

О.Г. Сидорова, С.К. Кононова, Ф.А. Платонов, Н.А. Барашков,
С.А. Федорова, Э.К. Хуснутдинова, В.Л. Ижевская

АНАЛИЗ ПОВТОРНЫХ СЛУЧАЕВ ПРЕНАТАЛЬНОГО ДНК-ТЕСТИРОВАНИЯ СПИНОЦЕРЕБЕЛЛЯРНОЙ АТАКСИИ I ТИПА В ЯКУТИИ

УДК 616-056.7

В статье представлен анализ повторных случаев обращения семей,отягощенных спиноцеребеллярной атаксией I типа, распространенного быстро прогрессирующего нейродегенеративного наследственного заболевания, представляющего собой определенную медицинскую и социальную проблему в Республике Саха (Якутия), за 10 лет. Анализ эпизодов повторного обращения на пренатальное ДНК-тестирование позволит определить грамотную тактику медицинской помощи отягощенным семьям, находящимся в группе риска.

Ключевые слова: наследственные заболевания, спиноцеребеллярная атаксия I, пренатальная диагностика, ДНК- пренатальное тестирование.

The article presents an analysis of repeated cases of treatment in the family burdened with spinocerebellar ataxia type I, a widespread rapidly progressive neurodegenerative hereditary disease, representing a specific medical and social problem in the Republic of Sakha (Yakutia), over 10 years. The analysis of the episodes of repeated treatment for prenatal DNA testing will allow to determine the competent tactics of medical care for burdened families who are at risk.

Keywords: hereditary diseases, spinocerebellar ataxia type I, prenatal diagnosis, DNA-prenatal testing.

Введение. Спиноцеребеллярная атаксия I типа (СЦА I) – распространенное в Якутии, наследственное, нейродегенеративное заболевание, с динамической мутацией, характеризующееся преобладанием мозжечковых симптомов, повышением сухожильных рефлексов, наличием более выраженных пирамидных симптомов, нередко с поражением зрительного и глазодвигательного нервов, изменением речи [1, 2].

Уровень распространенности СЦА I в Якутии за последние 21 год удвоился, достигнув 46 случаев на 100000 сельских жителей. Возраст начала заболевания тесно коррелирует с количеством триплетных повторов CAG в мутантном гене [9, 11]. Кроме того, было показано, что большинство пациентов с низким уровнем (39-55) повторных чисел выжидали до конца репродуктивного возраста [10].

Наследование динамических мутаций в популяции характеризуется различной степенью пенетрантности, феноменом антиципации и клиническим полиморфизмом [1, 2,5]. Первичная

медико-генетическая консультация, пресимптоматическое и пренатальное тестирование семей с СЦА I сопряжены с рядом биоэтических проблем [4].

При отсутствии радикальных методов лечения СЦА I остается одной из трудно решаемых проблем генетической службы региона. Данная ситуация на протяжении многих лет ставит вопрос о возможностях и перспективе первичной профилактики СЦА I в республике [3, 4]. Повторные случаи обращения за пренатальным консультированием являются показателем действенности методов первичной профилактики. Анализ повторных случаев обращения более полно раскроет проблемы и скрытые возможности эффективного пренатального консультирования семей с СЦА I и поможет наметить дальнейшее направление в исследованиях.

Материалы и методы исследования. По данным регистра наследственных и врожденных заболеваний Медико-генетического центра РБ№1-Национального центра медицины МЗ РС(Я), на диспансерном учете в группе наследственных заболеваний с АД-типом наследования состояло 1197 больных, из которых 252 чел. со спиноцеребеллярной атаксией I-го типа [6].

Нами был проведен анализ случаев повторного обращения семей, отягощенных СЦА1, за пренатальным медико-генетическим консультированием. В данное исследование включались женщины старше 18 лет из отягощенных СЦА I семей. При проведении исследования применялись: клинико-генеалогический анализ, пренатальное медико-генетическое консуль-

тирование, интервью-беседа, метод добровольного информированного согласия, ультразвуковое исследование плода, инвазивная пренатальная диагностика трансабдоминальным доступом под контролем УЗИ и методы ДНК-диагностики (выделение ДНК, ПЦР, электрофорез, детекция мутантных аллелей).

Результаты и обсуждение. Инвазивная дородовая диагностика заболеваний с динамическими мутациями впервые была проведена в отделе Пренатальной диагностики в МГК РБ№1-НЦМ в 2002 г.

В следующие 10 лет исследований отягощенных семей с СЦА1 было зафиксировано 80 обращений на пренатальное медико-генетическое консультирование. За данный период за повторным пренатальным консультированием обратились 11 беременных женщин в возрасте от 23 до 32 лет: из Усть-Алданского улуса – представители 4 семей, из Мегино-Кангаласского – 2 семьи, из Амгинского, Абыйского, Намского, Чурапчинского и Хангаласского улусов – по одной семье (рис. 1).

Семь беременных женщин из обратившихся являлись пресимптоматическими носителями гена СЦА I, 5 из них унаследовали заболевание от отца, 2 – от матери, 4 беременные женщины обратились за повторной консультацией, будучи замужем за носителями мутантного гена.

Из семи женщин-носителей мутантного гена шестеро были представительницами семей, обследованных ранее, в период работы международных экспедиций 1992-1995 гг. [7,8].

В анализе повторных обраще-

ЯНЦ комплексных медицинских проблем: СИДОРОВА Оксана Гаврильевна – н.с., okssi66@mail.ru, КОНОНОВА Сардана Кононовна – к.б.н., с.н.с. БАРАШКОВ Николай Алексеевич – к.б.н., вед.н.с.-руковод. лаб., ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна – д.б.н., с.н.с., зав. НИЛ Ин-та естественных наук СВФУ им. М.К. Аммосова; ПЛАТОНОВ Федор Алексеевич – д.б.н., директор НИИ здоровья СВФУ им. М.К. Аммосова; ХУСНУТДИНОВА Эльза Камильевна – д.б.н., проф., врио директора Ин-та Биг УНЦ РАН; ИЖЕВСКАЯ Вера Леонидовна – д.м.н., проф., зам. директора Медико-генетического науч. центра (г. Москва).

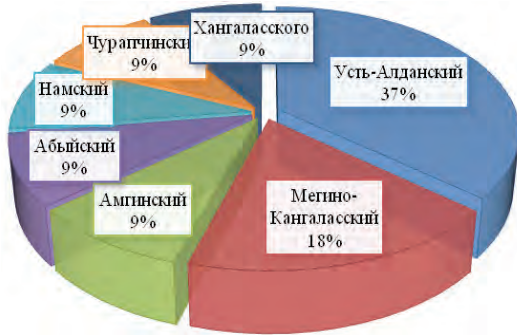


Рис. 1. Повторное обращение на пренатальное консультирование по улусам

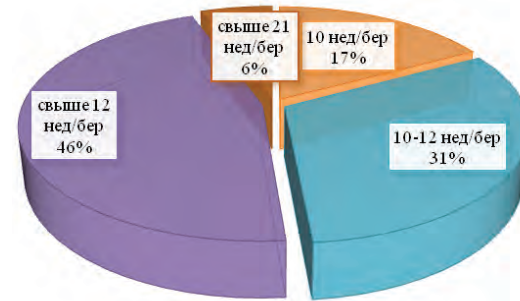


Рис. 2. Сроки беременности при первичном обращении на пренатальное консультирование

ний немаловажное значение, на наш взгляд, имеет временной период, прошедший с момента пресимптоматического ДНК-тестирования и первого обращения на пренатальное консультирование. По нашим наблюдениям, в среднем с момента пресимптоматического ДНК-тестирования до первого пренатального медико-генетического консультирования проходит от 1 до 3 лет. Например, ретроспективный анализ обращений показал, что две женщины из отягощенных семей обратились в периконцепционный период (до наступления беременности).

Анализ обращения семей, где носителями являлись мужья, показал, что двое из четырех мужчин прошли пресимптоматическое ДНК-тестирование непосредственно перед пренатальной консультацией. Но эти семьи также были ранее обследованы и информированы о характере и особенностях СЦА I. В семье П., где болезнь передавалась от отца и двое сыновей являются носителями патологического гена, на первой же консультации было озвучено желание семьи о рождении только здорового потомства. И в результате пренатальной диагностики в этой семье родились двое детей, не ставших носителями патологического гена.

Таким образом, общее количество обращений составило на 11 женщин 33 случая беременности. Распределение первичных обращений по срокам

беременности выглядит следующим образом: в сроке до 10 нед. беременности – 6 случаев, с 10 до 12 нед. – 11, с 12 нед. и свыше – 16, из них срок свыше 21 нед. составил всего 2 случая (рис. 2). Столь сравнительно небольшое количество обращений в поздний срок беременности говорит о предварительной подготовленности и осознанном выборе срока обращения за пренатальной помощью при данном заболевании.

Из 33 случаев в 8 наблюдалась неразвивающаяся беременность (до 9 нед. в момент обращения).

Всего из 33 обращений пренатальное ДНК-тестирование проведено в 25 случаях: до 12 нед. беременности включительно – 19, свыше 12 нед. – 6, в числе которых 1 случай проведения инвазивной диагностики в сроке 25 нед. беременности (рис. 3).

По итогам пренатального тестирования с ДНК-отрицательным результатом на пролонгирование беременности направлено 11 беременных, в двух случаях с ДНК-положительным тестом решение о продолжении беременности приняла семья. В 12 эпизодах с ДНК-положительным тестом семьями принято решение о прекращении беременности, причем только в трех случаях в сроке от 20 до 25 нед. гестации.

У 4 семей наблюдалось по 4 обращения на пренатальное ДНК-тестирование, три семьи из них были описаны и зарегистрированы в материалах первых международных экспедиций по изучению вилуйского энцефалита и СЦА I в 1992-1995 гг. когда пробанды нашего исследования были в возрасте 10-14 лет [7,8].

Можно предположить, что международные экспедиционные исследования СЦА I каким-то образом изменили представления о заболевании у родителей пробандов, что

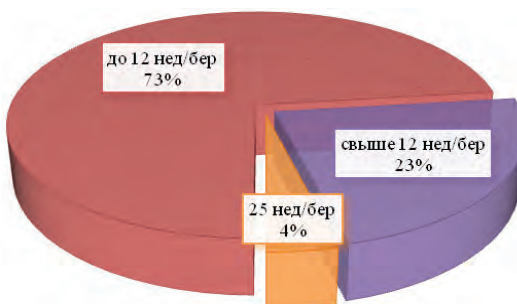


Рис. 3. Сроки беременности при пренатальном ДНК-тестировании

впоследствии сказались на активном и целенаправленном репродуктивном поведении их потомков, так как с раннего детства сложилось мнение о возможности открытого обсуждения и активного вмешательства в процесс наследования СЦА I. В одной из таких семей, имеющих двух разнополых детей, невестка

обратилась за медико-генетической помощью и прошла пренатальное тестирование 4 раза, и впоследствии сестра ее мужа (золовка), также носитель мутантного гена, решилась на пренатальное ДНК-тестирование.

Выводы.

1. Заблаговременная информированность семьи в общем и молодых представителей отягощенных семей в частности способствует раннему обращению за периконцепционным и пренатальным консультированием.

2. Проведение пресимптоматического ДНК-тестирования за 1-3 года до наступления беременности у женщин из отягощенных семей способствует активному обращению за пренатальным консультированием.

3. Повторные случаи обращения отягощенных семей за пренатальным медико-генетическим консультированием – это показатель доверия к пренатальной диагностике как способу достижения цели рождения здорового потомства, а также эффективности пренатального генетического консультирования в целом.

Литература

1. Алексеев В.П. История становления и развития эпидемиологии и патологии вилуйского энцефаломиелита / В.П. Алексеев, В.Л. Осаковский // Материалы первой международной науч. прак. конф. – Якутск. – 1996. – С. 30-38.

Alekseev V.P. History of the formation and development of epidemiology and pathology of Viluisk encephalomyelitis / V.P. Alekseev, V.L. Osakovskii // Proceedings of the 1st international scientific conference. – Yakutsk. – 1996. – P. 30-38.

2. Зубри Г.Л. Наследственная мозжечковая атаксия в Якутии / Г.Л. Зубри, Л.Г. Гольдфарб, А.П. Савинов, М.Н. Коротов // Первая всесоюз. Конф. по медицинской генетике: тезисы. – М.: АМН СССР. – 1975. – С. 60-62.

Zubri G.L. Hereditary cerebellar ataxia in Yakutia / G.L. Zubri, L.G. Gol'dfarb, A.P. Savinov, M.N. Korotov // The 1st All-Union Conference on Medical Genetics: theses. – M.: AMS of the USSR. – 1975. – P. 60-62.

3. Кононова С. К. К вопросам профилактики

тики спиноцереbellарной атаксии 1-го типа в Якутии / С. К. Кононова, С. А. Федорова // Якутский медицинский журнал. – 2003. – №1. – С. 13-15.

Kononova S.K. To the question of prophylaxis of Spinocerebellar Ataxia type 1 in Yakutia / S.K. Kononova, S.A. Fedorova // Yakut Medical Journal. – 2003. – №1. – P. 13-15.

4. Кононова С. К. Биоэтические проблемы пресимптоматической ДНК диагностики спиноцереbellарной атаксии 1-го типа в практике Медико-генетической консультации Якутии / С. К. Кононова, О. Г. Сидорова, Э. К. Хуснутдинова // Медицинская генетика. – 2005. – Т.4, №12. – С. 583-587.

Kononova S.K. Bioethical problems of pre-symptomatic DNA of diagnostics of spinocerebellar ataxia type 1 in the practice of the Medical Genetic Consultation of Yakutia / S.K. Kononova, O.G. Sidorova, E.K. Khusnutdinova // Medical Genetics. – V.4. – 2005. – № 12. – P. 583-587.

5. Платонов Ф. А. Эпидемиологическое со-

стояние НМА в Якутии / Ф. А. Платонов // Материалы первой науч. практ. конф. – Якутск, 1996. – С. 149-151.

Platonov F.A. Epidemiological state of Hereditary Spinocerebellar Ataxia in Yakutia / F.A. Platonov // Materials of the 1st international scientific conference. – Yakutsk, 1996. – P. 149-151.

6. Сухомьясова А.Л. Разнообразие наследственной патологии в Республике Саха (Якутия) по данным Республиканского генетического регистра наследственной и врожденной патологии / А.Л. Сухомьясова // Генетическое исследование населения Якутии / под ред. Пузырева. В.П., Томского М.И.– Якутск, 2014. С.78-84.

Sukhomyasova A.L. Diversity of hereditary pathology in the Republic of Sakha (Yakutia) according to the national genetic register of hereditary and congenital pathology / A.L. Sukhomyasova // Genetic study of the population of Yakutia Ed. Puzyrev V.P., Tomsky M.I. – Yakutsk, 2014. – P.78-84.

7. Unstable Triplet Repeat and Phenotypic Variability of Spinocerebellar Ataxia Type1 / L.G. Goldfarb, O. Vasconcelos, F.A. Platonov [et al.] // Ann Neurol. – 1996; №39. – P.500-506.

8. Autosomal Dominant Spinocerebellar Ataxia (SCA) in a Siberian Founder population: Assignment to the SCA 1 Locus // Experimental Neurology. – 126, 1994. – P. 130-312.

9. Effect of trinucleotide repeat length and parental sex on phenotypic variation in spinocerebellar ataxia 1/ Jodice C., Malaspina P. [et al.] // Am J Hum Genet. 1994; 54: – P. 959-965.

10. Genetic fitness and selection intensity in a population affected with high-incidence spinocerebellar ataxia type 1/ F.A. Platonov, K. Tyryshkin [et al.] // Neurogenetics. 2016 July; 17(3) – P.179-185.

11. Molecular and clinical correlations in spinocerebellar ataxia type 1: evidence for familial effects on the age at onset/ Ranum L.P., Chung M.Y. [et al.] // Am J Hum Genet. 1994; 55 – P.244-252.

С.А. Федорова

ПРОИСХОЖДЕНИЕ ЯКУТОВ: МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ РЕКОНСТРУКЦИИ В СРАВНЕНИИ С ГИПОТЕЗАМИ ИСТОРИКОВ

УДК 575

В обзоре представлены результаты исследований генетической истории якутов, проведенных учеными ЯНЦ комплексных медицинских проблем и Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова (Якутск, Россия) в сотрудничестве с коллегами из Института биохимии и генетики УНЦ РАН (Уфа, Россия) и Эстонского Биоцентра (Тарту, Эстония) за период 2002-2016 гг. в сравнении с реконструкциями других групп генетиков и с гипотезами историков и археологов об этногенезе народа саха.

Ключевые слова: якуты, гены, этногенез, митохондриальная ДНК, Y-хромосома.

This review presents the results of studies of the genetic history of the Yakut (Sakha) people conducted by researchers of the Yakut Scientific Centre of Complex Medical Problems and M. K. Ammosov North-Eastern Federal University (Yakutsk, Russia) in collaboration with the researchers of the Estonian Biocentre (Tartu, Estonia) and the Institute of Biochemistry and Genetics (Ufa Scientific Centre of RAS, Ufa, Russia), over the period 2002-2016. The obtained results are compared and contrasted with the reconstructions proposed by other groups of geneticists and with historical and archaeological hypotheses on the ethnogenesis of the Yakut (Sakha) people.

Keywords: Yakut (Sakha) people, genes, ethnogenesis, mitochondrial DNA, Y-chromosome.

Введение. Общепринято считать, что формирование якутского этноса на территории Якутии происходило путем постепенного смещения тюркоязычных скотоводческих племен, переселившихся с юга на среднюю Лену, с местными племенами в течение длительного периода времени. В советское время были проведены археологические изыскания на территории Прибайкалья и Якутии с целью изучения древних этапов истории якутов. Большинство современных исследователей связывают с якутами курумчинскую культуру циркумбайкальского региона (VI-X вв.) [2,3,8,14]. Непосредственными предками якутов традиционно считают племена прибайкальских курыкан, которые представляли собой, по-видимому, союз

трех тюркских племен, так как в древних источниках их называют «юч курыкан» – «три курыкана» [8]. Курыкане как отдельная народность возникли в результате ассимиляции аборигенного населения и некоторых монголоязычных групп с тюркоязычными телесскими племенами, переселившимися в Прибайкалье в V–VI вв. [3].

По вопросу о времени миграции предков якутов на север во мнениях историков и археологов имеются значительные расхождения. Выдающийся этнограф Г.В. Ксенофонтов считал, что якуты представляют собой народ смешанного происхождения, включивший в себя три волны тюркоязычных переселенцев. По его мнению, первое заселение якутами бассейна р. Вилюй началось в конце I в. н.э., вторая волна якутов переселилась на среднюю Лену и Вилюй из Прибайкалья в VI–VII вв. н.э., наконец, последний этап переселения якутов произошел в XI–XII вв. в связи с усилением монгольских

племен и полным вытеснением предков якутов с первоначального места прожизвания [6]. А.П. Окладников предполагал два «решающих этапа» в расселении предков якутов на север. Первый, по его мнению, начавшись в раннем железном веке, заканчивается к X–XI вв., второй этап относится к XV–XVI вв. [8]. По мнению археолога И.В. Константинова, переселение предков якутов с Прибайкалья произошло в XV в. в виде компактной группы, представлявшей вполне сложившуюся этническую общность [5]. Более поздние исследователи считают, что массовое переселение предков якутов на север произошло в начале II тыс. н.э. и характеризуется появлением в XIII в. культуры «малых домов» в Якутии, которая позднее сменилась кулунатахской скотоводческой культурой [2]. С другой стороны, археологические находки (специфические наконечники стрел, детали лука, панцирные пластины, культовые амулеты-подвески,

ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна – д.б.н., зав. лаб. Института естественных наук СВФУ им. М.К. Аммосова, с.н.с. ЯНЦ КМП, sardana.fedorova@mail.ru.