

## КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕНЕТИКА И ДИАГНОСТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

А.Н. Ноговицына, А.Л. Сухомясова, Н.Р. Максимова,  
С.К. Степанова, В.А. Захарова, К.К. Павлова, Е.В. Тапьев,  
Е.Е. Гуринова

### ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ НА НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ С АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНЫМ ТИПОМ НАСЛЕДОВАНИЯ В РЕСПУБЛИКЕ САХА(ЯКУТИЯ)

УДК 575.176

Оценена частота некоторых аутосомно-рецессивных заболеваний в Республике Саха (Якутия) с целью генетического тестирования. Отмечено отсутствие у якутов таких распространенных в мире моногенных заболеваний, как фенилкетонурия и муковисцидоз, и напротив, произошло накопление таких редких, как синдром 3М и метгемоглобинемия 1 типа с мажорной мутацией. С целью снижения груза моногенных болезней в республике говорится о разработке тест-систем для генетического тестирования аутосомно-рецессивных болезней.

**Ключевые слова:** аутосомно-рецессивные заболевания, ДНК-исследование, фенилкетонурия, муковисцидоз, метгемоглобинемия 1 типа, синдром 3М, Якутия.

Prevalence of some autosomal recessive diseases in the Republic Sakha (Yakutia) for genetic testing has been estimated. Among the Yakuts no widespread monogenic diseases such as phenylketonuria and mucoviscidosis have been noted. However, there was accumulation of such rare syndromes as 3M and methemoglobinemia type 1 with major mutation. To decrease a rate of the monogenic diseases in the Republic genetic testing system of autosomal recessive diseases has been elaborated.

**Keywords:** autosomal recessive diseases in the world population, DNA research, phenylketonuria, mucoviscidosis, methemoglobinemia type 1, 3M syndrome, Yakutia.

Моногенные наследственные заболевания условно подразделяются на редкие – менее одного случая на 10 000 новорожденных, и частые – более одного случая на 10 000 рождений. К очень частым моногенным состояниям можно отнести болезни с частотой 1 на 6 000 новорожденных и более. Как правило, такие заболевания имеют аутосомно-рецессивный тип наследования. Частота гетерозиготного носительства таких болезней в популяции составляет 1 на 35-40 чел. Для большинства территорий России существует четыре очень частых моногенных заболевания: муковисцидоз, фенилкетонурия, спинальная амиотрофия, нейросенсорная тугоухость. Носителем хотя бы одного из них в популяции является приблизительно каждый десятый человек. И каждый человек является гетерозиготным носителем

Сотрудники ЯНЦ КМП СО РАМН и МГК РБ№1-НЦМ: **НОГОВИЦЫНА Анна Николаевна** – к.м.н., с.н.с., врач-генетик МГК, [pogovan@yandex.ru](mailto:pogovan@yandex.ru), **СУХОМЯСОВА Айтилина Лукична** – к.м.н., зав. лаб., зав. МГК, [aitalinas@yandex.ru](mailto:aitalinas@yandex.ru), **МАКСИМОВА Надежда Романовна** – д.м.н., зав. лаб., зав. лаб. МИ СВФУ им М.К. Аммосова, [pogan@yandex.ru](mailto:pogan@yandex.ru), **СТЕПАНОВА Светлана Кимовна** – с.н.с., биолог-лаборант МГК, **ЗАХАРОВА Валентина Аркадьевна** – м.н.с., врач-лаборант, **ПАВЛОВА Кюнна Константиновна** – к.м.н., с.н.с., врач-лаборант, **ТАПЬЕВ Евгений Викторович** – м.н.с., врач-лаборант, **ГУРИНОВА Елизавета Егоровна** – н.с., врач-генетик.

от 3-10 мутантных генов аутосомно-рецессивных заболеваний. В развитых странах Европы и США проводится скрининг всего населения в репродуктивном возрасте на носительство данных болезней (таблица).

В Республике Саха (Якутия) частыми моногенными заболеваниями с аутосомно-рецессивным типом наследования у якутов являются метгемоглобинемия, 3М-синдром, нанизм с субатрофией зрительных нервов и пельгеровской аномалией лейкоцитов, нейросенсорная глухота 1А типа. У славянской и других национальностей

(более 46% населения республики) часто встречаются муковисцидоз и фенилкетонурия.

Наследственная метгемоглобинемия (МГЕ), обусловленная дефицитом метгемоглобинредуктазы (Methemoglobinemia, NADH-Cytocrome b5 Reductase Deficiency, Diaphorase Deficiency, DIA1, MIM 250800), – аутосомно-рецессивное заболевание, проявляющееся цианозом кожных покровов, умственной отсталостью различной степенью выраженности, повышенным уровнем метгемоглобина и недостаточностью метгемоглобинредукта-

#### Частота гетерозиготного носительства моногенных болезней в популяциях мира

Популяция	Заболевание	Частота носительства
Афро-американцы	Серповидно-клеточная болезнь	1:10
	Муковисцидоз	1:65
	Бета-талассемия	1:75
Евреи ашкенази	Болезнь Гоше	1:15
	Муковисцидоз	1:26-29
	Тея-Сакса болезнь	1:30
	Дизавтономия	1:32
Азия	Болезнь Канавана	1:40
	Альфа-Талассемия	1:20
Америка, Европа	Бета-талассемия	1:50
	Муковисцидоз	1:25-29
Франко-канадцы	Тея-Сакса болезнь	1:30
Испанцы	Муковисцидоз	1:46
	Бета-Талассемия	1:30-50
Средиземноморье	Бета-Талассемия	1:25
	Муковисцидоз	1:29
	Серповидно-клеточная анемия	1:40
Якуты	SOPH синдром	1:100
	Синдром 3-М	1:33
	Наследственная энзимопеническая метгемоглобинемия	1:25
	АР врожденная глухота 1А	1:20

зы в крови. Vives-Corrons с соавт. [цит. по 2] выделили 2 формы дефицита метгемоглобинредуктазы. При МГЕ I типа имеются только симптомы хорошо переносимой МГЕ, ферментный дефект ограничен эритроцитарной растворимой цитохром-b5-редуктазой. При МГЕ II типа выявляется умственная отсталость, а ферментный дефект генерализован и затрагивает как растворимую, так и микросомальную цитохром-b5-редуктазу в эритроцитах и лейкоцитах. Shirabe [цит. по 2] отметил, что миссенс-мутации при МГЕ II типа расположены близко от каталитического центра фермента, что приводит к сильному снижению его каталитической активности, в то время как мутации при МГЕ I типа затрагивают маргинальную часть фермента, которая влияет только на его стабильность [11].

Первой проводила исследование наследственной энзимопенической метгемоглобинемии (НЭМ) в Якутии Захарова Ф.А. в 1982 г. Среди обследованных 120 чел. (больных и родственников) выявлены 48 гомозиготных (т.е. больных НЭМ) (23 из них выявлены впервые), 45 гетерозиготных (т.е. здоровых носителей мутации НЭМ) и 12 здоровых членов семей, проживающих в Якутской АССР, а также 7 гомозиготных и 6 гетерозиготных из других районов СССР (Москва, РСФСР, Украина и Узбекистан). Выявление гомо- и гетерозиготных по НЭМ проводилось на основании определения активности метгемоглобинредуктазы (МГР) и содержания MetHb в эритроцитах, а также по данным семейного и клинического обследования. Гетерозиготные не имели клинических симптомов заболевания, хотя активность МГР была снижена у них на 40-50% по сравнению с нормой. Основным клиническим проявлением заболевания у гомозиготных являлось наличие цианоза кожных покровов. Выраженность симптомов зависела от уровня MetHb «валентных гибридов» в крови. Общее состояние обследованных было удовлетворительным, что не соответствовало выраженному цианозу у некоторых из них. В анализах крови исходный уровень MetHb колебался от 10 до 44%. Активность МГР почти у всех отсутствовала (0 ед) [4].

Банщикова Е.С. обследовала 50 больных НЭМ детей, находившихся на лечении в гематологическом отделении РБ №1-Национальном центре медицины г. Якутска [1]. Дети все были якутской национальности (сахы), наибольшее количество детей прожива-

ло в центральной части Якутии и вилюйской группе районов. У всех детей выявлен I тип НЭМ. Для старшей возрастной группы детей были характерны жалобы на быструю утомляемость (31,25%), головную боль (28,1%). Жалобы на боли в сердце имели прямую зависимость от уровня метгемоглобина в крови, сердцебиение, одышку (37,5%). Было выявлено большое количество дегенеративных форм эритроцитов, что может свидетельствовать о преждевременном старении эритроцитов. У детей, больных НЭМ, отмечается усиление перекисного окисления липидов при значительной слабости антиоксидантных систем, что может способствовать усилению гипоксии органов и тканей. Лечение больных НЭМ проводилось курсами аскорбиновой кислоты с учетом возраста. На фоне проводимой терапии состояние детей улучшалось: исчезали слабость, боли в сердце, уменьшался цианоз. Показатели гемограммы существенно не менялись, уровень метгемоглобина повышался до 10-12%, но в дальнейшем данные не менялись, показатели перекисного окисления умеренно повышались. Умеренное повышение перекисного окисления при лечении аскорбиновой кислотой у больных НЭМ, возможно, связано с тем, что аскорбиновая кислота в повышенных концентрациях оказывает прооксидантное действие и может привести к нежелательным эффектам. Дети, страдающие НЭМ, подлежат диспансерному наблюдению весь период детства с передачей во взрослую сеть [1].

Идентификация мутации метгемоглобинемии у якутов проводилась в лаборатории МГНЦ РАМН (г. Москва). Для исследования использовали образцы геномной ДНК 16 больных и 8 здоровых родственников из 16 якутских семей с НЭМ I типа. Диагноз верифицировался в НИИ медицинской генетики СО РАМН (г. Томск). Также в работе использованы образцы крови 9 пациентов из 8 семей, страдающих метгемоглобинемией, поступившие в лабораторию ДНК-диагностики МГНЦ РАМН в период с 2006 по 2012 г. Для обнаружения нарушений в гене *CYB5R3* методом прямого автоматического секвенирования проведено исследование всей кодирующей области и мест экзон-интронных соединений данного гена образца геномной ДНК одного из пробандов, гомозиготного по гаплотипу D22S276 – D22S1178 – D22S418 – D22S1179 : 4 – 4 – 1 – 5. В результате исследования в экзоне 9 обнаружена

ранее не описанная замена с.806 С>Т в гомозиготном состоянии.

Частота гетерозиготного носительства мутации с.806С>Т среди якутов составила 55:1000. Используя уравнение Харди-Вайнберга, а также опираясь на экспериментальные данные о том, что  $2pq = 0,055$ , определена частота мутантного аллеля в популяции. Расчетная частота заболевания в Якутии равна 1:1250. Анализ частоты гетерозиготного носительства мутации с.806С>Т проведен в выборках двух географически близких якутам народов – коряков (64 хромосомы) и чукчей (98 хромосом). В данных выборках мутация не обнаружена. Учитывая географическую и историческую близость, а также сведения о распространенности метгемоглобинемии I типа среди эскимосов Аляски, исследована ДНК представителей канадских эскимосов (78 хромосом). В данной выборке мутация с.806С>Т также не обнаружена [2, 10].

С 2006 г. научными сотрудниками отдела молекулярной генетики ЯНЦ КМП СО РАМН оптимизирован ПЦР-метод диагностики НЭМ и передан в лабораторию практической медицины медико-генетической консультации РБ №1-НЦМ. Всего проведено методом ПЦР исследование мутации Pro269Leu у 522 чел., в гомозиготном состоянии она найдена у 56 чел. (больные с клинической картиной), в гетерозиготном – у 59 родственников (родители и сибсы), а у 407 чел. мутация не была обнаружена [12].

Синдром 3М (MIM 273750) – редкое аутосомно-рецессивное заболевание, названное по первым буквам фамилий трех авторов (Miller, McKusick, Malvaux), впервые описавших синдром в 1975 г. Заболевание характеризуется лицевыми дизморфиями, пре- и постнатальной гипоплазией конечностей и тела при нормальных размерах головы и нормальном интеллекте, и рентгенологическими изменениями в костях. Ген *CUL7* (Куллин), вызывающий синдром 3М, картирован и идентифицирован в 2005 г. группой ученых из нескольких стран мира. На данный момент у больных с синдромом 3М из 29 семей различной национальности описано 25 мутаций в гене *CUL7*. Частота заболевания в мире неизвестна, так как за последние 30 лет описано всего 50 клинических случаев и всего 1 случай ультразвуковой диагностики синдрома 3М у плода.

В якутской популяции частота синдрома 3М высока и составляет примерно 1 случай на 8600 якутов. Моле-

кулярно-генетическое исследование скрининга полного гаплоидного генома, генетическое картирование гена, идентификация мутации синдрома ЗМ проведены в период с 2004 по 2006 г. совместно с японскими коллегами в НИИ мозга Университета г. Ниигата (Япония) (руководитель отдела молекулярной нейронауки Осаму Онодера). Данный проект был одобрен этическим комитетом Университета г. Ниигата. Нами описаны 43 якутских больных с подтвержденным молекулярно-генетическим диагнозом синдром ЗМ. У всех больных выявлена одна и та же нонсенс-мутация 458insT в 25-кодирующей экзоне гена *CUL7*. Единственная мутация и выявленный гаплотип указывают на эффект основателя. В популяциях эвенков, юкагиров, эвенков, бурят Бурятии, русских Томской области гетерозиготных носителей мутации 4582insT в гене *CUL7* не встречается [8]. Разработан способ ДНК-диагностики синдрома ЗМ в якутской популяции (патент на изобретение РФ №2315310). Механизмы задержки роста при синдроме ЗМ неизвестны. Плацента у плода с синдромом ЗМ характеризовалась диссоциированным созреванием ворсин хориона с большим числом синцитиальных почек. У 41,9% якутских пациентов при рождении отмечены асфиксия и респираторный дистресс-синдром, 25,6% новорожденных нуждались в реанимационных мероприятиях после рождения из-за дыхательных нарушений. Гистологические исследования легких показали недоразвитие хрящевой ткани в бронхах среднего и крупного калибра с сужением межворсинчатого пространства [13]. Оформлен патент на изобретение РФ №2315310 «Способ диагностики ЗМ-синдрома в якутской популяции» (дата регистрации 20.01.2008 г.). Научными сотрудниками отдела молекулярной генетики ЯНЦ КМП СО РАМН разработана и внедрена в практическую медицину ПЦР-диагностика синдрома ЗМ. По направлению врача-генетика лаборатории МГК РБ№1-НЦМ проводится ДНК-диагностика ЗМ-синдрома у больных с низким ростом. Всего методом ПЦР с 2006 по 2013 г. исследовано 1668 чел., в гомозиготном состоянии найдена мутация 4582insT у 37 чел. (больные с клинической картиной), в гетерозиготном – у 135 родственников (родители и сибсы), а у 1496 чел. мутация не обнаружена. У беременных женщин при подозрении при УЗИ плода на синдром ЗМ, если оба супруга носители мутации 458insT, состоят

на учете в МГК и генетический риск у плода на синдром ЗМ 25%, при согласии семьи проводится пренатальная диагностика плода. Если плод гомозиготен, с согласия семьи проводится элиминация плода. Пренатальная ДНК-диагностика на носительство мутации ЗМ-синдрома в МГК РБ№1-НЦМ до 2013 г. проведена 40 беременным женщинам, выявлено 11 случаев гомозиготного носительства, у 7 обнаружено гетерозиготное носительство ЗМ-синдрома. В 8 случаях, когда плод гомозиготен по мутации, с согласия родителей проведена элиминация. В 3 случаях родители решили пролонгировать беременность. В 7 случаях, когда плод был гетерозиготен, все беременности сохранены и продолжены [12].

Наследственные заболевания с аутосомно-рецессивным типом наследования, частые в других регионах РФ (фенилкетонурия, муковисцидоз), включены там в список массового неонатального скрининга. Фенилкетонурия (ФКУ) – группа заболеваний, характеризующихся нарушением обмена незаменимой аминокислоты фенилаланина, поступающей в организм человека с белковой пищей. Развернутая клиническая картина заболевания включает умственную отсталость, нарушение поведения, дефект пигментации, судорожный синдром и дерматиты. Частота заболевания значительно варьирует в зависимости от популяции: от 1:4370 в Турции (Ozalp Y. et al., [цит. по 2]), до 1:80500 в Японии (Shigematsu Y. et al., [цит. по 2]). Частота ФКУ в РФ 1:7 697, в Краснодарском крае – 1: 8 376.

В МГК РБ№1-НЦМ, по данным Республиканского генетического регистра, на учете состоят 12 больных с фенилкетонурией из 11 семей со здоровыми родителями, чаще славянской и других национальностей. Среди якутов больных с фенилкетонурией не выявлено. Из 11 семей 6 проживают в г. Якутске, 5 семей с 6 больными – в других населенных пунктах республики. У всех семей один из родителей является выходцем из других регионов РФ. В 2012 г. внедрена прямая диагностика на выявление 8 частых мутаций (IVS10-11G>A, R261Q, R252W, R408W, IVS12+1G>A, R158Q, P281L, IVS4+5S>T) в гене *PAH* – фенилаланингидроксилазы (ФКУ). ДНК-тестирование проведено 53 пациентам, из которых 18 – гетерозиготные носители, 3 – больные с мутациями R408W, R158Q, R408W/R408W в гомозиготном состоянии.

Муковисцидоз (кистозный фиброз; МВ) – частое моногенное аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся поражением экзокринных желез и жизненно важных органов и систем и имеющее обычно тяжелое течение и прогноз. Распространенность МВ варьирует в разных европейских популяциях от 1:600 до 1:12000 (в среднем 1:5000) новорожденных. Частота муковисцидоза в РФ 1:11 585, в Краснодарском крае – 1:11 425 [9].

На учете в МГК РБ№1-НЦМ с муковисцидозом состоят 6 больных. В 2011 г. начата прямая ДНК-диагностика пробандов и родителей на выявление 16 частых мутаций (Del 21kb, L138ins,3944delTG, delF508, Dell507, 1677delTA, 2143delT, 2184insA, 394delTT, 3821delT, 604insA, 3849+10kbC>T, N1303K, R334W, G542X, W1282X) в гене *CFTR* при муковисцидозе. Из 246 ДНК исследованных мультиплексной ПЦР и визуализацией в 10%-ном полиакриламидном геле мутация F508del/N в гетерозиготном состоянии выявлена у 11, del21Kb/W128X – у 1, F508del/F508del в гомозиготном состоянии – у 3 больных.

**Цель исследования** – выявление в популяции Республики Саха (Якутия) гетерозиготного носительства генов частых наследственных болезней с аутосомно-рецессивным типом наследования.

**Материалы и методы исследования.** Для ДНК-диагностики наследственной энзимопенической метгемоглобинемии I типа материалом исследования является венозная кровь, для ДНК-диагностики ЗМ-синдрома – венозная кровь и хорион плода. Сбор крови у пациентов проводили с заполнением анкеты и подписанием информированного согласия. ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови стандартным методом с использованием протеиназы K и последующей фенол-хлороформной экстракцией. Молекулярно-генетическая диагностика мутации Pro269Leu в гене *DIA1* проводилась методом ПЦР с оригинальными олигопраймерами с последующим электрофорезом в 2%-ном агарозном геле. В норме должны образовываться фрагменты 340 и 87 п.н., в случае носительства в гомозиготном состоянии (больной) образуются фрагменты длиной 245, 95 и 87 п.н. В случае гетерозиготного носительства мутации (здоровый носитель) длины фрагментов будут 340, 245, 95 и 87 п.н.

Молекулярно-генетическая диагнос-

тика мутации 4582 insT в гене *CUL7* проводилась также методом ПЦР с оригинальными олигопраймерами с последующим электрофорезом в 3%-ном агарозном геле. В норме должны образовываться фрагменты 125, 115 п.н., в случае носительства в гомозиготном состоянии (больной) вместо фрагментов 125 и 115 образуется фрагмент длиной 240 п.н. В случае гетерозиготного носительства мутации (здоровый носитель) длины фрагментов будут 240, 125, 115 п.н.

Материалом для исследования послужила венозная кровь 282 студентов в возрасте 21-26 лет. Все студенты из случайной выборки в Медицинском институте СВФУ им. М.К. Аммосова, якутской национальности, добровольно изъявили желание тестироваться, с заполнением информированного согласия, после беседы о целях и задачах данного исследования.

Для исследования на фенилкетонурию и муковисцидоз взяты результаты неонатального скрининга. Охват неонатальным скринингом в республике за 2006-2013 гг. составляет 99,7%.

**Результаты и обсуждение.** Результаты анкетирования и анализ родословных студентов показали, что кровных родственников с НЭМ и синдромом ЗМ не выявлено. Были выявлены другие наследственные и наследственно предрасположенные заболевания у родственников первой и второй степени родства: с аутосомно-доминантным типом наследования, сердечно-сосудистая патология, сахарный диабет, туберкулез легких, бронхиальная астма, гипертоническая болезнь и др. Тестирование на гетерозиготное носительство метгемоглобинемии проведено методом ПЦР с исследованием мутации Pro269Leu. Из 282 студентов выявлено 13 чел., гетерозиготных на НЭМ. Частота гетерозиготных носителей НЭМ в популяции сахара репродуктивного возраста 46 : 1000 чел., или 1 гетерозиготный носитель НЭМ : 22 чел.

При исследовании на второе наследственное заболевание синдрома ЗМ гетерозиготное носительство у студентов было получено у 9 чел. Частота носительства синдрома ЗМ у популяции сахара репродуктивного возраста – 31,3 на 1000, или 1 гетерозиготный носитель синдрома ЗМ на 32 чел.

По статистическим данным, в год в республике совершается около 8 тыс. браков, т.е. 16 тыс. мужчин и женщин вступают в брак. Из них представитель якутской национальности около

50%, т.е. 8 тыс. мужчин и женщин, из которых необходимо при генетическом тестировании выявить гетерозиготных носителей аутосомно-рецессивной патологии [3].

На 8 тыс. чел. якутской национальности ожидается 386 гетерозиготных носителей НЭМ и, предположительно, 250 гетерозиготных носителей синдрома ЗМ. При вступлении в брак случайным образом встреча 2 гетерозиготных носителей с одинаковым заболеванием довольно высока, так как у якутов существуют демографические особенности брачной структуры, которые были исследованы в республике (рисунок).

Исследования причин накопления моногенных болезней в республике выявили, что населенные пункты с небольшой численностью населения и на больших расстояниях друг от друга, плохая транспортная сеть, высокий уровень рождаемости, брачная ассортативность по национальности повышают условия для вступления в брак гетерозиготных носителей одинаковых рецессивных заболеваний [6,7].

Данные неонатального скрининга за 2006-2013 гг. исследованы для выявления частых наследственных болезней, в том числе фенилкетонурии и муковисцидоза, из-за которых в некоторых странах исследования проводятся уже при вступлении в брак.

Из 124019 новорожденных, родившихся в республике с 2006 по 2013 г., выявлено 5 больных фенилкетонурией, среди них больных сахара нет. Частота фенилкетонурии в республике 1:24803 [12]. Этническая принадлежность ро-

дителей на бланках не отмечается. По данным демографических источников [5], в республике около 46% населения (т.е. 57 048 новорожденных) относятся к славянам и другим национальностям, у которых частота ФКУ сопоставима с другими регионами РФ. Таким образом, предположительно, частота ФКУ среди новорожденных, у которых встречается заболевание (славяне и другие, кроме саха), – 1:11 404.

За 2006-2013 гг. проведено скрининговое обследование на муковисцидоз 112164 новорожденных, выявлено 4 больных, все дети славянской национальности, больных сахара не было. Частота муковисцидоза по республике 1:28041 среди всех новорожденных, среди славян и других примерная частота составила 1:14020 [12].

Частота фенилкетонурии и муковисцидоза в республике меньше 1: 10000, высокая степень генетической гетерогенности при фенилкетонурии и муковисцидозе затрудняет организацию массового исследования на гетерозиготное носительство данных болезней вступающих в брак граждан с целью профилактики. Проводится обследование родителей больных детей с ФКУ и муковисцидозом на гетерозиготное носительство, при сложных случаях они направляются в федеральные центры с целью пренатальной диагностики.

В связи с тем, что у саха не встречаются муковисцидоз и фенилкетонурия, являющиеся частыми наследственными заболеваниями у других народов РФ, необходимо провести исследование на гетерозиготное носительство в будущем.



Демографические причины накопления моногенных заболеваний

**Заключение.** Проведено исследование гетерозиготного носительства 2 частых наследственных заболеваний в популяции репродуктивного возраста. Частота выявления НЭМ и синдрома ЗМ сопоставима у студентов саха с частотой популяционных исследований в Республике Саха (Якутия), проведенных ранее другими исследователями.

Выявлено, что:

– Накопление наследственной метгемоглобинемии I типа и синдрома ЗМ в республике связано с мажорными мутациями, что облегчает молекулярную диагностику у гомо- и гетерозиготных носителей саха.

– По предварительным молекулярным исследованиям родителей и пробандов с фенилкетонурией наблюдается высокая степень генетического полиморфизма мутации гена *PAH*, что затрудняет планирование дородовой диагностики с целью профилактики данных тяжелых заболеваний.

– Частота муковисцидоза в республике среди славянских и других национальностей по предварительным данным, ниже, чем в других регионах РФ и Европы, наблюдается генетическая гетерогенность.

– Рекомендуется разработка эффективной диагностической тест-системы частых моногенных заболеваний в Республике Саха (Якутия) для определения гомо- и гетерозиготных носителей, в том числе НЭМ I типа и синдрома ЗМ.

– Фенилкетонурия и муковисцидоз в популяциях Европы, США и РФ являются частой наследственной патологией и рекомендованы для генетического тестирования с целью профилактики. Частота фенилкетонурии и муковисцидоза у новорожденных в Республике Саха (Якутия) ниже, чем в других регионах РФ и в Европе.

Таким образом, внедрение диагностики моногенных болезней в практическую медицину в Республике Саха (Якутия) проводится научными сотрудниками ЯНЦ КМП СО РАМН, в дальнейшем врачи-лаборанты генетики МГК по направлению врачей генетиков проводят на бюджетной основе ДНК-диагностику больных, членов семей, дородовую диагностику у семей с вы-

соким генетическим риском. Широкое применение ДНК-диагностики при частых моногенных болезнях имеет большое социально-экономическое значение для Якутии, столь отдаленного региона Российской Федерации. Разработка эффективных тест-систем гетерозиготного и гомозиготного носительства частых моногенных заболеваний для диагностики у вступающих в брак даст возможность снизить груз наследственных болезней в республике.

## Литература

- Банщикова Е.С. Особенности клинического течения и морфофункциональное состояние эритроцитов у детей с наследственной энзимопенической метгемоглобинемией: автореф. дис... канд. мед. наук / Е.С. Банщикова. – Томск, 2002. – С. 10-19.
- Banshchikova E.S. Characteristics of clinical current and morphofunctional condition of erythrocytes at children with hereditary enzymopenic methemoglobinemia: PhD thesis / E.S. Banshchikova. – Tomsk, 2002. – P. 10-19.
- Галеева Н.М. Молекулярно-генетическая природа наследственной метгемоглобинемии: автореф. дис... канд. мед. наук. / Н.М. Галеева. – М., 2012. – С. 10.
- Galeeva N. M. Molecular-genetic nature of hereditary methemoglobinemia: PhD thesis / N. M. Galeeva. – M., 2012. – P. 10.
- Демографический ежегодник Республики Саха (Якутия). – 2011. – С. 38
- Demographic annual report of the Republic of Sakha (Yakutia). – 2011. – P. 38.
- Захарова Ф.А. Клинико-биохимические особенности эритропоэза и наследственной энзимопенической метгемоглобинемии в Якутии: автореф. дис... канд. мед. наук / Ф.А. Захарова. – М., 1982. – С. 12.
- Zakharova F.A. Clinical-biochemical characteristics of erythropoiesis and hereditary enzymopenic methemoglobinemia in Yakutia: PhD thesis / F.A. Zakharova. – M., 1982. – P. 12.
- Идентификация новой мутации в гене *CUL7* при синдроме ЗМ в якутской популяции / Н.Р. Максимова, А.Н. Ноговицына, К. Хара [и др.] // Медицинская генетика. – 2007. – Т. 6. №11 (65). – С. 34-38.
- Identification of a new mutation in *CUL7* gene at 3-M syndrome in the Yakut population / N. R. Maximova, A.N. Nogovitsyna, K. Hara [et al.] // Medical genetics. – 2007. – V. 6. - №. 11 (65). – P. 34-38.
- Кучер А.Н. Структура браков в якутских популяциях: национальный состав и инбридинг по изонимии / А.Н. Кучер, А.Л. Данилова, Л.А. Конева, А.Н. Ноговицына // Генетика. – 2010. – Т.46, №3. – С. 408-416.
- Kucher A.N. Structure of marriages in the Yakut populations: national structure and inbreeding on isonimia / A.N. Kucher, A.L. Danilova, L.A. Konev, A.N. Nogovitsyna // Genetics. – 2010. – V.46. - № 3. – P. 408-416.
- Кучер А.Н. Структура браков в якутских популяциях: миграционные процессы / Кучер А.Н., Данилова А.Л., Конева Л.А., Ноговицына А.Н. // Там же. – 2010. – Т. 46, №5. – С.692-699.
- Kucher A.N. Structure of marriages in the Yakut populations: migratory processes / A.N. Kucher, A.L. Danilova, L.A. Koneva, A.N. Nogovitsyna // Genetics. – 2010. – V. 46. - № 5. – P.692-699.
- Максимова Н.Р. Клинико-генеалогическая и молекулярно-генетическая характеристика этноспецифических форм наследственной патологии у якутов: автореф. дис... д-ра мед. наук / Н.Р. Максимова. – Томск, 2009. – 34 с.
- Maximova N.R. Clinical-genealogic and molecular genetic characteristic of ethnospecific forms of hereditary pathology in the Yakuts: MD thesis / N.R. Maximova. – Tomsk, 2009. – P.34.
- Матулевич С.А. Массовый скрининг новорожденных на наследственные болезни обмена как часть системы медико-генетической помощи населению: автореф. дис... д-ра мед. наук / С.А. Матулевич. – М., 2009. – С.11-17.
- Matulevich S.A. Mass screening of newborns on hereditary diseases of metabolism as a part of system of medical-genetic help to the population: MD thesis / S.A. Matulevich. – M., 2009. – P. 11-17.
- Молекулярно-генетическая причина наследственной метгемоглобинемии первого типа в Якутии / Н.М. Галеева, Л.П. Назаренко, С.А. Назаренко [и др.] // Медицинская генетика. – 2006. – Т.5. №9 (51). – С. 15-19.
- Molecular and genetic cause of hereditary methemoglobinemia type 1 in Yakutia / N. M. Galeeva, L.P. Nazarenko, S.A. Nazarenko [et al.] // Medical genetics. – 2006. – V.5. - №. 9 (51). – P. – 15-19.
- Ноговицына А.Н. Отягощенность населения Республики Саха (Якутия) наследственной патологии и анализ работы региональной медико-генетической консультации: автореф. дис... канд. мед. наук / А.Н. Ноговицына. – Томск, 2001. – С.72-79.
- Nogovitsyna A.N. Hereditary pathology burdening of the population of the Republic Sakha (Yakutia) and analysis of work of the regional medico-genetic consultation: PhD thesis / A.N. Nogovitsyna. – Tomsk, 2001. – P. 72-79.
- Отчеты годовые медико-генетической консультации РБ№1-НЦМ МЗ РС(Я) с 2006-2012 гг.
- Annual reports of medico-genetic consultation of RHN1-NCM MH of RS (Y) since 2006-2012.
- Синдром ЗМ у плода: ультразвуковые, молекулярно-генетические и гистологические особенности / Н.Р. Максимова, Н.А. Скрябин, Н.Л. Павлова [и др.] // Там же. – 2008. – №2. – С. 42-47.
- Syndrome 3-M at a fetus: ultrasonic, molecular and genetic and histological characteristics / N.R. Maximova, N.A. Scryabin, N.L. Pavlova [et al.] // Medical genetics. – 2008. – №. 2. – P. 42-47.