

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2022.01.3-13>

Наследственные болезни и программы молекулярно-генетического скрининга в генетически изолированных популяциях

Саввина М.Т.¹, Максимова Н.Р.¹, Сухомясова А.Л.^{1,2}, Лебедев И.Н.³

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

2 – ГАУ Республики Саха (Якутия) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины»
67700, г. Якутск, ул. Сергеляхское шоссе, 4

3 – Научно-исследовательский институт медицинской генетики,
Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
634050, г. Томск, Набережная реки Ушайки, 10

Генетические изоляты – особый тип популяций, которые на протяжении многих веков держались обособленно, демонстрируя меньшую генетическую изменчивость и отличаясь по своей генетической структуре от представителей других групп. Высокая степень изоляции малочисленных популяций человека на протяжении многих поколений создавала условия для дрейфа генов. Вследствие популяционных механизмов, таких как эффект основателя или эффект бутылочного горлышка, в изолированных популяциях наблюдается отягощение генетическим грузом наследственных заболеваний, что негативно воздействует на социально-экономический уровень, а также качество жизни населения. В настоящем обзоре изложены сведения о наследственных болезнях, обнаруженных в изолированных популяциях мира, о существующих программах молекулярно-генетического скрининга гетерозиготного носительства мутаций в генах наследственных болезней и о целесообразности внедрения таких программ в практику медико-генетического консультирования.

Ключевые слова: генетически изолированные популяции, наследственные заболевания, гетерозиготное носительство, молекулярно-генетический скрининг.

Для цитирования: Саввина М.Т., Максимова Н.Р., Сухомясова А.Л., Лебедев И.Н. Наследственные болезни и программы молекулярно-генетического скрининга в генетически изолированных популяциях. *Медицинская генетика* 2022; 21(1): 3-13.

Автор для корреспонденции: Саввина М.Т.; e-mail: mira@savv.in

Финансирование. Работа выполнена при поддержке проекта FSRG-2020-0014: «Геномика Арктики: эпидемиология, наследственность и патология».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 15.01.2022

Hereditary diseases and carrier's screening programs in genetically isolated populations

Savvina M.T.¹, Maksimova N.R.¹, Sukhomyasova A.L.^{1,2}, Lebedev I.N.³

1 – M. K. Ammosov North-Eastern Federal University
58 Belinskogo str., Yakutsk, 677027, Russian Federation

2 – Republic Hospital №1 – National Center of Medicine
4 Sergelyakhskoe shosse, Yakutsk, 677008, Russian Federation

3 – Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences
10 Naberejnaya Ushaiki, Tomsk, 634050, Russian Federation

There are populations that have kept apart for many centuries, show less genetic variability and they differ in their genetic structure from representatives of other groups – genetic isolates. The high degree of isolation of small human populations for many generations has created good conditions for gene drift. Due to population mechanisms, such as the founder effect or the bottleneck effect there is a genetic burden of hereditary diseases, which observed in isolated populations, that negatively affects both social and economic level, as well as the quality of life. This review provides information about hereditary diseases in genetically isolated populations, existing carrier's screening programs and the feasibility of its implementation.

Keywords: genetic isolates, inherited diseases, heterozygous carriage, carrier screening.

For citation: Savvina M.T., Maksimova N.R., Sukhomyasova A.L., Lebedev I.N. Hereditary diseases and carrier's screening programs in genetically isolated populations. *Meditinskaya genetika [Medical genetics]* 2022; 21(1): 3-13. (In Russ.)

Corresponding author: M.T. Savvina, e-mail: mira@savv.in

Funding. The work was supported by the FSRG-2020-0014 project: «Arctic Genomics: epidemiology, heredity and pathology».

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

Accepted: 15.01.2022

Введение

Генетические исследования популяций показали, что «дрейф генов» сыграл важную роль в распределении геномных вариаций человека через демографические события, такие как эффект бутылочного горлышка, эффект основателя, изоляция [1, 2]. Степень генетической изменчивости, наблюдаемая в популяции, напрямую связана с демографической историей. На протяжении почти всей эволюционной истории человечества размеры его популяций были относительно небольшими по численности. Человеческая популяция была разделена на множество малочисленных групп-изолятов. До недавнего времени таких групп было много, некоторые из них существуют до сих пор. Во многих странах во всем мире существуют генетически изолированные популяции. Часто эти популяции географически, по культурным или по религиозным причинам изолированы на протяжении веков и, как следствие, демонстрируют меньшую генетическую изменчивость. Эффект основателя может привести к высокой распространенности моногенных рецессивных заболеваний в этих группах населения по сравнению с общими показателями [3]. На решение этих проблем в значительной степени направлены расширенные программы скрининга таких популяций на гетерозиготное носительство вариантов в генах наследственных заболеваний. Такие программы уже показали свою эффективность в нескольких странах, снизив частоты некоторых наследственных заболеваний [4].

Наследственные болезни в генетически изолированных популяциях

Эффект бутылочного горлышка и эффект основателя в истории человечества приводили к снижению генетического разнообразия. Воздействие этого процесса особенно ярко выражено при рецессивных заболеваниях: увеличение частоты носительства ранее редких заболеваний вследствие эффекта бутылочного горлышка может сильно увеличить уровень гомозиготности. Как следствие, народности, в которых наблюдался эффект бутылочного горлышка, например, финны, амиши или квебекцы, демонстрируют высокую распространенность некоторых аутосомно-рецес-

сивных заболеваний [5]. В таблице приведены сведения об изученных наследственных заболеваниях в генетически изолированных популяциях мира.

Так, например, экзомный анализ 5685 образцов ДНК евреев-ашкенази показал высокую частоту аллелей, ответственных за редкие менделирующие заболевания, такие как болезнь Тея-Сакса (ген *HEXA*) или болезнь Гоше (ген *GBA*), по сравнению с другими популяциями [49]. Гренландские инуиты являются еще одним примером воздействия эффекта бутылочного горлышка на их генетическое разнообразие. Анализ экзома 18 человек продемонстрировал маркеры выраженного сокращения населения гренландских инуитов за прошедшие 15000 лет. Как следствие, аллели, редко встречающиеся в европейских или восточноазиатских популяциях, оказались высоко распространены у гренландских инуитов. Всего авторы выделили 20 таких вариантов, включая ранее описанные, такие как вариант в гене *TBC1D4*, увеличивающий риск диабета 2 типа, а также инсерции и делеции в гене *SEMA4C*, приводящие к дефициту сахарозо-изомальтазы [50].

Популяция острова Мальта, суверенного микросоциального государства на юге Европы, также относится к изолированным в связи с географическим расположением и культурными особенностями. По данным многолетних исследований в популяции мальтийцев наблюдается высокое распространение бокового амиотрофического склероза (БАС) — прогрессирующего заболевания нервной системы, при котором поражаются моторные (двигательные) нервные клетки в коре головного мозга и спинном мозге. По последним данным полногеномного секвенирования больных БАС среди мальтийцев патогенетически значимые варианты генов *C9orf72*, *SOD1*, *TARDBP* или *FUS*, наиболее часто встречающиеся среди европейцев, страдающих БАС, не были обнаружены. В то же время были идентифицированы экспансии повторов в генах *ATXN2* и *NIPA1*, а также некоторые патогенетически значимые варианты в генах *ALS2*, *DAO*, *DCTN1*, *ERBB4*, *SETX*, *SCFD1* и *SPG11*. В общей сложности 40% пациентов со спорадическим БАС имели редкие варианты генов, связанные с БАС, в остальных случаях генетическая причина не была определена. Полученные данные свидетельствуют об этноспецифичности вариантов генов

Таблица

Изученные наследственные заболевания в генетически изолированных популяциях мира

Studied hereditary diseases in genetically isolated populations of the world

№	Популяция / страна	Численность популяции (чел)	Заболевание (OMIM)/Мутация	Литературный источник
1	Мальта	525 255	БАС (205100) /экспансии повторов в генах <i>ATXN2</i> и <i>NIPA1</i> , а также мутантные варианты в генах <i>ALS2</i> , <i>DAO</i> , <i>DCTN1</i> , <i>ERBB4</i> , <i>SETX</i> , <i>SCFD1</i> и <i>SPG11</i>	[6]
2	Галичник, Северная Македония	30 000	Синдром Альпорта (203780)	[7]
3	Султанат Оман	5 000 000	Болезнь Верднига-Гофмана (253300), врожденная гиперплазия надпочечников (201910), муковисцидоз (219700), первичная микроцефалия (251200), врожденный нефротический синдром (2563000), метахроматическая лейкодистрофия (250100), врожденная генерализованная липодистрофия (608709), синдром Барде-Бидля (209900), буллезный эпидермолиз (131750), мукополисахаридоз (607014), серповидноклеточная анемия (603903), β-талассемия (613985)	[8]
4	Джамму и Кашмир, Индия	12 258 433	Конечноностно-поясная мышечная дистрофия типа 2а (253600), мегалэнцефальная лейкодистрофия (604004), пантотенаткиназа-ассоциированная нейродегенерация (234200), врожденная гиперплазия коры надпочечников (201910), талассемия (анемия Кули) (141800), галактоземия (230350), фенилкетонурия (261600), аутомно-рецессивная спастическая атаксия Шарлевуа-Сагений (270710)	[9]
5	Нидерланды	17 593 268	Семейная гиперхолестеринемия (604933), нейрональный цероидный липофусциноз (НЦЛ) (тип не уточняется), дофа-зависимая дистония (605407), мукополисахаридоз III типа (МПС III) (252900), доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз	[10-14]
6	Финляндия	5 543 659	36 наследственных заболеваний: амилоидоз финского типа (105120), аспартилглюкозаминурия (208400), аутоиммунный полиэндокринный синдром тип 1 (240300), липоидная врожденная гиперплазия надпочечников (201710), врожденная дистрофия стромы роговицы (610048) нейрональный цероидный липофусциноз 1 типа (256730), 3 типа (204200), 5 типа (256731), 8 типа (600143), синдром Ашера IIIA типа (276902), диастрофическая дисплазия (222600), множественный врожденный артрогрипоз (253310) и др.	[15-17]
7	Евреи ашкенази	8 000 000 — 11 200 000	Болезнь Тея-Сакса (272800), болезнь Гоше (230800), гиперхолестеринемия (604933), окулофарингеальная миодистрофия (164300)	[18-21]
8	Канадцы французского происхождения, провинция Квебек, Канада	12 000 000	Атаксия Фридрейха (229300), аутомно-рецессивная спастическая атаксия Шарлевуа-Сагений (270710), β-талассемия (613985), окулофарингеальная мышечная дистрофия (257 950), миотоническая дистрофия (160900)	[22, 23]
9	Африканеры, Южная Африка	3 000 000	Семейная гиперхолестеринемия (604933), болезнь Гюнтера (263700), анемия Фанкони (227650)	[24, 25]
10	Амиши, меннониты, штат Пенсильвания, США	200 000	Врожденный гипотиреоз, синдром Эллиса-ван Крефельда (225500)	[26]
11	Гуттериты, штат Пенсильвания, США	50 000	Подострая некротизирующая энцефаломиелопатия (256000), синдром Ашера 1В типа (220290), рестриктивная дермопатия (275210), дилатационная кардиомиопатия с синдромом атаксии, синдром Боуэна–Конради (211180).	[27]

Продолжение таблицы см. на стр. 6.

№	Популяция / страна	Численность популяции (чел)	Заболевание (OMIM)/Мутация	Литературный источник
12	Деревня на востоке Швейцарии	Нет сведений	Синдром Ярхо-Левина (277300)	[28]
13	Жители нижней Галилеи, Израиль	1 000 000	Метахроматическая лейкодистрофия (250100), синдром Гурлера (607014), аутосомно-рецессивная несиндромальная глухота (20290)	[29, 30]
14	Остров Ла Реюньон (Мадагаскар)	835 103	Конечно-поясная мышечная дистрофия 2А типа (253600)	[31]
15	Саудовская Аравия	34 000 000	Первичная врожденная глаукома (231300), синдром камптодактилии-артропатии тазобедренного сустава-перикардита (208250)	[32, 33]
16	Популяция о. Ньюфаундленд; бедуины в Негеве и в Ливане	521 542	Синдром Барде-Бидля (209900)	[34-36]
17	Италия	Нет сведений	Непереносимость лизинурического белка (222700)	[37]
18	Пуату-Шаранта, Франция	1 792 000	Синдром Ашера 1 типа (276900)	[38]
19	Польша	38 000 000	Врожденная хлоридная диарея (214700)	[39]
20	Гренландские инуиты	50 000	Пропионовая ацидемия (606054)	[40]
21	Остров Крит, Греция	634 930	Болезнь Вильсона (277900)	[41]
22	Чуваши (Россия)	814750	Несиндромальная нейросенсорная тугоухость (121011, 601869), аутосомно-рецессивный гипотрихоз (604379), летальный инфантильный остеопетроз (259700), эритроцитоз (133100)	[42-44]
23	Марийцы (Россия)	290 000	Несиндромальная нейросенсорная тугоухость (121011), аутосомно-рецессивный гипотрихоз (604379), летальный инфантильный остеопетроз (259700)	[43]
24	Якуты (Россия)	500 000	Спиноцеребеллярная атаксия 1 типа (164400), метгемоглобинемия 1А типа (250800), миотоническая дистрофия (160900), атаксия Фридрейха (229300), врожденная глухота (121011), мукополисахаридоз-плюс (617303), окулофарингеальная миодистрофия (16430), якутский синдром низкорослости (273750), SOPH-синдром (614800), врожденная катаракта (610019)	[45-48]

и необходимости дальнейших исследований для выявления мутаций в ранее не изученных генах, вызывающих БАС у мальтийцев [6].

Были описаны результаты изучения наследственных заболеваний в одной из генетически изолированных популяций деревни Галичник, расположенной в северо-западной части Северной Македонии. В этой популяции наблюдается высокое распространение синдрома Альпорта — наследственного заболевания со сложным типом наследования, характеризующегося нефропатией с гематурией. В одной из работ было обследовано более 100 человек с нефропатией для выявления генетической причины заболевания путем полногеномного секвенирования с использованием индивидуальных па-

нелей и популяционных генетических маркеров. В результате были выявлены четыре новые мутации в трех разных генах коллагена — делеции (с.3307_3315del, p.Pro1103_Ser1105del) в экзоне 38 гена *COL4A3*, мутации (с.755G>A, p.Gly252Asp) в экзоне 13 и в экзоне 20 (с.1321_1369 + 3del) гена *COL4A4*, мутация (с.1871G>A, p.Gly624Asp) в экзоне 25 гена *COL4A5*. Из четырех вышеупомянутых мутаций три были обнаружены в одной семье. Интересно, что четыре члена семьи унаследовали только одну мутацию *COL4A4* p.Gly252Asp, у одного была выявлена комбинация мутаций *COL4A3* p.Pro_1103_Ser1105del и *COL4A5* p.Gly624Asp [7].

В генетически изолированных популяциях султаната Оман, расположенного в Передней Азии на

юго-востоке Аравийского полуострова, наблюдаются высокие показатели распространенности спинальной мышечной атрофии (болезнь Верднига – Гофмана, 1 из 10000), врожденной гиперплазии коры надпочечников (1:10000), муковисцидоза (1:15000), первичной микроцефалии (1:15000), врожденного нефротического синдрома (1:20000), синдрома яблочной кожуры, метахроматической лейкодистрофии (1:25000), врожденной генерализованной липодистрофии (1:25000), синдрома Барде–Бидля (1:30000), буллезного эпидермолиза (1:30000), мукополисахаридоза (1:50000). Гемоглобинопатии являются одними из самых распространенных моногенных заболеваний на Ближнем Востоке. Распространенность нарушений гемоглобина у новорожденных составляет 3,5–4,7/1000 [51]. Около 10% граждан Омана являются носителями мутантного варианта гена серповидноклеточной анемии, 2–3% – варианта гена β -талассемии и 45% являются носителями мутантного варианта гена α -глобина [8, 52]. Высокая частота накопления мутаций обусловлена дрейфом генов в небольших изолированных популяциях султана Оман [53].

Биологическая изоляция нескольких эндогамных групп населения, по сообщениям некоторых авторов, стала причиной относительно более высокой распространенности наследственных заболеваний в Индии. К таковым авторы относят население региона Джамму и Кашмир, которое характеризуется несколькими эндогамными группами с частыми случаями кровно-родственных браков. Кроме того, географическая изоляция различных групп из-за сложной и неразвитой инфраструктуры способствовала накоплению генетического груза. Наследственная патология и врожденные пороки развития в Индии являются на сегодняшний день одной из главных причин внутриутробной смертности. С недавнего времени ввиду выявления редких наследственных заболеваний в некоторых регионах Индии началось внедрение генетических исследований с использованием полногеномного секвенирования. Благодаря этому были выявлены новые мутации в генах, вызывающие муковисцидоз, которые ранее считались не характерными для населения данного региона. Также были найдены причины несиндромальной глухоты, вызванной мутациями, специфичными для данного региона, и нескольких орфанных болезней, например, аутосомно-рецессивной спастической атаксии Шарлевуа-Сагений (NM_014363: c.8605delT (p.Cys2869ValfsTer15), вызванной мутацией в экзоне 10 гена *SACS*, найденной у ребенка из маленькой деревни региона Джамму в гомозиготном варианте и у его

обоих родителей, оказавшихся гетерозиготными носителями [9].

Анализ отягощенности менделирующими наследственными заболеваниями исследованных российских популяций показал, что существует отчетливая дифференциация между отдельными популяциями как внутри каждой из 11 обследованных территорий, так и между ними по этому показателю. Есть все основания полагать, что дифференциация существует и по частотам генов наследственных болезней. Также наблюдаются различия в отягощенности наследственными заболеваниями между этническими группами. У марийцев, чувашей, удмуртов, якутов отягощенность аутосомно-рецессивными и аутосомно-доминантными заболеваниями оказывается выше по сравнению с другими популяциями Российской Федерации. Предположительно основной причиной различий отдельных популяций и этнических групп является дрейф генов и этническая подразделенность. Несиндромальная нейросенсорная тугоухость, аутосомно-рецессивный гипотрихоз наиболее распространены у чувашей и марийцев (частота 2,72% и 1,18% соответственно) [43]. Также у чувашей и марийцев с высокой частотой встречается летальный инфантильный остеопетроз (частота 1,68% и 0,84% соответственно) и эритроцитоз, которые являются аутосомно-рецессивными заболеваниями [42, 43, 44].

Вышеупомянутые примеры подтверждают тезис о том, что исследования изолированных популяций чрезвычайно важны для описания новых генов и генетических вариантов так менделевских, так и многофакторных заболеваний с наследственной предрасположенностью.

Программы массового молекулярно-генетического скрининга в странах мира

В последние 50 лет в различных странах мира получили распространение программы скрининга новорожденных с целью выявления наследственных болезней обмена веществ. Такие исследования позволяют получить детальное представление о частоте данной патологии и частоте гетерозигот по мутантному варианту гена в популяции. Основная цель программ скрининга – выявление заболевания в преклинической стадии, когда возможно эффективное лечение [54, 55].

В 1968 году Уилсон и Юнгнер изложили принципы и критерии популяционного скрининга: выявляемое заболевание должно являться важной проблемой для здоровья, должны существовать приемлемые ме-

ры лечения больных с диагностированным заболеванием, должны быть в наличии средства диагностики и лечения заболевания, должны существовать подходящие тесты или исследования. Факторы, рассматриваемые ACMG (Американская коллегия медицинской генетики и геномики) и другими профессиональными организациями при оппортунистическом скрининге (поиск генетических вариантов, приводящих к курательным наследственным заболеваниям при исследовании генома или экзона пациента), включают тип генетического варианта, соотношение числа носителей варианта в группе пациентов и контрольной группе, результаты оценки патогенности с использованием компьютерных алгоритмов прогнозирования и функциональные исследования [56].

Во многих странах, где имеются генетически изолированные популяции, предпринимаются особые шаги к внедрению генетического скрининга. Помимо общих традиционных в стране программ скрининга, вводятся программы расширенного скрининга на носительство характерных для каждой конкретной популяции заболеваний [57]. Впервые такая скрининговая программа, учитывающая этнические особенности популяции, была внедрена для евреев-ашкенази в 1970 году и была ориентирована на гетерозиготное носительство болезни Тея-Сакса. Далее в 1997 году ACMG было предложено внедрение скрининга дополнительно еще для трех болезней с аутосомно-рецессивным типом наследования: муковисцидоза, синдрома Райли-Дея, болезни Канавана [58]. С начала 2000-х годов был рекомендован к скринингу ещё ряд заболеваний: болезнь Гоше, синдром Блума, анемия Фанкони, болезнь Ниманна-Пика и муколипидоз IV типа. В первое время для скрининга использовался биохимический метод. Однако вскоре, ввиду случаев ложноположительных результатов, было решено проводить диагностику дополнительно молекулярно-генетическими методами. Были проведены исследования, в результате которых преимущество использования молекулярно-генетического метода стало неоспоримым [59].

В Финляндии также рассматривают возможности внедрения программ расширенного скрининга, однако существует несколько аспектов, которые усложняют этот процесс. Например, частоты носительства наследственных заболеваний сильно разнятся в зависимости от региона страны, а общая популяционная частота варьирует от 1:45 до 1:200, что по сравнению с данными по носительству болезни Тея-Сакса у евреев-ашкенази значительно ниже. Также недостаточна информированность граждан Финляндии о наследственных забо-

леваниях. Эти факты, по мнению некоторых авторов, делает внедрение такого расширенного скрининга экономически менее эффективным по сравнению с традиционным [60]. Существуют коммерческие организации, предлагающие услуги селективного скрининга на аутосомно-рецессивные заболевания молодым парам, планирующим беременность, но это ограничивает эффективность скрининга в виду того, что не все имеют финансовую возможность воспользоваться данной услугой. Тем не менее использование генетической информации для общественного здравоохранения вошло как один из пунктов в программу стратегического развития Финляндии [61]. Развитие методов молекулярной диагностики в последние годы открыло возможности для создания специальных панелей для генетических тестов, осуществляющих детекцию генетических вариантов, специфичных для финской популяции, по относительно низкой цене. Все это является основанием для внедрения скрининга на носительство наследственных заболеваний, характерных для популяции этнических финнов [62].

В Сагений-Лак-Сен-Жан (SLSJ), регионе на северо-востоке Квебека в Канаде, где проживает 277786 человек, наблюдается накопление ряда аутосомно-рецессивных заболеваний: синдрома Лея франко-канадского типа, наследственной тирозинемии I типа, аутосомно-рецессивной спастической атаксии Шарлевуа-Сагений и синдрома Андермана. Частота носительства этих заболеваний в данной популяции варьирует от 1:19 до 1:23. В ноябре 2010 года по инициативе Министерства здравоохранения Квебека была запущена пилотная программа скрининга населения. На момент проведения оценки (с 2010-2012) было обследовано 3915 человек. Пилотная программа позволила выявить 846 носителей по крайней мере одного из четырех протестированных заболеваний [63].

В Нидерландах активно обсуждается запуск пилотных программ скрининга на носительство частых наследственных аутосомно-рецессивных заболеваний. Так, отделом генетики Медицинского центра Университета Гронингена (UMCG) в Нидерландах была разработана и утверждена диагностическая панель для скрининга молодых пар и беременных на носительство 50 тяжелых форм аутосомно-рецессивных заболеваний с ранней манифестацией, для которых не существует способов лечения, для внедрения в систему общественного здравоохранения.

Также есть сведения о разработках локальных программ скрининга для отдельных малочисленных популяций, в которых наблюдается накопление ауто-

сомно-рецессивных форм наследственной патологии по причине генетической изоляции и близкородственных браков. Такая программа была предложена для популяции одной из деревень в Израиле, где преимущественно проживают арабы-мусульмане. Скрининг проводился на носительство аутосомно-рецессивной формы умственной отсталости при поддержке министерства здравоохранения Израиля в рамках государственной программы по профилактике возникновения частых наследственных заболеваний. В исследованиях участвовали 524 беременные женщины, и среди них было выявлено 47 гетерозиготных носителей мутации G408fsX437 в гене *CC2D1A*, ассоциированной с аутосомно-рецессивной формой несиндромальной умственной отсталости в популяции арабов в Израиле [64].

В литературе уже имеются сведения об эффективности таких программ локального популяционного скрининга: так были снижены частоты β -талассемии, серповидно-клеточной анемии на 70% в популяциях Средиземноморья, на 90% — болезни Тея-Сакса у еврейского населения в Соединенных Штатах Америки и в Канаде [4].

Заключение

В генетически изолированных популяциях мира остро стоит проблема накопления наследственных заболеваний, диагностика которых осложняется этноспецифичностью вызывающих их мутаций. С развитием современных подходов диагностики генетических заболеваний появилась возможность проведения расширенного скрининга на несколько сотен заболеваний даже для тех пар, у которых нет риска рождения детей с патологией. Но несмотря на это, частота носительства и спектр мутаций в генах, обуславливающих те или иные наследственные болезни, в изолированных популяциях, могут существенно разниться, по сравнению с показателями в стране или мире. Именно поэтому для каждой такой популяции требуются индивидуальные подходы, учитывающие ее этнические особенности и предлагающие адекватные диагностические инструменты для реализации и внедрения программ массового скрининга.

Литература

- Ramachandran S., Deshpande O., Roseman C.C. et al. Support from the relationship of genetic and geographic distance in human populations for a serial founder effect originating in Africa. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005; 44: 15942-15947. Doi:10.1073/pnas.0507611102
- Pickrell J. K., Coop G., Novembre J. et al. Signals of recent positive selection in a worldwide sample of human populations. *Genome research*. 2009; 5: 826-837. Doi: 10.1101/gr.087577.108
- Zlotogora, J. High frequencies of human genetic diseases: founder effect with genetic drift or selection? *American journal of medical genetics*. 1994; 9:10–13. Doi: 10.1002/ajmg.1320490104
- Wilson R. D. et al. Joint SOGC–CCMG opinion for reproductive genetic carrier screening: an update for all Canadian providers of maternity and reproductive healthcare in the era of direct-to-consumer testing. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2016; 8: 742-762. e3. doi: 10.1016/j.jogc.2016.06.008.
- Payne M.C., Rupar A., Siu G.M. et al. Amish, Mennonite, and Hutterite genetic disorder database. *Paediatrics & child health*. 2011; 3: 23. Doi: 10.1093/pch/16.3.e23
- Borg R., Wismayer M.F., Bonavia K. et al. Genetic analysis of ALS cases in the isolated island population of Malta. *European Journal of Human Genetics*. 2021; (29): 604–614 doi:10.1038/s41431-020-00767-9
- Zupan A., Matjašič A., Grubelnik G. et al. Mutations in Collagen Genes in the Context of an Isolated Population. *Genes*. 2020; 11: 1377 doi: 10.3390/genes11111377.
- Alkindi S., Al Zadjali S., Al Madhani A. et al. Forecasting hemoglobinopathy burden through neonatal screening in Omani neonates. *Hemoglobin*. 2010; 2: 135-144. Doi: 10.3109/03630261003677213.
- Angural A., Spolia A., Mahajan A. et al. Review: Understanding Rare Genetic Diseases in Low Resource Regions Like Jammu and Kashmir - India. *Front Genetics*. 2020; 11: 415.
- Zeegers M.P.A., van Poppel F., Vlietinck R. et al. Founder mutations among the Dutch. *European Journal of Human Genetics*. 2004; 7: 591-600.
- Aessen N., Heutink P., Houwing-Duistermaat J.J. et al: A genome-wide search for linkage-disequilibrium with type 1 diabetes in a recent genetically isolated population from the Netherlands. *Diabetes*. 2002; 51: 856–859. Doi: 10.2337/diabetes.51.3.856.
- Taschner P.E., Franken P.F., van Berkel L. et al: Genetic heterogeneity of neuronal ceroid lipofuscinosis in the Netherlands. *Molecular genetic metabolism*. 1999; 66: 339–343. Doi: 10.2337/diabetes.51.3.856.
- van den Heuvel L.P., Luiten B., Smeitink J.A. et al: A common point mutation in the tyrosine hydroxylase gene in autosomal recessive L-DOPA-responsive dystonia in the dutch population. *Human Genetics*. 1998; 102: 644–646. doi: 10.1007/s004390050756.
- Fouchier S.W., Defesche J.C., Umans-Eckenhausen et al. The molecular basis of familial hypercholesterolemia in the Netherlands. *Human Genetics*. 2001; 109: 602–615.
- Sipilä K., Aula P. Database for the mutations of the Finnish disease heritage. *Human mutations*. 2002; 19: 16-22. doi: 10.1002/humu.10019
- Norio R. Finnish Disease Heritage I: characteristics, causes, background. *Human Genetics*. 2003; 112: 441-456. doi: 10.1007/s00439-002-0875-3.
- Kestilä M., Ikonen E., Lehesjoki A.E. *Suomalainen tautiperintö [Finnish disease heritage]*. 2010; 19: 2311-2320.
- Ostrer H. A genetic profile of contemporary Jewish populations. *Nature review Genetics*. 2001; 2: 891–898. Doi:10.1038/35098506
- Diaz G.A. et al. Gaucher disease: the origins of the Ashkenazi Jewish N370S and 84GG acid β -glucosidase mutations. *American journal of human genetics*. 2000; 66: 1821–1832.
- Durst R., Colombo R., Shpitzen S. et al. Recent origin and spread of a common Lithuanian mutation, G197del LDLR, causing familial hypercholesterolemia: positive selection is not always necessary to account for disease incidence among Ashkenazi Jews. *American journal of human genetics*. 2000; (68): 1172–1188.

21. Blumen S.C., Korczyn A.D., Lavoie H. et al. Oculopharyngeal MD among Bukhara Jews is due to a founder (GCG)9 mutation in the PABP2 gene. *Neurology*. 2000; 55: 1267–1270.
22. Bchetnia M., Bouchard L., Mathieu J. et al. Genetic burden linked to founder effects in Saguenay-Lac-Saint-Jean illustrates the importance of genetic screening test availability. *Journal of Medical Genetics*. 2021; 10: 653–665. Doi:10.1136/jmedgenet-2021-107809
23. Laberge A.M. La prévalence et la distribution des maladies génétiques au Québec: L'impact du passé sur le présent [Prevalence and distribution of genetic diseases in Quebec: impact of the past on the present]. *Med Sci (Paris)*. 2007; 11: 997–1001. Doi: 10.1051/medsci/20072311997
24. Tipping A.J., Pearson T., Morgan N.V. et al. Molecular and genealogical evidence for a founder effect in Fanconi anemia families of the Afrikaner population of South Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001; 10: 5734–9. Doi: 10.1073/pnas.091402398.
25. Hollfelder N., Erasmus J.C., Hammaren R. et al. Patterns of African and Asian admixture in the Afrikaner population of South Africa. *BMC Biology*. 2020; 18: 16. Doi: 10.1186/s12915-020-0746-1
26. Morton D.H., Morton C.S., Strauss K.A. et al. Pediatric medicine and the genetic disorders of the Amish and Mennonite people of Pennsylvania. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2003; 121C(1):5–17. doi: 10.1002/ajmg.c.20002.
27. Puffenberger E.G. Genetic heritage of the Old Order Mennonites of southeastern Pennsylvania. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2003; 121C(1):18–31. doi: 10.1002/ajmg.c.20003.
28. Bonafe L., Giunta C., Gassner M. et al. A cluster of autosomal recessive spondylocostal dysostosis caused by three newly identified DLL3 mutations segregating in a small village. *Clinical genetics*. 2003; 64: 28–35. doi: 10.1034/j.1399-0004.2003.00085.x.
29. Zlotogora J., Hujerat Y., Barges S. et al. The fate of 12 recessive mutations in a single village. *Annals of human genetics*. 2007; 2:202–208. Doi:10.1111/j.1469-1809.2006.00308.x
30. Heinisch U., Zlotogora J., Kafert S. et al. Multiple mutations are responsible for the high frequency of metachromatic leukodystrophy in a small geographic area. *American journal of human genetics*. 1995; 56: 51–57.
31. Richard I., Broux O., Allamand V. et al: Mutations in the proteolytic enzyme calpain 3 cause limb-girdle muscular dystrophy type 2A. *Cell*. 1995; 81: 27–40. doi: 10.1016/0092-8674(95)90368-2.
32. Bejjani B.A., Stockton D.W., Lewis R.A. et al: Multiple CYP11B1 mutations and incomplete penetrance in an inbred population segregating primary congenital glaucoma suggest frequent de novo events and a dominant modifier locus. *Human molecular genetics*. 2000; 9: 367–374. doi: 10.1093/hmg/9.3.367.
33. Alazami A.M., Al-Mayouf S.M., Wyngard C.-A. et al. Novel PRG4 mutations underline CACP in Saudi families. *Human mutations*. 2006; 27: 213. doi: 10.1002/humu.9399.
34. Moore S.J., Green J.S., Fan Y. et al: Clinical and genetic epidemiology of Bardet-Biedl syndrome in Newfoundland: a 22-year prospective, population-based, cohort study. *American journal of human genetics*. 2005; 132: 352–360. doi: 10.1002/ajmg.a.30406.
35. Sheffield V.C., Stone E.M., Carmi R. Use of isolated inbred human populations for identification of disease genes. *Trends Genetics*. 1998; 14: 391–396. doi: 10.1016/s0168-9525(98)01556-x.
36. Laurier V., Stoetzel C., Muller J. et al: Pitfalls of homozygosity mapping: an extended consanguineous Bardet-Biedl syndrome family with two mutant genes (BBS2, BBS10), three mutations, but no triallelism. *European journal of human genetics*. 2007; 80: 1–11. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201688.
37. Sperandio M.P., Bassi M.T., Riboni M. et al: Structure of the SLC7A7 gene and mutational analysis of patients affected by lysinuric protein intolerance. *American journal of human genetics*. 2000; 66: 92–99. Doi:10.1086/302700
38. Gerber S., Bonneau D., Gilbert B. et al: USH1A: Chronicle of a Slow Death. *American journal of human genetics*. 2006; 78: 357–359. Doi:10.1086/500275
39. Hoglund P., Auranen M., Socha J. et al: Genetic background of congenital chloride diarrhea in high-incidence populations: Finland, Poland, and Saudi Arabia and Kuwait. *American journal of human genetics*. 1998; 63: 760–768.
40. Ravn K., Chloupkova M., Christensen E. et al. High incidence of propionic acidemia in greenland is due to a prevalent mutation, 1540insCCC, in the gene for the beta-subunit of propionyl CoA carboxylase. *American Journal of Human Genetics*. 2000; 1:203–206. doi:10.1086/302971
41. Dedoussis G.V.Z., Genschel J., Sialvera T.-E. et al. Wilson Disease: High Prevalence in a Mountainous Area of Crete. *Annals of Human Genetics*. 2005; 69: 268–274. doi: 10.1046/j.1529-8817.2005.00171.x.
42. Кириллов А.Г. Этнически приуроченные наследственные заболевания в чувашской республике. *Казанский медицинский журнал*. 2008; 6: 869–872.
43. Зинченко Р.А., Ельчинова Г.И., Барышникова Н.В., Поляков А.В., Гинтер Е.К. Особенности распространения наследственных болезней в различных популяциях России. *Генетика*. 2007; 44(9): 1246–1254.
44. Petrova N.V., Marakhonov A.V., Balinova N.V., Abrukova A.V., Kononov F.A., Kutsev S.I., Zinchenko R.A. Genetic variant c.245A>G (p.Asn82Ser) in GIPC3 gene is a frequent cause of hereditary non-syndromic sensorineural hearing loss in Chuvash population. *Genes*. 2021; 12: 820. <https://doi.org/10.3390/genes12060820>
45. Пузырев В.П., Максимова Н.Р. Наследственные болезни у якутов. *Генетика*. 2008; 44: 1308–1314.
46. Максимова Н.Р., Сухомясова А.Л., Ноговицына А.Н. и др. Этноспецифическая наследственная патология в РС(Я). *Якутский медицинский журнал*. 2009; 2: 15–19.
47. Барашков Н.А., Коновалов Ф.А., Соловьев А. и др. Новая транзигция с c.1621C>T (p. Gln541*) гена *FYCO1* - основная причина аутосомно-рецессивной формы катаракты (STRCT18) в Якутии: результаты полноэкзомного секвенирования. *Медицинская генетика*. 2016; 10: 25–33.
48. Kondo H., Maksimova N., Otomo T et al. Mutation in VPS33A affects metabolism of glycosaminoglycans: a new type of mucopolysaccharidosis with severe systemic symptoms. *Human Molecular Genetics*. 2017; 1: 173–183.
49. Rivas M.A. et al. Insights into the genetic epidemiology of Crohn's and rare diseases in the Ashkenazi Jewish population. *PLoS genetics*. 2018; 5: e1007329.
50. Pedersen C.E., Lohmueller K.E., Grarup N. et al. The effect of an extreme and prolonged population bottleneck on patterns of deleterious variation: Insights from the Greenlandic Inuit. *Genetics*. 2017; 2: 787–801. Doi: 10.1534/genetics.116.193821
51. Rajab A., Patton M.A. Major factors determining the frequencies of hemoglobinopathies in Oman. *American journal of medical genetics*. 1997; 2: 240–242. Doi: 10.1038/s41431-020-00767-9
52. Daar S., Hussein H.M., Merghoub T., Krishnamoorthy R. Spectrum of beta-thalassemia mutations in Oman. *Annals of New York Academy of Sciences*. 1998; 850: 404–406 doi: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb10504.x.
53. Rajab A., Al Salmi Q., Jaffer J. et al. Congenital and genetic disorders in the Sultanate of Oman. First attempt to assess healthcare needs. *J Community Genet*. 2014; 5: 283–289. doi: 10.1007/s12687-014-0182-4
54. Kerruish N.J., Robertson S.P. Newborn screening: new developments, new dilemmas. *J Med Ethics*. 2005; 7: 393–398. doi:10.1136/jme.2004.008219)

55. Banta-Wright S.A., Steiner R.D. Tandem mass spectrometry in newborn screening: a primer for neonatal and perinatal nurses. *The Journal of Perinatal & Neonatal Nursing*. 2004; 1: 41-60.
56. Wilson J.M.G., Jungner G. Principles and Practice of Screening for Disease. *The Journal of the Royal College of General Practitioners*. 1968; 16(4): 318.
57. Chokoshvili D., Vears D., Borry P. Expanded carrier screening for monogenic disorders: where are we now? *Prenatal Diagnostics*. 2018; 38: 59-66.
58. Kaback M.M. Population-based genetic screening for reproductive counseling: the Tay-Sachs disease model. *European Journal of Pediatrics*. 2000; 159 (Suppl. 3): 192-195. doi: 10.1007/pl00014401.
59. Bach G., Tomczak J., Risch N. et al. Tay-Sachs screening in the Jewish Ashkenazi population: DNA testing is the preferred procedure. *American Journal of Human Genetics*. 2001; 99: 70-77.
60. Autti-Rämö I., Mäkelä M., Sintonen H. et al. Expanding screening for rare metabolic disease in the newborn: an analysis of costs, effect and ethical consequences for decision-making in Finland. *Acta paediatrica*. 2005; 8: 1126-1136. doi: 10.1111/j.1651-2227.2005.tb02056.x
61. STM Improving health through the use of genomic data. Finland's genome strategy. Working Group Proposal. Raportteja ja muistioita (STM). 2015; 34. <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-00-3598-3>
62. Kääriäinen H., Muilu J., Perola M. et al. Genetics in an isolated population like Finland: a different basis for genomic medicine? *J Community Genet*. 2017; 8: 319-326. doi: 10.1007/s12687-017-0318-4
63. Tardif J., Pratte A., Laberge A.M. Experience of carrier couples identified through a population-based carrier screening pilot program for four founder autosomal recessive diseases in Saguenay-Lac-Saint-Jean. *Prenatal diagnosis*. 2018; 1: 67-74. doi: 10.1002/pd.5055
64. Basel-Vanagaite L., Taub E., Halpern G.J. et al. Genetic screening for autosomal recessive nonsyndromic mental retardation in an isolated population in Israel. *European Journal of Human Genetics*. 2007; 2: 250-253. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201750.
8. Alkindi S., Al Zadjali S., Al Madhani A. et al. Forecasting hemoglobinopathy burden through neonatal screening in Omani neonates. *Hemoglobin*. 2010; 2: 135-144. doi: 10.3109/03630261003677213.
9. Angural A., Spolia A., Mahajan A. et al. Review: Understanding Rare Genetic Diseases in Low Resource Regions Like Jammu and Kashmir - India. *Front Genetics*. 2020; 11: 415.
10. Zeegers M.P.A., van Poppel F., Vlietinck R. et al. Founder mutations among the Dutch. *European Journal of Human Genetics*. 2004; 7: 591-600.
11. Aessen N., Heutink P., Houwing-Duistermaat J.J. et al. A genome-wide search for linkage-disequilibrium with type 1 diabetes in a recent genetically isolated population from the Netherlands. *Diabetes*. 2002; 51: 856-859. doi: 10.2337/diabetes.51.3.856.
12. Taschner P.E., Franken P.F., van Berkel L. et al. Genetic heterogeneity of neuronal ceroid lipofuscinosis in the Netherlands. *Molecular genetic metabolism*. 1999; 66: 339-343. doi: 10.2337/diabetes.51.3.856.
13. van den Heuvel L.P., Luiten B., Smeitink J.A. et al. A common point mutation in the tyrosine hydroxylase gene in autosomal recessive L-DOPA-responsive dystonia in the dutch population. *Human Genetics*. 1998; 102: 644-646. doi: 10.1007/s004390050756.
14. Fouchier S.W., Defesche J.C., Umans-Eckenhausen et al. The molecular basis of familial hypercholesterolemia in the Netherlands. *Human Genetics*. 2001; 109: 602-615.
15. Sipilä K., Aula P. Database for the mutations of the Finnish disease heritage. *Human mutations*. 2002; 19: 16-22. doi: 10.1002/humu.10019
16. Norio R. Finnish Disease Heritage I: characteristics, causes, background. *Human Genetics*. 2003; 112: 441-456. doi: 10.1007/s00439-002-0875-3.
17. Kestilä M., Ikonen E., Lehesjoki A.E. Suomalainen tautiperintö [Finnish disease heritage]. 2010; 19: 2311-2320.
18. Ostrer H. A genetic profile of contemporary Jewish populations. *Nature review Genetics*. 2001; 2: 891-898. doi:10.1038/35098506
19. Diaz G.A. et al. Gaucher disease: the origins of the Ashkenazi Jewish N370S and 84GG acid β -glucosidase mutations. *American journal of human genetics*. 2000; 66: 1821-1832.
20. Durst R., Colombo R., Shpitzen S. et al. Recent origin and spread of a common Lithuanian mutation, G197del LDLR, causing familial hypercholesterolemia: positive selection is not always necessary to account for disease incidence among Ashkenazi Jews. *American journal of human genetics*. 2000; (68): 1172-1188.
21. Blumen S.C., Korczyn A.D., Lavoie H. et al. Oculopharyngeal MD among Bukhara Jews is due to a founder (GCG)9 mutation in the PABP2 gene. *Neurology*. 2000; 55: 1267-1270.
22. Bchetnia M., Bouchard L., Mathieu J. et al. Genetic burden linked to founder effects in Saguenay-Lac-Saint-Jean illustrates the importance of genetic screening test availability. *Journal of Medical Genetics*. 2021; 10: 653-665. doi:10.1136/jmedgenet-2021-107809
23. Laberge A.M. La prévalence et la distribution des maladies génétiques au Québec: L'impact du passé sur le présent [Prevalence and distribution of genetic diseases in Quebec: impact of the past on the present]. *Med Sci (Paris)*. 2007; 11: 997-1001. doi: 10.1051/medsci/20072311997
24. Tipping A.J., Pearson T., Morgan N.V. et al. Molecular and genealogical evidence for a founder effect in Fanconi anemia families of the Afrikaner population of South Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001; 10: 5734-9. doi: 10.1073/pnas.091402398.
25. Hollfelder N., Erasmus J.C., Hammaren R. et al. Patterns of African and Asian admixture in the Afrikaner population of South Africa. *BMC Biology*. 2020; 18: 16. doi: 10.1186/s12915-020-0746-1
26. Morton D.H., Morton C.S., Strauss K.A. et al. Pediatric medicine and the genetic disorders of the Amish and Mennonite people of Penn-
1. Ramachandran S., Deshpande O., Roseman C.C. et al. Support from the relationship of genetic and geographic distance in human populations for a serial founder effect originating in Africa. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005; 44: 15942-15947. doi:10.1073/pnas.0507611102
2. Pickrell J. K., Coop G., Novembre J. et al. Signals of recent positive selection in a worldwide sample of human populations. *Genome research*. 2009; 5: 826-837. doi: 10.1101/gr.087577.108
3. Zlotogora, J. High frequencies of human genetic diseases: founder effect with genetic drift or selection? *American journal of medical genetics*. 1994; 9:10-13. doi: 10.1002/ajmg.1320490104
4. Wilson R. D. et al. Joint SOGC-CCMG opinion for reproductive genetic carrier screening: an update for all Canadian providers of maternity and reproductive healthcare in the era of direct-to-consumer testing. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2016; 8: 742-762. e3. doi: 10.1016/j.jogc.2016.06.008.
5. Payne M.C., Rupar A., Siu G.M. et al. Amish, Mennonite, and Hutterite genetic disorder database. *Paediatrics & child health*. 2011; 3: 23. doi: 10.1093/pch/16.3.e23
6. Borg R., Wismayer M.F., Bonavia K. et al. Genetic analysis of ALS cases in the isolated island population of Malta. *European Journal of Human Genetics*. 2021; (29): 604-614 doi:10.1038/s41431-020-00767-9
7. Zupan A., Matjašič A., Grubelnik G. et al. Mutations in Collagen Genes in the Context of an Isolated Population. *Genes*. 2020; 11: 1377 doi: 10.3390/genes11111377.

References

- sylvania. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2003;121C(1):5-17. doi: 10.1002/ajmg.c.20002.
27. Puffenberger E.G. Genetic heritage of the Old Order Mennonites of southeastern Pennsylvania. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2003;121C(1):18-31. doi: 10.1002/ajmg.c.20003.
28. Bonafe L., Giunta C., Gassner M. et al. A cluster of autosomal recessive spondylocostal dysostosis caused by three newly identified *DLL3* mutations segregating in a small village. *Clinical genetics*. 2003; 64: 28–35. doi: 10.1034/j.1399-0004.2003.00085.x.
29. Zlotogora J., Hujerat Y., Barges S. et al. The fate of 12 recessive mutations in a single village. *Annals of human genetics*. 2007; 2:202–208. Doi:10.1111/j.1469-1809.2006.00308.x
30. Heinisch U., Zlotogora J., Kafert S. et al. Multiple mutations are responsible for the high frequency of metachromatic leukodystrophy in a small geographic area. *American journal of human genetics*. 1995; 56: 51–57.
31. Richard I., Broux O., Allamand V. et al: Mutations in the proteolytic enzyme calpain 3 cause limb-girdle muscular dystrophy type 2A. *Cell*. 1995; 81: 27–40. doi: 10.1016/0092-8674(95)90368-2.
32. Bejjani B.A., Stockton D.W., Lewis R.A. et al: Multiple *CYP1B1* mutations and incomplete penetrance in an inbred population segregating primary congenital glaucoma suggest frequent de novo events and a dominant modifier locus. *Human molecular genetics*. 2000; 9: 367–374. doi: 10.1093/hmg/9.3.367.
33. Alazami A.M., Al-Mayout S.M., Wyngard C.-A. et al. Novel *PRG4* mutations underline CACP in Saudi families. *Human mutations*. 2006; 27: 213. doi: 10.1002/humu.9399.
34. Moore S.J., Green J.S., Fan Y. et al: Clinical and genetic epidemiology of Bardet-Biedl syndrome in Newfoundland: a 22-year prospective, population-based, cohort study. *American journal of human genetics*. 2005; 132: 352–360. doi: 10.1002/ajmg.a.30406.
35. Sheffield V.C., Stone E.M., Carmi R. Use of isolated inbred human populations for identification of disease genes. *Trends Genetics*. 1998; 14: 391–396. doi: 10.1016/s0168-9525(98)01556-x.
36. Laurier V., Stoetzel C., Muller J. et al: Pitfalls of homozygosity mapping: an extended consanguineous Bardet-Biedl syndrome family with two mutant genes (*BBS2*, *BBS10*), three mutations, but no triallelism. *European journal of human genetics*. 2007; 80: 1–11. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201688.
37. Sperandio M.P., Bassi M.T., Riboni M. et al: Structure of the *SLC7A7* gene and mutational analysis of patients affected by lysinuric protein intolerance. *American journal of human genetics*. 2000; 66: 92–99. Doi:10.1086/302700
38. Gerber S., Bonneau D., Gilbert B. et al: *USH1A*: Chronicle of a Slow Death. *American journal of human genetics*. 2006; 78: 357–359. Doi:10.1086/500275
39. Hoglund P., Auranen M., Socha J. et al: Genetic background of congenital chloride diarrhea in high-incidence populations: Finland, Poland, and Saudi Arabia and Kuwait. *American journal of human genetics*. 1998; 63: 760–768.
40. Ravn K., Chloupkova M., Christensen E. et al. High incidence of propionic acidemia in greenland is due to a prevalent mutation, 1540insCCC, in the gene for the beta-subunit of propionyl CoA carboxylase. *American Journal of Human Genetics*. 2000; 1:203-206. doi:10.1086/302971
41. Dedoussis G.V.Z., Genschel J., Sialvera T.-E. et al. Wilson Disease: High Prevalence in a Mountainous Area of Crete. *Annals of Human Genetics*. 2005; 69: 268–274. doi: 10.1046/j.1529-8817.2005.00171. x.
42. Kirillov A.G. Etnicheski priurochennyye nasledstvennyye zabolvaniya v chuvashskoy respublike [Ethnically connected hereditary diseases in the Chuvash Republic]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal [Kazan medical journal]*. 2008; 6: 869–872. (In Russ.)
43. Zinchenko R.A., El'chinova G.I., Baryshnikova N.V., Polyakov A.V., Ginter E.K. Osobennosti rasprostraneniya nasledstvennykh bolezney v razlichnykh populyatsiyakh Rossii [Prevalences of hereditary diseases in different populations of Russia]. *Genetika [Russian Journal of Genetics]*. 2007; 9: 1246–1254. (In Russ.)
44. Petrova N.V., Marakhonov A.V., Balinova N.V., Abrukova A.V., Kononov F.A., Kutsev S.I., Zinchenko R.A. Genetic variant c.245A>G (p.Asn82Ser) in *GIPC3* gene is a frequent cause of hereditary non-syndromic sensorineural hearing loss in Chuvash population. *Genes*. 2021; 12: 820. <https://doi.org/10.3390/genes12060820>
45. Puzyrev V.P., Maximova N.P. Nasledstvennyye bolezni u yakutov [Hereditary diseases among Yakuts]. *Genetika [Russian Journal of Genetics]*. 2008; 44(10): 1141–1147.
46. Maksimova N.R., Suhomjasova A.L., Nogovitsyna A.N., Puzyrev V.P. Etnospetsificheskaya nasledstvennaya patologiya v RS(YA) [Ethnospecific hereditary pathology in Republic Sakha (Yakutia)]. *Yakutskiy meditsinskiy zhurnal [Yakut Medical Journal]*. 2009; 2: 15–19. (In Russ.)
47. Barashkov N.A., Kononov F.A., Solov'yev A.V., Teryutin F.M., Pshennikova V.G., Sapojnikova N.V., Vytuzhina L.S., Tomsky M.I., Dzhemileva L.U., Khusnutdinova E.K., Posukh O.L., Fedorova S.A. Novaya tranzitsiya c. 1621C>T (p. Gln541*) gena *FYCO1* - osnovnaya prichina autosomno-retsessivnoy formy katarakty (*CTRCT18*) v Yakutii: rezul'taty polnoekzomnogo sekvenirovaniya [Novel transition c.1621C>T (p.Gln541*) in the *FYCO1* gene is a major cause of congenital autosomal recessive cataract (*CTRCT18*) in Yakutia: results of whole exome sequencing]. *Meditsinskaya genetika [Medical Genetics]*. 2016;15(10):25-33. (In Russ.)
48. Kondo H., Maksimova N., Otomo T et al. Mutation in *VPS33A* affects metabolism of glycosaminoglycans: a new type of mucopolysaccharidosis with severe systemic symptoms. *Human Molecular Genetics*. 2017; 1: 173–183.
49. Rivas M.A. et al. Insights into the genetic epidemiology of Crohn's and rare diseases in the Ashkenazi Jewish population. *PLoS genetics*. 2018; 5: e1007329.
50. Pedersen C.E., Lohmueller K.E., Grarup N. et al. The effect of an extreme and prolonged population bottleneck on patterns of deleterious variation: Insights from the Greenlandic Inuit. *Genetics*. 2017; 2: 787–801. Doi: 10.1534/genetics.116.193821
51. Rajab A., Patton M.A. Major factors determining the frequencies of hemoglobinopathies in Oman. *American journal of medical genetics*. 1997; 2: 240–242. Doi: 10.1038/s41431-020-00767-9
52. Daar S., Hussein H.M., Merghoub T., Krishnamoorthy R. Spectrum of beta-thalassemia mutations in Oman. *Annals of New York Academy of Sciences*. 1998; 850: 404–406 doi: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb10504. x.
53. Rajab A., Al Salmi Q., Jaffer J. et al. Congenital and genetic disorders in the Sultanate of Oman. First attempt to assess healthcare needs. *J Community Genet*. 2014; 5: 283–289. doi: 10.1007/s12687-014-0182-4
54. Kerruish N.J., Robertson S.P. Newborn screening: new developments, new dilemmas. *J Med Ethics*. 2005; 7: 393–398. doi:10.1136/jme.2004.008219)
55. Banta-Wright S.A., Steiner R.D. Tandem mass spectrometry in newborn screening: a primer for neonatal and perinatal nurses. *The Journal of Perinatal & Neonatal Nursing*. 2004; 1: 41–60.
56. Wilson J.M.G., Jungner G. Principles and Practice of Screening for Disease. *The Journal of the Royal College of General Practitioners*. 1968; 16(4): 318.
57. Chokoshvili D., Vears D., Borry P. Expanded carrier screening for monogenic disorders: where are we now? *Prenatal Diagnostics*. 2018; 38: 59–66.

58. Kaback M.M. Population-based genetic screening for reproductive counseling: the Tay–Sachs disease model. *European Journal of Pediatrics*. 2000; 159 (Suppl. 3): 192–195. doi: 10.1007/pl00014401.
59. Bach G., Tomczak J., Risch N. et al. Tay-Sachs screening in the Jewish Ashkenazi population: DNA testing is the preferred procedure. *American Journal of Human Genetics*. 2001; 99: 70–77.
60. Autti-Rämö I., Mäkelä M., Sintonen H. et al. Expanding screening for rare metabolic disease in the newborn: an analysis of costs, effect and ethical consequences for decision-making in Finland. *Acta paediatrica*. 2005; 8: 1126–1136. Doi: 10.1111/j.1651-2227.2005.tb02056.x
61. STM Improving health through the use of genomic data. Finland’s genome strategy. Working Group Proposal. Raportteja ja muistioita (STM). 2015; 34. <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-00-3598-3>
62. Kääriäinen H., Muilu J., Perola M. et al. Genetics in an isolated population like Finland: a different basis for genomic medicine? *J Community Genet*. 2017; 8: 319–326. doi: 10.1007/s12687-017-0318-4
63. Tardif J., Pratte A., Laberge A.M. Experience of carrier couples identified through a population-based carrier screening pilot program for four founder autosomal recessive diseases in Saguenay–Lac-Saint-Jean. *Prenatal diagnosis*. 2018; 1: 67–74. doi: 10.1002/pd.5055
64. Basel-Vanagaite L., Taub E., Halpern G.J. et al. Genetic screening for autosomal recessive nonsyndromic mental retardation in an isolated population in Israel. *European Journal of Human Genetics*. 2007; 2: 250–253. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201750.