

ГРУЗ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ В ПОПУЛЯЦИИ ЖИТЕЛЕЙ РЕСПУБЛИКИ СЕВЕРНАЯ ОСЕТИЯ – АЛАНИЯ

Л.В. Чопикашвили, Л.Г. Цапов, Т.И. Цидва

Здоровье и здравоохранение – важнейшие составляющие социально-экономической системы, которые существенно влияют на результаты деятельности экономики и определяют демографическую ситуацию в стране.

Сохранение и укрепление здоровья населения, как основного критерия оценки состояния окружающей среды, является главной целью любых природоохранных мероприятий. Известно, что динамика изменения экологии в РСО-А вызывает обоснованную тревогу. Среда обитания человека постоянно пополняется вредными факторами – мутагенами, вызывающими изменения в наследственном аппарате, т.е. мутации. Спонтанный мутагенез является результатом событий, приводящих к повреждениям генетических структур в течение жизненного цикла организма.

Изучение спонтанного мутагенеза крайне необходимо для оценки дополнительных мутаций, возникающих под влиянием мутагенов окружающей среды. Данные исследования имеют научное и прикладное значение, так как мутации являются первоосновой генетического груза и определяют биологическое здоровье новорожденных и населения в целом.

Материалы и методы

В своей работе мы использовали ретроспективный метод анализа родов и беременностей за период с 1991 по 2000 гг., выявили динамику общей рождаемости, частоту врожденных пороков развития (ВПР), самоаборт (СА), мертворожденности, спектр ВПР. Проанализировано 86340 историй родов и беременностей, выявлено общее количество новорожденных с ВПР – 2426, мертворожденных – 1432, СА – 7714 и спектр патологий.



Д.б.н., проф. Чопикашвили Л.В.

Цитогенетические исследования были проведены на базе цитогенетической лаборатории кафедры зоологии с использованием методики Мурхеда [1]. Обследовано 152 человека взрослых, 51 ребенок с ВПР. Проанализировано 8916 метафазных пластинок в поле зрения микроскопа Eunoval (увел. 15x90).

Результаты и обсуждение

Хромосомные мутации мы исследовали при анализе хромосом на метафазных пластинках, полученных по общепринятой методике (Мурхед, 1960). Метод метафазного анализа дает возможность учесть все основные хромосомные aberrации (ХА). Учитывая высокий антропогенный пресс в условиях г. Владикавказ, мы попытались изучить состояние генофонда на примере группы молодых людей из 54 человек в возрасте от 18 до 35 лет, не контактирующих с основными мутагенами окружающей среды.

Были проанализированы 2404 метафазные пластинки. Анализ полученных материалов позволил отметить широкую вариабельность уровня хромосомного мутирования у обследованных индивидов. В среднем уровень ХА колеблется в пределах от $1 \pm 3,8\%$ до $6,6 \pm 4,5\%$. У троих из числа обследованных фенотипически здоровых людей уровень ХА был очень высокий – $10 \pm 4,5\%$ (двое работают на компьютере, один –

водитель автобуса). Общим для данной группы является то, что в их кариотипе доминировали повреждения хромосом (X.) группы C. Хромосомные и хроматидные мутации в данной группе могут вызвать серьезные изменения в активности фермента лактатдегидрогеназы. В спектре ХА есть и нарушения X. группы В, известно, что в этих X. находятся гены, обеспечивающие синтез гемоглобина. Редкими являются мутации в X. групп А, Е, D. В целом, анализируя спектр ХА при спонтанном мутировании, мы отмечаем наличие aberrаций хромосомного и хроматидного типов, причем у одних индивидов доминируют aberrации хромосомного типа, а у других – хроматидного. Анализ всех полученных материалов позволил выявить, что у 50% обследованных молодых людей генотип имеет уровень ХА в пределах нормы (до 3% ХА); 37,3% имеют нарушения наследственных структур в пределах от 4 до 6%, а у 13% обследованных уровень ХА колеблется в пределах от 7 до 8%.

Таким образом, 50% из числа обследованных имеют генотип, состояние которого вызывает законную тревогу, так как обследованный контингент — молодые люди, т.е. потенциальные родители, и биологическое здоровье их детей находится под угрозой.

Логическим продолжением данной работы были цитогенетические обследования 2 групп риска:

I группа – обследовались женщины с отягощенным акушерским анамнезом (ОАА), т.е. женщины, у которых отмечались самоаборты в количестве 2 и более раз и рождались дети с врожденными пороками развития (ВПР);

II группа – обследовались дети с ВПР.

Цитогенетическое обследование женщин с ОАА показало, что из числа всех обследованных только у 26,5% кариотип был в норме, у 33,7% уровень ХА превышал контроль в 2 раза и составил 6%, а у 39,8% женщин с ОАА уровень поражения наследственности превышал контроль в 1,5 раза, в среднем составил 4 – 5% [7].

Цитогенетическое обследование детей с ВПР выявило, что из числа обследованных (51 чел.) только у 4,9% генотип был на уровне контроля; у 19,5% детей уровень ХА превышал контроль в 1,5 раза, а у 75,6% – более чем в 2 раза.

Использованный нами цитогенетический метод позволил рассмотреть структурную изменчивость хромосом, которая представлена aberrациями хромосомного и хроматидного типов.

Анализ метафазных пластинок, полученных при изучении спонтанного мутагенеза, позволил выявить неравное соотношение количества aberrаций хромосомного и хроматидного типов. Aberrации хромосомного типа в наших материалах представлены парными концевыми делециями, дицентрическими слияниями хромосом и единичными центрическими кольцами. Указанные структурные изменения образуются в пресинтетической фазе митоза (J_1) и являются результатом простого разрыва хромосом [3]. Анализируя полученный материал, мы выявили доминирование aberrаций хромосомного типа (57,4%), aberrации хроматидного типа составили 42,6%. В наших материалах последние в основном (41%) представлены концевыми делециями. Это одиночные хроматидные фрагменты, возникающие при разрыве одной хроматиды в стадии S или J_2 митотического цикла клетки. Ривел [4] сделал вывод, что все перестройки хромосом являются следствием обменных процессов, идущих при полных и неполных рекомбинациях фрагментов. Проведенный анализ хромосомных aberrаций (ХА) показывает, что антропогенные факторы во Владикавказе действуют на все фазы жизненного цикла клетки, особенно на фазу J_0, J_1 .

В целом следует отметить: как структурные мутации, так и мутации геномные могут служить мониторингом за темпом мутационного процесса в популяции жителей РСО-А.

Обзор литературы по данной проблеме за последние 20 лет дает возможность отметить, что спонтанный уровень ХА в клетках периферической крови повысился в 1,5-2 раза и составил 2,78% [2].

Вышеприведенные материалы наших исследований свидетельствуют о значительном накоплении мутационного груза в популяции жителей РСО-А. Подтверждением этой концепции являются патологические мутации, которые определяют ВПР, наследственные болезни, самоаборты, бесплодие и мертворожденность. В результате мутации нарушается структура гена и его функция, в организме синтезируются белки, не обеспечивающие его нормальное развитие, порой приводящие к летальности или к патологии.

В целом, эффекты генетического «груза» у человека выражены в эволюционно-генетических явлениях балансируемого полиморфизма, летальности и снижении фертильности у населения.

Аргументом, подтверждающим нашу концепцию мутационного «груза», являются материалы по ретроспективному анализу историй родов и беременностей, собранных нами в роддомах РСО-А за период с 1991 по 2000 гг.

Как мы отметили раньше, к эффектам мутационного груза относится летальность. Она проявляется на уровне гибели гамет, зигот, плодов, детей. В этом плане особо показательны самоаборт (СА): ранние и поздние. Ранние СА в 75% случаев обусловлены поражением наследственности. В РСО-А регистрируется 25% беременностей, которые заканчиваются СА, из них больше половины (69%) являются ранними СА, которые обусловлены нарушением генотипа.

В ряде работ [5, 6] отмечается, что в 62,1% случаев спонтанные аборт обусловлены крупными геномными мутациями (моносомия, трисомия, триплоидия); структурных aberrаций хромосом выявлено 4,7%. Необходимо отметить, что СА могут быть вызваны генными мутациями, которые не фиксируются в поле зрения микроскопа, а могут выявляться биохимическими методами. Генные мутации обуславливают возникновение дефективных беременностей, которые вызывают СА при нормальном кариотипе.

Анализ материалов наших исследований за период с 1991 по 2000 гг. показывает значительный рост частоты СА, особенно начиная с 1994 г. (рис.1).

Следствием мутационного груза является высокая частота рождения детей с ВПР: в г. Владикавказе за последние 10 лет она колеблется в пределах 40-46 на 1000 новорожденных, а в целом по РСО-А составляет в среднем 28 на 1000. Мало это или много? Сравним: в Липецкой, Курской областях и по средневропейским данным – 15-

17 детей с ВПР на 1000 новорожденных. А в Ленинградской области (после аварии АЭС в 1975 г.) этот показатель равен 62/1000.

К сожалению, генофонд современного населения не только РСО-А, но и всей России и планеты находится под антропогенным прессом. Если раньше мы обращали внимание на загрязнение среды, вызванное промышленными отходами, транспортом, то сейчас невозможно не учитывать влияние консервантов мутагенной природы, биостимуляторов, которыми насыщены пищевые продукты импортного производства.

Особую опасность представляют импортные фрукты (бананы, киви), которые подвергаются многократной радиационной обработке с целью длительного хранения. Исследования показали, что такие технологии приводят к образованию в продуктах свободных радикалов кислорода, являющихся опасными эндомутагенами. Немалую опасность для генетического здоровья общества представляют лекарства, о сомнительном качестве многих из них уже говорят открыто и часто. Таковы основные факторы, вызывающие рост мутационного груза в генофонде нации.

С целью оценки генетического здоровья населения РСО-А в своей работе мы проанализировали динамику частоты рождения больных детей, детей с выраженными врожденными пороками развития (ВПР), частоту мертворожденности и ее причины, а также общую динамику рождаемости в РСО-А за период с 1991 по 2000 гг.

Анализируя общую динамику рождаемости за указанный срок, мы отмечаем в последние годы (1997-2000 гг.) резкое падение числа рождаемости и значительный рост рождения боль-

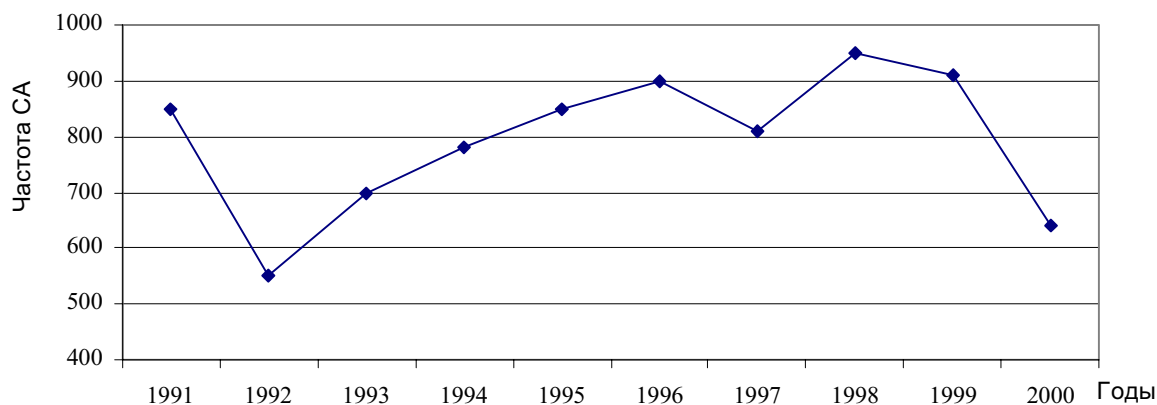


Рис.1. Динамика самоабортов в популяции жителей РСО-А.

ных детей. Причины социально-экономические и, конечно, генетические (табл. 1).

Характерно, что общий коэффициент рождаемости с 16,9 в 1991 г. упал до 10,5 в 2000 г.

Законное беспокойство вызывает падение специального коэффициента рождаемости в период с 1991 по 2000 гг. (табл.2), который с 65,5 в 1991 г. упал до 37,9 в 2000 г., а суммарный коэффициент рождаемости (кол-во новорожденных на 1000 женщин и на одну женщину) свидетельствует о резкой демографической дестабилизации и ставит под угрозу существование нации.

По элементарным биологическим законам, чтобы популяция не деградировала – на одну женщину должно рождаться 2,15-2,17 детей (на 100 женщин – 215, 217). Наши показатели катастрофически удручающие: на одну женщину фертильного возраста рождается $\approx 0,05$ детей, т.е. на 100 женщин вместо 215 детей рождается 5-6 детей. В мире отмечается тенденция падения рождаемости, особенно в цивилизованных странах, но не в такой степени.

Особенно резко снизился общий коэффициент рождаемости здоровых детей. Если в 1991

г. он составил 14,2, то в 2000 г. – 5,7, т.е. количество рождения здоровых детей уменьшилось в 3 раза (табл.1). Одна из основных причин, которая привела к резкому ухудшению здоровья новорожденных, – это, как мы полагаем, питание населения продуктами импортного производства, которые насыщены консервантами мутагенной природы, – они в избытке появились в РСО-А, начиная с 1991 г. Вероятно, к 1996 г. произошел процесс накопления мутаций в генотипах жителей фертильного возраста, что и проявилось на биологическом качестве новорожденных.

Мы более подробно проанализировали динамику врожденных пороков развития (ВПР) в г. Владикавказе за период с 1991 по 2000 гг. (табл.3).

За последние годы достигнут значительный прогресс в понимании этиологии и патогенеза ВПР. При этом выяснилось, что в происхождении этой нозологически обширной группы огромную роль играют генетические факторы: свыше 80% известных форм этиологически связано с нарушениями структуры и функции генотипа [6]. Онтогенез – геноконтролируемый процесс.

Таблица 1.

Динамика общего коэффициента рождаемости и коэффициента рождаемости здоровых детей в период с 1991 по 2000 гг.

Годы	Всего рождений	Общий коэфф. рождаемости в промиллях	Кол-во рождений здоровых детей	Общий коэфф. рождаемости здоровых детей
1991	11170	16,9	9421	14,2
1992	9953	15,03	8467	12,8
1993	8928	13,05	7506	11,3
1994	9004	13,6	7252	11,0
1995	8984	13,5	7438	11,2
1996	8211	12,4	6512	9,8
1997	7908	11,9	6177	9,3
1998	7953	12,0	6097	9,2
1999	7299	11,02	5308	8
2000	6930	10,5	3756	5,7
Сумма	86340		67934	

Основным принципом функционирования гено-типа в онтогенезе является дифференциальная активность генов, выражающаяся в том, что в разные периоды развития и в разных типах клеток и тканей активны разные части генома, т.е. имеют место фазо- и тканеспецифичность действия генов.

В свете вышесказанного, наши материалы по ВПР, представленные в табл. 3, не случайны, а генетически детерминированы накопленным мутационным грузом в популяции жителей РСО-А [7]. Наиболее типичные, часто встречающиеся патологии – это пороки опорно-двигательного аппарата (ОДА). Их частота достаточно стабильна и составляет в среднем 42-44%. На втором месте по частоте встречаемости – поражение центральной нервной системы (ЦНС) – 15-16%. Пороки сердца минимальны были в 1992-1994 гг., а пик их проявился в 1995-1998 гг.; пик множественных врожденных пороков развития (МВПР) приходится на 1992 г. и 1998 г.

Анализ спектра ВПР показывает, что основная масса патологий мультифакториальной природы – они являются полигенными, и для их проявления требуется влияние определенных факторов внешней среды. Общими признаками мультифакториальных заболеваний являются:

- 1) высокая частота встречаемости;
- 2) выраженный клинический полиморфизм.

Моногенные и хромосомные болезни, судя по материалам, отраженным в историях родов и беременностей, встречаются редко, за исключением синдрома Дауна, который имеет тенденцию к «омоложению», т.к. зарегистрированы случаи рождения детей с данным синдромом у женщин 18-20-летнего возраста. О влиянии антропогенного пресса на здоровье новорожденных, на частоту рождения детей с ВПР говорит график сравнения частоты ВПР среди новорожденных по г. Владикавказу и по РСО-А (рис. 2). Следует отметить особенно высокую частоту зарегистрированных во Владикавказе ВПР в период с 1993 по 1997 гг. (65/1000 – 120/1000). Мы объясняем этот факт миграцией населения в связи с военными действиями в Чечне и Грузии. В целом в районах РСО-А в 1,5 раза меньше частота ВПР, чем в городе.

Генетический груз за счет доминантных мутаций проявляется на внутриутробной стадии эмбриогенеза у 30% плодов. При наличии хромосомных мутаций в виде анеуплоидии, полиплоидии и различных мутаций структуры хромосом развитие плода прекращается из-за нарушения генного баланса на разных стадиях эмбриогене-

Таблица 2.

Динамика специального коэффициента рождаемости в период с 1991 по 2000 гг.

Годы	Количество новорожденных	Кол-во женщин фертильного возраста	Специальный коэффициент рождаемости	Суммарный коэффициент рождаемости (на 1 женщину)	Суммарный коэффициент рождаемости (на 100 женщин)
1991	11170	170510	65,5	0,06	6
1992	9953	142022	70,0	0,07	7
1993	8928	157209	57	0,06	6
1994	9004	161376	55,8	0,06	6
1995	8984	164797	54,5	0,05	5
1996	8211	166606	49,3	0,05	5
1997	7908	167340	47,3	0,05	5
1998	7953	168027	47,3	0,05	5
1999	7299	172572	42,3	0,04	4
2000	6930	174635	37,9	0,04	4
Сумма	86340				

Таблица 3.

Динамика спектра ВПР по годам (г. Владикавказ)

Спектр ВПР	1992		1993		1994		1995		1996		1997		1998		1999		2000	
	кол.	%	кол.	%	кол.	%	кол.	%	кол.	%	кол.	%	кол.	%	кол.	%	кол.	%
Опорно-двигательный аппарат	30	42,8	105	44,6	111	42,36	312	48,9	53	42,4	51	46,4	6,2	44	19	40,4	20	33,9
Поражение ЦНС	10	14,2	35	14,8	42	16	108	16,95	18	14,4	18	16,4	25	17,7	–	–	–	–
Врожденный порок сердца	2	2,85	18	7,7	16	6,1	70	10,9	19	15,2	11	10	9	6,4	8	17	18	30,5
Задержка внутр. развития			2	0,85	3	1,1	1	0,15	1	0,78	4	3,6	–	–	–	–	–	–
Выделительная система	10	14,2	18	7,7	21	8	44	6,9	13	10,4	9	8,2	9	6,4	9	19,1	6	10,2
Пищеварительная система	6	8,57	11	4,68	22	8,39	48	7,5	10	7,8	6	5,5	5	3,5	5	10,6	7	11,9
Дыхательная система	–	–	3	1,27	5	1,9	9	1,4	3	2,3	4	3,6	4	2,8	–	–	–	–
Половая система	2	2,85	3	1,27	4	1,7	6	0,9	3	2,3	–	–	4	2,8	–	–	2	3,4
МВПР	10	14,2	12	5	8	3	9	1,4	1	0,78	–	–	15	10,6	2	4,3	–	–
Прочие пороки	–	–	26	11	27	10	25	3,9	3	2,3	7	6,4	8	5,7	–	–	2	3,4
Наследственные заболевания	–	–	2	0,85	3	1,1	5	0,8	1	0,78	–	–	–	–	4	8,5	4	6,8
Общее кол-во рожд.	2273		3566		4033		5273		1491		1115		3666		1631		1272	
Кол-во детей с ВПР (на 1000)	70	30,7	235	65,9	262	64,9	637	120,8	128	85,8	110	98,6	141	38,5	47	28,8	59	46,3

за: если эти события происходят в I триместре беременности – происходят самоаборт, а если к концу второго и третьего – мертворождение или рождение детей с ВПР.

Здесь следует обратить внимание на экологический момент. Общеизвестно, что наличие того или иного гена в зиготе не означа-

ет обязательного проявления связанного с ним признака у сформированного организма, и степень проявления этого признака может быть различной при том же генотипе. В связи с этим фактом следует обратить внимание на пенетрантность и экспрессивность генов, работа которых часто контролируется факто-

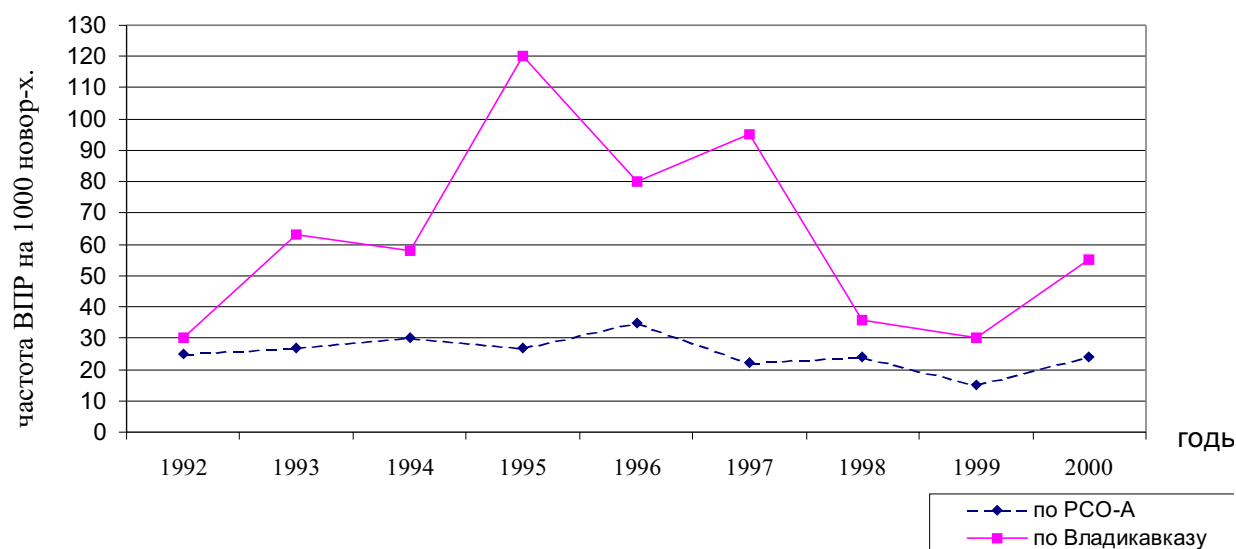


Рис. 2. Динамика ВПР по г. Владикавказу и по республике в период с 1992 по 2000 гг.

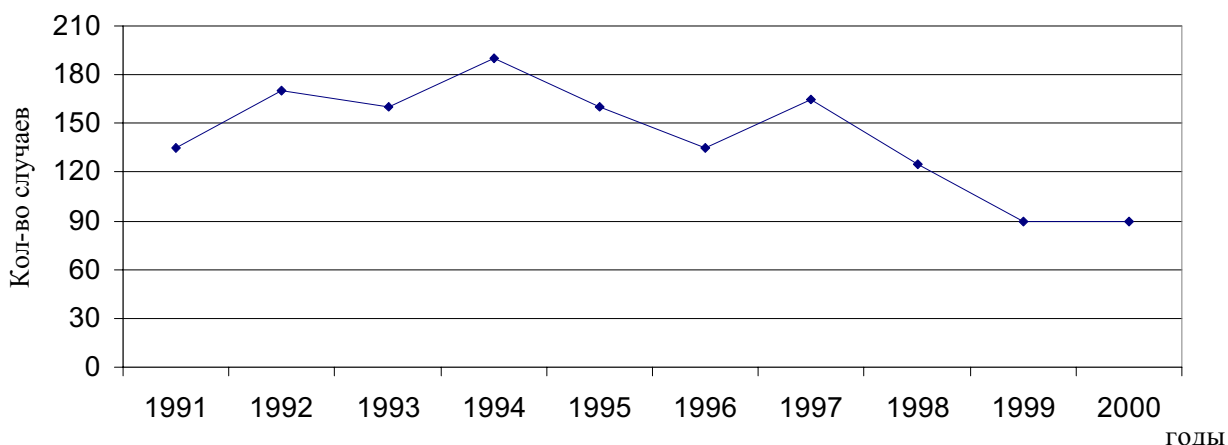


Рис.3. Динамика мертворожденности в популяции жителей РСО-А (1991-2000 гг.)

рами окружающей среды и приводит к 100% летальности (самоаборт или мертворожденность).

Анализируя материалы табл. 4 (рис.3), мы констатируем значительный рост мертворожденности с 1991 г. по 1997 г. Сравнивая наши данные со среднеевропейскими (1,5%), мы отмечаем пик мертворожденности в 1994 г. – 3,1%, высокий процент наблюдался в 1992 г., 1993 г., 1995г., 1997г. Последние 2 года (1999-2000 гг.) наши по-

казатели по мертворожденности приблизились к среднеевропейским и составили 1,6% и 1,5% – мы этот факт объясняем тем, что в последние годы большинство женщин находятся под наблюдением врачей, контроль за состоянием плода с помощью УЗИ дает возможность своевременно прервать беременность и избежать трагедии.

Из материалов табл. 4 следует, что смертность мальчиков выше, чем девочек, в среднем на 8%. Это явление известно давно. Повышенная муж-

Таблица 4.

Процент мертворожденности и умерших в возрасте 1-6 дней по отношению к числу рождений за период с 1991 по 2000 гг.

Годы	Число рождений	Мертворожденные и умершие	Процент умерших	Процент мертворожденности по отношению к полу	
				мальчиков	девочек
1991	11170	240	2,2	56	44
1992	9953	276	2,8	53	47
1993	8928	255	2,9	56	44
1994	9004	279	3,1	60	40
1995	8984	243	2,7	58,4	41,6
1996	8211	189	2,3	61,3	38,7
1997	7908	197	2,5	56,3	43,7
1998	7953	181	2,3	59,6	40,4
1999	7299	117	1,6	63,2	36,8
2000	6930	107	1,5	56	44
Сумма	86340	2084	2,4	58	42

ская смертность – это естественный процесс. Мужской пол экспериментальный, а женский – консервативный. Именно на мужском организме эволюция проверяет новые признаки, формирующиеся в результате мутаций, которые чаще всего происходят в X или Y половых хромосомах. Находясь в гемизиготном состоянии, образующиеся доминантные или рецессивные мутации всегда проявляются в первом поколении и оцениваются естественным отбором. Если мутации положительные – индивид процветает, отрицательные – элиминирует. Последние материалы по расшифровке генома человека показали, что в Y-хромосоме возникает больше мутаций. В течение поколений новый ген, определяющий новый признак, передается от отца сыну, т.е. опробуется на мужчинах, что «оплачивается» мужской смертностью. Если признак удачный – его обладатель оставит много потомства. С каждым новым поколением соответствующий ген будет смещаться к краю Y-хромосомы и путем кроссинговера может переместиться на X-

хромосому – тогда он достанется всему человечеству, а миссия женского пола – сохранить генетическую информацию [8].

Таким образом, вряд ли можно сомневаться в том, что увеличивающееся загрязнение среды потенциально опасно для человека, оно приводит к поражению его наследственности, к росту мутационного груза, что представляет серьезную угрозу биологическому качеству людей ближайшего и последующих поколений. Настало время обратить серьезное внимание на процессы, идущие в генофонде жителей РСО-А.

Профилактика вновь возникающих мутаций должна сводиться к уменьшению мутационного груза с помощью антимуагенов, которые предлагает группа исследователей из СОГМА, НИИ МБП под руководством проф. Л.Г. Хетагуровой. Опыт работы данной группы заслуживает особого внимания, а разработанные ими фитококтейли обладают высоким антимуагенным эффектом и могут способствовать сохранению генофонда населения РСО-А.

Литература

1. Moorhead P.S., Nowell P.C., Mellman W.J., Battips D.M., Hanger-Ford D.A. *Chromosome preparations of a leukocytes cultured from human peripheral blood.* – *Exptl Cell Res.*, 1960. 20, 613 p.
2. Дурнев А.Д., Середенин С.Б. *Мутагены: скрининг и фармакологическая профилактика воз- действий.* М., 1998, с.8-11.
3. Дубинина Л.Г. *Лейкоцита крови человека – тест-система для оценки мутагенов среды.* М., 1977, с.10-19.
4. Revell S.H. *Evidence for a dose-squared ferm in the dose-response curve for real chromatid discontinuities induced by X-rays and some theoretical consequences there of.* – *Mutation Res.*, V. 3, 34., 1966.
5. Дубинин Н.П. *Некоторые проблемы современной генетики.* М., 1994, с.135-137.
6. Бочков Н.П. *Перспективы медицинской генетики.* М., 1982, с. 187-190.
7. Чопикашвили Л.В., Бобылева Л.А. *Оценка генетического здоровья популяции жителей РСО-А в условиях антропогенного пресса.*//Электронный журнал. 2001, <http://alanianet.ru/niimbpran>.
8. Орехова В.А., Лашковская Т.А., Шейбак М.П. *Медицинская генетика.* Минск, 1999, с.50.

ИМБИ ВНЦ, СОГУ, СОГМА, Владикавказ.

