

УДК: 616.155.16

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВРОЖДЕННЫХ ПАТОЛОГИЙ В МУГАНСКОЙ И ШИРВАНСКОЙ ЗОНАХ АЗЕРБАЙДЖАНА

Акперова Г.А.

*Бакинский государственный университет, Баку, Азербайджан*

Подробная информация об авторах размещена на сайте

«Учёные России» - <http://www.famous-scientists.ru>

**Проведен сравнительный анализ результатов популяционно-генетических исследований по выявлению легкодиагностируемых врожденных пороков развития и наследственных заболеваний среди населения Муганской и Ширванской зон Азербайджана. Установлена высокая частота распространения нарушений ЦНС, аномалий скелета и врожденных патологий зрения. С использованием молекулярного метода полимеразно-цепной реакции идентифицированы типы мутаций  $\beta$ -талассемии в обследованных зонах. Планируется проведение пренатальной диагностики талассемии.**

По данным генетического мониторинга во многих странах нарушения генома разной степени встречаются у 2-5% новорожденных, что влияет на показатели здоровья детского населения, а в будущем, и всей популяции. В структуре наследственных болезней доля тяжелых форм патологий составляет 2% [1,5,7]. Особенно остро стоит проблема детской заболеваемости, причиной которой являются наследственные заболевания (НЗ) и врожденные пороки развития (ВПР). Их вклад в структуру младенческой смертности уже достигает 20%. Лечение и инвалидизация таких детей является одной из причин снижения рождаемости. Установлено, что профилактика часто встречающихся НЗ (1:50000 и чаще) может на 50% снизить отягощенность этими патологиями [3]. Среди профилактических программ существенное место занимает мониторинг подобных болезней – система определения и контроля популяционных частот ВПР и НЗ, включающая изучение их динамики и этиологии, а также контроль тератогенов среды [2]. Подобного рода исследования служат основой для разработки мероприятий и рекомендаций по снижению риска и уровня ВПР и НЗ среди населения. Для проведения единого методического подхода обязательной регистрации подлежат наблюдаемые «внешние» пороки развития, легко выявляемые врачом, и пороки внутренних органов с высоким уровнем ле-

тальности, выявляемые при проведении цитологоанатомического исследования [3].

Сравнительный анализ результатов популяционно-генетических исследований на предмет составления регистра НЗ и ВПР проведен среди населения Муганской и Ширванской зон Азербайджана. В соответствии с правилами Европейского международного регистра ВПР (EUROCAT) [6], зарегистрированы наиболее легко диагностируемые врожденные аномалии: нарушения ЦНС, врожденные пороки сердца, врожденные патологии зрения, аномалии скелета, гемолитическая болезнь, большая талассемия, врожденная глухонмота, расщелина губы и/или неба, гемофилия, гипоплазия нанизма.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Материал собран в экспедиционных условиях в селах и в районных центрах Саатлинского, Сальянского, Джалилабадского районов Муганской зоны, а также Кобустанского и Ахсуинского районов Ширванской зоны с 2004 по 2005 гг. Для выявления больных с врожденной и наследственной патологией использованы списки ВТЭК ЦРБ. В селах при подворовом обходе семей пробандов составлены родословные и путем генеалогического анализа дифференцированы случаи ВПР и НЗ. Фенотипические частоты выявленных патологий определяли по методике Ли Ч. [4]. В качестве материала для анализов ис-

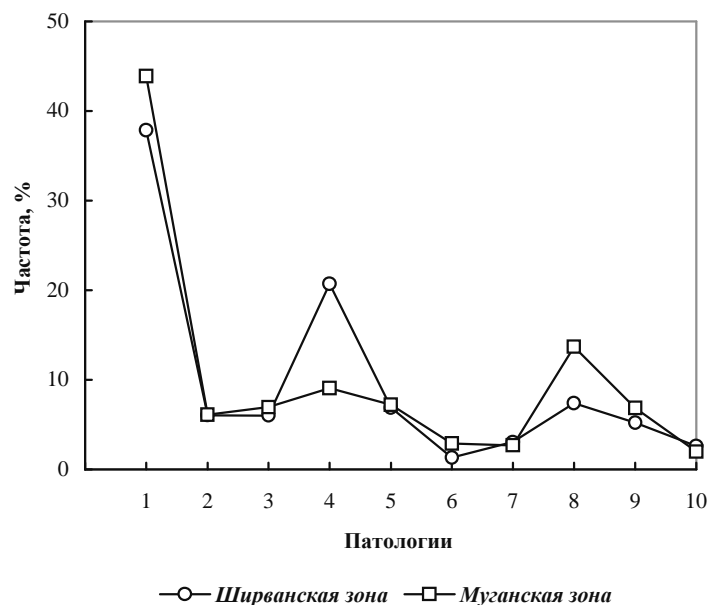
пользовали образцы крови, забор которой производили из пальца в микропробирки с антикоагулянтом (гепарин или натриевая соль этилендиаминтетраацетата). Для выявления  $\beta$ -талассемии и недостаточности фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы среди школьников использованы скрининг-программы [8]. При идентификации типа мутации  $\beta$ -талассемии использован молекулярный метод высокотемпературной аллель-специфической амплификации, основанный по принципу метода полимеразно-цепной реакции [7,11]. Для выявления наследственных гемоглобинопатий использован метод электрофореза гемоглобина на ацетат-целлюлозных пленках и аналитический метод изоэлектрофокусирования гемоглобинов в полиакриламидно-амфолиновых пластинках с рН 3,5-9,5 [9,10].

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Сравнительный анализ медико-генетических исследований, проведенных в Муганской и Ширванской зонах республики, свидетельствуют о высокой распространенности ВПР и НЗ в обследуемых районах (рис.1). Так, в Муганской зоне (I) установлено 27 клинических форм патоло-

гий с фенотипической частотой, варьирующей в пределах 0,0017 - 0,0429%, и 23 формы с частотой 0,0076 – 0,1388% в Ширванской зоне (II). Из рис.1 видно, что среди общей структуры заболеваемости наиболее распространены нарушения ЦНС и составляют, соответственно, 43,89% и 37,84%. Структура указанных пороков развития представлена наиболее обширно: в I зоне – до 13 форм, во II зоне - 8 клинических форм. На втором месте по распространенности в I зоне находятся аномалии скелета – 20,72%, во II – врожденные патологии зрения – 13,70%. По остальным патологиям наблюдается относительное единство. Так, среди популяций I и II зон врожденные пороки сердца встречаются с частотой 6,10 и 6,05%; врожденная глухонмота – 6,94 и 6,02%; гемолитическая болезнь – 7,21 и 6,88%; расщелина губы и/или неба – 6,84 и 5,19%; гемофилия – 2,67 и 3,04%; большая талассемия – 2,89 и 1,30%; гипофизарный нанизм – 1,98 и 2,63%, соответственно.

Сравнительный анализ фенотипических частот изученных патологий показал, что среднее значение данных показателей во II зоне выше, чем в I (табл.1).



**Рис. 1.** Частота ВПР и НЗ среди населения Муганской и Ширванской зон

1. Нарушение ЦНС; 2. Врожденные пороки сердца; 3. Глухонмота; 4. Аномалии скелета; 5. Гемолитическая болезнь; 6. Большая талассемия; 7. Гемофилия; 8. Врожденные пороки зрения; 9. Расщелина губы/неба; 10. Гипофизарный нанизм.

**Таблица 1.** Фенотипические частоты патологий, установленных в Муганской и Ширванской зонах республики

Патологии	Фенотипические частоты (среднее значение), %				
	Муганская зона			Ширванская зона	
	Саатлы	Сальян	Джалилабад	Кобустан	Ахсу
Нарушение ЦНС	0,0098	0,0108	0,0077	0,0520	0,0353
Врожденные пороки сердца	0,0114	0,0231	0,0067	0,0490	0,0610
Глухонемота	0,0114	0,0123	0,0117	0,0653	0,0458
Аномалии скелета	0,0030	0,0055	0,0020	0,0300	0,0397
Гемолитическая болезнь	0,0229	0,0169	0,0100	0,0735	0,0534
Большая талассемия	0,0031	0,0077	0,0050	0,0082	0,0153
Гемофилия	0,0031	0,0062	0,0050	0,0163	0,0382
Врожденные пороки зрения	0,0252	0,0143	0,0067	0,0109	0,0496
Расщелина губы /неба	0,0257	0,0123	0,0100	0,0408	0,0534
Гипофизарный нанизм	-	0,0046	-	-	0,0229

При этом отмечено различие в проявлении частоты тех или иных пороков за исключением гемолитической болезни, средняя фенотипическая частота которой в обеих зонах максимальная – во II зоне – 0,0635%, в I – 0,0166%, и гипофизарного нанизма со сравнительно небольшой частотой – 0,0229% и 0,0046%, соответственно. Далее в I зоне следуют: расщепление губы и/или неба – 0,0160%, врожденные пороки зрения – 0,0154%, врожденные пороки сердца – 0,0137%, глухонемота – 0,0118%, нарушения ЦНС – 0,0094%, большая талассемия – 0,0053%, гемофилия – 0,0048%, аномалии скелета – 0,0035%. Во II зоне: глухонемота – 0,0556%, врожденные пороки сердца – 0,0550%, расщепление губы и/или неба – 0,0471%, нарушения ЦНС – 0,0437%, аномалии скелета – 0,0349%, врожденные пороки зрения – 0,0303%, гемофилия – 0,0273%, большая талассемия – 0,0118%.

Учитывая высокую частоту распространения  $\beta$ -талассемии в Азербайджане, актуальным является вопрос идентификации типа мутаций для данного заболевания. В Муганской зоне установлены несколько типов мутаций для  $\beta$ -талассемии. Так, при обследовании одной из семей в Саатлинском районе установлено, что мать

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). В Джалилабадском районе для трех гомозигот по  $\beta$ -талассемии идентифицировано два типа мутации: замена нуклеотида гуанин на аденин в 110 позиции первого интрона  $\beta$ -глобинового гена

( $\beta$ -IVS-1-110, Г-А) и микроделеция двух нуклеотидов аденин восьмого кодона первого экзона  $\beta$ -глобинового гена ( $\beta$ -кодон 8-АА). Среди населения Кобустанского и Ахсуинского регионов Ширванской зоны у трех больных с диагнозом большая талассемия идентифицировано два типа мутации  $\beta$ -глобинового гена ( $\beta$ -ГГ): замена нуклеотида аденин на нуклеотид гуанин в 110 позиции первого интрона  $\beta$ -ГГ ( $\beta$ -IVS-1-110, А-Г) и делеция двух нуклеотидов аденин в 8-ом кодоне первого экзона  $\beta$ -ГГ ( $\beta$ -кодон 8-АА). Соотношение аллелей  $\beta$ -IVS-1-110, А-Г и  $\beta$ -кодон 8-АА составило 4/2.

Изученные патологии информативны для организации быстрого мониторинга популяций, необходимого для исследования структуры общего генофонда, генного разнообразия популяций и составления регистра патологий, использующегося для квалифицированного медико-генетического консультирования семей с проведением пренатальной диагностики заболеваний.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Демикова Н.С. Система мониторинга врожденных пороков развития в Российской Федерации. <http://expo.medi.ru/cmz03-tezis-detstvo.htm>
2. Демикова Н.С., Козлова С.И. Мониторинг врожденных пороков развития. // Вестник РАМН. 1999. 11. С. 29.
3. Кобринский Б.А., Демикова Н.С. Принципы организации мониторинга врожденных пороков развития и его реализация в Российской Федерации. // Российский вестник педиатрии и перинатологии, 2001. Т. 46. №4. С. 55.
4. Ли Ч. Введение в популяционную генетику. М.: Мир, 1978, 546 с.
5. Новиков П.В. Основные направления профилактики, ранней диагностики и лечения врожденных и наследственных болезней у детей. <http://expo.medi.ru/cmz03-tezis-detstvo.htm>
6. Пузырев В.П., Эрдыниева Л.С., Кучер А.Н., Назаренко Л.П. Генетико-эпидемиологическое исследование населения Тувы. - Томск: СГТ, 1999. 256 с.
7. 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). / Днепропетровск: МЗ Украины, 2002. 26 с.
8. Modell B. The ethics of prenatal diagnosis and genetic counseling. // World Health Forum. 1990. 11. P.179.
9. Morengo-Rowe A.J. Rapid electroforesis on cellulose acetate. // J. Clin. Pathology. 1965. 18. P. 790.
10. Rasulov E. Express-methods of hemoglobinopathy diagnosis in newborns. // Journal of molecular genetics, microbiology, virology. 1990. 1. P. 27.
11. 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. 1985. 230. P. 1350.

### THE COMPARATIVE ANALYSIS OF CONGENITAL PATHOLOGIES IN MUGAN AND SHIRVAN REGIONS OF AZERBAIDZHAN

Akperova G.H.

*TheBaku State University, Baku, Azerbaidzhan*

The comparative analysis of results of population-genetic researches on revealing easily diagnose congenital faults of development and hereditary diseases among population of Mugan and Shirvan regions of Azerbaijan carried out. High frequency of spreading of breach of CNS, skeleton's anomalies and congenital pathologies of sight is established. With usage of a molecular method of polymerase chain reaction the types of mutations  $\beta$ -thalassemia in the inspected regions are identified. The realization of prenatal diagnostic of thalassemia is planned.