

Лановенко Е. Г.

## ВЛИЯНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ ГЕНЕТИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ НА ОТЯГОЩЕННОСТЬ ПОПУЛЯЦИЙ ВРОЖДЕННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Херсонский государственный университет

elenalanovenko@mail.ru

*Ключевые слова:* популяция, генетико-демографическая структура, врожденная патология

Частота и структура генетического груза являются важными характеристиками, отражающими состояние генофонда и определяющими направленность генетических процессов в популяции [10].

Генетический груз - насыщенность популяции генами, вызывающими накопление неблагоприятных летальных и сублетальных мутаций в ее генофонде, снижающими приспособленность отдельных особей к среде обитания по сравнению со всей популяцией. Он может иметь фенотипическое проявление (аборты, внутриутробная гибель плода, мертворождение, хромосомные болезни, пороки развития, болезни обмена веществ) или накапливаться в популяциях, фенотипически не проявляясь при гетерозиготном носительстве патологических рецессивных генов (мутационный груз). Часть генетического груза передается из поколения в поколение (сегрегационный груз).

Генетический груз, накапливающийся в популяциях при постоянном давлении мутаций и миграции генов, появлении в потомстве менее приспособленных генотипов по сбалансированным полиморфным локусам, имеет первостепенное научное и практическое значение. В работе «Наш груз популяций» Меллер показал, что слабо вредящие мутантные гены способны нанести популяции больший ущерб, чем мутантные гены с сильным негативным эффектом. Концепция генетического груза представляет принципиальный интерес и с точки зрения количественной оценки интенсивности отбора, и как параметр, связанный с приспособленностью популяции. По мнению Дж.Кроу (1958), генетический груз популяции соответствует той доле, на которую приспособленность популяции оказывается ниже приспособленности оптимального генотипа [1].

В современных условиях при постоянном сокращении численности населения Украины приведенное выше придает особую актуальность выявлению наиболее значимых факторов, влияющих на приспособленность популяций и на изменение размеров и структуры генетического груза, вызванного врожденной патологией, что и стало **целью** представленной работы.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Объектом исследования являются городские и сельские популяции постоянного населения Херсонской области. Для сбора первичной информации использовались ежегодные статистические отчеты

Государственного управления статистики Украины и региональных его отделов.

Для определения общей и специфической тенденций изменения популяционно-демографических характеристик региональные показатели сравнивались с общеукраинскими.

Методологической основой исследования стало обобщение существующих наработок в области популяционной генетики с использованием общенаучных методов анализа и синтеза. Информационной основой были периодические научные отечественные и зарубежные издания, Web-ресурсы, монографии, сборники, данные годовых отчетов и информационно-аналитических изданий.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного пакета Microsoft Excel 2007.

Исследование проводится в рамках вузовской научной работы “Направленность генетико-демографических процессов в условиях депопуляции юга Украины”, зарегистрированной в УкрНТЕІ (государственный регистрационный № 0112U004273).

### **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.**

Объективным индикатором важности врожденной патологии является общее количество её случаев среди рожденных живыми, мертвыми и среди плодов, абортированных по генетическим показаниям со стороны плода [11].

Вклад генетической компоненты в структуру ВПР в среднем оценивается около 50%, а другая половина рассматривается как следствие тератогенеза [2].

Популяции человека, находящиеся в состоянии равновесия (о чем можно судить по относительной стабильности основных генетико-демографических характеристик), достигли максимальной адаптации на прошедших этапах эволюции и поддерживают динамическое равновесие с окружающей средой. Совокупность таких адаптаций к той конкретной среде, с которой популяция сталкивалась в прошлом, оказывается «записанной» в ее наблюдаемой ныне генетической структуре. Это запас ее генетической прочности в условиях изменяющейся среды [5,6]. Такие адаптивные изменения в генетической структуре популяции вызывает естественный отбор. Эти изменения – результат относительных вкладов разных генотипов из размножающейся части популяции в генофонд следующего поколения за счет их дифференциального воспроизведения или выживаемости. Средняя приспособленность популяции под давлением отбора всегда возрастает до максимального значения в состоянии равновесия [1].

Резкое изменение во времени таких характеристик генетико-демографической структуры, как численность популяции, территориальная подразделенность, брачная миграция, половозрастная структура, компоненты репродукции, частота родственных браков, приводит к изменениям в ее генетической структуре, изменяя степень приспособленности популяции в определенный момент времени. Так, если  $Nt$  – число лиц репродуктивного возраста в поколении  $t$ ;  $k$  и  $v$  – их плодовитость и жизнеспособность, то

приспособленность индивидуумов  $W = k \times v$ . Тогда прирост численности популяции в некотором поколении:  $N_t = N_{t+1} - N_t = (W - 1) \times N_t$ . Отсюда  $N_t = W^t \times N_0$ . Следовательно,  $W_t = N_t : N_0$ , то есть приспособленность популяции в некоторый момент времени равна отношению ее численностей в последующем и предыдущем поколениях (при фиксированном состоянии генома и стабильной среде). При  $W > 1$  размер популяции возрастает, при  $W < 1$  – уменьшается, при  $W = 1$  – остается неизменным. Это означает, что для компенсации генетического груза популяция должна иметь стабильную численность и избыточную плодовитость [1].

По результатам наших исследований [7], сокращение численности населения южного региона Украины, продолжающееся в течении последних 23 лет, обусловлено стабильно высокими отрицательными показателями естественного и механичного движения, особенно в Херсонской области. В 1995 году коэффициент естественного прироста был отрицательным, а численность населения увеличивалась благодаря потенциалу демографического роста (на 1,62 та 2,8% соответственно), накопленному в сравнительно молодой возрастной группе. Только когда этот потенциал был исчерпан (в 2001 году), показатели рождаемости оказались ниже уровня смертности (и в городских, и в сельских популяциях), что привело при отсутствии компенсаторного миграционного прироста к существенному сокращению численности населения региона (за период 2001-2012 гг. на 8,04%).

Сокращение численности популяции Херсонской области за период смены поколений (1989-2014 годы) привело к снижению ее приспособленности ( $W = 0,88$ ), и, соответственно, к повышению величины генетического груза в виде увеличения частоты врожденных пороков развития новорожденных (табл.1).

На фоне статистически достоверного роста частоты врожденных пороков развития новорожденных наблюдалось снижение риска появления репродуктивных потерь за счет плода, что можно объяснить действием селективного просеивающего отбора в эмбриогенезе. По данным В.П. Пишак, М.А. Резничук [13] и нашим данным [8], между числом новорожденных и частотой ВПР общего учета отмечается прямая сильная корреляционная связь ( $r=0,98$ ,  $p<0,05$ ), по нашим данным  $r=0,964$ ,  $p<0,05$ , то есть с каждым годом количество ВПР достоверно увеличивается. По данным Д.А. Микитенко [10], в Украине за этот же период часть генетически обусловленных врожденных пороков развития имела незначительную тенденцию к снижению, но такое снижение не отмечалось ни по одной нозологии, относящейся к «сторожевым» ВПР, что согласуется с результатами наших исследований (табл.1) [8]. Выявленная закономерность может служить показателем стабильности определенного уровня мутационного процесса в украинских популяциях.

Таблица 1

**Количество и частота врожденных пороков развития (ВПР) в когорте новорожденных (Херсонская область, 2000-2011 годы)**

год исследований	количество рождений		Количество всех в т.ч.		«сторожевых» ВПР	
	абс.	на 1000 народжень	абс.	на 1000 народжень	абс.	на 1000 народжень
2000	10542	257	24,2	62	5,9	
2001	9961	243	24,4	47	4,7	
2002	10003	280	28,0	63	6,3	
2003	10521	216	20,5	43	4,0	
2004	9923	200	20,2	54	5,4	
2005	9951	307	30,8	55	5,5	
2006	11349	397	35,0	75	6,6	
2007	11495	444	38,6	89	7,7	
2008	12292	456	37,1	92	7,5	
2009	12179	384	31,5	82	6,7	
2010	12206	391	32,0	62	5,1	
2011	11904	418	35,1	59	5,0	
всего	132326	3993	30,17	783	5,9	

Существующие между украинскими популяциями отличия в их генетико-демографической структуре обусловили формирование региональных особенностей в уровне отягощенности и структуре врожденной патологии. Следовательно, полученные при исследовании отдельного региона результаты невозможно перенести на всю страну в целом, поскольку частота и структура врожденных пороков развития подвержены широкому региональному варьированию [10].

Анализ частоты врожденных пороков строгого учета в регионах Украины за период 2000–2009 гг. и выявление наиболее распространенных из них показал сохранение их рангового места в структуре ВПР практически в каждом регионе (табл.2).

Таблица 2

**Популяционная частота наиболее распространенных в регионах Украины врожденных аномалий развития (2000-2009 гг.) [12]**

Врожденные пороки	Популяционная частота, ‰	Область	Средняя частота в Украине, ‰
-системы кровообращения	12,70	Херсонская	4,65
-костно-	10,36	Харковская	
	20,15	Черновицкая	7,13

мышечной системы	18,95	Волынская	
-	1,17	Харковская	0,32
пищеварительной системы:	1,8	Донецкая	0,34
дефект брюшной стенки			
-мочеполовой системы	7,67	Львовская	3,28
	6,38	Хмельницкая	

Анализ этих данных выявил существенные отличия в частоте и структуре врожденных пороков строгого учета между западными и восточными областями Украины. По данным Поканевич Т.М. (2003), Давыдова Л. с соавторами (1995), Евтушок Л. (1999), в западном регионе и в северной части Украины в структуре ВПР новорожденных первое ранговое место занимают пороки костно-мышечной системы [14], а в Черновицкой области частота пороков и деформаций костно-мышечной системы превышает данные как по Украине, так и по другим странам примерно в 2,7 раза [13].

Более высокая частота пороков пищеварительной системы характерна для восточных регионов Украины (Харьковской и Донецкой областей) (табл. 2). Южные регионы (Херсонская, Николаевская, Одесская области) и Крым отличаются высокой распространенностью ВПР сердечно-сосудистой системы [3,4].

Учитывая, что половина случаев ВПР, независимо от клинического проявления, обусловлена именно генетическими факторами, показатели частоты и структуры «сторожевых» фенотипов могут служить не только популяционными маркерами генетического груза, но и показателями степени различия исторически сложившихся генофондов.

Косвенным показателем снижения приспособленности современных украинских популяций и увеличения генетического груза является тот факт, что у детей, рожденных в XXI веке, в сравнении с предыдущем поколением снижена масса тела при рождении, что вместе с внешними влияниями может свидетельствовать о повышении частоты мутационных и рекомбинационных событий, нарушающих ход нормального развития организма. Относительный риск рождения ребенка с отклоняющейся массой тела в сравнении со средним показателем по Украине был повышенным на юго-востоке, сниженным — на северо-западе страны [15].

С целью поиска ответа на вопрос, какие именно компоненты генетико-демографической структуры, кроме генетически эффективной численности популяции, имеют наибольшее влияние на величину и структуру груза врожденной патологии, нами проанализированы результаты немногочисленных исследований, касающихся генетических последствий аутбридинга (процессов миграции и смешения различных этнических компонентов) и эндогамии. Они оказались противоречивыми. Общие

соображения о преимуществах гетерозиготных состояний для человека, приводящих к снижению частот рецессивных заболеваний, остаются недоказанными, и можно привести данные противоположного характера (разрушение комплексов генов, повышение уровня спонтанного мутационного процесса при гетерозиготации и т.д.) [1, 16].

Еще в 1928 году Валунд (цит. по Ли, 1955) впервые показал, что если большая популяция подразделена на ( $K$ ) панмиктических групп, то в ней наблюдается эффект, подобный последствиям инбридинга в неподразделенной популяции: доля гомозигот возрастает на величину межпопуляционной вариации частот генов за счет уменьшения доли гетерозигот. Поэтому подразделенность популяции на отдельные скрещивающиеся группы эквивалентна наличию инбридинга во всей популяции [6].

По сравнению с панмиктическими популяциями сопоставимого размера, подразделенные популяции способны поддерживать значительно большее генетическое разнообразие, что позволяет подразделенной популяции более эффективно реагировать на изменения среды и вслед за ними изменять свою генетическую структуру. Хотя отдельные эволюционные факторы способны вызывать направленные генетические изменения, их взаимодействие друг с другом (прямые и обратные мутации, дрейф и миграция генов и т.п.) приводит к реципрокному генному балансу, обуславливая стационарный тип динамики генных частот. При этом эволюционная пластичность такой популяции достаточно велика, при росте численности она может усилить степень своей адаптации к условиям среды [1]. Этот вывод академика Ю.П.Алтухова нашел свое подтверждение и в наших исследованиях.

Ранее нашими исследованиями [9] показано, что при проведении популяционно-генетического исследования населения Херсонщины границами элементарной популяции следует считать всю область (индекс эндогамии 0,54-0,81). Структура херсонской популяции напоминает «островную» модель: подразделенность на множество свободно скрещивающихся внутри себя субпопуляций генетически эффективного объема  $N_e$ , каждая из которых с равной вероятностью и с приблизительно одинаковой интенсивностью  $m$  обменивается генами с любой другой.

Нами выявлено, что среди районов области только Горностаевский район можно считать подразделенной популяцией на уровне района (индекс эндогамии 57%); для всех других районов Херсонщины границами элементарной популяции является вся область (индекс эндогамии 0,54-0,81). В популяции Горностаевского района на фоне уменьшения доли межэтнических браков и повышения уровня эндогамии в течение последних 13 лет нами констатируется статистически достоверно низкая относительная частота врожденных пороков развития новорожденных, мертворождений, спонтанных аборт ранних сроков со значительной наследственной

компонентой, характеризующаяся стабильностью во временном отношении (табл.3).

Таблица 3

**Распространенность врожденных пороков развития (ВПР), мертворождений, спонтанных абортс ранних сроков гестации в некоторых сельских популяциях (Херсонская область, 2000-2012 гг.)**

Район	Частота, ‰		
	мертво-рождений	спонтанных абортс	
ВПР новорожденных			
Бериславский	45,5	3,0	44,0
Высокопольский	29,3	7,4	32,4
Горностаевский	<b>13,5</b>	<b>2,4</b>	<b>12,6</b>
Каланчакский	21,0	5,7	74,3
Нижнесерогозск ий	12,0	8,3	55,8
Средний показатель по области	24,1	4,8	31,5

Вероятно, такой эффект повышения приспособительных возможностей подразделенной популяции вызван формированием адаптивных комплексов генов, способствующих противодействию генетическому дрейфу, что требует дальнейшего изучения.

Таким образом, показатели частоты и структуры аномалий развития врожденной этиологии могут служить не только популяционными маркерами генетического груза, но и показателями степени различия исторически сложившихся генофондов. Существенное влияние на отягощенность популяций генетическим грузом врожденной и наследственной патологии оказывают такие компоненты генетико-демографической структуры, как численность, степень подразделенности, частота межэтнических браков, уровень эндогамии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алтухов Ю. П. Генетические процессы в популяциях / Ю.П. Алтухов. — М.: Академкнига, 2003. — 431 с.
2. Бочков Н.П. Теоретические и организационные основы профилактики наследственных болезней // Профилактика наследственных болезней: Сб. трудов. / Под ред. Н.П. Бочкова. — М.: Всесоюзный онкологический научный центр, 1987. — С.5-22.
3. Галич С.Р. Епідеміологічні аспекти вроджених вад розвитку в Південному регіоні України / С.Р.Галич, Д.М.Щурко, М.І. Щурко // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології.-2015.- № 1.- С. 111-115.

4. Григорьева О. В. Влияние экологической обстановки на распространённость врождённых пороков развития новорождённых в различных регионах Крыма /
5. О. Григорьева, С. Шибанов // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2003. – №1. – С. 17 – 21.
6. Животовский Л.А. Интеграция полигенных систем в популяциях / Л.А. Животовский.- М.: Наука, 1984. - 183 с.
7. Ли Ч. Введение в популяционную генетику / Ч. Ли - М.: Мир, 1978. - 555 с.
8. Лановенко О.Г. Динаміка чисельності населення півдня України як один із параметрів зміни генетико-демографічної структури популяцій/ О.Г. Лановенко // Природничий альманах. Біологічні науки: Збірник наукових праць. – Херсон, 2012. – С. 156-165.
9. Лановенко О.Г. Регіональний моніторинг природжених вад розвитку в Херсонській області / О.Г. Лановенко // Вісник Львівського університету: Серія біологічна. - 2014.- Вип. 64.- С. 177-183.
10. Лановенко О.Г. Динаміка індексу ендогамії та рівня міжетнічних шлюбів в умовах скорочення ефективно-репродуктивного об'єму районних популяцій Херсонщини / О.Г.Лановенко // Вісник Харківського національного університету імені В.Н.Каразіна. Серія: біологія
11. Микитенко Д.А. Украина: региональные аспекты генетического груза врожденной и наследственной патологии / Д.А. Микитенко // Сибирский медицинский журнал. – 2013. - №3.- С. 18-23.
12. Микитенко Д.А., Линчак О.В., Тимченко О.И. Генетический груз в украинских популяциях: врожденная и наследственная патология // Здоровье женщины: научно-практический журнал. – 2012. – №10 (76). – С.17-21.
13. МОЗ України. Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні (за 2000 – 2009 роки). – К.: 2000-2009. – 307 с.
14. Пишак В.П. Эпидемиологическая оценка врожденных пороков развития костно-мышечной системы у новорожденных Черновицкой области / В.П. Пишак, М.А. Резничук // Инновации в науке.- 2012.- № 14-2.- С. 23-31.
15. Поканевич Т.М. Чинники ризику формування вроджених вад розвитку серед новонароджених (за даними генетичного моніторингу населення Київської області) : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук: спец.03.00.15 / Т.М. Поканевич; Інститут гігієни та медичної екології ім. О.М. Марзєєва АМН. – К.: 2003.- 20 с.
16. Тимченко О.И. Генетические процессы в популяциях: возможности адаптации населения к окружающим условиям / О.И. Тимченко, О.В. Процюк, Э.М. Омельченко, О.В. Линчак, Т.М. Поканевич, Д.А. Микитенко, Г.А. Качко, Т.Н. Кабанец // Довкілля та здоров'я.- 2014.- № 3(70).- С. 4-9.
17. Cavalli-Sforza L. L. The genetics of human populations / L.L. Cavalli-Sforza, W. F. Bodmer. — San Francisco: Freeman and Co, 1971. - 959 p.

**О.Г. Лановенко**



## **ВПЛИВ ОКРЕМИХ ПАРАМЕТРІВ ГЕНЕТИКО-ДЕМОГРАФІЧНОЇ СТРУКТУРИ НА ОБТЯЖЕНІСТЬ ПОПУЛЯЦІЙ ВРОДЖЕНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ**

*Ключові слова: популяція, генетико-демографічна структура, вроджена патологія*

У статті на підставі даних наукових публікацій та результатів власних досліджень аналізуються фактори, що сприяють зниженню пристосованості популяції за рахунок накопичення генетичного тягаря вродженої етіології. Показники частоти і структури «сторожових» фенотипів можуть служити не тільки популяційними маркерами рівня генетичного тягаря, але і показниками ступеня відмінності генофондів, що історично склалися. Істотний вплив на обтяженість популяцій вродженою патологією мають такі компоненти генетико-демографічної структури, як генетично ефективна чисельність, ступінь подільності, частота міжетнічних шлюбів, рівень ендогамії.

O. G. Lanovenko

## **THE INFLUENCE OF THE INDIVIDUAL PARAMETERS OF THE GENETIC-DEMOGRAPHIC STRUCTURE OF THE ANOMALIES IN CONGENITAL DISORDERS OF POPULATIONS**

In the article on the basis of data from scientific publications and the results of their own research analyzes the factors that reduce the fitness of populations due to the accumulation of genetic load of a congenital etiology. Indicators the frequency and structure of sentinel phenotypes can serve not only as markers population level of genetic load, but also indicators of the degree of differences in gene pools that historically. Significant impact on the populations history of congenital disorders are components of the genetic-demographic structure, as genetically effective population size, degree of separability, frequency of inter-ethnic marriage, level of endogamy.