

*На правах рукописи*

**АМЕЛИНА СВЕТЛАНА СЕРГЕЕВНА**

**ЭПИДЕМИОЛОГИЯ  
МОНОГЕННОЙ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ И  
ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ У НАСЕЛЕНИЯ  
РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ**

**03.00.15. – генетика**

**Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук**

**Москва – 2006**

Работа выполнена в Федеральном Государственном учреждении «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» и Государственном учреждении Медико-генетический научный центр Российской Академии медицинских наук

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук  
Зинченко Рена Абульфазовна

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор  
Чеботарев Александр Николаевич

доктор медицинских наук, профессор  
Бахарев Владимир Анатольевич

доктор биологических наук, профессор  
Шкурат Татьяна Павловна

**Ведущая организация:**

Государственное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования Рос-  
сийский Государственный медицинский уни-  
верситет Росздрава

Защита состоится " \_\_\_\_ " \_\_\_\_\_ 2006 г. в \_\_\_\_ часов

на заседании Диссертационного совета Д 001.016.01 при ГУ МГНЦ РАМН  
по адресу: 115478, Москва, ул. Москворечье, д.1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственного учреждения  
Медико-генетический научный центр РАМН по адресу: 115478, Москва, ул. Москво-  
речье, д.1.

Автореферат разослан " \_\_\_\_ " \_\_\_\_\_ 2006 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Доктор биологических наук, профессор

Л.Ф.Курило

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

В настоящее время общепризнано, что наследственные заболевания и врожденные пороки развития вносят существенный вклад в заболеваемость, инвалидность и смертность как детского, так и взрослого населения, являясь не только медицинской, но и социальной проблемой. Профилактика любого заболевания, в том числе и наследственного, не может быть полноценной без представления об этиологии, патогенезе и особенностях распространения. Генетическая эпидемиология наследственных заболеваний позволяет оценить груз и разнообразие наследственной патологии в популяциях человека и изучить основные закономерности их распространения по различным популяциям. Для оценки «груза» наследственной патологии существует несколько методических подходов, наиболее эффективным является «обзорный» метод, который разработан в лаборатории генетической эпидемиологии МГНЦ РАМН под руководством академика Е.К.Гинтера. Данный метод позволяет одновременно обследовать выбранные популяции через различные генетические системы: гены наследственных болезней, методы популяционной статистики и ДНК-полиморфизм.

Исследования по изучению распространенности наследственной патологии в популяциях России были начаты лабораторией генетической эпидемиологии ГУМГНЦ РАМН в начале 70-х годов, в том числе были изучены популяции Восточноевропейской части России общей численностью обследованного населения 2,5 млн. человек. К настоящему времени накоплен обширный материал по структуре и распространенности наследственной патологии в российских популяциях. Многочисленные исследования, проведенные ранее в различных регионах России, выявили отличия популяционно-генетической структуры населения отдельных популяций, что, как следствие, привело к формированию региональных особенностей в уровне отягощенности и разнообразии наследственной патологии. Дифференциация в отягощенности и разнообразии наследственных болезней выявлена не только между различными этническими группами, но и для русского населения различных регионов [Гинтер Е.К., Зинченко Р.А. 2006]. Следовательно, полученные при исследовании отдельного региона результаты невозможно перенести на всю страну в целом. Поэтому исследование закономерностей формирования и динамики генетической структуры отдельных популяций, описанной через различные генетические системы, является вполне обоснованным и логичным. Актуальность работы также состоит и в том, что исследования по эпидемиологии наследственных заболеваний в русских популяциях юга России, за исключением Краснодарского края, ранее не проводились.

В последние годы, в России, врожденные пороки развития (ВПР) занимают второе место в структуре младенческой смертности, что связывают как с относительным увеличением «груза» врожденных и моногенных наследственных заболеваний (МНЗ), так и с неудовлетворительным состоянием окружающей среды [Бочков Н.П. и др., 1996; Корсунский А.А. 2001]. Показатели частоты и структуры врожденных пороков развития являются не только отражением экологической обстановки региона, но и одним из немногих критериев, описывающих генетическую структуру популяций [Петрин А.Н., 1989].

В ряде стран, в том числе в России, внедрен мониторинг ВПР у детей. Под мониторингом понимают систему долговременного слежения за частотой различных событий в популяции. Большинство мониторинговых систем основывается на эпиде-

миологическом исследовании пороков развития у детей [Демикова Н.С., Козлова С.И. 1999; Czeizel A.E., 1993; Castilla E.E. et al., 1999]. Внедрение системы мониторинга ВПР позволяет не только изучить частоту, структуру и динамику колебаний врожденной патологии в регионе, но и оценить влияние различных факторов на частоту пороков развития и наследственной патологии.

Отсутствие информации о частоте и структуре ВПР у детей в Ростовской области диктует необходимость проведения настоящего исследования по данным мониторинга ВПР за период 2000-2002г.г., результаты которого позволят не только прогнозировать ожидаемые уровни ВПР, но и планировать адекватные профилактические мероприятия по их снижению в области.

Таким образом, генетико-эпидемиологическое изучение распространенности и структуры наследственной и врожденной патологии у населения Ростовской области проведено впервые. В ходе исследования выявлены наиболее часто встречающиеся наследственные заболевания и врожденные пороки развития у населения, на основании полученных результатов предложены различные методы профилактики, в том числе пренатальная диагностика, что позволит снизить частоту врожденных пороков развития у детей и, как следствие, детскую смертность и инвалидность в регионе.

### **Цель исследования**

Изучить генетический груз и определить механизмы формирования отягощенности и спектра моногенной наследственной патологии и врожденных пороков развития у населения Ростовской области.

### **Задачи исследования**

1. Изучить параметры генетической структуры населения Ростовской области;
2. Оценить частоту и структуру врожденных пороков развития у новорожденных Ростовской области;
3. Определить груз аутосомно-доминантных, аутосомно-рецессивных и X-сцепленных моногенных заболеваний у населения Ростовской области;
4. Исследовать генетическое разнообразие и территориальное распределение наследственных болезней у населения Ростовской области;
5. Выявить ведущие факторы популяционной динамики и генетической структуры в формировании груза и спектра наследственных болезней и врожденных пороков развития у населения Ростовской области;
6. Разработать принципы оптимизации медико-генетической помощи Ростовской области.

### **Научная новизна**

Впервые определены значения отягощенности основными видами моногенной патологии (аутосомно-доминантной (АД), аутосомно-рецессивной (АР) и X-сцепленной (X-сц.)) у населения Ростовской области. Выявлена дифференциация в значениях груза аутосомно-доминантной, аутосомно-рецессивной патологией между отдельными районами. Показана зависимость груза аутосомно-доминантной и аутосомно-рецессивной патологии от уровня подразделенности городского и сельского населения. Впервые определен спектр частой и редкой наследственной патологии для всего населения обследованных районов, выявлено накопление некоторых заболеваний отдельно по районам и для области в целом. Молекулярно-генетическое исследование здоровых индивидов позволило определить частоту гена и гетерозиготного но-

сительства ряда распространенных наследственных заболеваний в области. Впервые определена популяционная частота и структура врожденных пороков развития у детей Ростовской области, оценены базовые частоты для ряда нозологических форм. Определена роль врожденных пороков развития в структуре младенческой смертности. Впервые определены факторы микроэволюции в Ростовской области, влияющие на формирование отягощенности и спектра наследственных заболеваний (миграционные процессы, генетическая и этническая подразделенность и эффект основателя). Проведенный кластерный анализ по частотам генов аутосомных заболеваний позволил определить местоположение населения Ростовской области в ряду российских популяций.

### **Практическая значимость**

Полученные данные о частоте и структуре врожденных пороков развития у детей, а также о распространенности и разнообразии моногенных наследственных заболеваний у населения Ростовской области могут быть использованы в работе областной медико-генетической консультации. Создание областного Регистра наследственной патологии и врожденных пороков развития, принятие региональной программы по профилактике врожденной и наследственной патологии, активное выявление и диспансеризация больных с моногенными наследственными заболеваниями и врожденными пороками развития, расширение проспективного консультирования, позволят снизить младенческую смертность и инвалидность, обусловленную указанной патологией.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Размером элементарной популяции, для населения Ростовской области, является вся область. В изученных районах выявлен различный уровень генетической подразделенности, изолированности и миграционной активности сельского и городского населения. Генетическая структура популяции соответствует «островной модели» Райта, о чем свидетельствует высокая этническая брачная ассортативность населения Ростовской области. Особенностью генетической структуры населения Ростовской области является сочетание факторов популяционной динамики и генетической структуры (высокий уровень иммиграции, генетическая и этническая подразделенность).
2. Определена популяционная частота и структура врожденных пороков развития у новорожденных Ростовской области, оценены базовые частоты для ряда нозологических форм. Корреляционный анализ между частотой ВПР и различными параметрами генетической структуры не выявил влияния факторов микроэволюции на частоту ВПР. Положительные коэффициенты корреляции выявлены между значениями младенческой смертности и различными параметрами генетической структуры, что говорит о возможно различном происхождении ВПР и младенческой смертности.
3. Лидирующей у населения Ростовской области является отягощенность АД патологией, по сравнению с АР и Х-сц. Отягощенность сельского населения по всем типам наследственной патологии достоверно выше, чем городского. Различия в значениях отягощенности сельского и городского населения аутосомной патологией между районами зависят от уровня генетической подразделенности и количественно подтверждают действие генетического дрейфа.

4. Спектр наследственных заболеваний представлен 187 нозологическими формами: 99 АД, 72 АР и 16 Х-сц. Основная часть нозологического спектра соответствует таковому в других российских популяциях и Европе. Проведенный анализ генетических расстояний по частотам генов АД и АР заболеваний показал наибольшее сходство Ростовской области с Краснодарским краем. Определены очаги накопления АД, АР и Х-сц. заболеваний по районам, и для области в целом. Накопление наследственных заболеваний обусловлено миграционным процессом, эффектом родоначальника, генетической и этнической подразделенностью.
5. Для повышения роли медико-генетической консультации в системе профилактики необходимо внедрение Регистра наследственной патологии, принятие региональной программы по профилактике врожденной и наследственной патологии, внедрение пренатального скрининга, активное выявление и диспансеризация больных с МНЗ и ВПР, расширение проспективного консультирования.

#### **Апробация работы**

Результаты исследования представлены: на Всероссийской научно-практической конференции «Современные достижения клинической генетики», Москва, 25-27 ноября 2003; Алексеевских чтениях. Москва, 15-17 ноября 2004; на научно-практической конференции Южного Федерального округа «Современные достижения генетических исследований: клинические аспекты», Ростов-на-Дону, 29-31 мая 2004; на научно-практической конференции Южного Федерального округа «Современные достижения генетических исследований: заболевания нервной системы», Ростов-на-Дону, 17-19 марта 2005; V Съезде Медицинских генетиков. Уфа, май 2005; на 2-ом Южно-Российском форуме акушеров-гинекологов «Современные проблемы диагностики и лечения нарушений репродуктивного здоровья женщин», Ростов-на-Дону, 24-28 октября 2005; на заседании Ученого Совета ФГУ РНИИАП № 5, г. Ростов-на-Дону, 16 мая 2006 г. Работа апробирована и рекомендована к защите на заседании научного семинара ГУ МГНЦ РАМН 24 мая 2006 г.

#### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 40 научных работ, из них 26 в центральной печати, в том числе 13 статей, 5 – в зарубежной и 2 пособия для врачей.

#### **Структура и объем работы**

Диссертационная работа изложена на 270 страницах машинописного текста и включает: введение, пять глав собственных исследований с обсуждением, заключение, выводы, список литературы и приложение. Работа иллюстрирована 35 рисунками, 45 таблицами. Библиография включает 433 источника (240 на русском и 193 на иностранном языке).

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В ходе настоящего исследования проведено генетико-эпидемиологического изучение населения Ростовской области. Общий план генетико-эпидемиологического исследования населения Ростовской области включал изучение популяционно-генетической структуры, эпидемиологии врожденных пороков развития (ВПР) и геногеографический анализ моногенной наследственной патологии (МНЗ). Сбор и обработка материала проводились в соответствии с методами, разработанными и при-

меняемыми на протяжении ряда лет в лаборатории генетической эпидемиологии МГНЦ РАМН, что позволило сравнить полученные результаты в Ростовской области с таковыми в ранее изученных регионах России. Результаты предыдущих исследований, проведенных лабораторией генетической эпидемиологии МГНЦ РАМН, показали, что для каждого анализа необходима правильная организация материала, в связи с чем в данном исследовании весь полученный материал (популяционно- и медико-генетический) был ранжирован на городское («город») и сельское («село») население. За городское население условно принимали жителей райцентров.

В табл. 1 представлена численность населения обследованных районов, на рис. 1 – взаимное расположение изученных районов. Рассматриваемые районы характеризуют север, юг, восток и запад Ростовской области. Всего обследовано 382181 человек (114106 городского и 268075 сельского). В этническом отношении, население изученных районов в основном - русское.

Таблица 1

Численность городского и сельского населения обследованных районов Ростовской области

Обследованные районы	Численность населения	
	городское	сельское
Цимлянский	15298	20800
Волгодонской	---	30760
Целинский	11850	26980
Егорлыкский	18586	19014
Миллеровский	38874	36327
Тарасовский	8878	24441
Родионово-Несветайский	6212	17330
Матвеево-Курганский	14408	31167
Дубовский		23185
Зимовниковский		38071
<b>ВСЕГО:</b>	<b>114106</b>	<b>268075</b>

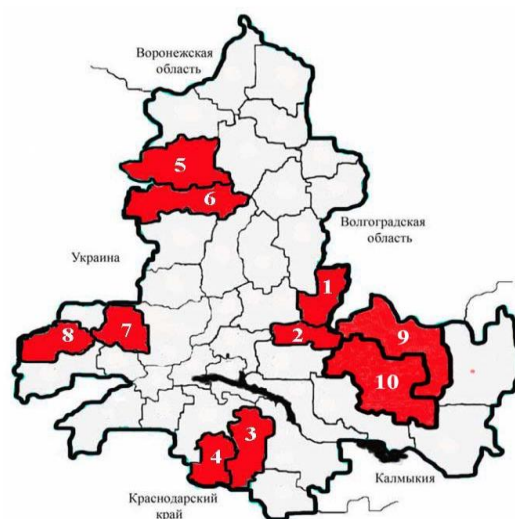


Рис. 1. Расположение изученных районов на территории Ростовской области (1-Цимлянский, 2-Волгодонской, 3-Целинский, 4-Егорлыкский, 5-Миллеровский, 6-Тарасовский, 7-Родионово-Несветайский, 8-Матвеево-Курганский; 9-Дубовский; 10-Зимовниковский).

Генетико-демографические параметры, позволяющие описать репродуктивное поведение населения и оценить индекс потенциального отбора Кроу  $I_{tot}$  и его составляющих компонентов: дифференциальную плодовитость  $I_f$  и дифференциальную смертность  $I_m$  [Crow J.F., 1958], изучены в следующих районах области: Цимлянский, Волгодонской, Дубовский, Зимовниковский, Целинский, Миллеровский. Для получения демографических данных проводилось анкетирование женщин пострепродуктивного возраста (45 лет и старше). В общей совокупности было собрано и проанализировано 2783 анкеты. В связи с малочисленностью женщин других национальностей (7,65% женщин) анализ проводился только для русских женщин (92,35%) [Ельчинова Г.И. и др., 2004; Кривенцова Н.В., 2006].

Основные популяционно-генетические параметры населения оценены в следующих районах области: Цимлянском, Волгодонском, Целинском, Родионово-Несветайском, Миллеровском [Ельчинова Г.И. и др., 2004; Кривенцова Н.В. 2006]. По данным о частотах фамилий, рассчитанных из списков избирателей (тотально), был оценен случайный инбридинг. На основании анализа брачно-миграционных характеристик рассчитаны индекс эндогамии, брачная этническая ассортативность, локальный инбридинг, инбредно-эндогамная характеристика. Для описания брачно-миграционной структуры населения изучаемых районов и подсчета параметров изоляции расстоянием Малекко собраны брачные записи из районных отделов ЗАГСов за 1992-2000 гг. Всего проанализировано 10245 брачных записей.

В работе использованы стандартные методы популяционно-статистического анализа [Crow J.F., 1958; Crow J.F., Mange A.P., 1965; Cavalli-Sforza L.L., Bodmer W.F., 1971; Morton N.E., 1977; Barrai I. et al., 1992].

Медико-генетическое изучение распространенности и спектра моногенных наследственных заболеваний у населения проведено в Цимлянском, Волгодонском, Егорлыкском, Целинском, Миллеровском, Тарасовском Матвеево-Курганском и Родионово-Несветайском районах Ростовской области.

Сбор материала для медико-генетического исследования включал три последовательных этапа. На первом этапе была создана единая база данных о больных с предположительной наследственной патологией с использованием различных источников информации (анкетирование врачей и среднего медперсонала, данные МСЭК и СОБЕС об инвалидах, домов-интернатов для слепых и слабовидящих, глухих и слабослышащих) [Гинтер Е.К., 1999; Гинтер Е.К. и др., 2002].

Второй этап состоял в осмотре всех зарегистрированных больных и их родственников по месту жительства врачами-генетиками РНИИАП, для установления генетического характера заболевания в выявленных семьях.

Последний этап заключался в верификации диагноза наследственного заболевания при участии врачей-специалистов из г. Ростова-на-Дону и специализированных клиник г. Москва. Подтверждающая ДНК-диагностика проведена в лабораториях медицинской генетики ФГУ РНИИАП и ДНК-диагностики ГУ МГНЦ РАМН.

Весь полученный клинический материал подвергался сегрегационному анализу, отдельно для семей с предположительно АД и АР типом наследования, цель которого заключается в проверке соответствия распределения больных и здоровых в выявленных ядерных семьях согласно определенному типу наследования – аутосомно-доминантному или аутосомно-рецессивному.

Значения распространенности АД и АР заболеваний рассчитаны на 1000 обследованного населения, X-сц. – 1000 мужского населения. Сравнение распространенности между районами проводилось при помощи теста  $\chi^2$  и t-критерия Стьюдента.

Выявление случаев накопления отдельных заболеваний по районам области, или в рамках отдельных этносов и популяций проводилось с использованием F-распределения (уровень значимости  $\alpha < 0,01$ ) [Животовский Л.А., 1991].

Проведен скрининг 656 здоровых индивидов из 5 районов Ростовской области на гетерозиготное носительство двух частых аутосомно-рецессивных заболеваний – муковисцидоза и несиндромальной нейросенсорной тугоухости (исследование - добровольное). Проанализированы восемь наиболее частых мутаций в гене *CFTR* (лаборатория генетической эпидемиологии МГНЦ РАМН под руководством Р.А.Зинченко) и мутация 35delG в гене коннексина 26 (лаборатории ДНК-диагностики МГНЦ РАМН под руководством проф. Полякова А.В.).



Частота и структура ВПР у детей оценивалась по данным мониторинга ВПР за период 2000-2002гг. Материал для данного исследования был получен при проведении мониторинга врожденных пороков развития у детей Ростовской области в соответствии с протоколом, разработанным в федеральном центре мониторинга ФГУ Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию и утвержденному приказом МЗ РФ от 10.09.1998 № 268. В соответствии с приказом на каждого ребенка, родившегося с пороком развития, заполнялась утвержденная форма «Извещение на ребенка с врожденным пороком развития» (№025-11/у-98), которая направлялась в лабораторию медицинской генетики РНИИАП. Формы поступали из медицинских учреждений области: родильных домов, детских поликлиник и стационаров, из патоморфологических отделений поступали протоколы вскрытий (форма №013/у). В общей сложности в лабораторию медицинской генетики поступило 4256 извещений, на каждого ребенка в среднем поступило по два извещения или извещение и протокол вскрытия. За указанный период в Ростовской области родилось 111578 новорожденных, из них 110741 живорожденных и 837 мертворожденных.

Детям с множественными врожденными пороками развития (МВПР) с целью выявления хромосомных аномалий проводилось цитогенетическое исследование. Хромосомный анализ и идентификация хромосом проводились общепринятыми методиками [Захаров А.Ф. и др., 1982].

Популяционная частота ВПР ( $p$ ) и частоты отдельных форм пороков, рассчитаны как отношение детей с ВПР к общему числу новорожденных в Ростовской области и умноженное на 1000 (%). При расчете популяционной частоты ВПР для каждого города или района Ростовской области использованы данные областного комитета статистики о количестве новорожденных детей [Рождаемость населения в Ростовской области: Статистический сборник, 2004].

Средняя ошибка выборочной доли  $S_p$  рассчитана по следующей формуле:

$$S_p = \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}} = \sqrt{\frac{pq}{n}} \text{ или } S_{\%} = \sqrt{\frac{p(1000-p)}{n}} = \sqrt{\frac{pq}{n}}$$

Доверительный интервал для доли:  $P_n \leq P \leq P_v$ ,

где  $P_n = p - t S_p$  и  $P_v = p + t S_p$ ,  $t$  – величина нормированного отклонения, для  $P = 0,95$  соответствует  $t = 1,96$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### Популяционно-генетическая структура населения Ростовской области

#### Генетико-демографическая характеристика населения

Генетико-демографическая характеристика представляет собой совокупность витальных статистик и определение индекса Кроу.

Как показал анализ в городах Ростовской области доля семей с одним ребенком в 2 раза выше, чем в сельской местности. Как в городах, так и сельской местности более половины семей ограничиваются рождением 2 детей, в то же время доля многодетных семей в сельской местности вдвое выше, чем в городах и составляет 31,07% и 13,83% соответственно ( $\chi^2_6=67,2$ ,  $p<0,05$ ). В обследованных районах Ростовской области доля семей, не имеющих детей, составляет 3,41% в «селе» и 5,12% в «городах».

Основные различия в репродуктивном поведении женщин Ростовской области выявлены не между районами, а между сельским и городским населением. Среднее число беременностей у сельских женщин составляет  $5,97 \pm 0,01$ , а у городских

5,32±0,01, различия достоверны ( $t=45,96$ ,  $p<0,001$ ). Основным средством планирования семьи до сих пор остается медицинский аборт, как в городском (3,35), так и в сельском населении (3,35). Среднее число живорождений у сельских женщин достоверно выше, чем у городских и составляет 2,34±0,002 и 1,81±0,001, соответственно ( $t=237,0$ ,  $p<0,001$ ). Городское население не обеспечивает даже простого воспроизводства, сельское обеспечивает только простое воспроизводство, для которого необходимо 2,14-2,15 выживших детей на женщину [Романов К.С., 2002]. У городских и сельских женщин среднее число детей доживших до репродукции (средний размер sibства) составляет 1,77 и 2,23, соответственно.

На основании полученных значений витальных показателей рассчитаны индекс Кроу и его составляющие (табл. 2). По данным В.П. Пузырева индекс смертности в изученных популяциях человека варьирует в пределах 0,01-1,78 [Пузырев В.П. и др., 1999]. Таким образом, полученные значения  $I_m$  для всех рассматриваемых районов являются низкими. Индекс дифференциальной плодовитости  $I_f$  так же достаточно низок (варьирование 0,15-1,34 [Пузырев В.П. и др., 1999]), как и индекс тотального отбора  $I_{tot}$  (варьирование 0,27-3,16 [Пузырев В.П. и др., 1999]).

Таблица 2

Индекс Кроу в Ростовской области

Показатель	Район						Среднее:	Город		Среднее:
	Цимлян- лянский	Волго- дон- ской	Дубов- ский	Зимов- ников- ский	Целин- ский	Милле- ровский		Цим- лянск	Милле- рово	
$I_m$	0,061	0,047	0,060	0,025	0,034	0,056	0,048	0,048	0,005	0,018
$I_f$	0,255	0,144	0,199	0,240	0,207	0,147	0,211	0,255	0,158	0,202
$I_{tot}$	0,332	0,199	0,270	0,270	0,247	0,211	0,269	0,316	0,164	0,223

Подводя итоги репродуктивного поведения населения изученных районов Ростовской области, можно заключить, что основные различия по репродуктивным параметрам выявлены не между отдельными районами, а между городским и сельским населением. В отличие от сельского населения, городское население не обеспечивает простого воспроизводства. Индекс Кроу и его компоненты свидетельствуют о незначительном влиянии естественного отбора на генетико-демографическую структуру как городского, так и сельского населения Ростовской области.

### Оценка случайного инбридинга

По данным о частоте фамилий был оценен случайный инбридинг Райта [Wright S., 1973]. На примере многих популяций показано, что генетическая подразделенность популяции влияет на размеры груза и накопление наследственной патологии. На рис. 2 представлены значения случайного инбридинга  $F_{ST}$  для населения исследованных районов Ростовской области. Абсолютные значения случайного инбридинга, как у городского населения, так и сельского, не высоки. Наименьшие значения случайного инбридинга  $F_{ST}$  выявлены в г. Цимлянск, наибольшие - в Миллеровском районе. Несмотря на низкие абсолютные значения случайного инбридинга  $F_{ST}$ , средневзвешенные значения случайного инбридинга для населения сельской местности (0,00092) в 4 раза выше, чем для городского (0,00024), что говорит о различном уровне генетической подразделенности городского и сельского населения.

Сравнение средневзвешенных значений случайного инбридинга, полученных для городского и сельского населения Ростовской области, с таковыми, в ранее обследованных российских популяциях показало, что абсолютные значения для городского населения Ростовской области не отличаются от ранее изученных городских популяций России. У сельского населения Ростовской области абсолютные значения случайного инбридинга, существенно ниже, чем в сельских популяциях северных российских областей. По своим значениям случайный инбридинг в Ростовской области приближается к значениям инбридинга в Краснодарском крае [Брусинцева О.В. и др., 1993].

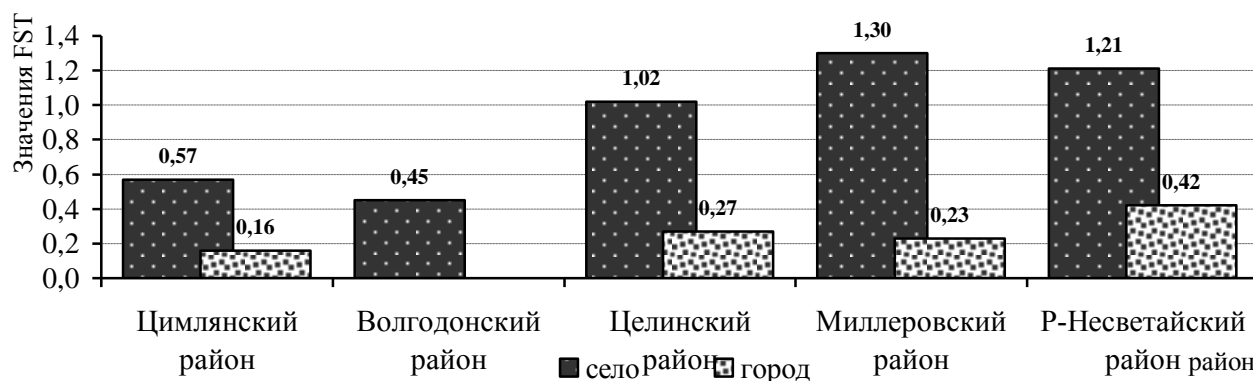


Рис. 2. Значения случайного инбридинга  $F_{ST}$  ( $10^{-3}$ ) у городского и сельского населения Ростовской области.

### **Брачно-миграционная характеристика населения**

На основании анализа брачно-миграционных характеристик оценены индекс эндогамии, брачная этническая ассортативность, локальный инбридинг через модель изоляции расстоянием Малёко, инбредно-эндогамная характеристика [Ельчинова Г.И., 2004; Cavalli-Sforza L.L., Bodmer W.F., 1971; Morton N.E., 1977].

#### ***Индекс эндогамии***

Индекс эндогамии, с одной стороны отражает уровень миграционной активности населения, с другой – показывает уровень изолированности элементарной популяции. На рис. 3 представлены значения индекса эндогамии у городского и сельского населения изученных районов Ростовской области. Изолированность населения невысока, особенно городского. Средневзвешенное значение индекса эндогамии для сельского населения (0,34) в 1,5 раза выше, чем для городского (0,23) ( $t=25,17$ ). Наибольшие значения индекса эндогамии, как для городского, так и для сельского населения выявлено в Миллеровском районе (0,49).

Городское население в пределах области регистрирует от 51% браков (г. Цимлянск) до 66% в г. Миллерово. В пределах России 81% и 84% браков, соответственно. В сельском населении в пределах Ростовской области регистрируют браки от 41% жителей Волгодонского района до 69% Миллеровского района, в пределах России от 78% (Волгодонской район) до 85% (Целинский, Миллеровский, Родионово-Несветайский районы).

Исходя из полученных данных, можно говорить, что элементарной популяцией для сельского населения Ростовской области является практически вся область. Из всех изученных районов наибольшей стабильностью характеризуется население Миллеровского района.

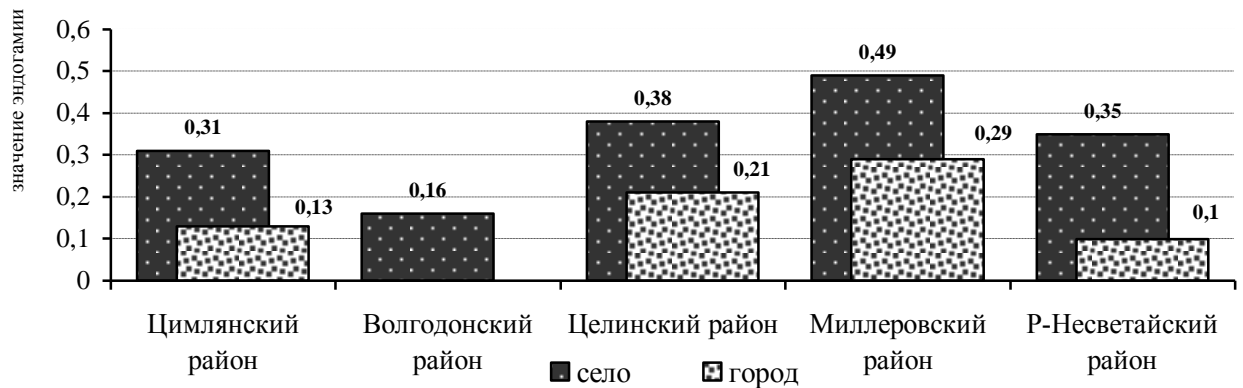


Рис. 3. Индекс эндогамии у городского и сельского населения Ростовской области.

Сравнение значений индекса эндогамии у населения Ростовской области с ранее изученными популяциями России показало, что абсолютные значения индекса эндогамии низкие, что характерно для городского населения европейской части России, независимо от этнической принадлежности. Для русского сельского населения наибольшие значения выявлены в северных сельских популяциях (Кировская, Костромская, Архангельская области), наименьшие – на юге России – Ростовская область и Краснодарский край. Для других этнических групп России индекс эндогамии в сельской местности в среднем выше, чем среди русского сельского населения: 0,59 у удмуртов, 0,60 у чувашей, 0,73 у марийцев и 0,70 у адыгов. Данные результаты, говорят о различном миграционном поведении разных этносов России. Русское население, в целом, характеризуется более высокой миграционной активностью.

### *Этническая брачная ассортативность*

Ростовская область, располагающаяся на юге России, традиционно является многонациональным краем. На территории области компактно проживают украинцы, белорусы, армяне, азербайджанцы и другие этносы, причем одни, как, например армяне заселяли территорию области в XVIII веке, другие – в результате последних миграций из республик Северного Кавказа (чеченцы, даргинцы, аварцы) [Дулимов Е.И., 2001]. Распад СССР привел к увеличению миграционного потока из республик бывшего Союза: молдаван, казахов, азербайджанцев и др. Представители последних, не являются местными уроженцами и проживают на территории области в течение последних двадцати лет. Насколько смешиваются различные национальности между собой, какое отдают предпочтение при заключении браков, может отразиться на медико-генетических характеристиках, и поэтому является необходимым параметром изучаемых популяций.

Количественной мерой изолированности популяций по национальному признаку является коэффициент этнической брачной ассортативности. При анализе материала выделено 27 типов браков. Брачная этническая ассортативность у русских во всех районах колеблется от 0,93 до 1,14, в среднем составляя 0,95 [Кривенцова Н.В., 2006]. Этническая ассортативность украинцев почти во всех районах положительна, но не высока. Высокие значения этнической ассортативности в исследованных районах Ростовской области выявлены для браков типа «азербайджанец-азербайджанка», «турок-турчанка», «цыган-цыганка», «аварец-аварка», «чеченец-чеченка» и «даргинец-даргинка», что свидетельствует о высокой изолированности этих этносов.

Для русско-украинских и русско-белорусских браков характерно преобладание количества наблюдаемых браков над ожидаемым, что, объясняется стремлением мигрантов из Украины и Белоруссии ассимилироваться среди местного населения. Обрат-

ная картина характерна в русско-азербайджанских, русско-даргинских и русско-армянских браках, для которых отмечено преобладание ожидаемого числа браков над наблюдаемым, что говорит об избегании межэтнических браков представителями различных этносов. Данные были сгруппированы по принципу «славяне», «кавказцы», «прочие». Полученные высокие значения  $\chi^2_4 = 18061,5$  свидетельствуют о существовании ярко выраженной этнической ассортативности у населения Ростовской области.

Интенсивность смешения русских с представителями других этносов невысока: с украинцами чуть больше 6%, с азербайджанцами менее 0,3%. Рассчитано время полусмешения русских и украинцев, которое составило в среднем 11 поколений.

*Анализ генетических расстояний через модель изоляции расстоянием Малекко.* В табл. 3 представлены значения локального инбридинга  $\underline{a}$  и индекса  $\underline{ie}$  для городского и сельского населения Ростовской области. Как видно из представленных данных у сельского населения средневзвешенное значение локального инбридинга в 7 раз выше, чем у городского. При этом абсолютные значения локального инбридинга в сельской местности области не высоки, но соответствуют значениям, полученным для других русских популяций Архангельской, Кировской и Костромской областей [Ельчинова Г.И., 2004].

Таблица 3

Значения локального инбридинга  $\underline{a}$  и индекса  $\underline{ie}$  у городского и сельского населения Ростовской области

Обследованные районы	Значения локального инбридинга		Значения индекса $\underline{ie}$	
	село	город	село	город
Цимлянский	0,002675	0,000524	0,000829	0,000068
Волгодонской	0,002015	0	0,000282	0
Целинский	0,003832	0,000621	0,001456	0,000130
Миллеровский	0,002911	0,000225	0,001400	0,000065
Р-Несветайский	0,004001	0,001134	0,001426	0,0001134
Средневзвешенные значения	0,002996± 0,000002	0,000432± 0,000001	0,00106± 0,000001	0,000094± 0,0000001

Учитывая, что значения индекса эндогамии и случайного инбридинга у населения обследованных районах Ростовской области оказались ниже, чем во многих северных российских популяциях, а значения локального инбридинга не отличались от ранее изученных популяций России, была использована инбредно-эндогамная характеристика [Березина Г.М., 2005]. Данная статистика предполагает, что инбридинг в популяции реализуется с вероятностью соответствующей индексу эндогамии. Средневзвешенное значение индекса, полученное для сельского населения в 11 раз выше, чем для городского.

Подводя итоги анализа популяционно-генетической структуры населения Ростовской области можно сказать, что, в целом, установленные показатели не выходят за рамки таковых в других ранее изученных регионах России с преимущественным проживанием русского населения. Вместе с тем, сравнительный анализ выявил особенности, обусловленные тем, что в отличие от других регионов элементарной популяцией не может считаться ни сельсовет, ни группа сельсоветов, ни даже целый район. Для Ростовской области размером элементарной популяции является вся область. Данное заключение основано на полученных низких значениях индекса эндогамии, которые свидетельствуют о слабой популяционной подразделенности. Это, в свою,

очередь должно приводить к свободному обмену генами между различными частями области, а, следовательно, к ожидаемому низкому значению случайной составляющей инбридинга. В то же время основные популяционные характеристики в основном соответствуют таковым в других регионах России с преимущественным проживанием русского населения. Казалось бы налицо противоречие. Однако выявлены еще два взаимосвязанных фактора – это высокий уровень миграции и высокая положительная брачная ассортативность. При этом миграция весьма специфическая, приводящая к внесению новых генов в отдельные этнические группы населения. Таким образом, в структуре населения Ростовской области можно наблюдать отдельные этнически обособленные популяционные структуры (субпопуляции), которые из-за высокой брачной ассортативности весьма слабо обмениваются генами, что связано с особенностями локального проживания отдельных этносов.

Генетическая структура населения Ростовской области отличается от ранее изученных российских популяций по сочетанию факторов популяционной динамики и генетической структуры (высокий уровень иммиграции, генетическая подразделенность, высокая положительная этническая брачная ассортативность). Низкие значения индекса Кроу и его составляющих свидетельствуют о невысоком вкладе естественного отбора в генетико-демографическую структуру исследованных районов. Выявленная, ярко выраженная этническая ассортативность у населения Ростовской области позволяет говорить, что генетическая структура соответствует «островной модели» Райта, то есть популяция подразделена на субпопуляции по этническому признаку. Ведущими факторами популяционной динамики и генетической структуры популяции Ростовской области являются миграционные процессы, этническая и генетическая подразделенность.

### **Эпидемиология врожденных пороков развития в Ростовской области**

#### **Общая частота пороков развития**

Всего за три года (2000-2002гг) проведения мониторинга в Ростовской области родилось 1709 новорожденных с ВПР, из них 1574 живорожденных и 135 мертворожденных, в том числе 53 плода с массой тела при рождении более 500 г при сроке беременности 22 недели и более. Полученные данные позволили рассчитать популяционную частоту ВПР у детей Ростовской области, которая составила:

- у новорожденных –  $15,32 \pm 0,37\%$ ;
- у живорожденных –  $14,21 \pm 0,36\%$ ;
- у мертворожденных –  $161,29 \pm 12,71\%$ .

Определено, что частота ВПР у живорожденных достоверно ниже, чем у новорожденных ( $t=2,15$ ,  $p<0,05$ ), частота ВПР у мертворожденных на порядок выше. Мертворожденные составляют 0,75% от общего числа новорожденных в области, доля мертворожденных детей с ВПР от общего числа детей с ВПР составляет 7,90%.

#### **Частота пороков развития строгого учета**

Мониторлируемые ВПР выявлены у 966 детей. Совокупная частота указанных пороков составила  $8,66 \pm 0,28\%$ . В табл. 4 представлены частоты пороков строгого учета.

Таблица 4

Частота пороков развития строго учета у детей в Ростовской области за 2000-2002 гг. (в промилле)

Форма ВПР	Год наблюдения								р/ Sp	Диапазон колебаний	
	2000		2001		2002		Всего			р - Sp	р + Sp
Анэнцефалия	9	0,25±0,08	7	0,19±0,07	8	0,20±0,07	24	0,22±0,04	4,90	0,13±0,03	0,30±0,52
Спинномозговая грыжа	18	0,50±0,12	27	0,74±0,14	25	0,64±0,13	70	0,63±0,08	8,37	0,48±0,07	0,77±0,08
Энцефалоцеле	4	0,11±0,06	2	0,05±0,04	3	0,08±0,04	9	0,08±0,03	3,00	0,03±0,02	0,13±0,04
Гидроцефалия	21	0,59±0,13	28	0,76±0,14	15	0,38±0,10	64	0,57±0,07	8,00	0,43±0,06	0,71±0,08
Микротия/анотия	4	0,11±0,06	2	0,05±0,04	4	0,10±0,05	10	0,09±0,03	3,16	0,03±0,02	0,15±0,04
Расщелина нёба	11	0,31±0,09	14	0,38±0,10	13	0,33±0,09	38	0,34±0,06	6,17	0,23±0,05	0,45±0,06
Расщелина губы и/или нёба	30	0,84±0,15	30	0,82±0,15	31	0,79±0,14	91	0,82±0,09	9,54	0,65±0,08	0,98±0,09
Транспозиция магистральных сосудов	9	0,25±0,08	8	0,22±0,08	7	0,18±0,08	24	0,22±0,04	4,90	0,13±0,03	0,30±0,05
Гипоплазия левого сердца	5	0,14±0,06	2	0,05±0,04	3	0,08±0,04	10	0,09±0,03	3,16	0,03±0,02	0,15±0,04
Атрезия пищевода	8	0,22±0,08	7	0,19±0,07	9	0,23±0,08	24	0,22±0,04	4,90	0,13±0,03	0,30±0,05
Атрезия ануса	5	0,14±0,06	2	0,05±0,04	4	0,10±0,05	11	0,10±0,03	3,32	0,04±0,02	0,16±0,04
Агенезия/дисгенез почек	5	0,14±0,06	3	0,08±0,05	7	0,18±0,07	15	0,13±0,04	3,87	0,07±0,02	0,20±0,04
Гипоспадия	37	1,99±0,33	61	3,22±0,41	39	1,93±0,31	137	2,37±0,20	11,72	1,97±0,19	2,76±0,22
Эписпадия	0	---	0	---	0	---	0	---	---	---	---
Экстофия мочевого пузыря	0	---	3	0,08±0,05	0	---	3	0,03±0,02	1,73	---	0,06±0,02
Редукционные пороки конечностей	8	0,22±0,08	6	0,16±0,07	9	0,23±0,08	23	0,21±0,04	4,80	0,12±0,03	0,29±0,05
Диафрагмальная грыжа	7	0,20±0,07	7	0,19±0,07	4	0,10±0,05	18	0,16±0,04	4,24	0,09±0,03	0,24±0,05
Омфалоцеле	13	0,36±0,10	8	0,22±0,08	4	0,10±0,05	25	0,22±0,05	5,00	0,14±0,04	0,31±0,05
Гастросхизис	11	0,31±0,09	17	0,46±0,11	6	0,15±0,06	34	0,30±0,05	5,83	0,20±0,04	0,41±0,06
Синдром Дауна	60	1,67±0,22	42	1,15±0,18	49	1,25±0,18	151	1,35±0,11	12,30	1,14±0,10	1,57±0,12
МВПР	70	1,95±0,23	55	1,50±0,20	60	1,54±0,20	185	1,66±0,12	13,61	1,42±0,11	1,90±0,13
<b>Всего:</b>	<b>335</b>	<b>9,33±0,51</b>	<b>331</b>	<b>9,04±0,49</b>	<b>300</b>	<b>7,68±0,44</b>	<b>966</b>	<b>8,66±0,28</b>	<b>31,99</b>	<b>8,11±0,27</b>	<b>9,20±0,29</b>

Проведенное исследование позволило не только определить частоты отдельных форм пороков развития, но и ранжировать выявленные пороки по частоте.

В Ростовской области в группу частых пороков можно отнести МВПП, синдром Дауна и гипоспадию, частоты, которых составили 1:603, 1:739, 1:422, соответственно. Общий вклад данных заболеваний в частоту мониторируемых ВПП составляет более половины.

В группу редких пороков попадают энцефалоцеле, микрогия/анотия, гипоплазия левых отделов сердца, атрезия ануса и экстрофия мочевого пузыря. Все остальные нозологические формы - это умеренно редкие пороки.

Базовыми можно считать частоты множественных ВПП, синдрома Дауна и гипоспадии, так как для надежной оценки базовой частоты статистическая ошибка значения должна быть меньше самого значения в 10-20 раз. В нашем исследовании для указанных пороков ошибка меньше значения частоты в 11,72-13,61 раз, то есть с увеличением числа наблюдений средняя ошибка уменьшается.

Для группы «умеренно частых ВПП» частоты нельзя отнести к эталонным, в связи с высоким уровнем статистической ошибки. Однако метод оценки базовых частот ВПП позволяет использовать полученные результаты как базовые, так как они рассчитаны на 100 тыс. новорожденных, родившихся за определенный промежуток времени.

Проведен сравнительный анализ частот мониторируемых ВПП в Ростовской области с данными других регионов России и Международного регистра EUROCAT (рис. 4). Результаты, которого показали, что суммарные частоты пороков обязательного учета в Ростовской области и большинстве регионов России сопоставимы и не превышают данные Международного регистра. Сравнительный анализ общей частоты ВПП в разных регионах России выявил более значительный диапазон колебаний. Н.С. Демикова (2005) в своем исследовании отмечает, что выявленные межрегиональные различия могут быть обусловлены различными причинами, в числе которых, как организационные, так и диагностические.

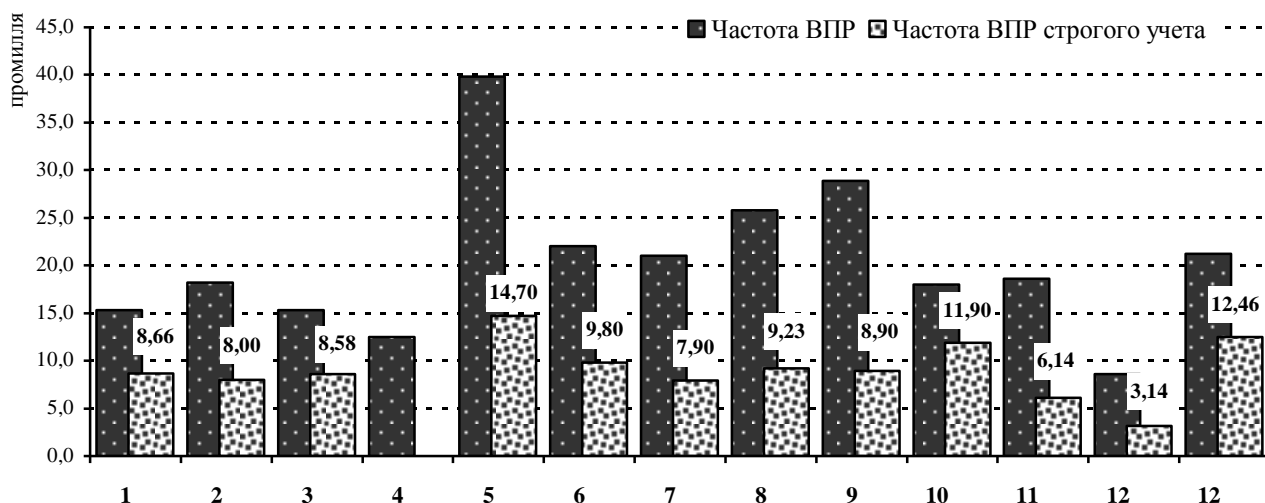


Рис. 4. Частота ВПП у детей в Ростовской области, других регионах России и по данным международного регистра.

Примечание: 1. Настоящее исследование; 2. Краснодарский кр.; 3. Воронежская обл.; 4. Курская обл., 2005; 5. Республика Осетия; 6. Самарская обл.; 7. Республика Башкирия; 8. Свердловская обл.; 9. Иркутская обл.; 10. Республика Тыва; 11. Россия; 12. EUROCAT.



Таким образом, общая частота ВПР и частота пороков развития строгого учета в Ростовской области согласуется с таковой в близлежащих к области регионах – Краснодарском крае и Воронежской области, а так же с данными Федерального регистра.

### Структура ВПР у детей в Ростовской области

Проведен анализ структуры ВПР, выявленных в Ростовской области за изучаемый период и распределенных в соответствии с классификацией по системам органов [Лазюк Г.И., 1991], результаты представлены на рис. 5.

Как видно из представленных данных у новорожденных ведущими в структуре явились пороки сердечно-сосудистой системы (ССС). Второе место занимают множественные пороки развития, в том числе синдром Дауна. Пороки центральной нервной системы (ЦНС) и органов чувств занимают третье место. Остальные пороки распределены в следующем порядке: костно-мышечной системы, половых органов, лица и шеи, органов пищеварения, мочевой системы, пороки кожи и ее придатков, дыхательной системы и прочие пороки.

Проведенный анализ позволил определить не только частоты некоторых нозологических форм, но и общую частоту изолированных ВПР в Ростовской области, которая составила  $11,88 \pm 0,32\%$ . В структуре изолированных ВПР первое место занимают пороки ССС, второе – пороки ЦНС и органов чувств и на третьем месте находятся пороки костно-мышечной системы.

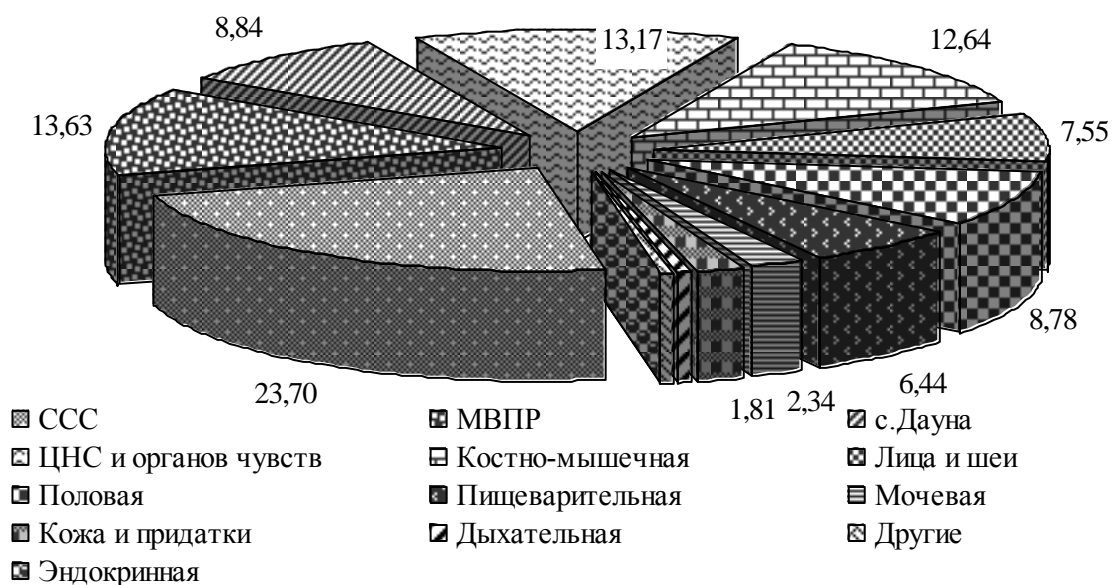


Рис.5. Структура ВПР у детей в Ростовской области.

Множественные врожденные пороки развития – это большая этиологически гетерогенная группа врожденной патологии. В Ростовской области, за период наблюдения, выявлено 384 ребенка с множественными пороками, что составило 22,47% от общего числа пороков. Общая частота МВПР –  $3,44 \pm 0,18\%$  (1:291).

С целью выявления хромосомной патологии и повышения качества диагностики, с 2000 г, после введения системы мониторинга в Ростовской области, детям с МВПР, в том числе с синдромом Дауна, проводился цитогенетический анализ в неонатальный период. Хромосомные аномалии выявлены у 162 детей, в числе которой синдрома Дауна (151), синдром Патау (4), синдром Тернера (3), синдром Эдвардса (2), так же у двух детей выявлены структурные хромосомные aberrации – частичная

моносомия длинного плеча хромосомы 18 (18q-) и частичная моносомия короткого плеча хромосомы 5 (5p-) или синдром «кошачьего крика». Суммарная частота хромосомной патологии в Ростовской области составила  $1,45 \pm 0,11\%$  (1:689). Синдромы Патау и Эдвардса сопровождаются тяжелыми формами врожденных пороков сердца (ВПС), что приводит к высокой смертности детей с указанной патологией в первые сутки после рождения, и, как следствие, низкой частоте данных синдромов в Ростовской области.

Проведенное медико-генетическое консультирование семей позволило диагностировать синдромы МВПР у 37 детей. Кроме этого, необходимо отметить, что в 42 случаях высказано предположение о менделирующей синдромальной патологии на основании представленных протоколов вскрытия.

Первое место в структуре множественных пороков занимают неуточненные комплексы множественных пороков развития (48,18%), второе - хромосомные аномалии (42,19%), затем следуют моногенные синдромы (8,85%), в числе которых аутосомно-доминантные (6,77%), аутосомно-рецессивные (1,56%), X-сцепленные (0,52%) и синдромы неустановленной этиологии (0,78%).

Множественные ВПР в общей структуре пороков развития занимают второе место после пороков сердечно-сосудистой системы. Полученные результаты согласуются с данными Федерального регистра о частотах ВПР в других регионах России.

Доля мультифакториальных пороков составила 82,50%, хромосомных аномалий и моногенной патологии – 9,48% и 8,02%, соответственно. Определены частоты врожденных пороков развития, с учетом этиологии: мультифакториальные  $12,64 \pm 0,33\%$ , хромосомные  $1,45 \pm 0,11\%$  и моногенные  $1,23 \pm 0,10\%$ . Однако необходимо отметить, что это подразделение весьма условно, так как в большинстве случаев ребенок с пороком развития являлся единичным случаем в семье, за исключением семей с полидактилией.

Таким образом, анализ структуры ВПР у детей Ростовской области показал, что изолированные ВПР составили 77,53%, множественные ВПР и хромосомные аномалии составили 12,99% и 9,48%, соответственно.

### **Смертность детей с ВПР в Ростовской области**

За период проведения эпидемиологического мониторинга в Ростовской области в общей сложности умерло 580 детей с ВПР, в возрасте до года. На рис. 6 представлены показатели младенческой смертности и смертности детей с ВПР в зависимости от возраста гибели. Анализ показал стабильное повышение доли ВПР в структуре смертности детей раннего возраста. Удельный вес ВПР у мертворожденных составил 16,13%, у детей, умерших в ранний неонатальный и неонатальный период – 25,69 и 28,41%, соответственно. Среди детей, умерших в возрасте до 1 года – 31,92%.

Не обнаружено значимых различий между показателями младенческой смертности в городах и районах области. Смертность детей с ВПР в городах области выше, чем сельских районах, различия достоверны для мертворожденных ( $t=2,29$ ), для детей, умерших в ранний неонатальный период ( $t=2,02$ ) и в возрасте до одного года ( $t=2,76$ ). Выявленные различия, возможно, обусловлены тем, что в городах частота пороков выше.

В группе умерших детей с ВПР первое место занимает смертность в ранний неонатальный период. Удельный вес умерших детей с ВПР составил 36,85% от всех живорожденных с пороками, включая мертворожденных - 41,84% от всех зарегистрированных детей с ВПР.

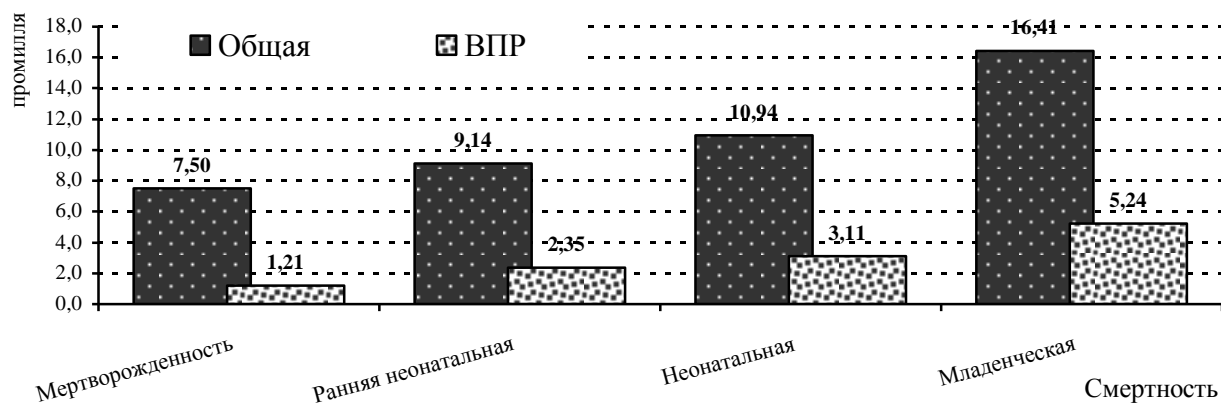


Рис. 6. Смертность детей и детей с ВПР в зависимости от возраста гибели.

Анализ структуры ВПР у умерших детей показал, что независимо от возраста гибели ребенка, первое место занимают пороки ССС, затем следуют множественные ВПР и пороки ЦНС, что вполне закономерно, так как это тяжелые формы пороков и в этих группах зарегистрировано наибольшее число детей. В 58,28% случаев пороки являлись основным заболеванием, в 30,17% входили в состав комбинированного заболевания и в 11,55% - были сопутствующим состоянием.

### Эпидемиология ВПР в Ростовской области

Как указывалось ранее, единая система мониторинга ВПР позволяет не только оценить частоту ВПР в популяции, но и предоставляет возможность для изучения их эпидемиологических характеристик. Основные параметры, которые были получены при проведении мониторинга – это пол ребенка и масса тела при рождении, возраст матери, порядковый номер родов и место проживания.

Проведенный анализ выявил различия в частотах ВПР в зависимости от пола. У мальчиков частота ВПР выше, чем у девочек и составляет  $17,57 \pm 0,55\%$  и  $12,78 \pm 0,49\%$ , соответственно, различия высоко достоверны ( $t=6,56$ ,  $p<0,001$ ).

Выявлены половые различия для нескольких форм пороков. У девочек достоверно выше частоты пороков невральнй трубки ( $t=3,28$ ,  $p<0,01$ ), в том числе, спинномозговой грыжи ( $t=3,14$ ,  $p<0,01$ ), изолированной расщелины неба ( $t=3,00$ ,  $p<0,01$ ).

У мальчиков достоверно выше частоты изолированной расщелины губы и/или неба ( $t=2,52$ ,  $p<0,05$ ), гипертрофического пилоростеноза ( $t=2,08$ ,  $p<0,05$ ), атрезии ануса ( $t=2,57$ ,  $p<0,05$ ), двусторонней агенезии почек ( $t=2,36$ ,  $p<0,05$ ) и диафрагмальной грыжи ( $t=3,21$ ,  $p<0,01$ ). Гипоспадия регистрировалась только у мальчиков. Результаты анализа практически совпадают с данными российского мониторинга [Демикова Н.С., 2005].

Установлено повышение частоты ВПР с увеличением возраста матери ( $r=0,81 \pm 0,20$ ) и уменьшением массы тела при рождении ( $r=-0,83 \pm 0,23$ ).

Определено, что частота ВПР у детей в городах области, выше, чем в сельских районах. Средневзвешенное значение частоты ВПР в городах составило  $16,84 \pm 0,02\%$ , в районах области –  $13,37 \pm 0,03\%$  ( $t=96,24$ ;  $p<0,001$ ). Отмечена крайне неравномерная распространенность ВПР в различных городах и районах области. Анализ распространенности показал статистически значимую неоднородность показателей по городам ( $\chi^2=57,27$ ,  $df=15$ ,  $p<0,05$ ) и районам ( $\chi^2=98,86$ ,  $df=37$ ,  $p<0,05$ ) области.

Отмечено достоверное повышение частот ВПР в Красносулинском ( $t=3,41$ ,  $p<0,001$ ) и Егорлыкском ( $t=2,41$ ,  $p<0,05$ ) районах. По другим районам не получено до-

стоверных отличий, при сравнении со средневзвешенным значением частоты ВПР по районам и по области в целом.

Таким образом, в ходе исследования определены популяционная частота ВПР, частоты пороков строгого учета и ряда нозологических форм. В группу частых пороков попадают множественные врожденные пороки развития, синдром Дауна и гипоспадия (>1:1000), их частоты определены как базовые. В структуре изолированных ВПР ведущими являются пороки сердечно-сосудистой системы, центральной нервной системы и органов чувств, и костно-мышечной системы. Анализ причин смертности детей с ВПР показал, что в 58,28% случаев пороки явились основным заболеванием, а наибольшую роль играют пороки сердечно-сосудистой и центральной нервной систем и множественные ВПР.

Подводя итоги можно сказать, что независимо от возраста гибели детей показатели ранней детской смертности на 25% прямо или косвенно обусловлены наличием врожденных пороков развития. Следовательно, одним из реальных путей снижения младенческой смертности и детской инвалидности является профилактика врожденных пороков развития.

#### **Влияние факторов популяционной динамики и генетической структуры на частоту врожденных пороков развития**

С целью возможного выявления факторов микроэволюции, влияющих на частоту ВПР, предпринята попытка связать особенности генетической структуры изученных районов Ростовской области с частотой врожденных пороков развития. В табл. 5 представлены данные по семи изученным районам Ростовской области: частоты ВПР, показатели младенческой смертности, значения параметров генетической структуры и естественного отбора.

Таблица 5

Значения частоты ВПР, младенческой смертности, индекса смертности  $I_m$ , индекс тотального отбора  $I_{tot}$ , случайного инбридинга  $F_{ST}$ , индекса эндогамии, локального инбридинга  $a$  и индекса  $ie$  в изученных районах Ростовской области

Обследованный район	Частота ВПР	Младенческая смертность	$I_m$	$I_{tot}$	$F_{st}$	Индекс эндогамии	$a$	$ie$
г. Миллерово	17,60	16,73	0,005	0,164	0,00023	0,14	0,00023	0,00007
Миллеровский	20,30	23,61	0,056	0,211	0,00130	0,49	0,00291	0,00140
Цимлянский	20,37	15,75	0,055	0,332	0,00040	0,23	0,00038	0,00051
Волгодонской	12,49	15,49	0,047	0,199	0,00045	0,14	0,00202	0,00032
Дубовский	5,52	12,48	0,060	0,270	<b>0,00102</b>	<b>0,35</b>	<b>0,00046</b>	<b>0,00016</b>
Зимовниковский	13,54	19,61	0,025	0,270	<b>0,00064</b>	<b>0,47</b>	<b>0,00021</b>	<b>0,00010</b>
Целинский	11,42	14,81	0,034	0,247	0,00079	0,33	0,00285	0,00105
Родионово-Несветайский	11,98	24,10	н/д	н/д	0,00100	0,28	0,00324	0,00108

Примечание: жирным шрифтом выделены данные Кривенцовой Н.В. [2006].

Анализ регрессионной зависимости проведен между частотами ВПР по районам, показателями младенческой смертности и различными параметрами генетической структуры и факторами естественного отбора. В табл. 6 представлены результаты корреляционного анализа. Не выявлено взаимосвязи между территориальным распространением ВПР и особенностями генетической структуры. Во всех случаях получены незначимые коэффициенты корреляции.

Коэффициенты корреляции между частотой ВПР, младенческой смертностью и различными параметрами генетической структуры изученных районов Ростовской области

<i>Коррелируемые параметры</i>	<i>Коэффициент корреляции (по Пирсону)</i>
Частота ВПР - младенческая смертность	0,42±0,37
$F_{ST}$ – частота ВПР	-0,23±0,40
Индекс эндогамии - частота ВПР	-0,03±0,40
Локальный инбридинг $a$ - частота ВПР	-0,03±0,41
$i_e$ - частота ВПР	0,26±0,39
$I_m$ - частота ВПР	-0,14±0,44
$I_{tot}$ - частота ВПР	-0,06±0,45
$F_{ST}$ – младенческая смертность	<b>0,46±0,36</b>
Индекс эндогамии - младенческая смертность	<b>0,41±0,37</b>
Локальный инбридинг $a$ - младенческая смертность	<b>0,52±0,35</b>
$i_e$ - младенческая смертность	<b>0,60±0,33</b>
$I_m$ - младенческая смертность	-0,07±0,45
$I_{tot}$ - младенческая смертность	-0,24±0,43

Получены положительные коэффициенты линейной корреляции между показателями младенческой смертности и параметрами генетической структуры, что свидетельствует о возможном влиянии генетического дрейфа на показатели младенческой смертности. Можно предполагать, что в структуре младенческой смертности, кроме ВПР, есть случаи моногенной наследственной патологии, в частности летальные формы НБО. Незначимые коэффициенты корреляции между значениями младенческой смертности и различными компонентами индекса Кроу говорят об отсутствии влияния отбора на данный показатель.

Подводя итоги, можно сказать, что факторы микроэволюции, в частности дрейф генов, оказывают определенное влияние на младенческую смертность. Что же касается ВПР, то здесь большее влияние оказывают внешнесредовые факторы, нежели факторы микроэволюции популяций.

### **Медико-генетическое обследование населения Ростовской области**

При проведении медико-генетического обследования населения восьми районов Ростовской области, в общей сложности осмотрено 3210 больных из 1023 семей, из которых зарегистрировано 1060 больных из 735 семей с диагностированной моногенной наследственной патологией.

#### **Сегрегационный анализ**

Для решения вопроса о наследственной природе выявленных заболеваний проводился сегрегационный анализ. Суть сегрегационного анализа сводится в установлении соответствия или несоответствия распределения больных и здоровых sibсов в ядерных семьях, выявленных в процессе медико-генетического обследования населения, определенному типу наследования – аутосомно-доминантному или аутосомно-рецессивному.

Во всех семьях проведен сегрегационный анализ в зависимости от предполагаемого типа наследования, который показал хорошее соответствие ожидаемому АД и АР типу наследования. Значение сегрегационной частоты в семьях с предположительной АР патологией составили 0,26±0,05, вероятность – регистрации, оцененная методом Фишера, составила 0,73. Доля спорадических случаев 0,03±0,13.

В семьях с предположительно АД типом наследования, соответствие здоровых и больных sibсов, тестировалась гипотеза доминантного наследования методом  $\chi$  и пробандовым методом Вайнберга. Анализ показал, что соотношение не противоречит предположению об АД наследовании заболеваний в анализируемых семьях  $\chi^2=1,73$   $p>0,05$ , d.f.=2. Вероятность регистрации  $\pi$  составила 0,61, а сегрегационная частота, рассчитанная методом максимального правдоподобия с учетом вероятности регистрации составила  $p=0,48\pm 0,05$ . Полученные результаты подтверждают АД тип наследования в анализируемых семьях.

Таким образом, сегрегационный анализ позволил выделить число семей и больных с АД, AP и X-сц патологией и перейти к следующему этапу - оценке отягощенности всеми видами менделирующей патологии исследуемой популяции.

### **Отягощенность моногенной наследственной патологией населения Ростовской области**

В ранее обследованных российских популяциях было показано, что существуют различия в уровне отягощенности между популяциями различного иерархического уровня. Причем дифференциация в грузе наследственной патологии наблюдаются не только между различными регионами, но и между отдельными районами области, и даже внутри районов при условном разделении населения на городское и сельское. Поэтому, для возможности сравнения полученных результатов, были выделены группы – городское и сельское население.

В табл. 7 представлены значения отягощенности городского и сельского населения изученных районов Ростовской области моногенной наследственной патологией.

Таблица 7

Отягощенность городского и сельского населения изучаемых районов Ростовской области моногенной наследственной патологией

<b>Обследованная территория</b>	<b>Отягощенность</b>		
	<b>АД</b>	<b>AP</b>	<b>X-сц.</b>
<b>Городское население</b>			
г. Цимлянск	1,11±0,27	0,84±0,24	0
п.г.т. Целина	1,52±0,36	1,10±0,30	0,68±0,34
ст. Егорлыкская	1,29±0,26	1,08±0,24	0
г. Миллерово	1,31±0,18	0,95±0,16	0,21±0,10
ст. Тарасовская	1,58±0,42	1,01±0,34	0,45±0,32
сл. Родионово-Несветайская	1,39±0,31	1,25±0,29	0,14±0,14
п.г.т. Матвеево-Курган	1,45±0,48	1,12±0,43	0
<b>средневзвешенные значения</b>	<b>1,34±0,11</b>	<b>1,03±0,09</b>	<b>0,19±0,06</b>
<b>Сельское население</b>			
Цимлянский район	1,58±0,28	1,06±0,23	0,29±0,17
Волгодонской район	1,85±0,25	1,30±0,21	0,26±0,17
Целинский район	1,67±0,25	1,30±0,22	0,30±0,15
Егорлыкский район	1,89±0,32	1,10±0,24	0,53±0,24
Миллеровский район	2,84±0,28	1,51±0,20	0,50±0,17
Тарасовский район	1,68±0,26	1,51±0,25	0,49±0,20
Родионово-Несветайский район	2,25±0,36	1,33±0,28	1,04±0,34
Матвеево-Курганский район	1,96±0,25	1,16±0,19	0,32±0,14
<b>средневзвешенные значения</b>	<b>2,00±0,10</b>	<b>1,34±0,08</b>	<b>0,44±0,07</b>

### ***Отягощенность населения аутосомно-доминантной патологией***

Как следует из данных, представленных в табл. 7, абсолютные значения отягощенности АД патологией во всех районах высокие (более 1 на 1000 человек). Кроме этого наблюдается широкая вариация в значениях между районами

Сравнительный анализ показал неоднородность населения по грузу доминантной патологией  $\chi^2 = 39,96$  (d.f.=14,  $P < 0,05$ ). Особенно эта неоднородность проявляется при сравнении отягощенности городского и сельского населения ( $\chi^2 = 18,38$ ; d.f.=1,  $P < 0,05$ ). Во всех обследованных районах, отягощенность АД патологией сельского населения выше, чем городского. Средневзвешенное значение груза АД патологии у городского населения почти в 1,5 раза меньше, чем у сельского.

В сельской местности выявлены достоверные различия в значениях груза ауто-сомно-доминантной патологии между районами ( $\chi^2 = 18,11$ ; d.f.=7,  $P < 0,05$ ), тогда как между районными городами наблюдается сравнительная гомогенность значений ( $\chi^2 = 1,39$ ; d.f.=6,  $P > 0,05$ ).

Анализ территориального распределения груза АД патологии показал, что наибольшие значения выявлены в сельской местности на западе и северо-западе области, а наименьшие на востоке и юге.

### ***Отягощенность населения аутосомно-рецессивной патологией***

Значения отягощенности АР патологией варьируют в небольших пределах – от  $0,84 \pm 0,24$  в городе Цимлянске до  $1,51 \pm 0,20$  в сельской местности Миллеровского и Тарасовского районов. Сравнение значений отягощенности АР патологией показало наличие дифференциации между городским и сельским населением ( $\chi^2 = 4,63$ ; d.f.=1,  $p < 0,05$ ). Средневзвешенные значения отягощенности АР патологией сельского населения составили  $1,34 \pm 0,08$ , а городского -  $1,03 \pm 0,09$ .

Не выявлено различий в отягощенности АР патологией между рассматриваемыми группами «село» и «город» ( $\chi^2 = 4,14$ ;  $p > 0,05$ , d.f.=7 - для села;  $\chi^2 = 1,54$ ;  $p > 0,05$ , d.f.=6 - для города). Такая картина характерна для большинства ранее обследованных русских популяций. Вместе с тем, при анализе соответствующих групп в марийской, чувашской и удмуртской популяциях обнаружены различия и внутри групп «село» и «город» [Гинтер Е.К. и др., 2002; Зинченко Р.А., 2003; Зинченко Р.А. и др., 2004].

Анализ груза АР патологии в соответствии с географическим местоположением районов показал, что наибольшие значения отягощенности АР заболеваниями, выявлены в сельской местности северо-западных районов.

### ***Отягощенность населения X-сцепленной патологией***

Значения отягощенности (табл. 7) этим видом наследственной патологии варьировали в широких пределах от 0 в городе Цимлянске и поселке Матвеево-Курган до 1,04 в сельской местности Родионово-Несветайского района. При этом в Родионово-Несветайском районе вся отягощенность сформирована за счет одной большой семьи с X-сцепленным ихтиозом. Сравнение значений отягощенности X-сцепленной патологией у населения изученных районов показало, что существуют различия по грузу X-сцепленной патологии между городским и сельским населением ( $\chi^2 = 6,19$ ;  $p < 0,05$ , d.f.=1). Внутри групп «город» и «село» провести сравнения с помощью критерия  $\chi^2$  не представлялось возможным, ввиду малой численности или вовсе отсутствия больных.

Сравнительный анализ (рис. 7) значений груза АД заболеваний у населения Ростовской области, с таковыми в ранее обследованных русских популяциях и других

этнических группах России показал, что отягощенность АД патологией в сельских популяциях Ростовской области несколько выше, чем для большинства русских популяций, и схожа с отягощенностью сельских популяций Кировской области, Марийской, Чувашской и Удмуртской республик [Зинченко Р.А. и др., 2004]. Значения груза АД патологии в Ростовской области оказались также выше, чем в Британской Колумбии [Baird P.A. et al., 1988]

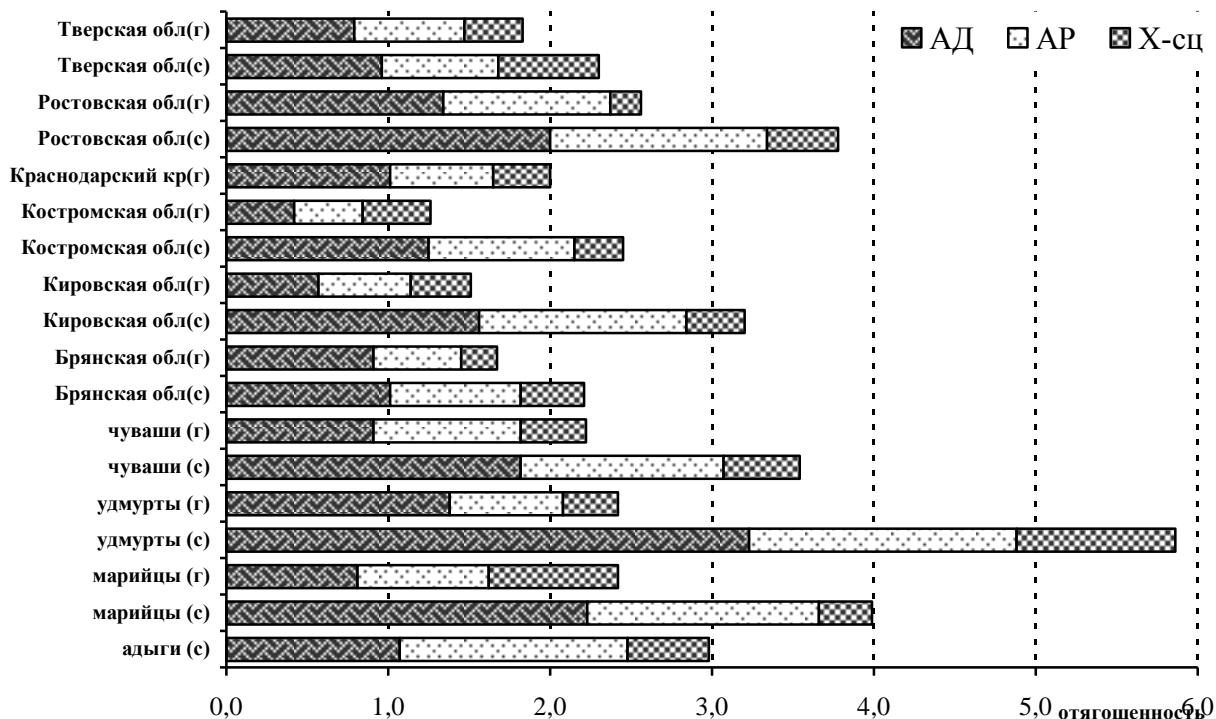


Рис. 7. Суммарная отягощенность наследственной патологией российских популяций.

Несмотря на то, что значения отягощенности АР патологией, как у сельского, так и у городского населения Ростовской области более высокие, чем в других русских популяциях [Гинтер Е.К. и др., 2002; Зинченко Р.А., 2003; Зинченко Р.А. и др., 2004], однако различия не достоверны. Абсолютные значения отягощенности АР патологией у населения исследованных районов не высоки и схожи со значениями груза в исследованиях, проведенных в Британской Колумбии [Baird P.A. et al., 1988].

Значения отягощенности Х-сц. патологией обследованного населения схожи с таковыми в большинстве российских популяций и популяций мира. Такая общая стабильность груза специфична для Х-сцепленной патологии.

На рис. 8 представлена гистограмма, которая наглядно отображает отягощенность АД, АР и Х-сц. патологией и суммарный груз моногенными формами у населения обследованных районов, из которой очевидно, что наиболее отягощены сельские популяции Миллеровского (северо-запад области) и Родионово-Несветайского (запад области) районов, суммарная отягощенность в которых составила 4,0-4,5 больных наследственными заболеваниями на 1000 человек.

Подводя итоги анализа отягощенности городского и сельского населения восьми районов Ростовской области можно заключить: во всех районах области лидирующей по типам наследования является отягощенность населения АД патологией, по сравнению с АР и Х-сц. По всем типам наследственной патологии между отягощенностью городского и сельского населения выявлены статистически достоверные различия. Отягощенность сельского населения выше, чем городского. Анализ суммарной



отягощенности населения наследственной патологией показал, что наиболее отягощены северо-западные и западные районы области.

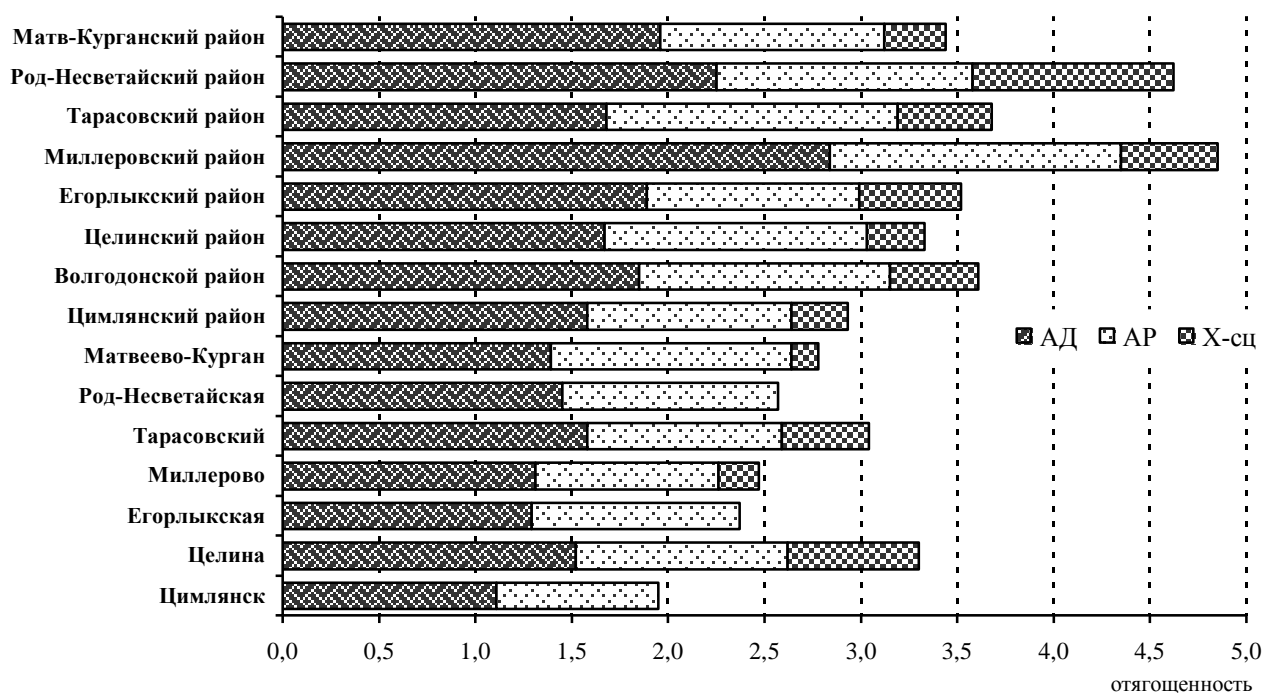


Рис. 8. Отягощенность городского и сельского населения Ростовской области основными типами менделирующей патологией.

**Влияние факторов популяционной динамики и генетической структуры на формирование отягощенности моногенной наследственной патологией у населения Ростовской области**

Ранее, на примере многих популяций России было показано, что ведущим фактором популяционной динамики в российских популяциях является генетический дрейф, а выявленную дифференциацию в значениях отягощенности аутосомно-доминантной и аутосомно-рецессивной патологией между отдельными популяциями можно объяснить различиями в уровне генетической подразделенности этих популяций [Зинченко Р.А. и др., 2001 2006; Гинтер Е.К. и др., 2004].

Для определения роли генетической структуры и факторов популяционной динамики в формировании различий в отягощенности наследственной патологией между изученными районами проведен корреляционный анализ зависимости груза аутосомных наследственных заболеваний от различных характеристик генетической структуры. В табл. 8 представлены значения груза аутосомной патологии и различных популяционно-генетических характеристик по пяти изученным районам Ростовской области.

Полученные коэффициенты корреляции приведены в табл. 9. Анализ показал, что коэффициенты корреляции значимы, высоки, и приближаются практически во всех случаях к 1. Можно говорить о практически прямом влиянии генетической подразделенности на формирование отягощенности населения моногенной патологией, о чем свидетельствуют высокие коэффициенты корреляции между грузом аутосомной патологии и значениями случайного инбридинга  $F_{ST}$ . Индекс эндогамии, показывающий уровень миграции, в меньшей степени определяет груз АД и АР патологии, но, тем не менее, весьма значим.

Таблица 8

Значения отягощенности АД и АР патологией,  $F_{ST}$ , индекс эндогамии, локального инбридинга  $\underline{a}$  и индекс  $\underline{ie}$  в популяциях Ростовской области

Обследованная территория	Груз		$F_{ST}$	Индекс эндогамии	$\underline{a}$	$\underline{ie}$
	АД	АР				
г. Цимлянск	1,10	0,84	0,00016	0,13	0,000524	0,0000680
Цимлянский	1,58	1,06	0,00057	0,31	0,002675	0,0008293
Волгодонской	1,85	1,30	0,00045	0,14	0,002015	0,0002821
пгт Целина	1,52	1,10	0,00027	0,21	0,000621	0,0001304
Целинский	1,67	1,30	0,00102	0,38	0,003832	0,0014562
г. Миллерово	1,31	0,95	0,00023	0,29	0,000225	0,0000653
Миллеровский	2,84	1,51	0,00130	0,49	0,002911	0,0014004
сл. Родионово-Несветайская	1,45	1,12	0,00042	0,10	0,001134	0,0001134
Родионово-Несветайский	2,25	1,33	0,00121	0,35	0,004001	0,0014264

Таблица 9

Коэффициенты корреляции между аутосомными заболеваниями и различными параметрами генетической структуры населения Ростовской области

Коррелируемые параметры	Коэффициент корреляции (по Спирмену)	Коэффициент корреляции (по Пирсону)
Груз АД патологии - груз АР патологии	0,93	0,92±0,15
$F_{ST}$ - индекс эндогамии	0,78	0,81±0,22
$F_{ST}$ - локальный инбридинг $\underline{a}$	0,90	0,90±0,17
$F_{ST}$ - $\underline{ie}$	0,90	0,96±0,10
$F_{ST}$ груз АД патологии	0,93	0,87±0,19
$F_{ST}$ - груз АР патологии	0,87	0,86±0,19
Индекс эндогамии - груз АД патологии	0,70	0,72±0,26
Индекс эндогамии - груз АР патологии	0,63	0,61±0,29
Локальный инбридинг $\underline{a}$ - груз АД патологии	0,85	0,67±0,28
Локальный инбридинг $\underline{a}$ - груз АР патологии	0,79	0,75±0,25
$\underline{ie}$ - груз АД патологии	0,83	0,74±0,25
$\underline{ie}$ - груз АР патологии	0,73	0,75±0,24
$I_{tot}$ - груз АД патологии	-0,04	-0,33±0,47
$I_{tot}$ - груз АР патологии	-0,07	-0,39±0,46

Принимая во внимание, что значения индекса Кроу позволяют выявлять разную приспособленность генотипов, имея в виду, что генотипы больных с наследственной патологией по определению обладают более низкой приспособленностью, чем гипотетический средний генотип популяции. Проведен корреляционный анализ между значениями индекса максимально возможного отбора и отягощенностью АР и АД патологией в исследованных районах Ростовской области. Полученные коэффициенты корреляции указывает на отсутствие влияния фактора отбора в популяциях Ростовской области.

Предпринята попытка оценить влияние брачной этнической ассортативности на груз аутосомной патологии малых этносов, компактно проживающих среди русских на территориях обследованных районов. В результате последних миграций (90-е

годы XX века) из республик бывшего Союза произошло увеличение миграционного потока, преимущественно в южные и юго-восточные районы области, при этом национальный состав иммигрантов весьма разнообразен. Анализ первичного материала показал, что в ходе исследования выявлены семьи, с несколькими больными, представители малых этносов, только в Волгодонском, Целинском и Егорлыкском районах. В других изученных районах были выявлены единичные больные других национальностей. Груз моногенных заболеваний оказалось возможным оценить только среди турок-месхетинцев Волгодонского района, который составил  $5,03 \pm 1,39$  на 1000 человек. Причем турки-месхетинцы оказались вторым по численности этносом в Волгодонском районе (2583 человек). В этом районе наиболее низкие значения случайного инбридинга и индекса эндогамии. К сожалению, определить отягощенность моногенной патологией, по районам, у других представителей малых этносов не представлялось возможным, в связи с малочисленностью последних. Все вышеизложенное не позволило провести корреляционный анализ по выявлению взаимосвязи между брачной этнической ассортативностью и отягощенностью аутомсомной патологией.

По-видимому, процессы формирования и накопления груза МНЗ в различных популяциях и этнических группах происходят не одинаково и зависят от процесса формирования генофонда популяции, от истории популяции и народов, от длительности существования подразделенности, и многих других причин.

Таким образом, можно сказать, что, несмотря на то, что уровень генетической подразделенности в популяциях Ростовской области оказался невысоким, при достаточно существенной миграционной активности населения, получены значимые, высокие коэффициенты корреляции между уровнем случайного и локального инбридинга, индекса  $i_e$ , индекса эндогамии и значениями АД и АР патологии. Полученные результаты объясняют различия в значениях отягощенности населения аутомсомной патологией между субпопуляциями и количественно подтверждают действие генетического дрейфа

### **Разнообразие наследственных заболеваний у населения Ростовской области**

Изучение разнообразия моногенной наследственной патологии у населения является важной составляющей генетико-эпидемиологического исследования популяции, позволяющее выделить частые и редкие наследственные заболевания, определить их базовые значения, выявить дифференциацию отдельных популяций, по спектру наследственных болезней и определить региональные или этнические особенности нозологического спектра.

Необходимо отметить, что при составлении спектра наследственных заболеваний учтены заболевания, не вошедшие в сегрегационный анализ и в расчет груза, так как они в основном встречаются спорадически, и включение их в отягощенность наследственной патологии могло создать «отрицательный шум» при анализе взаимосвязи генетической структуры популяции с медико-генетическими характеристиками. При описании спектра наследственной патологии указанная патология была включена и расположена в соответствии с новым типом наследования, указанном в международном каталоге В.МакКьюсика [McKusick V., 2005].

Спектр моногенной наследственной патологии, выявленной у больных из восьми районов Ростовской области, представлен 172 заболеваниями: 99 с АД наследованием (618 больных из 359 семей), 72 с АР наследованием (376 больных из 347 семей) и 16 с Х-сц. (66 больных из 49 семей).

### ***Разнообразие АД заболеваний у населения Ростовской области***

Большая часть АД заболеваний (84 из 99) уже встречались при медико-генетических исследованиях, проводимых лабораторией генетической эпидемиологии МГНЦ РАМН [Зинченко Р.А. и др., 2004]. Впервые зарегистрированы следующие заболевания: 1) дистальная миопатия Веландер (MIM 160500); 2) прогрессирующая мышечная дистрофия, тип Эмери-Дрейфуса (181350); 3) синдром Аксенфельда (109120); 4) тапето-ретиальная абиотрофия, желто-пятнистая Франческетти; 5) акромезомелическая карликовость; 6) болезнь Блаунта (188700); 7) брахидактилия, тип Д (113200); 8) псевдогипопаратиреоз (103580); 9) множественный энхондроматоз (166000); 10) синдром аплазии или гипоплазии надколенника (168860); 11) синдром Гиппеля-Ландау (193300); 12) синдром гипертелоризма с аномалией пищевода и гипоспадией (145410); 13) синдром «нейрофиброматоз-Нунен» (601321); 14) синдром подколенного птеригиума (119500); 15) синдром Фримена-Шелдона (193700).

Большинство случаев, из впервые выявленных заболеваний, встретились в единичных семьях с 1-3 больными. Исключение составляют три заболевания: болезнь Блаунта, акромезомелическая карликовость, синдром «гипертелоризма с аномалией пищевода и гипоспадией».

Нозологический спектр частых АД заболеваний, распределенных по системам поражения, представлен в табл. 10. Весь спектр выявленной патологии условно разделен на 4 группы, в зависимости от частоты встречаемости отдельных заболеваний. На рис. 9 представлены доли нозологических форм и больных с АД типом наследования по распространенности.

Заболевания, встречающиеся с распространенностью 1:50000 и чаще, составляют наибольшую долю как по числу нозологических форм (~30%), так и по числу больных (~70%) в данной группе. Минимальное число больных (~4%) выявлено с редкими формами АД заболеваний, а минимальное количество нозологических форм в группе «условно частых» доминантных заболеваний.

В группе часто встречающейся патологии с АД типом наследования 10 заболеваний (выделены жирным шрифтом) являются частыми и в других ранее обследованных русских популяций [Зинченко Р.А. и др., 2001; 2004; Гинтер Е.К., 2002].

Суммарная распространенность моторно-сенсорной нейропатии (НМСН) составила 1:11461, врожденных форм катаракты - 1:7463, различных клинических форм тапето-ретиальной абиотрофии (ТРА) 1:8228.

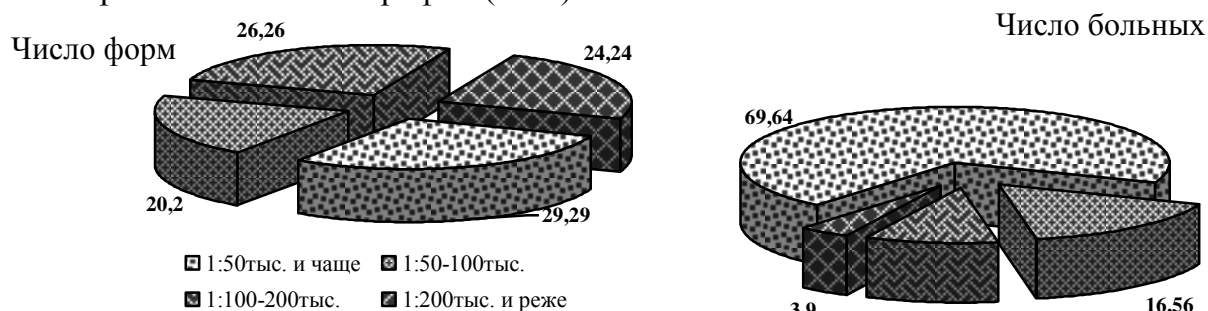


Рис. 9. Доля больных и нозологических форм заболеваний с АД типом наследования, ранжированные в зависимости от распространенности.

Таблица 10

Нозологический спектр частой аутосомно-доминантной патологии, выявленной у населения Ростовской области

№	№ МПМ	Нозологическая форма	Цимлянский	Волгодонской	Целинский	Егорлыкский	Миллеровский	Тарасовский	М-Курганский	Р-Несветайский	ВСЕГО Б-Х	распространенность 1 на	частота гена
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
<b>Болезни нервной системы</b>													
1	162200	<b>Нейрофиброматоз, тип I</b>	3	2		2	5	4	2		18	17829	0,000056
2	118210	НМСН, тип II А		4			4				8	40116	0,000025
3	АД	<b>НМСН</b>	3				4	1	3	3	14	22923	0,000044
4	160900	Миотоническая дистрофия					3			5	8	40116	0,000025
5	191100	Туберозный склероз					6		3		9	35658	0,000028
<b>Болезни глаз</b>													
6	АД	Врожденная зонулярная катаракта	6	2	4	2	6	2	3	4	29	11066	0,000090
7	116200	Врожденная заднеполярная катаракта			8						8	40116	0,000025
8	АД	ТРА, смешанная форма			1	3			4	1	9	35658	0,000028
9	АД	ТРА, малопигментная форма						9			9	35658	0,000028
10	АД	<b>ТРА</b>	2					8			10	32093	0,000031
11	164100	Врожденный нистагм			2		3	2	4	2	13	24687	0,000041
12	178300	<b>Врожденный птоз</b>	3			2	2	3	2	2	14	22923	0,000044
13	120200	Врожденная колобома радужки		1		6	2				9	35658	0,000028
<b>Болезни кожи</b>													

Окончание табл. 10

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
14	146700	<i>Простой ихтиоз</i>	2	2	16	14	31		7		72	4457	0,000224
15	184200	<i>Ладано-подошвенная кератодермия</i>	4	2		5			3	3	17	18878	0,000053
16	151900	<i>Множественный липоматоз</i>						4	4	3	11	29175	0,000034
17	146550	Гипотрихоз типа Мари-Унна						6			6	53488	0,000019
<b>Болезни скелета</b>													
18	100800	Ахондроплазия		1		2	1	2	2	1	9	35658	0,000028
19	602875	Акрomezомелическая карликовость		7							7	45846	0,000022
20	181800(С)	Идиопатический сколиоз	1	3	3		3	2	1	2	15	21395	0,000047
21	174200	<i>Полидактилия, постаксиальная</i>		3			4	3	5		15	21395	0,000047
22	185900	Синдактилия, тип I		1		3	8				12	26744	0,000037
23	186000	Синдактилия, тип II					1	6	2		9	35658	0,000028
24	АД	Несовершенный остеогенез			3		7				10	32093	0,000031
<b>Наследственные синдромы</b>													
25	145410	Синдром гипертелоризма с аномалией пищевода и гипоспадией	1	2		2	2			2	9	35658	0,000028
26	148900	Синдром Клиппеля-Фейля	2		1	1		2	1	1	8	40116	0,000025
27	154700	<i>Синдром Марфана</i>	8	2	3		1	2			16	20058	0,000050
28	163950	Синдром Нунен	2	1	1		4	2		2	12	26744	0,000037
29	130090	<i>Синдром Элерса-Данлоса</i>			15	3	13		7		38	8445	0,000118

**Примечание** (для всех таблиц спектра): АД, АР или X-сц. - при невозможности по клинической картине дифференцировать форму заболевания; (С) – спорадические заболевания.

Ранее было показано, что существует значимая положительная корреляция между грузом АД заболеваний и генетической структурой популяций, описанной через значения  $F_{ST}$  [Зинченко Р.А. и др., 2000; Амелина С.С. и др., 2005]. Это означает, что в популяциях с более высоким значением инбридинга наблюдается больше больных с аутосомно-доминантными заболеваниями. Однако, данное заключение никак не объясняет характер территориального распределения отдельных заболеваний по популяциям и их равномерность. Для выяснения случаев накопления отдельных АД заболеваний в изученных районах проведен анализ равномерности географического распределения отдельных заболеваний (F-распределение).

Анализ равномерности распространения отдельных аутосомно-доминантных заболеваний по восьми районам Ростовской области показал, что во всех районах выявлено накопление различных аутосомно-доминантных заболеваний.

Таким образом, анализ спектра аутосомно-доминантной патологии показал, что нозологический спектр доминантной патологии, выявленной в Ростовской области, характеризуется своеобразием.

### ***Разнообразие аутосомно-рецессивных заболеваний у населения Ростовской области***

В табл. 11 представлен нозологический спектр частых аутосомно-рецессивных заболеваний, выявленных у населения в восьми районах Ростовской области. Анализ нозологического спектра показал, что большая часть (76%) аутосомно-рецессивных заболеваний (56 из 72) уже встречалась при проведении медико-генетических исследований лабораторией генетической эпидемиологии МГНЦ РАМН [Зинченко Р.А. и др., 2004]. В группе впервые выявленных, зарегистрировано 16 АД заболеваний: 1) ТРА, желто-пятнистая, тип Франческетти (МММ 268000); 2) камптодактилия, тип Тель-Хашомер (211960); 3) мезомелическая дисплазия, тип Лангера (249700); 4) метафизарная дисплазия, Пайла (265900); 5) спондилоэпифизарная дисплазия Гарда с микроцефалией (600093); 6) спондилоэпифизарная дисплазия с олигофренией (271620); 7) спондилоэпиметафизарная дисплазия с разболтанностью суставов (271640); 8) синдром анемии и трехфалангового пальца (205600); 9) брахиоскелетогенитальный синдром (211380); 10) синдром кардиомиопатии и гипогонадизма (212112); 11) синдром Ларона (262500); 12) синдром Мардена-Уокера (248700); 13) окуло-церебро-мышечный синдром (236670); 14) феморо-фибуло-ульнарный синдром (228200); 15) церебро-окуло-фациальный синдром (214150); 16) синдром Юбера-Хейворда (216100). Все указанные заболевания являются редкими и обнаружены в единичных семьях. Только спондилоэпифизарная дисплазия с олигофренией (распространенность 1:80231) выявлена у 4 больных (4 семьи), проживающих в разных районах Ростовской области.

При условном разделении спектра по частоте встречаемости отдельных заболеваний (рис. 10) становится очевидным, что частые заболевания (1:50000 и чаще) составляют 13,89% от общего числа выявленных заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования. На эту группу приходится максимальное число больных (~70%). Меньше всего больных (~9%) в самой многочисленной по разнообразию группе (~49%) – наследственные синдромы. Эта ситуация характерна для большинства российских популяций [Гинтер Е.К. и др., 2002; Зинченко Р.А. и др., 2004].

Таблица 11

Нозологический спектр частой аутосомно-рецессивной патологии, выявленной у населения Ростовской области

№	№ МПМ	Нозологическая форма	Цимлянский	Волгодонской	Целинский	Егорлыкский	Миллеровский	Тарасовский	М-Курганский	Р-Несветайский	ИТОГО Б-Х	распространенность 1 на	частота гена
<b>Болезни нервной системы</b>													
1	251200	<i>Микроцефалия, олигофрения</i>		9	5	3	10	4	3	3	37	8674	0,0107
2	251280	Микроцефалия, олигофрения, тетрапарез		2	1	4	4	1	1	2	15	21395	0,0068
3	АР	<i>Олигофрения</i>		7	1	3	10	7	4		32	10028	0,0099
<b>Болезни глаз</b>													
4	АР	<i>Врожденная катаракта</i>	1					3	2	2	8	40116	0,0050
<b>Наследственные синдромы</b>													
5	217100	Синдром амниотических перетяжек		1	2	2	3	4	3	1	16	20058	0,0071
6	276900	Синдром Ашера			1	2	2		1	2	8	40116	0,0050
7	251800	Синдром микротии с атрезией наружных слуховых проходов и кондуктивной глухотой		1	2	1	2	1	1		8	40116	0,0050
<b>Прочая наследственная патология</b>													
8	262400	Гипофизарный нанизм	1	2	1	1	1	2	1		9	35658	0,0053
9	261600	Фенилкетонурия	2		1	1		1		4	9	35658	0,0053
10	АР	<i>Нейросенсорная несиндромальная тугоухость</i>	14	5	9	24	31	8	16	5	112	2865	0,0186



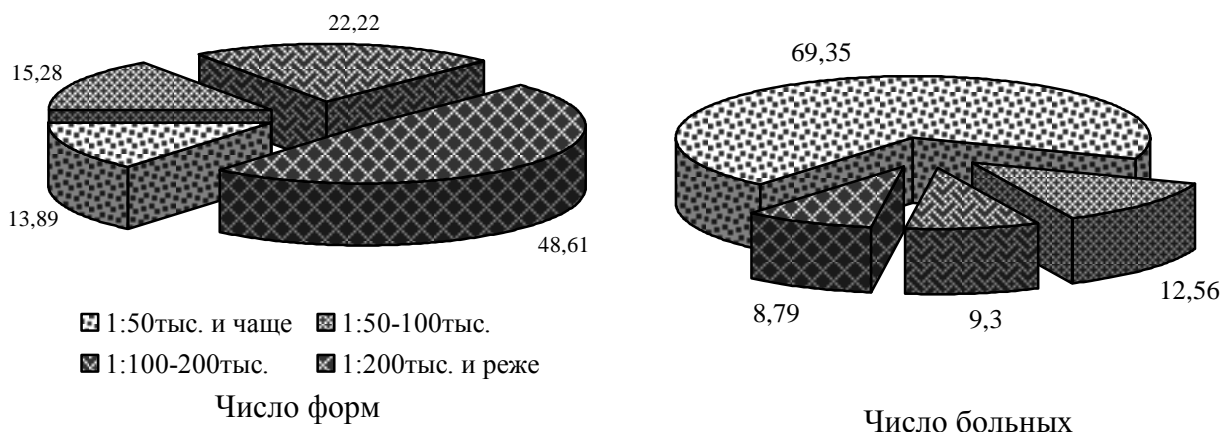


Рис. 10. Доля больных и нозологических форм заболеваний с АР типом наследования, ранжированные в зависимости от распространенности.

Анализ равномерности распределения отдельных заболеваний по изученным районам показал накопление пяти заболеваний в трех районах. В Волгодонском районе выявлено накопление двух заболеваний: микроцефалии с олигофренией (9 больных из 5 семей) и олигофрении (7 больных из 5 семей). Распространенность этих заболеваний в районе составила 1:3417 и 1:4394 соответственно. Из 9 больных с диагнозом микроцефалия с олигофренией 5 пациентов (3 семьи) турки-месхетинцы, распространенность среди которых составила 1:516. В случае с олигофренией, выявленной у больных из Волгодонского района, 3 семьи (3 больных) также турки-месхетинцы, одна семья (2 больных) – азербайджанцы и одна семья (2 больных) – русские. Распространенность олигофрении для турок-месхетинцев составила 1:861. В семьях турок-месхетинцев и азербайджанцев имеются повторные кровнородственные браки. Семьи переселились в Ростовскую область в середине 90-х годов из Узбекистана и Азербайджана, в данном случае имеет место направленная миграция, приведшая к увеличению распространенности данного заболевания. Однако, учитывая высокую этническую брачную ассортативность в данных семьях, можно предполагать, что данные заболевания не будут со временем столь же распространены среди всего населения области.

В Миллеровском районе локально высокая частота (31 больной из 21 семьи) выявлена для аутосомно-рецессивной несиндромальной нейросенсорной тугоухости (ННТ). Распространенность ННТ в районе составила 1:2425. Все больные являются уроженцами Миллеровского района. Анализ мест рождения пробандов и членов их семей по вертикальной линии показал, что некоторые больные с ННТ из других обследованных районов также происходят из Миллеровского района. В общей сложности из 102 семей (112 больных) с аутосомно-рецессивной ННТ 34 семьи (33%) являются уроженцами Миллеровского района.

В Родионово-Несветайском районе обнаружено накопление фенилкетонурии (4 семьи с 4 больными). Еще двое пациентов с фенилкетонурией (ФКУ) из этих семей ранее скончались.

### ***Разнообразие X-сцепленных заболеваний у населения Ростовской области***

Нозологический спектр X-сцепленных заболеваний включает 16 форм. Частые заболевания с данным типом наследования представлены 5 нозологическими формами – прогрессирующие мышечные дистрофии (ПМД) Дюшенна и Беккера, олигофре-

ния, черный ихтиоз и синдром Аарскога. Частые формы аккумулировали в себя более 77% всех выявленных больных с этим типом наследования. Большинство из частых форм характерно и для ранее обследованных российских популяций. Кроме того, эти заболевания являются частыми и для ряда европейских популяций [Carter С.О., 1977]. Среди ранее не зарегистрированных заболеваний, при проведении генетико-эпидемиологических исследований, впервые выявлено 6 нозологических форм: эктодермальная дисплазия, ангидротическая форма (305100), синдром Прада (300004), синдром Денди-Уолкера (304340), спинальная мышечная атрофия, тип Кеннеди (313200), олигофренией с марфаноидным фенотипом (309520) и мукополисахаридоз, тип II (309900).

При анализе материала выявлены высокие суммарные значения распространенности ПМД Дюшенна и Беккера 1:12343, при этом территориальное распределение больных по районам равномерное (F-распределение [Животовский Л.А., 1991]). Высокая частота встречаемости отмечена и для X-сцепленной олигофрении, всего выявлено 15 больных из 14 семей, в большинстве семей имелись пораженные родственники мужского пола, а также больные в боковых ветвях родословных.

**Особенности нозологического спектра наследственных заболеваний у населения Ростовской области при сравнении с другими популяциями России**

Для выявления особенностей разнообразия наследственных болезней у населения в Ростовской области проведен сравнительный анализ накопления отдельных заболеваний (АД, АР и X-сц.) в сравнении с ранее обследованными популяциями России (Кировская, Костромская области, Краснодарский край, Республик Адыгея, Марий Эл, Удмуртия, Чувашия) [Гинтер Е.К. и др., 2002; Зинченко Р.А., 2004; 2006]. Анализ проводился только в популяциях примерно равноценной численности.

В табл. 12 приведены суммарные данные выявленной в области патологии в зависимости от типа наследования и ведущей системы поражения.

Таблица 12

Структура нозологического спектра и число больных с наследственной патологией по основным системам в Ростовской области

Система поражения	АД		АР		X-сц.		Всего	
	Число форм	Число больных	Число форм	Число больных	Число форм	Число больных	Число форм	Число больных
Неврологические заболевания	$\frac{11}{12,09}$	$\frac{73}{11,81}$	$\frac{12}{18,18}$	$\frac{105}{27,93}$	$\frac{6}{40,00}$	$\frac{31}{46,97}$	$\frac{29}{16,86}$	$\frac{209}{19,72}$
Офтальмологические заболевания	$\frac{9}{9,89}$	$\frac{126}{20,39}$	$\frac{69}{9,09}$	$\frac{27}{7,18}$	$\frac{1}{6,67}$	$\frac{1}{1,52}$	$\frac{16}{9,30}$	$\frac{154}{14,53}$
Дерматологические заболевания	$\frac{6}{6,59}$	$\frac{110}{17,80}$	$\frac{3}{4,55}$	$\frac{10}{2,66}$	$\frac{2}{13,33}$	$\frac{16}{24,24}$	$\frac{11}{6,40}$	$\frac{136}{12,83}$
Ортопедические заболевания	$\frac{21}{23,08}$	$\frac{120}{19,42}$	$\frac{12}{18,18}$	$\frac{25}{6,65}$	0	0	$\frac{33}{19,19}$	$\frac{145}{13,68}$
Синдромы	$\frac{37}{40,66}$	$\frac{161}{26,05}$	$\frac{26}{39,39}$	$\frac{71}{18,88}$	$\frac{4}{26,67}$	$\frac{16}{24,24}$	$\frac{67}{38,95}$	$\frac{248}{23,40}$
Прочие	$\frac{5}{5,49}$	$\frac{28}{4,53}$	$\frac{7}{11,54}$	$\frac{138}{36,70}$	$\frac{2}{13,33}$	$\frac{2}{3,03}$	$\frac{14}{8,14}$	$\frac{168}{15,85}$
Всего	91	618	66	376	15	66	172	1060

Как видно из представленных в таблице данных наибольшее число, как нозологических форм, так и больных характерно для синдромальной патологии, второе место по числу диагностированных нозологических форм занимают системные скелетные заболевания, а по числу выявленных больных наследственные заболевания нервной системы.

Сравнительный анализ показал, что, несмотря на имеющиеся различия между регионами, в большинстве ранее обследованных популяций России лидирующие позиции по числу выявленных больных занимают наследственные заболевания нервной системы (6 из 10). По числу нозологических форм за первое место конкурируют наследственные заболевания нервной системы (5 из 10) и синдромальная патология (5 из 10), только в Брянской области после неврологических заболеваний следуют офтальмологические.

Для выявления статистически достоверных очагов накопления отдельных заболеваний человека по популяциям и этническим группам использовано F-распределение [Животовский Л.А., 1991]. При проведении анализа сопоставлялась распространенность различных наследственных болезней, выявленных в Ростовской области, со средней распространенностью конкретного заболевания в восьми ранее обследованных российских популяциях.

В группе доминантных наследственных болезней в Ростовской области выявлено накопление 15 заболеваний, это следующая патология:

- миотоническая дистрофия – 1:40116 в Ростовской области (по России – 1:123703),
- туберозный склероз – 1:35658 (1:171282),
- различные формы ТРА – 1:12837 (1:31809),
- малопигментная форма ТРА – 1:35658 (1:222666),
- врожденные формы катаракты – 1:7463 (1:16742),
- врожденный нистагм – 1:24687 (1: 65490),
- болезнь Блаунта – 1:53488 (1: 371110),
- синдактилия, тип 1 – 1:26744 (1:61852),
- синдром Нунена – 1:26744 (1:65490),
- синдром Марфана – 1:20058 (1: 36503),
- синдром Элерса-Данлоса – 1:8445 (1:29298),
- синдром LEOPARD – 1:53488 (1:278333),
- синдром «гипертоноризма с аномалией пищевода и гипоспадией» – 1:35658 (1:247407),
- акромегалическая карликовость 1:45846 (1:318094),
- отосклероз – 1: 53488 (1:185555).

Анализ равномерности распространения аутосомно-рецессивных заболеваний показал накопление в Ростовской области 7 заболеваний:

- микроцефалия с олигофренией – 1:8674 в Ростовской области (по России – 1:17261),
- микроцефалия с олигофренией и спастической тетраплегией – 1:21395 (1:65490),
- олигофрении – 1:10029 (1:15905),
- синдрома микротии с атрезией наружного слухового прохода и кондуктивной глухотой – 1:40116 (1:159047),

- спондилоэпифизарной дисплазии – 1:64185 (1:247407),
- синдрома Элерса-Данлоса – 1:64185 (1:202424),
- несиндромальная нейросенсорная тугоухость – 1:2865 (1:6568).

Заболевания практически равномерно распределены по обследованным районам, за исключением накопления микроцефалии с олигофренией и изолированной олигофрении в Волгодонском районе, за счет кровно-родственных браков в семьях иммигрантов турок-мехетинцев. Синдром «микротии с атрезией наружного слухового прохода и кондуктивной глухотой» (8 семей с единичными больными) и спондилоэпифизарная дисплазия Гарда (5 семей с 5 больными) не обнаружили накопления по каким-либо районам, а равномерно распространены по обследованной выборке.

В группе X-сцепленных заболеваний в Ростовской области выявлено накопление только одного заболевания – прогрессирующей миодистрофии Беккера – 1:32092 мужчин. В среднем по результатам генетико-эпидемиологических исследований ранее обследованных популяций России, распространенность этого заболевания составляет 1:107161 мужчин.

Таким образом, проведенный анализ разнообразия наследственной патологии у населения восьми районов Ростовской области показал, что нозологический спектр менделирующих наследственных заболеваний в целом соответствует таковому в других российских популяциях и в Европе. При сопоставлении разнообразия наследственных заболеваний, выявленного в Ростовской области, с другими популяциями и этническими группами, отмечено сходство с ранее изученными русскими популяциями, при этом наибольшее с близлежащим Краснодарским краем. Наряду с общими для всех российских популяций наследственными заболеваниями выявлен ряд форм, не выявленных ранее в обследованных популяциях России. Некоторые заболевания имеют более высокую распространенность, чем в других популяциях. Накопление отдельных нозологических форм можно объяснить различными причинами. В результате миграционных процессов, традиционно приводящих к выравниванию генных частот в популяции, в Ростовской области произошло накопление ряда болезней: заднеполярной врожденной катаракты (АД), акромегалической карликовости (АД), изолированной олигофрении (АР), микроцефалии с олигофренией (АР) и микроцефалии с олигофренией и спастической тетраплегией (АР), так как все больные, с вышеперечисленными заболеваниями приехали в Волгодонский и Целинский районы Ростовской области в середине 90-х годов из бывших республик СССР и соседних областей. Три аутосомно-рецессивных заболевания: изолированная олигофрения, микроцефалия с олигофренией и микроцефалия с олигофренией и спастической тетраплегией распространены в основном среди турок-мехетинцев, переехавших в Ростовскую область из Узбекистана. Груз этих заболеваний среди турок-мехетинцев Волгодонского района составляет  $5,03 \pm 1,39$ . В вышеперечисленных районах наиболее низкие значения случайного инбридинга и индекса эндогамии.

В то же время, в районе с наибольшими значениями случайного инбридинга, индекса  $i_e$  и самым высоким индексом эндогамии - Миллеровском выявлено накопление простого ихтиоза (АД) и ННТ (АР), распространенность которой в области оказалась одной из самых высоких из ранее обследованных популяций России. На лицо эффект «родоначальника».

Для определения местоположения Ростовской области в ряде других российских популяций и этнических групп проведен кластерный анализ по генам АД и АР заболеваний [Мандель И.Д., 1986]. В данный анализ включено 199 АД и 164 АР забо-

левания, выявленные в восьми популяциях и этнических группах России: удмурты, адыги, марийцы, чувашаи и 4 русские популяции. Кировская и Костромская области характеризуют северную часть Российской Федерации, а Краснодарский край и Ростовская область – юг России. Кластерный анализ – это описательный инструмент для изучения взаимного расположения объектов, с определенным для них коэффициентом различия. Этот подход был предложен Неем [Nei M.A., 1974; 1978] и основан на идентичности по происхождению двух случайно выбранных генов внутри и между популяциями.

На базе рассчитанных матриц, для АД и АР заболеваний, построены дендрогаммы генетических расстояний между популяциями и рассчитана корреляция между матрицами. При построении дендрогаммы большое значение имеют уровни замыкания кластеров, так как они отражают генетическую близость популяций. Построение дендрогаммы - это жесткая математическая процедура, которая проведена через 0,01 единицу генетических расстояний [Ельчинова Г.И., 2001]. Результаты кластерного анализа представлены в виде дендрогаммы на рис. 11 и 12.

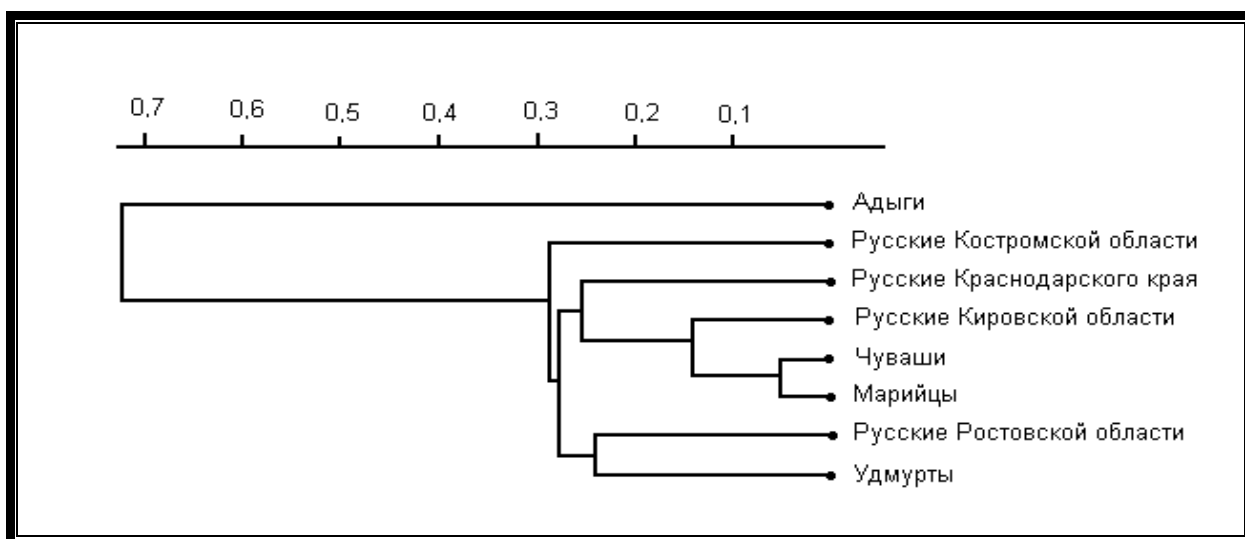


Рис. 11. Дендрогамма матрицы генетических расстояний для аутосомно-доминантных заболеваний.

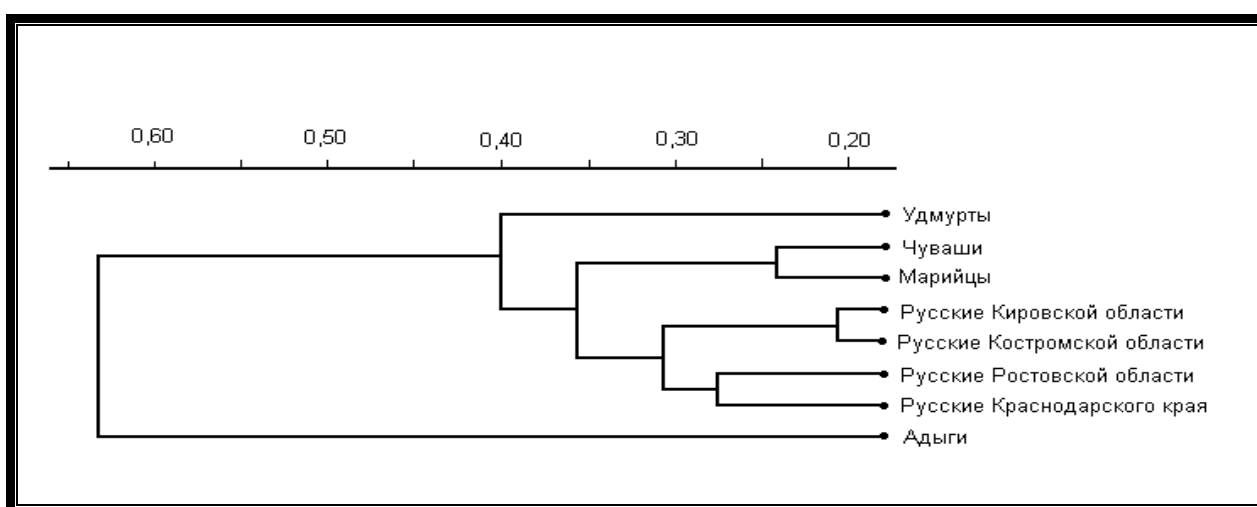


Рис. 35. Дендрогамма матрицы генетических расстояний для аутосомно-рецессивных заболеваний.

Говоря об общих тенденциях обеих дендрограмм очевидно, принципиальное сходство генетической структуры российских популяций, описанной через распространность аутосомно-доминантных и аутосомно-рецессивных генов. Коэффициент корреляции между матрицами, рассчитанными для АД и АР генов МНЗ, составил  $0,86 \pm 0,12$ . Наиболее наглядно выглядит дендрограмма, рассчитанная через частоты генов АР заболеваний.

Данный рисунок иллюстрирует, как генетические расстояния между популяциями коррелируют с географическими. От уровня 0,2 до 0,3 генетических расстояний выделяются три отдельных кластера: русские Кировской и Костромской областей (0,21), чуваша и марийцы (0,24) и русские Краснодарского края и Ростовской области (0,27). Далее на уровне 0,31 объединяются все русские популяции в единый кластер, а на уровне 0,36 к ним присоединяется кластер «марийцы-чуваша». Присоединение удмуртов и адыгов происходит значительно позже (0,4 и 0,67 соответственно), характеризуя наибольшую генетическую удаленность этих этнических групп от других изученных популяций.

На дендрограмме матрицы генетических расстояний для аутосомно-доминантных заболеваний отмечено объединение удмуртов и русских Ростовской области в один кластер. Однако различия между соединяющимися кластерами столь малы, что, возвращаясь к первичному материалу можно предполагать различия в 1-2 больных. Отклонение даже по одному больному может давать большую погрешность и, вроде бы, другую интерпретацию результатов, нежели при анализе, проведенном для генов АР заболеваний. Возможно, это вызвано большим числом больных с синдромом Элерса-Данлоса с АД типом наследования, выявленных в обоих регионах. Однако мы не можем с уверенностью говорить, что в обеих популяциях имел место один и тот же тип данного синдрома, мы рассматривали все типы синдрома Элерса-Данлоса как единое заболевание. Учитывая, что корреляция между матрицами, построенными через частоты генов АД и АР заболеваний составила 0,86, этими различиями можно пренебречь.

Как видно из результатов, полученных при анализе генетических расстояний, гены наследственных заболеваний являются очень мощным и в некоторой степени даже независимым инструментом, позволяющим получить представление о генетической структуре изучаемых популяций и выявить основные закономерности в сходстве и разнообразии наследственной патологии в различных регионах и этнических группах. При этом характеристики отдельных подразделенных популяций и их взаимоотношения между собой остаются такими же, как и при исследовании генетической структуры этих популяций с помощью нейтральных генетических систем, а в некоторых случаях даже могут выявлять скрытые взаимоотношения между популяциями, которые сложно выявить при помощи других генетических и небиологических популяционных статистик. Из этого факта следует, что каждая популяция с одной стороны является уникальной, и содержит только ей свойственный генофонд в данное время, с другой стороны, исходя из истории формирования народов, является частью общей популяции человека как вида, звеном в цепи таких же популяций.

## ВЫВОДЫ

1. Размером элементарной популяции, для Ростовской области, является вся область. Выявлен различный уровень генетической подразделенности, изолированности и миграционной активности сельского и городского населения отдельных районов. Средневзвешенное значение случайного инбридинга  $F_{ST}$  для сельского населения (0,00092) в четыре раза выше, чем для городского (0,00024). Значения индекса эндогамии для сельского населения (0,34) в 1,5 раза выше, чем для городского (0,23). Выявлена высокая брачная этническая ассортативность у населения Ростовской области. Генетическая структура популяции соответствует «островной модели» Райта, то есть популяция подразделена по этническому признаку на субпопуляции.
2. Значения индекса Кроу и его компонентов, не различаются между населением районов, а так же между городским и сельским населением, что свидетельствует о незначительном влиянии естественного отбора на генетико-демографическую структуру населения Ростовской области. Генетическая структура населения Ростовской области отличается от ранее изученных российских популяций по сочетанию факторов популяционной динамики и генетической структуры (высокий уровень иммиграции, генетическая и этническая подразделенность).
3. Популяционная частота ВПР у детей Ростовской области составила: у новорожденных –  $15,32 \pm 0,37\%$ ; у живорожденных –  $14,21 \pm 0,36\%$ ; у мертворожденных –  $161,29 \pm 12,71\%$ . Частота пороков строгого учета –  $8,66 \pm 0,28\%$ . Базовые частоты определены для МВПР -  $1,66 \pm 0,12\%$ , синдрома Дауна -  $1,35 \pm 0,11\%$  и гипоспадии -  $2,37 \pm 0,20\%$ . Определены частоты врожденных пороков развития, с учетом этиологии: мультифакториальные  $12,64 \pm 0,33\%$ , хромосомные  $1,45 \pm 0,11\%$  и моногенные  $1,23 \pm 0,10\%$ .
4. В структуре изолированных ВПР наиболее частыми являются пороки: ССС (30,57%), пороки ЦНС и органов чувств (16,98%) и пороки костно-мышечной системы (13,06%). Доля мультифакториальных пороков составила 82,50%, хромосомных аномалий и моногенной патологии – 9,48% и 8,02%, соответственно. В структуре младенческой смертности ВПР составили 31,92%..
5. Корреляционный анализ между частотой ВПР и различными параметрами генетической структуры не выявил влияния факторов микроэволюции на частоту ВПР. Положительные коэффициенты корреляции выявлены между значениями младенческой смертности и различными параметрами генетической структуры, что говорит о возможно различном происхождении ВПР и младенческой смертности.
6. Лидирующей у населения Ростовской области является отягощенность АД патологией ( $1,77 \pm 0,001$ ), по сравнению с АР ( $1,23 \pm 0,0003$ ) и Х-сц ( $0,35 \pm 0,0003$ ). Выявлены различия в отягощенности населения аутосомной патологией между районами, и между городским и сельским населением. Отягощенность сельского населения по всем типам наследственной патологии достоверно выше, чем городского. Средневзвешенные значения отягощенности АД патологией для городского населения составили  $1,34 \pm 0,11$ , для сельского -  $2,00 \pm 0,10$ , АР патологией -  $1,03 \pm 0,09$  и  $1,34 \pm 0,08$  и Х-сц. патологией -  $0,19 \pm 0,06$  и  $0,44 \pm 0,07$ , соответственно. Анализ суммарной отягощенности населения наследственной патологией показал, что наиболее отягощены северо-западные и западные районы области.
7. Различия в значениях отягощенности сельского и городского населения аутосомной патологией между районами зависят от уровня генетической подразделенности и количественно подтверждают действие генетического дрейфа. Коэффициен-

ты ранговой корреляции между значениями отягощенности АД и АР патологией и случайным инбридингом  $F_{ST}$  составили  $r=0,93$  и  $r=0,87$ , соответственно; между индексом эндогамии и грузом АД и АР патологии –  $r=0,70$  и  $r=0,63$ , соответственно; между значениями инбредно-эндогамной характеристики  $i_e$  и грузом АД и АР патологии составили  $r=0,83$  и  $r=0,73$ , соответственно. Высокий коэффициент корреляции выявлен между распространенностью АД и АР патологии  $r=0,93$ .

8. Спектр наследственных заболеваний представлен 187 нозологическими формами: 99 АД, 72 АР и 16 Х-сц. Основная часть нозологического спектра соответствует таковому в других российских популяциях и в Европе. Проведенный анализ генетических расстояний по частотам генов АД и АР заболеваний показал наибольшее сходство Ростовской области с близлежащим Краснодарским краем. Определены очаги накопления некоторых АД, АР и Х-сц. заболеваний по районам, и для области в целом. Накопление наследственных заболеваний обусловлено миграционным процессом, эффектом родоначальника, генетической и этнической подразделенностью.
9. Для повышения роли медико-генетической консультации в системе профилактики необходимо внедрение Регистра наследственной патологии, принятие региональной программы по профилактике врожденной и наследственной патологии, внедрение пренатального скрининга, активное выявление и диспансеризация больных с МНЗ и ВПР, расширение проспективного консультирования.

### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Бережанская С.Б., Попова В.А., Кравченко Л.В., **Амелина С.С.**, Тимолянова Е.К. Результаты неонатального скрининга на наследственные дефекты обмена веществ по Ростовской области // Здравоохранение Дона – 80 лет: Материалы научно-практической конференции. – Ростов-на-Дону, 1998. - С. 105 – 107.
2. **Амелина С.С.**, Тимолянова Е.К., Байбикова Г.Ш., Гуревич Г.Г., Кригер С.Ю. Регистр синдрома Дауна у детей Ростовской области // Современные проблемы диагностики, клиники, лечения и профилактики заболеваний детского возраста: Тезисы докладов. – Ростов-на-Дону, 1999. – С.35.
3. Тимолянова Е.К., **Амелина С.С.**, Байбикова Г.Ш., Харабаджахова В.Б., Чертоусова Н.А., Плужникова Г.Э. Синдром ожирения, лицевых дисморфий и «кожных ямок» // Современные проблемы диагностики, клиники, лечения и профилактики заболеваний детского возраста: Тезисы докладов. – Ростов-на-Дону, 1999. – С.76.
4. Кривенцова Н.В., Ельчинова Г.И., Зинченко Р.А., Шокарев Р.А., **Амелина С.С.**, Ижевский П.В. Популяционная характеристика Ростовской области через частоты распределения фамилий // Международная конференция «Антропология на пороге III тысячелетия (итоги и перспективы)». – Москва, 2002. – С.39-40.
5. Шокарев Р.А., Зинченко Р.А., **Амелина С.С.**, Ельчинова Г.И. Изучение распространенности мутантных генов наследственных болезней в популяциях Тверской области // Международная конференция «Антропология на пороге III тысячелетия (итоги и перспективы)». – Москва, 2002. – С.54-55.
6. Ельчинова Г.И., Кривенцова Н.В., Зинченко Р.А., Шокарев Р.А., **Амелина С.С.**, Ижевский П.В. Популяционная характеристика двух районов Ростовской области через частоты распространения фамилий // Международная конференция «Антропология на пороге III тысячелетия (итоги и перспективы)». – Москва, 2002. – С. 506-510.



7. Кривенцова Н.В., Ельчинова Г.И., **Амелина С.С.**, Зинченко Р.А. Репродуктивная характеристика населения Ростовской области // Медицинская генетика. – 2003. – Т.2, № 8. – С. 380-385.
8. Зинченко Р.А., Шокарев Р.А., **Амелина С.С.**, Некрасова Н.Ю., Поляков А.В. Тугоухость в Ростовской области // Всероссийская научно-практическая конференция «Современные достижения клинической генетики», Москва, 25-27 ноября 2003 // Медицинская генетика. – 2003. – Т.2, №10. – С.417.
9. **Амелина С.С.**, Кривенцова Н.В., Поляков А.В., Зинченко Р.А., Гинтер Е.К. Молекулярно-генетическое типирование больных с ФКУ в Ростовской области // Медицинская генетика. – 2004. – Т.3, №3. – С. 139-144.
10. **Амелина С.С.**, Тимолянова Е.К., Кривенцова Н.В., Зинченко Р.А. Фенилкетонурия в Ростовской области: результаты неонатального скрининга и ДНК-диагностики // Сборник материалов конференции «Современные достижения генетических исследований: клинические аспекты». – Ростов-на-Дону, 2004. – С. 51-62.
11. Бережанская С.Б., **Амелина С.С.**, Черных А.Г., Тимолянова Е.К., Крючкова Е.Ю. Частота транзиторного гипотиреоза у новорожденных Ростовской области // Сборник материалов конференции «Современные достижения генетических исследований: клинические аспекты». – Ростов-на-Дону, 2004. – С. 62-63.
12. Куцев С.И., Чернышов В.Н., Дегтярева Е.В., Сависько А.А., Мусонова Н.М., **Амелина С.С.**, Морданов С.В., Шокарев Р.А., Тепляков Е.Д. Современные достижения и перспективы цитогенетических исследований при хромосомных болезнях // Сборник материалов конференции «Современные достижения генетических исследований: клинические аспекты». – Ростов-на-Дону, 2004. – С. 91-92.
13. Ельчинова Г.И., Кривенцова Н.В., **Амелина С.С.**, Зинченко Р.А. Медико-генетическое обследование населения Ростовской области: временная динамика репродуктивных параметров // Генетика. – 2004. - Т. 40, № 11. - С. 1576-1579.
14. Ельчинова Г.И., Кривенцова Н.В., **Амелина С.С.**, Зинченко Р.А. Донские казаки: репродуктивная характеристика // Генетика в XXI веке: современное состояние и перспективы развития // Тезисы третьего съезда ВОГиС, Москва, 6-12 июня 2004 г. – М. - Т. II. - С.144.
15. **Амелина С.С.**, Шокарев Р.А., Лазарева К.И., Куцев С.И., Кулинич О.И. Частота синдрома Дауна в Ростовской области // Материалы третьего Российского конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». – М.: Мед-практика. – 2004. – С.86.
16. Спицын В.А., Зинченко Р.А., Макаров С.В., Бычкова Л.С., Пай Г.В., Кривенцова Н.В., **Амелина С.С.** К исследованию генофонда русского населения. Полиморфизм белков сыворотки крови НР, GC и эритроцитарных ферментов ACP1 и PGM1 среди жителей Ростовской области // Медицинская генетика. – 2005. – Т.4, № 1. – С. 11-14.
17. **Амелина С.С.** Мониторинг ВПР в Ростовской области // V Съезд Медицинских генетиков, Уфа, 2005 // Медицинская генетика. – 2005. – Т.4, №6. – С.147.
18. Байбикова Г.Ш., Тимолянова Е.К., **Амелина С.С.** Описание случая синдрома Pollitt // V Съезд Медицинских генетиков, Уфа, 2005 // Медицинская генетика. – 2005. – Т.4, №6. – С.152.
19. Вьюгова Г.В., Тимолянова Е.К., Байбикова Г.Ш., **Амелина С.С.** Семейный случай синдрома Young-Simpson // V Съезд Медицинских генетиков, Уфа, 2005 // Медицинская генетика. – 2005. – Т.4, №6. – С.170.

20. Кулинич О.И., Шокарев Р.А., **Амелина С.С.**, Близнац Е.А., Поляков А.В., Зинченко Р.А. Частота мутации 35delG в гене коннексина 26 среди здорового населения Ростовской области // V Съезд Медицинских генетиков, Уфа, май 2005 // Медицинская генетика. – 2005. – Т.4, №6. – С.214-215.
21. Попова В.А., Байбикова Г.Ш., **Амелина С.С.** Случай синдрома «три-А» // V Съезд Медицинских генетиков, Уфа, 2005 // Медицинская генетика. – 2005. – Т.4, №6. – С.253.
22. Тимолянова Е.К., Байбикова Г.Ш., **Амелина С.С.** Случай редкого синдрома МВНР - синдрома Schofer // V Съезд Медицинских генетиков, Уфа, 2005 // Медицинская генетика. – 2005. – Т.4, №6. – С.275-276.
23. **Амелина С.С.**, Шокарев Р.А., Кривенцова Н.В., Хлебникова О.В., Ельчинова Г.И., Зинченко Р.А. Генетико-эпидемиологическое изучение Ростовской области // Медицинская генетика. – 2005. – Т. 4, №8. – С. 371-377.
24. Шокарев Р.А., **Амелина С.С.**, Кривенцова Н.В., Хлебникова О.В., Близнац Е.А., Поляков А.В., Зинченко Р.А., Генетико-эпидемиологическое и молекулярно-генетическое исследование наследственной тугоухости в Ростовской области // Медицинская генетика. – 2005. – Т.4, №12. – С. 556-567.
25. Кривенцова Н.В., Ельчинова Г.И., **Амелина С.С.**, Зинченко Р.А. Брачно-миграционная характеристика Ростовской области // Генетика. – 2005. – Т.41, № 7. – С. 981-985.
26. **Амелина С.С.**, Хлебникова О.В., Тимолянова В.И., Кривенцова Н.В., Галкина В.А., Зинченко Р.А., Шокарев Р.А. Наследственная патология органа зрения в Ростовской области // Сборник материалов научно практической конференции «Актуальные вопросы офтальмогенетики». – Москва, 2005.– С. 21-26.
27. **Амелина С.С.**, Шокарев Р.А., Кривенцова Н.В., Хлебникова О.В., Ельчинова Г.И., Зинченко Р.А. Геногеография моногенных наследственных заболеваний в популяциях Ростовской области // «Известия ВУЗов. Северо-Кавказский регион» // Спецвыпуск «Актуальные проблемы акушерства и педиатрии». – 2005. – С. 84-90.
28. **Амелина С.С.**, Лазарева К.И., Афонин А.А. Клиника и диагностика врожденных пороков развития. Пособие для врачей // Ростов-на-Дону. – 2005. – 27 с.
29. **Амелина С.С.**, Тимолянова Е.К., Авруцкая В.В., Серикова Е.В., Лазарева К.И., Афонин А.А. Профилактика врожденной и наследственной патологии у детей. Пособие для врачей // Ростов-на-Дону. – 2005. – 44 с.
30. Ельчинова Г.И., Кривенцова Н.В., **Амелина С.С.**, Шокарев Р.А., Зинченко Р.А. Медико-генетическое изучение населения Ростовской области: анализ распределения фамилий в семи районах // Генетика. – 2006. – Т.42, №. 4. – С. 558-565.
31. **Амелина С.С.**, Кривенцова Н.В., Ельчинова Г.И., Хлебникова О.В., Шокарев Р.А., Зинченко Р.А. Разнообразие моногенных наследственных болезней в Ростовской области // Медицинская генетика. – 2006. – Т.5, №2. – С.16-27.
32. Тимковская Е.Е., Петрова Н.В., Ельчинова Г.И., Нурбаев С.Д., Амелина С.С., Зинченко Р.А., Гинтер Е.К. Анализ частот мутаций С282У и Н63D в гене HFE1 в некоторых популяциях европейской части России // Медицинская генетика. – 2006. – Т.5, №2. – С. 32-38.
33. **Амелина С.С.**, Лазарева К.И., Тимолянова Е.К., Шокарев Р.А., Кулинич О.И., Афонин А.А. Частота и структура пороков развития у детей в Ростовской области // «Известия ВУЗов. Северо-Кавказский регион» // Спецвыпуск. – 2006. – С. 3-16.
34. **Амелина С.С.** Частота и структура ВПР у детей в Ростовской области // Медицинская генетика. – 2006. – №6 (48). – С. 26-34.

35. Berezhanskaya S.B., Kravchenko L.V., **Amelina S.S.**, Timolyanova E.K., Chernykh A.G. Estimation of the screening result on congenital hypothyroidism in 1994-1998 // 4<sup>th</sup> Meeting of International Society of neonatal screening, Stockholm, Sweden. June 13-16, 1999. - P.138.
36. **Amelina S.**, Tymolinova E., Baibicova G., Shokarev R., Kriger S, Lukashevich M. Ring chromosomes 17 and 18 cases report // European Conference of Human Genetics 2001, Vienna, Austria, 14-17 may 2001. - Control № HG01-1504-WMA. – P.116.
37. Timolyanova E., **Amelina S.**, Baibicova G., Shokarev R., Macionis A., Lukashevich M. The combination of dyschondrosteosis with malformations of genitalia // European Conference of Human Genetics 2001, Vienna, Austria, 14-17 may 2001. – Control № HG01-1830-WMA. – P.368.
38. Berezhanskaya S.B., Orlov V.I., **Amelina S.S.**, Tymolyanova E.K, Kruchkova E.U., Chernykh A.G., Marshalko V.I., Shokarev R.A. Results of phenylketonuria and congenital hypothyroidism screening in Rostov region in 1992-2001 years // 5<sup>th</sup> Meeting of International Society of neonatal screening, Genova, Italy 26-29 June 2002. – P.145.
39. Kutsev S.I., Tchernyshov V.N., Moussonova N.M., **Amelina S.S.**, Dronova M.A, Shokarev R.A., Degtyareva E.V. Genetic and environmental factors in origin and mechanism of constitutional aneuploidy // Developing research for a common future, 2<sup>nd</sup> Scientific symposium, 4-6 June 2002, Rostov/Don, 2002. – P.35-36.
40. Lazareva K.I., **Amelina S.S.** The Frequency and Structure of Congenital Malformations in Infants of Region // European Conference of Human Genetics 2005, Prague, Czech Republic, 7-10 may 2005.- Control № 05-A-575-ESHG. – P.79.