

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ МУТАЦИЙ NT656G И V281L У ДЕТЕЙ КОРЕННЫХ НАРОДНОСТЕЙ КРАЙНЕГО СЕВЕРА РОССИИ

© С. Я. Яковлева<sup>1</sup>, Т. Е. Бурцева<sup>1</sup>, В. П. Шадрин<sup>1</sup>, Е. В. Синельникова<sup>2</sup>, С. Л. Аврусин<sup>2</sup>, А. Н. Дьячков<sup>1</sup>, О. А. Кононова<sup>2</sup>, В. В. Юрьева<sup>2</sup>, Л. А. Николаева<sup>1</sup>, В. Г. Часнык<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем» СО РАМН, Якутск;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

**Резюме.** Врожденная гиперплазия надпочечников (ВГН) представляет собой группу аутосомно-рецессивных заболеваний, чаще всего вызываемых дефицитом фермента 21 гидроксилазы (CYP-21). Высокий уровень инбридинга в популяции коренных жителей Крайнего Севера России явился основанием для проведения исследования, направленного на оценку распространенности инактивирующих CYP-21 мутаций nt656g (классическая сольтеряющая форма ВГН) и V281L (неклассическая форма ВГН) и на поиск фенотипических маркеров ВГН у детей, проживающих в Якутии и в Ямало-Ненецком автономном округе (ЯНАО). Были обследованы дети, проживающие в 9 поселках Якутии и в 4-х поселках ЯНАО: 65 русских, 206 якутов, 344 эвенка, 88 эвенков, 34 юкагира, 7 чукчей, 99 долган, 41 ненцев, 137 селькупов, 21 прочих этнических групп. Пробы крови для проведения генетического исследования были взяты у 315 детей, живущих в Якутии и у 176 детей, живущих в ЯНАО. Использовали аллель-специфическую ПЦР (праймеры In2ns, In2ms, In2cs для мутации в инtronе 2 (656) A/C → G и праймер Ex7ma для мутации в экзоне 7 (V281L)) с обязательным положительным контролем ДНК. В случае положительной реакции процедуру повторяли и в случае повторной положительной реакции проводили секвенирование. Гомозиготы не были обнаружены. Всего было выявлено 12 гетерозигот с мутациями в гене CYP21. Из них сплайсинг-мутация по nt656g была найдена в 1 хромосоме, мутация по V281L – в 11 хромосомах. Распространенность мутации nt656g (Intron 2g) у эвенов составила 1:41 (2,4:100). В прочих этнических группах эта мутация выявлена не была. Таким образом, в среднем, в исследованной нами популяции данная мутация определяется с частотой 0,4:100. Распространенность мутации V281L была наибольшей у чукчей (5,1:100) и юкагиров (5:100) при средней распространенности в исследованной популяции 2,4:100. Распространенность гетерозигот по мутации V281L в среднем по всем обследованным была близка к выявленной ранее для гетерозигот по неклассической форме ВГН в популяции не-ашкенази (1:60, Speiser P.W. et al., 1985). У детей ненцев и селькупов, проживающим в ЯНАО распространенность этой мутации была в 2 раза ниже, чем в среднем у детей коренных этнических групп, проживающих в Якутии.

**Ключевые слова:** коренные жители Крайнего Севера; дети; врожденная гиперплазия надпочечников; распространенность; генетика.

## PREVALENCE OF MUTATIONS NT656G AND V281L IN INGENOUS CHILDREN OF RUSSIAN FAR NORTH

© S. Ya. Yakovleva<sup>1</sup>, T. E. Burtseva<sup>1</sup>, V. P. Shadrin<sup>1</sup>, E. V. Sinel'nikova<sup>2</sup>, S. L. Avrusin<sup>2</sup>, A. N. D'yachkov<sup>1</sup>, O. A. Kononova<sup>2</sup>, V. V. Yur'yeva<sup>2</sup>, L. A. Nikolaeva<sup>1</sup>, V. G. Chasnyk<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Yakut Research Center for Complex Medical Problems, Yakutsk, Russia;

<sup>2</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

**Abstract.** Congenital adrenal hyperplasia (CAH) is a group of autosomal recessive disorders which is most often caused by deficiency of steroid 21-hydroxylase (CYP-21). High level of inbreeding in the populations of indigenous people of Russian Far North was the reason to assess the prevalence of CYP21-inactivating mutations nt656g (classical sodium wasting phenotype of CAH) and V281L (non-classical CAH) and the genotype-phenotype relationship in children-inhabitants of Yakutia and Yamal-Nenets Autonomous Region (YNAR). We examined children living in 9 settlements of Yakutia and in 4 settlements of YNAR: 65 Russians, 206 Sakha, 344 Evens, 88 Evenks, 34 Yukagirs, 7 Chukchi, 99 Dolgans, 41 Nenets, 137 Selkups, 21 others. Blood samples were drawn from 315 children living in Yakutia and from 176 children living in YNAR. Allele specific PCR was used (primers In2ns, In2ms, In2cs for mutation in intron 2 (656) A/C → G and primer Ex7ma for mutation in exon 7 (V281L)) with positive control DNA. In cases of positive reaction the procedure was repeated and if it was again positive sequencing was performed. We didn't find homozygotes. Twelve heterozygotes have been revealed with mutations at CYP21 gene. Of them splicing mutation in intron 2 (nucleotide 656) was revealed on 1 chromosome, mutation in exon 7 (V281L) – on 11 chromosomes. Prevalence of mutation nt656g in Evens was 1:41 (2,4:100). In other ethnic groups it was not revealed. Hence on average for the whole studied group of children the prevalence of

mutation nt656g was 0,4:100. The prevalence of mutation V281L was the highest in Chukchi (5,1:100) and Yukagirs (5:100) with average prevalence for the whole studied group 2,4:100. The prevalence of heterozygotes for the V281L mutation in whole studied group was found to be almost similar to the prevalence of heterozygotes for non-classical CAH in non-Ashkenazi population (1:60, Speiser P.W. et al., 1985). In Nenets and Selkup children living in YNAR the prevalence was half as high as the average for Native children in Yakutia.

**Key words:** indigenous people of Far North; children; congenital adrenal hyperplasia; prevalence; genetics.

## ВВЕДЕНИЕ

Мутации nt656g и V281L относятся к наиболее распространенным детерминантам врожденной гиперплазии надпочечников — группы наследуемых -аутосомно-рецессивных нарушений стероидогенеза, наиболее частой причиной которых является дефицит фермента 21-гидроксилазы, обусловленный мутацией гена CYP21 A2 [8].

Врожденная гиперплазия надпочечников — одно из наиболее частых наследственных заболеваний [15, 16]. В 90% случаев она обусловлена дефицитом фермента 21-гидроксилазы [14, 15]. Частота врожденной гиперплазии надпочечников — как классической, так и неклассической ее форм — в значительной мере обусловлена этнической принадлежностью. Наибольшая распространенность этой патологии зарегистрирована в популяциях иберийцев, выходцев с Кавказа и у евреев-ашкенази [16, 21]. Распространенность классической формы дефицита 21-гидроксилазы (сольтеряющая и вирилизирующая совместно), по данным неонатального скрининга, в Китае составляет 1:28000 [12], в США — 1:15000 [11, 16]. В Москве ее распространенность составляет 1:100000 [3], в Тюмени — 1:10000 [5].

Распространенность неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников, составляющая в среднем по всей популяции 1:100, в популяции евреев ашкенази составляет 1:27 [16, 27], у испанцев — 1:40 [19], у итальянцев — 1:333 [19], у жителей Нью-Йорка — 1:100 [16, 17]. Гетерозиготы по дефициту 21-гидроксилазы встречаются с частотой 1:60 в популяции не евреев-ашкенази и с частотой до 1:3 в популяции евреев-ашкенази [19].

В то время как классическую форму патологии у гомозигот, как правило, распознают достаточно рано, у гетерозигот достаточно часто диагноз ставят позже, поскольку гормональные нарушения слабо выражены, а недифференцируемые гениталии если и встречаются, то в форме гипоспадии.

Неклассическая форма врожденной гиперплазии надпочечников в большинстве случаев в детстве остается нераспознанной. Как правило, неклассическая форма дефицита 21-гидроксилазы в период детства и в пубертатный период ошибочно идентифицируется как идиопатическое преждевременное

половое созревание, кисты яичников, опухоли яичек, опухолевые образования коры надпочечников, яичниковая гиперанддрогения.

Достаточно характерное для детей с этим видом патологии опережение сверстников в физическом и половом развитии редко является причиной жалоб, а последующий более низкий конечный рост, обусловленный ранним эпифизарным окостенением, приходится на возраст, чаще входящий в компетенцию терапевтов, а не педиатров.

Распространенность врожденной дисфункции коры надпочечников в детской популяции Республики Саха (Якутия) до настоящего времени изучена мало [1]. Некоторые известные географические, антропологические и этногенетические предпосылки свидетельствуют о высокой вероятности выявления дефицита 21-гидроксилазы в популяции детей, проживающих в регионах Крайнего Севера, в частности, на территории Ямalo-Ненецкого автономного округа и на территории Республики Саха (Якутия).

К факторам, способствующим распространению этого вида патологии, относятся, в первую очередь, географические условия, способствующие изоляции населения. В Ямalo-Ненецком автономном округе 523,4 тысячи человек проживают на территории 750,3 тысяч квадратных километров (плотность населения составляет 0,70 человек на 1 кв. км), 16% популяции живут в 102 маленьких поселках. Отсутствие дорог, большие расстояния между населенными пунктами, большое количество этнических групп, проживающих часто компактно в «национальных» поселках или в семейных чумах в тундре, некоторые черты образа жизни, отмена считавшихся традиционными до 20-х годов прошлого века ограничений на вступление в близкородственный брак способствуют широкому распространению наследственной патологии в популяции.

В Республике Саха (Якутия), по данным статистической отчетности, в настоящее время на территории 3105,6 кв. км проживает 949 тысяч человек (0,31 человека на 1 кв. км.), 36% населения проживает в 551 поселке с численностью 200–1000 человек, расстояние между населенными пунктами составляет от 30 до 650 км.

Таблица 1

Количество и этнический состав обследованных детей в Республике Саха (Якутия)

Место проживания	Обследовано								
	Русские	Саха	Эвены	Эвенки	Юкагиры	Чукчи	Долгане	Прочие	Всего
Юрюнг-Хайа	0	15	3	1	0	0	97	3	119
Арылах	14	18	0	4	0	0	0	2	38
Мирный	43	12	0	0	0	0	0	2	57
Андрюшкино	2	50	78	0	32	6	1	6	175
Казачье	2	97	17	7	2	0	0	5	130
Харыялах	0	0	0	39	0	0	0	0	39
Томтор	0	0	48	0	0	1	1	0	50
Себян-куол	0	0	79	0	0	0	0	0	79
Жиганск	0	0	0	35	0	0	0	0	35
Тополиное	4	14	119	2	0	0	0	3	142
Всего	65	206	344	88	34	7	99	21	864

Следствием этого является высокий уровень близкородственных браков. В Республике Саха (Якутия) уровень гомолокальных браков (супруги проживали до брака в одном районе) составляет, в среднем, 50%, эндолокальных (супруги проживали до брака в соседних районах) — 15%. В некоторых поселках уровень гомолокальных браков доходит до 100% [4, 6].

Возможное широкое распространение этого вида патологии подтверждает высокая частота обнаружения в популяции коренных малочисленных народностей Крайнего Севера прочих — значительно менее распространенных в популяции европейцев — наследственных заболеваний, а также высокая частота низкорослости в популяции взрослых. Известно, что врожденная гиперплазия надпочечников встречается весьма часто (1 : 280) в популяции юпик-эскимосов [20], проживающих на Аляске, составлявшей до известных географических изменений, сопровождавшихся возникновением Берингова пролива, единую территорию — Берингию [24].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить распространенность мутаций nt656g и V281L у детей, проживающих в Ямало-Ненецком автономном округе и в Республике Саха (Якутия)

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на базах Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, Педиатрического центра Республиканской больницы № 1 Национального центра медицины Республики Саха (Якутия) и педиатрического отделения Mount Sinai School of Medicine (New York, USA) в соответствии с планом исследований Якутского научного центра Сибирского отделения РАМН в рамках НИР: «Нейроиммунные и эндокринные механизмы нарушения соматического, психосоматического и репродуктивного здоровья подростков Республики Саха (Якутия)» (регистрационный номер № 004).

Для выполнения задачи поиска фенотипических маркеров врожденной гиперплазии надпочечников обследовано 864 ребенка, проживающих в Республике Саха (Якутия).. Количество обследованных детей в каждой этнической группе представлено в таблице 1.

Генетические исследования проведены у 315 детей, проживающих в населенных пунктах Республики Саха (Якутия), и у 176 детей, проживающих в населенных пунктах Ямало-Ненецкого автономного округа (ЯНАО) (табл. 2).

Таблица 2

Количество детей, включенных в программу генетических исследований

Населенный пункт	Юкагиры	Чукчи	Эвены	Эвенки	Долгане	Ненцы	Саха	Селькупы	Другие	Всего
Колымское	7	31	5	—	—	—	—	—	—	43
Черский	4	3	4	—	—	—	—	—	—	11
Походск	—	1	—	—	—	—	—	—	—	1
Андрюшкино	25	4	62	—	1	2	35	—	2	131
Жиганск	—	—	—	33	—	—	—	—	—	33
Оленек	—	—	—	48	—	—	—	—	—	48
Иенгра	—	—	1	15	—	—	—	—	—	16
Нерюнгри	4	—	3	10	—	—	1	—	—	18
Якутск	—	—	—	—	1	—	13	—	—	14

Таблица 2 (Продолжение)

Населенный пункт	Юкагиры	Чукчи	Эвены	Эвенки	Долгане	Ненцы	Саха	Селькупы	Другие	Всего
Всего по РС (Я)	40	39	75	106	2	2	49	–	2	315
Толька	–	–	–	–	–	–	–	69	–	69
Красноселькуп	–	–	–	–	–	–	–	68	–	68
Лаборовая	–	–	–	–	–	25	–	–	–	25
Щучье	–	–	–	–	–	14	–	–	–	14
Всего по ЯНАО	0	0	0	0	0	39	–	137	–	176
Всего	40	39	75	106	2	41	49	137	2	491

На рисунке 1 представлено географическое расположение поселков, детские популяции которых были исследованы.

В соответствии с существующей практикой этническую принадлежность определяли самоидентификацией с учетом фенотипа ребенка и семейного анамнеза. Для детей с выявленными мутациями составляли семейные деревья до 3-го уровня родства с включением данных об этнической принадлежности, степени родства, конечном росте, половом развитии, наличии гирсутизма, угревой сыпи.

Детей включали в исследование случайным образом во время профилактических осмотров по удовлетворению критерии включения. Для проведения

исследования было получено одобрение этического комитета.

Критериями включения в исследование служили: пол мужской или женский, возраст 3–17 лет на момент включения, подтвержденный факт рождения и проживания в одном поселке (районе), подтвержденный факт проживания родителей ребенка в том же поселке, желание родителей и детей старше 5 лет принимать участие в исследовании, удостоверенное подписанием информированного согласия.

Критериями исключения были любые известные или предполагаемые противопоказания к забору крови из вены, отказ родителей или ребенка от проведения исследования.

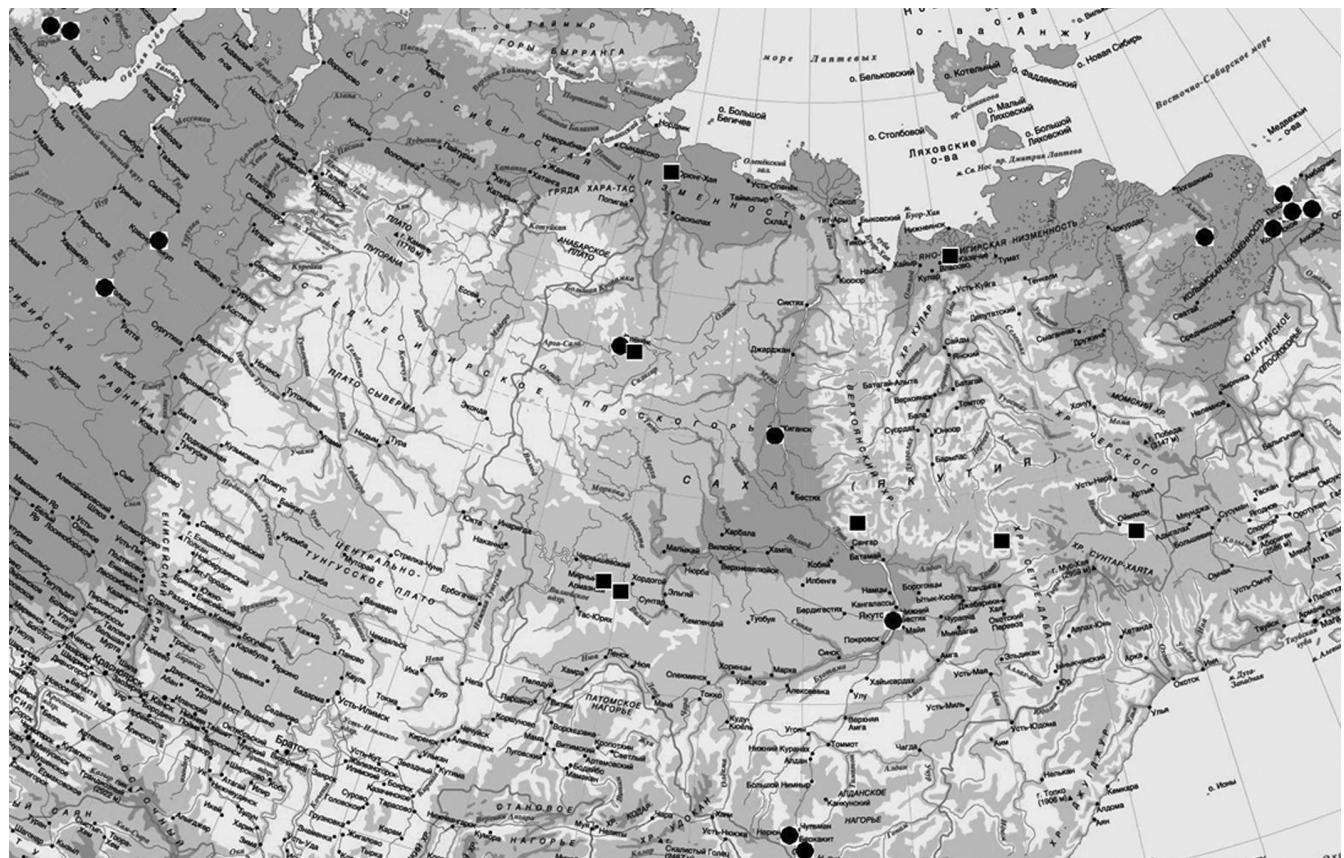


Рис. 1. Географическое распределение поселков, в которых обследованы дети. Квадратом обозначены поселки, детские популяции которых обследованы с целью поиска фенотипических маркеров патологии, кружком – поселки, где взяты пробы крови для генетических исследований (источник: [www.map-russia.ru](http://www.map-russia.ru))

Таблица 3

## Использованные методы исследования

Вид исследования	Количество исследований
Формализованный сбор анамнеза	864
Выяснение родословной для уточнения этнической принадлежности	743
Детальный семейный анамнез	68
Формализованный осмотр	864
Антropометрия и измерение артериального давления	864
Оценка полового развития по Таннеру	864
Генетические исследования, всего проб Из них:	491
анализ на наличие мутации в экзоне 7	464
анализ на наличие мутации в инtronе 2	261

Перечень проведенных исследований представлен в таблице 3.

Анамнестические признаки и признаки формализованного осмотра регистрировали с использованием списка АСПОНд [2].

Измерение роста и веса ребенка проводили с использованием стандартных методик. С целью идентификации фенотипических маркеров адреногенитальной гипоплазии детальную антропометрию проводили с использованием технического цифрового фотографирования [7], измерение артериального давления (по Короткову) — с использованием действующих рекомендаций [18], оценку полового развития — по шкале J. M. Tanner [22].

Для проведения генетического анализа с целью выявления наличия мутаций в гене CYP21 рутинным способом выделяли ДНК из лейкоцитов периферической крови. Для выявления мутаций nt656g («intron 2g») и V281L («exon 7») использовали аллель-специфические ПЦР по Wilson et al. [26]. При выборе мутаций для оценки их распространенности в исследуемой популяции принимались во внимание данные литературы [10, 25]. Для определения мутации в инtronе 2 (656) A/C → G, использовались праймеры: In2ns, In2ms, In2cs. Для опреде-

ления мутации в экзоне 7 (V281L) использовался праймер Ex7ma. Во всех случаях использовали положительную контрольную ДНК. В случае положительной реакции процедуру повторяли и, в случае повторного положительного результата, для подтверждения выявления мутации использовали процедуру секвенирования.

Для оценки наличия ассоциированных генетически обусловленных заболеваний в 2-х случаях проводили определение панели мутаций, характерных для: синдрома Bloom, болезни Canavan, болезни Gaucher, болезни Niemann Pick, болезни Tay Sachs, семейной дизавтономии, муколипидоза, анемии Фанкони (все исследования проведены в Jewish Genetic Disease Center (директор — Dr. Robert Desnick).

Базы данных вели с использованием программных средств пакетов EXCEL. Статистическую обработку материала, за исключением части специальных массивов малой размерности, проводили с использованием программных средств пакетов STATISTICA (версия 6).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение числа выявленных мутаций по этническим группам представлено в таблице 4.

Таблица 4

## Распространенность исследованных мутаций в различных этнических группах

Этнические группы	Общая численность на территории	Intron 2 g		V281L	
		На количество обследованных	На 100	На количество обследованных	На 100
Чукчи	428	0:29	0:100	2:39	5,1:100
Эвены	1793	1:41	2,4:100	1:48	2,1:100
Юкагиры	476	0:20	0:100	2:40	5,0:100
Эвенки	1285	0:48	0:100	2:106	1,9:100
Долганы	1272	—	—	0:2	0:100
Саха	432290	0:25	0:100	1:49	2,0:100
Ненцы	20917	0:40	0:100	0:41	0:100
Селькупы	1530	0:58	0:100	3:137	2,2:100
Другие	—	—	—	0:2	0:100
Всего	459991	1:261	0,4:100	11:464	2,4:100

Ни одной гомозиготы выявлено не было. Всего было выявлено 12 гетерозигот с мутациями в гене CYP21. Из них сплайсинг-мутация по nt656g была найдена в 1 хромосоме, мутация по V281L — в 11 хромосомах. Распространенность мутации nt656g (Intron 2g) у эвенов составила 1:41 (или 2,4:100). В прочих этнических группах эта мутация выявлена не была. Таким образом, в среднем, в исследованной нами популяции данная мутация определяется с частотой 0,4:100.

Распространенность мутации V281L была наибольшей у чукчей (5,1:100) и юкагиров (5:100) при средней распространенности в исследованной популяции 2,4:100.

Связь количества мутаций, этнической группы и ее численности на исследованной территории оценивали определением корреляции Spearman. Полученные результаты подтвердили на уровне тенденции существования бытового понятия «национальный поселок» ( $r=0,51$ ,  $p<0,09$ ), тем самым количественно описав степень преобладания какой-то одной этнической группы в «национальном поселке». Была выявлена средней силы связь распространенности мутации с численностью этнической группы, проживающей на исследованной территории ( $r=-0,69$ ,  $p<0,05$ ), что подтверждает некоторую склонность при выборе супруга выбирать представителя своей этнической группы.

Сравнение данных, представленных в таблице 4, со средней частотой встречаемости гетерозигот по мутации, ассоциированной с неклассической формой патологии (1:60 для неевреев-ашкенази), позволяет сделать вывод о том, что для всех исследованных коренных этнических групп, проживающих в Республике Саха (Якутия), распространенность мутаций, по меньшей мере, в 2 раза больше, чем у проживающих в Ямало-Ненецком округе селькупов и в среднем в популяции.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Мы рассмотрели некоторые характеристики распространенности в популяции достаточно хорошо известных мутаций, обуславливающих существенную долю врожденной гиперплазии коры надпочечников.

Одна из них — мутация Intron 2 (замена в норме находящихся в положении nt656 близко к концу интрана 2 аденина или цитидина на гуанидин). Эта мутация является одной из наиболее частых мутаций, обуславливающих возникновение классической формы дефицита 21-гидроксилазы. В случае отсутствия прочих мутаций, эта мутация приводит к существенному снижению синтеза энзима. Хотя и не известно, какая часть мРНК в клетках

надпочечников при этом страдает, но большинство гомозигот и гемизигот манифестируют как больные с сольтеряющей формой патологии [21], что подтверждает факт недостаточности ферментативной активности для синтеза альдостерона. Обычно признаки потери соли при этой мутации возникают не сразу после рождения. В ряде исследований было показано, что часть пациентов с этой мутацией вообще не имеют классических симптомов врожденной гиперплазии надпочечников [13].

Мутация V281L (замена валина на лейцин в позиции 281 экзона 7) обнаруживается практически у всех пациентов с неклассической формой дефицита 21-гидроксилазы, имеющих гаплотипы HLA B14 и DR1. Для некоторых популяций (например, для евреев-ашкенази) это — довольно частый полиморфизм. В среднем, около 70% всех аллелей при неклассической форме дефицита 21-гидроксилазы имеют эту мутацию. Эта мутация приводит к снижению активности 17-OHP на 50% и прогестерона — на 20% [23].

В свете этих сведений о степени снижения активности фермента при этих мутациях целесообразно обсудить отсутствие корреляции между генотипом и фенотипом у детей-гетерозигот как с достаточно «серьезными» мутациями (Intron 2g), так и с мутациями, обуславливающими возникновение «мягких» неклассических форм страдания (V281L), что делает невозможным построение скрининг-программ, основанных на анализе данных физикального обследования,

Соотношение генотипа и фенотипа является предметом изучения уже достаточно давно. Одним из наиболее интересных аспектов этой проблемы является наличие известных этнических и расовых различий [21]. По уровню снижения активности фермента все мутации делят на 3 группы: 1. делеции и нонсенс-мутации (мутации, полностью блокирующие фермент и приводящие к возникновению сольтеряющей формы), 2. миссенс — мутации, снижающие активность фермента до уровня 1–2% от нормы, что оказывается достаточным для синтеза альдостерона (вызывают возникновение простой вирилизирующей формы), 3. мутации типа V281L и P30L, вызывающие снижение активности 21-гидроксилазы до уровня 20–60% от нормального (вызывают неклассическую форму).

Столь широкий спектр активности фермента V281L лежит в основе трудностей, возникающих при поиске фенотипических маркеров страдания.

Если, по мнению большинства авторов, при классических формах генотип определяет до 80–90% вариации фенотипа [21, 25], то при неклассических формах связи, вообще, не обнаруживают [9]. Гете-

розиготы, имеющие «легкую» и «тяжелую» мутацию фенотипически, обычно соответствуют генотипу «легкой» мутации.

Необходимо подчеркнуть, что фенотипические признаки в значительной мере определяются и другими генами, в частности, определяющими тканевую чувствительность а также «текучестью» (leakiness) сплайсинг-мутаций. В частности, мутация в инtronе 2 относится именно к этой группе мутаций, имеющих чрезвычайно вариабельность фенотипов. Легко представить, что если наличие активности 21-гидроксилазы только на уровне 1–2% от нормы существеннейшим образом меняет клиническую картину страдания, то естественно, что вариабельность активности на уровне 20–60% делает абсолютно бесперспективными поиски фенотипических маркеров даже у гомозигот с мутацией V281L. Это полностью объясняет полученные нами негативные результаты в части поиска ассоциаций фенотипа и генотипа.

## ВЫВОДЫ

1. Дети-гетерозиготы с мутацией V281L, обуславливающей возникновение неклассической формы врожденной гиперплазии надпочечников, в детской популяции коренных малочисленных народностей Крайнего Севера встречаются со средней частотой 2,4 : 100. Наиболее широко мутация распространена в популяции чукчей (5,1 : 100) и юкагиров (5,0 : 100), проживающих на территории Республики Саха (Якутия).
2. Дети-гетерозиготы с мутацией nt656g, обуславливающей классическую форму врожденной гиперплазии надпочечников, встречаются со средней частотой 0,4 : 100. В популяции эвенов частота гетерозигот значительно больше (2,4 : 100).
3. Выявленные мутации являются семейными, они ассоциированы с местом проживания, их частота коррелирует с численностью этнической группы, что косвенно подтверждает социальную значимость близкородственных браков.
4. Дети-гетерозиготы, принадлежащие к этническим группам коренных малочисленных народностей Крайнего Севера, не имеют маркерных фенотипических признаков наличия мутации, лежащей в основе врожденной гиперплазии надпочечников.

Работа выполнена при поддержке грантов Mount Sinai School of Medicine и Rock Foundation (NYC, USA)

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бурцева Т.Е., Яковleva С.Я., Томский М.И., Николаева Л.А., Часнык В.Г., Шадрин В.П. Распространенность врожденной дисфункции коры надпочечников в детской популяции Республики Саха (Якутия). Дальневосточный медицинский журнал. 2008; 2: 77–8.
2. Воронцов И.М., Иванова Т.И., Шеповалов В.В. Автоматизированные системы многопрофильной ранней диагностики детских заболеваний. СПб. 1993.
3. Кураева М.А., Кузнецова Э.С., Духарева О.В. и соавт. Эпидемиология дефицита 21-гидроксилазы у детей. Достижения науки в практику детского эндокринолога. Москва. 2005.
4. Максимова Н.Р., Пузырев В.П. Этноспецифические наследственные болезни у якутов. Сборник научных трудов межрегиональной научно-практической конференции «Здоровье детей Севера». Якутск. 2008: 91–4.
5. Суплотова Л.А., Храмова Е.Б., Макарова О.Б., Южакова Н.Ю., Баркова Т.В., Михальчук В.В. Результаты неонатального скрининга врожденной дисфункции коры надпочечников. Проблемы эндокринологии. 2006; 4: 31.
6. Сухомясова А.Л., Ноговицына А.Н., Максимова Н.Р. О состоянии и перспективах развития медико-генетической службы. Сборник научных трудов межрегиональной научно-практической конференции. Якутск. 2007; 222–3.
7. Часнык В.Г., Синельникова Е.В., Аврусин С.Л. Опыт технического фотографирования в определении антропометрических характеристик ребенка. Якутский медицинский журнал. 2005; 4: 30–2.
8. Cigdem Binay, Enver Simsek, Oguz Cilingir, Zafer Yuksel, Ozden Kutlay, Sevilhan Artan. Adrenal Hyperplasia in Turkish Children Presenting with Premature Pubarche, Hirsutism, or Oligomenorrhoa. International Journal of Endocrinology. Volume 2014 (2014), Article ID 768506: 7. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/ije/2014/768506/> (accessed 20.10.2014).
9. Deneux C., Tardy V., Dib A. et al. Phenotype-genotype correlation in 56 women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001; 86: 207–13.
10. Dolzan V., Solvom J., Fekete G., Kovacz J., Rakosnikova V., Votava F., Lebl J., Pribilincova Z., Baumgartner-Parzer S.M., Riedl S., Waldhauser F., Frisch H., Stopar-Obreza M., Krzisnik C., Battelino T. Mutational spectrum of steroid 21-hydroxylase and the genotype-phenotype association in Middle European patients with congenital adrenal hyperplasia. Eur J Endocrinol. 2005; 153 (1): 99–106.
11. Guy Van Vliet, Czernichow P. Screening for neonatal endocrinopathies: rationale, methods and results. Seminars in Neonatology. 2004; 9:75–85.
12. Hsien-Hsiung Lee, Jing-Mei Kuo, Hsiang-Tai Chao et al. Analysis and Prenatal Diagnosis of Congenital

- Adrenal Hyperplasia Caused by 21-Hydroxylase Deficiency in Chinese. *J. Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2000; 85 (2): 597–600.
13. Kohn B., Levine L.S., Pollack M.S. et al. Late-onset steroid 21-hydroxylase deficiency: a variant of classical congenital adrenal hyperplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1982; 55: 817–27.
  14. Morel Y., Miller W.L. Clinical and molecular genetics of Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J. Adv. Hum. Genet.* 1991; 20: 1–68.
  15. New M.I., Gertner J.M., Speiser P.W. et al. Growth and final height in classical and nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *J. Endocrinol. Invest.* 1989; 12: 91–5.
  16. New M.I. Extensive clinical experience. Nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 4205–14.
  17. Pang S.Y., Lerner A.J., Stoner E. et al. Late-onset adrenal steroid 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. I. A cause of hirsutism in pubertal and postpubertal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1985; 60: 428–39.
  18. Pickering T.G., Hall J.E., Appel L.J., Falkner B.E., Graves J., Hill M.N., Jones D.W., Kurtz T., Sheps S.G., Roccella E.J. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Circulation.* 2005; 111 (5): 697–716.
  19. Speiser P.W., Dupont B., Rubinstein P. et al. High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *Am. J. Hum. Genet.* 1985; 37: 650–67.
  20. Speiser P.W., New M.I., Tannin G.M. et al. Genotype of Yupik Eskimos with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J. Hum. Genet.* 1992; 88: 647–8.
  21. Speiser P., White P. Congenital Adrenal Hyperplasia. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 76–788.
  22. Tanner J.M. Growth at Adolescence, 2nd ed. Oxford, England, Blackwell Scientific Publications, 1962. Available from: <http://netscut.templaro.com/adolescent/tannerstaging.html> (accessed 21.10.2014).
  23. Tusie-Luna M.T., White P.C. Gene conversions and unequal crossovers between CYP21 (steroid 21-hydroxylase gene) and CYP21P involve different mechanisms. *J. Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1995; 92: 10796–800.
  24. Wang S, Lewis CM Jr, Jakobsson M, Ramachandran S, Ray N, et al. Genetic Variation and Population Structure in Native Americans. *PLoS Genet.* 3 (11): e185. doi: 10.1371/journal.pgen.0030185 Available from: <http://www.plosgenetics.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pgen.0030185> (accessed 21.10.2014).
  25. White P.C., Speiser P.W. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J. Endocr. Rev.* 2000; 21: 245–91.
  26. Wilson R.C., Mercado A.B., Cheng K.C. et al. Steroid 21-hydroxylase deficiency: genotype may not predict phenotype. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995; 80: 2322–9.
  27. Zerah M., Ueshiba H., Wood E. et al. Prevalence of non-classical steroid 21-hydroxylase deficiency based on a morning salivary 17-hydroxyprogesterone screening test: a small sample study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990; 70: 1662–7.

## REFERENCES

1. Burtseva T.E., Yakovleva S.Ya., Tomskiy M.I., Nikolaeva L.A., Chasnyk V.G., Shadrin V.P. Rasprostranennost' vrozhdennoy disfunktsii kory nadpochechnikov v detskoj populyatsii Respubliki Sakha (Yakutiya) [The prevalence of congenital dysfunction of the adrenal cortex in the pediatric population of the Republic of Sakha (Yakutia)]. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal.* 2008; 2: 77–8. (in Russian).
2. Vorontsov I.M., Ivanova T.I., Shepovalov V.V. Avtomatizirovannyе sistemy mnogoprofil'noy ranney diagnostiki detskikh zabolеваний [Automated systems multidisciplinary early diagnosis of childhood diseases]. SPb. 1993. (in Russian).
3. Kuraeva M.A., Kuznetsova E.S., Dukhareva O.V. i soavt. Epidemiologiya defitsita 21-gidroksilazy u detey. Dostizheniya nauki v praktiku detskogo endokrinologa [Epidemiology of deficiency of 21-hydroxylase in children. Scientific achievements into practice pediatric endocrinologist]. Moskva. 2005. (in Russian).
4. Maksimova N.R., Puzyrev V.P. Etnospetsificheskie nasledstvennye bolezni u yakutov [Etnopoliticheskie hereditary disease in Yakuts]. Sbornik nauchnykh trudov mezhregional'noy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Zdorov'ye detey Severa». Yakutsk. 2008: 91–4. (in Russian).
5. Suplotova L.A., Khramova E.B., Makarova O.B., Yuzhakova N.Yu., Barkova T.V., Mikhal'chuk V.V. Rezul'taty neonatal'nogo skrininga vrozhdennoy disfunktsii kory nadpochechnikov [The results of neonatal screening of congenital dysfunction of the adrenal cortex]. *Problemy endokrinologii.* 2006; 4: 31. (in Russian).
6. Sukhomyssova A.L., Nogovitsyna A.N., Maksimova N.R. O sostoyaniyu i perspektivakh razvitiya mediko-geneticheskoy sluzhby [Status and prospects of development of medical genetic services]. Sbornik nauchnykh trudov mezhregional'noy nauchno-prakticheskoy konferentsii. Yakutsk. 2007; 222–3. (in Russian).
7. Chasnyk V.G., Sinelnikova E.V., Avrusin S.L. Opyt tekhnicheskogo fotografirovaniya v opredelenii antropometricheskikh kharakteristik rebenka [The technical

- experience of photographing in determining anthropometric characteristics of the child]. Yakutskiy meditsinskiy zhurnal. 2005; 4: 30–2. (in Russian).
8. Cigdem Binay, Enver Simsek, Oguz Cilingir, Zafer Yuksel, Ozden Kutlay, Sevilhan Artan. Adrenal Hyperplasia in Turkish Children Presenting with Premature Pubarche, Hirsutism, or Oligomenorrhoea. International Journal of Endocrinology. Volume 2014 (2014), Article ID 768506: 7. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/ije/2014/768506/> (accessed 20.10.2014).
  9. Deneux C., Tardy V., Dib A. et al. Phenotype-genotype correlation in 56 women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001; 86: 207–13.
  10. Dolzan V., Solvom J., Fekete G., Kovacz J., Rakosnikova V., Votava F., Lebl J., Pribilincova Z., Baumgartner-Parzer S.M., Riedl S., Waldhauser F., Frisch H., Stopar-Obreza M., Krzisnik C., Battelino T. Mutational spectrum of steroid 21-hydroxylase and the genotype-phenotype association in Middle European patients with congenital adrenal hyperplasia. Eur J Endocrinol. 2005; 153 (1): 99–106.
  11. Guy Van Vliet, Czernichow P. Screening for neonatal endocrinopathies: rationale, methods and results. Seminars in Neonatology. 2004; 9:75–85.
  12. Hsien-Hsiung Lee, Jing-Mei Kuo, Hsiang-Tai Chao et al. Analysis and Prenatal Diagnosis of Congenital Adrenal Hyperplasia Caused by 21-Hydroxylase Deficiency in Chinese. J. Clinical Endocrinology & Metabolism. 2000; 85 (2): 597–600.
  13. Kohn B., Levine L.S., Pollack M.S. et al. Late-onset steroid 21-hydroxylase deficiency: a variant of classical congenital adrenal hyperplasia. J. Clin. Endocrinol Metab. 1982; 55: 817–27.
  14. Morel Y., Miller W.L. Clinical and molecular genetics of Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. J. Adv. Hum. Genet. 1991; 20: 1–68.
  15. New M.I., Gertner J.M., Speiser P.W. et al. Growth and final height in classical and nonclassical 21-hydroxylase deficiency. J. Endocrinol. Invest. 1989; 12: 91–5.
  16. New M.I. Extensive clinical experience. Nonclassical 21-hydroxylase deficiency. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006; 91: 4205–14.
  17. Pang S.Y., Lerner A.J., Stoner E. et al. Late-onset adrenal steroid 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. I. A cause of hirsutism in pubertal and postpubertal women. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1985; 60: 428–39.
  18. Pickering T.G., Hall J.E., Appel L.J., Falkner B.E., Graves J., Hill M.N., Jones D.W., Kurtz T., Sheps S.G., Roccella E.J. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. Circulation. 2005; 111 (5): 697–716.
  19. Speiser P.W., Dupont B., Rubinstein P. et al. High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. Am. J. Hum. Genet. 1985; 37: 650–67.
  20. Speiser P.W., New M.I., Tannin G.M. et al. Genotype of Yupik Eskimos with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. J. Hum. Genet. 1992; 88: 647–8.
  21. Speiser P., White P. Congenital Adrenal Hyperplasia. N. Engl. J. Med. 2003; 349: 76–788.
  22. Tanner J.M. Growth at Adolescence, 2nd ed. Oxford, England, Blackwell Scientific Publications, 1962. Available from: <http://netscut.templaro.com/adolescent/tannerstaging.html> (accessed 21.10.2014).
  23. Tusie-Luna M.T., White P.C. Gene conversions and unequal crossovers between CYP21 (steroid 21-hydroxylase gene) and CYP21P involve different mechanisms. J. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1995; 92: 10796–800.
  24. Wang S., Lewis CM Jr, Jakobsson M., Ramachandran S., Ray N., et al. Genetic Variation and Population Structure in Native Americans. PLoS Genet. 2013; 9(11): e10030185. doi: 10.1371/journal.pgen.0030185 Available from: <http://www.plosgenetics.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pgen.0030185> (accessed 21.10.2014).
  25. White P.C., Speiser P.W. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. J. Endocr. Rev. 2000; 21: 245–91.
  26. Wilson R.C., Mercado A.B., Cheng K.C. et al. Steroid 21-hydroxylase deficiency: genotype may not predict phenotype. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995; 80: 2322–9.
  27. Zerah M., Ueshiba H., Wood E. et al. Prevalence of non-classical steroid 21-hydroxylase deficiency based on a morning salivary 17-hydroxyprogesterone screening test: a small sample study. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1990; 70: 1662–7.

#### ◆ Информация об авторах

Яковлева Светлана Яновна – канд. мед. наук, заведующая лаборатории мониторинга состояния здоровья детей. ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем». 677009, Якутск, Сергеяхское шоссе, д. 4. E-mail: yanovnas@rambler.ru.

Yakovleva Svetlana Yanovna – MD, PhD, Children's Health Monitoring Laboratory. Yakut Research Center for Complex Medical Problems. 4, Sergelyakhskoe shosse, Yakutsk, 677009, Russia. E-mail: yanovnas@rambler.ru.

*Бурцева Татьяна Егоровна* – д-р мед. наук, заместитель директора по научной работе. ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем». 677009, Якутск, Сергеяихское шоссе, д. 4. E-mail: bourtsevat@yandex.ru.

*Шадрин Виктор Павлович* – канд. мед. наук, старший научный сотрудник. ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем». 677009, Якутск, Сергеяихское шоссе, д. 4. E-mail: vitusha@rambler.ru.

*Синельникова Елена Владимировна* – д-р. мед. наук, профессор, заведующая кафедрой лучевой диагностики и биомедицинской визуализации ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: sinelnikavae@gmail.com.

*Аврусин Сергей Львович* – канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: avrusin4@gmail.com.

*Дьячков Алексей Николаевич* – ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем». 677009, Якутск, Сергеяихское шоссе, д. 4.

*Кононова Ольга Анатольевна* – канд. мед. наук, заведующая стационаром кратковременного пребывания. Консультативно-диагностический центр СПбГПМУ. 194100, Санкт-Петербург, ул. Александра Матросова, д. 22. E-mail: 7435020@gmail.com.

*Юрьева Виктория Вадимовна* – канд. мед. наук, ассистент кафедры поликлинической педиатрии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.

*Николаева Людмила Алексеевна* – канд. мед. наук, директор. Педиатрический центр ГБУ РС (Я) «Республиканская больница № 1-НЦМ». 677010, Якутск, Сергеяихское шоссе, д. 4. E-mail: NLA20NCM@yandex.ru.

*Часник Вячеслав Григорьевич* – д-р. мед. наук., профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: chasnyk@gmail.com.

*Burtseva Tatiana Egorovna* – MD, PhD, Dr Med Sci, Deputy Director Research. Yakut Research Center for Complex Medical Problems. 4, Sergelyakhskoe shosse, Yakutsk, 677009, Russia. E-mail: bourtsevat@yandex.ru.

*Shadrin Viktor Pavlovich* – MD, PhD, Senior Researcher. Yakut Research Center for Complex Medical Problems. 4, Sergelyakhskoe shosse, Yakutsk, 677009, Russia. E-mail: vitusha@rambler.ru.

*Sinel'nikova Elena Vladimirovna* – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Radiology and Biomedical Imaging Faculty of Postgraduate Education. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., Saint Petersburg, 194100, Russia. E-mail: sinelnikavae@gmail.com.

*Avrusin Sergei Lvovich* – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Pediatrics. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., Saint Petersburg, 194100, Russia. E-mail: avrusin4@gmail.com.

*D'yachkov Alexei Nikolaevich* – Yakut Research Center for Complex Medical Problems. 4, Sergelyakhskoe shosse, Yakutsk, 677009, Russia.

*Kononova Olga Anatolyevna* – MD, PhD, Inpatient Department, Head. Diagnostic centre of the Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 22, Aleksandra Matrosova St., Saint Petersburg, 194100, Russia. E-mail: 7435020@gmail.com.

*Yur'yeva Victoria Vadimovna* – MD, PhD, Chair of Outpatient Services, Assistant professor. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., Saint Petersburg, 194100, Russia.

*Nikolaeva Lyudmila Alexeevna* – MD, PhD, director. Pediatric Diagnostic Centre “Republican Hospital N 1 – National Centre of Medicine”. 4, Sergelyakhskoe shosse, Yakutsk, 677009, Russia. E-mail: NLA20NCM@yandex.ru.

*Chasnyk Vyacheslav Grigorievich* – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Chair of Hospital Pediatrics, Head. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., Saint Petersburg, 194100, Russia. E-mail: chasnyk@gmail.com.