

**ГЕНЕТИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ  
ВРОЖДЕННЫХ ПАТОЛОГИЙ В ДВУХ ПОПУЛЯЦИЯХ  
АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ****Г.А.АКПЕРОВА*****Бакинский Государственный Университет***

*Проведены генетико-эпидемиологические исследования населения Саатлинского и Сальянского районов Азербайджана на предмет составления регистра наследственных заболеваний и врожденных пороков развития. Частоту врожденных аномалий определяли для наиболее легкодиагностируемых форм патологий. С использованием молекулярного метода полимеразно-цепной реакции идентифицированы типы мутаций для  $\beta$ -талассемии в обследованных популяциях. В ближайшей перспективе планируется проведение пренатальной диагностики талассемии.*

В настоящее время изучены две группы наследственной патологии: наследственные (менделевские) болезни (НБ) и врожденные пороки развития (ВПР). Первую группу патологии составили заболевания, являющиеся результатом унаследованных генных мутаций, распространяющихся в семьях в соответствии с менделевскими закономерностями. Ко второй группе относятся болезни с генетической точки зрения являющиеся чаще полигенными или относящиеся к хромосомным. Их наследование и закономерности распространения в популяциях и семьях имеют свои особенности [1]. По статистике, в структуре детской заболеваемости и смертности в большинстве развитых стран на первое место выходят ВПР, которые встречаются примерно у 5% новорожденных, а их вклад в структуру причин младенческой смертности достигает 20%. Внедрение профилактических программ в европейских странах позволяет предотвратить до 50% пороков развития, в развивающихся – до более 10% ВПР [2]. Среди профилактических программ существенное место занимает мониторинг ВПР, который представляет собой быстродействующую предупреждающую систему, посредством которой осуществляется выявление зон с повышенной частотой врожденных патологий, определение и контроль тератогенных факторов среды и, в конечном итоге, внедрение программ пренатальной диагностики и первичной профилактики [3].

Эпидемиология НБ и ВПР в отдельно взятом регионе является важным инструментом описания уровня генетического здоровья популяции в целом. Подобного рода исследования, оценивающие груз болезней, позволяют уточнить целесообразную структуру медико-генетической помощи в регионе.

Нами проведены популяционно-генетические исследования населения Саатлинского и Сальянского районов Азербайджана на предмет составления регистра НБ и ВПР. Частоту врожденных аномалий определяли для наиболее легкодиагностируемых из них: нарушения ЦНС, врожденные пороки сердца, врожденные патологии зрения, аномалии скелета, гемолитическая болезнь, большая талассемия, врожденная глухонмота, расщелина губы и/или неба, гемофилия, гипопизарный нанизм. Данный подход соответствует правилам Европейского международного регистра ВПР (EUROCAT) [1].

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Материал собран в экспедиционных условиях в селах и в районных центрах Саатлинского и Сальянского районов с 2004 по 2005 гг. Использованы списки ВТЭК ЦРБ для выявления больных с врожденной и наследственной патологией. В селах при подворовом обходе семей пробандов составлены родословные, и путем генеалогического анализа дифференцированы случаи ВПР и НБ.

Фенотипические частоты выявленных врожденных и наследственных патологий определяли по методике [4].

В качестве материала для анализов использовали образцы крови, забор которой производили из пальца в микропробирки с антикоагулянтом (гепарин или натриевая соль этилендиаминтетраацетата).

Для выявления  $\beta$ -талассемии и недостаточности фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы среди школьников использованы скрининг-программы [7]. Для идентификации типа мутации  $\beta$ -талассемии использован молекулярный метод высокотемпературной аллель-специфической амплификации, основанный по принципу метода полимеразно-цепной реакции [5,9]. Для выявления наследственных гемоглинопатий использован метод электрофореза гемоглобина на ацетат-целлюлозных пленках и аналитический метод изоэлектрофокусирования гемоглинонов в полиакриламидно-амфолиновых пластинках с рН 3,5-9,5 [6,8].

### **РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Результатами медико-генетических исследований, приведенных в таблице, в Саатлинском районе установлено 27 форм врожденных и наследственных заболеваний с фенотипической частотой, варьирующей в пределах 0,0028 - 0,0429%, в популяции Сальянского региона – 23 таковые формы с фенотипической частотой 0,0031 – 0,0231%. В обоих регионах наиболее часто регистрировались нарушения ЦНС и составляли, соответственно, 45,9% и 41,72%. Кроме того, именно структура указанных пороков развития представлена наиболее обширно: в Саатлинском районе зарегистрированы 13 форм нарушений ЦНС (51 больной), в Сальянском – 9 клинических форм (63 больных).

Одними из наиболее распространенных аномалий, зарегистрированных в указанных регионах, являются врожденная патология зрения и аномалии скелета. Частота распространения указанных пороков в Саатлинском районе составляет 16,21% и 8,11%, в Сальянском – 10,59% и 11,92%, соответственно.

Сравнительный анализ данных, приведенных в таблице, показал различную структуру заболеваемости по остальным патологиям. Так, в Саатлинском районе довольно распространенным пороком является расщелина губы и/или

неба – 8,10% (9 больных). С одинаковой частотой встречаются врожденная глухонмота в отдельности и вместе с расщелиной неба и гемолитическая болезнь - по 7,20% (по 8 больных). Далее следуют врожденные пороки сердца (3,60%, 4 больных), большая талассемия и гемофилия (по 1,80%, по 2 больных). Несколько иная картина наблюдается при изучении популяции Сальянского района. Здесь одной из ведущей болезнью является врожденный порок сердца, который составляет 9,93% (15 больных). Сравнительно менее распространены гемолитическая болезнь (7,28%, 11 больных), врожденная глухонмота и расщелина губы и/или неба (по 5,29%, по 8 больных), большая талассемия (3,31%, 5 больных), гемофилия (2,64%, 4 больных), гипопизарный нанизм (1,98%, 3 больных).

Учитывая высокую частоту распространения  $\beta$ -талассемии в Азербайджане, актуальным является вопрос идентификации типа мутаций для данного заболевания. Исследования в данном направлении в Саатлинском регионе позволили установить тип мутации  $\beta$ -талассемии в одной из семей, страдающих указанной патологией. Мать детей имела точечную мутацию - замену нуклеотида гуанин на нуклеотид цитозин в 5-ой позиции первого интрона  $\beta$ -глобинового гена с фенотипом  $\beta^+$ -талассемии ( $\beta^+$ -IVS-1-5, Г-Ц), отец - точечную мутацию, замену нуклеотида гуанин на нуклеотид аденин в 110-ой позиции первого интрона  $\beta$ -глобинового гена с фенотипом  $\beta^+$ -талассемии ( $\beta^+$ -IVS-1-110, Г-А). Следовательно, больные дети с диагнозом Большая  $\beta$ -талассемия имели генотип:  $\beta^+$ -IVS-1-5, Г-Ц /  $\beta^+$ -IVS-1-110, Г-А. Учитывая репродуктивный возраст супругов, в ближайшей перспективе планируется проведение в первом триместре беременности (10-12 недель) пренатальную диагностику талассемии у плода. В Сальянском регионе идентифицировано три типа мутации  $\beta$ -талассемии: замена нуклеотида гуанин на аденин в первом интроне 110-го кодона глобинового гена - IVS-1-110 (Г-А); замена нуклеотида гуанин на аденин в первом кодоне второго интрона глобинового гена - IVS-2-1, (Г-А) и микроделеция двух нуклеотидов аденин глобинового гена - кодон 8 (-AA).

Таблица

**Фенотипические частоты наследственных заболеваний и врожденных пороков развития у населения Саатлинского и Сальянского регионов**

Название патологии	Саатлинский район		Сальянский район	
	количество	частота (%)	количество	частота (%)
<b>Нарушение ЦНС</b>				
Детский церебральный паралич	15	0,0429	8	0,0123
Олигофрения	10	0,0286	10	0,0154
Эпилепсия	7	0,0200	11	0,0169
Энцефалопатия	3	0,0046	8	0,0123
Умственная отсталость + врожденная глухонмота	3	0,0046	4	0,0062
Энцефалопатия + глухонмота	2	0,0031	-	-
Двухсторонний кахлиарный неврит	1	0,0028	-	-
Сенсерневральная глухота	1	0,0028	-	-
Имбецильность (немота)	1	0,0028	5	0,0077
Микроцефалия	1	0,0028	-	-
Врожденная гидроцефалия	3	0,0046	3	0,0046
Spina bifida	3	0,0046	9	0,0138

Синдром Лоренса-Муна-Барде-Бидля	1	0,0028	-	-
Астигматизм + умственная отсталость	-	-	5	0,0077
<b>Врожденные пороки сердца</b>	4	0,0114	15	0,0231
<b>Врожденная глухонмота</b>	7	0,0200	8	0,0123
Врожденная глухонмота + расщелина неба	1	0,0028	-	-
<b>Аномалии скелета</b>				
Врожденный вывих бедра	2	0,0031	4	0,0062
Косолапость	2	0,0031	2	0,0031
Деформация рук	2	0,0031	2	0,0031
Деформация стопы	2	0,0031	3	0,0046
Остеомиолит	1	0,0028	-	-
Миопатия	-	-	7	0,0107
<b>Гемолитическая болезнь</b>	8	0,0229	11	0,0169
<b>Большая Талассемия</b>	2	0,0031	5	0,0077
<b>Гемофилия</b>	2	0,0031	4	0,0062
<b>Врожденная патология зрения</b>				
Миопия обоих глаз	6	0,0171	12	0,0100
Врожденная катаракта	12	0,0333	4	0,0185
<b>Расщелина губы и/или неба</b>	9	0,0257	8	0,0123
<b>Гипофизарный нанизм</b>	-	-	3	0,0046

Большая часть изученных патологий в силу тяжести их клинического течения достаточно быстро элиминируется отбором, в силу этого они являются важными маркерами, отражающими экологическое и генетическое здоровье популяции. Они информативны для организации быстрого мониторинга конкретных популяций, что очень важно для исследования структуры общего генофонда народонаселения, динамики генного разнообразия популяций человека в условиях изменения окружающей среды, установления эволюции наследственных болезней и их генетической гетерогенности.

Полученные результаты популяционно-генетического исследования населения Саатлинского и Сальянского районов по выявлению НБ и ВПР, составление на их основе регистра патологий и больных помогут специалистам – генетикам квалифицированно проводить медико-генетическое консультирование, проживающих в данном регионе, семей генетическим риском с проведением пренатальной диагностики заболеваний у плода.

### ВЫВОДЫ

1. Проведена регистрация фенотипически наиболее легко диагностируемых форм наследственных заболеваний и врожденных пороков развития для популяции Саатлинского и Сальянского районов. Вычислены фенотипические частоты выявленных патологий.
2. Идентифицированы типы мутаций для  $\beta$ -талассемии в обследованных регионах.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Пузырев В.П., Эрдыниева Л.С., Кучер А.Н., Назаренко Л.П. Генетико-эпидемиологическое исследование населения Тувы. – Томск: STT, 1999. – 256 с.
2. Кобринский Б.А., Демикова Н.С. Принципы организации мониторинга врожденных пороков развития и его реализации в Российской Федерации. // Российский вестник педиатрии и перинатологии, 2001. Т.46. №4. С.55-60.

3. Демикова Н.С., Козлова С.И. Мониторинг врожденных пороков развития. // Вестник РАМН, 1999; 11: 29-32.
4. Ли Ч. Введение в популяционную генетику // М. Мир. 1978. 546 с.
5. Шостакович-Корецкая Л.Р., Маврутенков В.В., Братусь Е.В., Маврутенкова Т.В. Полимеразно-цепная реакция: принципы и практические рекомендации по использованию в клинической практике врача (руководство для врачей). – МЗ Украины, Днепропетровск, 2002.
6. Morengo-Rowe A.J. Rapid electroforesis on cellulose acetate. J. Clin. Pathology, 18, 790, 1965.
7. Modell B. The ethics of prenatal diagnosis and genetic counseling. World Health Forum, 11: 179, 186, 1990.
8. Rasulov E. Express-methods of hemoglobinopathy diagnosis in newborns. Journal of molecular genetics, microbiology, virusology, 1990, 1, p.27-29.
9. Saiki R. K., Scharf S., Faloona F., Mullis K. B., Horn G. T., Erlich H. A., Arnheim N. Enzymatic amplification of beta-globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia. Science 230: 1350-1354, 1985.

### **AZƏRBAYCANIN İKİ POPULYASIYASINDA ANADANGƏLMƏ PATOLOGİYALARIN GENETİK-EPİDEMİOLOJİ TƏDQIQATI**

**G.H.ƏKBƏROVA**

#### **XÜLASƏ**

Azərbaycanın Saatlı və Salyan rayonlarında əhalinin irsi xəstəliklər və inkişafın anadangəlmə qüsurlarının registrinin tərtib edilməsi məqsədilə genetik-epidemioloji tədqiqatlar aparılmışdır. Patologiyaların daha asan müayinə edilən formaları üçün anadangəlmə anomaliyaların tezliyi müəyyən edilmişdir. Polimeraz-zəncirvari reaksiya molekulyar metodundan istifadə etməklə tədqiq edilmiş populyasiyalarda  $\beta$ -talassemiya üçün mutasiyanın növləri təyin edilmişdir. Yaxın gələcəkdə talassemiyanın prenatal diaqnostikasının aparılması nəzərdə tutulur.

### **GENETICS-EPIDEMIOLOGICAL RESEARCHES OF CONGENITAL PATHOLOGIES IN TWO POPULATIONS OF AZERBAIJAN REPUBLIC**

**G.H.AKBAROVA**

#### **SUMMARY**

The genetics-epidemiological researches of Saatli and Salyan's regions population of Azerbaijan are conducted for compiling the register of inheritable diseases and congenital faults of development. Frequency of congenital anomalies are determined for the easily diagnose forms of pathologies. With usage of a molecular method of polymerase chain reaction the type of mutations for  $\beta$ -thalassemia in the inspected populations have been identified. In immediate prospects the realization of prenatal diagnostic of thalassemia is planned.