, 2, 3, 10].

Аллель *11 выявлен во всех районах с частотой от 0,111 до 0,147. А в субпопуляции Актанышского района он является вторым по частоте: его частота (0,144) превышает частоту аллеля *13 (0,133). Аллели *12 и *14 встречаются во всех районах с частотой менее 0,05. Исключением является субпопуляция Актанышского района, где частота аллеля *12 достигает 0,094. Аллель *15 обнаружен только в Атинском и Актанышском районах. Аллель *9 выявлен только у татар Арского и Атинского районов, а аллель *6 — только однажды в Буинском районе.

Наиболее частыми генотипами для всех выборок татар были генотипы *10/*10 (0,361–0,271), *13/*10 (0,100–0,318) и *11/*10 (0,122–0,191). Во всех субпопуляциях татар кроме Актанышского района наблюдается соответствие распределения наблюдаемых частот генотипов *STR/FABP2* равновесному распределению Харди—Вайнберга (табл. 7).

По локусу *STR/FABP2* прослеживается тенденция к преобладанию фактической гетерозиготности по сравнению с теоретической в изученных субпопуляциях, кроме татар Дрожжановского и Актанышского районов, причём в последней субпопуляции это различие статистически значимо ($F_{is}=0,0987$; $p < 0,0001$) (табл. 3).

При попарном сравнении выявлены достоверные различия в распределении частот аллелей локуса *HUMFABP2* между выборкой Актанышского района и выборками Арского, Атинского, Буинского и Дрожжановского районов ($p < 0,05$). При попарном сравнении субпопуляций татар выявлены достоверные различия в распределении частот генотипов локуса *HUMFABP2* между выборкой Актанышского и выборками остальных пяти исследованных районов; а также между татарами Атинского и Муслюмовского районов ($p < 0,05$).

Локус *HUMTHOI*

Ген тирозингидроксилазы человека (*TH*) локализован на коротком плече 11-й хромосомы (11p15.5).

В 1991 г. выявлено наличие короткого tandemного повтора с коровой последовательностью AATG в 1-м интроне гена *TH*, который обозначается как *HUMTHOI*, или *STR/THOI*. Аллели локуса *HUMTHOI* нумеруются по числу повторов. В некоторых аллелях возможны варианты, когда из тетрануклеотидной последовательности исчезает один нуклеотид, такие аллели обозначают как n.3, где n — число коровых повторов (9.3). Данный полиморфный локус имеет высокий уровень гетерозиготности (90%), в связи с чем активно используется в популяционной генетике и при идентификации личности [18].

Частоты аллелей и генотипов локуса *STR/THOI*, в шести исследованных субпопуляциях татар представлены в табл. 8.

В общей выборке татар выявлено 7 аллелей локуса *STR/THOI*: наиболее частыми оказались аллели *10(9.3) и *6 (частоты 0,271 и 0,253 соответственно). Полученная картина согласуется с данными, полученными при исследовании других народов Волго-Уральского региона, где наиболее частыми также были аллели *10 и *6, хотя и наблюдалось специфичное для каждого этноса соотношение частот аллелей. Так, при исследовании полиморфизма данного локуса в популяциях марийцев и удмуртов с наибольшей частотой выявлен аллель *6, а в популяциях башкир, чувашей и русских Кировской области — аллель *10(9.3). В популяции башкир вторым по частоте являлся аллель *7 [1, 2, 3, 7, 10].

При анализе распределения частот аллелей данного локуса в шести исследованных субпопуляциях татар установлено, что в пяти районах аллель *10(9.3) является самым частым. Но в субпопуляции Дрожжановского района преобладает аллель *6 (0,294), а частота аллеля *9 превышает частоту аллеля *10(9.3) (0,216 и 0,294 соответственно). Наиболее редкими во всех шести районах являются аллели *11 и *5: аллель *11 встречается только в Буинском и Дрожжановском районах; а аллель *5 обнаружен только в Атинском и Буинском районах.

Из 22 генотипов, выявленных у татар, общими для всех субпопуляций являются 11 генотипов. Наиболее разнообразной по составу генотипов оказались субпопуляции татар Буинского и Дрожжановского районов, где обнаружено по 17 генотипов. В целом, с наибольшей частотой во всех субпопуляциях встречаются генотипы *10/*6, *10/*9 и *10/*7. Но имеются особенности их распределения в субпопуляциях: так, генотип *10/*10 является вторым по частоте в выборке татар Атинского района, тогда как в Дрожжановском районе его частота составляет лишь 0,009; в Муслюмовском районе наиболее частыми являются генотипы *9/*6 и *10/*7 (частоты обоих 0,121). Во всех субпопуляциях татар наблюдается соответствие распределения наблюдаемых частот генотипов локуса *STR/THOI* равновесному распределению Харди—Вайнберга (табл. 8).

Показатель наблюдаемой гетерозиготности по локусу *STR/THOI* колеблется в пределах от 0,7400 в Атинском районе до 0,8667 в Арском районе. По данному локусу

прослеживается превышение как теоретической гетерозиготности по сравнению с фактической (Арский, Дрожжановский и Актанышский районы), так и фактической гетерозиготности по сравнению с теоретической, значительное для Арского района ($F_{is} = 0,1034$) (табл.3).

При попарном сравнении выявлены достоверные различия в распределении частот аллелей локуса *STR/THOI* между субпопуляцией Атинского района и татарами Дрожжановского и Актанышского районов ($p < 0,05$) и различие в распределении частот генотипов между субпопуляциями Атинского и Дрожжановского районов ($p < 0,05$).

Локус *VNTR/PAH*

Кроме микросателлитных маркёров, примеры которых рассмотрены выше, в популяционно-генетических исследованиях активно используются мини-сателлиты. Одним из наиболее часто применяемых маркёров данного типа является высокополиморфный участок, представляющий собой АТ-богатые 30-нуклеотидные tandemные повторы (*VNTR*) в области 3'-конца гена фенилаланингидроксилазы (*PAH*) (12q22-q24), описанный в 1992 г. В литературе отмечено 9 вариантов аллелей, содержащих различное количество повторов размером от

Таблица 8

Распределение частот аллелей и генотипов локуса *HUMTHOI* в субпопуляциях татар

Аллель, генотип	Район									Татары, в целом (N=606)
	Арский (N=105)	Атинский (N=100)	Казанские татары (N=205)	Буинский (N=108)	Дрожжа- новский (N=109)	Татары- мишари (N=217)	Муслю- мовский (N=91)	Актаныш- ский (N=93)	Татары- тептяри (N=184)	
Аллели										
*5	0	0,010	0,005	0,005	0	0,002	0	0	0	0,003
*6	0,210	0,295	0,251	0,273	0,295	0,283	0,209	0,226	0,217	0,253
*7	0,157	0,160	0,159	0,144	0,165	0,154	0,209	0,199	0,204	0,171
*8	0,152	0,105	0,129	0,083	0,110	0,097	0,126	0,134	0,130	0,118
*9	0,181	0,110	0,146	0,199	0,215	0,207	0,181	0,199	0,190	0,182
*10(9.3)	0,300	0,320	0,310	0,282	0,206	0,244	0,275	0,242	0,258	0,271
*11	0	0		0,014	0,009	0,012	0	0	0	0,004
Генотипы										
*5/*6	0	0,010	0,005	0	0	0	0	0	0	0,002
*6/*6	0,038	0,100	0,068	0,102	0,110	0,106	0,033	0,065	0,049	0,076
*7/*6	0,067	0,100	0,083	0,093	0,055	0,074	0,077	0,075	0,076	0,078
*7/*7	0,010	0,030	0,019	0	0,028	0,014	0,022	0,043	0,033	0,022
*8/*6	0,057	0,040	0,049	0,019	0,083	0,051	0,055	0,032	0,043	0,048
*8/*7	0,067	0,050	0,059	0,019	0,020	0,037	0,088	0,022	0,054	0,050
*8/*8	0,019	0,010	0,015	0	0,009	0,005	0,022	0,043	0,033	0,017
*9/*6	0,048	0,080	0,063	0,074	0,092	0,083	0,121	0,097	0,108	0,084
*9/*7	0,076	0	0,039	0,065	0,046	0,055	0,088	0,129	0,108	0,066
*9/*8	0,048	0,060	0,054	0,056	0,037	0,046	0,033	0,054	0,043	0,048
*9/*9	0,019	0	0,010	0,046	0,073	0,060	0,011	0,011	0,010	0,028
*10/*5	0	0,010	0,005	0,009	0	0,005	0	0	0	0,003
*10/*6	0,171	0,160	0,166	0,139	0,138	0,143	0,099	0,118	0,108	0,140
*10/*7	0,086	0,110	0,098	0,102	0,119	0,111	0,121	0,086	0,103	0,104
*10/*8	0,095	0,040	0,068	0,074	0,028	0,051	0,033	0,075	0,054	0,058
*10/*9	0,152	0,080	0,117	0,102	0,101	0,101	0,099	0,097	0,098	0,106
*10/*10	0,048	0,120	0,083	0,065	0,009	0,037	0,099	0,054	0,076	0,064
*11/*6	0	0		0,009	0	0,005	0	0	0	0,002
*11/*7	0	0		0,009	0	0,005	0	0	0	0,002
*11/*8	0	0		0	0	0	0	0	0	0
*11/*9	0	0		0,009	0,009	0,009	0	0	0	0,003
*11/*10	0	0		0	0,009	0,005	0	0	0	0,002
Соответствие равновесному распределению закона Харди—Вайнберга $p(\chi^2)$										
	0,445	0,373	0,828	0,737	0,198	0,619	0,399	0,264	0,291	0,821

350 до 650 п.н. [13]. Исходя из того, что частота и встречаемость аллелей *VNTR* гена *PAH* характеризуются высокой гетерогенностью и существенными межпопуляционными различиями, молекулярно-генетическое изучение данного полиморфизма у различных народов представляет немаловажный интерес.

Результаты исследования распределения частот аллелей и генотипов локуса *VNTR/PAH* в шести субпопуляциях татар представлены в табл. 9.

В целом, в выборке из 626 индивидов определены 9 аллелей локуса *VNTR/PAH* с числом повторов коровой единицы от 3 до 12. Наибольшее аллельное разнообразие по локусу *VNTR/PAH* отмечено для субпопуляции Актанышского района (8 аллелей), наименьшее — для Арского (6 аллелей). Во всех районах самым частым являлся аллель *3 (от 0,391 в Муслюмовском до 0,472 в Арском районах). Аллели *8 (частота 0,202-0,31), *7 (частота 0,079-0,168) и *9 (частота 0,051-0,129) встретились во всех шести субпопуляциях татар. Аллель *12 обнаружен во всех районах кроме Дрожжановского. Аллель *11 не выявлен в выборке казанских татар (Арского и Актанышского районов). Аллель *6 обнаружен в Арском, Актанышском и Актанышском районах, аллель *5 — в Актанышском, Муслюмовском и Актанышском, аллель *10 — только среди мишарей (в Буинском и Дрожжановском районах). В объединённой выборке татар наиболее частыми являются аллели *3, *8 и *7 (0,420; 0,273 и 0,133 соответственно); частота аллеля *9 — 0,109. Все другие аллели встречаются с частотой менее 0,05. Полученные результаты распределения частот аллелей в субпопуляциях татар согласуются с данными предыдущих исследований народов Поволжья: в исследованных популяциях башкир, чувашей, марийцев и удмуртов самыми частыми также являлись аллели *3 (0,383; 0,511; 0,458 и 0,496 соответственно) и *8 (0,0319; 0,202; 0,206 и 0,228 соответственно) [1, 2, 3, 10].

В целом в шести субпопуляциях татар выявлен 31 генотип локуса *VNTR/PAH*. Минимальное количество генотипов обнаружено у татар Актанышского и Буинского районов (13 и 14 соответственно), максимальное в Муслюмовском районе (18). Семь генотипов выявлены во всех районах. С наибольшей частотой во всех субпопуляциях, кроме Арского района, встречается генотип *8/*3, максимальное значение которой в субпопуляции татар Буинского района достигает 0,318. В Арском районе самым частым генотипом у татар является *3/*3 (0,280), а частота генотипа *8/*3 составляет 0,159. Частота более 10 % отмечена для гомозиготного генотипа *3/*3 во всех районах кроме Буинского и для гетерозиготного генотипа *9/*3 во всех районах кроме Арского и Актанышского районов; частота более 5% — для генотипа 7/*3 во всех районах; для генотипа *8/*7 во всех районах кроме Дрожжановского и Муслюмовского; для генотипа *8/*8 во всех районах кроме Буинского и Дрожжановского. Тест на соответствие распределению Харди—Вайнберга в шести субпопуляциях татар выявил несоответствие в выборках из трёх районов: Буинском, Муслю-

мовском и Актанышском, и в объединённой выборке (табл.10). При исследовании теоретической и фактической гетерозиготности выявлено уменьшение показателей фактической гетерозиготности в субпопуляциях Арского, Актанышского, Дрожжановского и Актанышского районов и повышение показателей фактической гетерозиготности в субпопуляциях Буинского и Актанышского районов относительно показателей теоретической.

Все шесть выборок татар попарно исследованы на гетерогенность. Выявлены достоверные различия между населением Арского района и татарами, проживающими в Буинском, Дрожжановском и Муслюмовском районах, между субпопуляциями Актанышского и Дрожжановского районов в распределении частот аллелей и генотипов гена фенилаланингидроксилазы. Достоверные различия в распределении частот аллелей выявлены между татарами Актанышского района и татарами Арского, Актанышского и Дрожжановского районов. Также достоверные различия распределения частот генотипов обнаружены между субпопуляцией Актанышского района и субпопуляцией татар Буинского района ($p < 0,05$).

Локус *VNTR/DAT1*

Белок DAT1, переносчик дофамина, принадлежит к семейству Na^+, Cl^- -зависимых переносчиков нейромедиаторов, ограничивает активность дофаминэргической системы в синапсах путем обратного поглощения нейромедиатора в пресинаптические терминалы, что играет важную роль в дофаминэргической нейротрансмиссии. Ген *DAT1* (*SLC6A3*) локализован на 5-й хромосоме в области p15.33. В гене *DAT1* обнаружены варьирующие тандемные повторы (*VNTR*) в 3'-нетранслируемой области с числом копий от 3 до 11. Аллели с 9-ю и 10-ю единицами повторов являются наиболее частыми и присутствуют более чем у 90% индивидов в популяциях европейцев и американцев европейского и африканского происхождения. Выявлены ассоциации между полиморфизмом *VNTR* в данном гене и шизофренией, а также гиперактивными состояниями с нарушением внимания [17].

В табл. 10 представлены результаты анализа распределения частот аллелей и генотипов локуса *VNTR/DAT1* в шести субпопуляциях татар.

Распределение частот аллелей локуса *VNTR/DAT1* во всей популяции татар характеризуется как унимодальное. С максимальной частотой встречается аллель с 10-ю единицами повтора, что характерно и для других популяций Волго-Уральского региона [1, 2, 3, 10]. Максимальное значение частоты аллеля *10 выявлено у татар Актанышского района (0,872), а минимальное у татар Буинского района (0,729). Вторым по частоте является аллель *9, наибольшая частота которого выявлена в Буинском районе — 0,257, а минимальная — в Актанышском (0,111).

Всего обнаружено 9 генотипов, наиболее частым из которых оказался гомозиготный 10*/10 (от 0,514 в Буинском до 0,756 в Актанышском районе). Вторым по частоте выявлен гетерозиготный генотип *10/9*, частота

Таблица 9

Распределение частот аллелей и генотипов локуса *VNTR/PAH* в субпопуляциях татар

Аллель, генотип	Район									Татары, в целом (N=626)
	Арский (N=107)	Атнинский (N=107)	Казанские татары (N=214)	Буинский (N=107)	Дрожжа- новский (N=109)	Татары- мишари (N=216)	Муслю- мовский (N=101)	Актаныш- ский (N=95)	Татары- тептяри (N=196)	
Аллели										
*3	0,472	0,449	0,460	0,369	0,422	0,396	0,391	0,416	0,403	0,420
*5	0	0,005	0,002	0	0	0	0,025	0,016	0,020	0,007
*6	0,028	0,009	0,019	0	0	0	0	0,011	0,005	0,008
*7	0,168	0,140	0,154	0,140	0,156	0,148	0,104	0,079	0,92	0,133
*8	0,238	0,290	0,264	0,313	0,202	0,257	0,312	0,290	0,30	0,273
*9	0,051	0,075	0,063	0,122	0,170	0,146	0,129	0,111	0,12	0,109
*10	0	0		0,009	0,032	0,021	0	0	0	0,007
*11	0			0,042	0,018	0,030	0,005	0,005	0,005	0,012
*12	0,042	0,033	0,037	0,005	0	0,002	0,035	0,074	0,054	0,030
Генотипы										
*3/*3	0,280	0,234	0,257	0,084	0,165	0,125	0,139	0,168	0,153	0,179
*5/*3	0	0	0	0	0	0	0,010	0	0,005	0,002
6/3	0,028	0,009	0,019	0	0	0	0	0	0	0,006
*6/*5	0	0	0	0	0	0	0	0,021	0,010	0,003
7/3	0,103	0,131	0,117	0,056	0,083	0,069	0,059	0,074	0,066	0,085
7/6	0,009	0	0,005	0	0	0	0	0	0	0,002
7/7	0,037	0,019	0,028	0,056	0,064	0,060	0,030	0	0,015	0,035
8/3	0,159	0,243	0,201	0,318	0,229	0,273	0,287	0,232	0,260	0,244
8/5	0	0	0	0	0	0	0	0,011	0,005	0,002
8/6	0,019	0,009	0,014	0	0	0	0	0	0	0,005
8/7	0,112	0,065	0,089	0,093	0,028	0,060	0,049	0,084	0,066	0,072
8/8	0,075	0,103	0,089	0,047	0,046	0,046	0,119	0,063	0,092	0,075
9/3	0,065	0,047	0,056	0,150	0,138	0,144	0,139	0,158	0,148	0,115
9/5	0	0,009	0,005	0	0	0	0,020	0	0,010	0,005
9/7	0,028	0,028	0,028	0,019	0,064	0,042	0,020	0	0,010	0,027
9/8	0,009	0,037	0,023	0,065	0,046	0,056	0,030	0,053	0,041	0,040
9/9	0	0,009	0,005		0,038	0,019	0,020	0	0,010	0,011
10/3	0	0	0	0,019	0,038	0,028	0	0	0	0,010
10/8	0	0	0	0	0,009	0,005	0	0	0	0,002
10/9	0	0	0	0	0,018	0,009	0	0	0	0,003
11/3	0	0	0	0,019	0,028	0,023	0	0,011	0,005	0,010
11/5	0	0	0	0	0	0	0,010	0	0,005	0,002
11/7	0	0	0	0	0,009	0,005	0	0	0	0,002
11/8	0	0		0,065	0	0,028	0	0	0	0,010
11/9	0	0	0	0,009	0	0,005	0	0	0	0,002
12/3	0,028	0	0,014	0,009	0	0,005	0,010	0,020	0,015	0,011
12/5	0	0	0	0	0	0	0,010	0	0,005	0,002
12/7	0,009	0,019	0,014	0	0	0	0,020	0	0,010	0,008
12/8	0,028	0,019	0,023	0	0	0	0,020	0,074	0,046	0,022
12/9	0	0,009	0,005	0	0	0	0,010	0,011	0,010	0,005
12/12	0,009	0,009	0,009	0	0	0	0	0,020	0,010	0,006
Соответствие равновесному распределению закона Харди—Вайнберга $p(\chi^2)$										
	0,306	0,115	0,016	0,025	0,150	0,009	4x10 ⁻⁶	0,000	0,000	0,000

которого у татар — мишарей Буинского и Дрожжановского районов сравнительно высока 0,411 и 0,352 соответственно. Генотипы, содержащие аллели с числом повторов больше 10 или меньше 9 были редкими. Во всех субпопуляциях татар наблюдается соответствие распределения наблюдаемых частот встречаемости генотипов локуса *VNTR/DAT1*, равновесному распределению Харди—Вайнберга (табл. 10).

Показатели фактической гетерозиготности по данному локусу не высоки и варьируют от 0,2333 в субпопуляции Актанышского района до 0,4396 в субпопуляции Буинского района. При попарном сравнении частот аллелей и генотипов локуса *VNTR/DAT1* в шести выборках татар обнаружены достоверные различия между субпопуляцией Буинского и Арского, Атнинского и Актанышского районов, а также между населением Актанышского и Дрожжановского районов ($p < 0,05$).

Локус *VNTR/NOS3*

Другим мини-сателлитом, широко используемым в популяционной генетике, является локус *VNTR/NOS3*. Он представляет собой 27-нуклеотидные тандемные повторы, локализованные в 4-м интроне гена *NOS3* (7q35-36), повторяемость которых характеризуется популяционной специфичностью [15]. Ген *NOS3* (*eNOS*) кодирует фермент — конститутивную эндотелиальную синтазу окиси азота, участвующий в об-

разовании одного из важнейших биологических медиаторов в организме человека — окиси азота II (NO). Данные ряда исследователей свидетельствуют в пользу взаимосвязи полиморфизма 27-членных тандемных повторов гена *NOS3* с инфарктом миокарда и эссенциальной гипертензией [25].

В популяции татар выявлены два аллеля — **A* и **B* — с числом повторяющихся единиц 4 и 5 соответственно (табл.11).

Частота аллеля **B* гена *NOS3* во всех субпопуляциях татар значительно превышает частоту аллеля **A* (табл. 11). Полученные результаты не противоречат данным литературы и характеризуют типичную картину распределения частот аллелей локуса *VNTR/NOS3* для народов Волго-Уральского региона [1, 2, 3, 7, 10, 15]. Наименьшая частота аллеля **A* выявлена у татар Муслимовского района (0,110); наиболее высокие значения частот этого аллеля имеют татары-мишари Дрожжановского и Буинского районов (0,179 и 0,173 соответственно).

Наиболее частым генотипом гена конститутивной эндотелиальной синтазы окиси азота в популяции татар является гомозиготный генотип **B*/B*, его частота варьирует от 0,673 в Бунском до 0,823 в Актанышском районах. Частота генотипа **A*/A* ни в одной из субпопуляций татар не превышает 0,04.

Таблица 10

Распределение частот аллелей и генотипов локуса *VNTR/DAT1* в субпопуляциях татар

Аллель, генотип	Район									Татары, в целом (N=609)
	Арский (N=105)	Атнинский (N=100)	Казанские татары (N=205)	Буинский (N=107)	Дрож ж-новский (N=105)	Татары-мишари (N=211)	Мусли-мовский (N=102)	Актаныш-ский (N=90)	Татары-тептяри (N=192)	
Аллели										
*6	0	0	0	0,004	0,004	0,005	0,010	0,017	0,013	0,006
*7	0	0	0	0	0,005	0,002	0	0	0	0,001
*8	0	0,010	0,005	0	0	0	0	0	0	0,002
*9	0,148	0,150	0,149	0,257	0,229	0,243	0,180	0,111	0,146	0,187
*10	0,829	0,825	0,827	0,729	0,762	0,745	0,814	0,872	0,841	0,803
*11	0,024	0,015	0,019	0,009	0	0,005	0	0	0	0,008
Генотипы										
9/6	0	0	0	0,009	0,010	0,008	0	0	0	0,003
9/9	0,038	0,020	0,029	0,047	0,048	0,047	0,029	0,011	0,021	0,033
10/6	0	0	0	0	0	0	0,020	0,033	0,026	0,008
10/7	0	0	0	0	0,010	0,005	0	0	0	0,001
10/8	0	0,020	0,010	0	0	0	0	0	0	0,003
10/9	0,219	0,240	0,229	0,411	0,352	0,383	0,294	0,200	0,250	0,289
10*/10	0,695	0,690	0,693	0,514	0,581	0,549	0,657	0,756	0,703	0,645
11/9	0	0,020	0,010	0	0	0	0	0	0	0,003
11/10	0,048	0,010	0,029	0,019	0	0,008	0	0	0	0,013
Соответствие равновесному распределению закона Харди—Вайнберга $p(\chi^2)$										
	0,441	0,352	0,930	0,603	0,719	0,637	0,928	0,936	0,821	0,910

Во всех субпопуляциях татар наблюдается соответствие распределения наблюдаемых частот генотипов локуса *VNTR/NOS3* равновесному распределению Харди–Вайнберга (табл.11).

При попарном сравнении исследованных субпопуляций обнаружены достоверные отличия татар-мишарей Буинского и Дрожжановского районов от татар Атинского, Муслумовского и Актанышского районов по частотам аллелей и генотипов локуса *VNTR/NOS3*.

Анализ распределения частот аллелей девяти полиморфных локусов свидетельствует о заметной генетической гетерогенности популяции татар: выявлены достоверные различия в распределении частот аллелей и генотипов ряда исследованных ДНК-маркёров между выборками из изученных районов РТ. При исследовании распределения частот аллелей и генотипов ДНК-маркёров в этнографических группах татар показано, что группы мишарей и казанских татар различаются по большему числу изученных локусов: шести из девяти: *IVS6aGATT(CFTR)*, *STR/THOI*, *CCR5Δ32*, *VNTR/NOS3*, *VNTR/PAH* и *DATI* ($p < 0,005$). Достоверные различия распределения частот аллелей и генотипов ДНК-маркёров между выборками мишарей и тептярей выявлены по пяти локусам: *ID/ACE*, *STR/FABP2*, *VNTR/NOS3*, *VNTR/PAH* и *DATI* ($p < 0,005$). Выборки казанских татар и тептярей достоверно различаются по распределению частот аллелей и генотипов четырёх из изученных локусов ДНК: *ID/ACE*, *STR/THOI*, *VNTR/PAH* и *D7S23 (KM19)* ($p < 0,005$).

Анализ полиморфизма девяти аутосомных локусов ДНК в объединённой выборке популяции татар показал (табл. 3), что по трем локусам — *ID/ACE*, *VNTR/PAH* и (в меньшей степени) *VNTR/NOS3* — наблюдалось выраженное снижение уровня фактической гетерозиготности по отношению к теоретической, т.е. наблюдался дефицит гетерозигот. По трем локусам — *CCR5Δ32*, *D7S23 (KM19)* и *DATI* — значения ожидаемой и теоретической гетерозиготности практически равны. По двум локусам

IVS6aGATT(CFTR), *STR/THOI* — наблюдается тенденция к избытку гетерозигот, а локуса *STR/FABP2* — это различие значимо.

Следует отметить, что показатели средней гетерозиготности по девяти локусам для каждого из районов (кроме Буинского) указывают на существование дефицита гетерозигот: снижение наблюдаемой гетерозиготности по сравнению с ожидаемой имеет место как в каждом из районов, так и, в целом, в татарской популяции. Для используемого набора ДНК-маркёров не исключено действие стабилизирующего отбора (к настоящему времени для многих из них показана ассоциация с рядом заболеваний). Но в то же время однотипная картина во всех субпопуляциях предполагает, что ведущим фактором, обуславливающим дефицит гетерозигот в татарской популяции, с большей вероятностью является подразделённость популяций (эффект Валунда).

Наибольший уровень популяционного разнообразия для татар по диаллельной системе установлен по локусу *ID/ACE*, $H_{obs}=0,4407$. Для мультиаллельной системы маркёров максимальный уровень разнообразия наблюдается по локусу *STR/THOI*, $H_{obs}=0,7737$. Показатель средней наблюдаемой гетерозиготности на локус варьирует в пределах от 0,4213 в Актанышском до 0,4889 в Буинском районах и составляет 0,4541 для татарской популяции, в целом (табл. 3). Анализ показателей средней гетерозиготности показывает, что уровень внутривнутрипопуляционного разнообразия в этнографической группе татар-мишарей ($H_{obs}=0,4719$) выше, чем у казанских татар ($H_{obs}=0,4473$) и татар-тептярей ($H_{obs}=0,4383$).

Для оценки различий между всеми исследованными группами татар, между выборками казанских татар, татар-тептярей и татар-мишарей рассчитаны соответствующие коэффициенты дифференциации (F_{ST} Райта) (табл.12).

Средняя субэтническая дифференциация для татар по девяти изученным ДНК-локусам ядерного генома составляет 0,0075 (F_{ST}). Наибольший вклад в генетиче-

Таблица 11

Распределение частот аллелей и генотипов локуса *VNTR/eNOS* в субпопуляциях татар

Аллель, генотип	Район									Татары, в целом (N=592)
	Арский (N=78)	Атнинский (N=100)	Казанские татары (N=178)	Буинский (N=107)	Дрожжановский (N=106)	Татары-мишари (N=213)	Муслю-мовский (N=105)	Актаныш-ский (N=96)	Татары-тептяри (N=201)	
Аллели										
*A	0,124	0,110	0,115	0,173	0,179	0,176	0,110	0,099	0,105	0,133
*B	0,878	0,890	0,885	0,827	0,821	0,824	0,890	0,901	0,895	0,867
Генотипы										
A/A	0,013	0,020	0,017	0,019	0,038	0,028	0,010	0,021	0,015	0,020
A/B	0,218	0,180	0,197	0,308	0,283	0,296	0,200	0,156	0,179	0,226
B/B	0,769	0,800	0,696	0,673	0,679	0,676	0,790	0,823	0,806	0,754
Соответствие равновесному распределению закона Харди—Вайнберга $p(\chi^2)$										
	0,911	0,384	0,608	0,443	0,657	0,801	0,831	0,197	0,516	0,589

скую дифференциацию татар вносит локус *DAT1* ($F_{ST}=0,0151$). Показатели F_{ST} для остальных полиморфных ДНК-локусов варьируют в пределах 0,0039–0,0094. Межпопуляционная изменчивость оказалась в 3 раза выше, чем для марийцев ($F_{ST}=0,0024$); в 1,5 раза выше, чем для удмуртов ($F_{ST}=0,0048$); и в 1,3 раза выше, чем для чувашей ($F_{ST}=0,006$), но почти равной для башкир ($F_{ST}=0,0080$) [1, 2, 3, 10].

Значения средней межпопуляционной изменчивости для изученных субэтнических групп татар ниже, чем для популяции в целом: для казанских татар и татар-мишарей равны $F_{ST}=0,0032$ и $F_{ST}=0,0038$ соответственно, что почти в два раза выше, чем для татар-тептярей ($F_{ST}=0,0018$). При этом основной вклад в субэтническую дифференциацию трех этнографических групп татар вносят разные локусы ДНК: у казанских татар — *ID/ACE* ($F_{ST}=0,0102$), у татар-мишарей — *D7S23(KM19)* ($F_{ST}=0,0143$), у татар-тептярей — *VNTR/DAT1* ($F_{ST}=0,0072$). По-видимому, большая часть генетической подразделённости татарской популяции обусловлена дифференциацией между этногеографическими группами татар: максимальная степень различий между генофондами этнографических групп выявлена для мишарей и казанских татар ($F_{ST}=0,0078$); для мишарей и тептярей ($F_{ST}=0,0064$). Меньшая степень различий генофонда по исследованным локусам ядерного генома отмечена для групп казанских татар и тептярей ($F_{ST}=0,0048$).

Получить представление о подразделённости популяции, о характере генетических взаимоотношений между субпопуляциями позволяет оценка генетических расстояний. На основании данных о частотах аллелей девяти изученных полиморфных ДНК-локусов получена матрица генетических расстояний между шестью субпопуляциями татар. Был проведён кластерный анализ и построена дендрограмма (рис. 2).

На дендрограмме прослеживается разделение популяций татар на два кластера. Наиболее генетически близкими друг к другу оказались татары субпопуляций Муслюмовского и Актанышского районов. Затем к ним

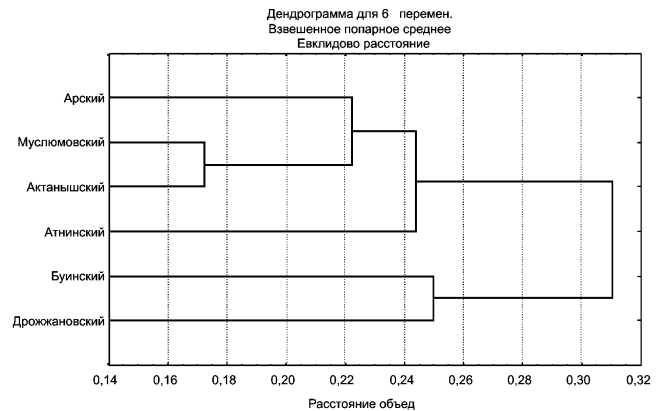


Рис. 2. Дендрограмма генетических взаимоотношений между субпопуляциями татар по данным о полиморфизме девяти ДНК-локусов ядерного генома

последовательно присоединяются субпопуляции татар Арского и Атнинского районов. Таким образом, общий кластер образован популяциями, исторически соответствующим татарам-тептярям и казанским татарам. Отдельный кластер составляют субпопуляции татар-мишарей (Буинский и Дрожжановский районы). Анализ генетических расстояний подтверждает вывод, сделанный при анализе показателей межпопуляционного разнообразия (F_{ST}): основная часть генетической изменчивости татарской популяции обусловлена дифференциацией между группой мишарей и другими исследованными этнографическими группами татар. Сходная картина была получена при оценке генетического сходства популяций татар с использованием фамилий в качестве квазигенетических маркёров [4, 5].

Также проведён факторный анализ, отражающий расположение изученных популяций в пространстве главных компонент, на котором более наглядно отражены тенденции и закономерности, выявленные в кластерном анализе: ведущим в формировании генофонда татар является этногеографический фактор (рис. 3).

Таблица 12

Значения показателя субэтнической дифференциации F_{ST} по девяти полиморфным ДНК-локусам ядерного генома для популяции татар

ДНК-локусы	Казанские татары	Татары-мишари	Татары-тептяри	Татары (в целом)
<i>CCR5Δ32</i>	0,0015	0,0025	0,0033	0,0087
<i>ID/ACE</i>	0,0102	0,0005	0,0004	0,0039
<i>D7S23(KM19)</i>	0,0014	0,0143	0,0004	0,0094
<i>IVS6aGATT(CFTR)</i>	0,0031	0,0040	0,0007	0,0066
<i>STR/FABP2</i>	0,0013	0,0018	0,0044	0,0045
<i>STR/THOI</i>	0,0049	0,0025	0,0006	0,0064
<i>VNTR/PAH</i>	0,0018	0,0064	0,0013	0,0089
<i>VNTR/DAT1</i>	0,0002	0,0013	0,0072	0,0151
<i>VNTR/NOS3</i>	0,0003	0,0001	0,0003	0,0089
Средняя субэтническая дифференциация	0,0032	0,0038	0,0018	0,0075

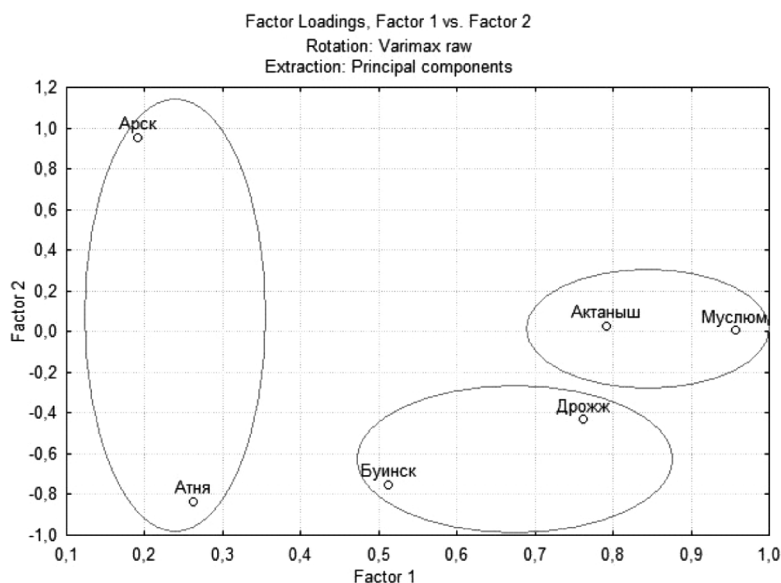


Рис. 3. Распределение субпопуляций татар в пространстве главных компонент, по данным о полиморфизме девяти ДНК-локусов ядерного генома

Таким образом, в целом, полученная нами картина подразделения субпопуляций не противоречит данным этногенеза и историческим фактам происхождения татар и взаимоотношений между субпопуляциями.

Для оценки степени генетической близости между популяцией татар и ранее изученными популяциями Волго-Уральского региона (марийцы, чувашы, удмурты, башкиры и русские Кировской области) рассчитаны генетические расстояния по частотам аллелей восьми полиморфных ДНК-локусов ядерного генома (*ID/ACE*, *D7S23(KM19)*, *STR/THOI*, *STR/FABP*, *IVS6aGATT(CFTR)*, *VNTR/PAH*, *VNTR/DAT1*, *VNTR/NOS3*), проведён кластерный анализ и построена дендрограмма (рис. 4).

Наибольшее генетическое сходство по изученным полиморфным системам выявлено между популяциями

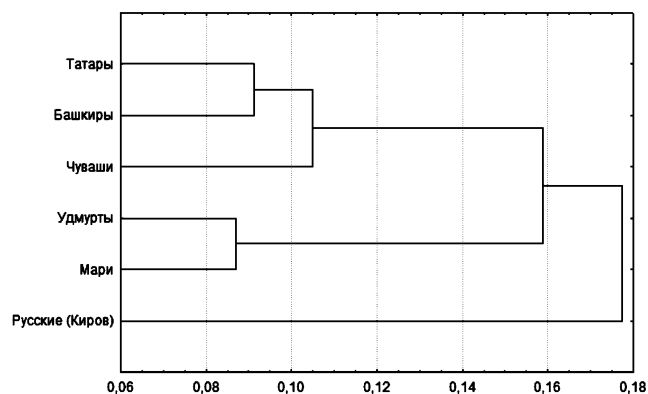


Рис. 4. Дендрограмма генетических взаимоотношений между популяциями Волго-Уральского региона, по данным о полиморфизме восьми ДНК-локусов ядерного генома

татар и башкир, образующими первый кластер; второй кластер составляют удмурты, чувашы и марийцы, и на заключительном этапе происходит объединение обоих кластеров. Сравнительно небольшое генетическое расстояние между популяциями удмуртов, марийцев и чувашей можно объяснить тем, что удмурты и марийцы относятся к одной языковой группе и являются представителями финно-угорских народов, населяющими соседние территории, в то же время генетическую близость популяции чувашей, относящихся к тюркско-язычным народам, к удмуртской и марийской популяциям можно объяснить их территориальной близостью, а также исторически зафиксированным смешением чувашей с марийцами. Башкиры, как и татары, относятся к тюркско-язычным народам, проживающим в непосредственной близости друг от друга. Кластер, образованный популяциями татар и башкир, оказался далеко отстоящим от кластера, образованного популяциями удмуртов, марийцев и чувашей. Наибольшая генетическая близость по изученным ДНК-маркерам выявлена для популяций татар и башкир. На последнем этапе к ним присоединяется кластер русских Кировской области. Несмотря на то, что русские Кировской области проживают в Волго-Уральском регионе и длительное время соседствуют с удмуртами, марийцами, чувашами, татарами и башкирами их генофонды значительно различаются.

Факторный анализ отражает более общие особенности распределения частот аллелей исследуемых ДНК-маркеров среди населения Волго-Уральского региона. Наибольшее генетическое сходство прослеживается для трех этносов: чувашы, марийцы, удмурты. Практически равноудалёнными от этого кластера явля-

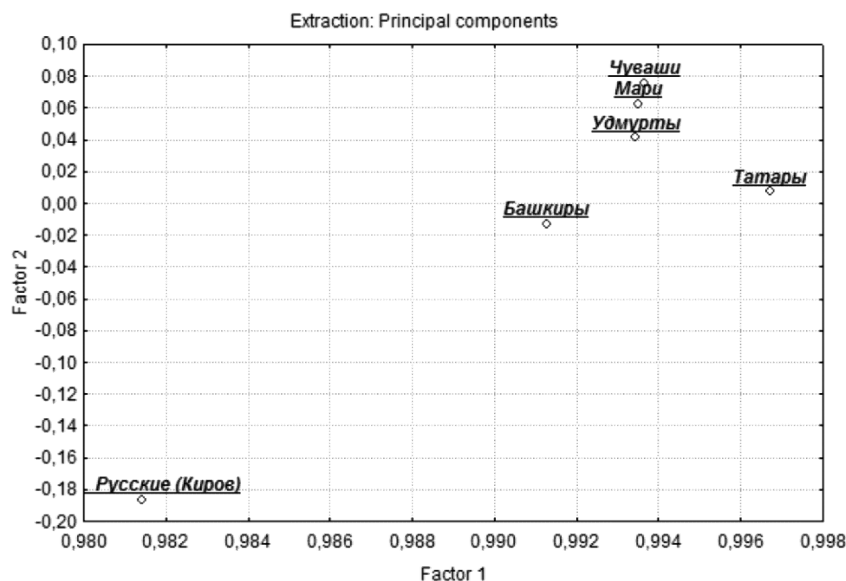


Рис. 5. Распределение шести этносов в пространстве главных компонент, по данным о полиморфизме восьми ДНК-локусов ядерного генома

ются башкиры и татары. Положение кластера русской популяции Кировской области отражает наибольшее генетическое отличие от всех других исследованных этнических групп.

Из всего выше сказанного следует, что полученные нами данные, в целом, не противоречат историко-этнографическим данным о происхождении и историческом взаимодействии популяций Волго-Уральского региона.

Таким образом, в результате изучения полиморфизма локусов ДНК ядерного генома в популяции татар дана характеристика особенностей распределения частот аллелей и генотипов по каждой из девяти полиморфных систем, показателей гетерозиготности и проведен сравнительный анализ межпопуляционных различий по совокупности всех проанализированных локусов. Полученные результаты позволяют уточнить представления о генофонде татар, полученные по другим генетическим системам (квазигенетические маркеры — фамилии и гены наследственных болезней) [4, 5, 7].

Список литературы

1. Ахметова В.Л., Хусаинова Р.И., Юрьев Е.Б. и др. Анализ полиморфизма девяти ДНК-локусов ядерного генома в популяции марийцев // Генетика. — 2006. — Т.42, №2. — С.256-273.
2. Бермишева М.А., Петрова Н.В., Зинченко Р.А. и др. Популяционно-генетическое исследование популяции удмуртов (анализ десяти полиморфных ДНК-локусов ядерного генома) // Генетика. — 2007. — Т. 43, №5. — С. 688-705.
3. Гринберг Я.И., Гринберг Э.Р., Ахметова В.Л. и др. Медико-генетическое изучение населения Республики Башкортостан. Сообщение VI: Популяционно-генетическое изучение этногеографических групп башкир (анализ десяти полиморфных ДНК-локусов ядерного генома) // Медицинская генетика. — 2010. — Т.9, №2(92). — С. 12-29.
4. Ельчинова Г.И., Игумнов П.С., Зинченко Р.А., Гинтер Е.Е. Медико-генетическое изучение населения татарстана.

Сообщение 3. Популяционно-генетическая характеристика // Медицинская генетика. — 2012. — №9. — С.41-48.

5. Ельчинова Г.И., Вафина З.И., Порядина О.А., Зинченко Р.А. Распределение фамилий в Татарстане // Вестник «Московского Университета. Серия XXIII. Антропология». Антропология. — 2012. — №2. — С. 75-84.

6. Животовский Л.А. Популяционная биометрия. — М.: Наука, 1991. — 272 с.

7. Зинченко Р.А., Ельчинова Г.И., Галкина В.А., и др. Дифференциация этнических групп России по генам наследственных болезней // Медицинская генетика. — 2007. — Т.6, 2(56). — С. 29-37.

8. Мустафина О.Е., Шагисултанова Л.И., Насибуллин Т.Р., и др. Полиморфизм 27-членных tandemных повторов гена эндотелиальной синтазы окиси азота: исследование в популяциях Волго-Уральского региона и анализ ассоциаций с инфарктом миокарда и эссенциальной гипертензией у жителей Башкортостана // Генетика. — 2001. — Т.37, №5. — С.668-674.

9. Пузырев К.В. Клинико-генетическое исследование факторов предрасположенности к эссенциальной гипертензии и идиопатической гипертрофической кардиомиопатии: Дисс. на соискание ученой степени к.м.н. — Томск: Томский научный центр СЦ РАН, 1999. — 159 с.

10. Хуснутдинова Э.К., Викторова Т.В., Ахметова В.Л. и др. Популяционно-генетическая структура чувашей (по данным о восьми ДНК-локусах ядерного генома) // Генетика. — 2003. — Т. 39, №11. — С. 1550-1563.

11. Chehab F., Johnson J., Louie E. et al. A dimorphic 4-bp repeat in the cystic fibrosis gene is in absolute linkage disequilibrium with the del508 mutation: Implications for prenatal diagnosis and mutation origin // Am. J. Hum. Genet. — 1991. — Vol. 48. — P. 223-226.

12. Feldman G.L., Williamson R., Beaudet A.L. Prenatal diagnosis of cystic fibrosis by DNA amplification for detection of KM19 polymorphism // Lancet. — 1988. — №9. — P. 102.

13. Hoang L., Byck S., Prevost L., Scriver C.R. PAF Mutation Analysis Consortium Database: a database for disease-producing and other allelic variation at the human PAF locus // Nuc.Ac.Res. — 1996. — Vol. 24, №1. — P. 127-131.

14. Libert F., Cochaux P., Beckman G. et al. The delta-ccr5 mutation conferring protection against HIV-1 in Caucasian populations has a single and recent origin in northeastern Europe // *Hum. Molec. Genet.* — 1998. — Vol. 7. — P. 399-406.
15. Marroni A.S., Metzger I.F., Souza-Costa D.C. et al. Consistent interethnic differences in the distribution of clinically relevant endothelial nitric oxide synthase genetic polymorphisms // *Nitric Oxide.* — 2005. — Vol. 12, №3. — P. 177-1782.
16. Martinson J.J., Chapman N.H., Rees D.C., Liu Y.-T., Clegg J.B. Global distribution of the CCR5 gene 32-basepair deletion // *Nature Genet.* — 1997. — Vol. 16. — P. 100-103.
17. Persico A.M., Macciardi F. Genomic Association between dopamine transporter gene polymorphisms and schizophrenia // *Am. J. Med. Genet.* — 1997. — Vol. 74. — P. 53-57.
18. Polymeropoulos M.H., Rath D., Xiao H. et al. Trinucleotide repeat polymorphism at the human intestinal fatty acid binding protein gene (FABP2) // *Nucl. Acids Res.* — 1991. — Vol. 18. — P. 7198.
19. Polymeropoulos M.H., Xiao H., Rath D. et al. Tetranucleotide repeat polymorphism at the human tyrosine hydroxylase gene // *Nucl. Acids Res.* — 1991. — Vol. 19. — P. 3753.
20. Ruiz J., Blanche H., Cohen N. et al. Insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene is strongly associated with coronary heart disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus // *Proc. Nat. Acad. Sci.* — 1994. — Vol. 91. — P. 3662-3665.
21. Sayed-Tabatabaei F.A., Schut A.F.C., Arias Vasquez A. et al. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism and cardiovascular morbidity and mortality: the Rotterdam study // *J. Med. Genet.* — 2005. — Vol. 42. — P. 26-30.
22. Schurks M., Zee R.Y.L., Buring J.E., Kurth T. ACE D/I polymorphism, migraine, and cardiovascular disease in women // *Neurology.* — 2009. — Vol. 72. — P. 650-656.
23. Suehiro T., Morita T., Inoue M. et al. Increased amount of the angiotensin-converting enzyme (ACE) mRNA originating from the ACE allele with deletion // *Hum. Genet.* — 2004. — Vol. 115. — P. 91-96.
24. Tiret L., Rigat B., Visvikis et al. Evidence, from combined segregation and linkage analysis, that a variant of the angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE levels // *Am. J. Hum. Genet.* — 1992. — Vol. 51. — P. 197-205.
25. Zhao Q., Su S.Y., Chen S.F. et al. Association study of the endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms with essential hypertension in northern Han Chinese // *Chin. Med. J. (Engl.)*. — 2006. — Vol. 119, №13. — P. 1065-1071.
26. <http://www.ualberta.ca/~fyeh>
27. <http://www.tataroved.ru/>
28. <http://ru.wikipedia.org/>

Medical Genetic Study of population of Tatarstan Republic. Report VI. Population Genetic study of ethno-geographic Tatar groups (analysis of 9 autosomal DNA markers)

Vasilyeva T.A., Petrova N.V., Timkovskaya E.E., Elchinova G.I., Zinchenko R.A., Ginter E.K.

Research Centre for Medical genetics, Russian Academy of Medical Sciences,
Moscow 115478 Moskvorechje st., fax: (495) 324-07-02; e-mail: renazinchenko@mail.ru

Genetic structure of Tatar subpopulations has been studied based on analysis of 9 autosomal DNA markers (diallelic and multiallelic): *CCR5Δ32*, *ACE*, *D7S23(KM19)* *STR/THOI*, *STR/FABP*, *STR/IVS6a*, *VNTR/PAH*, *VNTR/DAT1*, *VNTR/eNOS*. The total number of samples made up 600 individuals belonging to three ethno-geographic Tatar groups: Kazan Tatar (Arsky, Atninsky districts), Mishary (Buinsky and Drojjanovsky districts) and Teptyary (Muslyumovski and Aktanishsky districts) (6 subpopulations). Analysis of allele's frequency of autosomal DNA markers in Tatar subpopulations shows considerable genetic differentiation between Tatar subpopulations. The highest level of genetic diversity in diallelic system was established on locus *ACE*, $H_{obs}=0,4407$, in multiallelic system — on locus *STR/THOI*, $H_{obs}=0,7937$. The level of genetic differentiation between Tatar subpopulations is higher than in Mary, Udmurt and Chuvash populations ($F_{ST}=0,0075$). The mean value of heterozygosity for locus is varied from 0,4213 in Aktanishsky to 0,4889 in Buinski district. Our findings are consistent with evidences on Tatar ethnogenesis and historical facts.

Key words: Tatars, genetic structure of population, DNA markers

Эпидемиология наследственных болезней в детском населении 12 районов Ростовской области. Отягощённость наследственными болезнями и генетическая структура популяции*

Зинченко Р.А.¹, Ельчинова Г.И.¹, Ветрова Н.В.², Амелина М.А.³, Петрин А.Н.^{4,5}, Амелина С.С.²

¹ — Федеральное государственное бюджетное учреждение «Медико-генетический научный центр» Российской академии медицинских наук, Москва, 115478, ул. Москворечье, д. 1; факс (499)324-07-02; e-mail: renazinchenko@mail.ru

² — Научно-исследовательский институт биологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Южный федеральный университет», г. Ростов-на-Дону 344104, пр. Стачки 194/1, тел.: +7 (863) 297-50-70344090, e-mail: samelina60@mail.ru

³ — ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский 29, факс: (863) 201-43-90. e-mail: marya.amelina@mail.ru

⁴ — Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет», Москва, 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; факс: 8 (495) 609-67-00; e-mail: a.petrin@mail.ru

⁵ — Федеральное государственное учреждение Научно-практический центр медицинской помощи детям с пороками развития черепно-лицевой области и врождёнными заболеваниями нервной системы Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, 119620, ул. Авиаторов, д. 38; факс (495) 439-02-98; e-mail: a.petrin@mail.ru

Представлены результаты генетико-эпидемиологического изучения моногенной наследственной патологии (МНП) среди детского населения 12 районов Ростовской области. Суммарная численность обследованного населения — 497 460 чел., из которых доля детского населения составила 20,47% (101 845 детей). Рассчитана отягощённость городского и сельского детского населения аутосомно-доминантной (АД), аутосомно-рецессивной (АР) и Х-сцепленной (Х-сц.) патологией для различных территориальных групп (север, юг, запад, восток области). Анализ показал, что встречаемость МНП среди детского населения Ростовской области составляет 1:150. Выявлена дифференциация в значениях груза (АД, АР и Х-сц. патологией) между отдельными районами и проведена попытка объяснить её причину.

Ключевые слова: генетическая эпидемиология, детское население, груз и разнообразие моногенной наследственной патологии, распространённость, Ростовская область

Введение

Прогресс в развитии общественного сознания и генетизация медицины привели к относительному возрастанию доли врождённой и наследственной патологии в структуре заболеваемости, инвалидности и смертности. В табл. 1 показана динамика представлений о частоте генетически детерминированных заболеваний за последние 20 лет [12, 15].

Как следует из табл. 1, частота МНП к настоящему моменту оценивается примерно как 5—17 на 1000 новорождённых. Часть генетического груза элиминируется до рождения ребёнка. Основной груз генетически детерминированной патологии приходится на детское население. К рождению ребёнка манифестирует до 25% от всей МНП, которая проявляется в течение жизни определённой когорты новорождённых. К трём годам

диагностируется уже до 70% МНП, к концу пубертатного периода практически для 90% МНП определены дебют и первые диагностические признаки заболевания [11].

По данным ВОЗ, примерная частота врождённой МНП составляет 10—15 на 1000 новорождённых, из которых у 58% — ранняя смертность, в 31% случаев — хронические состояния и инвалидизация, и только 11% подлежат успешному стационарному и амбулаторному лечению. Точные данные о частоте и распространённости МНП среди детского населения в популяциях мира и в регионах России отсутствуют. Основная информация о генетическом грузе представлена данными по хромосомной патологии и мониторингу врождённых пороков развития во многих странах мира, в то время как отягощённость МНП остаётся мало представленной.

* Работа выполнена при частичном финансировании РФФИ (11-04-00012, 12-04-00122, 13-04-10033к) и ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009 — 2013 годы», соглашение 8065.

В России исследования по генетико-эпидемиологическому изучению МНП среди детского населения проводятся сотрудниками лаборатории генетической эпидемиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Медико-генетический научный центр» Российской академии медицинских наук. К настоящему моменту оценен груз и описано разнообразие МНП среди детского населения Чувашской, Удмуртской Республики и Республики Башкортостан. Проведённые исследования показали, что груз МНП у детей составляет 1% в Чувашской Республике, 1,2% в Удмуртской Республике и 1,4 в Республике Башкортостан [1, 6, 7], что более чем в 2 раза превышает отягощённость взрослого населения обследованных регионов.

Настоящее сообщение продолжает серию работ по генетико-эпидемиологическому изучению МНП среди детского населения различных регионов России и посвящено анализу груза МНП у детей 12 районов Ростовской области [1, 2—7, 10, 12].

Материалы и методы

Поведено медико-генетическое обследование детского населения 12 районов Ростовской области. Исследование выполнено в соответствии с протоколом генетико-эпидемиологических исследований, разработанным и применяемым более 30 лет сотрудниками лаборатории генетической эпидемиологии ФГБУ «МГНЦ» РАМН [2, 4, 7, 10, 12].

Характеристика обследованных популяций. В табл. 2 представлена численность городского и сельского, детского и всего населения 12 обследованных районов Ростовской области. Рассматриваемая выборка территориально характеризует север (Миллеровский, Тарасовский районы), юг (Целинский, Егорлыкский), восток (Цимлянский, Волгодонской, Дубовский, Зимовниковский) и запад (Родионово-Несветайский, Матвеево-Курганский, Мясниковский, Красносулинский) Ростовской области. Общая численность обследованного населения

составила 497 460 чел., из которых 101 845 (20,6%) дети (до 18 лет). Доля детского населения варьирует от 14,8% в сельской местности Матвеево-Курганского района до 35,6% в пгт Тарасовка. В этническом отношении рассматриваемая выборка более чем на 90% представлена русским населением.

Диагностика наследственных болезней проведена врачами-специалистами различного профиля (генетиком, педиатром, неврологом, офтальмологом, ортопедом, дерматологом) из г.Ростова-на-Дону и специализированных клиник г.Москвы. Дифференциальная диагностика наследственных синдромов выполнена на основании диагностических программ и каталогов [8, 16].

Сегрегационный анализ. Для подтверждения моногенного характера наследования во всех семьях проведен комплексный сегрегационный анализ. Анализ выполнен отдельно для семей с предположительно аутосомно-доминантным (АД) и аутосомно-рецессивным (АР) наследованием. Проведённый анализ показал хорошее соответствие ожидаемым для каждого типа наследования сегрегационным частотам: для семей с АД наследованием вероятность регистрации π составила 0,70, сегрегационная частота $p=0,48\pm0,05$ (при ожидаемой 0,50), для группы семей с АР патологией вероятность регистрации $\pi=0,82$, значения сегрегационной частоты $p=0,27\pm0,05$, что соответствует ожидаемой (0,25) при доле спорадических случаев $x=0,04\pm0,13$. Семьи с Х-сцепленным (Х-сц.) типом наследования выделены из группы семей с АР наследованием на основании родословных и диагнозов [14].

Отягощённость моногенной наследственной патологией. Отягощённость детского населения МНП рассчитана как отношение реального числа больных детей (до 18 лет) с определённым типом наследования (АД, АР) к численности обследованного детского населения (на 1000 детей). Отягощённость для Х-сц. патологии рассчитана на количество мальчиков. Для сравнения груза между популяциями использовалась статистика χ^2 .

Корреляционный анализ. Проведён корреляционный анализ (по Пирсону) между параметрами генетической

Категории и частоты генетически детерминированных болезней [13, 15]

Таблица 1

Категория заболевания	Частота на 1000 чел.			
	1988 г.	1995 г.	2001 г.	2007 г.
Моногенные заболевания тотально, в том числе:	4	4,5 — 15	5 — 15	5 — 17
Аутосомно-доминантные	1,5	2 — 9,5	2 — 9,5	2 — 10
Аутосомно-рецессивные	1,7	2 — 3,5	2 — 3,5	2 — 5
Х-сцепленные	0,5	0,5 — 2	1 — 2	1 — 2
Хромосомные болезни	2	5 — 7	5 — 7	5 — 7
Мультифакториальные заболевания		7 — 10	70 — 90	70 — 90
Врожденные пороки развития	26	19 — 22	19 — 22	20 — 25
ИТОГО	32	35 — 54	80 — 115	95 — 139

структуры популяции — значениями случайного инбридинга [3], миграционной активностью населения (подсчитанной через анализ брачно-миграционной структуры) [9] и значениями груза АД и АР патологии при помощи программы Statistica 6. Данные о значениях случайного инбридинга (оценённых методом изонимии) и индекса эндогамии (подсчитанного через анализ брачно-миграционной структуры) получены ранее в период 2001—2007 гг. [3, 9]. Миграционная активность населения (ИМ) рассчитана как $ИМ=1 - ИЭ$, где ИЭ — индекс эндогамии.

Результаты и обсуждение

В результате медико-генетического обследования населения 12 районов Ростовской области зарегистрировано 1482 пациента из 1022 семей с МНП. Анализ первичных источников регистрации показал, что наиболее информативными для неврологических и офтальмологических заболеваний оказались документы медико-социальной экспертизы (МСЭ), через которые зарегистрировано наибольшее число больных — 63%, что обусловлено высокой инвалидизацией и централизо-

Таблица 2

Численность городского и сельского, детского и всего населения двенадцати районов Ростовской области

№	Район	Городское население		Сельское население		Всё население	
		Все	Дети	Все	Дети	Все	Дети
1	Цимлянский	15298	2921 (19,1%)	20800	3749 (18%)	36098	6670 (18,5%)
2	Волгодонской	0	0	30760	6515 (21,2%)	30760	6515 (21,2%)
3	Дубовский	6212	1674 (20,5%)	17330	3217 (21,5%)	23542	4891 (21,1%)
4	Зимовниковский	14408	4887 (27,5%)	31167	4125 (20,3%)	45575	9012 (23,7%)
5	Целинский	17776	2683 (22,6%)	20295	5206 (19,3%)	38071	7889 (20,3%)
6	Егорлыкский	8185	4848 (26,1%)	15000	4038 (21,2%)	23185	8886 (23,6%)
7	Миллеровский	11850	7724 (19,9%)	26980	7651 (21,1%)	38830	15375 (20,5%)
8	Тарасовский	18586	3161 (35,6%)	19014	4900 (20%)	37600	8061 (21,2%)
9	Родионово-Несветайский	38874	1232 (19,8%)	36327	3126 (18%)	75201	4358 (18,5%)
10	Матвеево-Курганский	8878	3314 (23%)	24441	4612 (14,8%)	33319	7926 (17,4%)
11	Красносулинский	42936	8212 (19,1%)	34911	6382 (18,3%)	77847	14594 (18,6%)
12	Мясниковский	14737	3200 (21,7%)	22695	4468 (19,7%)	37432	7668 (20,5%)
	Всего	197740	43856 (22,2%)	299720	57989 (19,4%)	497460	101845 (20,6%)

Таблица 3

Доля пациентов детского возраста по отношению ко всем выявленным больным с АД, АР и Х-сц. заболеваниями по районам Ростовской области

Район	АД	АР	Х-сц.
Цимлянский	40,00%	51,43%	66,67%
Волгодонской	45,76%	52,63%	0,00%
Дубовский	38,30%	43,75%	33,33%
Зимовниковский	35,19%	37,21%	75,00%
Целинский	37,70%	59,57%	42,86%
Егорлыкский	45,00%	48,78%	100,00%
Миллеровский	41,61%	52,75%	70,59%
Тарасовский	55,13%	54,35%	87,50%
Родионово-Несветайский	45,83%	58,06%	55,56%
Матвеево-Курганский	55,70%	54,72%	83,33%
Красносулинский	31,07%	44,44%	71,43%
Мясниковский	29,03%	47,06%	20,00%
Среднее по Ростовской области	37,46%	49,72%	57,64%
Среднее по Удмуртской Республике	40,25%	44,31%	64,29%
Среднее по Чувашской Республике	42,20%	53,05%	47,37%
Среднее по Республике Башкортостан	36,40%	42,96%	38,96%

ванным характером хранения информации об этих группах пациентов. Информация о больных с ортопедическими, кожными заболеваниями и наследственными синдромами в основном предоставлена педиатрами (58% больных), средним медицинским персоналом фельдшерско-акушерских пунктов (54% пациентов) и врачами-специалистами (29%). 54% больных зарегистрированы по двум и более источникам информации.

Для расчёта отягощённости МНП детского населения районов 12 обследованных районов, из общего числа больных выделены пациенты детского возраста (до 18 лет). Всего выявлено 683 пациента детского возраста из 601 семьи (300 семей с 355 больными с АД патологией, 257 семей с 276 больными с АР патологией, и 44 семьи с 52 больными с Х-сц. заболеваниями). Возраст детей варьировал от нескольких месяцев жизни до 18 лет.

Проанализирована доля больных детей по отношению ко всем выявленным пациентам с АД, АР и Х-сц. заболеваниями (табл. 3). Как следует из табл. 2, доля пациентов детского возраста отличается для различных групп заболеваний: для АД они составляют 37,46%, для АР — 49,72%, и максимальная доля приходится на Х-сц. патологию — 57,64%. Средняя доля пациентов с МНП детского возраста составила 46,10%. При сравнении с ранее изученными популяциями РФ можно отметить, что вышеперечисленные пропорции характерны и для других обследованных регионов. Средняя доля пациентов с МНП детского возраста в Республике Башкортостан составила 38,76%, для Удмуртской Республики — 43,61%, для Чувашской Республики — 45,85%.

В табл. 4 представлена отягощённость, рассчитанная на 1000 детей городского и сельского населения АД, АР и Х-сц. патологией.

Таблица 4

**Отягощённость городского и сельского детского населения
двенадцати районов Ростовской области АР патологией**

Обследованная территория	Численность	Отягощённость на 1000 детей*			
		АД	АР	Х-сц.	Суммарная
Города и райцентры					
г.Цимлянск	2921	2,05±0,84	2,40±0,60	0	4,45±1,23
с.Дубовское	1674	1,19±0,84	2,39±1,19	0	3,58±1,46
п.г.т. Зимовники	4887	0,41±0,29	0,82±0,41	0,41±0,41	1,43±0,54
п.г.т. Целина	2683	2,61±0,98	2,24±0,91	2,24±1,29	5,96±1,49
ст. Егорлыкская	4848	1,44±0,52	1,03±0,46	0	2,48±0,71
г.Миллерово	7724	2,07±0,52	1,68±0,47	0,26±0,26	3,88±0,71
ст. Тарасовская	3161	2,21±0,84	1,27±0,63	1,27±0,89	4,11±1,14
сл. Родионово-Несветайская	1232	4,06±1,81	2,44±1,40	0	6,49±2,29
п.г.т. Матвеево-Курган	3314	3,32±1,00	1,81±0,74	0,60±0,60	5,43±1,28
г.Красный Сулин	8212	1,22±0,38	0,97±0,34	0	2,19±0,52
с.Чалтырь	3200	1,56±0,70	1,88±0,76	1,25±0,88	4,06±1,12
Средневзвешенные значения	43856	1,78±0,20	1,50±0,19	0,46±0,14	3,51±0,28
Сельские районы					
Цимлянский	3749	3,73±1,00	2,93±0,88	1,07±0,75	7,20±1,38
Дубовский	3217	4,97±1,24	3,11±0,98	1,24±0,88	8,70±1,64
Зимовниковский	4125	4,12±1,00	2,91±0,84	0,97±0,69	7,52±1,34
Волгодонской	6515	4,14±0,80	3,07±0,69	0	7,21±1,05
Целинский	5206	3,07±0,77	4,23±0,90	0	7,30±1,18
Егорлыкский	4038	4,95±1,10	3,71±0,96	2,97±1,21	10,15±1,58
Миллеровский	7651	6,01±0,88	4,57±0,77	2,88±0,87	12,02±1,25
Тарасовский	4900	7,35±1,22	4,29±0,93	2,04±0,91	12,65±1,60
Родионово-Несветайский	3126	5,44±1,32	4,80±1,24	3,20±1,43	11,84±1,93
Матвеево-Курганский	4612	7,16±1,24	4,99±1,04	1,73±0,87	13,01±1,67
Красносулинский	6382	3,45±0,73	2,51±0,63	1,57±0,70	6,74±1,02
Мясниковский	4468	2,91±0,81	2,24±0,71	0	5,15±1,07
Средневзвешенные значения	57 989	4,78±0,29	3,62±0,25	1,45±0,22	9,12±0,39
Примечание. АД — аутосомно-доминантный тип наследования; АР — аутосомно-рецессивный тип наследования; Х-сц. — Х-сцепленный тип наследования; * — отягощенность Х-сцепленной патологии приводится на 1000 мальчиков					

Как видно из представленных данных (табл. 4), абсолютные показатели отягощённости детского населения АД патологией во всех сельских популяций высокие (более 1 больного на 1000 детей), значения варьируют между районами в широких пределах: от $0,41 \pm 0,29$ на 1000 детей в п.г.т. Зимовники до $7,35 \pm 1,22$ у детей сельской местности Тарасовского района. Сравнительный анализ показал неоднородность отягощённости доминантной патологии ($\chi^2=98,84$, d.f.=22, $p<0,05$) детского населения. Значения отягощённости населения АР заболеваниями также значительно варьируют между рассматриваемыми популяциями — от $0,82 \pm 0,41$ в п.г.т. Зимовники до $4,99 \pm 1,04$ в сельской местности Матвеево-Курганского района ($\chi^2=56,88$ d.f.=22, $p<0,05$). Различия между популяциями выявлены и в значениях отягощённости Х-сцепленной рецессивной патологией. Как следует из представленных данных, значения груза с данным типом наследственной патологии варьировали от 0 в пяти райцентрах (г. Цимлянск, с.Дубовское, ст. Егорлыкская, сл. Родионово-Несветайская, г.Красный Сулин) и 3 сельских популяциях Волгодонской, Целинский, Мясниковский до $3,20 \pm 1,43$ в сельском населении Родионово-Несветайского района.

Выявлены значимые различия между отягощённостью МНП городского и сельского детского населения: для АД ($\chi^2=64,20$; $p<0,05$, d.f.=1), АР ($\chi^2=41,18$, $p<0,05$, d.f.=1) и Х-сц. заболеваний ($\chi^2=12$, $p<0,05$, d.f.=1). Средневзвешенное значение груза АД, АР и Х-сц. патологии у городского детского населения ($1,78 \pm 0,20$, $1,50 \pm 0,19$ и $0,46 \pm 0,14$ соответственно) в 2—3 раза ниже, чем у сельского ($4,78 \pm 0,29$, $3,62 \pm 0,25$ и $1,45 \pm 0,22$ соответственно). Такая картина характерна для большинства ранее обследованных популяций России [1, 6].

На рис. 1 отображена суммарная отягощённость всех типов МНП среди детского населения по изученным районам.

Вариация суммарной отягощённости между районами очень высокая — максимальные значения суммарной отягощённости выявлены в Родионово-Несветайском районе $10,33 \pm 1,53$, минимальные в Красносулинском — $4,18 \pm 0,53$, при том, что доля детского населения в обоих районах примерно одинаковая: 18,51 и 18,75% соответственно. Средняя распространённость МНП для всей обследованной выборки детей составила $6,71 \pm 0,26$ на 1000 детей, т.е. примерно у каждого 150-го ребёнка диагностирована МНП. Если учесть, что при помощи протокола генетико-эпидемиологических исследований, используемого в исследованиях ФГБУ «МГНЦ» РАМН, можно выявить примерно половину из всех известных на данный момент наследственных заболеваний, то можно предположить, что груз МНП среди детского населения обследованных 12 районов Ростовской области составляет примерно 1,3%, что соответствует данным литературы [12, 15].

В материалах и методах отмечено, что рассматриваемая выборка 12 районов территориально характеризует север, северо-запад, юг и восток области. Анализ территориального распределения МНП показал, что наибольшие значения отягощённости АД заболеваниями выявлены в сельской местности на западе и северо-западе области, в сельской местности Матвеево-Курганского, Родионово-Несветайского и Тарасовского районов суммарная распространённость МНП у детей составила 1:82, 1:92 и 1:94 соответственно. Анализ груза АР патологии в соответствии с географическим местоположением районов показал, что наибольшие значения отягощённости АР за-

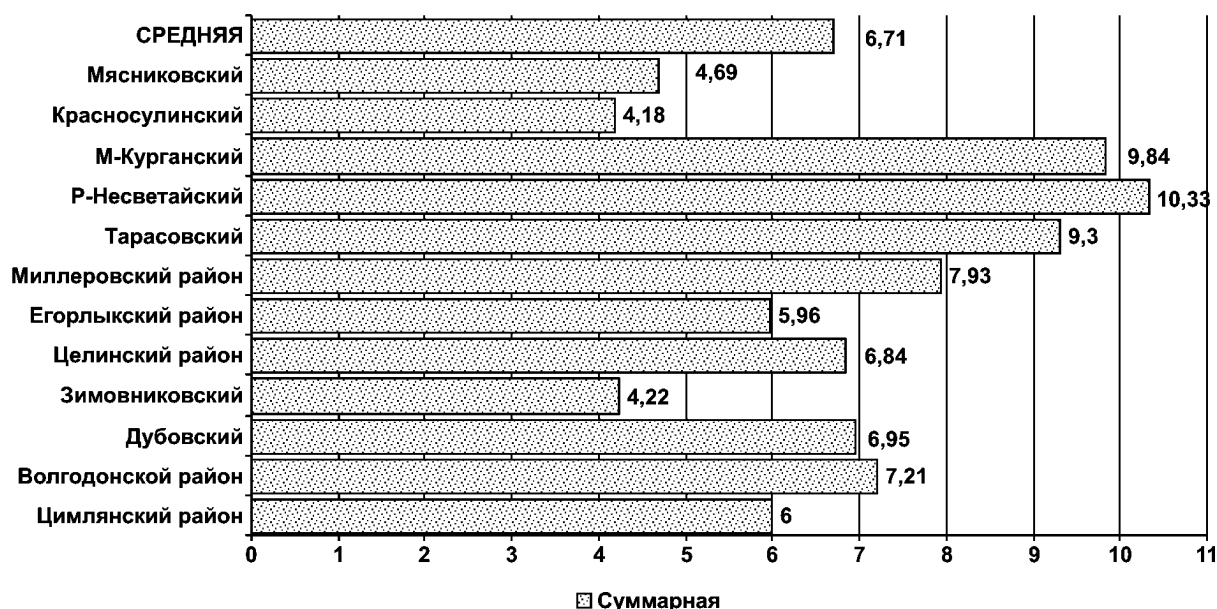


Рис. 1. Суммарная отягощённость детского населения АД, АР и Х-сц. патологией в 12 районах Ростовской области (на 1000 детей)

болеваниями выявлены в сельской местности северных районов. Из рис. 2 следует, что наиболее отягощено сельское население северо-западных районов области.

Сравнение значений груза АД, АР и Х-сц. заболеваний у детского населения Ростовской области с таковыми в ранее обследованных популяциях России показало (рис. 3), что отягощённость МНП детского населения схожа по значениям с данными ранее обследованных популяций РФ. Аналогичные данные получены зарубежными исследователями [1, 13, 15].

Роль популяционно-генетической структуры населения в формировании отягощённости МНП среди детского населения Ростовской области

Для оценки роли популяционно-генетической структуры населения в формировании различий между изученными районами в отягощённости МНП среди детского населения проведен корреляционный анализ (по Пирсону) зависимости груза АД и АР патологии от подразделённости популяций и миграционных характеристик. Для количественной оценки основных факторов микро-

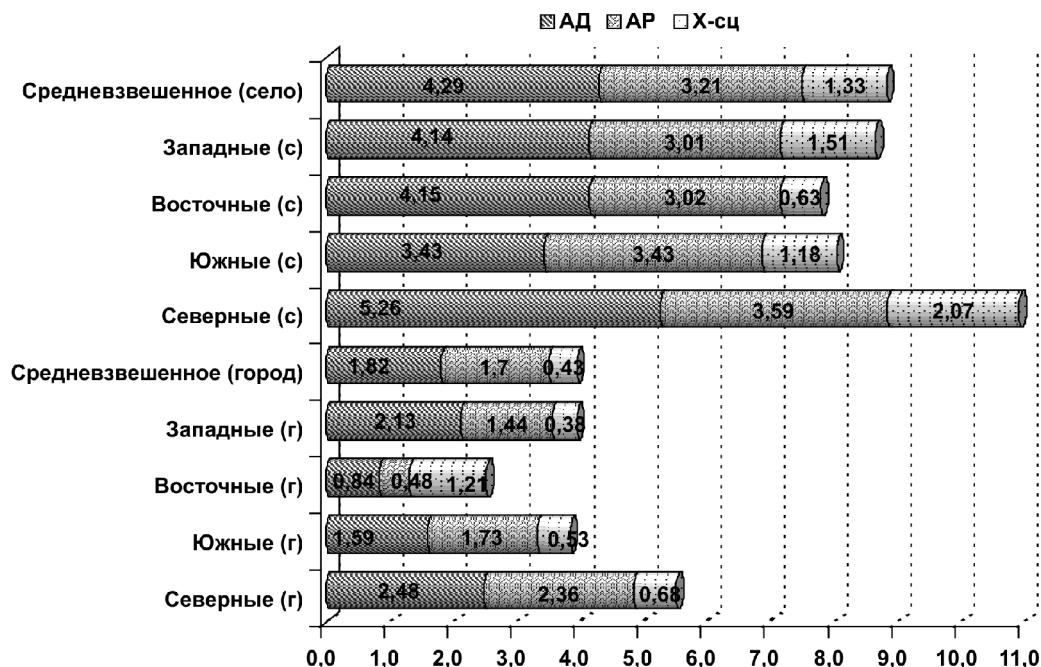


Рис. 2. Отягощённость городского и сельского детского населения Ростовской области основными типами менделирующей патологии

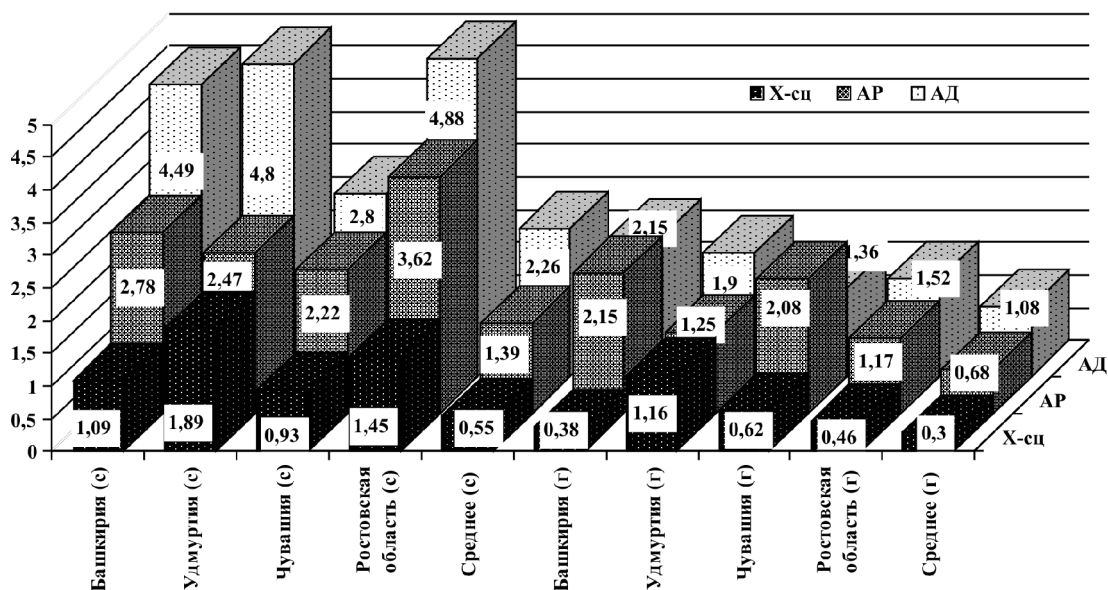


Рис. 3. Отягощённость городского и сельского населения различных популяций европейской части России

эволюционного процесса в девяти райцентрах и десяти районах рассчитаны значения случайного инбридинга (методом изонимии) и индекса миграционной активности (через анализ брачно-миграционной структуры). В табл. 5 представлены параметры генетической структуры популяций Ростовской области: индекс эндогамии (ИЭ), индекс миграционной активности (ИМ), случайный инбридинг (F_{st}), груз АД и АР патологии. Для X-сц. патологии провести данный анализ не представлялось возможным в силу малого реального количества больных.

Заключение

Анализ показал, что коэффициенты корреляции значимы и высоки для всех видов анализа, их знак соответствует ожидаемому. Корреляция параметров случайного инбридинга F_{ST} и индекса миграционной активности эндогамии составила $R=-0,85\pm0,13$, а коэффициент корреляции между грузом АД и АР патологии $R=0,86\pm0,13$. Коэффициенты корреляции между отягощённостью детского населения АД, АР патологией и значениями случайного инбридинга F_{ST} составили $R_{АД}=0,76\pm0,16$, $R_{АР}=0,81\pm0,14$ соответственно. Высокие коэффициенты корреляций получены и при сопоставлении отягощённости АД, АР и индексом миграционной активности: $R=-0,68\pm0,18$ и $R=-0,73\pm0,17$ соответственно. Полученные коэффициенты корреляции говорят о существенном

влиянии генетической структуры, в частности, генетического дрейфа и миграций, на формирование груза наследственной патологии у детей.

Подводя итоги анализа отягощённости детского населения МНП двенадцати районов Ростовской области, можно сделать ряд выводов. Отягощённость МНП детского населения области оказывается существенно выше (1:149 детей), чем взрослого (1:495 чел.). Среди причин более высоких значений груза МНП у детей можно выделить как минимум следующие:

1) снижение приспособленности и выживаемости пациентов (в основном с аутосомно-рецессивной и X-сцепленной патологией);

2) оперативное и консервативное лечение ряда наследственных заболеваний (врождённые катаракты, птоз, фенилкетонурия и т.д.) и снятие этих больных с инвалидности, и в с медицинского учёта;

3) миграция взрослых пациентов (тугоухие, слепые) в специализированные учреждения, расположенные в крупных городах;

4) возрастная компенсация пациентов с ихтиозом, монилетриксом, синдромом Элерса—Данлоса и др.

Указанные причины приводят к снижению обращаемости и регистрации больных в медицинские учреждения. Однако снижение частоты патологических генов при этом не происходит и риски повторного рождения больных в семье не снижается.

Таблица 5

Значения отягощённости АД и АР и суммарной (АД, АР и X-сц.) патологией детского населения (на 1000 детей), случайного инбридинга F_{ST} , индекса эндогамии (ИЭ), индекса миграционной активности (ИМ) у населения Ростовской области

Популяция	ИЭ	ИМ	Случайный инбридинг F_{st}	Груз (на 1000 детей)	
				АД	АР
Цимлянский район	0,31	0,69	0,00057	3,73	2,93
Волгодонской район	0,16	0,84	0,00045	4,14	3,07
Целинский район	0,34	0,66	0,00102	3,07	4,23
Егорлыкский район	0,49	0,51	0,00125	4,95	3,71
Миллеровский район	0,35	0,65	0,0013	6,01	4,57
Тарасовский район	0,35	0,65	0,00104	7,35	4,29
Родионово-Несветайский район	0,43	0,57	0,00121	5,44	4,80
Матвеево-Курганский район	0,38	0,62	0,00092	7,16	4,99
Дубовский район	0,38	0,62	0,00139	4,97	3,11
Зимовниковский район	0,36	0,64	0,00104	4,12	2,91
г. Цимлянск	0,13	0,87	0,00016	2,05	2,40
пгт Целина	0,21	0,79	0,00027	2,61	2,24
ст. Егорлык	0,29	0,71	0,0002	1,44	1,03
пгт Тарасовка	0,10	0,90	0,00036	2,07	1,68
г. Миллерово	0,15	0,85	0,00023	2,21	1,27
слоб. Родионово-Несветайская	0,28	0,72	0,00042	4,06	2,44
пгт Матвеево-Курган	0,21	0,79	0,00023	3,32	1,81
пгт Дубовка	0,25	0,75	0,00039	1,19	2,39
пгт Зимовники	0,16	0,84	0,00022	0,41	0,82

Список литературы

1. Бессонова Л.А., Ельчинова Г.И., Зинченко Р.А. Популяционная генетика наследственных болезней среди детского населения Республик Башкортостан, Республик Чувашия и Удмуртия // Генетика. — 2012. — Т. 48, №5. — С. 644—654.
2. Генетическая структура и наследственные болезни Чувашской популяции // Коллективная монография / Под ред. Гинтера Е.К., Зинченко Р.А. — Чебоксары: Издательский дом «Пегас», 2006. — С. 232.
3. Ельчинова Г.И., Кривенцова Н.В., Тереховская И.Г., Амелина С.С. Анализ популяционно-генетической структуры десяти районов Ростовской области через расширение изонимного метода, предложенное Барраи с соавторами // Генетика. — 2007. — Т. 43, №12. — С. 1690—1693.
4. Зинченко Р.А., Гинтер Е.К. Наследственные болезни в популяциях человека // Наследственные болезни: Национальное руководство / Под ред. Н.П. Бочкова, Е.К. Гинтера, В.П. Пузырева. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — С. 662—704.
5. 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.
6. 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.
7. Клинико-генетические аспекты врожденной и наследственной патологии у населения Ростовской области // Коллективная монография / Под ред. Зинченко Р.А., Сависько А.А., Амелиной С.С. — Ростов-на-Дону: Изд-во «РосГМУ», 2010. — 522 с.
8. Козлова С.И., Демикова Н.С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование // М.: Авторская академия. — 2007. — 448 с.
9. Кривенцова Н.В., Ельчинова Г.И., Амелина С.С., Зинченко Р.А. Брачно-миграционная характеристика населения Ростовской области // Генетика. — 2005. — Т. 41, №7. — С. 981—986.
10. Медико-генетическое описание населения Адыгеи / Под ред. Е.К.Гинтера. — Майкоп, 1997. — 225 с.
11. Медицинская генетика. Роберт Л. Ньюсбаум, Родерик Р. Мак-Иннес, Хантитон Ф. Виллард / Под ред. Н.П.Бочкова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 445 с.
12. Наследственные болезни в популяциях человека / Под ред. Е.К.Гинтера. — М.: Медицина, 2002. — 303 с.
13. 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, 2013.
14. Cavalli-Sforza L.L., Bodmer W.F. The Genetics of Human populations. — San Francisco: Ed. W.H.Freeman and Company. — 1971. — 965 p.
15. Passarge E. Color Atlas of Genetics // George Thieme Verlag Stuttgart. 3rd editions. — New York. — 2007. — 486 p.
16. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM> Online Mendelian Inheritance in Man (дата обращения 05.05.2013)

Genetic epidemiology of hereditary diseases among the children's population in the twelve districts of the Rostov region.

The load of hereditary diseases and genetic structure populations

Zinchenko R.A.¹, Elchinova G.I.¹, Vetrova N.V.², Amelina M.A.³, Petrin A.N.^{4,5}, Amelina S.S.²

Research Center for Medical Genetics of RAMS

Results of genetic-epidemiological study of a monogenic hereditary pathology (MHP) among the children's population of twelve districts of the Rostov region are reviewed. The total size of the investigated population was 497,460 persons, from which share of the children's population — 20.47% (101845 children). The load of MHP (AD, AR and X-linked) for urban and rural children's population for the various geographical groups (north, south, west, east area) was calculated. The analysis showed that the incidence of MHP among children Rostov region is 1:150. Significant differentiation in the load of MHP (the prevalence rates of AD, AR and X-linked disorders) between districts was detected. An attempt to explain the existence of differences with the genetic structure of populations was made.

Key words: Genetic epidemiology, children's population, Load of hereditary diseases, Prevalence rate, Rostov region

Частота кальпаинопатии и причина распространённости мутации с.550delA в гене *CAPN3* в Российской Федерации

Рыжкова О.П., Дадали Е.Л., Руденская Г.Е., Поляков А.В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Медико-генетический научный центр» Российской академии медицинских наук
115478, Москва, ул. Москворечье, д.1.
Тел. (499) 612-86-07. Факс (499) 324-07-02; e-mail: mgnc@med-gen.ru

Поясно-конечностные мышечные дистрофии (ПКМД) — наиболее распространённая группа заболеваний среди мышечных дистрофий. Основная часть выявленных случаев ПКМД (до 85%) наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Чуть менее половины из них (43%), обуславливают мутации в гене *CAPN3*, приводящие к развитию ПКМД2А типа. Для данного заболевания описана частая мутация с.550delA выявляющаяся у 71,9% больных из РФ. Целью работы было установление причин распространённости мутации с.550delA и расчёт частот встречаемости ПКМД в РФ.

Ключевые слова: поясно-конечностные мышечные дистрофии, частота, возраст мутации

Введение

ПКМД — наиболее распространённая и генетически гетерогенная группа заболеваний среди мышечных дистрофий. По данным литературы, частота всех ПКМД в различных популяциях колеблется от 1 на 14 500 до 1 на 123 000 населения. Основная часть выявленных случаев ПКМД (до 85%) наследуется по аутосомно-рецессивному типу (АР), их частота колеблется в пределах 1 на 15 000 — 200 000 населения.

Самым распространённым заболеванием среди АР ПКМД является ПКМД 2А типа (кальпаинопатии, ОМIM: 253600). В большинстве европейских стран его доля составляет от 30 до 40%. В результате проведённого ранее исследования нами показано, что в группе пациентов с ПКМД из РФ кальпаинопатии встречаются в 43% случаев [1].

Показано наличие частой мутации с.550delA в гене *CAPN3*, приводящей к развитию ПКМД2А [1]. Эта замена описана практически во всем мире, однако, если в США она выявляется только у 10% больных, а в Японии у 25%, то в странах Европы, таких, как Германия, Венгрия, Италия, Турция, Франция, Греция, она встречается примерно в 40% всех случаев ПКМД2А [3, 7, 13]. Особенно часто (до 74% всех случаев) мутация встречается в странах Восточной Европы, таких, как Болгария, Хорватия, Украина, что может указывать в пользу «эффекта основателя» как причины распространения данной замены, а также о довольно большом возрасте мутации [9, 11]. В выборке больных ПКМД2А из РФ мутация с.550delA обнаруживается в 71,9% случаев.

Целью данной работы было установление причин распространённости мутации с.550delA и расчёт частот встречаемости ПКМД в РФ.

Материалы и методы

Материалом для исследования являлись образцы ДНК 23 пациентов с мутацией с.550delA в гомозиготном или гетерозиготном состоянии и 14 их родственников, живущих в разных регионах РФ. Контрольную выборку составили 791 образец ДНК (1582 хромосомы), полученных от неродственных жителей различных регионов РФ. В качестве группы сравнения для расчёта возраста мутации использовались образцы ДНК членов 24 ядерных семей (96 хромосом) из различных регионов РФ.

Для исследования контрольной выборки на наличие мутации с.550delA использовали метод ПДАФ-анализа (табл. 1). Амплификацию необходимых фрагментов ДНК проводили методом ПЦР на программируемом термоблокере MC2 фирмы «ДНК-технология» (Россия) в 25 мкл объеме реакционной смеси следующего состава: 0,1—1,0 мкг геномной ДНК или кДНК; по 0,25 мкМ каждого оригинального олигопрайма; по 200 мкМ каждого нуклеозидтрифосфата; 1,0 единица активности ДНК-полимеразы Biotaq («БиоМастер»); буфер для ПЦР (67 mM Tris-HCl; 16,6 mM (NH₄)₂SO₄; 0,01% Tween-20; pH 8.8); 20—30 мкл минерального масла; концентрация MgCl₂ и другие особенности реакции указаны в табл. 1. Результаты оценивали с помощью электрофореза в полиакриламидном геле с последующим окрашиванием геля раствором бромистого этидия и регистрацией с помощью документирующей системы GelDoc фирмы BIO-RAD в УФ-излучении (длина волны 312 нм).

Для исследования гаплотипов были выбраны 7 микросателлитных маркёров с высокой гетерозиготностью (*D15S994*, *D15S968*, *D15S514*, *D15S779*, *D15S780*, *D15S778*, *D15S659*), расположенных в области размером 5791 т.п.н. (3,22 сМ) вокруг гена *CAPN3*, 4 из которых

расположены в сторону центромеры от гена и 3 — в сторону теломеры. Все маркёры выбраны с помощью базы данных NCBI [12]. Физическая и генетическая локализация маркёров на хромосоме оценена с помощью карт Sequence и Marshfield той же базы. Исследование микросателлитных маркёров проводилось методом ПДАФ-анализа. Амплификацию необходимых фрагментов ДНК также проводили методом ПЦР (табл. 1) Для оценки результата амплификации использовали электрофорез в полиакриламидном геле.

Для расчёта возраста мутации с.550delA и подтверждения «эффекта основателя» использовали принципы, предложенные в работах [4, 8, 10] и подробно изложенными Е.А. Блинец [5].

Результаты и обсуждение

В результате ранее проведённого исследования показано, что в выборке больных ПКМД кальпаинопатии составляют 42,7% (32 больных из 75). Частая мутация с.550delA выявлена у семи пациентов в гомозиготном состоянии, у 14 в компаунд-гетерозиготном состоянии и у двух в гетерозиготном состоянии. В девяти случаях (28,1%) выявлены другие мутации, из которых 8 случаев с компаунд-гетерозиготным носительством мутаций и один с мутацией в гетерозиготном состоянии). Учитывая наличие клинической картины, пациентов с только одной обнаруженной мутацией в гене *CAPN3* считали больными, предполагая, что вторая мутация находится вне кодирующей области гена. Распределение генотипов с мутацией с.550delA не противоречит закону Харди—Вайнберга. Таким образом, мутация с.550delA обнаруживается на 49,2% (30 из 61) хромосом с мутацией в гене *CAPN3* у 71,9% больных ПКМД2А.

В результате исследования популяционной выборки в четырёх образцах из 791 обнаружена мутация с.550delA в гетерозиготном состоянии. То есть носителем мутации является 1 из 198 жителей РФ (0,5%).

Исходя из того, что аллельная частота мутации с.550delA составляет 49,2%, а доля кальпаинопатий в структуре ПКМД равна 42,7%, можно рассчитать, что носителем мутации, приводящей к ПКМД2А, является каждый 98-й житель РФ. Тогда расчётная частота ПКМД2А в РФ равна 1 на 38 500 населения, а расчётная частота группы ПКМД равна 1 на 16 500 населения.

Последний показатель является оценочным, так как в выборку включались как семьи с установленным АР типом наследования (6 из 75 пробандов), так и изолированные случаи заболевания (69 из 75 пробандов). То есть сознательно, в рамках поставленных задач, были исключены больные ПКМД с установленным аутосомно-доминантным типом наследования, однако они могли оказаться среди изолированных случаев. В РФ до сих пор не проводилось исследований, выявляющих, какую долю среди всех ПКМД составляют заболевания с АР типом наследования. По европейским данным, доля АД ПКМД составляет не более 15%. Так как наши данные по долям и спектрам мутаций, а также доле ПКМД2А совпадают с европейскими, можно предполагать, что среди больных из РФ доля АД ПКМД соответствующая [1, 2]. Тогда расчётная частота всех ПКМД составляет не более 1 больного на 14 000 населения.

Также нами было проведено исследование выборки пациентов, направленных на обследование с диагнозом *миодистрофия Дюшена/Беккера*, у которых не обнаружено мутаций в гене *DMD*, на наличие частой делеции с.550delA в гене *CAPN3*. Обнаружено 27 больных, у 16 из

Таблица 1

Праймеры и условия амплификации применявшиеся для анализа мутации с.550delA и для построения гаплотипов хромосом с мутацией с.550delA гена *CAPN3*

Фрагмент	Последовательность праймеров, 5' → 3'	Размер, п.н.	t° отжига	[MgCl ₂], mM
<i>CAPN3</i> EX4	R: GAACATTCGCGGTGGTTGGAC F: CGTGGTTATAGATGACTGCCTGC	550delA 50 550N 51	65°C	6.0
Маркёр	Последовательность праймеров, 5' → 3'	Размер, п.н.	t° отжига	[MgCl ₂] mM
D15S514	F: CCCCAGAGCCTCGGATATAGG R: ACATAGCCAATCACCCAGGGAG	115-125	61°C	2.0
D15S779	F: CCAGAGTGAGCTGGGCTGAGC R: GTGTAACAGCAGCCAGTCAGATC	110-134	65°C	6.0
D15S780	F: ACAGAAGATGTACAAGAGGTAAC R: GTAGTGAAGCTGATTGGAAGTTC	104-116	63°C	4.0
D15S778	F: CAGCCACTGACAGAGTAAGAGC R: CAGCTCTTGTTCATTTCATTATGAGC	117-129	61°C	2.0
D15S968	F: CTAATTGCAGTCTTTCTTTCTCC R: AAGCTAAGCCGGAGGGAGCAG	91-109	65°C	6.0
D15S994	F: GGAAGTAGTCAGGTGATCAAGC R: GTGCATCTCCTAAGGGCAAAGTC	136-146	65°C	4.0
D15S659	F: GTGGATAGACACATGACAGATAGG R: CGTCTTCCCAACATAACATATTGC	97-119	61°C	4.0

которых эта мутация была в гомозиготном, у 11 в компаунд-гетерозиготном состоянии. Из закона Харди—Вайнберга следует, что аллельная частота мутации с.550delA в данной выборке равна 74,4%. Аналогично предыдущему исследованию, в анализ включались семьи с установленным АР типом наследования и изолированные больные, поэтому при расчётах были использованы европейские сведения о доле АД ПКМД. В этом случае расчётная частота ПКМД2А составила 1 больной на 86 500, группы АР ПКМД 1 больной на 37 000, а всей группы ПКМД не более 1 больного на 31 500 населения.

При расчётах частот встречаемости ПКМД в РФ на основании двух проведённых выше исследований пока-

заны результаты, отличающиеся более чем в 2 раза. К данным различиям приводят как небольшие объёмы исследуемых выборок, так и различия в направительных диагнозах и клинических критериях выборок. Частота ПКМД2А колеблется от 1 больного на 38 500 до 1 на 86 500, АР ПКМД от 1 на 16 500 до 1 на 37 000, а всей группы ПКМД от 1 на 14 000 до 1 на 31 500 населения.

Показано, что при молекулярно-генетическом исследовании больных ПКМД2А особенно часто выявляется мутация с.550delA в гене *CAPN3*, что характерно не только для пациентов из РФ, но и для европейцев. Нами был проведён анализ причины распространённости данной мутации, основанный на выявлении аллелей, сцеп-

Таблица 2

Аллельные частоты (%) микросателлитных маркёров в области гена *CAPN3* на хромосомах с мутацией с.550delA и популяционной выборке

Маркёр	D15S994		D15S968		D15S514		D15S779		D15S780		D15S778		D15D659	
Mb	38.370		38.433		39.998		40.201		40.977		43.834		44.161	
cM	40.25		40.25										43.47	
	зд.	бол.	зд.	бол.	зд.	бол.	зд.	бол.	зд.	бол.	зд.	бол.	зд.	бол.
Кол-во хромосом	166	23	166	23	96	23	96	23	96	23	96	23	166	23
Аллель														
-1					6,2	8,7								
0							3,1							
1	2,1		13,9	8,7	1,0				3,1		3,1		3,0	
2	1,0		11,4	13,0	31,2	56,5			30,2	4,3	2,1		24,1	4,3
3	9,4		18,7	4,3	37,5	17,4	10,4		24,0	4,3	15,6	87,0	22,3	17,4
4	41,7	78,3	5,4		4,2	13,0		4,3	36,5	91,3	19,8	8,7	5,4	8,7
5	15,6	4,3	37,3	65,2	5,2	4,3	14,6		5,2		34,4		3,6	8,7
6	3,1	4,3	10,2		1,0		2,1		1,0		16,7		16,3	17,4
7	14,6	13,0	1,8		5,2		2,1				8,3	4,3	16,3	30,4
8	10,4			8,7			3,1						4,8	13,0
9	2,1				4,2		41,7	91,3					4,2	4,3
10			1,2				19,8							
11					4,2		3,1	4,3						

Примечание. Частоты аллелей с наибольшей неравновесностью по сцеплению выделены; зд. — здоровые; бол. — больные

Таблица 3

Ассоциация и неравновесие по сцеплению аллелей маркёров с локусом ПКМД2А

Маркёр	Mb	cM	Аллель	p	$\delta \pm 95\% \text{ ДИ}$
D15S994	38,370	40,25	4	0,023	0,63±0,30
D15S698	38,433	40,25	5	0,023	0,44±0,32
D15S514	39,998	—	2	0,023	0,37±0,31
D15S779	40,201	—	9	<0,001	0,85±0,20
<i>CAPN3</i>	40,467	—	m		
D15S780	40,977	—	4	<0,001	0,87±0,16
D15S778	43,834	—	3	<0,001	0,85±0,17
D15D659	44,161	43,47	7	0,08	0,17±0,24

Примечание. p — вероятность для одностороннего варианта точного критерия Фишера; δ — мера неравновесности сцепления аллелей полиморфных маркёров с локусом заболевания, ДИ — доверительный интервал

ленных с мутацией, семейном анализе полиморфных маркёров и определении гаплотипов, характерных для хромосом, несущих мутацию.

При построении гаплотипов хромосом с мутацией с.550delA был проведён анализ частот встречаемости аллелей семи микросателлитных маркёров на хромосомах с мутацией и без мутации, расположенных в области размером 5791 т.п.н. (3,22 сМ), 4 из которых центромнее и 3 теломернее гена *CAPN3*. Из табл. 2 видно, что полное неравновесие по сцеплению не обнаружено ни по одному маркёру, однако частичное неравновесие наблюдается по шести из семи исследованных маркёров *D15S994* — *D15S968* — *D15S514* — *D15S779* — *D15S780* — *D15S778*. Результаты анализа в виде аллельных частот среди хромосом, несущих мутацию, и хромосом популяционной выборки, представлены в табл. 2.

Были определены значения неравновесия по сцеплению δ для каждого аллеля всех исследованных маркёров и применен точный критерий Фишера для оценки достоверности ассоциации данного аллеля маркёра с локусом

ПКМД2А. С помощью полученных данных мы попытались выявить аллельный состав гаплотипа основателя, руководствуясь следующим. Аллели из гаплотипа должны характеризоваться максимальной неравновесностью сцепления с локусом заболевания по сравнению с другими аллелями маркёров. Кроме того, они должны иметь большее накопление в хромосомах с мутацией по сравнению с другими аллелями. Поэтому и при определении предкового аллеля учитывали наибольшее положительное значение δ и наименьшее p (табл. 3).

В результате проведённого исследования обнаружен общий для большинства хромосом гаплотип, который представляется наиболее вероятным гаплотипом основателя: *D15S994* — *D15S968* — *D15S514* — *D15S779* — *CAPN3* — *D15S780* — *D15S778*: 4-5-2-9-mut-4-3 (табл. 4). Таким образом полученные результаты подтверждают эффект основателя как причину распространённости мутации. Из табл. 3 видно, что значения δ и χ^2 уменьшаются по мере удаления маркёра от локуса заболевания. Такая зависимость также характерна для популяций, в которых

Таблица 4

Гаплотипы хромосом с мутацией с.550delA

Маркёр	D15S994	D15S968	D15S514	D15S779	CAPN3	D15S780	D15S778	D15D659
Mb	38,370	38,433	39,998	40,201	40,467	40,977	43,834	44,161
сМ	40,25	40,25						43,47
13	4	5	2	9	m	4	3	7
63	4	5	2	9	m	4	3	7
30	4	5	2	9	m	4	3	7
61	4	5	2	9	m	3	3	7
77	4	5	2	9	m	4	3	2
8	4	5	2	9	m	4	3	8
78	4	5	2	9	m	4	3	3
75	4	5	2	9	m	4	3	8
8	5	5	2	9	m	4	3	3
44	4	2	2	9	m	4	3	4
44	4	2	2	9	m	4	3	4
42	4	1	4	9	m	4	3	7
42	4	5	4	9	m	4	3	7
13	4	5	3	9	m	4	3	8
12	7	8	3	9	m	4	3	6
6205	4	5	1	9	m	4	3	5
23	7	3	5	9	m	4	3	6
78	4	5	3	9	m	4	3	3
75	6	5	4	9	m	4	3	3
63	4	5	1	9	m	4	7	6
30	4	1	2	9	m	3	4	5
61	4	8	3	4	m	4	4	6
34	7	2	2	11	m	2	3	7

Примечание. Жирным шрифтом выделена сохранённая часть гаплотипа основателя: курсивом обозначены, вероятно, мутировавшие аллели

Таблица 5

Число поколений, прошедших с момента распространения мутации

Маркёр	Mb	cM	Аллель	p	g	Кол-во лет
D15S994	38,370	40,25	4	0,023	38,62	1160
D15S698	38,433	40,25	5	0,023	72,17	2160
Среднее значение					55,4±16,8	1660±500

распространение какого-либо редкого аллеля произошло в результате эффекта основателя.

По маркерам *D15S514*, *D15S779*, *D15S780* и *D15S778* гаплотип большинства хромосом с мутацией в выборке российских больных идентичен гаплотипам большинства хромосом с мутацией *c.550delA*, исследованных европейскими авторами [9]. Данный факт говорит в пользу предположения, что распространение мутации происходило от общего основателя. То же подтверждается частотой встречаемости мутации и её концентрацией в странах Восточной Европы, а также постепенным уменьшением этих значений по мере удаления от этих стран.

Благодаря полученным данным об общности предкового гаплотипа, представлялось интересным определить возраст мутации с момента её распространения. Если предположение верно, то возраст должен быть достаточно большим и соотноситься с историческими данными о каких-либо событиях, приведших к значительному увеличению численности народов Восточной Европы.

При расчёте возраста мутации использовались значения неравновесия по сцеплению для маркеров *D15S994* и *D15S968*, у которых наблюдалась достоверная ассоциация с локусом *CAPN3* и мера неравновесности сцепления аллеля данного маркера δ с заболеванием лежала в пределах 0,40—0,80 (табл. 3, 5). Результаты, полученные для маркеров *D15S514*, *D15S779*, *D15S780* и *D15S778* не могли использоваться в расчёте возраста мутации *c.550delA* вследствие отсутствия данных об их генетических координатах, а использовать вместо рекомбинационной фракции физическое расстояние было бы некорректно.

Из результатов, представленных в табл. 5, видно, что среднее значение числа поколений существования мутации в популяции составило 55,4 со стандартным отклонением 16,8. В настоящее время ряд исследователей при определении возраста мутаций предлагает принимать среднюю продолжительность одного поколения равной 30 годам [6]. Тогда время, за которое была накоплена мутация, составляет около 1660±500 лет. Учитывая, что средний год рождения больных 1980, период начала распространения мутации соответствует 340 году н.э., что соответствует историческим сведениям о великом переселении народов, происходившем в 4—7 веках нашей эры на территории Европы.

Таким образом, нами рассчитаны частоты встречаемости всех поясно-конечностных мышечных дистрофий, группы АР ПКМД и наиболее частой формы

ПКМД2А в РФ. В результате исследования показано, что полученные значения соответствуют европейским данным, однако их верхней границе. Если все ПКМД в Европе встречаются с частотой 1 на 14 500 — 123 000 населения, а АР ПКМД 1 на 15 000 — 200 000, то в РФ все ПКМД встречаются с частотой от 1 на 14 000 — 31 500, АР ПКМД от 1 на 16 500 — 37 000, а частота ПКМД2А колеблется от 1 больного на 38 500 до 1 на 86 500 населения. При этом европейские данные основаны на исследовании из Нидерландов, Италии и выборки испанских басков. Наибольшие частоты заболеваний показаны для испанских басков, у которых описана частая мутация *c.2362AG>TCATCT*, встречающаяся на 82% хромосом с мутациями. Видимо накопление данной замены приводит к увеличению заболеваемости в указанном регионе. Для больных из РФ также описана частая мутация *c.550delA*, встречающаяся, по данным различных исследований, на 49,2–74,4% хромосом. Полученные аллельные частоты схожи с таковыми у испанских Басков, что может объяснять высокие значения частот заболеваний группы ПКМД в РФ. Показано накопление мутации *c.550delA* во всей Европе, но с уменьшением её доли от Восточной к Западной Европе. К сожалению, нет данных о частотах заболеваний группы ПКМД в Восточной Европе, где, вероятно, они выше, чем в Италии и Нидерландах. Ошибку в сторону увеличения частот ПКМД может вносить и наличие случаев АД ПКМД среди изолированных больных в исследованных выборках, однако она незначительна.

Для частой делеции *c.550delA* был проведен анализ причин её распространения и рассчитан возраст мутации, который составил 1660±500 лет. На основании идентичности гаплотипов большинства хромосом с мутацией в выборках российских и европейских больных и исторических данных о периоде начала её распространения сделан вывод об общем предке и эффекте «основателя» как причины её распространения.

Список литературы

1. Рыжкова О.П., Дадали Е.Л., Шагина О.А., Шаркова И.В., Поляков А.В. Алгоритмы клинико-молекулярно-генетической диагностики наследственных прогрессирующих мышечных дистрофий // Медицинская генетика. — 2011. — Т. 10, №2 (104). — С. 17—23.
2. Рыжкова О.П., Шаркова И.В., Дадали Е.Л., Петрунина Е.Л., Поляков А.В. Клинико-генетический анализ поясно-конечностной мышечной дистрофии 21 типа // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2012. — №6. — С. 55—59.

3. Balci B., Aurino S., Haliloglu G. et al. Calpain-3 mutations in Turkey // *Eur. J. Pediatr.* — 2006. — May. — 165(5). — P. 293–298. Epub 2006 Jan 13.
4. Bengtsson B.O., Thomson G. Measuring the strength of associations between HLA antigens and diseases // *Tissue Antigens.* — 1981. — 18. — P. 356–363.
5. Bliznetz E.A., Tverskaya S.M., Zinchenko R.A., Abrukova A.V., Savaskina E.N., Nikulin M.V., Kirillov A.G., Ginter E.K., Polyakov A.V. Genetic analysis of autosomal recessive osteopetrosis in Chuvashiya: the unique splice site mutation in TCIRG1 gene spread by the founder effect // *European Journal of Human Genetics.* — 2009. — 17. — P. 664–672.
6. Durst R., Colombo R., Shpitzen S. et al. Recent origin and spread of a common Lithuanian mutation, G197del LDLR, causing familial hypercholesterolemia: positive selection is not always necessary to account for disease incidence among Ashkenazi Jews // *Am. J. Hum. Genet.* — 2001. — 68. — P. 1172–1188.
7. Fanin M., Nascimbeni A.C., Fulizio L., Angelini C. The frequency of limb girdle muscular dystrophy 2A in northeastern Italy // *Neuromuscul. Disord.* — 2005. — Mar. — 15(3). — P. 218–224.
8. Labuda M., Labuda D., Korab-Laskowska M. et al. Linkage disequilibrium analysis in young populations: pseudo-vitamin D-deficiency rickets and the founder effect in French Canadians // *Am. J. Hum. Genet.* — 1996. — 59. — P. 633–643.
9. Milic A., Canki-Klain N. Calpainopathy (LGMD2A) in Croatia: molecular and haplotype analysis // *Croat. Med. J.* — 2005. — 46. — P. 657–663.
10. Risch N., de Leon D., Ozelius L., Kramer P., Almasy L., Singer B., Fahn S., Breakefield X., and Bressman S. Genetic analysis of idiopathic torsion dystonia in Ashkenazi Jews and their recent descent from a small founder population // *Nat. Genet.* — 1995. — 9. — P. 152–159.
11. Todorova A., Tournev I., Todorov T. et al. A large deletion and novel point mutations in the calpain 3 gene (CAPN3) in Bulgarian LGMD2A patients // *Neurogenetics.* — 2007. — Aug. — Vol. 8. — Issue 3. — P. 225–229.
12. <http://ncbi.nlm.nih.gov/>
13. <https://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-LGMD.pdf>

Calcinopathy frequency and prevalence rate of c.550delA mutation in *CAPN3* gene in Russian Federation

Ryzhkova O.P., Dadali E.L., Rudenskaya G.E., Polyakov A.V.

Research Centre for Medical genetics, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, 115478 Moskvorechje st.; e-mail: dnalab@med-gen.ru

Limb-girdle muscular dystrophies (LGMDs) are prevalent group of muscular dystrophies. The majority of reported cases (85%) are autosomal recessive LGMDs. *CAPN3* mutations are found in a slightly less than half (43%) of these causes. The c.550delA change is the most prevalent mutation of *CAPN3*, which was detected in 72% patients from Russian Federation. The goal of this work was both to define the reasons of c.550delA mutation prevalence and to calculate the LGMDs frequency in Russian Federation.

Key words: limb-girdle muscular dystrophies, frequency, age of mutation

Анализ мутаций в гене *MPZ* в группе белорусских пациентов с наследственной моторно-сенсорной невропатией

Осадчук Т.В., Румянцева Н.В.

ГУ Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Республика Беларусь, 220053, Минск, Орловская, 66

Невральная амиотрофия Шарко—Мари—Тус (СМТ) тип 1В является одним из типов невральной амиотрофии Шарко—Мари—Тус, наследственной демиелинизирующей невропатии, и ассоциирована с мутациями в гене *MPZ*. Был проведён сиквенсный анализ шести экзонов гена *MPZ*, который выявил мутации у двух из 50 пробандов (4%) с СМТ, одна из найденных мутаций ранее не описана. Новая мутация ассоциирована с тяжёлым фенотипом, не обнаружена у здоровых членов семьи и в контрольной группе здоровых доноров, что подтверждает предположение о причине возникновения СМТ тип 1В в этой семье. Также в экзонах 5 и 6 гена обнаружены полиморфизмы Gly200Gly и Ser228Ser, не приводящие к замене аминокислоты.

Ключевые слова: невральная амиотрофия Шарко—Мари—Тус тип 1В, миелиновый белок P₀, ген *MPZ*, мутация

Введение

СМТ, или наследственная моторно-сенсорная невропатия (НМСН), — обширная группа генетически гетерогенных заболеваний, характеризующаяся симптомами прогрессирующей полиневропатии с преимущественным поражением мышц дистальных отделов конечностей. НМСН является самым частым среди наследственных заболеваний периферической нервной системы. Частота всех форм НМСН варьирует от 1 до 4 на 10 000 в различных популяциях [13].

Первичное поражение нерва приводит к вторичной слабости и атрофии мышц. В наибольшей степени страдают нервные волокна, покрытые миелиновой оболочкой, которые иннервируют мышцы конечностей. Поражение чувствительных нервов вызывает прогрессирующее нарушение в первую очередь тактильной и вибрационной, затем температурной и болевой чувствительности в стопах, голених и кистях [1, 4, 5].

Клинические проявления отдельных генетических вариантов имеют значительное сходство, что затрудняет диагностический этап медико-генетического консультирования и обуславливает необходимость проведения ДНК-анализа для дифференциальной диагностики различных генетических вариантов НМСН.

Ген *MPZ* (myelin protein zero), мутации в котором приводят к развитию СМТ тип 1В, локализован в хромосоме 1 в сегменте q22.1-q23, состоит из шести экзонов общей протяжённостью 7 т.п.н. Размер экзонов варьирует от 131 до 370 нуклеотидов. Ген *MPZ* кодирует миелиновый белок P₀ с молекулярной массой 28 кДа, содержащий 219 аминокислотных остатков, который является основным структурным компонентом периферического миелина и составляет приблизительно 50% от массы периферического миелинового белка [14, 22]. Белок P₀ имеет доменную структуру (единственный трансмембранный домен, экстрацеллюлярный и интрацеллю-

лярный домены) и играет важную роль в компактизации миелина.

В настоящее время в гене *MPZ* обнаружены более 120 мутаций всех известных типов (миссенс, нонсенс, сплайсинговые, со сдвигом рамки считывания, делеции и т.д.), проявляющихся в целом спектре фенотипов [24]. Различные типы мутаций влияют на все структурные части белка и могут изменять адгезию миелина. Основной тип мутаций — однонуклеотидные замены, главным образом миссенс- и сплайсинговые, нарушающие функции внеклеточного домена, играющего значительную роль в адгезии миелиновой оболочки. Мутации распределены внутри гена неравномерно, более 70% из них локализованы во втором и третьем экзонах, кодирующих экстрацеллюлярный домен, что свидетельствует о его функциональном значении [20]. Результатом может быть как демиелинизирующий, так и аксональный симптомокомплекс.

Так как различные популяции имеют различия по распространённости определённых подтипов заболевания, разработаны алгоритмы ДНК-диагностики НМСН в зависимости от популяционных особенностей [2, 3, 7, 23].

Цель данной работы — идентификация мутаций в гене *MPZ*, являющихся причиной невральной амиотрофии Шарко—Мари—Тус тип 1В (СМТ тип 1В) в группе пациентов с НМСН из белорусской популяции.

Материалы и методы

Исследуемую группу составили пробанды с клиническим диагнозом невральной амиотрофии Шарко—Мари—Тус. Отбор пациентов для проведения ДНК-диагностики проводился согласно международным диагностическим критериям для данной патологии [12]. В слу-

чае обнаружения мутации у пробанда анализ проводился также другим доступным членам семьи.

В качестве биологического материала для исследования использовалась геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов периферической крови методом фенол-хлороформной экстракции [10].

Образцы ДНК были протестированы на наличие точечных мутаций методом ресеквенирования кодирующей последовательности гена *MPZ*.

Для амплификации использовали праймеры, фланкирующие экзоны гена *MPZ* [17, 19]. Смесь для ПЦР с конечным объемом 20 мкл содержала 100 нг ДНК, 1хПЦР буфер, 2,5мМ MgCl₂, 200 мкМ dATP/dCTP/dTTP/dGTP, 5 пМ праймеров и 0,75 единиц активности Taq-полимеразы.

После денатурации образцов при 95°C в течение 7 мин проводили 30 циклов амплификации при следующих температурно-временных условиях: 1 мин денатурации при 95°C, 1 мин отжига при 60°C и 1 мин синтеза при 72°C. На завершающей стадии синтеза пробирки с образцами выдерживали в течение 7 мин при 72°C.

Продукты амплификации очищали с помощью precipitation полиэтиленгликолем. Реакцию ресеквенирования выполняли наборами ABI PRISM BigDye Terminator v.1.1 Ready Reaction Cycle Sequencing Kit по методике производителя. Для синтеза фрагмента ДНК использовали один из праймеров.

Продукты секвенирующей реакции очищали методом precipitation 96% этанолом в присутствии 3М ацетата натрия. После очистки высушенную пробу растворяли в 20 мкл формамида. Пробу денатурировали 4 мин при 95°C, после чего пробирки быстро охлаждали во льду. Электрофорез проводили в генетическом анализаторе ABI PRISM 310 при следующих параметрах: длина капилляра — 47 см; заполнение капилляра 4% полимером POP-4™; температура — 50°C; время инъекции образца в капилляр 15–30 с; время разделения 25 мин; напряжение 11 кВ. Обработку результатов выполняли с помощью программного обеспечения Sequencing Analysis 5.1. (Applied Biosystems).

Результаты и обсуждение

СМТ тип 1В — наследственная невропатия с ауто-сомно-доминантным типом наследования. Тип 1В является вторым по частоте среди ауто-сомно-доминантных форм СМТ после СМТ тип 1А, и третьим по частоте с учётом Х-сцепленной формы СМТ тип 1Х. Исходя из

этого, отбор пациентов в группу исследования проводился после исключения дубликации гена *PMP22*, а также мутаций в гене *GJB1* у пробандов мужского пола. В случае обнаружения у пробанда мутации в гене *MPZ* анализ проводился другим доступным для исследования членам семьи.

Для определения мутаций в гене *MPZ* ресеквенирование кодирующей последовательности гена проведено в 58 образцах ДНК (50 пробандов, 8 родственников). Определение мутаций и полиморфизмов проводили исходя из зафиксированных на электрофореграмме изменений в последовательности пиков, соответствующих определённой нуклеотиду в анализируемом фрагменте ДНК, и путем сравнения ресеквенированной нуклеотидной последовательности с референсной последовательностью соответствующего экзона.

При исследовании 1-го и 4-го экзонов гена *MPZ* в образцах ДНК от 50 пациентов с клиническими признаками невропатии изменений нуклеотидной последовательности, соответствующих мутациям или полиморфизмам на данном участке гена не выявлено.

При исследовании образцов ДНК от 50 пробандов с клинической картиной СМТ на наличие мутаций или полиморфизмов в 5-м экзоне гена *MPZ* изменение нуклеотидной последовательности с.600GA, соответствующее полиморфизму Gly200Gly, обнаружено в 2 образцах, что составило 4%. Нуклеотидная замена GA в 600 положении описана ранее в литературе и не приводит к замене аминокислоты [8, 21].

При исследовании образцов ДНК от 50 пробандов на наличие мутаций или полиморфизмов в 6-м экзоне гена *MPZ* изменение нуклеотидной последовательности с.684CT, соответствующее полиморфизму Ser228Ser, обнаружено в четырёх образцах, что составило 8%. Нуклеотидная замена CT в 684 положении описана ранее в литературе и не приводит к замене аминокислоты [8, 15, 18, 21, 24].

Во втором и третьем экзонах гена *MPZ* мутации обнаружены в двух семьях у 5 чел.: у 2 из 50 пробандов, что составило 4%, и у трёх из восьми обследованных родственников. Характеристика выявленных нуклеотидных замен представлена в табл. 1.

Семья 1. Ранее не описанная мутация IVS1-2AC идентифицирована у женщины-пробанда 23 лет (III.3, родословная представлена на рис. 1) с клинической картиной синдрома Руси-Леви. Сплайсинговая мутация представлена однонуклеотидной заменой во второй по-

Таблица 1

Данные о мутациях в гене *MPZ*, идентифицированных у пациентов с СМТ тип 1В

Мутация	Положение мутации (нуклеотидная замена)	Изменение в первичной последовательности	Тип мутации	Число лиц, имеющих мутацию
IVS1-2A C	с.68-2A>C	AgTG → cgTG	Сплайсинговая	4
Thr124Met	с.371C T	ACG → ATG	Миссенс	1

зиции 3'-последовательности 1 интрона гена *MPZ* и обозначается как IVS1-2A>C.

Заболевание дебютировало на первой декаде жизни моторными нарушениями: слабостью мышц нижних конечностей, снижением двигательной активности, изменением походки. В течение 2 декады жизни отмечалось прогрессирование моторной и сенсорной симптоматики с формированием полной клинической картины НМСН: «шаткая» походка, снижение мышечной силы, судороги икроножных мышц, симптом «шелчка» в коленных суставах; гипотрофия мышц стоп и голеней, деформация стоп («полая стопа»), нарушение чувствительности в дистальных отделах нижних конечностей, парестезии, зябкость стоп; вовлечение верхних конечностей (тремор, нарушение почерка), снижение сухожильных и периостальных рефлексов (СПР). Патологические изменения носили симметричный характер. Отмечено прогрессирующее снижение остроты зрения — изометрическая, хориоретинальная миопия высокой степени (-7D, неоднократно проводилась лазерная коагуляция). Слух клинически не нарушен. Имели место переломы ввиду неоднократных падений — перелом копчика, перелом в голеностопном суставе, переломы пальцев ног. Интеллект нормальный. Замужем, имеет двоих детей (срочные роды путем операции кесарева сечения).

При осмотре в возрасте 26 лет определялась мышечная гипотония, расстройства координации, нарушения походки и осанки, асимметрия плечевого пояса, грудно-поясничный сколиоз 1 степени, мышечная слабость в ногах (дистальный нижний паразетез), умеренная гипотрофия мышц голеней, умеренно высокий свод стоп («полая стопа»), гипестезия стоп и голеней. При оценке СПР отмечено выпадение коленных, ахилловых, подошвенных рефлексов, отсутствие рефлексов Бабинского, рефлексы с бицепса сохранены. Мышечная сила в руках снижена (4 балла). Нарушение чувствительности в конечностях по дистальному типу — «гольфы», «перчатки».

По данным ЭНМГ, приведённым в табл. 2, регистрировались признаки выраженного полиневритического поражения нервов верхних и нижних конечностей смешанного (аксонально-демиелинизирующего) характера; симметричное снижение скорости проведения возбуждения по исследуемым нервам.

Отмечена вегетососудистая дистония по смешанному типу. При ЭхоКГ выявлены дополнительная хорда левого желудочка (ДХЛЖ) и пролапс митрального клапана (ПМК) 1 степени.

В связи с тем, что заболевание наследуется по ауто-сомно-доминантному типу, для выявления происхождения мутации, ДНК-диагностика была проведена родителям пробанда (II.2 и II.5), а также двум её сыновьям в возрасте 2,5 лет и 4 мес. (IV.1 и IV.2). Мутация была идентифицирована у отца пробанда (II.5), и у обоих детей (IV.1 и IV.2).

Отец пробанда имеет нормальное интеллектуальное и физическое развитие, считал себя здоровым до 40 лет, имел высокую двигательную активность, занимался спортом. В анамнезе 4 перелома, обусловленные травмой (переломы малоберцовой кости, копчика, пальцев кисти). На 5-й декаде жизни отмечена медленно прогрессирующая слабость в ногах, ограничение двигательной активности. При клиническом осмотре в возрасте 50 лет явных нарушений походки не выявлено, в позе Ромберга устойчив, при выполнении пальце-носовой пробы определялась легкая интенция слева. Отмечался выраженный тремор в руках (пальцах), усиливающийся при нагрузке, минимальная мышечная дистония, умеренная слабость в ногах, легкая гипотрофия мышц голеней, зябкость стоп. СПР: коленные рефлексы несколько асимметричны, ахилловы практически отсутствуют, подошвенных нет. Снижение чувствительности в ногах по типу «носков», чувство онемения левой стопы. Деформация стоп по типу «полой стопы» не выражена. Мышечная сила в руках достаточная (5 баллов), рефлексы сохранены, минимальное снижение чувствительности в дистальных отделах.

При проведении ЭНМГ были выявлены признаки выраженного полиневритического поражения моторных нервов верхних и нижних конечностей смешанного (аксонально-демиелинизирующего) характера, денервационные изменения в мышцах голеней и стоп, снижение скорости проведения возбуждения по исследуемым нервам (табл. 2). Оба сына пробанда унаследовали мутацию IVS1-2AC. Физическое и психо-речевое развитие детей нормальное, самостоятельно пошли в 11,5 мес. и 1 год. У старшего сына в возрасте 2,5 лет (на момент первичной медико-генетической консультации) отмечалась мышечная гипотония, плоско-вальгусная установка стоп. В дальнейшем прогрессировала мышечная слабость в ногах, неуклюжесть при ходьбе. При осмотре в 5-летнем возрасте отмечены признаки НМСН: снижение мышечного тонуса и силы в ногах (легкий нижний паразетез), особенности походки (приставной шаг с 4 лет, бежит неуклюже, часто падает, имел место посттравматический перелом лучевой кости), нарушение

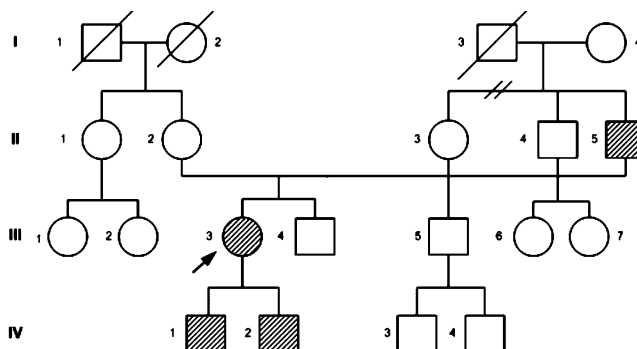


Рис. 1. Родословная семьи К. Стрелкой отмечен пробанд III.3

осанки в сагиттальной и фронтальной плоскостях, плоско-вальгусная деформация стоп, симметричное снижение ахилловых рефлексов (прочие СПР D=S, в норме). Координация не нарушена, черепные нервы — без патологии, рефлекс Бабинского отрицательный. По данным ЭНМГ, приведённым в табл. 2, отмечены признаки умеренно выраженного полиневритического поражения моторных нервов верхних и нижних конечностей демиелинизирующего характера, снижение скорости проведения возбуждения по исследуемым нервам.

При первичном осмотре младшего сына в возрасте 4 мес. нарушений в неврологическом статусе и моторном развитии не выявлено. В возрасте 3 лет ходит самостоятельно, неуверенно, не бегает; координация не нарушена; мышечный тонус физиологический; сила мышц несколько снижена в дистальных отделах нижних конечностей; черепные нервы — без патологии, ахилловы рефлексы снижены, рефлекс Бабинского отрицательный. При проведении ЭНМГ исследования регистрируется легкое полиневритическое поражение n.tibialis и n.medianus демиелинизирующего характера.

Таким образом, клинические проявления НМСН иллюстрируют выраженную внутрисемейную вариабельность в возрасте дебюта (1—5 декады жизни) и тяжести заболевания при наличии основных диагностически значимых признаков у всех носителей мутации гена MPZ.

Также были обследованы и другие родственники пробанда (III.4, II.4, III.5). У здоровых родственников данная мутация не выявлена. Так как мутация описана

впервые, были протестированы 50 контрольных образцов ДНК от здоровых доноров (100 хромосом), ни в одном из случаев данная нуклеотидная замена не была обнаружена. Результаты ресеквенирования представлены на рис. 2.

Семья 2. Описанная ранее различными группами исследователей [6, 9, 11, 16] нуклеотидная замена с.371СТ обнаружена у мужчины-пробанда С (III.5, родословная представлена на рис. 3). Данная мутация обозначается как Thr124Met и приводит к замене треонина на метионин в 124 кодоне в экстрацеллюлярном домене белка. Следствием мутации является клиническая картина невралгической амиотрофии Шарко—Мари—Тус 2 типа с поздним дебютом — первые симптомы заболевания у пробанда появились после 20 лет с последующим формированием нижнего парапареза, вялой плегии стоп. Прогрессировала мышечная слабость, неловкость движений, деформация стоп, снижение рефлексов в дистальных отделах нижних конечностей. При осмотре пациента в возрасте 56 лет клинический симптомокомплекс представлен выраженными моторными и сенсорными расстройствами, умеренным стволово-мозжечковым синдромом, признаками вегетативной дисфункции. Наблюдалась координаторная нарушения («шаткая» походка, стоит без поддержки с трудом, тремор верхних конечностей, нарушение почерка), атрофия мышц стоп и голеней, характерная деформация стоп («полая» стопа), выпадение сухожильных и периостальных рефлексов с ног, низкие рефлексы с верхних конечностей, сни-

Таблица 2

Данные ЭНМГ у пациентов с НМСН 1В

Характеристика нарушений	Семья 1				Семья 2
	1*	2	3	4	1*
		Отец пробанда	1-й сын	2-й сын	
Полиневритическое поражение демиелинизирующего характера	—	—	+	+	+
Полиневритическое поражение смешанного аксонально-демиелинизирующего характера	+	+	—	—	—
Денервационные изменения	+	+	—	—	+
Скорость проведения импульса (СПИ) по нервам:					
nervus tibialis:	s=d	s=d	s=d	s=d	
СПИ, м/с	20,9	20,5	30,7	31,3	17,1
амплитуда, мВ	2,3	0,8	4,65	5,19	1,95
nervus peroneus:	s=d	s=d	s=d	s=d	
СПИ, м/с	26,6	24,5	29,0	40,0	23,9
амплитуда, мВ	2,92	1,03	4,3	4,58	1,46
nervus medianus	s=d	s=d	s=d	s=d	
СПИ, м/с	26,9	15,0	24,5	32,5	
амплитуда, мВ	2,8	2,0	4,68	5,19	
КИК, %	128	73	79	103	
Примечание. * — пробанд					

жение всех видов чувствительности в нижних конечностях. Проявления вегетативной дисфункции включали нарушения сердечно-сосудистой системы (блокада правой ножки пучка Гиса, синдром ранней реполяризации желудочков), двусторонний уретеро-гидронефроз, нейрогенный мочевой пузырь (ослабление позывов на мочеиспускание).

Также отмечалась нейросенсорная тугоухость слева (нарушений слуха у родителей и родственников не отмечено), хронический кашель и синдром Аргайла—Робертсона (отсутствие прямой реакции зрачка на свет при сохранении её на аккомодацию и конвергенцию, анизокория, миоз OD), которые являются ха-

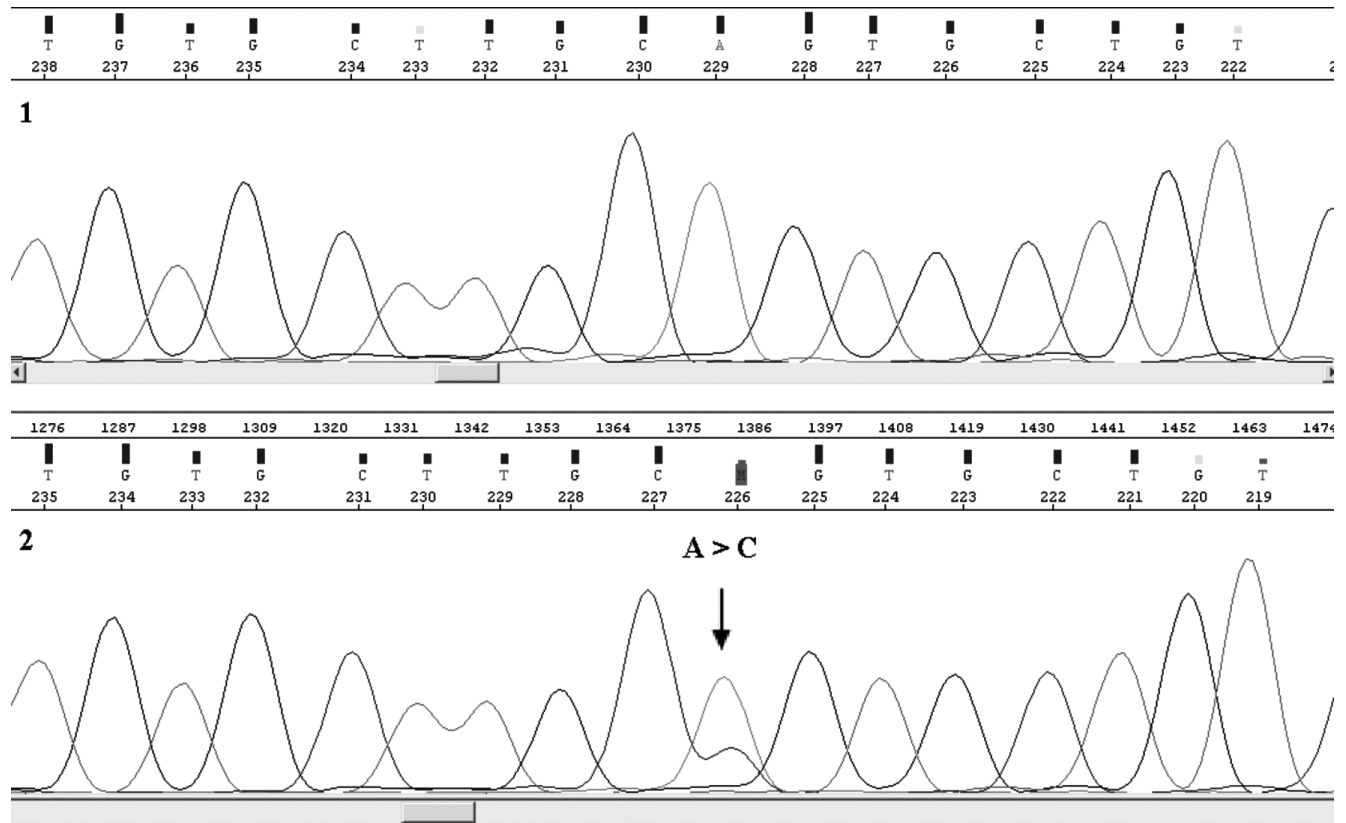


Рис. 2. Результаты секвенирования второго экзона гена *MPZ*:

1 — норма, 2 — пробанд. Стрелкой отмечено место однонуклеотидной замены IVS1-2AC

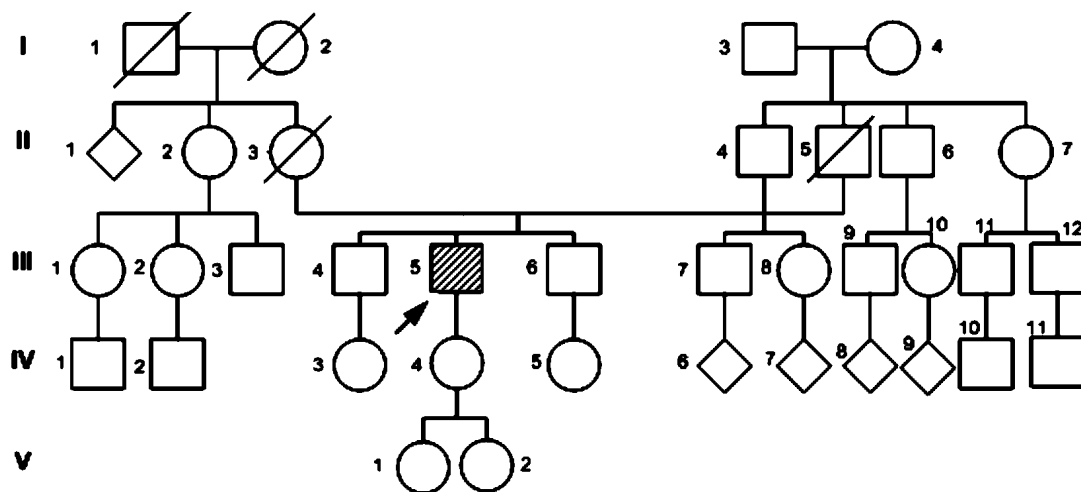


Рис. 3. Родословная семьи С

ACG → ATG

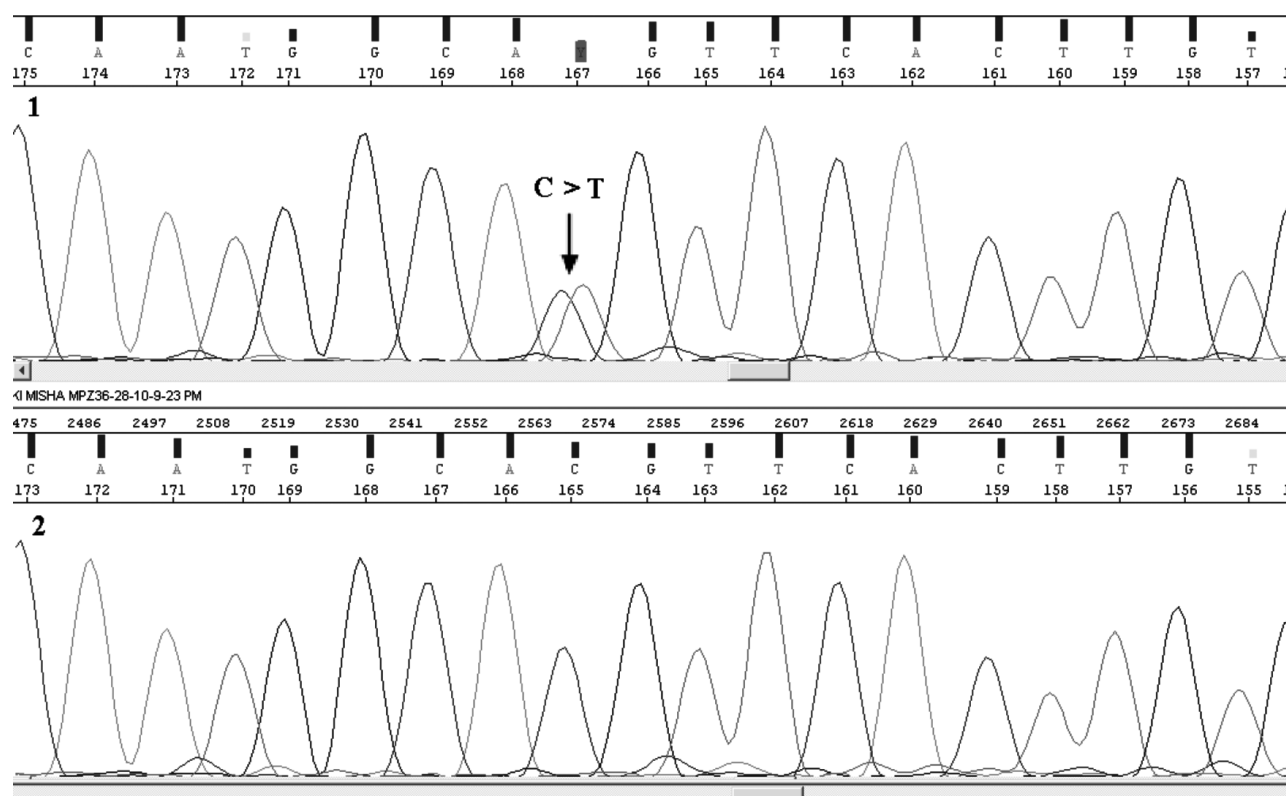


Рис. 4. Результаты секвенирования третьего экзона гена *MPZ*:

1 — пробанд, 2 — норма. Стрелкой отмечено место нуклеотидной замены с.371CT

рактерными фенотипическими признаками, ассоциированными с мутацией Thr124Met [6, 9, 11, 16]. По данным КТ мозга, патологии не выявлено. При ЭНМГ исследовании обнаружено выраженное полиневротическое поражение нервов нижних конечностей демиелинизирующего характера с вовлечением моторных и сенсорных волокон, грубыми денервационными изменениями в мышцах стоп. М-ответ с мышц стоп отсутствует. Отмечена грубая пальгипестезия на голених и стопах, выраженная на предплечьях и пальцах кистей.

В связи с тем, что заболевание наследуется по ауто-сомно-доминантному типу и риск развития СМТ у детей пробанда составляет 50%, а клинические признаки при данной мутации могут проявляться после 40-летнего возраста, молекулярно-генетическое исследование было проведено 38-летней дочери пробанда (IV.4), по результатам которого мутация Thr124Met в гене *MPZ* исключена. Результаты секвенирования представлены на рис. 4.

Таким образом, диагностически значимые нуклеотидные замены были идентифицированы во втором и третьем экзонах гена *MPZ*, что согласуется с литературными данными и свидетельствует о его функциональном значении [20]. Обнаружение нуклеотидных замен в

группе белорусских пациентов свидетельствует о необходимости исследования данного гена с целью дифференциальной диагностики типа СМТ.

Выявление генетического варианта НМСН с использованием молекулярно-генетических методов является важным этапом медико-генетического консультирования пациентов/семей, который позволяет определить генетический статус родственников пробанда, оценить риск рождения больного ребёнка у каждого заинтересованного члена семьи, провести дородовую ДНК-диагностику заболевания у плода. Результаты исследований являются основой для создания расширенного алгоритма молекулярно-генетического анализа генов, ответственных за развитие НМСН у белорусских пациентов.

Список литературы

1. Аверочкин А.И., Мозолевский Ю.В., Штульман Д.Р. Заболевания периферической нервной системы // Болезни нервной системы / Под ред. Яхно Н.Н., Штульмана Д.Р. — М., 2001. — С. 500—506.
2. Бабушкина, Н.П. Молекулярно-генетическое исследование демиелинизирующих форм нейропатии Шарко—Мари—Тус: Автореф. дисс. на соискание учёной степени к.б.н.:

03.00.15 / Науч.-исслед. ин-т мед. генетики Томск. науч. центра СО РАМН. — Томск, 2006. — 22 с.

3. Багаутдинова Э.Г. Молекулярно-генетическое изучение наследственных моторно-сенсорных нейропатий I типа в Республике Башкортостан: Автореф. дисс. на соискание учёной степени к.б.н.: 03.00.15 / Уфим. науч. центр РАН. — Уфа, 2007. — 24 с.

4. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. ДНК-диагностика наследственных моногенных болезней нервной системы // ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии. — М., 2002. — С. 173—189.

5. Левин О.С. Наследственные полиневропатии // Полиневропатии. — М., 2006. — С. 357—391.

6. Baloh R.H. Chronic cough due to Thr124Met mutation in the peripheral myelin protein zero (*MPZ*) gene // Neurology. — 2004. — Vol. 62. — P. 1905—1906.

7. Banchs I. Diagnosis of Charcot—Marie—Tooth disease // J. Biomedicine and Biotechnology. — 2009. — Vol. 2009. — ID 985415. — 10 p.

8. Bort S. Mutational analysis of the *MPZ*, *PMP22* and *Cx32* genes in patients of Spanish ancestry with Charcot—Marie—Tooth disease and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies // Hum. Genet. — 1997. — Vol. 99. — P. 746—754.

9. Chapon F. Axonal phenotype of Charcot—Marie—Tooth disease associated with a mutation in myelin protein zero gene // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 1999. — Vol. 66. — P. 779—782.

10. Davies K.E. Human genetic diseases: a practical approach. — Oxford: IRL press, 1986. — P. 56.

11. De Jonghe P. The Thr124Met mutation in the peripheral myelin protein zero (*MPZ*) gene is associated with a clinically distinct Charcot—Marie—Tooth phenotype // Brain. — 1999. — Vol. 122. — P. 281—290.

12. De Visser S. Hereditary motor and sensory neuropathy or Charcot—Marie—Tooth disease Types IA and IB // Diagnostic Criteria for Neuromuscular Disorders / Ed. A.E. Emery. — 1994 — 2nd edition. — P. 49—52.

13. Emery A.E. Population frequencies of inherited neuromuscular diseases — a world survey // Neuromuscul. Disord. — 1991. — Vol. 1. — P. 19—29.

14. Hayasaka K. Structure and chromosomal localization of the gene encoding the human myelin protein zero (*MPZ*) // Genomics. — 1993. — Vol. 17. — P. 755—758.

15. Mersyanova I. Screening for mutations in the peripheral myelin genes *PMP22*, *MPZ* and *Cx32* in Russian Charcot—Marie—Tooth neuropathy patients // Hum. Mutat. — 2000. — Vol. 15. — P. 340—347.

16. Misu K. An axonal form of Charcot—Marie—Tooth disease showing distinctive features in association with mutations in the peripheral myelin protein zero gene (Thr124Met or Asp75Val) // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 2000. — Vol. 69. — P. 806—811.

17. Nelis E. Rapid screening of myelin genes in CMT1 patients by SSCP analysis: identification of new mutations and polymorphisms in the *P0* gene // Hum. Genet. — 1994. — Vol. 94. — P. 653—657.

18. Nelis E. Estimation of the mutation frequencies in Charcot—Marie—Tooth disease type 1 and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: a European collaborative study // Eur. J. Hum. Genet. — 1996a. — Vol. 4. — P. 25—33.

19. Nelis E. Comparison of single-strand conformation polymorphism and heteroduplex analysis for detection of mutations in Charcot—Marie—Tooth type 1 disease and related peripheral neuropathies // Eur. J. Hum. Genet. — 1996b. — Vol. 4. — P. 329—333.

20. Nelis E. Mutations in the peripheral myelin genes and associated genes in inherited peripheral neuropathies. Hum. Mutat. — 1999. — Vol. 13. — P. 11—28.

21. Roa B.B. Myelin protein zero (*MPZ*) gene mutations in non-duplication type 1 Charcot—Marie—Tooth disease // Hum. Mutat. — 1996. — Vol. 7. — P. 36—45.

22. Su Y. Myelin protein zero gene mutated in Charcot—Marie—Tooth type 1B patients // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1993. — Vol. 90. — P. 10856—10860.

23. Szigeti K. Molecular diagnostics of Charcot—Marie—Tooth disease and related peripheral neuropathies // NeuroMolec. Medicine. — 2006. — Vol. 8. — P. 243—253.

24. The Mutation Database of Inherited Peripheral Neuropathies [Electronic resource]. — Mode of access: <http://www.molgen.ua.ac.be/CMTMutations>. — Date of access: 16.09.2010.

Analysis of mutations in *MPZ* gene in Belarusian patients with hereditary motor and sensory neuropathy

Asadchuk T.V., Rummyantseva N.V.

National Center of Research and Applied Medicine «Mother and Child», Minsk, Belarus

CMT 1B is a type of Charcot—Marie—Tooth disease, an inherited demyelinating neuropathy associated with mutations in *MPZ* gene. DNA resequencing of *MPZ* gene's 6 exons revealed mutations in 2 of 50 probands (4%) with CMT, one of these mutations is new. The new mutation is associated with severe phenotype and was not detected in healthy members of the family and normal subjects, which supports the hypothesis that it is responsible for the CMT 1B phenotype. We also identified polymorphisms Gly200Gly and Ser228Ser in exons 5 and 6.

Key words: Charcot—Marie—Tooth disease type 1B, hereditary motor and sensory neuropathy, *P₀* protein, *MPZ* gene, mutation

Комплексная оценка эффективности медико-генетического консультирования. Сообщение I. Анализ медико-социальных характеристик консультирующихся*

Баранова Е.Е.¹, Сергеев А.С.², Иванова Л.Ю.³,
Журавлева И.В.³, Ижевская В.Л.², Гинтер Е.К.^{1,2}

¹ — ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Москва; e-mail: baranova.gen@gmail.com

² — ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН, Москва

³ — ФГБУН «Институт социологии» РАН, Москва

Приведены медико-социальные и социально-демографические характеристики пациентов, обратившихся за медико-генетической помощью в связи с наличием в семье больного наследственным заболеванием или подозрением на него. Проведён анализ знания основ генетики, генетических причин заболевания, оценены некоторые аспекты психоэмоционального состояния консультирующихся (присутствия чувства вины, беспокойства по поводу возможного рождения больного ребёнка и др.) до проведения медико-генетической консультации. Сделана попытка выявить связь этих показателей с медико-социальными и демографическими характеристиками консультирующихся.

Ключевые слова: медико-генетическое консультирование, комплексная оценка, эффективность, анкеты

Введение

Медико-генетическое консультирование (МГК) — вид специализированной помощи семьям, в которых есть больные наследственными заболеваниями или риск рождения больного ребёнка. Наиболее известным определением МГК является определение Национального общества генетиков-консультантов Соединённых Штатов Америки (2006г.): «генетическое консультирование — процесс оказания помощи людям в понимании и адаптации к медицинским, психологическим и семейным последствиям влияния генетических факторов на развитие заболевания. Этот процесс включает:

- интерпретацию семейной и медицинской историй для оценки риска возникновения или повторения заболевания;
- обучение консультирующихся некоторым генетическим закономерностям, представлениям о наследственных болезнях, разъяснение смысла генетического тестирования и других, связанных с консультированием вопросов;
- помощь семье в принятии решения относительно репродуктивного поведения, генетического тестирования и в адаптации к наличию в семье больного или риску его появления» [1, 20].

После завершения проекта «Геном человека» значительно увеличился объем медико-генетических знаний и возросли возможности диагностики наследственных

болезней, в том числе пренатальной. В последние годы были разработаны методы лечения ряда наследственных заболеваний, которые ранее считались неизлечимыми, прежде всего наследственных болезней обмена веществ [9], общество стало более лояльно относиться к людям с тяжёлыми наследственными заболеваниями, что позволяет им лучше адаптироваться в социуме. В связи с широким внедрением в практику здравоохранения различных видов генетического тестирования, пренатальной диагностики и вспомогательных репродуктивных технологий (таких, как ЭКО, ИКСИ и т.д.) все большее число семей обращается за помощью в медико-генетическую консультацию, происходит расширение показаний для МГК.

В современных условиях МГК — один из видов специализированной медицинской помощи, значимость которого возрастает, даже в развивающихся странах [16, 19, 21]. Оценка эффективности МГК в динамике становится существенной проблемой, так как без неё трудно рассчитывать на успешное развитие медико-генетической помощи [1]. Определение эффективности МГК в ряде стран является плановым мероприятием для общей оценки работы медико-генетической службы [13, 17, 18].

Ранее в нашей стране эффективность МГК оценивали по соответствию репродуктивного поведения семьи совету генетика [7]. Такой критерий оценки может при-

* Авторы выражают благодарность сотрудникам консультативно-поликлинического отделения научно-консультативного отдела ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН за помощь при выполнении данной исследовательской работы.

меняться при директивном подходе к консультированию, когда врач-генетик рекомендует ту или иную стратегию репродуктивного поведения [15].

Зарубежные исследователи в качестве критерия эффективности недирективного или частично директивного МГК предлагают субъективную оценку полезности консультирования пациентами медико-генетической консультации [15], при этом учитывается общая удовлетворённость людей генетическим консультированием [12], уменьшение чувства вины, беспокойства и других психологических проблем у консультирующихся [14, 22].

Несомненно, интересным представляется комплексный подход к оценке эффективности МГК, при котором анализируется успешность нескольких аспектов, характеризующих процесс консультирования.

В отечественной литературе мало освещаются проблемы МГК [1], его коммуникативная составляющая, оценка эффективности и этические проблемы в современной отечественной литературе представлены единичными работами, большая часть которых была опубликована в 80-х годов XX века [3-6, 8, 10]. Среди современных источников следует отметить работу Г.Г. Гузеева по оценке эффективности генетического консультирования [2]. В Российской Федерации до сих пор не существует стандартных методов оценки эффективности МГК.

Целью нашего исследования была разработка комплексной оценки эффективности МГК семей, имеющих больных с наследственной патологией.

Материалы и методы

Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ «МГНЦ» РАМН и проводилось на базе консультативно-поликлинического отделения ФГБУ «МГНЦ» РАМН в 2007-2011 гг. путём двукратного анкетирования пациентов, обратившихся для МГК (до консультации и после получения заключения врача-генетика). Мы провели анкетирование выборки, отобранной методом простого случайного отбора и состоявшей из 226 чел. (185 женщин и 41 мужчины) в возрасте от 17 до 67 лет (мода: 31 год). Критерием включения в выборку являлось обращение в консультативно-поликлиническое отделение ФГБУ «МГНЦ» РАМН по поводу наследственного заболевания или подозрения на наследственное заболевание у консультирующегося, его детей или других родственников (в том числе партнёра или родственников партнёра). Критерием исключения из исследования было обращение по поводу пренатального скрининга на хромосомную патологию у плода безотягощённой наследственной патологией родословной. Участие в опросе было добровольным и анонимным. Для проведения исследования в 2007 г. совместно с сотрудниками ФГБУН Института социологии РАН были разработаны две анкеты.

Для отбора необходимого числа и качества вопросов в 2007 г. было проведено пилотное анкетирование 71 се-

мьи, обратившейся в консультацию по поводу подозрения на наследственное заболевание у ребёнка или у одного из супругов. По его результатам анкеты были доработаны и после этого использовались в нашей работе. Результаты, полученные во время пилотного исследования, не учитывались в нашей работе.

Анкета №1 заполнялась консультируемыми до проведения первой консультации, анкета №2 — после получения ими заключения врача-генетика. Время между заполнением двух анкет варьировало от 0 дней (заполнение анкеты №2 в тот же день после проведения консультации) до 1 года, составляя в среднем четыре месяца. Такой временной интервал объясняется сроками выполнения назначенного врачом-генетиком генетического тестирования.

В анкете №1 можно выделить несколько блоков вопросов.

Первый блок (12 вопросов) даёт возможность выявлять различные социально-демографические характеристики консультирующихся, такие как семейное положение, наличие детей, возраст, образование, место жительства, материальную обеспеченность. Эти показатели позволяют не только охарактеризовать выборку, но и оценить их возможное влияние на эффективность МГК.

Второй блок включал в себя 1 вопрос, касающийся целей, которые консультирующиеся ставят при обращении за МГК. Вопрос «Каковы цели Вашего обращения к нам» являлся «полуоткрытым», т.е. помимо предложенных вариантов ответа имелась графа «другое», в которую можно было дописать свой вариант, также можно было указать больше одной цели обращения.

Третий блок содержал 4 вопроса, позволяющих оценить информированность консультирующихся в области генетики, наследственных болезней, повторения заболевания или риска его передачи в семье.

Четвёртый блок (5 вопросов) позволяет оценить долю консультирующихся, которые отмечают наличие чувства вины за рождение больного ребёнка или беспокойства в связи с возможностью рождения ребёнка с наследственным заболеванием в семье.

Данные о тяжести заболевания ребёнка и эффективности лечения были получены при анализе медико-генетических карт консультирующихся.

В данной публикации представлены результаты анкетирования до МГК: описание социально-демографических характеристик консультирующихся, целей обращения за медико-генетической помощью, информированности о генетике и наследственной патологии, а также некоторые характеристики психо-эмоционального состояния консультирующихся.

Статистическая обработка результатов анкетирования проводилась с использованием русифицированного пакета программ Statistica 6,0 с применением непараметрического критерия Вилкоксона, критерия Манна—Уитни, корреляционный анализ проводили с применением непараметрического критерия Спирмена.

Результаты и обсуждение

Мы охарактеризовали выборку лиц, обратившихся в МГК по ряду социально-демографических параметров, таких как: семейное положение, наличие детей (в том числе больных), место жительства, образование, материальное положение и т.д., и попытались связать эти параметры с ответами на вопросы, важные для процесса МГК.

Социально-демографические и медицинские характеристики

Большинство (180 чел., 80%), обратившихся в МГК, до этого никогда не были на консультации у генетика. Ранее обращались в другую консультацию 46 чел. (20%), причём 18 (8%) из них на консультации были 2 раза, а 12 (5%) — 3 раза и более. По направлению врачей (невропатологи, педиатры, эндокринологи, гинекологи и др.) обратились 124 консультирующихся (55%), 17 чел. (7,5%) обратились после посещения врачей-генетиков других консультаций (преимущественно региональных), а 85 чел. (37,5%) — самостоятельно. Ряд зарубежных авторов указывает, что эффективность работы генетика-консультанта напрямую зависит от слаженности сотрудничества с врачами других специальностей, адекватного направления семей на консультацию к врачу-генетику, своевременного выявления семей с наследственной патологией [18, 20]. При сопоставлении полученных нами данных с данными других авторов выявлено, что за последние 20 лет доля самостоятельно обратившихся существенно возросла. Так, в работе Никишина В.В. [10] 1981 г. указано, что только 9% консультирующихся обратились за МГК самостоятельно, что согласовалось с данными большинства авторов того времени. В настоящее время число самостоятельно обратившихся составляет по разным оценкам от 10 до 40% [10, 11].

Большая часть опрошенных (129 чел., 57%) имела детей, из них 77 чел. (60%) имели одного ребёнка, 38 чел. (29%) — двоих детей, а 14 чел. (11%) — троих или более. У 97 пациентов (43%) детей не было.

Подозрение на наследственное заболевание у ребёнка было у 124 (96%) пациентов, имеющих детей, у 8 консультирующихся (6%) умерли дети, у которых, предположительно, имелась наследственная патология.

17 человек (7%) обратились за МГК по поводу заболевания у родственников: 9 чел. (4%) — у родственников со стороны жены, 8 чел. (3%) — у родственников со стороны мужа.

У 122 (54%) обратившихся в медико-генетическую консультацию брак был зарегистрирован, у 54 (24%) был «фактический брак», не дали ответ 48 консультирующихся (21%), 2 (1%) были в разводе. У 7 консультирующихся (3%) имел место кровнородственный брак.

Отмечен высокий уровень образования респондентов: у 133 (59%) из них было высшее образование, у 14 (6%) — незаконченное высшее, у 50 (22%) — среднее

специальное, у 15 (7%) — общее среднее образование, 14 чел. (6%) не дали ответа на этот вопрос

143 респондента (63%) проживали в мегаполисе, 20 (9%) — в крупном городе, 29 (13%) — в среднем городе, 18 (8%) — в небольшом городе и 16 (7%) проживало в селе. Несмотря на федеральную принадлежность учреждения, где проводилось МГК, подавляющее большинство консультирующихся проживало в Москве и Московской области.

Раздел анкеты, касающийся материальной обеспеченности, показал, что больше половины консультирующихся ($n=156$; 69%) считают своё материальное положение достаточным, чтобы купить телевизор или холодильник, но не достаточным, чтобы купить машину или квартиру. При этом 18 пациентов (8%) считают, что ни в чём себе не отказывают, также у 18 чел. (8%) хватает денег на продукты, но покупка одежды или обуви вызывает затруднения, а у 14 консультирующихся (6%) хватает денег только от зарплаты до зарплаты. Этот вопрос у 20 пациентов (9%) вызвал затруднения при ответе.

На вопрос: «Собираетесь ли ещё иметь детей?», 136 пациентов (60%) ответили утвердительно, 41 чел. (18%) написал, что не собирается, а 49 чел. (22%) испытали затруднения в ответе.

На обследовании в медико-генетической консультации было 134 ребёнка из 124 семей. При оценке тяжести состояния больных детей установлено, что 40 детей (30%) были инвалидами детства, 50 (37%) имели тот или иной серьёзный функциональный дефект, 44 (33%) имели незначительный функциональный дефект.

У 10 детей (7%) лечебные мероприятия были эффективны, у 51 ребёнка (38%) — частично эффективны, а у 73 (55%) терапия заболевания была неэффективна.

Цели обращения в МГК

Большинство консультирующихся (213 чел., 94%) указало, что обращение в МГК для них важно или очень важно. Основными целями обращения были:

- уточнение или установление диагноза наследственного заболевания у 138 чел. (61%);
- определение риска рождения больного и вероятности рождения здорового ребёнка у 86 чел. (38%);
- получение информации о течении заболевания у 72 чел. (32%);
- помощь в лечении у 63 чел. (28%);
- проведение дородовой диагностики у 27 чел. (12%);
- психологическая поддержка у 14 чел. (6%).

Сумма превышает 100%, поскольку консультирующиеся часто указывали более одной цели обращения.

Информированность

в области генетики и наследственной патологии

На эффективность МГК могут влиять разные параметры, в том числе информированность консультирующихся в области генетики, природы и течения заболева-

ния, имеющегося в семье, понимание риска возникновения или повторения заболевания, психологическое состояние консультирующихся (уровень тревоги, чувства вины) [1, 6].

Для оценки первоначального уровня информированности консультирующихся в анкете №1 им был предложен ряд проверочных вопросов, и была оценена доля правильно ответивших пациентов (табл. 1).

Вопрос «Всегда ли наследственное заболевание встречается у нескольких членов семьи?» вызвал затруднение даже у консультирующихся, правильно ответивших на предыдущие вопросы. Вопросы «Может ли изменение генов вызвать заболевание?» и «Может ли ребёнок с наследственным заболеванием родиться у здоровых супругов?» также вызвали затруднения у трети консультирующихся.

На вопрос: «Известно ли Вам о дородовой диагностике наследственного заболевания в семье» только 39 консультирующихся (17%) ответили, что им известно о такой возможности.

Таким образом, анализ ответов на вопросы, касающиеся информированности консультирующихся по генетике и наследственной патологии, показал, что у значительной части консультирующихся (не менее 1/3) эти вопросы вызывают затруднения и, следовательно, врач-генетик должен уделять особое внимание информационной компоненте консультирования.

Мы предположили, что информированность консультирующихся, обратившихся за МГК по направлению врачей, и обратившихся самостоятельно, могут различаться. Для анализа были выделены две группы: 1-я группа включала консультирующихся, обратившихся по направлению врачей, в том числе врачей-генетиков ($n=141$, 62,5%), 2-я группа включала консультирующихся, обратившихся самостоятельно ($n=85$, 37,5%).

Информированность у консультирующихся группы №1 по ряду вопросов действительно оказалась выше, чем в группе №2. Однако при проверке достоверности различий с использованием критерия Манна-Уитни было показано, что эти группы достоверно различались

только в ответе на вопрос: «Известно ли Вам о дородовой диагностике наследственной патологии у плода во время беременности?». Доля консультирующихся из группы №1, знавших о такой возможности, оказалась достоверно выше ($p=0,039$).

Оценка доли консультирующихся, испытывающих беспокойство и чувство вины

Нами была использована субъективная оценка консультирующимися степени их обеспокоенности по поводу рождения больного ребёнка, а также ощущения чувства вины (при наличии больного ребёнка).

Оценка доли консультирующихся, имеющих больных детей и испытывающих чувство вины, представлена в таблице №2. При ответе на вопрос «Если у Вас болен ребёнок, то беспокоят ли Вас мысли о том, что Вы или Ваш муж виноваты в заболевании Вашего ребёнка?» 40 чел. (41%) выбрали вариант ответа «очень беспокоят», а 24 (19%) признавали, что «беспокоят, но не очень». Таким образом, доля респондентов, указавших, что они испытывают чувство вины, составила 60%, причём у 41% оно очень выражено. Изменения доли респондентов, испытывающих чувство вины в зависимости от возраста больного ребёнка, установить не удалось.

Выявлен высокий уровень обеспокоенности консультирующихся возможностью рождения больного ребёнка (табл. 3): 142 чел. (63%) беспокоила такая возможность, причём 61 чел. (27%) указал, что их это сильно беспокоит, а 59 (26%) — очень сильно беспокоит.

Оценка влияния демографических, социальных и медицинских характеристик выборки на информированность и психоэмоциональное состояние консультирующихся

Для выявления связи уровня информированности, а также психоэмоционального состояния консультирующихся с их демографическими, социальными и медицинскими характеристиками (полом, возрастом, образованием, местом жительства, материальной обеспечен-

Результаты ответов на вопросы о генетике и наследственной патологии

Таблица 1

	Абс. значения (%)		
	Да	Нет	Затрудняюсь ответить
Знаете ли Вы, что такое:			
Наследственность	140 (62)	18 (8)	68 (30)
Гены	122 (54)	25 (11)	79 (35)
Как, по Вашему мнению:			
Может ли изменение генов вызвать заболевание?	147 (65)	7 (3)	72 (32)
Может ли ребёнок с наследственным заболеванием родиться у здоровых супругов?	137 (61)	14 (6)	75 (33)
Всегда ли наследственное заболевание встречается у нескольких членов семьи?	16 (7)	104 (46)	106 (47)

ностью, наличием или отсутствием детей, их болезнью или смертью) и репродуктивными планами был проведен корреляционный анализ с применением критерия Спирмена (табл. 4).

Из табл. 4 следует, что в большинстве случаев отсутствуют значимые корреляции между информированностью, психоэмоциональным состоянием консультирующихся и их демографическими, социальными и медицинскими характеристиками. Найдена корреляция между полом консультирующихся и ответом на вопрос: «Может ли ребёнок с наследственным заболеванием родиться у здоровых супругов?» ($r=-0,3$): мужчины более склонны считать, что ребёнок с наследственным заболеванием не может родиться в семье, где двое супругов здоровы. Возраст консультирующихся отрицательно коррелировал с ответом на вопрос о важности обращения в консультацию ($r=-0,3$), а также с ответом на вопрос «Беспокоит ли Вас возможность рождения ребёнка с заболеванием, по поводу которого Вы обратились к нам?» ($r=-0,3$), что вероятно, связано со сниженной потребностью в репродукции консультирующихся старшей возрастной группы.

Уровень образования отрицательно коррелировал с ответами на вопросы «Беспокоит ли Вас возможность рождения ребёнка с заболеванием, по поводу которого Вы обратились к нам?» ($r=-0,21$) и «Беспокоит ли чувство вины по поводу рождения больного ребёнка» ($r=-0,20$). Чем выше был уровень образования консультирующихся, тем чаще респонденты указывали на отсутствие чувства вины из-за рождения больного ребёнка и беспокойства по поводу возможного рождения ребёнка с наследственной патологией. Отрицательная

корреляция также обнаружена между уровнем образования и ответом на вопрос: «Может ли ребёнок с наследственным заболеванием родиться у здоровых супругов?» ($r=-0,18$): более образованные консультирующиеся чаще знали о такой возможности. Положительные корреляции были обнаружены между уровнем образования и ответами на вопросы: «Знаете ли Вы что-то о лабораторной диагностике наследственных болезней?» ($r=0,21$) и «Известно ли Вам о дородовой диагностике?» ($r=0,20$).

Наиболее высокие коэффициенты корреляции выявлены между ответами на вопросы, отражающие желание иметь детей и обеспокоенность их здоровьем. Так, положительный ответ на вопрос «собираетесь ли вы иметь детей» коррелировал с положительным ответом на вопрос «беспокоит ли вас рождение больного ребёнка» ($r=0,65$). Беспокойство по поводу возможности повторного рождения больного ребёнка коррелировало с наличием в семье больного ребёнка ($r=0,6$) с тяжестью его состояния ($r=0,45$).

Обнаружена отрицательная корреляция между наличием у консультирующихся детей и желанием ещё иметь ребёнка ($r=-0,4$) т.е. консультирующиеся с детьми, даже больными, были менее готовы к тому, чтобы иметь ещё ребёнка. Выявлена отрицательная корреляция между тяжестью заболевания у ребёнка и эффективностью его лечения ($r=-0,4$). Корреляция между уровнем образования и местом жительства оказалась низкой ($r=0,19$).

Выявлена корреляция между целями обращения и ответом на вопрос «Собираетесь ли вы иметь детей». Чем чаще респонденты утвердительно отвечали на вопрос «Собираетесь ли Вы иметь детей», тем чаще они указывали среди целей обращения «постановка диагно-

Таблица 2

Распределение ответов на вопрос о чувстве вины за заболевание ребёнка
(Вопрос «Если у Вас болен ребёнок, то беспокоят ли Вас мысли о том, что Вы или Ваш муж виноваты в заболевании Вашего ребёнка?»)

Вариант ответа	Абс. значения	Значения, %
1. Не беспокоят	29	23
2. Беспокоят, но не очень	24	19
3. Очень беспокоят	50	41
4. Трудно сказать	21	17

Таблица 3

Распределение ответов респондентов на вопрос об обеспокоенности возможностью рождения больного ребёнка
(Вопрос «Беспокоит ли Вас возможность рождения ребёнка с заболеванием, по поводу которого Вы обратились к нам?»)

Вариант ответа	Абс. значения	Значения, %
Совершенно не беспокоит	47	21
Немного беспокоит	36	16
Средняя обеспокоенность	23	10
Сильно беспокоит	61	27
Очень сильно беспокоит	59	26

за» ($r=0,45$), «определение риска рождения больного ребёнка» ($r=0,35$), «узнать о течении заболевания» ($r=0,3$) и «помощь в лечении» ($r=0,3$).

Консультирующиеся, обратившиеся за МГК, были обеспокоены возможностью повторного рождения больного ребёнка. Респонденты, указавшие целью обращения психологическую поддержку, чаще указывали на важность для себя обращения в консультацию ($r=0,3$), а те, кто обратился для определения риска рождения больного ребёнка, чаще указывали на беспокойство по поводу возможности повторного рождения больного ($r=0,35$). Для всех отмеченных в тексте корреляций $p<0,05$.

Заключение

Мы проанализировали основные социально-демографические и психологические характеристики консультирующихся, исходный уровень информированности в области генетики и наследственной патологии, что является необходимым условием для последующей оценки эффективности МГК.

Обнаружена существенная потребность опрошенных лиц, особенно молодого возраста, в МГК, которая достоверно связана с их обеспокоенностью риском рождения больного ребёнка.

Было обнаружено, что консультирующиеся с более высоким уровнем образования реже указывали на беспо-

Таблица 4

Коэффициенты корреляции (критерий Спирмена, r) между демографическими, социальными и медицинскими характеристиками и информированностью о генетике и наследственной патологии и психосоциальными характеристиками

Информированность и психосоциальное состояние	Медико-социальные характеристики									
	Пол консультирующихся	Возраст консультирующихся	Количество детей в семье	Уровень образования	Место жительства	Материальная обеспеченность	Наличие больных детей в семье	Желание иметь детей	Тяжесть состояния больного ребёнка (при его наличии в семье)	Эффективность лечения заболевания
Беспокойство по поводу возможного рождения больного ребёнка	<0,2	-0,3	<0,2	-0,21*	<0,2	<0,2	0,6*	0,65*	0,45*	<0,2
Чувство вины по поводу рождения больного ребёнка	<0,2	<0,2	<0,2	-0,20*	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2
Важность обращения в МГК	<0,2	-0,3*	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2
Исходный уровень информированности консультирующихся:										
Знаете ли Вы, что такое:										
Наследственность	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2
Гены	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2
Как, по Вашему мнению:										
Может ли изменение генов вызвать заболевание?	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2
Может ли ребёнок с наследственным заболеванием родиться у здоровых супругов?	-0,3*	<0,2	<0,2	-0,18*	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2
Всегда ли наследственное заболевание встречается у нескольких членов семьи?	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2
Знаете что-то о лабораторной диагностике?	<0,2	<0,2	<0,2	0,21*	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2
Известно ли Вам о дородовой диагностике?	<0,2	<0,2	<0,2	0,21*	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2
Примечание. $p<0,05$										

койство по поводу возможности повторного рождения больного ребёнка и чувство вины из-за его рождения.

По ответам на ряд проверочных вопросов был оценен исходный уровень медико-генетических знаний консультирующихся и выявлено, что примерно треть консультирующихся не могли ответить на эти вопросы. Только 17% знали о возможности дородовой диагностики наследственных заболеваний. Лица с более высоким уровнем образования чаще знали о возможности рождения больного ребёнка у здоровых родителей, были более осведомлены о возможностях лабораторной диагностики и диагностики наследственных заболеваний у плода. Установлено, что доля консультирующихся, знавших о пренатальной диагностике наследственного заболевания, достоверно выше среди тех, кто обратился за МГК по направлению врачей, по сравнению с обратившимися самостоятельно.

Полученные данные использованы для анализа изменений информированности и психоэмоционального состояния консультирующихся после МГК, результаты которого будут изложены в следующей публикации.

Список литературы

1. Гинтер Е.К. Некоторые проблемы медико-генетического консультирования // Медицинская генетика. — 2007. — Т. 6, №5 (59). — С. 3—7.
2. Гузев Г.Г. Эффективность генетического консультирования. — М.: ООО «Медиа Групп», 2005. — 250 с.
3. Ижевская В.Л. Медико-генетическое консультирование: этические принципы // Медицинская генетика. — 2003. — Т. 2, №8. — С. 354—366.
4. Ижевская В.Л., Козлова С.И. Медико-генетическое консультирование в России: некоторые этические аспекты // Медицинская генетика. — 2004. — Т. 3, №8. — С. 370—375.
5. Ижевская В.Л., Иванов В.И. Медико-генетическое консультирование в России: предпочтение директивного подхода // Медицинская генетика. — 2004. — Т. 3, №11. — С. 521—528.
6. Козлова С.И. Анализ эффективности медико-генетического консультирования // Вопросы охраны материнства и детства. — 1978. — Т. 23, №12. — С. 3—8.
7. Козлова С.И. Современные проблемы медико-генетического консультирования: Науч. обзор / Под ред. А.Ф. Захарова. — М.: ВНИИМИ, 1983. — 92 с.
8. Матулович С.А. Принципы организации и оценка эффективности медико-генетической службы в России: Автореф. дисс. на соискание учёной степени к.м.н. — М.: 2005., 24 с.
9. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков. — М.: ЛитТерра, 2011.
10. Никишин В.В. Комплексная оценка эффективности медико-генетического консультирования: Автореф. дисс. на соискание учёной степени к.м.н. — М., 1981. — 24 с.
11. Цветкова А. С. Организационные основы профилактики врожденных пороков развития и наследственных болезней в условиях Центра планирования семьи и репродукции: Автореф. дисс. на соискание учёной степени к.м.н. — М., 2010.
12. Aalfs C.M., Oort F.J. et al. A comparison of counselee and counselor satisfaction in reproductive genetic counseling // Clin. Genet. — 2007. — Vol. 72(2). — P. 74—82.
13. Abuelo D. Genetic evaluation and counseling for craniofacial anomalies // Med. Health R.I. — 2002. — Vol. 85(12). — P. 373—378.
14. Arnold A., McEntagart M. et al. Psychosocial issues that face patients with Charcot—Marie—Tooth disease: the role of genetic counseling // J. Genet. Couns. — 2005. — Vol. 14(4). — P. 307—318.
15. Biesecker B.B. Goals of genetic counseling // Clin. Genet. — 2001. — Vol. 60(5). — P. 323—330.
16. Futter M.J., Heckmann J.M., Greenberg L.J. Predictive testing for Huntington disease in a developing country // Clin. Genet. — 2009. — Vol. 75(1). — P. 92—97.
17. Green G.E., Cunniff C. Genetic evaluation and counseling for congenital deafness // Adv. Otorhinolaryngol. — 2002. — Vol. 61. — P. 230—240.
18. Ciske D.J. et al. Genetic counseling and neonatal screening for cystic fibrosis: an assessment of the communication process // Pediatrics. — 2001. — Vol. 107(4). — P. 699—705.
19. Dave U., Shetty N., Mehta L. A community genetics approach to population screening in India for mental retardation — a model for developing countries // Ann. Hum. Biol. — 2005. — Vol. 32(2). — P. 195—203.
20. Resta R., Biesecker B.B. et al. A new definition of Genetic Counseling: National Society of Genetic Counselors' Task Force report // J. Genet. Couns. — 2006. — Vol. 15(2). — P. 77—83.
21. Thong M.K., Bazlin R.I., Wong K.T. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy in a developing country over a 10-year period // Dev. Med. Child. Neurol. — 2005. — Vol. 47(7). — P. 474—477.
22. Teitelman J., Copolillo A. Psychosocial issues in older adults' adjustment to vision loss: findings from qualitative interviews and focus groups // Am. J. Occup. Ther. — 2005. — Vol. 59(4). — P. 409—417.

Integrated estimation of genetic counseling efficiency.

Report I. Analysis of medical and social characteristics of consultees

Baranova E.E.¹, Sergeev A.S.², Ivanova L.YU.³, Zhuravleva I.V.³, Izhevskaya V.L.², Ginter E.K.^{1,2}

¹ — Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health, Moscow; e-mail: baranova.gen @ gmail.com

² — Research Centre for Medical Genetics, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

³ — Institute of Sociology, Russian Academy of Sciences, Moscow

The present review considers medical-social and socio-demographic characteristics of the respondents having sought the geneticist's advice on the risk of hereditary diseases known or suspected to exist in the family. The characteristics being analyzed included the level of understanding of the basics of genetics, as well as of the genetic causes of a disease and the meaning of genetic risk; some aspects of the psycho-emotional state of consultees (feeling of guilt, an uneasiness about a risk of a child with an inherited disorder being born, etc.) were also evaluated. An attempt was made to identify the relationship between these parameters and medical-social characteristics of the consultees.

Key words: genetic counseling, comprehensive evaluation, efficiency, form