

отсутствие или сниженную активность хотя бы к одному из цефалоспоринов. Низкая активность цефалоспоринов III поколения говорит о наличии среди исследуемых штаммов *E. coli* и *Klebsiella* spp. продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС).

Течение послеоперационного периода зависит от выбора времени и режима введения антибактериальных препаратов. Периоперационная антибиотикопрофилактика в хирургическом отделении Нерюнгринской ЦРБ используется с 2008 г. в случаях вероятности инфицирования операционного поля при абдоминальной хирургии.

Для периоперативной антибиотикопрофилактики используется одна полная терапевтическая доза антибиотика, которая заключается во внутривенном введении разовой (двукратной при массе тела более 90 кг) дозы цефалоспорины I поколения (цефазолин) за 30-40 мин до начала оперативного вмешательства при подозрении на кокковую флору или дозы цефалоспорины III (цефотаксим), при возможном инфицировании раны, как кокковой флорой так и энтеробактериями. При длительности операции более 3 ч введение антибиотика повторяли в той же дозировке.

В результате наблюдения установлено, что в течение 2008 г. гнойно-септических осложнений среди пациентов хирургического отделения в послеоперационном периоде не наблюдалось и только в 2 случаях были проявления в виде серомы послеоперационной раны.

Выводы

При составлении мониторинга антибиотикочувствительности возбудителей ГСИ выявлено, что в настоящее время наиболее активными антибак-

териальными средствами являются карбапенемы (имипенем, меропенем), которые являются препаратами с наиболее широким спектром активности и к которым отмечается наименьший уровень резистентности среди внутрибольничных штаммов стафилококков и грамотрицательных бактерий [11].

Количество устойчивых к оксациллину штаммов *St. aureus* (MRSA) составило 14,3%. Количество устойчивых к оксациллину коагулазонегативных стафилококков составило 45%. Ванкомицинрезистентные энтерококки (VRE) составили 9,1%.

Снижение активности цефалоспоринов III поколения указывает на наличие среди исследуемых штаммов *E. coli* и *Klebsiella* spp. продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС).

Полученные результаты применения периоперативной профилактики ГСИ свидетельствуют о правильности выбранного нами метода прогнозирования риска возникновения послеоперационных осложнений. Такая профилактика должна проводиться всем больным с высоким риском ГСИ.

Проведенные исследования важны для каждого ЛПУ, особенно для отделений хирургического профиля. Мониторинг антибиотикорезистентности основных возбудителей ГСИ помогает в выборе эмпирической и этиотропной терапии [6].

Литература

1. Брискин Б.С. Внутрибольничная инфекция и послеоперационные осложнения с позиций хирурга/ Б.С. Брискин // Инфекции и антимикробная терапия. – 2000. – Т. 2. – № 4. – С. 561 – 583.
2. Верещагина С.А. Внутрибольничные инфекции в многопрофильном хирургическом

стационаре: автореф. дис... канд. мед наук / С.А. Верещагина. - Иркутск, 2005. – С. 175.

3. Гостищев В.К. Пути и возможности профилактики инфекционных осложнений в хирургии / В.К. Гостищев // Рациональные подходы и профилактика инфекционных осложнений в хирургии: метод. реком. - М., 1997. – С. 2 - 11.

4. Госпитальная инфекция в многопрофильной хирургической клинике / Е.Г. Григорьев [и др.]; под ред. проф. А.С. Когана. – Новосибирск: Наука, 2003. – 208 с.

5. Зайцева З. В. Единая технологическая линия профилактики внутрибольничных инфекций в периоперативной практике / З. В. Зайцева, В.П. Ульянова, Л.Ф. Солоникина // Мед. сестра. -2007.- № 2.- С. 5-6.

6. Концепция профилактики внутрибольничных инфекций /Эпидем. инфекц. бол. – 2000. - № 5. – С. 4 – 8.

7. Методические указания Федерального центра госсанэпиднадзора МЗ РФ «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» № 4.2. 1890 – 04. – 2004. – 91 с.

8. Приказ МЗ СССР «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений» № 535 от 22.04.85 г.

9. Степанов В.Н. Периоперационная профилактика инфекций. Возможность однократного введения антибактериальных средств / В.Н. Степанов // Новый медицинский журнал. - 1998. № 2. - С. 23-24

10. Эмори Т.Г. Обзор внутрибольничных инфекций, включая роль микробиологической лаборатории / Т.Г. Эмори, Р.П. Гейнс // Consilium medicum/ - 1992. – С. 3 -12.

11. Яковлев С. В. Стратегия применения антибиотиков в стационаре / С.В. Яковлев // Клин. антибиотикотерапия. — 2001. - № 5-6. - С. 3-10.

12. Towner K. J. The problem of resistance. In: Greenwood D., editor. Antimicrobial chemotherapy. 4th ed./ K. J. Towner. - Oxford, New York: Oxford University Press. - 2001. — P. 137-144.

13. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия / A.J. Mangram [et.al.] // - 2003. – Т 5. - № 1. – С. 74-101.

НАУЧНЫЕ ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

С.А. Федорова, Э.К. Хуснутдинова

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ЭТНОГЕНОМИКИ

УДК 575.174.599.9

В обзоре рассмотрены состояние, проблемы и перспективы развития этногеномики.

Ключевые слова: популяции, геном человека, митохондриальная ДНК, Y-хромосома, аутосомные локусы.

In the review condition, problems and prospects of ethnogenomics' development are considered.

Keywords: populations, human genome, mitochondrial DNA, Y-chromosome, autosomal loci.

ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна – д.б.н., зав. лаб. ЯНЦ КМП СО РАМН, sardaana-fedorova@mail.ru; **ХУСНУТДИНОВА Эльза Камилевна** – д.б.н., проф., зав.отделом геномики Института биохимии и генетики УНЦ РАН (г.Уфа), elzakh@rambler.ru.

Этногеномика – одна из самых молодых наук современности, возникновение и стремительное развитие которой было стимулировано совершенствованием методов анализа ДНК и полной расшифровкой генома человека в начале XXI века. Основная за-

дача этногеномики состоит в изучении разнообразия генома человека в популяциях и реконструкции на этой основе генетической истории человечества. В этногеномных исследованиях используют 3 группы маркеров: митохондриальную ДНК (мтДНК), Y-хромосому

и аутосомные локусы. Полиморфизм этих маркерных систем определяется факторами микроэволюции (миграции, отбор, генетический дрейф, мутации), однако характер их варибельности по-разному отражает действие и результат этих процессов.

Особенности маркерных систем.

Митохондриальная ДНК (мтДНК) представляет собой небольшую молекулу кольцевой формы размером 16569 п.н., число копий которой в митохондриях соматической клетки составляет до 10 тыс. МтДНК построена по принципу максимальной экономии – она практически лишена интронов, а кодирующие последовательности почти соприкасаются или даже слабо перекрываются. Митохондриальная ДНК характеризуется рядом особенностей в сравнении с ядерной: материнским характером наследования, отсутствием рекомбинации, и относительно высокой скоростью накопления мутаций [14]. По сравнению с ядерными локусами мтДНК имеет в четыре раза меньшую эффективную численность в популяции, что определяет большую подверженность случайным флуктуациям и эффекту генетического дрейфа. Соответственно мтДНК позволяет уловить эффекты основателя или эффект «горлышка бутылки» в популяции, неразличимые на уровне ядерных локусов. В крайних ситуациях дрейф генов может полностью уничтожить в мтДНК сигналы этих событий в историческом прошлом популяции.

Передача по материнской линии без рекомбинации (от матери ко всем ее потомкам и далее только дочерями) определяет то, что мутации, возникшие в мтДНК единожды, сохраняются и передаются неизменными в ряду поколений как единый локус (гаплотип). С возникновением новой мутации появляется новая линия. По спектру линий в популяции можно проследить эволюционные взаимосвязи между древними и вновь возникающими линиями и, более того, реконструировать генетическую историю женского генофонда популяции. В отличие от локусов ядерной ДНК, где эволюционные изменения прослеживаются главным образом по варибельности частот различных аллелей в популяциях, митохондриальная ДНК дает возможность восстановить действительную филогению, т.е. последовательность возникновения носителей различных мт-гаплотипов в эволюционном ряду. Филогенетические взаимосвязи между линиями изображаются в виде дерева, имеющего корень, ствол, более древ-

ние ветви и мелкие веточки, возникшие в относительно недавнем прошлом. Реконструкция эволюционного древа с учетом времени коалесценции линий и в совокупности с географическими, палеонтологическими и археологическими данными составляет основу филогеографического подхода, который в последнее время получил широкое распространение в исследованиях происхождения человека, рас и отдельных этносов [3].

Размер Y-хромосомы – около 60 млн. п.н. Уникальным отличием Y-хромосомы является то, что она определяет пол, специфична для мужчин и передается от отца к сыновьям без рекомбинации большей ее части. Нерекombинирующая часть Y-хромосомы (NRY – non-recombining region of the Y) не подвергается обмену участками с X-хромосомой в процессе мейоза и составляет 95% от общей длины. Мутации, возникшие в Y-хромосоме, сохраняются и передаются единым блоком в интактном виде от поколения к поколению. Нерекombинирующая часть наследуется как единый локус и последовательность накопления в нем мутаций поддается расшифровке подобно записи исторических событий на древнем пергаменте, описывающей происхождение и эволюцию отцовских линий. С этой точки зрения Y-хромосома является аналогом мтДНК, которая предоставляет информацию об эволюции материнских линий. Но в отличие от мтДНК Y-хромосома имеет гораздо большие размеры, потенциально является более полиморфной и, как следствие, более информативной системой.

Помимо вышеперечисленных особенностей еще одной является то, что численность Y-хромосом в популяции по сравнению с аутосомами составляет 1: 4, и 1: 3 по сравнению с X-хромосомами. Поэтому Y-хромосомы, так же, как и мтДНК, более подвержены эффекту генетического дрейфа, сильно меняющего частоты различных гаплотипов в популяциях с малой эффективной численностью. Как следствие, степень генетической подразделенности популяций по Y-хромосоме намного выше, чем по аутосомным локусам.

На географическое распределение вариантов Y-хромосомы помимо генетических факторов (дрейф генов, эффект основателя в популяциях) огромное влияние оказывают демографические и социальные факторы. Примерно 70% современных обществ характеризуются патрилокальностью. Это означает, что мужчины жи-

вут ближе к месту их рождения, чем женщины: при заключении брака, как правило, женщина переезжает на место жительства мужа, а не наоборот. Со временем этот фактор увеличивает различия в распределении вариантов Y-хромосом и может приводить к градиентному распределению линий в стабильных популяциях большого размера. Следствием патрилокальности объяснялись данные распределения типов Y-хромосомы в Европе [23] и на островах Юго-Восточной Азии [13]. Влияние социальных факторов может иметь прямо противоположный эффект. Например, поток генов при экспансии европейцев на территорию Америки или Океании за последние 500 лет происходил в основном за счет мужчин и сильно повлиял на спектр вариантов Y-хромосомы, но не мтДНК, в популяциях Полинезии [6], Гренландии [12] и Южной Америки [19].

Если по полиморфизму митохондриальной ДНК и Y хромосомы можно получить характеристики женского и мужского генного пула в популяциях, то исследование полиморфизма аутосомных локусов позволяет определить особенности разнообразия генома человека в популяциях в целом. При использовании всех трех систем маркеров для характеристики структуры генофонда и филогенетических взаимоотношений между народами формируется целостное, более объективное представление. Различные системы маркеров значительно дополняют друг друга, особенно в тех случаях, когда вследствие стохастических процессов в популяциях и/или особенностей их формирования та или иная система маркеров не может в достаточно полной мере ответить на поставленные вопросы.

Этапы развития. В 60-80-е гг. популяционные исследования в большей степени основывались на анализе иммуно-биохимических маркеров – систем иммуноглобулинов, белков и ферментов сыворотки крови. Генетические реконструкции базировались на изучении варибельности частот различных аллелей в популяциях. В результате этих работ был накоплен значительный массив данных по генетическому разнообразию в популяциях, генетическим взаимоотношениям и степени генетической дифференциации популяций отдельных регионов [1].

В 90-е гг., когда, собственно, стали развиваться этногеномные исследования, анализ особенностей геномного полиморфизма был направлен в первую очередь на решение вопросов

происхождения современного человека и определения магистральных путей расселения по планете. По данным полиморфизма мтДНК и Y-хромосомы в популяциях были созданы модели «митохондриальной Евы» [4] и «Y-хромосомного Адама» [11], согласно которым современные люди представляют собой потомков относительно недавно образовавшейся эволюционной ветви *Homo sapiens sapiens*, возникшей на территории Восточной Африки. Определение скорости возникновения мутаций в различных участках мтДНК и в Y-хромосоме сделало возможным расчет времени генерации разнообразия, т.е. времени появления наименее древнего общего предка TMRCA (time of most recent common ancestor) - в пределах 200 тыс. лет по обоим маркерным системам. Было установлено, что предки современного человека покинули пределы Африки относительно недавно, ~60-75 тыс. лет назад, и населили планету, полностью вытеснив архаичных гоминид, существовавших до этого на других континентах, без смешивания с ними [18]. Разработана классификация и определена базовая структура филогенетических деревьев мтДНК и Y-хромосомы. На основе изучения структуры и распределения линий мтДНК и Y-хромосомы в различных регионах составлена карта расселения людей с африканской прародин [5].

В 2000-е гг. широко стал применяться филогеографический подход, предполагающий изучение географического распределения отдельных кластеров мтДНК и Y-хромосомы с определением времени коалесценции и в совокупности с географическими, палеонтологическими и археологическими данными [3]. Накоплен большой массив данных об изменчивости мтДНК и Y-хромосомы в различных популяциях и этнических группах в глобальном масштабе. К настоящему времени разработана детальная классификация линий мтДНК (<http://www.phylotree.org>) и Y-хромосомы [16]. В достаточно полной мере на сегодняшний день классифицированы митохондриальные и Y-хромосомные гаплотипы у населения Западной и Восточной Евразии, Африки, Австралии и Америки. Установлено, что в распределении линий наблюдается выраженная региональная специфичность, что позволяет определять соотношение генетических компонентов различного происхождения в смешанных популяциях.

В настоящее время совершенствование методов секвенирования делает

возможным анализ уже на уровне индивидуальных геномов. Общепринятым становится полногеномное генотипирование небольших популяционных выборок с использованием сотен тысяч SNP. Особую актуальность приобретают работы, связанные с более глубоким изучением эволюционной и демографической истории отдельных регионов и этносов. Изучение генетических различий между популяциями становится чрезвычайно важным для проведения ассоциативных исследований (при поиске генов предрасположенности к определенным болезням), т.к. полученные ассоциации могут оказаться ложными в результате различий в частотах аллелей между популяциями.

Перспективы развития. Несмотря на существенный прогресс в этногеномных исследованиях, остается ряд нерешенных проблем: 1) исследована лишь малая часть генома на небольших популяционных выборках 2) отсутствуют маркеры Y-хромосомы с достаточной разрешающей способностью 3) существует необходимость более точной калибровки молекулярных часов для разного набора маркеров мтДНК и Y-хромосомы. Решению некоторых из перечисленных проблем может помочь применение нового подхода в этногеномике – полногеномного генотипирования. В 2008 г. появились первые статьи, посвященные полногеномному анализу однонуклеотидных полиморфизмов (SNPs), благодаря интенсивной разработке чиповых технологий разными компаниями [22]. Всего известно около 20 млн. SNPs. В настоящее время созданы чипы, которые позволяют одновременно анализировать от 96 тыс. до 1 млн SNPs в одном образце, в перспективе предполагается увеличить их число до 5 млн.

В работе Дж.Ли и соавт. изучение 650 000 SNPs у 1064 индивидов из 51 популяции мира - Африки, Европы, Ближнего Востока, Южной/Центральной Азии, Восточной Азии, Океании и Америки, позволило детально охарактеризовать генетическое разнообразие в мире, дифференцировать все популяции на отдельные континенты и регионы и отнести индивидов к определенным популяциям [22]. Результаты анализа SNPs согласуются с гипотезой о последовательном эффекте основателя с единственным центром происхождения в Африке. Эти авторы первыми показали возможность оценки генетического предка каждого индивида без знания его популяционной принадлежности. Сходные результаты были получены еще в 2002

г. Н.Розенбергом с соавт. при изучении 377 тыс. аутосомных микросателлитных локусов, но разрешающая способность такого подхода была намного ниже, чем при использовании полногеномного анализа SNP [9].

Более интенсивно в настоящее время исследуются популяции Европы. Несмотря на низкие средние уровни различий между европейскими популяциями было найдено полное соответствие между генетическими и географическими расстояниями при анализе генома 3192 человек по 500 тыс. SNPs (Affymetrix GeneChip Human Mapping 500 K Array Set) [7]. Индивиды из одного и того же географического региона образовывали один кластер и основные популяции четко разделялись. Различия по генетической структуре были обнаружены даже между группами людей, говорящими на французском, немецком и итальянском языках и проживающими в одном регионе - в Швейцарии. Кроме того, было показано, что результаты важны в перспективе для индивидуального генетического тестирования предков. ДНК индивидов может быть отнесена к их географическому происхождению или положению с удивительной точностью – внутри нескольких сотен километров.

Эстонскими исследователями был проведен анализ генома более 3000 индивидов из 16 стран Европы по 270 000 SNPs (Illumina Human 370 CNV chip) и показано, что генетическая структура популяций Европы тесно коррелирует с географией [8]. На PC-карте четко выделяются 4 кластера, образованные популяциями 1) Финляндии 2) Балтики, Польши и Западной России 3) Италии 4) Центральной и Западной Европы. Кроме того, обнаружена четкая дифференциация субпопуляций и показано, что субструктурированность популяций Эстонии, Чехии, Финляндии, Германии и Италии коррелирует с географией индивидуальных округов.

При полногеномном анализе 6000 индивидов из 13 популяций Европы по 300 тыс. SNPs обнаружен четкий восточно-западный градиент от России до Испании и северно-южный градиент от Норвегии и Швеции до Румынии и Испании [15]. Различия в частотах маркеров в трех отдельных геномных областях, окружающих локусы LCT, HLA, HERC2, были строго ассоциированы с этим градиентом. Основной вывод, сделанный в работе, – сильная корреляция между генетической и географической близостью. Авторы предложили метод предсказания этнического происхождения с помощью сравнения генотипов

анализируемого образца с генотипами опорного набора образцов известного происхождения. Уменьшение числа SNPs уменьшает уровень разрешения при анализе структуры популяции и не позволяет предсказать происхождение образца. Результаты подобных исследований важны для проведения ассоциативных исследований, поскольку гетерогенность между изученными образцами может дать ложно-положительные результаты в ассоциативных исследованиях. Ассоциация с признаком может быть результатом различий в частотах аллелей между группами.

Adam Auton и соавт. (2009) представлены результаты генотипического и гаплотипического разнообразия среди 3845 индивидов из разных популяций мира, включая Латинскую Америку, Индию, Юго-Восточную Азию [10]. У мексиканцев обнаружено в среднем 33% европейских предков. В Восточной Азии четко дифференцируются японцы, популяции Тайваня и Китая. В случае индивидов из Мексики, европейский компонент имеет, очевидно, недавнее происхождение в результате смешения коренного населения с выходцами из Европы, в то время как небольшой европейский компонент в Южной Азии, скорее, отражает общее происхождение.

Различные исследования доказывают роль адаптации в современной эволюции человека, включая результаты с использованием полногеномного анализа SNP и анализа сигналов селекции в кандидатных генах [20]. В последние годы открыт ряд локусов, важных для адаптации человека, были идентифицированы: гены, вовлеченные в пигментацию кожи, морфологию волос, лактазную недостаточность. Доказана роль географии и популяционной истории в распространении селективно благоприятных аллелей. Обнаружено неафриканское распространение KTTLG гена, который отвечает за более светлый цвет кожи, западно-евразийское распространение гена SLC24A5, ответственного за более светлый цвет кожи, и восточно-азиатское распространение MC1R гена, отвечающего за цвет кожи и волос.

Полногеномный анализ 650000 SNP у 938 индивидов из 53 популяций обнаружил сигналы недавней положительной селекции в генах NRG-ERBB4 сигнальных путей, вовлеченных в развитие тканей сердца, нервных тканей и грудной железы в неафриканских популяциях [17]. Варианты в этих генах ассоциированы с риском шизофрении и ряда психиатрических заболеваний.

Обнаружено обширное перекрытие между популяциями в одном и том же континентальном регионе, но ограниченное перекрытие между популяциями за пределами этих групп.

Уже сегодня становится доступным секвенирование полных геномов человека и это даст возможность иметь доступ к аллелям с низкой частотой, дальнейшее развитие статистических методов позволит нам использовать паттерны гаплотипического разнообразия. В настоящее время, когда завершен ХарМар проект, позволивший идентифицировать 8 млн. SNPs, международное научное сообщество по изучению разнообразия генома человека развивает следующий грандиозный проект - 1000 Genome Project, по полногеномному секвенированию ДНК 2000 чел. из 20 стран Африки, Европы, Азии и Америки [21]. Основная цель проекта – описать генетические полиморфизмы, частота которых в популяциях составляет более 1 %.

Стоимость секвенирования генома одного человека:

- 2003 г. – 300-400 млн. дол.
- 2005 г. – 10 млн. дол.
- 2007 г. – 1 млн. дол. (365 дней)
- 2008 г. – 70-100 тыс. дол. (100 дней)
- 2009 г. – 4400 дол. (1 месяц)

В перспективе стоимость секвенирования индивидуального генома – 1000 дол. за 1 день.

Полногеномное секвенирование стало возможным проводить и на образцах древней ДНК. В феврале 2010 г. впервые опубликованы данные по полногеномному анализу ДНК, выделенной из волос мужчины, жившего 4000 лет назад в Гренландии [2]. По ряду выявленных полиморфизмов удалось установить некоторые фенотипические черты, такие как темные жесткие волосы, коричневый цвет глаз, смуглый цвет кожи, склонность к облысению, тип метаболизма и индекс массы тела, указывающие на адаптацию к холодному климату.

Задачи и перспективы этногеномных исследований в ближайшие годы:

- Уточнение глобальной картины, полученной по мтДНК и Y-хромосоме, с помощью полногеномного генотипирования
- Детальный анализ эволюционной и демографической истории отдельных регионов и этносов
- Изучение роли естественного отбора в формировании и структуризации генетического разнообразия популяций человека

• Исследования в области молекулярной эпидемиологии: изучение географического распределения генетической вариативности, связанной с распространенными болезнями.

• Развитие фармакогеномики и индивидуальной медицины, изучающей эффективность действия лекарств в зависимости от генотипа человека.

• Создание биобанков и баз данных.

Следует подчеркнуть, что развитие этногеномики внесло значительный вклад в популяционную генетику в целом, позволило расширить и уточнить существующие представления о генетической истории человечества, обнаружить неизвестные ранее факты и явления в области эволюционного развития вида. Изучение разнообразия генома человека в популяциях является необходимым условием для развития фармакогеномики, индивидуальной медицины и молекулярной эпидемиологии наследственных и мультифакториальных болезней. Дальнейшее развитие этногеномики в сочетании с биоинформатикой значительно расширит наши представления о структуре, функциях и эволюции генома человека.

Работа финансировалась грантом Программы фундаментальных исследований Президиума РАН «Биоразнообразие и динамика генофондов», ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» по государственному контракту № 02.740.11.070, ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России», мероприятие 1.2.1 «Проведение научных исследований научными группами под руководством докторов наук»

Литература

1. Спицын В.А. Биохимический полиморфизм человека / В.А.Спицын. - М.: Изд-во МГУ, 1985. - 214 с.
- Spitsyn V.A. Human Biochemical Polymorphism / V.A.Spitsyn. - M.: Izd-vo MGU, 1985. - 214 P.
2. Ancient human genome sequence of an extinct Paleo-Eskimo / M. Rasmussen [et al.] // Nature. - 2010. - V.463. - P.757-762.
3. Avise J.C. Phylogeography: The History and Formation of Species / J.C.Avise. - Cambridge: Harvard University Press, 2000.
4. Cann R.L. Mitochondrial DNA and human evolution / R.L.Cann, M. Stoneking, A.C.Wilson // Nature. - 1987. - V.325. - P.31-36.
5. Cavalli-Sforza L.L. The history and geography of human genes / L.L. Cavalli-Sforza, P. Menozzi, A. Piazza // Princeton: Princeton University Press, 1994.
6. European Y-chromosomal lineages in Polynesians: a contrast to the population structure

revealed by mtDNA / M.E.Hurles [et al.] // Am. J. Hum. Genet. - 1998. - V.63. - P.1793-1806.

7. Genes mirror geography within Europe / J.Novembre [et al.] // Nature. - 2008. - V.456. - P.98-103.

8. Genetic Structure of Europeans: A View from the North-East / M. Nelis [et al.] // PLoS ONE. - 2009. - V.4(5). - e5472.

9. Genetic structure of human populations / N.A.Rosenberg [et al.] // Science. - 2002. - V.298. - P.2381-2385.

10. Global distribution of genomic diversity underscores rich complex history of continental human populations / A.Auton [et al.] // Genome Res. - 2009. - V.19(5). - P.795-803.

11. Hammer M.F. A recent common ancestry for human Y chromosomes / M.F.Hammer // Nature. - 1995. - V.378. - P.376-378.

12. High level of male-biased Scandinavian admixture in Greenlandic Inuit shown by Y-chromosomal analysis / E.Bosch [et al.] // Hum. Genet. - 2003. - V.112. - P.353-363.

13. Independent histories of human Y

chromosomes from Melanesia and Australia / M. Kayser [et al.] // Am. J. Hum. Genet. - 2001. - V.68. - P.173-190.

14. M. Analysis of the complete human mtDNA genome: methodology and inferences for human evolution / M. Ingman, U.Gyllensten // J. Hered. - 2001. - V.92. - P.454-461.

15. Investigation of the fine structure of European populations with applications to disease association studies / S.C. Heath [et al.] // European Journal of Human Genetics. - 2008. - V.16. - P.1413 - 1429.

16. New binary polymorphisms reshape and increase resolution of the human Y chromosomal haplogroup tree / T. M. Karafet [et al.] // Genome Res. - 2008. - V.18. - P.830-838.

17. Signals of recent positive selection in a worldwide sample of human populations / J.K.Pickrell [et al.] // Genome Res. - 2009. - V.19(5). - P.826-837.

18. Single, rapid coastal settlement of Asia revealed by analysis of complete mitochondrial

genomes / V.Macaulay [et al.] // Science. - 2005. - V.308. - P.1034-1036.

19. Strong Amerind/white sex bias and possible Sephardic contribution among the founders of a population in northwest Colombia / L.G.Carvajal-Carmona [et al.] // Am. J. Hum. Genet. - 2000. - V.67. - P.1287-1295.

20. The role of geography in human adaptation / G.Coop [et al.] // PLoS Genet. - 2009. - V.5(6). - e1000500.

21. Via M. The 1000 Genomes Project: new opportunities for research and social challenges / M. Via, C.Gignoux, E.G.Burchard // Genome Medicine. - 2010. - V.2:3 <http://genomemedicine.com/content/2/1/3>

22. Worldwide Human Relationships Inferred from Genome-Wide Patterns of Variation / J.Z.Li [et al.] // Science. - V.319. - P.1100-1104.

23. Y-chromosomal diversity in Europe is clinal and influenced primarily by geography, rather than by language / Z.H.Rosser [et al.] // Am. J. Hum. Genet. - 2000. - V.67. - P.1526-1543.

М.В. Гомелля, С.Е. Большакова, Е.С. Филиппов,
В.А. Шенин, В.В. Долгих, С.С. Шулунов

ИЗМЕНЧИВОСТЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ПРОТРОМБОТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ

УДК: 616.151.15-06:616:12-008.331.1-053.2

В обзоре научной литературы представлены современные данные о распространенности артериальной гипертензии у детей, ее ассоциация с протромботическими нарушениями. Проведен анализ литературных данных и определена взаимосвязь изменчивости генетических маркеров протромботических нарушений и генетических маркеров артериальной гипертензии. Кроме того, приведены сведения о наиболее изученных генах-кандидатах на участие в формировании артериальной гипертензии и тромбофилии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, тромбофилия, гены-кандидаты, мультифакториальные заболевания, полиморфизм генов.

In the survey of the scientific researches there are modern data about prevalence of the arterial hypertension of children, its association with prothrombotic dysfunctions is presented. Comparative analysis of the data of the scientific researches and frequencies association of variability of the genetic markers of the prothrombotic dysfunctions with genetic markers of the arterial hypertension is held. Besides, information about the most studied population's candidate genes of the arterial hypertension and thrombophilia are introduced.

Keywords: arterial hypertension, thrombophilia, candidate genes, multifactorial diseases, genes polymorphism.

В структуре заболеваемости и смертности населения экономически развитых стран лидирующее место занимают заболевания сердечно-сосудистой системы [4,6]. По данным ВОЗ, одним из основных заболеваний сердечно-сосудистой системы явля-

ется артериальная гипертензия (АГ) [13]. По данным докладов специалистов экспертной группы ВОЗ (1996, 2000 гг.), Россия имеет самый высокий показатель смертности от сердечно-сосудистых заболеваний среди развитых стран Европы [6]. При этом значительная часть случаев смерти приходится на сравнительно молодой возраст (25-65 лет) [4]. Актуальность проблемы АГ в педиатрии обусловлена тем, что АГ существенно «помолодела» и не является редкостью у детей и подростков. Массовые исследования уровня артериального давления (АД) в детской популяции подтверждают высокую частоту встречаемости АГ среди детей и подростков – от 4,8 до 18% [6]. Важным фактором развития и прогрессирования АГ являются нарушения в системе гемостаза, что приводит к час-

тому возникновению тромботических и тромбгеморрагических осложнений, которые непосредственно связаны с ранней инвалидизацией и смертностью среди взрослых больных [11,13]. Для клиницистов данный вопрос представляет большой интерес, поскольку АГ, равно как и тромбозы, занимают одно из доминирующих мест в патологии человека. В этой связи проблемам изменчивости генетических маркеров протромботических нарушений, а также генетических маркеров АГ посвящен целый ряд фундаментальных работ, что подчеркивает их актуальность [2,5].

Проблема тромбоза актуальна и для педиатрии, поскольку различные тромботические осложнения наблюдаются у детей не так редко, как это представлялось ранее [13]. Между тем

Иркутский ГМУ: **ГОМЕЛЛЯ Марина Владимировна** – к.м.н., ассистент кафедры педиатрии, marinagomellya@mail.ru, **БОЛЬШАКОВА Светлана Евгеньевна** – аспирант, bolgib@mail.ru, **ФИЛИППОВ Евгений Семенович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой. НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН: **ШЕНИН Владимир Анатольевич** – д.б.н., зав. лаб., sheninV@mail.ru, **ДОЛГИХ Владимир Валентинович** – д.м.н., проф., зам. директора, **ШУЛУНОВ Станислав Семенович** – м.н.с., shulunov.stas@mail.ru.