

На правах рукописи

**КОНЕВА**

**Лада Анатольевна**

**МОДЕЛИРОВАНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ  
СПИНОЦЕРЕБЕЛЛЯРНОЙ АТАКСИИ I ТИПА В ЗАВИСИМОСТИ  
ОТ ОСОБЕННОСТЕЙ ГЕНЕТИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИХ  
ПРОЦЕССОВ В ЯКУТСКИХ ПОПУЛЯЦИЯХ**

**03.00.15 - генетика**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени**

**кандидата биологических наук**

**Томск – 2009**

Работа выполнена в Учреждении Российской академии медицинских наук Научно-исследовательском институте медицинской генетики Сибирского отделения РАМН и Учреждении Российской академии медицинских наук Якутском научном центре комплексных медицинских проблем Сибирского отделения РАМН

Научный руководитель: доктор биологических наук  
**Кучер Аксана Николаевна**

Официальные оппоненты: доктор биологических наук  
**Степанов Вадим Анатольевич**

доктор медицинских наук  
**Карась Сергей Иосифович**

Ведущая организация: Институт цитологии и генетики СО  
РАН

Защита состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2009 года в \_\_\_\_\_ час. на заседании диссертационного совета ДМ 001.045.01 при Учреждении Российской академии медицинских наук НИИ медицинской генетики СО РАМН по адресу: 634050 г. Томск, Набережная реки Ушайки, д. 10

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Учреждения Российской академии медицинских наук НИИ медицинской генетики СО РАМН, г. Томск

Автореферат разослан «\_\_\_» «\_\_\_\_\_» 2009 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор биологических наук

Кучер А.Н.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Величина и структура груза наследственных болезней среди этнотерриториальных групп является результатом эволюционного развития этносов и составляющих их популяций. Такие демографические показатели как рождаемость, смертность, миграции, брачная структура детерминируют формирование популяционных генофондов на всех этапах их эволюции, определяют особенности генетического разнообразия ныне живущих популяций и структуру генофондов последующих поколений (Рычков, 2000; Кучер, 2001; Гинтер, 2002). Интерпретация особенностей генетического разнообразия популяций человека является сложной задачей, поскольку благодаря преемственности поколений генетическая структура популяций представляет собой итог всей истории эволюционных преобразований. Это указывает на важность мультидисциплинарного подхода в решении проблем эволюции современного человека (Cavalli-Sforza et al., 1994). Один из аспектов изучения наследственных болезней – генетико-эпидемиологический. При таком подходе исследователей интересует частота той или иной формы наследственной патологии в популяциях человека и роль факторов популяционной динамики в определении величины и структуры генетического груза (Пузырев, Назаренко, 2000; Гинтер, Зинченко, 2006). Прикладное значение популяционно-генетического изучения наследственных болезней заключается в том, что здравоохранение получает данные о распространенности наследственных заболеваний, основываясь на которых можно планировать и осуществлять специальные программы профилактики и лечения больных. С теоретической точки зрения такой подход позволяет понять эволюционную значимость генов, обуславливающих наследственную патологию, и их роль в генетической адаптации популяций человека (Бочков, Тимофеев-Ресовский, 1969; Пузырев и др., 1999; Гинтер, 2002).

В настоящее время популяции человека характеризуются огромным разнообразием в отношении особенностей демографической и генетической структуры: от изолятов до урбанизированных популяций. В популяциях, сохраняющих традиционный уклад жизни, существующих долгое время в условиях относительной изоляции, может наблюдаться высокая отягощенность по наследственной патологии. Исследование изолированных популяций позволяет медицинским генетикам выявлять неизвестные прежде наследственные болезни, картировать их гены, описывать клиническую вариабельность (Пузырев и др., 1999; Chapman, Thompson, 2001; Гинтер, Зинченко, 2006;). В некоторых случаях этноспецифическим наследственным болезням присваивается имя популяций, в которых они встречаются чаще, чем в мировом народонаселении: «еврейские», «финские» заболевания (Goodman, 1979; Norio, 2003; Risch et al., 2003). В группу, названную «якутскими» наследственными болезнями, недавно был отнесен ряд наследственных патологий (спиноцеребеллярная атаксия I типа, миотоническая дистрофия, наследственная энзимопеническая метгемоглобинемия, окулофарингеальная миодистрофия, атаксия Фридрейха, спинально-бульбарная амиотрофия Кеннеди, 3-М синдром и синдром низкорослости с колбочковой дисфункцией, атрофией зрительных нервов и пельгеровской ано-

малией лейкоцитов), которые широко распространены среди якутов по сравнению с мировым народонаселением (Пузырев, Максимова, 2008; Максимова, 2009).

Для населения Якутии характерна высокая частота встречаемости спиноцеребеллярной атаксии I типа (СЦА1). Распространенность данного заболевания в Республике Саха в 2001 г. составила 38,6 случаев на 100 тыс. населения (Платонов, 2003). Общемировые оценки распространенности аутосомно-доминантных спиноцеребеллярных атаксий, к группе которых относится СЦА1, составляют 0,3-7,0 случаев на 100 тыс. населения (van de Warrenburg et al., 2002; Горбунова и др., 2002; Duenas et al., 2006).

СЦА1 – тяжелое нейродегенеративное прогрессирующее заболевание с поздним возрастом манифестации, наследуется по аутосомно-доминантному типу; клинически характеризуется сочетанием нарастающих расстройств координации движений с признаками мультисистемного поражения головного и спинного мозга (Иллариошкин и др., 2002). Заболевание не поддается лечению, смерть чаще всего наступает спустя 10-15 лет от момента появления первых симптомов. Генетическая причина развития СЦА1 заключается в экспансии числа копий тандемных тринуклеотидных СAG-повторов в кодирующей области гена *SCA1* (Orr et al., 1993). Для СЦА1 возможна прямая ДНК-диагностика заболевания на пресимптомной стадии, иногда за много лет до появления каких-либо неврологических и/или психических расстройств. Это имеет особое значение для медико-генетического консультирования, поскольку в настоящее время не найдены еще эффективные способы лечения СЦА1, хотя исследования в этом направлении активно ведутся в мире (Ogawa, 2004; Duenas et al., 2006; Takei et al., 2007; Gao et al., 2008). Единственным способом борьбы с этим фатальным заболеванием на сегодняшний день является профилактика появления новых случаев СЦА1 в отягощенных семьях (Иллариошкин и др., 1997).

Высокий уровень накопления и социальная значимость этой неизлечимой наследственной патологии в якутских популяциях создают обоснованный интерес к изучению роли факторов популяционной динамики и клинико-генетических особенностей заболевания в процессе распространения СЦА1, для чего необходимо иметь хорошо задокументированные сведения исторической демографии и клинико-генеалогические данные. Такие сведения для популяций человека чаще всего доступны лишь для относительно непродолжительного современного периода времени. В условиях неполноты данных по исторической демографии, необходимых для реконструкции истории формирования генетической структуры популяций и прогнозирования заболеваемости в будущем, представляется возможным для решения данных проблем применить подход, использующий имитационное моделирование.

Метод имитационного моделирования позволяет строить модель, имитирующую ситуацию накопления заболевания экспансии тринуклеотидных повторов в популяциях человека, опираясь на имеющиеся качественные и количественные данные исторической демографии и клинико-генеалогические сведения. Модель можно «проиграть» во времени как для одного испытания, так и для заданного их множества. При этом результаты вероятностной имитацион-

ной модели будут определяться случайным характером процессов, поскольку она содержит стохастические элементы. Одной из основных задач имитационного моделирования является построение прогноза поведения сложной моделируемой системы при изменении внутренних характеристик или внешних условий (Ризниченко, 2002; 2003). Таким образом, имитационная модель может быть информативным средством для изучения особенностей накопления и построения прогноза распространения СЦА1 в якутских популяциях.

**Цель исследования:** Оценить влияние генетико-демографических параметров на распространенность СЦА1 в семьях больных и в популяциях Якутии, разработать и исследовать имитационную модель накопления данного заболевания в популяциях человека.

**Задачи исследования:**

1. Разработать и реализовать программно имитационную модель динамики численности носителей динамической мутации с учетом клинико-генетических особенностей заболевания экспансии тринуклеотидных повторов и значимости факторов популяционной динамики.
2. Оценить генетико-демографические характеристики населения Абыйского и Усть-Алданского улусов Республики Саха (Якутия), а также носителей мутантного аллеля гена *SCA1* из этих улусов – национальный состав, уровень рождаемости, поло-возрастной состав, миграционные процессы.
3. Оценить влияние клинико-генетических особенностей заболевания у носителей патологического аллеля гена *SCA1* из Абыйского и Усть-Алданского улусов на продолжительность жизни и репродуктивные показатели; оценить прирост длины патологического аллеля при передаче мутации в следующее поколение.
4. Исследовать разработанную модель, верифицировать генетико-демографические и клинико-генетические параметры.
5. Разработать прогноз динамики заболеваемости СЦА1 в смоделированных популяциях в зависимости от уровня миграций и уровня оказания медико-генетической помощи населению.

**Научная новизна исследования.** Впервые предложен и реализован подход, использующий имитационное моделирование для прогнозирования распространения заболевания экспансии тринуклеотидных повторов в популяциях человека. Разработана имитационная модель, реализованная в виде компьютерной программы, с помощью которой моделировали распространение СЦА1 в якутских популяциях. Предложен алгоритм работы программы, включающий в себя как моделирование естественного воспроизводства населения с учетом демографических параметров конкретной популяции, так и имитацию наследования динамической мутации в поколениях, влияние фенотипического проявления заболевания на передачу мутантного аллеля в семьях больных и накопление его в популяции. Впервые для разработки концепции модели и верификации параметров созданной программы были использованы данные исторической и современной демографии Якутии, результаты генетико-демографического исследования населения Абыйского и Усть-Алданского улусов, а также данные клинико-генетического изучения отягощенных семей из выше-

указанных улусов. Впервые дан прогноз заболеваемости СЦА1 в смоделированных популяциях при различном уровне оказания медико-генетической помощи населению.

**Практическая значимость.** Прогноз распространения СЦА1 в смоделированных популяциях с учетом различного уровня оказания медико-генетической помощи населению может быть использован в работе медико-генетической консультации при разработке мероприятий, направленных на снижение генетического груза (частоты встречаемости СЦА1) в конкретных популяциях Якутии. Разработанная компьютерная программа может быть использована для моделирования накопления других болезней экспансии тринуклеотидных повторов, передающихся по аутосомно-доминантному типу в популяциях с иными демографическими характеристиками. Алгоритм программы может быть использован для демографического моделирования.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Разработанная и апробированная имитационная модель позволяет воспроизводить в компьютерном эксперименте процессы естественного движения населения и процессы передачи динамической мутации в поколениях, а также оценить границы изменчивости показателя распространенности заболевания на множестве смоделированных популяций для интервалов времени, не поддающихся наблюдению или экспериментальной проверке.
2. Районы высокого накопления СЦА1 – Абыйский и Усть-Алданский улусы Якутии – характеризуются однородным национальным составом; высоким уровнем рождаемости; низким уровнем миграций. Носители экспансированного аллеля в гене *SCA1* из данных улусов различаются между собой по соотношению полов среди больных; по спектру длин патологических аллелей, возрасту манифестации болезни и продолжительности жизни больных; по величине прироста патологических аллелей при передаче мутации в ряду поколений.
3. Высокий уровень накопления СЦА1 в популяциях Якутии, согласно данным имитационных экспериментов с параметрами модели, соответствующими генетико-демографическим характеристикам якутских популяций и клинико-генетическим особенностям больных, может поддерживаться за счет специфичности их демографической структуры.
4. При постепенном переходе от расширенного характера воспроизводства населения к простому, элиминация мутантного гена *SCA1* за счет снижения продолжительности жизни у носителей мутации происходит в течение длительного периода времени (37 поколений). Время присутствия мутации в популяции существенно сокращается (до 201 лет, 8 поколений) при ежегодном оказании медико-генетической помощи одному проценту семей, отягощенных СЦА1.

**Апробация работы.** Основные материалы диссертационной работы были доложены и обсуждены на VII и VIII научных конференциях «Генетика человека и патология» (Томск, 2004, 2007); Итоговой научно-практической конференции ГУ НИИ медицинских проблем севера СО РАМН «Вопросы сохранения и развития здоровья населения Севера и Сибири» (Красноярск, 2005); конферен-

ции Европейского общества генетики человека (ESHG) (Барселона, Испания, 2008); X Всероссийском популяционном семинаре (Ижевск, 2008); межлабораторном научном семинаре в НИИ медицинской генетики СО РАМН (Томск, 2009); V съезде ВОГиС (Москва, 2009).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 17 работ, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук. Получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, трех глав (Обзор литературы, Материалы и методы, Результаты и обсуждение), заключения, выводов, списка литературы и приложения. Работа изложена на 146 страницах и включает 20 таблиц и 14 рисунков. Список литературы содержит 199 источника, из них 91 зарубежных.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для разработки концепции модели распространения заболевания экспансии тринуклеотидных повторов в популяциях человека, а также для подбора и верификации параметров модели в случае моделирования распространения СЦА1 в якутских популяциях использовали: сведения исторической и современной демографии, клинико-генетические данные для семей с СЦА1. В качестве источника демографических сведений по Якутии использованы статистические сборники по Республике Саха (2000-2005 гг.) и следующие работы: Серошевский, 1993; Федорова, 1999; Игнатьева, 1999; Игнатьева и др., 2000; Винокурова, Федорова, 2001; Сукнева, Мостахова, 2002; Федорова, Железнова, 2003. Генетико-демографические данные для населения Усть-Алданского улуса взяты из работ Кучер с соавт. (2004), а для населения Абыйского улуса были получены в ходе экспедиционных работ, выполненных сотрудниками Отдела молекулярной генетики Якутского научного центра комплексных медицинских проблем СО РАМН (2000-2004 гг.). Источниками информации для генетико-демографического исследования послужили данные похозяйственных книг (для оценки поло-возрастного и национального состава населения) и сведения, собранные в ходе собеседования с жителями обследованных населенных пунктов (охарактеризованы миграционные процессы, витальные статистики). Исторические и современные демографические и генетико-демографические сведения для Усть-Алданского и Абыйского улусов Якутии использованы для расчетов повозрастных вероятностей смерти, коэффициентов рождаемости и миграции для разных исторических периодов в моделируемых популяциях.

Материалом для клинико-генетического изучения СЦА1 послужили генеалогические данные по отягощенным семьям из центров накопления заболевания: Абыйского и Усть-Алданского улусов, предоставленные Отделом молекулярной генетики Якутского научного центра комплексных медицинских проблем СО РАМН (табл. 1).

Таблица 1

Объем генеалогических данных, использованных в работе

Показатель	Абыйский улус	Усть-Алданский улус
Количество родословных	15	14
Число человек, зарегистрированных в родословных	640	449
Число больных СЦА1 и носителей мутации в родословных	130	114
Число носителей мутации с диагнозом, подтвержденным молекулярно-генетическими методами	62	59
Число здоровых родственников с молекулярно-генетическим подтверждением нормальной длины <i>SCA1</i> аллеля	52	34

Статистическую обработку данных проводили с применением стандартных методов, используемых в генетико-демографических исследованиях. Компьютерная программа для моделирования распространения болезней экспансии тринуклеотидных повторов в популяциях человека написана в среде разработки Windows-приложений Borland Delphi 7, язык программирования – Object Pascal.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

### Описание модели и интерфейс программы

Основные процессы, происходящие в моделируемой системе, можно разделить на две группы: первая – демографические, характеризующие воспроизводство населения в популяциях, и вторая – клинико-генетические процессы возникновения и передачи мутантного гена в поколениях в семьях носителей мутации. В компьютерной программе для «развития» популяций был использован дискретный алгоритм с шагом в один год. Исследователь, задавая значения демографических и клинико-генетических параметров, генерирует и наблюдает «эволюцию» популяций. Смоделированная популяция представляет собой группу индивидов (мужского и женского пола), разного возраста, ведущих свое происхождение от некоторого количества (задаваемый пользователем параметр) родоначальников (первопоселенцев). Все процессы в программе происходят с отдельными индивидами, для которых имитируются определенные демографические события: рождение, смерть, заключение брака, миграция, рождение ребенка. Для носителей мутантного гена имитируются следующие события: передача мутации потомку, прирост длины тринуклеотидного CAG-повтора в гене *SCA1* при наследовании, факт наступления заболевания, постановка на учет в медико-генетической консультации, смерть больного. На каждом шаге итерации, для каждого индивида в зависимости от задаваемых параметров (пол, возраст, количество повторов и т.д.) рассчитывается вероятность наступления вышеперечисленных событий в определенной последовательности. В зависимости от типа события для расчета вероятностей используются функции, генерирующие псевдослучайные числа, распределенные по нормальному или равномерному закону. Функция Random (возвращает псевдослучайное число в диапазоне от 0 до 1, в соответствии с равномерным распределени-



ем) используется для определения наступления следующих событий: рождение, смерть, получение мутантного гена от родителя-носителя мутации, возникновение мутации *de novo*, эмиграция, попадание под наблюдение в медико-генетическую консультацию. Функция RandG (возвращает псевдослучайное число в соответствии с нормальным распределением, в качестве параметров передаются математическое среднее и стандартное отклонение соответствующей случайной величины) используется для определения начала заболевания (появления симптомов) и наступления смерти у носителей мутантного гена.

Начальная популяция генерируется в окне программы «Создание популяции», а затем, следуя задаваемым параметрам рождаемости, смертности и миграций, начинает изменяться. Пол вновь рождающихся индивидов задается случайным образом с вероятностью  $\frac{1}{2}$ . Фамилии и имена индивидам присваиваются из прилагаемого к программе файла со списком мужских и женских имен и фамилий и не соответствуют реальным людям. Наследование мутантного гена происходит в соответствии с менделевской моделью для аутосомно-доминантного заболевания. Выбор параметров, управляющих жизнью популяции, осуществляется через «Панель параметров» основного окна программы «Моделирование популяций» (рис. 1). В программе имеется еще несколько экранных форм. Форма «Личная карточка» позволяет просматривать и редактировать информацию по каждому отдельному индивиду, форма «Родословная» дает возможность работать с родословными членов популяции, в «Протоколе событий» зафиксирована детальная информация о событиях, происходящих в популяциях на каждом шаге итерации.

### **Подбор параметров модели на основе этапов демографического развития Якутии, изучения генетико-демографической характеристики Абыйского и Усть-Алданского улусов и изучения клинико-генетических особенностей семей с СЦА1 из данных улусов**

В соответствии с особенностями этногенеза и расселения якутов по территории Якутии, разработана концепция модели подразумевающая «эффект родоначальника». В качестве даты заселения моделируемых популяций выбран 1650 год: считается, что завершение этногенеза якутов произошло во второй половине XVI в. на Средней Лене. К началу XVII в. якуты мигрировали в другие регионы Якутии и широко расселились по долинам крупных рек (Лены, Яны, Индигирки), ассимилируя жившие там коренные народы (Гоголев, 1999).

В работе имитировали заселение территории гипотетического улуса из Северной Якутии со следующими начальными параметрами: исходная численность – 200 человек, возраст поселенцев 20-40 лет, соотношение полов - 1:1, среди первых поселенцев 3 человека являлись носителями мутации в гене *SCA1* с длиной САG-повтора, равной 39 триплетам (пороговое значение для развития СЦА1).

Результаты исследования генетико-демографической структуры двух популяций из центров накопления СЦА1 (Абыйского и Усть-Алданского улусов) легли в основу расчета значений параметров для моделирования «эволюции» популяций на современном этапе их развития (табл. 2). В настоящее время

**SIM - Моделирование популяций**

файл Вид Популяция ?

Создать популяцию... Экспорт... Открыть карточку... Родословная... Панель параметров Диаграмма Протокол

Заболелость Миграция Рождаемость

Среднее количество детей: 2,5

Детородный возраст

Мужчины: 20 - 50 лет  
Женщины: 20 - 40 лет

Параметры создания пары

Макс. разница в возрасте: 10 лет

Допустимый уровень родства: 4-родные брат и сестра

Вероятность создания пары (при соблюдении всех прочих условий): 0,8

Панель параметров

#	Ф. И.	Пол	Возраст	Генотип	Число Болен	Прод	Партнер	Кол-во детей	Родители	Поколени	МПК
26586	Иванова Валя	Ж	52					8	[23631] Шадрина Наталья, [23511]		
26587	Стрельникова Матрена	Ж	53				[26204] Бандер 3		[23653] Зверева Полина, [23693] 13		
26588	Барашкова Дарья	Ж	53				[27165] Стручк 5		[23656] Павлова Валя, [24338] 12		
26589	Зверева Сахаяна	Ж	43	🟢	52	🟡	[26598] Козлов 3		[23662] Шадрина Мария, [23496] 12		
26590	Стручков Семен	М	53				[26693] Козлов 6		[23725] Бандерова Ольга, [23481] 11		
26591	Софронов Михаил	М	35				[26514] Атласо 3		[23760] Бережнова Проза, [23661] 12		
26592	Софронов Данил	М	45				[26779] Старко 4		[23797] Старкова Тамара, [23831] 13		
26593	Бандеров Всеволод	М	53	🟢	46	🟡	12		[23810] Титова Тамара, [23701] 12		
26594	Зверев Николай	М	34	🟢	56	🟡	7		[23825] Петрова Саргылана, [2113]		
26595	Бережнов Степан	М	25	🟢			[26264] Бережн-1		[23838] Стручкова Вера, [23470] 11		
26596	Атласова Татьяна	Ж	49	🟢	48	🟡	10		[23840] Бандерова Сардана, [2111]		
26597	Зверева Айталина	Ж	21	🟢			[27509] Бандер 3		[23844] Барашкова Матрена, [2111]		
26598	Козлов Ариан	М	53	🟢	43	🟡	3		[23865] Стручкова Аксиныя, [2411]		
26599	Новиков Федор	М	38	🟢	56	🟡	10		[23869] Черемкина Туйара, [24512]		
26600	Атласов Юрий	М	43	🟢			[25630] Новико 3		[23894] Павлова Ольга, [24258] 12		
26601	Шадрина Ксения	Ж	52	🟢	46	🟡	12		[23903] Старкова Екатерина, [413]		
26602	Козлов Михаил	М	24				[26624] Барашк 1		[23912] Козлова Лидия, [24033] 11		
26603	Новикова Розалия	Ж	53					5	[23926] Бандерова Оксана, [23611]		
26604	Кривошапкина Светлана	Ж	53				[26307] Софрон-2		[23928] Стрельникова Нюргуян 11		
26605	Павлов Илья	М	25					1	[23931] Борисова Анастасия, [2111]		
26606	Гаврильева Туйара	Ж	4						[23941] Дьячкова Зоя, [24334] 12		
26607	Павлова Полина	Ж	53					1	[23957] Козлова Полина, [24045] 11		
26608	Старков Гаврил	М	43				[26172] Козлов 4		[23970] Бандерова Клара, [23811]		
26609	Козлов Денис	М	38				[26872] Бандер 3		[23971] Новикова Матрена, [23612]		
26610	Стручков Куприян	М	18	🟢	49				[23981] Борисова Татьяна, [24013]		
26611	Старков Степан	М	41				[26655] Новико 7		[23987] Барашкова Раиса, [235512]		
26612	Стручков Илларион	М	53				[26645] Петров 2		[24014] Софронова Агафья, [23111]		

Автопереход

Задержка (сек.): 0,1

Перейти вперед

Количество шагов: 10

Пауза

Шаг: 400 (Год: 2050)

Размер: 6291 чел., носителей: 751 (11,94%) чел., наблюдается: 84 чел., больных: 150 (2,38%) чел.

Рис. 1. Основная экранная форма программы «Моделирование популяций». Панель параметров «Рождаемость».

Таблица 2

Показатели национального и половозрастного состава, характеристики репродуктивной функции и структура исходов беременностей в Абыйском и Усть-Алданском улусах

Показатели		Абыйский улус	Усть-Алданский улус <sup>1</sup>
Национальный состав, %	Якуты	98,76	99,61
	Эвены	0,11	0,07
	Эвенки	0,23	0,07
	Пришлое население	0,90	0,27
Возрастная структура, %	< 21 года	34,04	42,33
	21-50 лет	46,10	42,63
	>50 лет	19,86	15,04
Средний возраст, лет	♂	31,63	27,44
	♀	33,20	28,73
	∑	32,45	28,08
Соотношение полов, ♂/♀	< 21 года	0,94	1,02
	21-50 лет	1,02	1,08
	>50 лет	0,74	0,69
Возраст наступления (лет±s.e.)	Менархе	13,59±0,18	14,04±0,11
	Климакс	45,83±1,77	46,05±0,62
ФПРП, лет		32,24	32,01
Возраст вступления в брак (лет±s.e.)	-мужчины	25,22±0,68	-
	-женщины	22,97±0,53	-
Возраст рождения ребенка (лет±s.e.)	-первого	22,91±0,39	23,20±1,68
	-последнего	34,82±1,78	34,30±0,73
РРАП, лет		11,91	11,10
Витальные статистики (для женщин завершеного репродуктивного возраста)			
Беременности, завершившиеся (в %):	-родами	67,24	81,48
	-медицинскими абортами	24,14	10,73
	-спонтанными абортами	8,62	7,80
% мертворождений (от числа родов)		-	4,79
% умерших до 20 лет (от числа живорожденных)		7,69	8,25

Примечание. <sup>1</sup> - (Кучер и др., 2004). ФПРП - физиологическая продолжительность репродуктивного периода (разница между возрастом климакса и менархе); РРАП - реальный репродуктивно-активный период (разница между возрастом рождения первого и последнего ребенка).

население изучаемых регионов характеризуется однородным **национальным составом** (более 98% якутов). По **половозрастному составу** обследованные улусы различаются между собой – средний возраст населения Абыйского улуса (32,5 года) оказался выше, чем у жителей Усть-Алданского улуса (28,1 лет). В обоих улусах в старшей возрастной группе наблюдается диспропорция в **соотношении полов** – преобладают женщины, в младшей и средней возрастной группах данный показатель близок к единице (табл. 2). Данные о возрастном составе населения позволяют заключить, что изучаемые популяции характери-

зуются расширенным характером воспроизводства. Высокий **уровень рождаемости** для якутского населения был характерен как в прошлом (Гоголев, 1999; Серошевский, 1993), так и сохраняется в настоящее время (Игнатьева, 1999; Сукнева, Мостахова, 2002). Среднее число живорожденных детей на женщину завершеного репродуктивного возраста (ЗРВ) оказалось выше в Усть-Алданском улусе (4,22), чем в Абыйском (3,54). В Абыйском улусе более широкое распространение имеет **практика регулирования рождаемости**: 67,2% беременностей завершились родами; 24,1% – медицинскими абортами, тогда как у женщин из Усть-Алданского улуса аналогичные показатели были равны 81,5% и 11,0% соответственно. **Средний возраст вступления в брак** в Абыйском улусе для женщин составил около 23 лет, а физиологическая продолжительность репродуктивного периода равна 32 годам в обоих изучаемых улусах (табл. 2). Оба района характеризуются невысоким **уровнем миграций** – около 80% жителей населенных пунктов и Абыйского, и Усть-Алданского улусов являются уроженцами этих улусов.

Для разных этапов жизни смоделированных популяций задавали различные значения параметров воспроизводства населения (табл. 3). Для дореволюционной Якутии были характерны высокий уровень рождаемости и смертности, в соответствии с этим, в модели с момента заселения и до 1920 года устанавливали очень высокий уровень рождаемости (6,5 детей на женщину ЗРВ) при очень высоком уровне смертности, особенно младенческой. Повозрастные вероятности смерти для этого периода, условно названного нами «историческим», подбирали эмпирическим путем, согласуя уровень рождаемости и смертности с данными по естественному движению населения Якутии в 1886 – 1890 гг.

Таблица 3

## Демографические параметры модели

Период жизни популяции, год	Показатель смертности	Среднее число детей на женщину ЗРВ	Репродуктивный возраст, лет	Допустимый уровень родства	Вероятность создания брачной пары
1650-1780	для «исторического периода»	6,5	20-50	2-юродные	1,0
1781-1920	для «исторического периода»	6,5	20-50	3-юродные	0,8
1921-1940	на уровне начала демографического перехода	5,0	♂: 20-50 ♀: 20-40	3-юродные	0,8
1941-1950	высокая детская и мужская смертность	2,0	♂: 20-50 ♀: 20-40	3-юродные	0,8
1951-2000	на уровне демографического перехода	3,5	♂: 20-50 ♀: 20-40	3-юродные	0,8
2001 ... прогноз	на уровне после демографического перехода	2,5	♂: 20-50 ♀: 20-40	4-юродные	0,8

Повозрастные вероятности смерти для периода начала демографического перехода (1921 – 1940 гг.) и для периода с 1951 по 2000 гг. были рассчитаны на основе реальных данных (Винокурова, Федорова, 2001). Задавали разные значения для коэффициентов рождаемости и смертности на время войны, на послевоенный и прогнозируемый периоды времени (табл. 3).

Клинико-генетические характеристики СЦА1 отражаются на «воспроизводимости» динамической мутации в популяции, то есть на количестве носителей мутантного гена, оставляемых больными родителями в каждом поколении. Поэтому для расчета и верификации клинико-генетических параметров модели использовали результаты генеалогического изучения отягощенных семей из Абыйского и Усть-Алданского улусов (табл. 4).

Таблица 4

Клинико-генетические характеристики больных СЦА1 из Абыйского и Усть-Алданского улусов

Показатель	Абыйский улус	Усть-Алданский улус
Распространенность, на 100 тыс. населения:	1182,49	272,99
♂ : ♀	0,87	1,24
Рождаемость: все ♀ / больные ♀	2,6 / 3,5	2,5 / 3,6
Средний возраст манифестации болезни (лет): $\Sigma$	40,4	34,3
♂ / ♀	41,7 / 39,5	35,9 / 31,1
Средняя продолжительность жизни больных (лет): $\Sigma$	56,8	47,5
♂ / ♀	57,0 / 56,4	49,6 / 45,2
Средняя длина патологического CAG-повтора: $\Sigma$	48,5	49,8
♂ / ♀	47,6 / 49,2	49,1 / 50,7
Частота (%) мутантных аллелей с длиной:		
<46 CAG	18	22
46-50 CAG-повторов	59	32
51-55 CAG-повторов	19	33
56-60 CAG-повторов	3	11
> 60 CAG-повторов	0	2
Соотношение больных и здоровых детей в семьях с СЦА1:		
все семьи	1,35	1,30
болен ♂ / больна ♀	1,52 / 1,18	1,50 / 1,16
Прирост длины патологического аллеля в поколениях:		
все семьи	1,32	2,73
болен ♂ / больна ♀	2,60 / 0,79	3,00 / 2,50

К параметрам, определяющим передачу мутантного гена в поколениях, относятся следующие: пороговое значение CAG-повтора (39 триплетов); разброс при наследовании (определяет экспансию или сокращение длины мутантного аллеля у потомков, унаследовавших мутацию) – от -1 до +2 повторов (с 1650 по 1950 гг.) и от -1 до +3 повторов (с 1951 г. и далее на весь прогнозируемый период) и, наконец, вероятность унаследовать мутацию от больного отца или матери (задавали значения 0,60 и 0,55, соответственно).

Вероятность заболеть в текущем году для носителя мутации определялась на основании усредненных оценок, рассчитанных по двум уравнениям регрессии зависимости возраста начала заболевания от длины CAG-повтора:

1. *возраст начала заболевания* =  $117,35 - 1,639 * \text{число CAG}$  (Платонов, 2003),
2.  $\ln(\text{возраста начала заболевания}) = 12,89 - 2,41 * \ln(\text{CAG})$  (Goldfarb et al., 1996).

### Верификация параметров модели

Возрастная структура моделируемых популяций. В соответствии с выше-описанными демографическими параметрами, возрастная пирамида населения смоделированных популяций, построенная на момент 1920 г., имеет широкое основание и резко сужается к вершине, то есть в структуре населения преобладают люди молодого возраста (рис. 2). К 1995 и 2100 годам вид пирамиды меняется – основание несколько сужается, зато широкой становится средняя часть и верхушка, что соответствует реальной ситуации динамики возрастной структуры населения Якутии (Винокурова, Федорова, 2001). Таким образом, при описанных выше демографических параметрах временная динамика возрастной структуры моделируемых популяций соответствует изменениям возрастной структуры реальных якутских популяций.

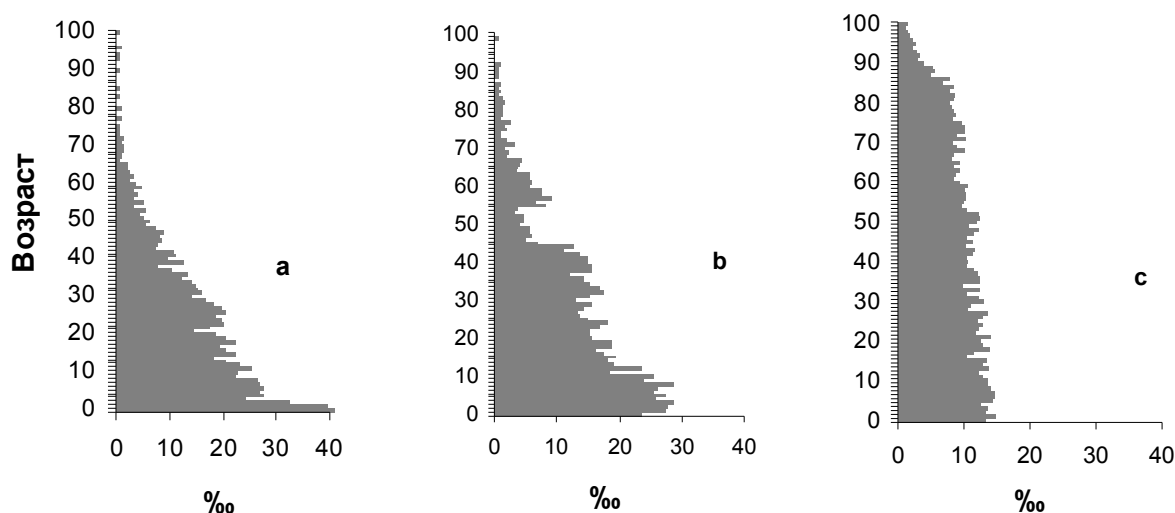


Рис. 2. Возрастные пирамиды населения смоделированной популяции: а – индивиды, родившиеся с 1820 по 1920 годы; б – 1895-1995 гг. рождения; с – 2000-2100 гг. рождения.

Динамика коэффициентов рождаемости и смертности в смоделированных популяциях. В модели на основе заданных параметров рассчитывается вероятность родиться и умереть для каждого отдельного индивида. В сгенерированной популяции имеется возможность получить статистику по демографическим параметрам, аналогичную общим коэффициентам рождаемости и смертности, которые широко используются в демографии для анализа этих процессов, и представить их графически (рис. 3).

Для сравнения полученных в модели демографических показателей с аналогичными реальными сведениями использовали демографические данные из

работ (Винокурова, Федорова, 2001; Сукнева, Мостахова, 2002), рассчитанные для всего населения Якутии. Общие тенденции изменения процессов рождаемости и смертности в модели соответствуют аналогичным процессам в реальных популяциях на длительных интервалах времени.

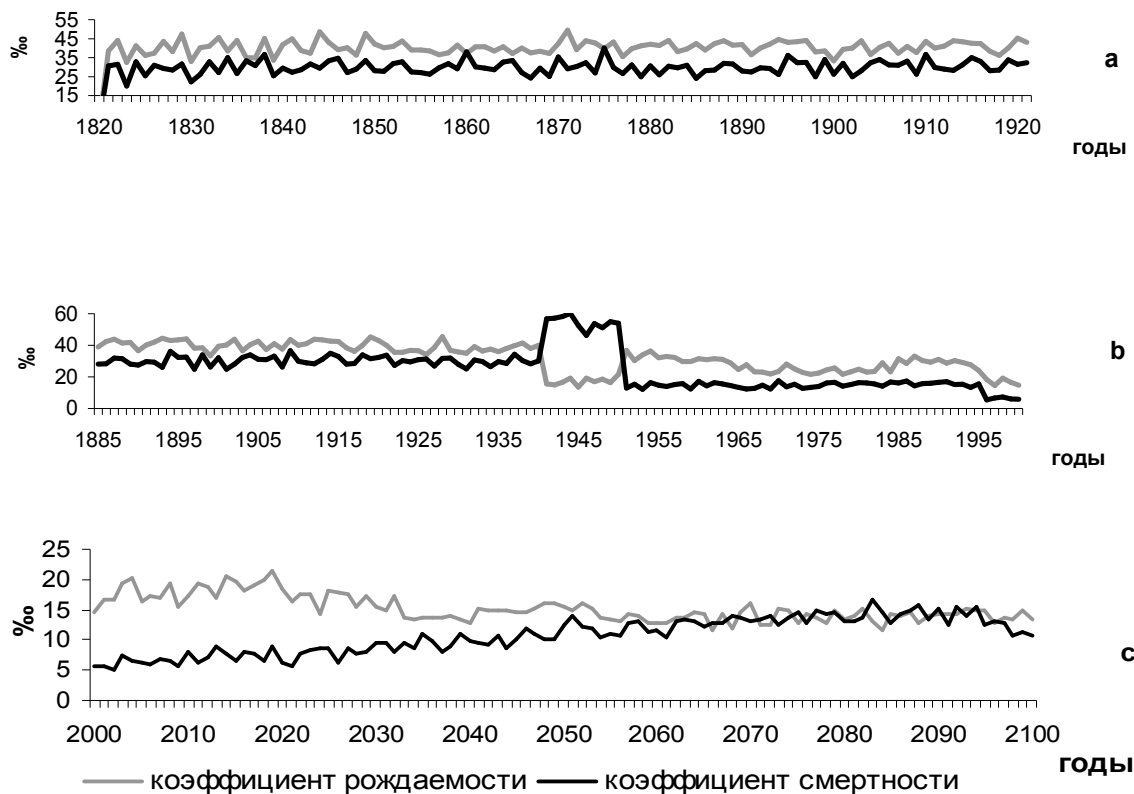


Рис. 3. Динамика коэффициентов рождаемости и смертности в типичной смоделированной популяции на периодах с 1820 по 1920 гг. (а), с 1921 по 2000 гг. (б) и с 2000 по 2100 гг. (с).

Общая численность смоделированных популяций, число носителей мутации и больных. В серии из 90 смоделированных популяций для 8 популяций (около 9%) было показано, что носители мутантного гена элиминировались на начальных этапах эволюции за счет случайных процессов. К моменту 1920 года (на этом шаге в серии имитационных экспериментов с миграциями вводили параметр «доля выбывших и прибывших в популяции») численность моделируемых популяций варьировала в пределах от 3526 до 7725 человек, со средним значением 5149 человек. В реальных популяциях численность населения в 1939 году составила 2984 человека в Абыйском и 16989 человек в Усть-Алданском улусе. К 2000 году (за 350 шагов итерации) такие показатели как общая численность населения, число больных и носителей мутации в смоделированных популяциях имели значения промежуточные между данными по Абыйскому и Усть-Алданскому улусам (табл. 5).

Длина CAG-повтора в гене *SCA1* у носителей мутации, возраст начала и продолжительность болезни в смоделированных популяциях. Средняя длина CAG-повтора в гене *SCA1* у носителей мутантного аллеля в 30 смоделирован-

ных популяциях на момент 2000 г. составила 47,1 САG-триплетов, средний возраст начала заболевания – 39,9 лет и средняя продолжительность жизни в группе больных – около 53 лет. Эти показатели близки к реальным значениям, полученным при изучении клинико-генетической характеристики отягощенных семей из Абыйского и Усть-Алданского улусов (табл. 4).

Таблица 5

Общая численность населения, число больных и носителей мутации  
в реальных и смоделированных популяциях

Показатель	Расчетная величина	Смоделированные популяции	Абыйский улус	Усть-Алданский улус
Общая численность населения, чел.	Среднее	7999,19	5074,00	21612,00
	Min	3270,00		
	Max	11885,00		
Число носителей мутации, чел.	Среднее	359,45	60,00	59,00
	Min	50,00		
	Max	866,00		
Число больных, чел.	Среднее	56,97	60,00	59,00
	Min	7,00		
	Max	164,00		
Распространенность на 100 тыс. населения	носителей мутации	4493,58	1182,50	273,00
	больных	712,20		

**Временной прогноз распространения СЦА1 в смоделированных популяциях**

В моделируемых популяциях в качестве точки отсчета для анализа влияния эффективного медико-генетического консультирования (МГК) на распространенность СЦА1 был выбран 2000 год, так как в Якутии в 1995 г. впервые внедрен метод прямой ДНК-диагностики СЦА1 в лаборатории Института здоровья АН РС(Я), и в 2002 г. впервые проведена пренатальная диагностика СЦА1 в отягощенной семье (Кононова и др., 2003). С 2000 года в программе задавали определенный процент лиц, являющихся носителями мутации, которые проходили «обследование», аналогичное пренатальной или преимплантационной диагностике, в результате чего у данных индивидов рождались только потомки, не несущие мутантного аллеля гена *SCA1*.

Временной интервал, необходимый для того, чтобы мутация в гене *SCA1* элиминировалась из популяции за счет естественного отбора (сокращения продолжительности жизни у больных с более длинным мутантным аллелем и снижения у них уровня рождаемости) в серии из 30 смоделированных популяций составил около 1290 лет (табл. 6). В данной серии итераций миграционные процессы не учитывались. При уровне МГК 1% (около 4 носителей мутации ежегодно попадают в группу людей, у которых в случае наступления беременности родятся дети без мутации в гене *SCA1*) в среднем через 154 года все носители мутации находились под наблюдением в МГК, и через 201 год мутант-



ный ген был элиминирован из популяции. Интенсивность МГК 3% и 5% означает, что ежегодно в группу, для которой осуществляется контроль рождаемости носителей мутации, попадает около 13 и 21 человек, соответственно. При этом мутация «вымывается» из популяции очень быстро (табл. 6), но такой высокий уровень МГК трудно достижим в реальных популяциях при работе с реальными носителями мутации.

Таблица 6

Число лет до исчезновения мутантного аллеля гена *SCA1* в моделируемых популяциях при разном уровне оказания медико-генетической помощи

	Без МГК	1% МГК		3% МГК		5% МГК	
		a	b	a	b	a	b
Min	937	97	138	35	82	18	69
Max	1693	242	296	45	100	25	84
Среднее	1289,54	154,11	200,86	40,07	94,21	22,25	78,14

Примечание. a – все носители мутантного гена попали под наблюдение в МГК; b – все носители мутации элиминированы из популяции.

Динамику накопления мутантного аллеля гена *SCA1* можно рассмотреть на примере типичной смоделированной популяции (для которой численность населения находилась в диапазоне значений, известных для Абыйского и Усть-Алданского улусов) (рис. 4). В 2000 году общая численность такой смоделированной популяции составила 6400 человек, носителей мутации было 300 человек и больных – 45. Таким образом, распространенность СЦА1 в этот момент времени в данной популяции составила 4687,5 человек на 100 тыс. населения (при учете всех носителей мутантного гена, включая и бессимптомных, и больных) и 703,1 человек на 100 тыс. населения при учете только больных СЦА1 индивидов. За двести лет при отсутствии медико-генетической помощи численность носителей мутации в данной популяции не только не сократилась, но даже возросла до 527 человек.

Имитационный эксперимент показал, что введение практики медико-генетического консультирования приводит к заметному снижению распространения СЦА1. При 1% уровне МГК (ежегодно 3 носителя мутации попадают в группу людей, у которых рождаются потомки, имеющие нормальный аллель гена *SCA1*) все носители мутации были «обследованы и взяты на учет» к 2160 году и к 2202 году мутантный аллель исчез из популяции. При 3% уровне МГК – к 2024 году все носители мутантного аллеля зарегистрированы в МГК, и к 2098 году мутантный ген элиминирован из популяции. При 5% уровне МГК аналогичные события были зафиксированы в 2021 и 2078 годах (рис. 4).

При введении в модель **миграционных процессов** ситуация отличается от описанной выше. В данном случае некоторое количество носителей мутации ежегодно поступает в популяцию извне, и мы можем лишь оценить время, когда все носители мутантного аллеля попадают под наблюдение в МГК (рис. 5).

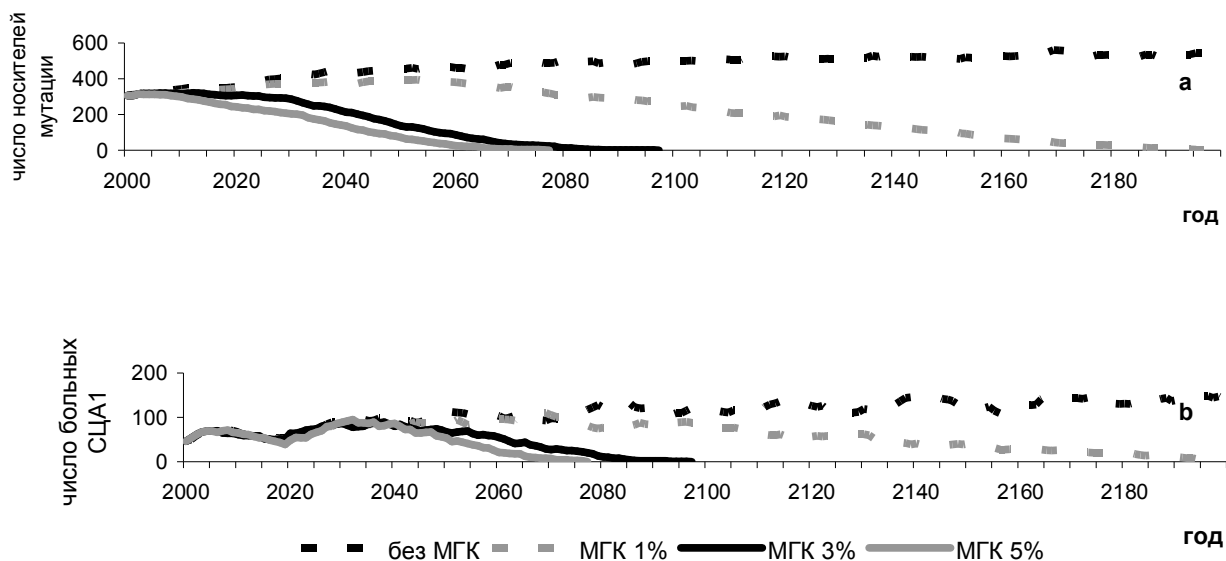


Рис. 4. Динамика распространенности носителей мутации в гене *SCA1* (а) и больных СЦА1 (б) в типичной смоделированной популяции за 200 лет при разном уровне оказания медико-генетической помощи без миграций.

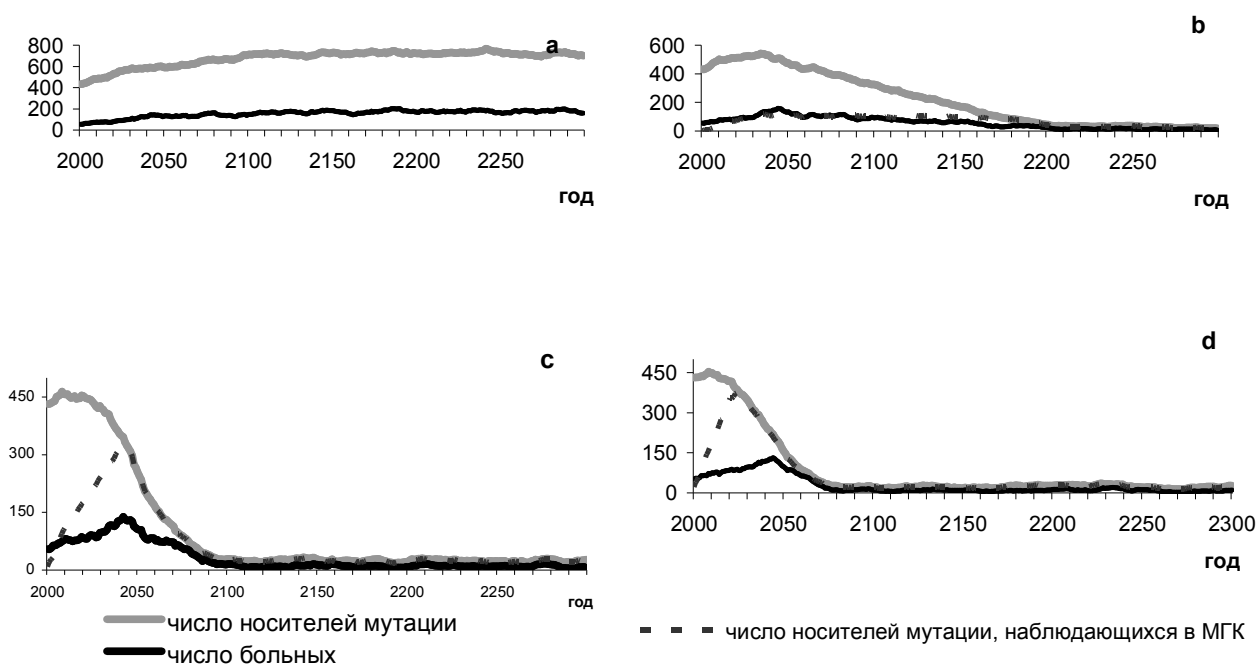


Рис. 5. Динамика числа носителей мутации и больных СЦА1 в типичной смоделированной популяции за 300 лет при разном уровне оказания медико-генетической помощи: а – без МГК; б – 1% МГК; с – 3% МГК; д – 5% МГК с учетом миграционных процессов.

В 2000 году общая численность данной смоделированной популяции составила 4899 человек, носителей мутации – 431 и больных – 53 человека (распространенность больных СЦА1 – 1081,8 человека на 100 тыс. населения). За

триста лет при отсутствии медико-генетической помощи численность носителей мутации возросла до 700 человек. При 1% МГК все носители мутации были зарегистрированы в МГК через 183 года (регистрируется 4 носителя мутации ежегодно), при 3% МГК – через 49 лет (регистрируется 12 носителей мутации ежегодно), и при 5% МГК – через 28 лет (21 человек ежегодно).

### **ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

В настоящее время спиноцеребеллярная атаксия I типа рассматривается как этноспецифическое наследственное заболевание (Пузырев, Максимова, 2008). Исторические демографические сведения для популяций Якутии, которые важны для выяснения причин высокого накопления СЦА1 и для построения прогноза распространения данного заболевания в будущем, отрывочны и в большинстве случаев описывают лишь отдельные периоды развития республики. В условиях неполноты генетико-демографических данных по историческим периодам эволюции якутских популяций нами был предложен подход, использующий имитационное моделирование, для воссоздания временной динамики распространения мутации, приводящей к накоплению заболевания экспансии тринуклеотидных повторов в популяциях человека. Разработка концепции модели, подбор и верификация параметров основывались на описании этапов демографического развития Якутии, изучении генетико-демографических характеристик популяций и клинико-генетических особенностей СЦА1 в отягощенных семьях из двух улусов, относящихся к Северному и Центральному очагам накопления заболевания – Абыйскому и Усть-Алданскому.

В компьютерной программе, реализующей модель распространения заболевания экспансии тринуклеотидных повторов в популяциях человека, для развития популяций был использован дискретный алгоритм с шагом в один год. В программе на каждом шаге, для каждого индивида с помощью генератора псевдослучайных чисел в зависимости от задаваемых параметров (пол, возраст, количество повторов и т.д.) рассчитывалась вероятность наступления на данном шаге итерации одного или нескольких событий: вероятность умереть, родить ребенка, унаследовать мутантный ген, заболеть, мигрировать и т.д. В зависимости от типа события для расчета вероятностей использовали функции, генерирующие псевдослучайные числа, распределенные по нормальному или равномерному закону.

Современные популяции Абыйского и Усть-Алданского улусов по своей демографической структуре близки к популяциям с традиционным укладом. Вместе с тем, в настоящее время наблюдается преобразование их генетико-демографической структуры, которое вызвано изменениями параметров рождаемости, смертности и миграций. Происходит постепенное уменьшение размера семьи (в якутских популяциях получают распространение процессы планирования семьи и регулирования рождаемости), что отражается на половозрастном составе населения – наблюдается сужение основания половозрастной пирамиды (за счет увеличения средней продолжительности жизни, снижения уровня смертности, в том числе и детской); изменяется интенсивность и направленность миграционных процессов. Для населения изученных

регионов характерны однородный национальный состав, высокий уровень рождаемости, невысокий уровень миграций.

Больные СЦА1 из Абыйского и Усть-Алданского улусов отличаются по ряду клинико-генетических показателей: по длине тринуклеотидного СAG-повтора в гене *SCA1*, величине прироста патологических аллелей при передаче мутации в ряду поколений; соотношению больных мужчин и женщин в популяциях. В то же время данные популяции сходны по уровню рождаемости в семьях носителей мутации и соотношению больных и здоровых детей в отягощенных семьях (этот показатель отличался от ожидаемого менделевского распределения для аутосомно-доминантного заболевания в большей степени при получении мутации от отца, чем от матери).

Серия имитационных экспериментов не противоречит выводу, что высокий уровень заболеваемости СЦА1 в популяциях Якутии может поддерживаться за счет особенностей их демографической структуры. В смоделированных популяциях такие показатели как численность и поло-возрастной состав населения, число больных, длина СAG-повтора в гене *SCA1*, возраст начала заболевания и продолжительность жизни у носителей мутации были близки к реальным значениям аналогичных показателей в изученных якутских популяциях.

На современный и прогнозируемый периоды (с 2000 года) задавали демографические параметры, при которых моделируемые популяции постепенно переходили от расширенного характера воспроизводства населения к простому. Проводили серии имитационных экспериментов, учитывающих медико-генетическую помощь населению и миграционные процессы. Элиминация носителей мутации из популяции за счет сокращения продолжительности жизни больных в последующих поколениях и, соответственно, меньшего числа оставляемых ими потомков-носителей мутации (т.е. без влияния МГК), происходила в течение длительного периода времени, как минимум 37 поколений. Эффективной мерой снижения заболеваемости СЦА1 в популяциях является медико-генетическая помощь населению, и результаты имитационного моделирования позволяют планировать необходимый ее объем. В серии смоделированных популяций, если ежегодно около четырех носителей мутации проходили обследование, аналогичное пренатальной или преимплантационной диагностике (1% МГК), понадобилось в среднем 201 год для элиминации мутантного гена из популяции. При наличии миграций ситуация полной элиминации мутации из популяции не достижима, а число носителей мутантного аллеля, остающихся в популяции, зависело от интенсивности миграционных процессов. Таким образом, при планировании работы МГК с реальными популяциями следует проводить работу по профилактике заболеваемости СЦА1 в улусах накопления данной патологии с учетом интенсивности миграционных процессов. В идеальном случае, в МГК должны быть зарегистрированы семьи с СЦА1 не только из улусов накопления, но и из тех популяций, где случаи заболевания единичны.

## ВЫВОДЫ

1. Разработанная концептуальная модель распространения заболевания экспансии тринуклеотидных повторов в популяциях человека, которая реализована в виде компьютерной программы, позволяет моделировать как процессы воспроизводства населения, так и процессы наследования мутантного гена *SCA1*.
2. Показано, что однонациональные якутские села Абыйского и Усть-Алданского улусов Республики Саха характеризуются расширенным характером воспроизводства населения, высоким уровнем рождаемости (среднее число живорожденных детей на женщину завершеного репродуктивного периода в Усть-Алданском улусе – 4,22, в Абыйском – 3,54); невысоким уровнем миграций (около 80% жителей населенных пунктов и Абыйского, и Усть-Алданского улусов являются уроженцами этих улусов). Носители мутации в гене *SCA1* из данных улусов по демографическим характеристикам близки к общепопуляционным оценкам.
3. Установлено, что больные из Абыйского и Усть-Алданского улусов различаются по ряду клинико-генетических параметров: по характеру распределения длин патологических аллелей (в Усть-Алданском улусе чаще встречаются аллели с большей длиной CAG-повтора в гене *SCA1*); по среднему возрасту начала заболевания (40,4 и 34,3 года) и средней продолжительности жизни (56,8 и 47,5 лет соответственно); по величине прироста патологических аллелей в гене *SCA1* при передаче мутации в ряду поколений (в Абыйском улусе данный показатель составил 1,32 CAG-повтора, а в Усть-Алданском – 2,73).
4. Клинико-генетические параметры в смоделированных популяциях были близки к оценкам, полученным в реальных популяциях: средняя длина CAG-повтора мутантного гена *SCA1* – 47,1 триплет (в Абыйском улусе - 48,5, в Усть-Алданском - 49,8), средний возраст начала заболевания – 39,9 лет, средняя продолжительность жизни больных – 53,1 лет.
5. Показано, что без влияния МГК и без учета миграционных процессов, ожидаемая элиминация мутации в гене *SCA1* в смоделированных популяциях за счет сокращения продолжительности жизни больных и снижения у них уровня рождаемости в поколениях происходила в течение очень длительного периода времени (1290 лет, разброс от 937 до 1693 лет). Данный период сокращался до 201 лет при оказании медико-генетической помощи одному проценту носителей мутации в гене *SCA1* и до 94 лет - при охвате медико-генетическим консультированием 3 % носителей мутации.
6. Показано с помощью имитационного моделирования, что при наличии миграций имеется возможность оценить только время, необходимое для учета всех носителей мутации в гене *SCA1* в регистре МГК, которое составило около 183 лет при оказании медико-генетической помощи одному проценту носителей мутантного гена, но не время элиминации мутации из популяции.

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. **Конева Л.А.**, Конев А.В., Кучер А.Н., Пузырёв В.П. (RU). Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ № 2009615147. Компьютерная программа для имитационного моделирования распространения динамических мутаций в популяциях человека. Заявка № 2009614094 от 27.07.2009. Зарегистрировано в Реестре программ для ЭВМ 18.09.2009.
2. **Конева Л.А.**, Конев А.В., Кучер А.Н. Прогнозирование распространения спиноцереbellарной атаксии I типа в смоделированных якутских популяциях // Якутский медицинский журнал. – 2009. – № 2(26). – С. 42-45.
3. Кучер А.Н., Данилова А.Л., **Конева Л.А.**, Ноговицына А.Н. Популяционная структура сельских населенных пунктов Республики Саха (Якутия): миграционные процессы // Генетика. – 2007. – Т. 43. – № 5. – С. 706-714.
4. Кучер А.Н., Данилова А.Л., **Конева Л.А.**, Ноговицына А.Н. Популяционная структура сельских населенных пунктов Республики Саха (Якутия): фамильная структура // Генетика. – 2007. – Т. 43. – № 6. – С. 818-826.
5. **Конева Л.А.**, Конев А.В., Кучер А.Н. Имитационное моделирование динамики распространения заболевания экспансии тринуклеотидных повторов в популяциях человека / Генетика человека и патология: Сб. науч. трудов / Под ред. В.П. Пузырева. – Вып. 8. – Томск: Печатная мануфактура, 2007. – С. 18-23.
6. Кучер А.Н., Данилова А.Л., **Конева Л.А.**, Ноговицына А.Н. Популяционная структура сельских населенных пунктов Республики Саха (Якутия): национальный и половозрастной состав, витальные статистики // Генетика. – 2006. – Т. 42. – № 12. – С. 1718-1726.
7. Кучер А.Н., Данилова А.Л., **Конева Л.А.**, Максимова Н.Р., Ноговицына А.Н. Генетико-демографическое изучение народонаселения Республики Саха (Якутия) // Якутский медицинский журнал. – 2005. № 2(10). – С. 4-12.
8. **Конева Л.А.**, Кучер А.Н., Максимова Н.Р., Пузырёв В.П. Подходы к моделированию распространенности спиноцереbellарной атаксии I типа в изолированной популяции / Генетика человека и патология: Сб. науч. трудов / Под ред. В.П. Пузырева. – Вып. 7. – Томск: Печатная мануфактура, 2004. – С. 92-101.
9. **Конева Л.А.**, Конев А.В., Кучер А.Н., Пузырёв В.П. Имитационное моделирование распространения спиноцереbellарной атаксии I типа в якутских популяциях / Матер. V Съезда ВОГиС. – М. – 2009. – Часть I. – С. 435.
10. **Koneva L.**, Konev A., Kucher A. Simulation of dynamic spread of Triplet Repeat Expansion Diseases in human populations on example of spinocerebellar ataxia type I / European Human Genetics Conference. – 2008. – P07.121.
11. **Конева Л.А.**, Кучер А.Н. Имитационная модель распространения спиноцереbellарной атаксии I типа в популяциях Якутии / Современное состояние и пути развития популяционной биологии: Матер. X Всероссийского популяционного семинара. – Ижевск. – 2008. – С. 337-339.
12. **Конева Л.А.**, Данилова А.Л., Кучер А.Н. Популяционная структура сельских населенных пунктов республики Саха (Якутия) / Особь и популяция –

- стратегии жизни: Матер. IX Всероссийского популяционного семинара. – Уфа. – 2006. – С. 479-485.
13. **Конева Л.А.**, Кучер А.Н., Пузырев В.П., Ноговицына А.Н., Максимова Н.Р., Сухомясова А.Л., Данилова А.Л. Демографические и клинико-генетические особенности распространенности спиноцеребеллярной атаксии I типа в Усть-Алданском и Абыйском улусах республики Саха (Якутия) / Матер. науч.-практич. конф. «Актуальные вопросы профилактической медицины». – Улан-Удэ. – 2005. – С. 97-100.
  14. **Конева Л.А.**, Кучер А.Н., Пузырёв В.П., Максимова Н.Р., Ноговицына А.Н., Сухомясова А.Л., Данилова А.Л., Платонов Ф.А., Коротов М.Н. Характеристика заболеваемости спиноцеребеллярной атаксией I типа в Усть-Алданском и Абыйском улусах Республики Саха (Якутия) / Матер. Междунар. науч.-практич. конф. «Генетические аспекты патологии человека. Проблемы сохранения генофонда коренных народов Севера», Якутск: НИПК «Сахаполиграфиздат». – 2005. – С. 99-100.
  15. **Конева Л.А.**, Кучер А.Н., Пузырёв В.П., Ноговицына А.Н., Максимова Н.Р., Сухомясова А.Л., Данилова А.Л. Распространенность спиноцеребеллярной атаксии I типа в Усть-Алданском и Абыйском улусах Республики Саха (Якутия) / Матер. Итоговой науч.-практ. конф. ГУ НИИ медицинских проблем севера СО РАМН «Вопросы сохранения и развития здоровья населения Севера и Сибири», Красноярск. – 2005. – С. 127-129.
  16. **Конева Л.А.**, Максимова Н.Р. Распространенность спиноцеребеллярной атаксии I типа в Якутии: проблемы и пути решения / Матер. конкурса работ молодых ученых «Теоретические и прикладные проблемы медицинской генетики» СО РАМН, Новосибирск. – 2004. – С.103-109.
  17. **Конева Л.А.**, Максимова Н.Р., Кучер А.Н., Пузырёв В.П. Динамика частоты спиноцеребеллярной атаксии I типа у якутов с учетом специфики популяционной структуры / Генетика в XXI веке: современное состояние и перспективы развития: Матер. 3-го Съезда ВОГиС. – М. – 2004. – С.28.