

нической головной боли, перенесенной ранее травмы головы, инсульта у родственников и пр.).

В НХО пациенты с АА поступали в подостром и «холодном» периодах разрыва аневризмы из улусов республики и из нейрососудистого отделения РБ №2-ЦЭМП. При этом диагноз «субарахноидальное кровоизлияние» был выставлен в 74,3% случаев, диагноз «субарахноидально-паренхиматозное кровоизлияние» – в 19,5%, «субарахноидальное кровоизлияние с прорывом крови в желудочковую систему» – в 6,2% случаев. 27,5% пациентов поступили после повторного САК.

По данным проф. В.В. Крылова (2011 г.), локализация АА выглядит следующим образом: на ВСА – 42,4%, на СМА – 18,9, на ПМА – 43,3, на ВББ – 2,1%. Множественная локализация встречается в 11,7% случаев.

По нашим данным, чаще АА локализируются в бассейне СМА – 27,9% (M1 – 2,7%, развилка – 22,5, M2 – 2,7); на втором месте – в бассейне ПМА – 26,4% (A1 – 1,3%, ПМА-ПСА – 12,6, ПСА – 7,3, A2-A3 – 5,2%); на третьем – в бассейне ВСА – 24,6%; на четвертом месте – в бассейне ВБ системы – 0,6%. Множественные аневризмы встречались почти в 2 раза чаще, чем в московской популяции, – в 98 случаях (21,2%).

Единственным эффективным методом лечения больных с АА остается хирургический. В нашем отделении проводились операции в подостром и «холодном» периодах заболевания открытым способом и методом эндоваскулярного тромбирования аневризмы. При открытом способе использовались в большинстве случаев птериональный и транссильвиевый доступ к аневризмам. Для окклюзии аневризм использовались микроспираль DCS, Complex Fill, реже клей Гистокрил. Клипирование шейки аневризмы проведено у 348 (75,4%) пациентов, укрепление стенки аневризматического мешка у 29 (6,2%). Операция эмболизации АА проведена в 105 случаях.

Результаты лечения. При открытой операции в удовлетворительном состоянии выписались домой 365 чел. (97,8%), летальных случаев после операции не было. Было 8 осложнений (2,1%) в виде нарастания неврологической симптоматики, что было связано в 7 случаях с развитием вазоспазма и в 1 – с развитием внутримозговой гематомы. При эндоваскулярной операции в 94 % случаев реконструктивные операции выполнены успешно, была достигнута полная окклюзия аневризм. Клинически нарастания очаговой или общемозговой неврологической сим-

птоматики не наблюдалось, пациенты были активизированы на вторые сутки и выписывались домой на 2-3 сутки. В 4 случаях (4,7%) наблюдались осложнения во время выполнения операции (в 3 случаях произошел разрыв стенки АА и в 1 – развился тромбоз ВСА). Летальный исход последовал в 1 случае (1,1%) после разрыва АА во время эмболизации. Серьезнейшей проблемой остаются повторные САК, которые, по различным авторам, дают высокий % летальности – до 75 – 80% случаев. В нашем отделении за 10 лет умерли 4 пациента (0,8%) от рецидива САК в дооперационном периоде.

Выводы. За 10 лет наблюдается рост больных с АА. Чаще АА страдают женщины средних лет якутской этнической группы, проживающие в основном в сельской местности. АА чаще локализируются в бассейне СМА. У обследованных часто встречается множественность аневризм. С улучшением диагностики выявляемость «немых» аневризм возросла. Отличные результаты обеих способов оперативного лечения позволили снизить летальность среди пациентов с САК аневризматической этиологии. Выбор каждого способа лечения зависит от многих факторов и всегда подразумевает сугубо индивидуальный подход, особенно в случаях с неразорвавшимися аневризмами.

Н.А. Барашков, Л.У. Джемилева, О.Л. Посух, Ф.М. Терютин, А.В. Соловьев, В.Г. Пшенникова, Н.А. Соловьева, Э.Е. Федотова, А.Н. Алексеев, С.А. Федорова, Э.К. Хуснутдинова

АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНАЯ ГЛУХОТА 1А ТИПА: ИДЕНТИФИКАЦИЯ «ЭНДЕМИЧНОГО ОЧАГА» НАКОПЛЕНИЯ МУТАЦИИ САЙТА СПЛАЙСИНГА IVS1+1G>A ГЕНА GJB2 НА ТЕРРИТОРИИ ВОСТОЧНОЙ СИБИРИ

УДК: 616.28-008.1-07(571.56)

Якутский НЦ КМП СО РАМН: **БАРАШКОВ Николай Алексеевич** – к.б.н., н.с., с.н.с. СВФУ им. М.К. Аммосова, **ТЕРЮТИН Федор Михайлович** – н.с., с.н.с. СВФУ, **СОЛОВЬЕВ Айсен Васильевич** – инж.-исслед. СВФУ, **ПШЕННИКОВА Вера Геннадьевна** – лаб.-исслед., **СОЛОВЬЕВА Наталья Алексеевна** – к.м.н., м.н.с., **ФЕДОРОВА Сарда-на Аркадьевна** – д.б.н., зав. лаб., зав. лаб. СВФУ, **ДЖЕМИЛЕВА Лиля Усеиновна** – д.м.н., с.н.с. ФГБУН ИБГ УНЦ РАН, **ПОСУХ Ольга Леонидовна** – к.б.н., с.н.с., ФГБУН ИЦиГ СО РАН, доцент ФГБОУ ВПО «Новосибирский национальный исследовательский гос. ун-т», **ФЕДОТОВА Эльвира Егоровна** – к.м.н., зав. Сурдологическим центром, ГБУ РС(Я) РБ№1-НЦМ, **АЛЕКСЕЕВ Анатолий Николаевич** – д.и.н., проф., директор ФГУН ИГИ и ПМНС СО РАН, **ХУСНУТДИНОВА Эльза Камильевна** – д.б.н., проф., зав. отделом ФГБУН ИБГ УНЦ РАН, зав. кафедрой ФГБОУ ВПО «Башкирский государственный университет».

У коренного населения Якутии идентифицирована молекулярно-генетическая причина наследственной формы глухоты, обусловленная редкой мутацией сайта сплайсинга IVS1+1G>A гена *GJB2*, которая в соответствии с международным каталогом OMIM классифицируется как аллельный вариант аутосомно-рецессивной глухоты 1А типа (APG 1A). Распространенность мутации сайта сплайсинга при APG 1A у якутов и высокая частота гетерозиготного носительства среди коренного населения свидетельствуют о локальном накоплении IVS1+1G>A, что характеризует регион Восточной Сибири как «эндемичный очаг» данной мутации.

Ключевые слова: аутосомно-рецессивная глухота 1 А типа, ген *GJB2*, мутация IVS1+1G>A, «эндемичный очаг накопления», Восточная Сибирь.

In this study we registered a large cohort of Yakut patients homozygous for the IVS1+1G>A mutation (70 unrelated deaf subjects in total). The extremely high carrier frequency of the IVS1+1G>A mutation from six investigated populations has been found in Yakut population. Reconstruction of 140 haplotypes with IVS1+1G>A mutation demonstrates the common origin of all mutant chromosomes found in Yakuts. The age of mutation was estimated to be approximately 800 years. These findings characterize Eastern Siberia as the region with the most extensive accumulation of the IVS1+1G>A mutation in the world as a result of founder effect.

Keywords: autosomal recessive deafness 1A, *GJB2*, IVS1+1G>A, Eastern Siberia.

Аутосомно-рецессивная глухота 1 А типа (АРГ 1А) (ОМIM 220290) – наследственное заболевание врожденного нарушения слуха преимущественно по нейросенсорному типу, характеризующееся отсутствием патологий со стороны других органов и систем. В основе данного заболевания лежат изменения электрофизиологии улитки вследствие нарушения межклеточного щелевого взаимодействия (gap-junction), которое осуществляют белки семейства коннексинов с молекулярной массой 26 кДа, 30 кДа и 31 кДа [4]. Белки межклеточных щелевых контактов коннексин 26, коннексин 30 и коннексин 31 кодируются генами *GJB2*, *GJB6* и *GJB3*, локализованными в хромосомных регионах 13q11-q12, 13q12 и 1p35.1 [1], соответственно. Основная причина АРГ 1А в различных популяциях человека – мутации гена *GJB2*, их известно более 150 [3].

В настоящее время врожденные тяжелые нарушения слуха не поддаются лечению, а реабилитация и абилитация глухих и слабослышащих детей возможна лишь с помощью слухопротезирования и длительной педагогической коррекции. Острая социальная проблема данной патологии обусловлена не только инвалидизирующим характером заболевания, но и эпидемиологической ситуацией. В Республике

Саха (Якутия) при аудиологическом скрининге выявляется 15-20 случаев тяжелой степени тугоухости на 14000-15000 родов ежегодно. Частота рождения детей с нарушениями слуха в Якутии оценивается как 1:750; 1:900, при общемировых значениях 1:1000 новорожденных. В связи с этим мы предположили, что высокая частота врожденных дефектов органов слуха в Якутии может быть связана с распространенностью у коренного населения не идентифицированной формы наследственной глухоты.

Целью настоящего исследования являлся поиск основных молекулярно-генетических причин, вызывающих наследственную несиндромальную форму аутосомно-рецессивной глухоты, распространенной в популяции якутов.

Впервые в популяции якутов, с помощью анализа кандидатного гомозиготного картирования локуса DFNB1 (13q11-q12) и SSCP-анализа с последующим секвенированием образцов с измененной конформационной подвижностью идентифицирована основная молекулярно-генетическая причина наследственной несиндромальной аутосомно-рецессивной формы глухоты, которая обусловлена мутацией IVS1+1G>A донорного сайта сплайсинга гена *GJB2*, и в соответствии с

международной классификацией наследственных менделирующих заболеваний, классифицируется как аллельный вариант АРГ 1А [5]. При проведении молекулярно-генетического скрининга с помощью ПЦР-ПДРФ анализа с последующим ресеквенированием данная мутация обнаружена у 70 неродственных якутских пациентов в гомозиготном состоянии (рис. 1).

С наибольшей частотой гетерозиготного носительства среди коренного населения Якутии мутация IVS1+1G>A обнаружена в популяции якутов – 11,7% (рис. 2). Наиболее высокие частоты данной мутации были зарегистрированы в тюркоязычных популяциях якутов (11,7%) и долган (4,7%). С меньшими частотами данная мутация была идентифицирована в тунгусоязычных популяциях эвенков (3,8%) и эвенов (2,0%). В уралоязычной популяции юкагиров (0%) и в славянской популяции русских (0%) данная мутация не была обнаружена (рис. 2).

Распространенность АРГ 1А, обусловленной данной мутацией гена *GJB2* в гомозиготном состоянии, составила 16,2 на 100000, а частота гетерозиготного носительства данной мутации оказалась одной из самых высоких в мире (3,8%-11,7% коренного населения являются гетерозиготными носителями данной мутации) [2]. Распространенность данной мутации при АРГ 1А у якутов и высокая частота гетерозиготного носительства среди коренного населения свидетельствует о локальном накоплении IVS1+1G>A, что характеризует регион Восточной Сибири как самый обширный мировой кластер данной мутации [2].

Реконструкция 140 гаплотипов IVS1+1G>A указывает на единство

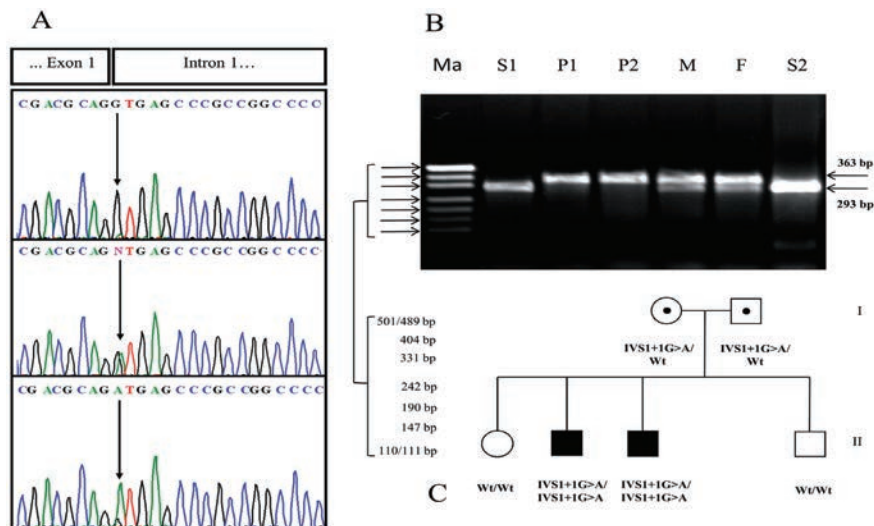


Рис.1. Идентификация мутации IVS1+1G>A в гене *GJB2*:

А – хроматограмма результатов автоматического секвенирования первого экзона гена *GJB2*: вверху – нормальная последовательность (Wt/Wt); в центре – гетерозигота по мутации IVS1+1G>A (Mu/Wt), внизу – гомозигота по мутации IVS1+1G>A (Mu/Mu); В – детекция мутации IVS1+1G>A в 4% агарозном геле после гидролиза продуктов ПЦР эндонуклеазой рестрикции *HphI*. У пациентов гомозиготных по мутации (P1 и P2) визуализируется фрагмент в 363 п.н. (при данной мутации происходит потеря сайта рестрикции для *HphI*); У здоровых индивидов, в данном случае это слышащие сибсы (S1 and S2), визуализируется только один фрагмент в 293 п.н. У здоровых гетерозиготных носителей мутации IVS1+1G>A, в данном случае это родители пробандов, визуализируются оба фрагмента размерами в 363 п.н. и 293 п.н. Ма – маркер молекулярного веса рис19/ MspI; С – фрагмент родословной семьи с врожденной формой глухоты



Рис.2. Частота гетерозиготного носительства мутации IVS1+1G>A гена *GJB2* в исследованных популяциях Восточной Сибири.

На первом плане столбцы отражают значения частоты гетерозиготного носительства мутации IVS1+1G>A в 6 этнических популяциях (выделены серым), столбцы на заднем фоне отражают значения частоты гетерозиготного носительства, в зависимости от лингвистической принадлежности исследованных этнических групп (выделены черным цветом)

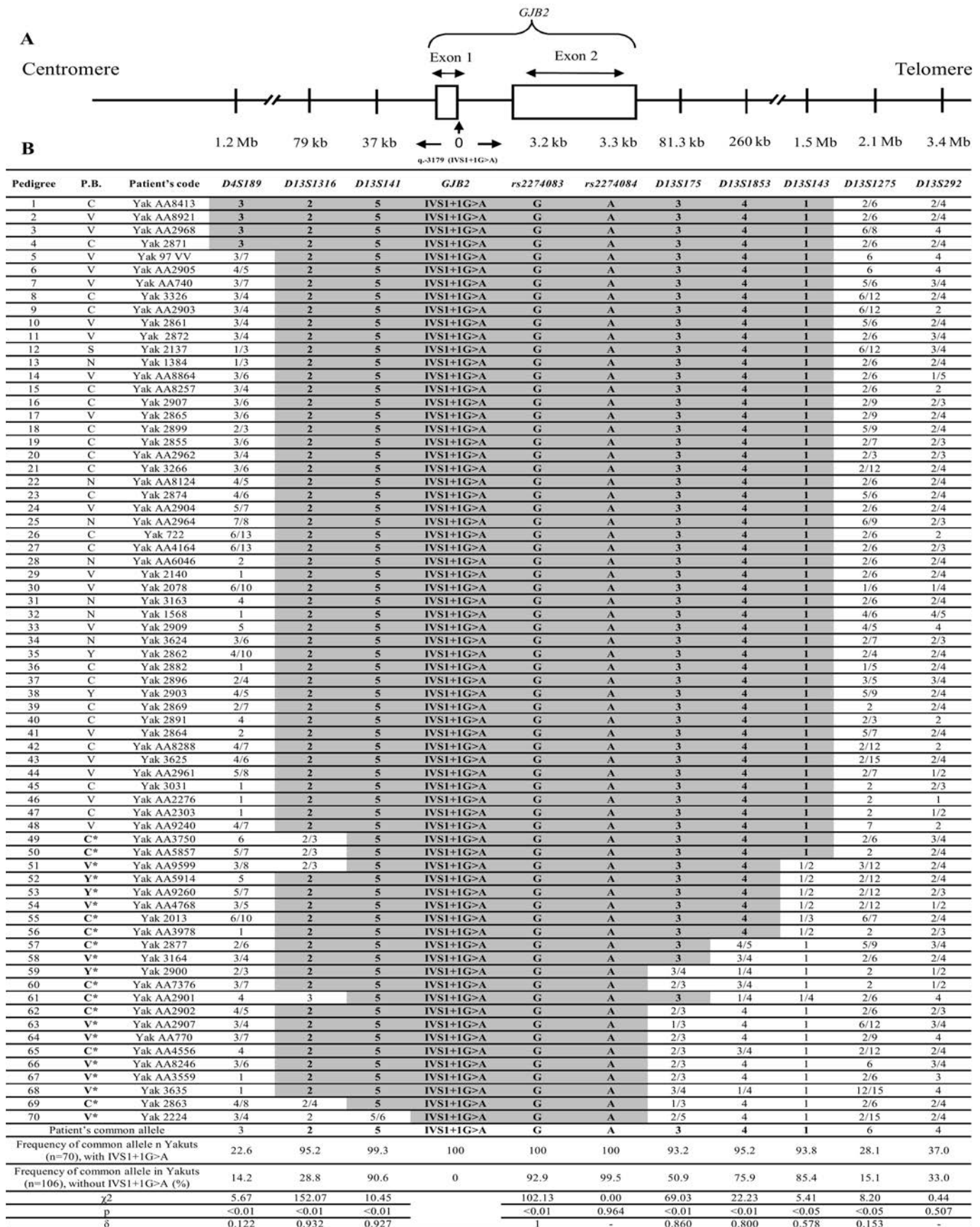


Рис.3. Гаплотипы хромосом с мутацией IVS1+1G>A гена GJB2.

Цветом выделена предполагаемая область гаплотипа основателя; Обозначение М.Р. - места рождения пациентов, гомозиготных по мутации IVS1+1G>A: С – центральные улусы, V – вилюйская группа улусов, N – северные улусы, S – южные улусы, Y – г. Якутск; Обозначения: С*, V*, Y* – места рождения пациентов с наиболее высоким уровнем разнообразия гаплотипа, по сравнению с предковым; Yak – якуты



происхождения всех исследованных мутантных хромосом, идентифицированных на территории Якутии [2], что подтверждает предположение о распространении этой мутации в результате эффекта основателя (рис.3). Наибольший уровень разнообразия гаплотипов найден в двух субпопуляциях якутов - центральных и вилуйских (рис.4). Время дивергенции гаплотипа основателя у носителей мутации IVS1+1G>A датировано в интервале ~ от 800 до 4600 лет назад, со средними значениями ~2400±780 лет. Наиболее вероятный период начала экспансии носителей предкового гаплотипа в популяции якутов соответствует началу

XIII века (~1200 год), что совпадает с датировкой последней, наиболее обширной волны тюркоязычных мигрантов из более южных регионов Сибири [2].

Работа выполнена при финансовой поддержке Грантов РФФИ (11-04-01221-а), (12-04-00342-а), (12-04-98520-р_восток_а), (12-04-97004-р_поволжье_а), (12-04-31230-мол_а), ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 гг. (ГК №16.740.11.0190), (ГК №16.740.11.0346), Соглашения №14.В37.21.0111 и ГК №16.512.11.2047 с Министерством образования и нау-

Рис.4. Географический ареал распространения гаплотипа основателя с мутацией IVS1+1G>A на территории Республики Саха (Якутия).

Кругами выделены два наиболее крупных кластера мутации IVS1+1G>A: вилуйская (слева) и центральная группа улусов (справа). Обозначения: ○ - хромосомы с гаплотипом основателя; ● - гаплотипы якутских хромосом, подвергшиеся мутационным событиям; □ и △ - идентичные гаплотипы основателя по мутации IVS1+1G>A, найденные у двух русских и одного эвенка, соответственно. Пунктирными линиями обозначены наиболее вероятные пути миграции хромосомы-основателя с мутацией IVS1+1G>A

ки Российской Федерации, а также Интеграционного проекта СО РАН № 92 «Этногенез автохтонных народов Сибири и Северной Азии: компаративный, исторический, этносоциальный и геномный анализ».

Литература

1. Assignment of connexin 26 (GJB2) and 46 (GJA3) genes to human chromosomes 13q11-q12 and mouse chromosome 14D1-E1 by in situ hybridization / C. Mignon, C. Fromaget, M.G. Mattei [et al.] // Cytogenet. Cell. Genet. - 1996. - 72. - P.185-186.
2. Autosomal recessive deafness 1A (DFNB1A) in Yakut population isolate in Eastern Siberia: extensive accumulation of the splice site mutation IVS1+1G>A in GJB2 gene as a result of founder effect / N.A. Barashkov, L.U. Dzhemileva, S.A. Fedorova [et al.] // Journal of Human Genetics. - 2011. - V.56. - N.8. - P.631-639.
3. Connexins and deafness Homepage / E. Ballana, M. Ventayol, R. Rabionet [et al.] // World wide web URL. <http://www.crg.es/deafness>.
4. Gap junction in the rat cochlea: immunohistochemical and ultrastructural analysis / T. Kikuchi, R.S. Kimura, D.L. Paul, J.C. Adams // Anat. Embriol. (Berl.). - 1995. - 191. - P.101-118.
5. Web site NCBI (OMIM) Web site NCBI (OMIM): (<http://omim.org/entry/220290>), (<http://omim.org/entry/121011>).

ИЗ ХРОНИКИ СОБЫТИЙ

СОВРЕМЕННЫЕ КОНЦЕПЦИИ СОДЕЙСТВИЯ РАЗВИТИЮ СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В ДАЛЬНЕВОСТОЧНОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ В ЦЕЛЯХ БОРЬБЫ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

В начале октября 2012 г. Национальное общество скорой медицинской помощи Российской Федерации совместно с Министерством здравоохранения Хабаровского края, отделом

здравоохранения администрации г. Комсомольск-на-Амуре Хабаровского края организовало в г. Комсомольске-на-Амуре межрегиональную научно-практическую конференцию по во-

просам содействия развитию скорой медицинской помощи (СМП). В ней приняли участие более 250 делегатов, как руководящие работники станций медицинской «Скорой помощи» Ха-