

# КАЗАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

ИЮЛЬ  
АВГУСТ  
1996

4

ТОМ  
LXXVII

ИЗДАНИЕ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ТАТАРСТАНА,  
СОВЕТА НАУЧНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ОБЩЕСТВ ТАТАРСТАНА И  
КАЗАНСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

## ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616—056.7 (470.343)

### НАСЛЕДСТВЕННАЯ АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНАЯ ПАТОЛОГИЯ И ЕЕ СВЯЗЬ С ИНБРИДИНГОМ В РЕСПУБЛИКЕ МАРИЙ ЭЛ

*Р.А. Мамедова, Е.К. Гинтер, И.С. Мошкина, В.А. Галкина, Г.И. Ельчинова*

*Лаборатория популяционной генетики (зав.— чл.-корр. РАМН, проф. Е.К. Гинтер)  
Института клинической генетики Медико-генетического научного центра РАМН,  
г. Москва, Йошкар-Олинский филиал (директор — доц. В.П. Рассанов)  
Казанского государственного медицинского университета, г. Йошкар-Ола*

Наследственные болезни встречаются в практической деятельности врача любой специальности. Более чем третью часть детских больниц в странах с развитым здравоохранением заняты больными с наследственной патологией. В большинстве случаев аутосомно-рецессивная патология представляет собой тяжелое хроническое заболевание, хотя существуют и достаточно компенсированные формы. Поэтому наследственные синдромы должны знать врачи всех специальностей: от правильно поставленного диагноза зависят тактика клинического ведения и прогноз жизни больного. Так, не следует оперировать врожденную катаракту у больных с синдромом Халлерманна—Латрайфа или Конради—Хюнерманна, так как в большинстве случаев происходит спонтанная резорбция [3].

В общем виде наследственные болезни в пересчете на 1000 новорожденных определяются у 2,5—15 больных. Неравномерно и распределение наследственных болезней (НБ). Это касается, в частности, проблемы сходства и различия в спектре и разнообразии НБ в достаточно отдаленных и изолирован-

ных друг от друга популяциях большой численности. В этом аспекте интересно сравнение результатов обследования марийцев как потомков угро-финских народов и исследований, проведенных в Финляндии.

В результате систематического изучения редких наследственных болезней в Финляндии, начатого очень давно и продолжающегося до настоящего времени, выявлено более 20 форм уникальной рецессивной патологии, явившейся следствием эффективного дрейфа за счет длительной изоляции субпопуляций [10]. Кроме того, в популяции финнов очень низка частота распространения фенилкетонурии (ФКУ) и муковисцидоза.

В наших более чем 20-летних исследованиях соблюдается метод единообразия принципов сбора и обработки материалов, что позволяет проводить адекватное сравнение изученных нами популяций. Этот метод разработан в лаборатории генетической эпидемиологии МГНЦ РАМН и включает в себя изучение медико-генетических характеристик, предусматривающих выявление достаточно широкого круга моно-

генной наследственной патологии (более 500 форм), и факторов популяционной динамики, влияющих на эти характеристики [1].

Нами изучены аутосомно-рецессивная (АР) патология в 5 популяциях республики и связь полученных медико-генетических характеристик с факторами популяционной динамики, а также сопоставлен спектр АР патологии с результатами исследований, проведенных в популяции Финляндии. Материалом послужили данные медико-генетических экспедиционных исследований населения 5 районов Республики Марий Эл (Горномарийского, Оршанского, Моркинского, Советского и Сернурского) общей численностью 173.310 человек (в городах — 63.602, в селах — 109.708). Этнически население обследованных районов неоднородно. В основном районы заселены марийцами и русскими от 55,9% в Оршанском районе до 86,8% в Горномарийском [4].

Сведения о больных с предположительно наследственной патологией, представленные медицинским персоналом, а также материалы ВТЭК и СОБЕС верифицированы врачами-клиницистами ведущих учреждений г. Москвы (НИИ неврологии, Института глазных болезней им. Гельмгольца, Центрального кожно-венерологического института, Центрального института травматологии и ортопедии) и с помощью различных параклинических и лабораторных методов исследования. Собранный материал подвергался сегрегационному анализу, алгоритм которого разработан Муртоном [8], для проверки соответствия распределения больных и здоровых в выявленных семьях согласно определенному типу наследования и получения максимально правдоподобной оценки сегрегационной частоты и доли спорадических случаев с учетом вероятности регистрации. Затем из списка семей с предположительно рецессивными заболеваниями отбирались те семьи, где можно было предположить фенкопирование, и семьи, в которых доминантные заболевания были представлены новыми мутациями, отнесенными соответственно к спорадическим случаям и к аутосомно-доминантным заболеваниям [9].

Отягощенность ( $f$ ) рассчитывали после предварительного определения числа больных в популяции:  $n=A/P$ , где  $A$  — число пробандов,  $P$  — веро-

ятность регистрации [7]. Для подсчета отягощенности из численности обследованного населения вычитали долю лиц, не имеющих детей (10,6%) [6].

В результате медико-генетического обследования в 115 семьях были выявлены 137 больных с аутосомно-рецессивной патологией. Сегрегационная частота, составившая 0,19, соответствует ожидаемой (0,25) при аутосомно-рецессивном типе наследования. Вероятность регистрации составляет 0,83, что свидетельствует о её множественном характере и возможности использования этой величины для последующих расчетов.

В таблице представлена отягощенность населения аутосомно-рецессивной патологией. Анализируя причины существенного различия в такой отягощенности городского и сельского населения, мы попытались выявить факторы популяционной динамики, повлиявшие на генетическую структуру этих популяций. Общеизвестно, что различная степень подразделенности исследуемых популяций, определяемая случайной составляющей инбридинга ( $F_{St}$ ), приводит к варьированию отяго-

**Отягощенность населения 5 районов Республики Марий Эл аутосомно-рецессивной патологией**

Районы	Численность населения город/село, тыс. чел.	Отягощенность населения	
		городского	сельского
Горномарийский	24,40/33,14	0,57	0,90
Оршанский	6,89/9,39	0,98	2,15
Моркинский	10,70/25,3	0,63	1,04
Советский	11,37/19,34	0,71	1,56
Сернурский	10,18/17,28	0,79	1,64

щенности аутосомно-рецессивной патологией [5]. Для изучения этого влияния был проведен корреляционный анализ значений отягощенности и значения локального инбридинга Малекко ( $a$ ). Коэффициент корреляции между отягощенностью аутосомно-рецессивной патологией и  $F_{St}$  составил 0,75, а с локальным инбридингом  $a$  — 0,88. Полученные результаты подтверждают существенное влияние инбридинга в формировании аутосомно-рецессивной патологии (в Кировской области — 0,99, в Костромской — 0,99 [2, 5]).

Спектр аутосомно-рецессивной патологии в 5 популяциях насчитывает 55 нозологических форм. Среди неврологической патологии чаще встречались спинальная мышечная атрофия, т. 11, микроцефалия с олигофренией и оли-

гофрения. Необычным для нас оказалось накопление наследственной дистрофии волос (у 5 больных из 4 семей), не встретившееся нам ни разу в ранее обследованных популяциях России. Этот факт заслуживает отдельного обсуждения после завершения медико-генетического исследования в республике.

При сравнении спектра аутосомно-рецессивной патологии с исследованиями, проведенными в Финляндии, нами не обнаружено ни одной наследственной так называемой финской болезни. Единственным исключением, возможно, является синдром Ушера, встретившийся в Горномарийском и Советском районах. Однако утверждать монофилетичность данного заболевания пока нет оснований. Необходимо также отметить отсутствие фенилкетонурии среди марийского населения, несмотря на то что было проведено тотальное обследование населения с привлечением школ-интернатов для детей с отставанием психического развития (выявленные нами 2 семьи с ФКУ — русские). В этом отношении существует определенное сходство между финским и марийским народами.

Таким образом, выявлено некоторое накопление аутосомно-рецессивной патологии в районах республики с повышенным значением инбридинга. Вопрос сходства и различия в частотах и спектре аутосомно-рецессивной патологии угро-финских народов (марийцев и финнов) на данном этапе остается открытым, и он может быть решен лишь после полного завершения

научно-исследовательских работ в данном регионе.

Работа выполнена при частичном финансировании РФФИ, ГНТП "Приоритетные направления генетики" и МЗ Республики Марий Эл.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гинтер Е.К., Гарькавецова Р.Ф., Патютко Р.С. и др. // Генетика. — 1977. — № 9. — С. 1637—1647.
2. Гинтер Е.К., Мамедова Р.А., Ельчинова Г.И. и др. // Генетика. — 1993. — № 6. — С. 1042—1046.
3. Козлова С.И., Семанова Е., Демикова Н.С., Блинникова О.Е. Наследственные болезни и медико-генетическое консультирование. — М., 1987.
4. Марийцы (статистический сборник). — Йошкар-Ола, 1994.
5. Петрин А.Н., Голубцов В.И. и др. // Генетика. — 1987. — № 7. — С. 1319—1327.
6. Петрин А.Н., Голубцов В.И. и др. // Генетика. — 1991. — № 2. — С. 351—352.
7. Barrai I., Morton N.E., Yasuda M. // Amer. J. Human. Genet., 1965. — Vol. 16. — P. 221.
8. Morton N.E. // Amer. J. Human. Genet., 1959. — Vol. 11. — P. 1—16.
9. Morton N.E., Rao D.C. Methods in Genetic Epidemiology. Karger. — 1983. — P. 69—88.
10. Nevanlinna H.R. Population Structure and Genetic Disorders. — Asad. Press, 1980. — P. 569—576.

Поступила 01.04.96.

#### HEREDITARY AUTOSOMAL RECESSIVE PATHOLOGY AND ITS CONNECTION WITH INBREEDING IN MARI EL REPUBLIC

R.A. Mamedova, E.K. Ginter, I.S. Moshkina,  
V.A. Galkina, G.I. Elchinova

#### S u m m a r y

The complex medical and population genetic study is performed in 5 districts of Mari El Republic (Gornomarisky, Orshansky, Morkinsky, Sovetsky). The units of autosomal recessive pathology are found in 115 families with 137 patients. The high level of dependence of the load of autosomal recessive pathology on inbreeding is shown.

УДК 616—056.7(470.343)

## ИНБРИДИНГ В РЕСПУБЛИКЕ МАРИЙ ЭЛ

Г.И. Ельчинова, Е.А. Старцева, И.С. Мошкина

Лаборатория популяционной генетики (зав. — чл.-корр. РАМН, проф Е.К. Гинтер)  
Института клинической генетики Медико-генетического научного центра РАМН,  
г. Москва, Йошкар-Олинский филиал (директор — доц. В.П. Рассанов)  
Казанского государственного медицинского университета

Инбридинг, наряду с другими генетико-демографическими характеристиками популяции, является важнейшим параметром, необходимым для составления популяционно-генетического портрета любого региона, поскольку оказывает существенное влияние на отягощенность наследственной патоло-

гией. Общеизвестен факт, что корреляция инбридинга и отягощенности аутосомно-рецессивной наследственной патологией близка к единице и соответственно вызывает высокую младенческую смертность [4]. Следовательно, изучение и подсчет инбридинга в популяции приобретают особую значи-