

founder mutation / A. Ohtsuka [et al] // Hum. Genet. – 2003. – 112. – P.329-333.

14. GJB2 gene mutations in cochlear implant recipients: prevalence and impact on outcome / L.R. Lustig [et al] // Arch. Otolaryngol. Head. Neck. Surg. – 2004. – 130(5). – P.541-546.

15. High carrier frequency of the 35delG deafness

mutation in European populations / P. Gasparini [et al] // Eur. J. Hum. Genet. – 2000. – 8. – P.19-23.

16. Morton C. Newborn Hearing Screening – A Silent Revolution / C. Morton, W.C. Nance // The New England Journal of Medicine. – 2006. – 354. – P.2151-2164.

17. Mutations in the connexin 26 gene (GJB2)

among Ashkenazi Jews with non-syndromic recessive deafness / R.J. Morell [et al] // Nat. Engl. J. Med. – 1998. – 339. – P.1500-1505.

18. Novel mutations in the connexin 26 gene (GJB2) that cause autosomal recessive (DFNB1) hearing loss / P.M. Kelley [et al] // Am. J. Hum. Genet. – 1998. – 62. – P.792-799.

И.А. Николаева, М.Н. Коротов, Е.Е. Гуринова, С.К. Степанова,
Н.Р. Максимова, А.Л. Сухомясова, А.Н. Ноговицына

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

УДК 616.8-575.17

По данным Республиканского генетического регистра наследственной и врожденной патологии Республики Саха (Якутия) с 2001 по 2008 г. всего диагностировано 26 форм моногенной наследственной патологии нервной системы, из них 16 – у детского населения. Преобладают аутосомно-доминантные НБНС. Наиболее широкий спектр различных нозологических форм представлен в группе нервно-мышечных заболеваний.

Ключевые слова: наследственные болезни нервной системы, медико-генетическое консультирование, ДНК – диагностика.

According to the Republican genetic register of a hereditary and congenital pathology of Republic Sakha (Yakutia) from 2001 to 2008 26 forms of a monogenic hereditary pathology of nervous system are diagnosed in total, from them 16 - in the children's population. Autosomal dominant HINS prevail. The widest spectrum of various nosological forms is presented in group of nervous-muscular diseases.

Keywords: hereditary illnesses of nervous system, medical-genetic consultation, DNA-diagnostics.

Перечень моногенных наследственных болезней нервной системы (НБНС) включает более 350 форм [2]. Однако большинство из них встречается редко. По результатам генетико-эпидемиологических исследований, наследственная патология в якутской популяции отличается высоким разнообразием и территориальной гетерогенностью в распределении [3,4]. Ведущее место в структуре генетической патологии в Республике Саха (Якутия) занимают наследственные болезни нервной системы [5]. Наиболее распространены из них спинально-бульбарная атрофия I типа (СЦА1), миотоническая дистрофия (МД), окулофарингеальная миодистрофия (ОФМД). Распространенность СЦА1 составляет от 43,8 до 243,2 на 100 тыс. якутского населения, одним из мест накопления больных СЦА1 является центральная (Лено-Алданское междуречье) и северная группа улусов (бассейн реки Индигирки) [7]. Миотоническая дистрофия встречается с частотой 21,3 на 100 тыс. среди якутского населения с преимущественным накоплением в Вилюйской и центральной группе улусов [8]. Высокое накопление

окулофарингеальной миодистрофии наблюдается также в центральных улусах, преимущественно в Усть-Алданском, при этом у всех больных якутов выявляется одинаковое увеличение GCG – повторов (до 10) в гене PAPB2 [6]. Современные молекулярно-генетические технологии в диагностике наследственных заболеваний помогают уточнить генетическую причину большого числа нозологических форм наследственных болезней нервной системы. Определение локализации генов, расшифровка типа мутаций позволяют проводить точную диагностику отдельных генетических вариантов, осуществлять пренатальную диагностику, выявлять гетерозиготное носительство.

Целью данной работы являлось изучение спектра и частоты отдельных форм наследственных болезней нервной системы в Республике Саха (Якутия).

Материал и методы исследования

Материал получен в ходе обследования больных в медико-генетической консультации РБ№1 - НЦМ и экспедиционных выездов отдела молекулярной генетики Якутского научного центра КМП СО РАМН в улусы и города РС(Я) (Вилюйский, Сунтарский, Ленский, Олекминский, Амгинский, Чурапчинский, Усть-Алданский, Горный, Абыйский, Верхнеколымский, г.Мирный, г.Нерюнгри, г.Алдан) в период 2001-2008гг. Диагноз НБНС основывался на анализе родословной, общепринятых клинических критериях (клинико-фенотипических признаках),

а также данных ряда дополнительных исследований, таких как электрокардиография, эхокардиография, электромиография, электроэнцефалография, магнитно-резонансная томография головного и спинного мозга, определение степени увеличения активности некоторых ферментов в сыворотке крови. Молекулярно-генетическая диагностика (СЦА1, МД, ОФМД, невральной амиотрофии Шарко-Мари-Тус 1А типа, спинальной амиотрофии Верднига-Гофмана, спинально-бульбарной амиотрофии Кеннеди, атаксии Фридрейха), биохимическая диагностика (болезни Вильсона-Коновалова) осуществлялись в лаборатории медико-генетической консультации РБ№1-НЦМ, молекулярно-генетическая диагностика хореи Гентингтона и дентаторубро-паллидолюсисовой атрофии проведена в НИИ мозга Университета Ниигаты (Япония).

Результаты исследования и обсуждение

По данным Республиканского генетического регистра наследственной и врожденной патологии Республики Саха (Якутия) с 2001 по 2008 г. проконсультировано 593 больных с НБНС из 349 семей. Всего диагностировано 26 форм моногенной наследственной патологии нервной системы, из них 16 – у детского населения (таблица).

Нервно-мышечные болезни занимают первое место по частоте в Республике Саха (Якутия) среди всех наследственных моногенных неврологических заболеваний, как и во всем мире [1]. Всего на наблюдении в МГК состоят 312 больных с нервно-мышечной патологией из 206 семей. В данную группу

Сотрудники ОМГ ЯНЦ КМП СО РАМН:
НИКОЛАЕВА Ирина Аверьевна – н.с.,
nia0505@rambler.ru, **КОРотов Мефодий Николаевич** – врач невролог высшей квалификации, н.с., **ГУРИНОВА Елизавета Егоровна** – врач-генетик МГК Перинатального центра РБ№1-НЦМ, н.с., **СТЕПАНОВА Светлана Кимовна** – биолог МГК ПЦ РБ№1-НЦМ, н.с., **МАКСИМОВА Надежда Романовна** – к.м.н., гл.н.с., **СУХОМЯСОВА Айталиа Лукична** – к.м.н., зав. МГК, зав. лаб., **НОГОВИЦЫНА Анна Николаевна** – к.м.н., врач-генетик МГК, зав. лаб.

Наследственные заболевания нервной системы по данным Республиканского генетического регистра наследственной и врожденной патологии РС(Я)

№	Нозология	ОМIM	Тип насле- дования	Всего	
				Больных	Семей
Наследственные атаксии					
1	Спиноцеребеллярная атаксия I типа	164400	АД	147	33
2	Атаксия Фридрейха	229300	АР	12	12
3	Денторубро-паллидолюисова атрофия	125370	АД	2	1
	Всего			161	46
Наследственные нервно-мышечные заболевания					
1	Миотоническая дистрофия Россолимо-Куришманна-Штейнерта-Баттена	160900	АД	114	51
2	Окулофарингеальная миодистрофия	164300	АД	50	45
3	Наследственная мотосенсорная невропатия, болезнь Шарко-Мари-Тус	118200	АД	37	22
4	Наследственная мотосенсорная невропатия, болезнь Шарко – Мари-Тус	214400	АР	49	47
5	Мышечная дистрофия, тип Дюшенна/Беккера	310200	ХР	24	18
6	Миотония Томсена	160800	АД	18	7
7	Спинально-бульбарная амиотрофия Кеннеди	313200	ХР	6	4
8	Спинальная амиотрофия Верднига-Гоффмана	253300	АР	2	2
9	Миопатия Эрба	253600	АР	4	2
10	Пароксизмальная миоплегия	170400	АД	2	2
11	Миодистрофия Эмери-Дрейфуса	310300	ХР	2	2
12	Наследственная мотосенсорная нейропатия Руси-Леви	180800	АД	2	2
13	Спинальная амиотрофия Кугельбера-Веландера	253400	АР	1	1
14	Рефсума синдром	266500	АР	1	1
	Всего			312	206
Наследственные параличи					
1	Параплегия спастическая семейная (болезнь Штрюмпелля)	270800	АД, АР	12	8
	Всего			12	8
Наследственные заболевания с преимущественным вовлечением экстрапирамидной системы					
1	Болезнь Вильсона-Коновалова	277900	АР	4	2
2	Хорея Гентингтона	143100	АД	1	1
3	Болезнь Паркинсона	601508	АД	8	8
4	Эссенциальный тремор	190300 602134	АД	3	3
	Всего			16	16
Прочие наследственные моногенные заболевания					
Факоматозы					
1	Нейрофиброматоз	162200	АД	78	59
2	Туберозный склероз	191100	АД	5	5
Лейкодистрофии					
1	Лейкодистрофия	202370 271900	АД, АР	7	7
Митохондриальные энцефалопатии					
1	MELAS синдром	540000	АР	2	2
	Всего			92	73

Примечание. ОМIM - номер менделирующего заболевания по каталогу МакКьюсика; АД – аутосомно-доминантный тип наследования; АР – аутосомно-рецессивный тип наследования; ХР – Х-сцепленный тип наследования.

заболеваний входят 14 форм НБНС. Группа миотоний в Якутии представлена двумя формами. В таблице приведены данные о 114 консультированных в МГК РБ№1-НЦМ больных из 51 семьи с подтвержденным молекулярно-генетическими методами диагнозом, из которых 111 больных – из 49 якутских семей. Распространенность МД среди всего населения составила 10,3 на 100 тыс. населения, среди якутов – 21,3, среди русских – 0,8 на 100 тыс. чел. [8]. Миотония Томсена диагностирована у 18 больных, в том числе у четырех детей.

Следующим по частоте заболеванием является окулофарингеальная миодистрофия (50 больных из 45 семей, из них 48 больных из 43 якутских семей). Распространенность окулофарингеальной миодистрофии в Республике Саха (Якутия) составляет 5,3 на

100 тыс. населения, среди якутов – 11,1 на 100 тыс. якутского населения. Наблюдается накопление заболевания в Центральной Якутии - Усть-Алданском, Намском, Нюрбинском улусах и г. Якутске [6]. В МГК молекулярно-генетическая диагностика ОФМД внедрена с 2007 г.

Из наследственных мото-сенсорных невропатий одной из самых распространенных форм является нервальная амиотрофия Шарко-Мари-Тус, данный диагноз был выставлен 86 больным. В семьях наблюдаются аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный типы наследования, клиническая гетерогенность, вариабельность возраста начала заболевания. Дупликации в 4 и (или) 5 экзонах гена PMP22 при проведении ДНК диагностики обнаружены только у 29 больных, подтверждая 1А тип заболевания. Прогрессирующие

мышечные дистрофии представлены четырьмя формами, большая часть которых приходится на миодистрофию Дюшенна. Нами было клинически диагностировано 24 случая миодистрофии Дюшенна. При ДНК-диагностике наличие делеции в гене дистрофина обнаружено у 4 больных. С диагнозом миодистрофия Беккера наблюдается один ребенок. Миодистрофия Эмери-Дрейфуса диагностирована у двоих больных. Конечностно-поястная форма миопатии Эрба выявлена у 4 больных из двух семей.

Спинально-бульбарная амиотрофия Кеннеди – редкое Х-сцепленное рецессивное наследственное заболевание, проявляющееся у мужчин в позднем возрасте. В республике болезнь Кеннеди встречается только среди якутского населения. Распространенность болезни среди якутов мужчин составила 2,8 на 100 тыс. якутов, что сопоставимо с мировыми данными (2,5 на 100 тыс. нас.). Молекулярно-генетическими методами установлено, что причиной развития спинально-бульбарной амиотрофии Кеннеди у всех больных якутов является увеличение числа CAG - повторов в гене AR.

Спинальная амиотрофия Верднига-Гоффмана была выявлена у 5 детей. Для подтверждения диагноза в лаборатории МГК проводится ДНК-диагностика на выявление частых мутаций в 7 и 8 экзонах гена SMN с 2006 г. В 3 случаях из них заболевание закончилось летальным исходом в раннем периоде жизни.

Один ребенок наблюдается со спинальной амиотрофией Кугельбера-Веландера. Так называемый синдром Руси-Леви диагностирован у двоих пациентов, в том числе у одного ребенка.

Группа наследственных атаксий представлена тремя формами. Наиболее распространена в Якутии спиноцеребеллярная атаксия I типа, в регистре учтено более 210 больных, а в таблице приведены данные о 147 больных из нескольких поколений 33 якутских семей с подтвержденным молекулярно-генетическим диагнозом СЦА1.

В Республиканском генетическом регистре наследственной и врожденной патологии зарегистрировано 12 больных из 11 якутских и 1 русской семьи с атаксией Фридрейха (АФ). Распространенность атаксии Фридрейха в Республике Саха (Якутия) составляет 1,26 на 100 тыс. населения, среди якутов – 2,78 на 100 тыс. якутского населения. Молекулярно-генетической причиной АФ является экспансия GAA-повторов в гене FRDA, диагностика

этого тяжелого заболевания проводится в МГК с 2006 г. Интересным фактом является то, что АФ обнаружена в якутской популяции, которая относится к азиатской расе, среди которой АФ до сих пор не была зарегистрирована.

С денторубро-паллидолюксовой атрофией наблюдаются 2 больных из одной семьи, с подтвержденным молекулярно-генетическим анализом.

Наследственные заболевания с преимущественным поражением экстрапирамидной системы представлены в таблице 4 формами. У троих больных из двух семей диагностирована гепатолентикулярная дегенерация, болезнь Вильсона-Коновалова. С хореей Гентингтона наблюдается один больной. С болезнью Паркинсона проконсультировано 8 больных, эссенциальный тремор выявлен у 4 больных.

Спастическая параплегия Штрюмпеля представлена 12 случаями, из них 2 детей, в семьях наблюдается аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный типы наследования, клиническая гетерогенность.

Среди других моногенных наследственных болезней, сопровождающихся нарушениями нервной системы, следует выделить группу факоматозов. Одним из самых частых заболеваний с аутосомно-доминантным типом наследования является нейрофиброматоз Реклингаузена (78 больных из 59

семей, из них 56 больных из 44 якутских семей). С туберозным склерозом наблюдается 2 больных.

Среди заболеваний с пароксизмальными расстройствами наблюдаются 7 больных с лейкодистрофией и двое с MELAS синдромом.

Таким образом, диагностируется довольно широкий, на наш взгляд, спектр наследственных неврологических синдромов (26 форма у взрослых и 16 форм у детей). Преобладают аутосомно-доминантные НБНС. Все перечисленные формы встречаются преимущественно в якутской популяции, характерен меж- и внутрисемейный клинический, генотипический полиморфизм. Наиболее широкий спектр различных нозологических форм представлен в группе нервно-мышечных заболеваний. Организация адекватной медико-генетической помощи с применением молекулярно-генетических и цитогенетических технологий, позволяющая точно диагностировать у пациентов большую часть наследственных заболеваний, позволит снизить груз наследственных болезней нервной системы среди населения Республики Саха (Якутия).

Литература

1. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. ДНК-диагностика и медико-

генетическое консультирование в неврологии. М.: Медицинское информационное агентство. – 2002. – 591 с.

2. Коротов М.Н., Николаева И.А., Максимова Н.Р., Алексеева С.П., Сухомясова А.Л., Ноговицына А.Н. Наследственно-дегенеративные заболевания нервной системы в Якутии // Якутский медицинский журнал. – 2005 - № 1(9) - С.30-31.

3. Назаренко Л.П., Салюкова О.А., Ноговицына А.Н. Груз наследственной патологии среди коренных популяций сибирского региона // Там же. – С. 34-39

4. Ноговицына А.Н. Отягощенность населения Республики Саха (Якутия) наследственной патологией и анализ работы региональной медико-генетической консультации: Автореф. дис...канд. мед. наук. – Томск, 2001. – 24с.

5. Максимова Н.Р., Сухомясова А.Л., Гуринова Е.Е., Николаева И.А., Коротов М.Н., Павлов Р.Н., Ноговицына А.Н., Пузырев В.П. Генетико-эпидемиологические и социально-экономические аспекты наследственной этноспецифической патологии в Якутии // Медицинская генетика. 2008. №10. С. 35-43.

6. Максимова Н.Р., Николаева И.А., Коротов М.Н., Икеучи Т., Онодера О., Нишизава М., Степанова С.К., Куртанов Х.А., Сухомясова А.Л., Ноговицына А.Н., Гуринова Е.Е., Степанов В.А., Пузырев В.П. Клинико-генеалогическая и молекулярно-генетическая характеристика окулофарингеальной миодистрофии в Республике Саха (Якутия) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2008. - №6. – С.52-60.

7. Платонов Ф.А., Иллариошкин С.Н., Кононова С.К., Гоголев М.П., Иванова-Смоленская И.А. Спинocerebellарная атаксия первого типа в Якутии: распространенность и клинико-генетические сопоставления // Медицинская генетика. – 2004. - №5(Т.3). – С. 242-248.

8. Сухомясова А.Л. Аутосомно-доминантная миотоническая дистрофия в Республике Саха (Якутия): Автореф. дис. канд.мед.наук. Томск, 2005. 22 с.

Х.А. Куртанов, Н.Р. Максимова, А.В. Марусин, В.А. Степанов ПОЛИМОРФИЗМ ЛОКУСА ОФМД В ПОПУЛЯЦИЯХ ЯКУТИИ

УДК 575.22+575.174.5

В статье рассматриваются три однонуклеотидных полиморфных участка (rs2231301, rs1950252, rs2268330) в локусе окулофарингеальной миодистрофии (ОФМД). ОФМД - это миопатия с поздней манифестацией вследствие мутации (экспансии) (GCN)10 повтора до (GCN)12-17 на хромосоме 14q11.2-13 в 1-м экзоне гена PABPN1. Результаты исследования позволили выявить коэффициент генетической дифференциации популяций Якутии в сравнении мировыми данными. Определены частоты гаплотипов, которые показали, что три популяции якутов практически идентичны по гаплотипическому составу и по частотам распространенных гаплотипов. Анализ структуры неравновесия по сцеплению показал высокое сцепление по первой и третьей SNP (rs2231301 и rs2268330). На основании частот гаплотипов локуса ОФМД было смоделировано филогенетическое древо генетических расстояний между шестью изученными популяциями Якутии.

Ключевые слова: окулофарингеальная мышечная дистрофия, PABPN1, однонуклеотидный полиморфизм, гаплотип, популяции человека, неравновесие по сцеплению.

In article three one-nucleotide polymorphic sites (rs2231301, rs1950252, rs2268330) in a locus of oculopharyngeal myodystrophy (OPhMD) are examined. OPhMD is a myopathy with late manifestation due to a mutation (expansion) (GCN) 10 repetitions to (GCN) 12-17 on a chromosome 14q11 in the 1st exon of gene PABPN1. Results of research have allowed revealing factor of genetic differentiation of populations of Yakutia in comparison with world data. Haplotypes frequencies which have shown, that three populations of Yakuts are practically identical on haplotype structure and on frequencies of extended haplotypes. The analysis of unequilibrium structure on coupling has shown high coupling on the first and the third SNP (rs2231301 and rs2268330). On the basis of frequencies of genotypes of OPhMD locus the phylogenetic tree of genetic distances between six studied populations of Yakutia has been simulated.

КУРТАНОВ Харитон Алексеевич – м.н.с. ЯНЦ КМП СО РАМН, e-mail: Hariton_kurtanov@mail.ru; **МАКСИМОВА Надежда Романовна** – к.м.н., гл.н.с. ЯНЦ КМП СО РАМН, e-mail: nogan@yandex.ru; **МАРУСИН Андрей Викторович** – к.б.н., н.с. НИИ медицинской генетики СО РАМН (г. Томск), e-mail: andrey.marusin@medgenetics.ru; **СТЕПАНОВ Вадим Анатольевич** – д.б.н., зам. директора по науке НИИ медицинской генетики СО РАМН, e-mail: vadim.stepanov@medgenetics.ru.

Keywords: oculopharyngeal muscular dystrophy, PABPN1, one-nucleotide polymorphism, haplotype, human populations, unequilibrium on coupling.

Введение

Аутосомно-доминантная окулофарингеальная мышечная дистрофия (ОФМД, MIM 164300) - миопатия

с поздней манифестацией, которая распространена во всем мире. Она обычно начинается в течение пятого или шестого десятилетия жизни с