

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-паллидолюксоватой 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

прогрессирующим птозом, дисфагией и слабостью проксимальных отделов конечностей. В 1998 г. Braise с соавторами изолировали на хромосоме 14q11.2-13 ген поли-(A)-связывающего белка 2 (PAB2, PABPN1) [4]. Мутации аутосомно-доминантного ОФМД были идентифицированы как короткие (GCN)12-17 экспансии в 1-м экзоне гена. (GCN)10 повторы кодируют N-конечный полиаланиновый домен поли-(A)-связывающего ядерного белка (PABPN1), служащего фактором полиаденилирования мРНК. Уникальные ядерные филаментозные включения в фибриллах скелетной мускулатуры являются патологическим признаком ОФМД. Мутантный PABPN1 протеин является составной частью ядерных филаментозных включений [6].

Частота ОФМД в якутской популяции составляет 1:11680 [3], что в 10-20 раз выше частоты, регистрируемой во Франции и Европе [4]. В Якутии заболевание впервые было зарегистрировано в 1932 г. под названием «бетюген» - своеобразная наследственная форма бульбарного паралича среди якутов», описана клиника болезни в виде опущения верхних век, затруднения прохождения твердой пищи по пищеводу [2]. Последующие исследования выявили высокое накопление ОФМД у якутов. Молекулярно-генетический анализ по определению длин аллелей и прямому секвенированию гена PABPN1, проведенный в период с 2005 по 2006 г. совместно с японскими коллегами в НИИ мозга Университета г. Ниигата (Япония) выявил, что причиной развития окулофарингеальной миодистрофии у больных якутов является увеличение (GCN) повторов до 14 копий в гене PABPN1 [3].

Для непрямой молекулярно-генетической диагностики ОФМД необходимо изучить структуру неравновесия по сцеплению (LD) полиморфизмов, расположенных в близлежащих с мутацией локусах.

Цель нашей работы – определить частоты генотипов и гаплотипов трех SNP в локусе ОФМД, описать структуру неравновесия по сцеплению у представителей различных этнических групп Якутии (якуты (вилюйские, центральные и северные улусы), эвены, эвенки, юкагиры) в сравнении с мировыми данными по популяциям Азии, Европы и Африки.

Материалы и методы

Характеристика исследованных популяций. Материал исследования составили три популяционные выбор-

ки якутов: центральная группа улусов (N = 96), вилюйская группа (N = 93), северная группа улусов (N = 88); популяционные выборки эвенов (N = 50), эвенков (N = 39) и юкагиров (N = 21). Территории центральной группы улусов, куда входят Хангаласский, Мегинно-Кангаласский, Горный, Намский, Таттинский, Чурапчинский, Усть – Алданский, Амгинский улусы, расположены в экономически более развитой центральной части Якутии. Вилюйская группа улусов (Вилюйский, Верхневилуйский, Нюрбинский, Сунтарский) расположена по устью реки Вилюй на западе Якутии. Северная группа улусов расположена на севере Якутии, занимает обширную территорию, в основном за полярным кругом. В этих улусах – места компактного проживания малочисленных народов Севера. Из-за неразвитой транспортной системы и больших расстояний они характеризуются географической изолированностью. Материал был собран в ходе совместных экспедиций сотрудников отдела молекулярной генетики ЯНЦ КМП СО РАМН и Медико-генетической консультации РБ №1-Национального центра медицины за весь период работы. В исследование включались якуты, эвены, эвенки и юкагиры, не связанные родственными отношениями. Для сравнения с мировыми данными были взяты данные по четырем популяциям из ресурса HarMap (азиаты (Китай) N=40, азиаты (Япония) N=38, европейцы N=77, африканцы N=77) [5].

Экспериментальная часть. В качестве маркеров были выбраны три однонуклеотидных полиморфизма (SNP): rs2231301, rs1950252, rs2268330, находящихся в локусе ОФМД. Первый и второй SNP расположены в гене BCL2L2, а третий в межгенном некодирующем участке между геном BCL2L2 и PABPN1.

ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови стандартными методами

[1]. Ампли-

фикацию участков ДНК, содержащих полиморфный сайт рестрикции, проводили методом полимеразной цепной реакции на программном

термоциклере BIORAD MJ Mini PTC-100. Анализ продуктов амплификации проводили методом рестрикции ферментами Asu HP I (rs1950252), Bst4 CI (rs2231301), Rsa I (rs2268330). В локусе rs1950252 идентифицировали два аллеля: A (44 и 195 п.н.) и G (239 п.н.), во втором локусе rs2231301 также два аллеля: A (165 и 33 п.н.) и G (198 п.н.) и в третьем локусе rs2268330 два аллеля: аллель G (204 п.н.) и аллель C (34 и 170 п.н.).

Описание условий ПЦР и рестрикции. Амплификацию проводили в 15 мкл объема реакционной смеси следующего состава: 100 нг геномной ДНК; по 0,3 мкл оригинальных олигопраймеров (табл. 1) по 200 мкМ каждого нуклеозидтрифосфата; 0,5 единиц активности ДНК-полимеразы (Applied Biosystems), Mg²⁺ 40мМ, буфер SA (160 мМ (NH₄)₂SO₄, 650мМ Tris-HCl, pH 8,8; 0,1 % TWIN 20, H₂O), DMSO 10 %. Были использованы следующие эндонуклеазы рестрикции для rs1950252 2 единицы активности (ед.акт.) фермента Asu HP I, для rs2231301 2 ед. акт. Bst4 CI, для rs2268330 2 ед. акт. Rsa I, все ферменты производства фирмы: ООО «СибЭнзим» (г. Новосибирск). Так как для локусов rs2268330 и rs2231301 нет естественных сайтов рестрикции, в праймерах были созданы искусственные сайты рестрикции (мисматчи) путем замены одного нуклеотида (табл. 1).

Продукты амплификации и рестрикции анализировали с помощью электрофореза в 3 % агарозном геле в течение 30 мин при 120 Вт или 8%-ном полиакриламидном геле в течение 1 ч 30 мин при 300 Вт и последующего окрашивания бромистым этидием.

Статистические методы. Уровень генетического разнообразия и межпопуляционной дифференциации на уровне генотипов определяли в пакете программ ARLEQUIN. Для анализа сцепления и блочной структуры

Таблица 1

Последовательность праймеров и температура отжига изученных SNP в локусе гена окулофарингеальной мышечной дистрофии

Номенклатура SNP/Последовательность праймеров	T _m
rs2231301 F: 5'- TCATGCCAGTCTTTCATCCTT-3' R: 5'- AACTCATCTCCAGCTGCCCGCATGGCTTGGTACAG-3'	61°C
rs1950252 F: 5'- TGTGCATGCTGGGCTGCCTGGCAAATCTGGTGGTG-3' R: 5'- CAGAACTGCTCTTCTCTCCAAAG-3'	60°C
rs2268330 F: 5'- GAAAAGGTAGCTGGGTGCAG-3' R: 5'- TACTGACCTAATGGCGCTTTTGTGTGCTCCTGGTA-3'	60°C

Примечание. Жирным шрифтом и курсивом с подчеркиванием обозначены мисматчи (специально заменённые нуклеотиды, для создания сайтов рестрикции).

гаплотипов использовали программу Haploview 3.2. Дендограмму генетических взаимоотношений между популяциями строили при помощи программы PHYLIP.

Результаты и обсуждение

Проанализированы три SNP маркера в локусе ОФМД, расположенные в участке размером около 19 т.п.н. Частоты аллелей, гетерозиготность и уровень статистической значимости соответствия распределения генотипов равновесию Харди-Вайнберга изученных маркеров представлены в табл.2. Распределение частот аллелей всех локусов и во всех изученных популяциях, а также в 4 популяциях из проекта HarMap соответствует равновесию Харди-Вайнберга, за исключением популяции эвенков для rs2231301. Это несоответствие равновесию Харди-Вайнберга является следствием увеличения наблюдаемой гетерозиготности на 19,4 % по сравнению с ожидаемой. Частота аллеля «А» rs2231301 меняется от 2,6 % у африканцев, достигая максимального значения у китайцев – 56,2 %. В трех популяциях якутов значение частоты этого аллеля 35-37 %. Генетическая изменчивость локуса rs1950252 не высока, ожидаемая гетерозиготность 10-15 % для популяций из проекта HarMap и 2-3 % для популяций из Якутии. При этом популяции якутов из центральных улусов, эвенков и юкагиров мономорфны. Генетическая изменчивость локуса rs2268330 высока, ожидаемая гетерозиготность почти по всем популяциям равна 38-49 %. Однако популяция народности йоруба мономорфна по этому локусу, а ожидаемая гетерозиготность в популяциях якутов из центральной и виллюйской групп улусов понижена – 32,3 и 20,2 % соответственно.

Уровень генетической дифференциации трех популяций якутов в среднем по частотам аллелей трех SNP локуса ОФМД, оцененный с помощью коэффициента F_{st} , составил -0,00166. Анализ межпопуляционной дифференциации по частотам аллелей локуса ОФМД выявил, что 3 популяции якутов практически не различаются между собой. Среднее значение коэффициента генетической дифференциации имеет отрицательное значение, свидетельствующее о том, что внутривидовая вариация по изученным локусам выше межпопуляционной вариации. При анализе 6 популяций (к 3 популяциям якутов добавлены три попу-

Частоты аллелей, гетерозиготность и уровень значимости по трем SNP-маркерам в локусе ОФМД

Локус/Популяция	Генотипы			MAF	P	Hobs	Hexp
1	2	3	4	5	6	7	8
rs2231301	GG	GA	AA	A			
Якуты (Виллюйские улусы)	39	38	16	0,376	0,2785	0,409	0,469
Якуты (Центральные улусы)	37	51	8	0,349	0,1628	0,531	0,454
Якуты (Северные улусы)	36	43	9	0,347	0,656	0,489	0,453
Эвены (Якутия)	15	31	4	0,390	0,0709	0,62	0,476
Эвенки (Якутия)	11	26	2	0,385	0,0277	0,667	0,473
Юкагиры (Якутия)	10	11	-	0,262	0,3375	0,524	0,387
Азиаты (Китай) (HarMap)	6	23	11	0,438	0,5059	0,575	0,492
Азиаты (Япония) (HarMap)	14	18	6	0,395	1	0,474	0,478
Европейцы (HarMap)	41	34	2	0,247	0,1871	0,442	0,372
Африканцы (HarMap)	68	9	-	0,013	1	0,026	0,026
rs1950252	GG	GA	AA	A			
Якуты (Виллюйские улусы)	90	3	-	0,016	1	0,032	0,032
Якуты (Центральные улусы)	96	-	-	0	1	0	0
Якуты (Северные улусы)	86	2	-	0,011	1	0,023	0,022
Эвены (Якутия)	48	2	-	0,020	1	0,04	0,039
Эвенки (Якутия)	39	-	-	0	1	0	0
Юкагиры (Якутия)	21	-	-	0	1	0	0
Азиаты (Китай) (HarMap)	35	5	-	0,062	1	0,125	0,117
Азиаты (Япония) (HarMap)	34	4	-	0,053	1	0,105	0,1
Европейцы (HarMap)	66	11	-	0,071	0,143	0,143	0,133
Африканцы (HarMap)	75	2	-	0,058	1	0,117	0,11
rs2268330	GG	GC	CC	G			
Якуты (Виллюйские улусы)	26	41	26	0,5	0,3232	0,5	0,3232
Якуты (Центральные улусы)	25	55	16	0,453	0,2021	0,496	0,2021
Якуты (Северные улусы)	23	46	19	0,477	0,8574	0,523	0,499
Эвены (Якутия)	8	28	14	0,440	0,5437	0,56	0,493
Эвенки (Якутия)	14	19	6	0,397	1	0,487	0,479
Юкагиры (Якутия)	10	10	1	0,286	0,9363	0,476	0,408
Азиаты (Китай) (HarMap)	12	22	6	0,425	0,6976	0,55	0,489
Азиаты (Япония) (HarMap)	7	17	14	0,408	0,8365	0,447	0,483
Европейцы (HarMap)	3	34	40	0,26	0,4420	0,442	0,385
Африканцы (HarMap)	-	-	77	0	1	0	0

Примечание. P – уровень значимости соответствия равновесию Харди-Вайнберга; MAF – частота минорного аллеля; Hobs – наблюдаемая, Hexp – ожидаемая гетерозиготности.

ляции - эвенков, эвенков, юкагиров) F_{st} составил 0,00252, а при добавлении к ним четырех популяций из HarMap средний F_{st} достигает 0,08877.

Сочетание трех диаллельных локусов теоретически дает 8 гаплотипов. В изученных популяциях обнаружено 6 из них (табл. 3). В популяции центральных якутов выявлены 4 гаплотипа, у виллюйских якутов 5, у северных якутов 5, у эвенков 4, у эвенков 4 и у юкагиров 3. Три популяции якутов практически идентичны по гаплотипическому составу и по частотам распространенных гаплотипов. В трех якутских популяциях гаплотипы «GGG» и «AGC» встречаются с суммарной частотой 77-86 %. У центральных якутов не обнаружен гаплотип «GAG». У эвенков, эвенков и юкагиров представлены гаплотипы, которые были и у якутов, но отсутствует гаплотип «GAG», появляется гаплотип «AAC» у эвенков (2 %), присутствующий только у японцев (1,3 %). Гаплотип «GAC» представлен у китайцев, японцев, европейцев и африканцев, а в популяциях Якутии отсутствует. Гаплотип «GGG», самый распространенный среди популяций Якутии (наибольшая частота у цент-

ральных якутов – 52,9%), у китайцев, японцев, европейцев представлен с очень низкой частотой (в среднем 3%) и у африканцев йоруба он полностью отсутствует. В свою очередь, гаплотип «GGC», представленный во всех популяциях, с наибольшей частотой встречается у йоруба (92,9%), а наименьшую частоту имеет у центральных якутов (12,2%).

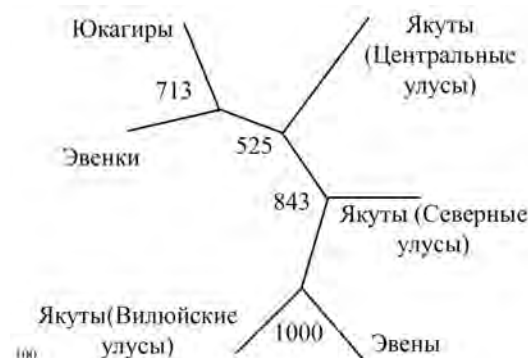
Структура неравновесия по сцеплению между изученными локусами показана в таб.3 в последнем столбце. Выявлены отдельные блоки из двух SNP, характеризующиеся высоким уровнем сцепления ($D' > 0,85$). В большинстве популяций сильно сцеплены первый и третий SNP (rs2231301 и rs2268330), которые расположены на расстоянии друг от друга в 18 т.п.н. и образуют блок LD. Слабое сцепление этих SNP наблюдалось у эвенков, юкагиров и африканцев. Между первым и вторым SNP сцепления не наблюдается несмотря, что они очень близко расположены (примерное расстояние 1 т.п.н.), вероятно, из-за низкой гетерозиготности второго маркера (rs1950252). Гаплотипы, встречающиеся с частотой более 4 % в любой из групп, названы

Таблица 3

Структура неравновесия по сцеплению и частоты гаплотипов локуса ОФМД в популяциях Якутии (виллюйские, центральные, северные якуты; эвены; эвенки и юкагиры), азиатов (Китай, Япония), европейцев и африканцев

ПОПУ- ЛЯЦИИ	ГАПЛОТИПЫ							Блоки LD
	GGG	AGC	GGC	GAG	AGG	AAC	GAC	
Якуты (Виллюйские улусы)	0,440	0,333	0,167	0,043	0,016	-	-	
Якуты (Центральные улусы)	0,529	0,331	0,122	-	0,018	-	-	
Якуты (Северные улусы)	0,498	0,333	0,144	0,011	0,013	-	-	
Эвены (Якутия)	0,440	0,370	0,170	-	-	0,020	-	
Эвенки (Якутия)	0,309	0,091	0,307	-	0,294	-	-	
Юкагиры (Якутия)	0,452	-	0,286	-	0,262	-	-	
Азиаты (Китай) (НарМар)	0,025	0,013	0,350	-	0,550	-	0,062	
Азиаты (Япония) (НарМар)	0,040	0,015	0,525	-	0,367	0,013	0,040	
Европейцы (НарМар)	0,020	-	0,665	-	0,238	-	0,069	
Африканцы (НарМар)	-	0,013	0,929	-	-	-	0,058	

Примечание. В последней колонке, в ячейках указано значение коэффициента сцепления (D'). Оттенки серого указывают на силу сцепления: темно серый – сильное сцепление, серый – значительное сцепление, белый – слабое сцепление. Черные рамки – разделение на блоки методом «Solid Spine», который показывает на сильное неравновесие по сцеплению. Отсутствие значения D' в ячейке означает невозможность расчета неравновесия по сцеплению из-за низкой частоты аллеля.



Древо генетических расстояний между популяциями Якутии, построенное по частотам генотипов трёх SNP локуса ОФМД

нами основными гаплотипами (ОГ). Порог частоты, равный 4 %, выбран в соответствии с применяемым подходом [5]. Всего у якутов обнаружено 5 гаплотипов. Из них 4 у виллюйских якутов и по 3 у центральных и северных якутов встречаются с частотой более 4 %, а 3 из них являются общими для трёх популяций якутов. Наибольшими частотами характеризуются гаплотипы «GGC» (африканцы) и «GGG» (центральные якуты). Более низкое гаплотипическое разнообразие в популяции африканцев связано с высокой частотой гаплотипа GGC = 92,9 % (табл.3).

На рисунке представлено построенное на основании частот гено-

пов локуса ОФМД древо генетических расстояний между шестью изученными популяциями. На древе виллюйские якуты и эвены образуют отдельный кластер, что вполне соответствует этнической истории и географии расселения эвенов и якутов. Вследствие проживания на одной территории, возможно, произошла метисация эвенов и якутов в Виллюйском регионе. Популяции эвенков и юкагир образуют другой отдельный кластер, а популяции якутов из центральных и северных улусов занимают промежуточное положение. Топология древа, вероятно, отражает территориальное проживание этих групп, а не структуру эволюционно-генетических взаимоотношений.

Заключение

В работе были изучены частоты аллелей и гетерозиготность по трем SNP (rs2231301, rs1950252, rs2268330) в трёх популяциях якутов, а также в популяциях эвенов, эвенков и юкагир, оценено соответствие равновесию Харди-Вайнберга. Определён уровень генетической дифференциации популяций с помощью коэффициента F_{st} в среднем по частотам аллелей трех SNP локуса ОФМД. Полученные данные говорят о том, что у якутов внутрипопуляционная межиндивидуальная вариабельность по изученным локусам выше межпопуляционной вариабельности. При сравнении якутских популяций с другими мировыми популяциями (европейцы, азиаты, африканцы) коэффициент F_{st} возрастает в 35 раз и составляет 8,9 %, что говорит о высокой дифференциации мировых популяций по изученным локусам. Определены частоты гаплотипов, которые показали, что три популяции якутов практически идентичны по гаплотипическому составу и по частотам распространённых гаплотипов. Структура неравновесия по сцеплению между

изученными локусами обнаруживает высокое сцепление по первой и третьей SNP (rs2231301 и rs2268330) практически во всех изученных популяциях Якутии и мира, за исключением эвенов, якутов из вилуйских улусов и африканцев. При этом у йоруба сцеплены rs2231301 и rs1950252. На основании частот генотипов локуса ОФМД было смоделировано филогенетическое древо генетических расстояний между шестью изученными популяциями Якутии (3 якутских популяции и эвенов, эвенков и юкагиров). Топология древа, вероятно, отражает территориальное

проживание этих групп, а не структуру эволюционно-генетических взаимоотношений.

Работа поддержана Российским фондом фундаментальных исследований (07-04-01629-а и 09-04-90744-моб_ст).

Литература

1. Карпищенко А.И. Медицинские лабораторные технологии / А.И. Карпищенко // СПб.: Интермедика. 1999. – С.604.
2. Зак М. «Бетюген» – своеобразная наследственная форма бульбарного паралича среди якутов / М. Зак // Советская невропатология и психиатрия. – 1932. – Т.1, №12. – С.814-817.

3. Максимова Н.Р. Клинико-генеалогическая и молекулярно-генетическая характеристика окулофарингеальной миодистрофии в Республике Саха (Якутия) / Н.Р. Максимова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008. – №6. – С.32-35

4. Braise B. Short GCG expansions in the PABP2 gene cause oculopharyngeal muscular dystrophy / B. Braise [et al.] // Nat Gen. – 1998. – 18. – С.164-167.

5. Tang K. Genomic evidence for recent positive selection at the human MDR1 gene locus / K. Tang [et al.] // Hum. Molec. Genet. – 2004. – 13. – С.783-797.

6. Tome F.M. Morphological changes in muscle fibers in oculopharyngeal muscular dystrophy / D. Chatheu, A. Helbling-Leclerc, M. Fardeau // Neuromuscular Disord. – 1997. – 7. – С.63-9

7. URL = www.hapmap.org

МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ, ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

А.Л. Сухомясова, А.Н. Ноговицына, Н.Р. Максимова

МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ НАСЕЛЕНИЮ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ)

УДК 61:575

В статье отражены состояние и перспективы развития медико-генетической помощи населению Республики Саха (Якутия). Показана эффективность тесного сотрудничества практического и научного звена медико-генетической службы в регионе.

Ключевые слова: медико-генетическое консультирование, наследственные болезни.

In the article condition and prospects of medical-genetic assistance to population of Republic Sakha (Yakutia) are illustrated. The efficiency of close cooperation of practical and scientific sections of medical-genetic service in the region is shown.

Keywords: medical-genetic counseling, hereditary diseases.

Введение

Медико-генетическое консультирование представляет собой один из видов специализированной помощи населению. Основной задачей медико-генетической службы является профилактика врожденной и наследственной патологии путем организации и проведения ретро- и проспективного консультирования, пренатальной диагностики, преемственной диагностики наследственных болезней, направления на лечение и диспансерное наблюдение семей с наследственной патологией [7]. Актуальность данной задачи обусловлена существенным вкладом наследственной и врожденной патологии в структуру перинатальной, младенческой и детской смертности и инвалидности. С генетическими факторами связаны 20-30% детской смертности, 50% врожденной глухоты, 70% слепоты, 80% умственной отсталости, 40-50% спонтанных аборт и выкидышей. Уровень и качество медико-генетической помощи приобретают все большее значение в общей системе медико-социальных мероприятий [7].

В Республике Саха (Якутия) численность населения составляет по данным переписи 2002 г. 949280 чел., оно представлено более 120 национальностями. Особенности региона являются: огромная территория, низкая плотность расселения, относительная изоляция, подразделенность популяций, рост численности за счет высокой рождаемости, а также чрезвычайно высокая распространенность некоторых наследственных болезней, в особенности - спиноцеребеллярной аттазии I типа, миотонической дистрофии, наследственной энзимопенической метгемоглобинемии, окулофарингеальной миодистрофии, 3-М синдрома [3-6].

Становление медико-генетической службы в РС(Я) берет свое начало от медико-генетического кабинета (1989 г.) до медико-генетической консультации (МГК). Оказание медико-генетической помощи на территории республики, как и в других регионах России, носит многоуровневый характер [1,2]. Врачами общей лечебной сети, узкими специалистами выявляются больные с клиническими проявлениями и группа с высоким риском по наследственной патологии. В медико-генетических кабинетах двух улусов (г.Нерюнгри и г.Вилуйск) с 2004 г. ведется консультирование с отбором пациентов для специальных исследований.

Специализированная помощь населению РС (Я) оказывается в ре-

гиональной медико-генетической консультации, входящей в состав Перинатального центра РБ №1 – Национального центра медицины – ведущего медицинского учреждения республики. Структура, функции и задачи МГК регламентируются нормативными документами Министерства здравоохранения РФ и Министерства здравоохранения РС (Я).

МГК укомплектована квалифицированными кадрами клинических генетиков и специалистов по лабораторной генетике, оснащена современным диагностическим оборудованием. В своем составе МГК Перинатального центра РБ№1-НЦМ имеет консультативное отделение, кабинет пренатальной диагностики, специализированную лабораторию с биохимическим, цитогенетическим, молекулярно-генетическим отделами, лабораторию пренатальной диагностики. Лабораторная диагностика в МГК включает цитогенетические, биохимические, молекулярно-генетические методы диагностики наследственных болезней. Постоянно совершенствуются и внедряются новые методы диагностики.

Основные направления деятельности МГК

Медико-генетическое консультирование

В МГК ежегодно получают консультацию в среднем 2500 семей, регистрируется более 7 тыс. посещений, из

СУХОМЯСОВА Айтилина Лукична – к.м.н., зав. МГК РБ №1 – НЦМ, гл. внештатный генетик МЗ РС (Я), e-mail: AitalinaS@yandex.ru; **НОГОВИЦЫНА Анна Николаевна** – к.м.н. врач-генетик МГК Перинатального центра, зав. лаб. ЯНЦ КМП СО РАМН; **МАКСИМОВА Надежда Романовна** – к.м.н., гл.н.с. ЯНЦ КМП СО РАМН.