

Реконструкция гаплотипа-основателя с мутацией c.644G>A p.(Trp215*) гена CLIC5, приводящей к ювенильной аутосомно-рецессивной глухоте (DFNB103) в Якутии

Барашков Н.А.¹, Борисова Т.В.², Герасимова А.А.¹, Соловьев А.В.²,
Терютин Ф.М.¹, Пшенникова В.Г.¹, Романов Г.П.², Бурцева Т.Е.^{1,2}, Федорова С.А.²

1 — ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем»
677018, г. Якутск, ул. Ярославского, д. 6/1

2 — ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова»
677000, г. Якутск, ул. Белинского, д. 58

Ранее методом полноэкзомного секвенирования (WES) в Якутии была выявлена генетическая причина ювенильной аутосомно-рецессивной глухоты (DFNB103, OMIM 616042), обусловленной нонсенс-вариантом c.644G>A p.(Trp215*) гена *CLIC5*. В настоящей работе приводятся результаты анализа частоты гетерозиготного носительства c.644G>A p.(Trp215*) у 512 взрослых индивидов без признаков нарушения слуха из 8 популяций Восточной Сибири (русские, русские старожилы, якуты, эвенки, эвены, долганы, юкагиры и чукчи). С наибольшей частотой гетерозиготного носительства данная мутация обнаружена в популяции юкагиров (3,2%), с промежуточными частотами у эвенов (1,4%) и эвенков (1,4%), с наименьшей у якутов (0,8%). Мутация отсутствовала у русских (в том числе среди старожил), долган и чукчей. Проведен анализ гаплотипов, реконструированных в результате генотипирования ~730000 SNP-маркеров у 18 пациентов с DFNB103 различного этнического происхождения (тунгусо-манчжурская группа – эвены и эвенки, тюркская группа – якуты), гомозиготных по мутации c.644G>A p.(Trp215*) и 83 индивидов без данной мутации. У всех 18 человек с гомозиготным вариантом c.644G>A p.(Trp215*) выявлены различные по длине блоки гомозиготности на хромосоме 6, отсутствовавшие у лиц без данной мутации. Все блоки перекрывались в одной области, протяженностью 785,5 т.п.н. (224 SNP), что свидетельствует в пользу гипотезы о едином происхождении мутации c.644G>A p.(Trp215*). Оценка возраста гаплотипов, несущих c.644G>A p.(Trp215*), показала, что экспансия мутантного хромосом могла начаться в позднем неолите (бронзовый или ранний железный век), и, вероятнее всего, не в тюркской, а в тунгусо-язычной, или даже в уральской или палеоазиатской среде. Полученные данные свидетельствуют об актуальности таргетного анализа мутации c.644G>A p.(Trp215*) гена *CLIC5* в целевых группах пациентов, среди автохтонного населения Сибири и Восточной Азии, а также, возможно, в популяциях арктического побережья Евразии и Северной Америки.

Ключевые слова: ювенильная аутосомно-рецессивная глухота, DFNB103, мутация c.644G>A p.(Trp215*), ген *CLIC5*, эвены, эвенки, якуты, юкагиры, эффект основателя, Восточная Сибирь.

Для цитирования: Барашков Н.А., Борисова Т.В., Герасимова А.А., Соловьев А.В., Терютин Ф.М., Пшенникова В.Г., Романов Г.П., Бурцева Т.Е., Федорова С.А. Реконструкция гаплотипа-основателя с мутацией c.644G>A p.(Trp215*) гена *CLIC5*, приводящей к ювенильной аутосомно-рецессивной глухоте (DFNB103) в Якутии. *Медицинская генетика* 2021; 20(7): 15-25.

DOI: 10.25557/2073-7998.2021.07.15-25

Автор для корреспонденции: Барашков Н.А.; e-mail: barashkov2004@mail.ru

Финансирование. Работа выполнена в рамках Государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ (FSRG-2020-0016) и НИР ЯНЦ КМП «Изучение генетической структуры и груза наследственной патологии в популяциях Республики Саха (Якутия)», а также при поддержке грантов РФФИ (№18-05-600035_Арктика, №20-015-00328_А и 19-34-60023_Перспектива).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 30.06.2021.

Reconstruction of the founder haplotype with mutation c.644G>A p.(Trp215*) in the CLIC5 gene, leading to juvenile autosomal recessive deafness (DFNB103) in Yakutia

Barashkov N.A.¹, Borisova T.V.², Gerasimova A.A.¹, Solov'yev A.V.², Teryutin F.M.¹,
Pshennikova V.G.¹, Romanov G.P., Burtseva T.E.^{1,2}, Fedorova S.A.²

1 — Yakut Scientific Center for Complex Medical Problems
6/1, Yaroslavsky str., Yakutsk, 677010, Russian Federation

2 — M.K. Ammosov North-Eastern Federal University,
58, Belinsky str., Yakutsk, 677000, Russian Federation

Earlier, in Yakutia, using whole exome sequencing (WES) the genetic cause of juvenile autosomal recessive deafness (DFNB103, OMIM 616042), caused by the nonsense variant c.644G>A p.(Trp215*) of the *CLIC5* gene, was identified. This work presents the results of the analysis of the carrier frequency of the variant c.644G>A p.(Trp215*) in 512 adult individuals without hearing impairment from 8 pop-

ulations of Eastern Siberia (Russians, Russian old-timers, Yakuts, Evenks, Evens, Dolgans, Yukaghirs and Chukchi). With the highest carrier frequency this mutation was found in the Yukaghir population (3.2%), with intermediate carrier frequencies in Evens (1.4%) and Evenks (1.4%), with the lowest carrier frequency in Yakuts (0.8%) and was absent in Russians (including Russian old-timers), Dolgans and Chukchi. The analysis of haplotypes obtained as a result of genotyping of ~ 730,000 SNP-markers was carried out in 18 patients of various ethnic origins (Evens, Evenks, and Yakuts) homozygous for the c.644G>A p.(Trp215*) mutation, and 83 individuals without this mutation. All 18 individuals with the homozygous variant c.644G>A p.(Trp215*) showed homozygosity blocks of different lengths on chromosome 6, which were absent in the control group. All blocks overlapped in one region, 785.5 kb in length (224 SNP), which is evidence in favor of a single origin of the c.644G>A p.(Trp215*) mutation. Estimation of the age of c.644G>A-haplotypes showed that the expansion of mutant chromosomes could begin in the Late Neolith period (Bronze or Early Iron Age), and most likely not in the Turkic peoples, but in the Tungus-speaking, Ural-speaking, or even in paleoasians peoples. The data obtained indicate the relevance of the targeted analysis of the c.644G>A p.(Trp215*) mutation of the *CLIC5* gene in the target groups of patients, among the indigenous population of Siberia and East Asia, and possibly among the populations of the Arctic coast of Eurasia and North America.

Keywords: juvenile autosomal recessive deafness, DFNB103, variant c.644G>A p.(Trp215*), *CLIC5* gene, Yukaghirs, Evens, Yakuts, founder effect, Eastern Siberia.

For citation: Barashkov N.A., Borisova T.V., Gerasimova A.A., Solovyev A.V., Teryutin F.M., Pshennikova V.G., Romanov G.P., Burtseva T.E., Fedorova S.A. Reconstruction of the founder haplotype with mutation c.644G>A p.(Trp215*) in the *CLIC5* gene, leading to juvenile autosomal recessive deafness (DFNB103) in Yakutia. *Meditinskaya genetika [Medical genetics]* 2021; 20(7): 15-25 (In Russ.)

DOI: 10.25557/2073-7998.2021.07.15-25

Corresponding author: N.A. Barashkov; e-mail: barashkov2004@mail.ru

Funding. Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (FSRG-2020-0016), «Study of the genetic structure and burden of hereditary pathology in the populations of the Republic of Sakha (Yakutia)», Russian Foundation for Basic Research (No. 18-05-600035_Arctic, No. 20-015-00328_A and No. 19-34-60023_Perspectiva).

Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Accepted: 30.06.2021.

В Якутии, в 2019 году была выявлена генетическая причина ювенильной аутосомно-рецессивной формы глухоты (DFNB103, OMIM 616042), обусловленной ранее не известной мутацией в гене *CLIC5* [1]. Мутация была обнаружена при исследовании 238 *GJB2*-негативных пациентов, среди которых была выявлена одна семья эвенов с 5 пораженными индивидами с ювенильной потерей слуха неизвестной этиологии (дебют заболевания варьировал от 0 до 8 лет). Методом полноэкзомного анализа (WES), проведенного у одного из пораженных членов семьи, была выявлена ранее не описанная гомозиготная замена с.644G>A в 6-ом экзоне гена *CLIC5* (6p21.1, MIM 607293). Данная транзигация приводит к образованию преждевременного стоп-кодона в 215-ой аминокислотной позиции p.(Trp215*), терминирующего синтез полипептидной цепи белка *CLIC5* (NP_001107558.1). По данным OMIM (<https://www.omim.org/entry/616042>) в гене *CLIC5* человека известна только одна гомозиготная замена с.96T>A (p.Cys32*), которая была найдена в инбредной турецкой семье с постлингвальной прогрессирующей аутосомно-рецессивной глухотой (DFNB103) [2]. Однако в 2020 году Вонкам-Тингаг с соавт. сообщили об одной камерунской семье (Центральная Африка) с тремя пораженными глухотой sibсами, у которых в компаунд-гетерозиготном состоянии были обнаружены два новых биаллельных варианта с.224T>C p.(Leu75Pro) и с.63+1G>A (мутация сайта сплайсинга) в гене *CLIC5* [3]. В работе Пшенниковой с соавт. [1] гомозиготный вариант с.644G>A p.(Trp215*)

был выявлен у 26 из 238 *GJB2*-негативных пациентов (10,9%). У большинства гомозиготных по мутации с.644G>A p.(Trp215*) пациентов (19 из 26) отмечался поздний дебют потери слуха, возникший в постлингвальном возрасте, который в среднем составил $9,7 \pm 0,6$ лет. Аудиологическое обследование у 13 из 26 пациентов выявило преимущественно симметричную сенсоневральную прогрессирующую потерю слуха различной степени тяжести (от донозологической и I-ой степени тугоухости до глухоты). Территориальная распространенность DFNB103, обусловленной гомозиготным вариантом с.644G>A p.(Trp215*) гена *CLIC5*, в Якутии составила в среднем $0,27 \pm 0,05$ на 10000 с максимальным накоплением в Эвено-Бытантайском улусе (районе) ($31,39 \pm 10,46$ на 10000), который относится к арктической группе районов, где большинство населения составляют эвены (53%). Это первый в России случай идентификации орфанного заболевания, накопление которого обнаружено в Арктике среди коренных малочисленных народов Севера [1].

В настоящее время этнический ландшафт арктических районов Республики Саха (Якутия), расположенных за северным полярным кругом, не является однородным в отличие от центральной части республики, где этническое большинство составляют якуты. Здесь проживают представители различных коренных народов, а также в отдельных населенных пунктах существенна доля пришлого населения. В совокупности народонаселение этого региона представляет собой сложный, мало-

изученный, мультикультурный конгломерат различных по происхождению палеоазиатских, уральских, тунгусо-маньчжурских, тюркских и славянских народов (чукчи, юкагиры, эвенки, эвены, якуты, долганы и русские старожилы) в разное историческое время с помощью различных видов хозяйствования (от арктических охотников и рыболовов — на морском побережье, до оленеводов, скотоводов и земледельцев — в континентальной части), освоивших эту территорию [4–12].

Высокая доля (10,9%) индивидов, гомозиготных по мутации с.644G>A p.(Trp215*) гена *CLIC5*, среди *GJB2*-негативных пациентов позволяет предположить существенную роль эффекта основателя в распространности этого патогенного варианта. Эти данные свидетельствуют об актуальности исследований, направленных на изучение популяционных эффектов, способствовавших распространению варианта с.644G>A p.(Trp215*) гена *CLIC5* среди автохтонного населения приполярных районов Якутии. В связи с этим целью настоящей работы является реконструкция гаплотипа-основателя и оценка частоты гетерозиготного носительства мутации с.644G>A p.(Trp215*) гена *CLIC5*, приводящей к аутосомно-рецессивной ювенильной глухоте (DFNB103) в популяциях Восточной Сибири.

Материалы и методы

Регистрация нового варианта в базе данных ClinVar

Обнаруженный в Якутии вариант NM_016929.5:c.644G>A p.(Trp215*) (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?do_not_redirect&rs=rs1043716893) NM_016929.5 (*CLIC5*) зарегистрирован в международной базе данных ClinVar: VCV000694310 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/694310/>). В связи с обновлением референсных последовательностей сгенерированных в базе данных NCBI, прежняя позиция NM_001114086.1:c.1121G>A p.(Trp374*), анонсированная в работе Пшенниковой с соавт. [1] в настоящее время не актуальна.

Популяционная выборка

Материалом для анализа частоты гетерозиготного носительства варианта с.644G>A p.(Trp215*) гена *CLIC5* послужили образцы ДНК (n=512) взрослых индивидов без признаков нарушения слуха из биобанка образцов ДНК человека УНУ «Геном Якутии» (ЯНЦ КМП), собранных в ходе экспедиционных выездов в улусы (районы) Республики Саха (Якутия) в 2001–2020 гг. Популяционная выборка была подразделена на 8 групп в соответствии с этнической принадлежностью инди-

видов: якуты (n=117), русские (n=113), русские старожилы (n=30), эвены (n=70), эвенки (n=71), долганы (n=42), юкагиры (n=31) и чукчи (n=38). Этническая принадлежность по отцовским и материнским линиям учитывалась преимущественно до 3-его поколения.

Выборка для гаплотипического анализа

Материалом для гаплотипического анализа и оценки «возраста» варианта с.644G>A p.(Trp215*) гена *CLIC5* послужили образцы ДНК 18 неродственных пациентов с ювенильной аутосомно-рецессивной глухотой, у которых замена с.644G>A p.(Trp215*) была идентифицирована в гомозиготном состоянии. Выборка из 18 индивидов была разделена на две группы: первая — тюркская группа (n=13) состояла из 13 якутов, вторая — тунгусо-маньчжурская группа (n=5) состояла из трех эвенов и двух эвенков. В контрольную группу были включены 83 неродственных индивидов, у которых вариант с.644G>A p.(Trp215*) не был выявлен. Контрольную выборку для сравнения с тюркской группой составили 30 якутов, контрольную выборку для тунгусо-маньчжурской группы составили 53 образца эвенов и эвенков.

Гаплотипический анализ и датировка «возраста» мутации с.644G>A p.(Trp215*)

Гаплотипический анализ был выполнен с помощью исследования ~ 730 000 SNP маркеров на предгибридизованных микроматрицах Illumina BeadChips (OmniExpress-24) на платформе чипового анализатора iScan, согласно спецификации производителя. Для оценки «возраста» экспансии гаплотипа-основателя с вариантом с.644G>A p.(Trp215*) гена *CLIC5* был использован подход «генетических часов» [13]. «Возраст» варианта с.644G>A p.(Trp215*) оценивался с использованием программного метода DMLE+ v2.3 (Disequilibrium Mapping using maximum-Likelihood Estimation, DMLE+: <http://dmle.org/>) [14] основанного на наблюдаемом неравновесии по сцеплению множества генетических маркеров, с использованием алгоритма Монте-Карло по схеме марковской цепи для байесовской оценки возраста мутации. Время одного поколения составило 25 лет. Для темпа роста населения (population growth rate) и доли отобранных хромосом (proportion of population sampled) были установлены следующие значения — 0,085 и 0,002 соответственно.

Этический контроль

Обследования, предусмотренные рамками данной научно-исследовательской работы, проводились после информированного письменного согласия участников

или их родителей. Научно-исследовательская работа одобрена локальным комитетом по биомедицинской этике при ЯНЦ КМП (г. Якутск, протокол №16 от 16 апреля 2015 г.).

Результаты

Частота гетерозиготного носительства с.644G>A р.(Trp215*) гена *CLIC5*

Анализ частоты гетерозиготного носительства с.644G>A р.(Trp215*) гена *CLIC5* среди 512 здоровых индивидов из 8 этнических групп Восточной Сибири показал, что с наибольшей частотой данная мутация обнаруживается в популяции юкагиров (3,2%), с промежуточными частотами у эвенов (1,4%) и эвенков (1,4%), с наименьшей — у якутов (0,8%). Мутация отсутствовала у русских (в том числе старожилов), долган и чукчей (табл. 1).

Анализ гаплотипов

Образцы ДНК 18 пациентов с.644G>A р.(Trp215*) в гомозиготном состоянии и 83 неродственных индивидов без этого варианта были использованы для анализа гаплотипов, основанного на генотипирова-

нии 730 000 маркеров SNP, покрывающих весь геном человека. У всех 18 человек с гомозиготным вариантом с.644G>A р.(Trp215*) выявлены различные по длине блоки гомозиготности на хромосоме 6, фланкирующие этот вариант, отсутствовавшие у лиц из контрольной группы. Для проверки гипотезы происхождения мутации с.644G>A р.(Trp215*) в результате эффекта основателя с помощью инструмента PLINK был проведен анализ длины гомозиготных блоков (RON — Runs of Homozygosity) отдельно для каждого индивида (рис. 1). Длины блоков сильно различались между индивидами (от 1,9 млн п.н. до 14,7 млн п.н.). В тюркской группе обнаружены как короткие (1,9–4,4 млн п.н.), так и достаточно протяженные блоки гомозиготности (9,4–11,5 млн п.н.). В тунгусо-маньчжурской группе длины блоков были умеренными и варьировали от относительно коротких — 4,5 млн п.н., до наиболее протяженных — 14,7 млн п.н.. Тем не менее, все блоки гомозиготности в обеих группах перекрывались в одной области, протяженностью 785,5 т.п.н. (224 SNP) (рис. 1). Наличие общего перекрывающегося блока гомозиготности свидетельствует в пользу эффекта основателя в распространении данной мутации на территории Якутии.

Таблица 1

Частота гетерозиготного носительства мутации с.644G>A р.(Trp215*) гена *CLIC5* в восьми популяциях Восточной Сибири

№	Популяция	Лингвистическая принадлежность	Антропологическая принадлежность	Численность в Якутии (2010 г.)	Выборка (n)	Количество гетерозигот	Частота гетерозиготного носительства
1	Русские	Индоевропейская/славянская	Европеоидная/восточно-европейский	353 649	113	0/113	-
2	Русские старожилов	Индоевропейская/славянская	не определена*	не установлена	30	0/30	-
3	Якуты	Алтайская/тюркская	Монголоидная/центральноазиатский	466 492	117	1/117	0,8%
4	Долганы	Алтайская/тюркская	не определена*	1 906	42	0/42	-
5	Эвенки	Алтайская/тунгусо-маньчжурская	Монголоидная/байкальский	21 008	71	1/71	1,4%
6	Эвены	Алтайская/тунгусо-маньчжурская	Монголоидная/байкальский	15 071	70	1/70	1,4%
7	Юкагиры	Уральская / юкагирская	Монголоидная/байкальский	1 281	31	1/31	3,2%
8	Чукчи	Палеоазиатская/чукотско-камчатская	Монголоидная/арктический	670	38	0/38	-
Всего					512	4/512	0,7%

Примечание: * — смешанное расово-этническое происхождение.

Возраст гаплотипов с мутацией с.644G>А р.(Trp215*)

Возраст гаплотипа основателя с.644G>А р.(Trp215*) в тунгусо-маньчжурской группе был оценен примерно в 2400 ± 900 лет (96,4 поколения) (рис. 2). Следовательно, начало распространения варианта с.1121G>А (р.Trp374*) среди эвенов и эвенков Якутии датируется примерно концом бронзового века и ранним железным веком. Возраст гаплотипа-основателя с.644G>А р.(Trp215*) в тюркской группе оценивается примерно в 1690 ± 170 лет (67,4 поколения) (рис. 2). Соответственно, начало распространения варианта с.644G>А р.(Trp215*) среди якутов датируется более поздним историческим периодом, примерно концом раннего железного века Якутии, что совпадает с предполагаемым временем первичной экспансии якутской популя-

ции, рассчитанным по данным анализа STR-маркеров и полного секвенирования N3-хромосом [15–17].

Обсуждение

Среди исследованных восьми популяций Восточной Сибири (русские, русские старожилов, якуты, эвенки, эвены, долганы, юкагиры и чукчи) наибольшая частота гетерозиготного носительства мутации с.644G>А р.(Trp215*) гена *CLIC5* была обнаружена в популяции юкагиров (3,2%), с промежуточными частотами у эвенов (1,4%) и эвенков (1,4%), с наименьшей – у якутов (0,8%). Мутация отсутствовала у русских (в том числе старожилов), долган и чукчей (табл. 1). Это первая мутация, приводящая к наследственным аутосомно-рецессивным заболеваниям, которая была обнаружена в популяции юкагиров¹. Ранее при изучении дру-

¹Юкагиры (самоназвания – деткиль, одул, вадул, алаи) – восточно-сибирский народ, относящийся к древнейшему (аборигенному) населению северо-восточной Сибири. Традиционные занятия – рыболовство (с помощью неводов), оленеводство, охота на диких оленей, ездовое собаководство. Расселены, в основном, в бассейне реки Колымы, в Республике Саха (1097 чел.), Чукотском автономном округе (185 чел.), Магаданской области (79 чел.) [18]. В Якутии юкагиры, в основном, сосредоточены в национальном юкагирском муниципальном образовании «Олёринский Суктул» Нижнеколымского улуса. Юкагиры говорили на изолированном (палеосибирском) языке и в силу репродуктивной изоляции от окружающих их враждебных племён представляли собой генетический изолят. По антропологическим характеристикам они отличались от своих ближайших южных соседей (тунгусов) и, по заключению антропологов, представляли собой древний пласт автохтонного населения приполярной Сибири [6, 7]. В древности (VII тыс. лет до н.э.) юкагиры жили на востоке от Енисея и на Саянах, где составляли единство с носителями уральских языков (финно-угры, самодийцы). А. П. Окладников пришёл к выводу о принадлежности неолитической культуры Якутии предкам юкагиров. Этой точки зрения придерживались известные советские исследователи М. Г. Левин, И. С. Гурвич, Ю. Б. Симченко [7, 17, 19, 20].

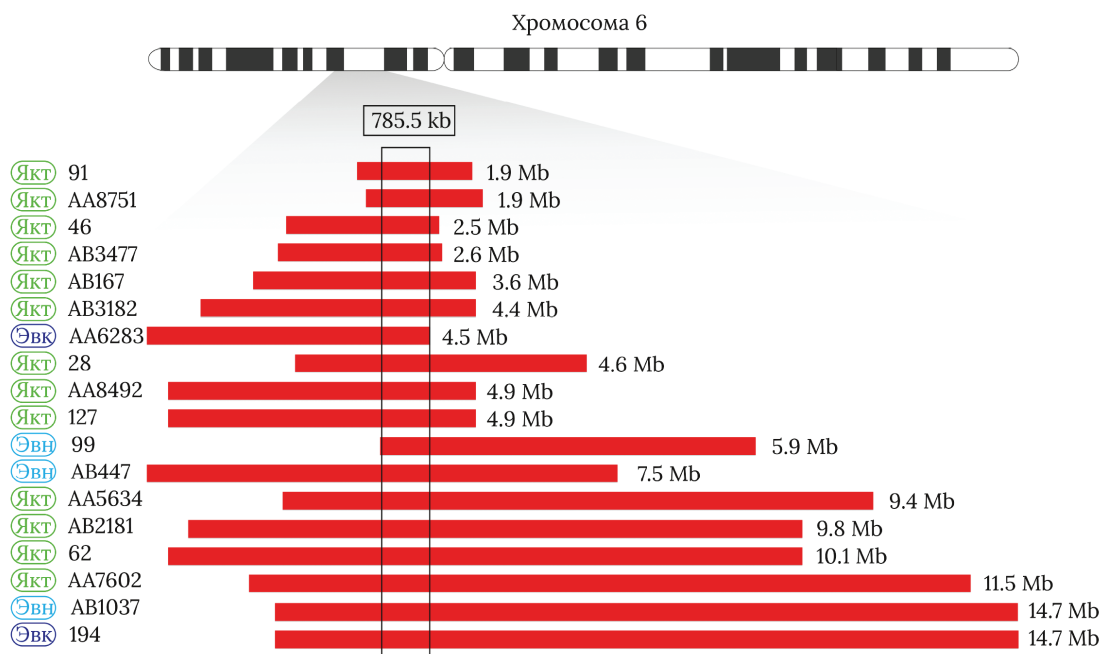


Рис. 1. Блоки гомозиготности на участке хромосомы 6 у индивидов, с мутацией с.644G>А р.(Trp215*) в гене *CLIC5*.

Примечание: анализ был проведен путем поиска протяженных гомозиготных участков от точки мутации для каждого индивида. Прямоугольником выделен общий блок гомозиготности (785,5 т.п.н.). Якт – якуты, Эвк – эвенки, Эвн – эвены.

гой формы глухоты — аутосомно-рецессивной глухоты 1А типа (DFNB1A, OMIM 220290) максимальная частота гетерозиготного носительства мажорной для этого заболевания мутации (с.-23+1G>A гена *GJB2*), приходилась на тюркоязычные народы Якутии (9,8% — якуты и долганы) с трендом понижения от тунгусо-маньчжурских (3,0% — эвенки и эвены) к уральским (0% —

юкагиры) и славянским популяциям (0% — русские) (рис. 3Б). В случае же с ювенильной аутосомно-рецессивной глухотой (DFNB103, OMIM 616042), обусловленной с.644G>A p.(Trp215*) гена *CLIC5*, мы видим обратную тенденцию: существенный тренд понижения частоты гетерозиготного носительства от палеоазиатских/уральских (1,4% — чукчи и юкагиры) и тунгусо-

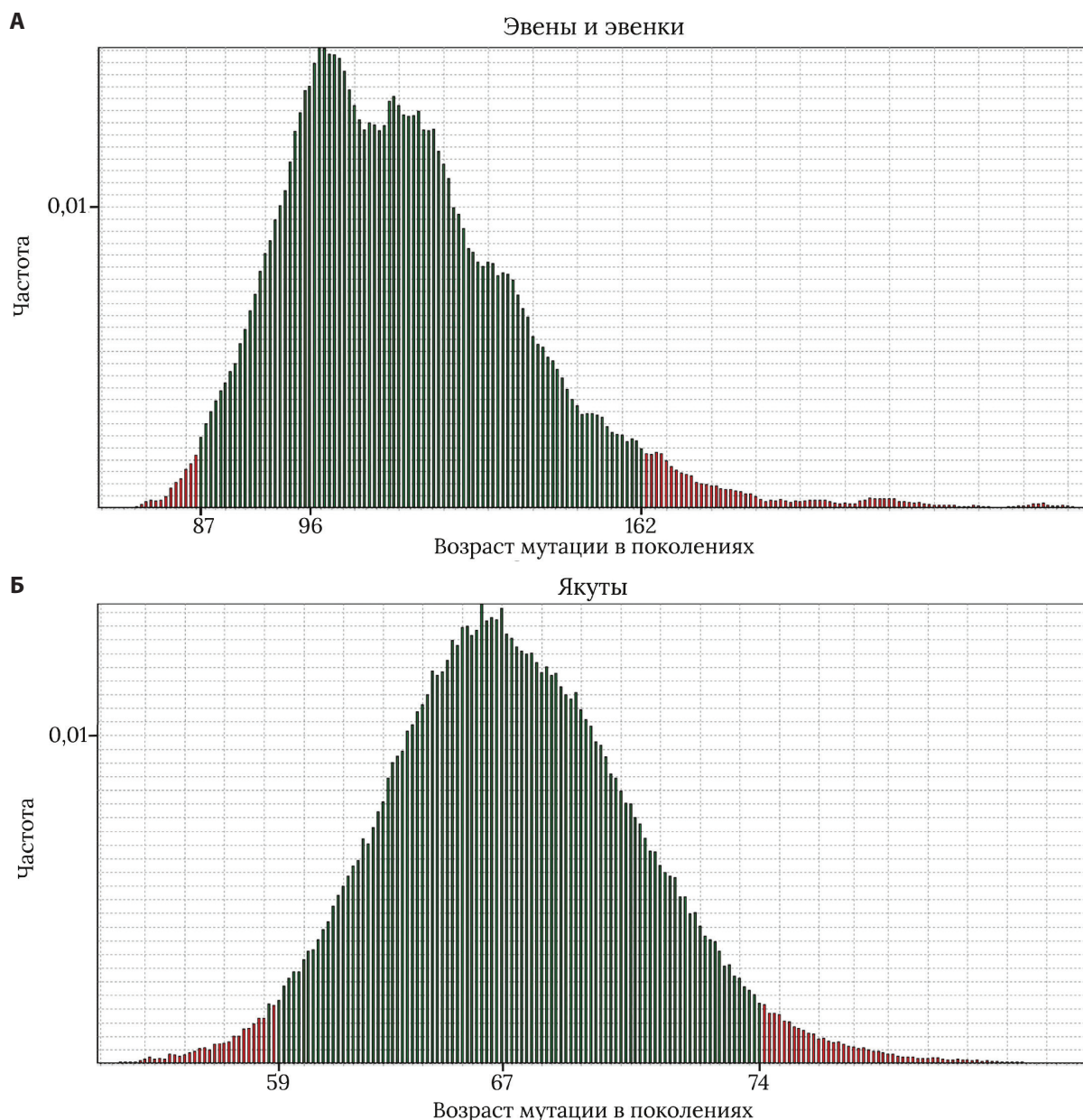


Рис. 2. DMLE-анализ возраста гаплотипов с мутацией с.644G>A p.(Trp215*). **А** — Тунгусо-маньчжурская группа, **Б** — тюркская группа.

Примечание: оценка возраста при ДИ 95% обозначена зеленым цветом, красным цветом обозначены области, не соответствующие данному параметру.

язычных (0,7% эвенки и эвены), к тюркским (0,6% – якуты и долганы) и славянским народам Якутии (0% – русские и русские старожилы) (рис. 3А).

Данная закономерность вероятнее всего объясняется тем, что мутация сайта сплайсинга с.-23+1G>A гена *GJB2*, частота гетерозиготного носительства которой достигает в якутской популяции 11,7% [21], была привнесена на территорию Лено-Амгинского междуречья относительно недавно, во время последней наиболее обширной волны тюркоязычной экспансии из более южных регионов Сибири около 800 лет назад (примерно XI–XII вв) [21, 22]. Данные по частоте гетерозиготного носительства с.644G>A p.(Trp215*) гена *CLIC5* в изученных популяциях Восточной Сибири могут указывать на ее «не якутское» происхождение.

В связи с этим предположением нами был проведен анализ гаплотипов, реконструированных в результате генотипирования ~730 000 SNP-маркеров у 18 пациентов различного этнического происхождения (эвены, эвенки и якуты), гомозиготных по мутации с.644G>A p.(Trp215*), и 83 индивидов без данной мутации. У всех 18 человек с гомозиготным вариантом с.644G>A p.(Trp215*) выявлены различные по длине блоки гомозиготности на хромосоме 6, отсутствовавшие у лиц без данной мутации. Все блоки гомозиготности перекрывались в одной области, протяженностью 785,5 т.п.н. (224 SNP), что свидетельствует в пользу единого происхождения мутации с.644G>A p.(Trp215*) от общего предка.

«Возраст» мутации с.644G>A p.(Trp215*) в тунгусо-маньчжурской группе (эвены и эвенки) был оценен примерно в 2400 ± 900 лет (96,4 поколения). Возраст гаплотипа-основателя с.644G>A p.(Trp215*) в тюркской группе (якуты) составил примерно 1690 ± 170 лет (67,4 поколения). Полученные оценки, «возраста» мутации с.644G>A p.(Trp215*) мы сравнили с данными по другим мутациям, вызывающим наследственные заболевания, которые были описаны ранее [23–29], в контексте археологических эпох Восточной Сибири, так как известно, что заселение территории Якутии представителями различных народов происходило в разное историческое время (рис. 4). Возраст мутации с.644G>A p.(Trp215*) для популяции эвенков и эвенов оказался «старше» и соответствовал пограничному периоду от бронзового к раннему железному веку (Рис.4). Возраст данной мутации для популяции якутов оказался «младше» и больше соответствовал концу раннего железного века (рис. 4).

Основываясь на полученных данных о низкой частоте гетерозиготного носительства (0,8%) и датировкам возраста мутации с.644G>A p.(Trp215*) гена *CLIC5* в популяции якутов (1690 ± 170 лет), мы исключили вероятность тюркского происхождения данной мутации и предположили два наиболее вероятных популяционных сценария распространения данной мутации на территории Якутии. Первый сценарий: мутация с.644G>A p.(Trp215*) впервые могла быть привнесена в Якутию тунгусо-язычными племенами из более южных регионов Сибири в раннем железном веке и да-

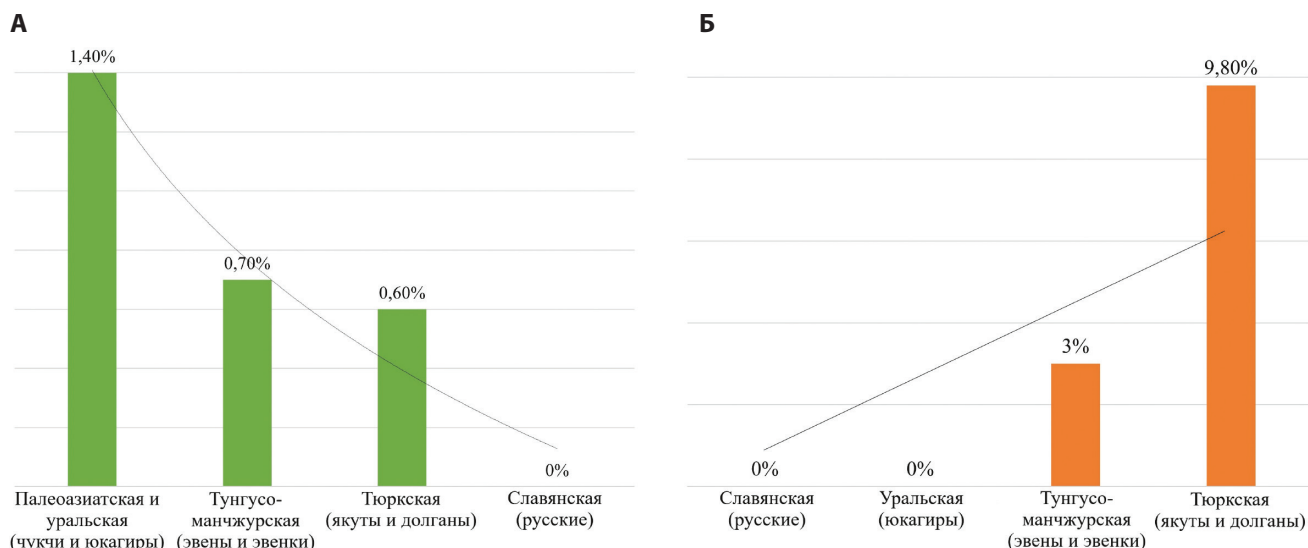


Рис. 3. Частота гетерозиготного носительства мутаций, обуславливающих две различные формы глухоты в Якутии (DFNB103 и DFNB1A).

Примечание: А – частота гетерозиготного носительства мутации с.644G>A p.(Trp215*) гена *CLIC5* (DFNB103); Б – частота гетерозиготного носительства мутации с.-23+1G>A гена *GJB2* (DFNB1A) [21].

лее, могла распространиться среди местного урало-язычного населения (юкагиров) и первых тюркских племен (предки якутов), переселившихся на Север в относительно недавнее время [34]. Второй сценарий: учитывая большой возраст мутации с.644G>A

р.(Trp215*), полученный для тунгусо-манчжурской группы (2400±900 лет), соответствующий по датировкам доминирующей в то время на территории Якутии усть-мильской археологической культуре [34], и то, что данная мутация была обнаружена с наибольшей ча-

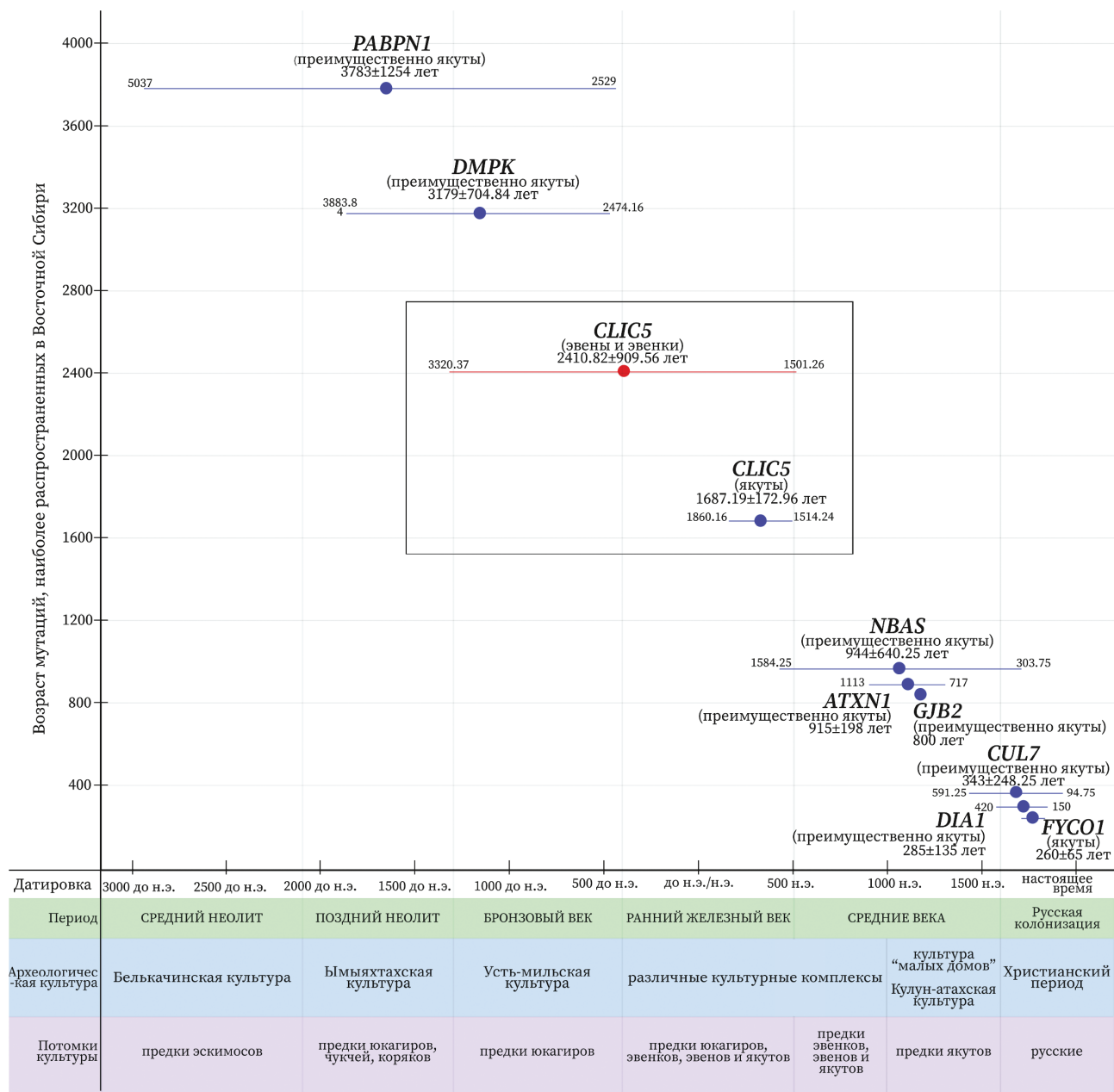


Рис. 4. Оценка возраста мутации с.644G>A р.(Trp215*) для популяций эвенков, эвенов и якутов в сравнении с «возрастом» других мутаций, вызывающих наследственные заболевания, распространенные в Якутии [23-33].

Примечание: Рассчитанный возраст сопоставили с датировкой археологических эпох в Якутии [34]. Красным цветом выделена область, соответствующая рассчитанному возрасту мутации с.644G>A р.(Trp215*) для популяции эвенков и эвенов; синим цветом выделена область, соответствующая рассчитанному возрасту мутации с.644G>A р.(Trp215*) для популяции якутов.

стотой среди урало-язычных юкагиров (3,2%), можно предположить, что тунгусо-язычные племена лишь «унаследовали» данную мутацию от предков юкагиров, которые являются прямыми потомками носителей усть-мильской археологической культуры.

В настоящее время, исходя из имеющейся данных, наиболее приемлемым, на наш взгляд, является второй сценарий, поскольку усть-милыцы имели достаточно тесные культурные связи с обитателями соседних регионов на юге и юго-востоке, которые способствовали развитию местной металлургии бронзы и проникновению небольших групп тунгусоязычного населения из соседних областей, прежде всего из районов Забайкалья и Прибайкалья [34]. Возможно, в результате данных событий, тунгусо-язычные народы могли получить мутацию с.644G>A p.(Trp215*) гена *CLIC5* еще в эпоху бронзы, а в последующем, в силу кочевого образа жизни, стать основными «трансммиттерами» данного варианта на территории Сибири.

Выводы

Полученные в настоящем исследовании результаты о наличии эффекта основателя, в распространении нового варианта с.644G>A p.(Trp215*) гена *CLIC5* приводящего к ювенильной аутосомно-рецессивной глухоте (DFNB103), возникшего в позднем неолите (эпоха бронзы или раннего железного века), свидетельствуют об актуальности исследований, направленных на таргетный скрининг данной мутации в целевых группах пациентов, среди автохтонного населения Сибири, Восточной Азии и арктического побережья Евразии и Северной Америки.

Благодарности

Авторы выражают искреннюю признательность семьям, принявшим участие в исследовании.

Литература

1. Пшенникова В.Г., Романов Г.П., Николаева Т.М., Терютин Ф.М., Борисова Т.В., Комарьков И.Ф. и др. Новая нонсенс-мутация с.1121G>A (p.Trp374*) гена *CLIC5* — основная причина ювенильной аутосомно-рецессивной формы глухоты (DFNB103), очаги накопления которой обнаружены в арктических районах Якутии. Медицинская генетика. 2019; 18(10):36-48. doi: 10.25557/2073-7998.2019.10.36-48
2. Seco C.Z., Oonk A.M., Domínguez-Ruiz M., Draaisma J.M., Gandía M., Oostrik J. et al. Progressive hearing loss and vestibular dysfunction caused by a homozygous nonsense mutation in *CLIC5*. Eur J Hum Genet. 2015; 23(2):189-194. doi: 10.1038/ejhg.2014.83
3. Wonkam-Tingang E., Schrauwen I., Esoh K.K., Bharadwaj T. Nouel-Saied L.M. Acharya A., et al. Bi-Allelic Novel Variants in *CLIC5* Identified in a Cameroonian Multiplex Family with Non-Syndromic Hearing Impairment. Genes. 2020; 11(11):1249. doi.org/10.3390/genes11111249
4. Долгих Б.О. Родовой и племенной состав народов Сибири в XVII в. М.; АН СССР. 1960:622.
5. Долгих Б.О. Происхождение долган. Сибирский этнографический сборник. М.; АН СССР. 1963; 5:622.
6. Иохельсон В.И. Материалы по изучению юкагирского языка и фольклора, собранные в Колымском округе В.И. Иохельсоном. СПб; Типография Императорской Академии наук. 1900:272.
7. Левин М.Г. Основные итоги и очередные задачи антропологического изучения Сибири в связи с этногенетическими исследованиями. Вопросы истории Сибири и Дальнего Востока. Новосибирск; Изд-во Сибирского отделения АН СССР. 1961:41-51.
8. Туголуков В.А. Этнические корни тунгусов. Этногенез народов Севера. М.; Наука. 1980:152-177.
9. Хлобыстин Л.П. Новое о древнем населении Таймыра. Происхождение аборигенов Сибири и их языков. Томск; Изд-во Томского госуниверситета. 1969:141-143.
10. Фишер И.Э. Сибирская история с самого открытия Сибири до завоевания сий земли Российским оружием. СПб; Имперская академия наук. 1774:632.
11. Бунак В.В. Происхождение и этническая история русского народа по антропологическим данным. М.; Наука. 1965.
12. Гоголев А.И. Этническая история народов Якутии (до начала XX века). Якутск; Изд-во ЯГУ. 2004:103.
13. Bengtsson B.O., Thompson G. Measuring the strength of associations between HLA antigens and diseases. Tissue Antigens. 1981; 18:356-363. doi: 10.1111/j.1399-0039.1981.tb01404.x
14. Reeve J.P., Rannala B. DMLE+: Bayesian linkage disequilibrium gene mapping. Bioinform. 2002; 18:894-895. doi: 10.1093/bioinformatics/18.6.894
15. Федорова С.А. Генетические портреты народов Республики Саха (Якутия): анализ линий митохондриальной ДНК и Y-хромосомы. Якутск; Изд. ЯНЦ СО РАН. 2008:235.
16. Fedorova S.A., Reidla M., Metspalu E., Metspalu M., Rootsi S., Tambets K., et al. Autosomal and uniparental portraits of the native populations of Sakha (Yakutia): implications for the peopling of Northeast Eurasia. BMC evolutionary biology. 2013; 13:127. doi: 10.1186/1471-2148-13-127
17. Ilumäe A.M., Reidla M., Chukhryaeva M., Järve M., Post H., Karmin M., et al. Human Y Chromosome Haplogroup N: A Non-trivial Time-Resolved Phylogeography that Cuts across Language Families. Am J Hum Genet. 2016; 99(1):163-173. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.5.25
18. Набиуллина Э.С. Итоги Всероссийской переписи населения 2010 года: в 11 томах: официальное издание. М.; Федеральная служба гос. статистики. Статистика России. 2012:30.
19. Гоголев З.В., Гурвич И.С., Золотарева И.М., Жорницкая М.Я. Юкагиры: историко-этнографический очерк. Новосибирск. Наука. 1975:244.
20. Гурвич И.С. Этническая история Северо-Востока Сибири. Труды Института этнографии. М.; Наука. 1966:89:272.
21. Barashkov N.A., Dzhemileva L.U., Fedorova S.A., Teryutin F.M., Posukh O.L., Fedotova E.E., et al. Autosomal recessive deafness 1A (DFNB1A) in Yakut population isolate in Eastern Siberia: extensive accumulation of the splice site mutation IVS1+1G>A in *GJB2* gene as a result of founder effect. J Hum Genet. 2011; 56(9):631-639. doi: 10.1038/jhg.2011.72
22. Соловьев А.В., Барашков Н.А., Бады-Хоо М.С., Посух О.Л., Пшенникова В.Г., Терютин Ф.М., и др. Реконструкция SNP-гаплотипов с мутацией с.-23+1G>A гена *GJB2* человека в некоторых популяциях Евразии. Генетика. 2017; 53(8):988-993. doi: 10.7868/S0016675817080094
23. Осаковский В.Л., Шатунов А.Ю., Гольдфарб Л.Г., Платонов Ф.А. Оценка возраста мутантной хромосомы по гену *SCA1* в якут-

- ской популяции. Якутский медицинский журнал. 2004; 2:63.
24. Maksimova N., Hara K., Miyashita A., Nikolaeva I., Shiga A., Nogovicina A., et al. Clinical, molecular and histopathological features of short stature syndrome with novel CUL7 mutation in Yakuts: new population isolate in Asia. *J Med Genet.* 2007; 44:772–778. doi: 10.1136/jmg.2007.51979
 25. Maksimova N., Hara K., Nikolaeva I., Chun-Feng T., Usui T., Takagi M., et al. Neuroblastoma amplified sequence gene is associated with a novel short stature syndrome characterized by optic nerve atrophy and Pelger-Huët anomaly. *J Med Genet.* 2010; 47:538–548. doi: 10.1136/jmg.2009.74815
 26. Barashkov N.A., Kononov F.A., Borisova T.V., Teryutin F.M., Solovyev A.V., Pshennikova V.G., et al. Autosomal recessive cataract (CTRCT18) in the Yakut population isolate of Eastern Siberia: a novel founder variant in the FYCO1 gene. *European Journal of Human Genetics.* 2021. doi: 10.1038/s41431-021-00833-w
 27. Галеева Н.М., Воевода М.И., Спиридонова М.Г., Степанов В.А., Поляков А.В. Популяционная частота и возраст мутации с.806С>Т в гене CYB5R3 являющейся причиной наследственной меттемоглобинемии первого типа в Якутии. *Генетика.* 2013; 49(4):523–530. doi: 10.7868/S0016675813030065
 28. Степанова С.В. Генетическая вариабельность локуса миотонинпротеинкиназы в якутской популяции.: автореферат дис... кандидата биологических наук: 03.02.07 — генетика / Степанова Светлана Кимовна [Место защиты: Науч.-исслед. ин-т медицинской генетики Федерального исследовательский медицинский центр] — Томск. 2015:23.
 29. Куртанов Х.А. Окулофарингеальная миодистрофия и вариабельность локуса ОФМД в популяциях Якутии.: автореферат дис... кандидата медицинских наук: 03.02.07 — генетика / Куртанов Харитон Алексеевич [Место защиты: Науч.-исслед. ин-т медицинской генетики Федерального исследовательский медицинский центр] — Томск. 2015:23.
 30. Пузырев В.П., Максимова Н.Р. Наследственные болезни у якутов. *Генетика.* 2008; 44(10):1317–1384.
 31. Максимова Н.Р., Ноговицына А.Н., Куртанов Х.А., Алексеева Е.И. Популяционная частота и возраст мутации G5741→A в гене NBAS, являющейся причиной SOPH-синдрома в Республике Саха (Якутия). *Генетика.* 2016; 52(10):1194–1201. doi: 10.7868/S0016675816090101
 32. Lunkes A., Goldfarb L.G., Platonov F.A., Alexeev V.P., Duenas-Barajas E., Gajdusek D.C., et al. Autosomal dominant spinocerebellar ataxia (SCA) in Siberian founder population: assignment to the SCA1 locus. *Experimental Neurology.* 1994; 126:310–312. doi: 10.1006/exnr.1994.1070
 33. Kondo H., Maksimova N., Otomo T., Kato H., Imai A., Asano Y., et al. Mutation in VPS33A affects metabolism of glycosaminoglycans: a new type of mucopolysaccharidosis with severe systemic symptoms. *Hum Mol Genet.* 2017; 26(1):173–183. doi: 10.1093/hmg/ddw377
 34. Алексеев А.Н. Древняя Якутия. Неолит и эпоха бронзы. Новосибирск; Изд-во Института археологии и этнографии СО РАН. 1996:143.
 - form of deafness (DFNB103), the accumulation foci of which were found in the Arctic regions of Yakutia]. *Meditinskaya genetika [Medical genetics]*. 2019; 18(10):36–48. (In Russ.)
 2. Seco C.Z., Oonk A.M., Domínguez-Ruiz M., Draaisma J.M., Gandía M., Oostrik J. et al. Progressive hearing loss and vestibular dysfunction caused by a homozygous nonsense mutation in CLIC5. *Eur J Hum Genet.* 2015; 23(2):189–194.
 3. Wonkam-Tingang E., Schrauwen I., Esho K.K., Bharadwaj T. Nouel-Saied L.M. Acharya A., et al. Bi-Allelic Novel Variants in CLIC5 Identified in a Cameroonian Multiplex Family with Non-Syndromic Hearing Impairment. *Genes.* 2020; 11(11):1249. doi: 10.3390/genes11111249
 4. Dolgikh B.O. Rodovoy i plemennoy sostav narodov Sibiri v XVII v [The clan and tribal composition of the peoples of Siberia in the 17th century]. *Akademiya nauk SSSR [USSR Academy of Sciences]*. 1960:622. (In Russ.)
 5. Dolgikh B.O. Proiskhozhdeniye dolgan. *Sibirskiy etnograficheskiy sbornik [The origin of the Dolgans. Siberian ethnographic collection]*. *Akademiya nauk SSSR [USSR Academy of Sciences]*. 1963;5:622. (In Russ.)
 6. Iokhelson V.I. Materialy po izucheniyu yukagirskogo yazyka i fol'klora, sobrannyye v Kolymskom okruge V.I. Iokhel'sonom [Materials on the study of the Yukaghir language and folklore collected in the Kolyma district by V.I. Jochelson]. SPb; Tipografiya Imperatorskoy Akademii nauk; [St. Petersburg; Printing house of the Imperial Academy of Sciences;]. 1900:272. (In Russ.)
 7. Levin M.G. Osnovnyye itogi i ocherednyye zadachi antropologicheskogo izucheniya Sibiri v svyazi s etnogeneticheskimi issledovaniyami. *Voprosy istorii Sibiri i Dal'nego Vostoka [The main results and immediate tasks of the anthropological study of Siberia in connection with ethnogenetic research. Questions of the history of Siberia and the Far East]*. *Novosibirsk; Izd-vo Sibirskogo otdeleniya AN SSSR [Novosibirsk; Publishing house of the Siberian Branch of the USSR Academy of Sciences]*. 1961:41–51. (In Russ.)
 8. Tugolukov V.A. Etnicheskiye korni tungusov. *Etnogenez narodov Severa [Ethnic roots of the Tungus. Ethnogenesis of the peoples of the North]*. M.; Nauka [M.; Science]. 1980:152–177. (In Russ.)
 9. Khlobystin L.P. Novoye o drevnem naselenii Taymyra. *Proiskhozhdeniye aborigenov Sibiri i ikh yazykov [New about the ancient population of Taimyr. The origin of the aborigines of Siberia and their languages]*. Tomsk; Izd-vo Tomskogo gosuniversiteta [Tomsk; Publishing house of Tomsk State University]. 1969:141–143. (In Russ.)
 10. Fisher I.E. Sibirskaya istoriya s samogo otkrytiya Sibiri do zavoyevaniya siy zemli Rossiyskim oruzhiyem [Siberian history from the very discovery of Siberia to the conquest of this land by Russian weapons]. SPb; Imperskaya akademiya nauk [SPb; Imperial Academy of Sciences]. 1774: 632. (In Russ.)
 11. Bunak V.V. Proiskhozhdeniye i etnicheskaya istoriya russkogo naroda po antropologicheskim dannym [The origin and ethnic history of the Russian people according to anthropological data]. M.; Nauka [M.; Science]. 1965. (In Russ.)
 12. Gogolev A.I. Etnicheskaya istoriya narodov Yakutii (do nachala XX veka) [Ethnic history of the peoples of Yakutia (until the beginning of the 20th century)]. Yakutsk; Izd-vo YAGU [Yakutsk: Yakutsk State University Publishing House]. 2004:103. (In Russ.)
 13. Bengtsson B.O., Thompson G. Measuring the strength of associations between HLA antigens and diseases. *Tissue Antigens.* 1981; 18:356–363.
 14. Reeve J.P., Rannala B. DMLE+: Bayesian linkage disequilibrium gene mapping. *Bioinform.* 2002; 18:894–895.
 15. Fedorova S.A. Geneticheskiye portrety narodov Respubliki Sakha (Yakutiya): analiz liniy mitokhondrial'noy DNK i Y-khromosomy [Genetic portraits of the peoples of the Republic of Sakha (Yakutia): analysis of mitochondrial DNA and Y-chromosome lines]. Yakutsk;

References

1. Pshennikova V.G., Romanov G.P., Nikolaeva T.M., Teryutin F.M., Borisova T.V., Komar'kov I.F., et al. Novaya nonsens-mutatsiya s.1121G>A (p.Trp374*) gena CLIC5 — osnovnaya prichina yuvenil'noy autosomno-retsessivnoy formy glukhoty (DFNB103), ochagi nakopleniya kotoroy obnaruzheny v arkticheskikh rayonakh Yakutii [A new nonsense mutation c.1121G>A (p.Trp374*) of the CLIC5 gene is the main cause of the juvenile autosomal recessive

- Izd. YANTS SO RAN [Yakutsk; Ed. YSC SB RAS]. 2008: 235. (In Russ.)
16. Fedorova S.A., Reidla M., Metspalu E., Metspalu M., Rootsi S., Tambets K., et al. Autosomal and uniparental portraits of the native populations of Sakha (Yakutia): implications for the peopling of Northeast Eurasia. *BMC evolutionary biology*. 2013; 13:127.
 17. Ilumäe A.M., Reidla M., Chukhryaeva M., Järve M., Post H., Karmin M., et al. Human Y Chromosome Haplogroup N: A Non-trivial Time-Resolved Phylogeography that Cuts across Language Families. *Am J Hum Genet*. 2016; 99(1):163–173.
 18. Nabiullina E.S. Itogi Vserossiyskoy perepisi naseleniya 2010 goda: v 11 tomakh: ofitsial'noye izdaniye [Results of the 2010 All-Russian Population Census: in 11 volumes: official publication]. M.; Federal'naya sluzhba gos. statistiki. Statistika Rossii [M.; Federal State Service. statistics. Russian statistics]. 2012:30. (In Russ.)
 19. Gogolev Z.V., Gurvich I.S., Zolotareva I.M., Zhornitskaya M.Ya. Yukagiry: istoriko-etnograficheskiy ocherk [Yukaghirs: Historical and Ethnographic Essay]. Novosibirsk; Nauka [Novosibirsk; Science]. 1975:244. (In Russ.)
 20. Gurvich I.S. Etnicheskaya istoriya Severo-Vostoka Sibiri. Trudy Instituta etnografii [Ethnic history of the North-East of Siberia. Proceedings of the Institute of Ethnography]. M.; Nauka [M.; Science]. 1966;89:272. (In Russ.)
 21. Barashkov N.A., Dzhemileva L.U., Fedorova S.A., Teryutin F.M., Posukh O.L., Fedotova E.E., et al. Autosomal recessive deafness 1A (DFNB1A) in Yakut population isolate in Eastern Siberia: extensive accumulation of the splice site mutation IVS1+1G>A in *GJB2* gene as a result of founder effect. *J Hum Genet*. 2011; 56(9):631–639.
 22. Soloviev A.V., Barashkov N.A., Bady-Hoo M.S., Posukh O.L., Pshennikova V.G., Teryutin F.M., et al. Rekonstruktsiya SNP-gaplotipov s mutatsiyey c.-23+1G>A gena *GJB2* cheloveka v nekotorykh populyatsiyakh Yevrazii [Reconstruction of SNP haplotypes with mutation c.-23 + 1G>A of the human *GJB2* gene in some populations of Eurasia]. *Genetika* [Genetics]. 2017; 53(8):988–993. (In Russ.)
 23. Osakovsky V.L., Shatunov A.Yu., Goldfarb L.G., Platonov F.A. Ot-senka vozrasta mutantnoy khromosomy po genu SCA1 v yakutskoy populyatsii [Estimation of the age of the mutant chromosome by the SCA1 gene in the Yakut population]. *Yakutskiy meditsinskiy zhurnal* [Yakutsk Medical Journal]. 2004; 2:63. (In Russ.)
 24. Maksimova N., Hara K., Miyashita A., Nikolaeva I., Shiga A., Nogovicina A., et al. Clinical, molecular and histopathological features of short stature syndrome with novel *CUL7* mutation in Yakuts: new population isolate in Asia. *J Med Genet*. 2007; 44:772–778.
 25. Maksimova N., Hara K., Nikolaeva I., Chun-Feng T., Usui T., Takagi M., et al. Neuroblastoma amplified sequence gene is associated with a novel short stature syndrome characterized by optic nerve atrophy and Pelger-Huët anomaly. *J Med Genet*. 2010; 47:538–548.
 26. Barashkov N.A., Kononov F.A., Borisova T.V., Teryutin F.M., Soloviev A.V., Pshennikova V.G., et al. Autosomal recessive cataract (CTRCT18) in the Yakut population isolate of Eastern Siberia: a novel founder variant in the *FYCO1* gene. *European Journal of Human Genetics*. 2021.
 27. Galeeva N.M., Voevoda M.I., Spiridonova M.G., Stepanov V.A., Polyakov A.V. Populyatsionnaya chastota i vozrast mutatsii s.806S>T v gene *CYB5R3* yavlyayushchey-sya prichinoy nasledstvennoy met-gemoglobinemii pervogo tipa v Yakutii [Population frequency and age of c.806C>T mutation in the *CYB5R3* gene, which is the cause of hereditary type I methemoglobinemia in Yakutia]. *Genetika* [Genetics]. 2013; 49(4):523–530. (In Russ.)
 28. Stepanova S.K. Geneticheskaya variabel'nost' lokusa miotoninpro-teinkinazy v yakutskoy populyatsii [Genetic variability of the myotonin protein kinase locus in the Yakut population], [dissertation]. [Tomsk]: Nauchno-issledovatel'skiy institut meditsinskoy genetiki, Federal'nyy issledovatel'skiy meditsinskiy tsentr [Research Institute of Medical Genetics, Federal Research Medical Center]. 2015. (In Russ.)
 29. Kurtanov K.A. Okulofaringeal'naya mi-distrofiya i variabel'nost' lokusa OFMD v populyatsiyakh Yakutii [Oculopharyngeal myodys-trophy and variability of the OPMD locus in the populations of Ya-kutia], [dissertation]. [Tomsk]: Nauchno-issledovatel'skiy institut meditsinskoy genetiki Federal'nyy issledovatel'skiy meditsinskiy tsen-tr [Research Institute of Medical Genetics Federal Research Medi-cal Center]. 2015. (In Russ.)
 30. Puzirev V.P., Maksimova N.R. Nasledstvennyye bolezni u yakutov [Hereditary diseases in the Yakuts]. *Genetika* [Genetics]. 2008; 44(10):1317–1384. (In Russ.)
 31. Maksimova N.R., Nogovitsyna A.N., Kurtanov K.A., Alekseeva E.I. Populyatsionnaya chastota i vozrast mutatsii G5741→A v gene NBAS, yavlyayushchey-sya prichinoy SOPH-sindroma v Respublike Sakha (Yakutiya) [Population frequency and age of the G5741 → A mutation in the NBAS gene, which is the cause of SOPH syndrome in the Republic of Sakha (Yakutia)]. *Genetika* [Genetics]. 2016; 52(10):1194–1201. (In Russ.)
 32. Lunkes A., Goldfarb L.G., Platonov F.A., Alexeev V.P., Duenas-Barajas E., Gajdusek D.C., et al. Autosomal dominant spinocerebel-lar ataxia (SCA) in Siberian founder population: assignment to the SCA1 locus. *Experimental Neurology*. 1994; 126:310–312.
 33. Kondo H., Maksimova N., Otomo T., Kato H., Imai A., Asano Y., et al. Mutation in *VPS33A* affects metabolism of glycosaminoglycans: a new type of mucopolysaccharidosis with severe systemic symptoms. *Hum Mol Genet*. 2017; 26(1):173–183. doi: 10.1093/hmg/ddw377
 34. Alekseev A.N. Drevnyaya Yakutiya. Neolit i epokha bronzy [Ancient Yakutia. Neolithic and Bronze Age]. Novosibirsk; Izd-vo Instituta arkhologii i etnografii SO RAN [Novosibirsk; Publishing house of the Institute of Archeology and Ethnography SB RAS]. 1996:143. (In Russ.)