

ПОПУЛЯЦИОННО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ*

Аннотация. Изучена наследственная патология дисплазии соединительной ткани среди населения Азербайджанской Республики. Выявлены среди 917 обследованных фенотипические и генные частоты данной патологии. Установлено, что высокая частота распространения дисплазии соединительной ткани выявлена среди жителей южных районов.

Ключевые слова: наследственная, соединительная ткань, гомозиготы, гетерозиготы.

A. Kerimova, M. Babayev, T. Askerova
Baku State University

POPULATION-GENETIC RESEARCH OF HEREDITY CONNECTIVE TISSUE'S DYSPLASIA

Abstract. Heredity displace pathology of connective tissue among people of Azerbaijan Republic was studied. Among 917 chech-up patients phenotypic and genotypic pregnancy of this pathology was detected. It was defined, that high pregnancy spread of connective tissues displeases defected south region population.

Key words: heredity, dysplasia of connective, homozygote, heterozygote.

Среди многообразия заболеваний у детей значительный удельный вес принадлежит дисплазиям соединительной ткани (ДСТ). Так, по данным исследователей, среди всех детей с ограниченными функциональными возможностями указанная патология встречается с частотой 5,3%. Частота гипермобильности суставов (ГМС) и пролапса митрального клапана (ПМК), которые нередко обусловлены ДСТ, составляет в некоторых популяциях, соответственно, 10-15% [1-3]. Прогрессирующий характер течения ДСТ, полиорганность поражения и нередко неблагоприятный исход заболевания делают их важной медико-социальной проблемой.

В настоящее время имеется значительное количество работ, авторы которых пытались раскрыть проблему патологии соединительной ткани (СТ) в биохимическом, морфологическом, клинко-иммунологическом и генетическом аспектах [4-7; 9; 10].

Успехи молекулярной генетики определяют совершенно новые подходы к диагностике ДСТ, выявлению гетерозиготного носительства при ряде нозологических форм и намечают перспективы возможной генной терапии патологии.

Первоочередной задачей, которая обеспечит дальнейший успех молекулярно-генетических исследований, является накопление банка данных семей с относительно однородными клиническими вариантами ДСТ. Это вновь заставляет обратить усилия исследователей на наиболее детальную разработку критериев ранней диагностики данной патологии.

Проведенные нами исследования по изучению патологии соединительной ткани и вторичных форм заболеваний, связанных с нарушением соединительной ткани, среди населения Азербайджанской Республики, показали значительное распространение этой патологии. Данная работа посвящена изучению распространенности фенотипи-

* © Керимова А.К., Бабаев М.Ш., Аскерова Т.А.

ческих и генных частот различных форм дисплазии соединительной ткани среди азербайджанцев.

Материалы и методы исследования. Материал был собран при исследованиях здоровых лиц и контингента больных, обратившихся в медико-генетическую консультацию.

Для фенотипирования использована кровь практически здоровых лиц репродуктивного возраста, больных детей с наследственными дисплазиями соединительной ткани и их родителей. Для диагноза наследственной дисплазии соединительной ткани использовали венозную кровь и мочу. Забор крови брали с антикоагулянтом. Сыворотку получали путем центрифугирования крови в центрифуге в течение 10 минут. Диагностику дисплазии соединительной ткани ставили спектрофотометрически определением свободного оксипролина в крови и моче по методу Осадчука [8], определением креатинкиназы ферментативным методом на аппарате Mini-Scolen (Hospiten Diagnostics), определением аминокислот в моче [9; 11]. Количество железа, кальция и фосфора в крови исследовали спектрофотометрически с помощью наборов “Human” (Германия). Также использован генеалогический анализ семей пробандов для уточнения типа наследования патологического гена дисплазии соединительной ткани. Клинический диагноз больных был поставлен терапевтами и педиатрами в больницах.

Всего обследовано 917 человек. 50 человек являлись донорами, 204 – больные и родители с данной патологией, 100 новорожденных, 263 школьников и 300 больных из Республиканской детской больницы.

Результаты исследований. По нашим исследованиям мы выявили 3 основных формы наследственной дисплазии соединительной ткани: синдром Марфана, несовершенный остеогенез и семейный пролапс митрального клапана. Из 917 человек у 204 (22,3%) установлено носительство наследственной дисплазии соединительной ткани. Из них три основных формы наследственной дисплазии соединительной ткани выявлено у 11,4% (104 чел.) и у 100 чел. (10,9) – другие формы (синдром Элера-Данлоса, ахондроплазия и др.). Результаты наших исследований по выявлению фенотипических частот среди больных представлены в табл. 1.

Таблица 1

Фенотипическая частота различных форм дисплазии соединительной ткани

Нозологические формы	Количество	Фенотипическая частота, %
Синдром Марфана	32	3,5
Несовершенный остеогенез	22	2,4
Семейный пролапс митрального клапана	50	5,5
Другие формы дисплазии соединительной ткани	100	10,9
Итого	204	22,3

Как видно из таблицы, в основных наследственных патологиях самую высокую фенотипическую частоту наблюдали у больных семейным пролапсом митрального клапана (5,5%), у детей с синдромом Марфана этот показатель был 3,5%. Самая низкая фенотипическая частота (2,4%) установлена среди больных с несовершенным остеогенезом. Другие генетические формы наследственной дисплазии соединительной ткани составили 10,9%. Нами были рассчитаны также генные частоты выявленных заболеваний. Генетические формы, фенотипическая и генная частота среди выявленных больных представлены в табл. 2. Семейно-генеалогическое исследование показало аутосомно-рецессивную передачу наследственной дисплазии соединительной ткани.

Как видно из табл. 2, частота мутантного гена наследственных дисплазий соединительной ткани варьировалась в пределах 0,02508 – 0,02944 – 0,04525 и 0,08668. Наиболее высокие частоты мутантных генов наблюдали у больных семейным пролапсом митрального клапана и у больных с другими формами наследственных дисплазий соединительной ткани (0,04525 и 0,08668, соответственно). Низкие частоты обнаружены у больных несовершенным остеогенезом и синдромом Марфана. Во всех четырех случаях с наследственными дисплазиями соединительной ткани гомозиготное состояние для этих болезней с фенотипической частотой было 68,8% (в синдроме Марфана), 77,3% (в несовершенном остеогенезе), 60% – в семейном пролапсе и 59,0% – в других формах наследственных заболеваний.

Таблица 2

Фенотипическая и генная частота больных различными формами наследственной дисплазии соединительной ткани

Нозологические формы	Количество	Фенотипическая частота, %		Генная частота
		гомозиготы, %	Гетерозиготы, %	
Синдром Марфана	32	22 (68,8)	10 (31,2)	0,02944
Несовершенный остеогенез	22	17 (77,3)	12 (12,0)	0,0208
Семейный пролапс митрального клапана	50	33 (60,0)	17 (34,0)	0,04525
Другие формы дисплазии соединительной ткани	100	59 (59,0)	41 (41,0)	0,8669
Итого	204	66,1	20	0,04662

Выявленных больных с наследственными дисплазиями соединительной ткани мы наблюдали по регионам Азербайджанской Республики (табл. 3).

В табл. 3 представлены фенотипические частоты наследственных дисплазий соединительной ткани в Азербайджанской Республике. Как видно из таблицы, самая высокая частота изученных наследственных форм выявлена у жителей южных районов – 12,2%. Наиболее низкие частоты у жителей центральных низменных районов – 2,1%. Результаты популяционных исследований показали, что фенотипическая частота различных форм наследственных патологий варьировалась в пределах 2,1 и 12,2, соответственно.

Таблица 3

Фенотипическая частота наследственной дисплазии соединительной ткани среди жителей Азербайджанской Республики

Название регионов	Количество обследованных	Фенотипическая частота
Жители северных районов	88	9,6
Жители западных районов	62	6,8
Жители восточных районов	43	4,7
Жители южных районов	112	12,2
Жители центральных низменных районов	19	2,1
Жители Карабахской АР	100	10,9
Жители Нахичеваньской АР	20	2,2
Жители Грузии (азерб.) переселившиеся в республику	10	1,1
Жители Армении (азерб.) переселившиеся в республику	10	1,1
Всего	464	5,6

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о неравномерном распространении и высокой генетической гетерогенности наследственных дисплазии соединительной ткани среди жителей Азербайджанской Республики.

Выводы

1. При обследовании жителей Азербайджанской Республики был выявлен ген наследственных дисплазий соединительной ткани с колебанием частоты генов в пределах – 0,0250, – 0,02944, – 0,04525 и 0,08668, соответственно, при среднем значении 0,04662.

2. Выявлена генетическая гетерогенность наследственных дисплазий соединительной ткани. Фенотипическая частота обследованных в различных формах наследственных дисплазий соединительной ткани была следующей: синдром Марфана – 3,5%, несовершенный остеогенез – 2,4%, семейный пролапс митрального клапана – 5,5% и другие формы этой патологии – 10,9%.

3. Обследование выявленных больных по регионам Азербайджанской Республики показало, что высокая фенотипическая частота наследственных дисплазий соединительной ткани установлена в южных районах – 12,2%; и наиболее низкая – у жителей центральных районов низменных части нашей республики.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Аскерова Т.А. и др. Диагностическая значимость определения свободного оксипролина при наследственных и приобретенных коллагенозах // Клиническая лабораторная диагностика, 2009. – № 9. – С. 15-17.
2. Алексеев А.А. Мезодермальная и альтернативная медицина. – 2001. – 407 с.
3. Беленький А.Г. Распространенность гипермобильности суставов среди взрослого населения Москвы // Тер. архив, 2002. – № 5. – С. 15-19.
4. Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология). – М., 1981. – 312 с.
5. Сидельникова В.И. Метаболическая терапия плацентарной недостаточности // Terra medika, 2001. – № 2. – С. 23-25.
6. Семячкина А.Г. Принципы диагностики синдрома Марфана / Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1975. – 24 с.
7. Кадурнина Т.И. Принципы клинической диагностики наследственных коллагенопатий. Учебное пособие для врачей-слушателей. – СПб., 1999. – 24 с.
8. Осадчук М.А., Капустина В.М. Определение оксипролина в сыворотке // Лаб. дело. – 1981. – № 5. – С. 283-285.
9. Disse S. Mapping of a first locus for autosomal dominant myxomatous mitral-valve prolapse to chromosome 16 p 1,1 2-pK 1|S // Am. J. Hum. Genet., 1999. – № 65. – P. 1242.
10. Garbusenko A., Nagel D., Pickholtz P. Human mast cells stimulate fibroblast proliferation, collagen synthesis and lattice contraction: a direct role for mast cells in skin fibrosis // Clin. Genet., 1998. – № 54 (1). – P. 86-89.
11. Renieri M., Seri J.C., Myers T. Collagen family of proteins // Hum. Genet., 1992. – № 9. – P. 120-121.