

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2024.08.23-32>

Оценка изменчивости груза менделирующих наследственных болезней в популяциях Республики Северная Осетия – Алания

Зинченко Р.А.¹, Тебиева И.В.^{2,3}, Кадышев В.В.¹, Муртазина А.Ф.¹, Боровиков А.О.¹, Ельчинова Г.И.¹, Галкина В.А.¹, Марахонов А.В.¹, Перепелов А.В.⁴, Амелина С.С.⁵, Куцев С.И.¹, Гинтер Е.К.¹

- 1 – ФГБНУ Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова 15522, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1
- 2 – ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации 362007, Республика Северная Осетия-Алания, г. Владикавказ ул. Пушкинская, д. 40
- 3 – Республиканская детская клиническая больница Республики Северная Осетия-Алания 362003, Республика Северная Осетия-Алания, г. Владикавказ ул. Барбашова, д. 33
- 4 – Обнинский институт атомной энергетики - филиал ФГАОУ ВО Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» 249040, г. Обнинск, тер. Студгородок, д. 1
- 5 – ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29

Введение. Данные о грузе орфанных наследственных болезней (ОНБ) в популяциях человека немногочисленны, его оценки вариабельны по популяциям и этническим группам и в среднем составляют 0,5-2% населения. Представлены результаты комплексного генетико-эпидемиологического исследования населения Республики Северная Осетия Алания (РСО-А).

Методы. Исследование проведено в восьми сельских районах и г. Владикавказе, численность обследованного населения 543 817 человек. Обследование населения проведено в соответствии с протоколом генетико-эпидемиологических исследований, разработанным в ФГБНУ МГНЦ. Осмотрено 11199 пациентов с предположительно ОНБ. Диагноз ОНБ поставлен 2115 больным из 1489 семей. Оценен груз (на 1000 человек) аутосомно-доминантных (АД), аутосомно-рецессивных (АР) и X-сцепленных (X-сц.) болезней в городском и сельском населении. Показатели значений груза между популяциями сравнивались методом χ^2 . Корреляционный анализ (по Пирсону) между величиной груза и показателями генетической структуры проведен в Statistica v.23.

Результаты. Отягощенность АД, АР и X-сц. патологией сельского населения (3,21; 2,45; 0,99 соответственно) почти в два раза выше, чем городского (1,42; 1,52; 0,81). Выявлена изменчивость величины груза между популяциями. Максимальные значения груза зарегистрированы в Ирафском районе (в райцентре – 4,94, у сельчан – 11,72), минимальные – в г.Владикавказе 2,69/1000. Для объяснения такой изменчивости проведен корреляционный анализ между величиной груза ОНБ и генетической структурой 17 популяций, который показал ведущую роль дрейфа генов в выявленной дифференциации. Во всех случаях получены значимые коэффициенты $>0,80$.

Выводы. Полученные значения груза АД, АР и X-сц. болезней в популяциях РСО-А характеризуются изменчивостью с большим диапазоном величин (2,96—11,72/1000). Такая вариабельность характерна для популяций малых по численности этносов: в Карачаево-Черкессии (4,76—11,82/1000), в Татарстане (5,20—11,70/1000), в Башкортостане (3,83—9,08/1000) и др. В регионах проживания русского населения также наблюдается вариация груза ОНБ, но абсолютные значения ниже.

Ключевые слова: груз орфанных наследственных болезней, факторы микроэволюции, генетический дрейф, миграции, естественный отбор, Республика Северная Осетия Алания.

Для цитирования: Зинченко Р.А., Тебиева И.В., Кадышев В.В., Муртазина А.Ф., Боровиков А.О., Ельчинова Г.И., Галкина В.А., Марахонов А.В., Перепелов А.В., Амелина С.С., Куцев С.И., Гинтер Е.К. Оценка изменчивости груза менделирующих наследственных болезней в популяциях Республики Северная Осетия – Алания. *Медицинская генетика* 2024; 23(8): 23-32.

Автор для корреспонденции: Зинченко Рена Абульфазовна; **e-mail:** renazinchenko@mail.ru

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России для ФГБНУ «МГНЦ».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 12.08.2024

Assessment of variability in the genetic load of orphan hereditary diseases in the populations of the Republic of North Ossetia – Alania

Zinchenko R.A.¹, Tebieva I.V.^{2,3}, Kadyshchev V.V.¹, Murtazina A.F.¹, Borovikov A.O.¹, Elchinova G.I.¹, Marakhonov A.V.¹, Perepelov A.V.⁴, Amelina S.S.⁵, Galkina V.A.¹, Kutsev S.I.¹, Ginter E.K.¹

- 1 – Research Centre for Medical Genetics
1, Moskvorechye st., Moscow, 115522, Russian Federation
- 2 – North-Ossetian State Medical Academy
40, Pushkinskaya st, Vladikavkaz, 362007, Russian Federation
- 3 – Republican Children's Clinical Hospital
33, Barbashova str., Vladikavkaz, 362003, Russian Federation
- 4 – Institute for Nuclear Power Engineering
1, Studgorodok st., Obninsk, 249040, Russian Federation
- 5 – Rostov State Medical University
29, Nakhichevskiy per., Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation

Background. Data on the genetic load of orphan hereditary diseases (OHDs) in human populations are few, variable across populations and ethnic groups, and on average account for 0.5-2% of the population. The results of a comprehensive genetic epidemiologic study of the population of the Republic of North Ossetia Alania (RNOA) are presented.

Methods. The study was conducted in eight rural districts and the city of Vladikavkaz, with a total population of 543,817 people. The population was examined in accordance with the protocol of genetic epidemiologic studies developed in RCMG. 11199 patients with congenital and presumptive OHDs were examined. The diagnosis of OHDs was made in 2115 patients from 1489 families. The genetic load (per 1000 people) of AD, AR, and X-linked diseases in urban and rural populations was estimated. Rates of genetic load values between populations were compared using the χ^2 method. Pearson correlation analysis between genetic load values and measures of genetic structure was performed in Statistica v. 23.

Results. The genetic load of AD, AR, and X-linked pathology in rural populations (3.21; 2.45; 0.99, respectively) was almost twice as high as in urban populations (1.42; 1.52; 0.81). Variability in the magnitude of genetic load between populations was revealed. The maximum genetic load values were registered in Irafsky district (4.94 in the district center, 11.72 in the rural population), and the minimum in Vladikavkaz (2.69/1000). To explain the heterogeneity of the OHDs load, a correlation between the OHDs load and the genetic structure of 17 populations was carried out, which showed the leading role of genetic drift in the revealed differentiation. Significant coefficients >0.80 were obtained in all cases.

Conclusions. The obtained values of AD, AR and X-linked disease genetic load in RNOA populations are characterized by variability with a large range of values (2.96-11.72/1000). Such variability is characteristic of populations of small ethnic groups: in Karachay-Cherkessia (4.76-11.82/1000), in Tatarstan (5.20-11.70/1000), in Bashkortostan (3.83-9.08/1000) and others. In the regions with Russian population there is also a variation of the OHDs genetic load, but the absolute values are lower.

Keywords: genetic load of orphan hereditary diseases, the influence of microevolution factors, genetic drift, migration, natural selection, Republic of North Ossetia Alania.

For citation: Zinchenko R.A., Tebieva I.V., Kadyshchev V.V., Murtazina A.F., Borovikov A.O., Elchinova G.I., Marakhonov A.V., Perepelov A.V., Amelina S.S., Galkina V.A., Kutsev S.I., Ginter E.K. Assessment of variability in the genetic load of orphan hereditary diseases in the populations of the Republic of North Ossetia – Alania. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]*. 2024; 23(8): 23-32. (In Russian).

Corresponding author: Rena A. Zinchenko; **e-mail:** renazinchenko@mail.ru

Funding. The study was carried out according to the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for the RCMG.

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

Accepted: 12.08.2024

Введение

Проблемы редких/орфанных болезней (ОБ), среди которых 75-80% имеют генетическую природу, их количества, точечной и совокупной распространенности активно обсуждаются многими исследователями. Данные об ОБ необходимы для здравоохранения и обще-

ства, т.к. не только позволяют планировать объем необходимой медицинской помощи, но и вносят определенный вклад в изучение эволюции наследственной патологии [1]. Генетическая природа на настоящий момент по данным ОМГМ определена для 7532 фено-

типов аутосомно-доминантных (АД), аутосомно-рецессивных (АР) и X-сцепленных (X-сц.) заболеваний, и этот список ежегодно дополняется 200-250 новыми фенотипами с определенным генотипом [2]. Подробный анализ точечной и совокупной распространенности ОБ, проведенный несколькими коллективами, показал, что груз ОБ с манифестацией в разные периоды жизни составил 6,2% от общей численности населения [3], а по консервативной оценке Wakar S.N. с соавт. совокупная распространенность ОБ среди населения составляет 3,5–5,9%, [4].

Данные о грузе орфанных наследственных болезней (ОНБ) в популяциях человека немногочисленны, вариабельны по популяциям и этническим группам и в среднем составляют 0,5-2% населения [5-7].

Наши предыдущие исследования 14 популяций европейской части РФ продемонстрировали значительную изменчивость показателей груза ОНБ и позволили выявить некоторые закономерности. Так, в сельской местности груз выше почти в 2 раза, чем в городах и райцентрах сельских районов; превалирует отягощенность АД патологией над АР и X-сц.; величина груза находится в зависимости от генетической структуры населения и факторов микроэволюции [7-9]. Также было показано, что каждая популяция характеризуется своеобразием не только величины груза ОНБ, но и числа и частоты встречаемости отдельных нозологических форм, а также совокупности и соотношения факторов микроэволюции, что предполагает необходимость изучения закономерностей, присущих конкретным регионам.

Данной публикацией мы продолжаем серию работ по комплексному популяционному и медико-генетическому обследованию населения Республики Северная Осетия-Алания (РСО-А). Статья посвящена оценке груза ОНБ у всего населения РСО-А, его возможной вариации по населенным пунктам и анализу причин дифференциации популяций по данному показателю.

Методы

Проведено комплексное популяционное и медико-генетическое обследование населения РСО-А. Для выявления ОНБ обследовано население 8 сельских районов (Ардонский, Алагирский, Кировский, Правобережный, Дигорский, Ирафский, Пригородный и Моздокский), пяти городов (г. Ардон, г. Беслан, г. Алагир, г. Моздок, г. Владикавказ) и четырех райцентров (с. Эльхотово, с. Дигора, с. Чикола и с. Октябрьское). Численность населения РСО-А 693098

чел., прикреплены к медицинским учреждениям 677672 чел., обследовано в ходе исследования 543817 чел. (378 873 проживающих в райцентрах и городах, 164 944 – в сельской местности). Ряд населенных пунктов и поликлиник отказались от обследования.

Обследование населения проводилось в соответствии с разработанным ранее протоколом генетико-эпидемиологического обследования небольших по численности популяций РФ (ранга района и малых городов) в период 2017-2023 гг. Протокол неоднократно представлялся в печати [10-12].

Выявление и осмотр пациентов с предположительно ОНБ и членов их семей осуществляется в экспедиционных условиях врачами различных медицинских специальностей из ФГБНУ МГНЦ и Медико-генетической консультации (МГК) РСО-А: генетиком, педиатром, эндокринологом, неврологом, офтальмологом и т.д. Результаты клинического обследования и данные дополнительных исследований (лабораторных, параклинических) заносятся в медицинскую карту семьи. Для проведения подтверждающей диагностики (биохимической, цитогенетической и молекулярно-генетической) по необходимости проводился забор биологического материала. Для верификации диагнозов использовались диагностические каталоги и программы.

Все пациенты (в случае несовершеннолетних – их законные представители) подписали письменное информированное согласие на добровольное участие в исследовании, осмотр врачами, фотографирование, забор и использование биологического материала (кровь, моча), публикацию в печати. Настоящее генетико-эпидемиологическое исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ МГНЦ (протокол №7 от 20.12.2017).

Большинство ОНБ относится к гетерогенным заболеваниям и может иметь разные типы наследования: АД, АР и X-сц. С целью подтверждения соответствия определенному типу наследования (доминантному и рецессивному) в ядерных семьях проведен сегрегационный анализ пробандовым методом Вайнберга, применяемым при множественной регистрации семей через различные источники [13,14].

Частично нами представлены результаты сегрегационного анализа по анализируемому материалу [15]. Расширение выборки не существенно изменило полученные в данной работе результаты. А группе семей ($n=666$), тестируемых на АР наследование, значение сегрегационной частоты (p) с учетом вероятности регистрации ($\pi=0,90$) оказалось равным $0,28 \pm 0,064$, что

соответствует ожидаемому 0,25, с вариацией между районами от 0,22 до 0,33. Доля спорадических случаев составила $x=0,09\pm 0,11$.

Для семей с предположительно доминантным наследованием проведено два тестирования в зависимости от способа регистрации (через пораженного родителя или пораженного ребенка). При «полной» регистрации (через пораженного родителя) гипотеза доминантного наследования проверялась при сравнении ожидаемого и наблюдаемого соотношения здоровых и больных сибсов (1:1; 0,5) в ядерных семьях методом χ^2 в 153 семьях с 489 сибсами ($\chi^2 = 2,29$, $p > 0,05$, d.f.=2). В случае регистрации через больного ребенка проведено тестирование пробандовым методом Вайнберга. Сегрегационная частота составила $0,49\pm 0,011$, вероятность регистрации $\pi=0,88$. Минимальные значения вероятности регистрации $\pi=0,81$ определены в Алагирском районе, максимальные $\pi=0,98$ – в Правобережном. При многих ОНБ проведена подтверждающая молекулярно-генетическая диагностика, что определило точный диагноз и тип наследования заболевания. Хромосомная (включая перестройки), митохондриальная и полигенная патология после верификации диагнозов исключены из дальнейшего анализа отягощенности ОНБ.

После подтверждения типа наследования проведен расчет груза ОНБ (АД, АР и Х-сц.) среди населения обследованных популяций. В табл. 1 представлены численность обследованных популяций РСО-А и число выявленных пациентов с ОНБ.

Груз ОНБ рассчитан как отношение выявленно-го количества пациентов с заболеванием с определен-

ным типом наследования (АД и АР), к численности (на 1000 человек) обследованной популяции. В случае Х-сц. патологии учитывалась численность только мужского населения [10-12].

Для сравнительного анализа значений груза методом χ^2 и корреляционного анализа (по Пирсону) между величиной груза и показателями генетической структуры использована программа Statistica v. 23.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенного популяционного и медико-генетического обследования населения РСО-А с использованием множественной регистрации от медицинского персонала лечебных учреждений различного профиля получены данные об 11199 пациентах с врожденной и предположительно наследственной патологией. В результате осмотра пациентов и членов их семей, сбора анамнестических, генеалогических данных, результатов дополнительных обследований (рентгенография, магнитно-резонансная и компьютерная томография, энцефалография, электромиография, цитогенетический анализ, FISH-анализ и пр.) часть пациентов с изолированными врожденными пороками развития, перинатальной, многофакторной и хромосомной патологией исключена из анализа. Всем пациентам проведено медико-генетическое консультирование.

После подтверждающей диагностики и комплексного генетического анализа определена группа семей с ОНБ для расчета и оценки изменчивости груза. Диагноз ОНБ выявлен у 2115 больных из 1489 се-

Таблица 1. Численность обследованного населения Республики Северной Осетии Алании

Table 1. The number of examined population of the Republic of North Ossetia-Alania

Города и райцентры		Сельское население		ИТОГО	
Город/райцентр	Численность	Район	Численность	Численность	Число больных
г. Ардон	19 800	Ардонский	11632	31 432	183
г. Беслан	37 029	Правобережный	22683	59 712	283
с. Эльхотово	13 500	Кировский	14916	28 416	151
г. Алагир	20 950	Алагирский	16577	37 527	198
с. Дигора	11 072	Дигорский	9224	20 296	142
с. Чикола	7 700	Ирафский	7679	15 379	126
с. Октябрьское	6 500	Пригородный	34144	40 644	173
г. Моздок	42 155	Моздокский	48089	90 244	342
г. Владикавказ	220 167			220 167	520
Итого	378 873		164 944	543 817	2115

мей (АД – 840 больных из 509 семей, АР – 607 больных из 484 семей, Х-сц. – 148 больных из 108 семей). В сельских популяциях выявлено 1015 больных из 659 семей, в городах и райцентрах – 1100 больных из 830 семей (с АД патологией – 1066 больных из 656 семей, АР – 829 больных из 666 семей, Х-сц. – 220 больных из 167 семей).

Груз ОНБ с распределением по типам наследования и средняя распространенность ОНБ представлены в табл. 2.

Анализ данных табл. 2 показал, что у населения РСО-А выявлены закономерности распределения груза ОНБ, характерные для всех ранее обследованных субъектов РФ: лидирующей по величине груза является наследственная патология с АД типом наследования, что характерно как для городских, так и сельских популяций [7,9,12]. Отягощенность АД ОНБ сельского населения составила $3,21 \pm 0,139$ (вариация от $1,99 \pm 0,241$ в Пригородном районе до $6,90 \pm 0,945$ в Ирафском), что почти в два раза выше, чем город-

Таблица 2. Отягощенность ОНБ городского и сельского населения РСО-А

Table 2. The burden of OHDs in the urban and rural population of the Republic of North Ossetia-Alania

Район	Груз на 1000 человек/мужчин*				Распр.
	АД	АР	Х-сц.*	Суммарная	
Сельское население					
Ардонский	4,64±0,630	2,58±0,470	1,38±0,486	8,60±0,821	1:116
Правобережный	3,48±0,391	2,78±0,349	0,79±0,264	7,05±0,540	1:142
Кировский	3,22±0,464	2,61±0,418	1,74±0,319	7,58±0,668	1:132
Алагирский	3,56±0,463	2,53±0,390	0,84±0,531	6,94±0,625	1:144
Дигорский	6,40±0,830	2,93±0,563	1,30±0,4513	10,62±1,035	1:94
Ирафский	6,90±0,945	4,04±0,724	0,78±0,211	11,72±1,208	1:85
Пригородный	1,99±0,241	1,90±0,236	0,76±0,211	4,66±0,353	1:215
Моздокский	2,27±0,217	2,23±0,215	0,96±0,199	5,45±0,321	1:184
Средневзвешенное значение	3,21±0,139	2,45±0,122	0,99±0,110	6,65±0,193	1:150
Городское население и райцентры					
г. Ардон	2,88±0,381	1,36±0,262	0,71±0,267	4,95±0,481	1:202
г. Беслан	1,94±0,229	1,40±0,195	0,43±0,153	3,78±0,310	1:264
с. Эльхотово	1,70±0,355	1,56±0,339	1,04±0,392	4,30±0,528	1:233
г. Алагир	2,43±0,340	1,38±0,257	0,95±0,302	4,77±0,452	1:210
с.Дигора	2,53±0,477	1,54±0,372	0,90±0,404	4,97±0,637	1:201
с.Чикола	2,60±0,560	1,82±0,485	0,52±0,367	4,94±0,777	1:203
с. Октябрьское	1,85±0,5321	1,69±0,510	1,23±0,615	4,77±0,798	1:210
г. Моздок	1,14±0,164	0,76±0,134	1,09±0,227	2,99±0,240	1:335
г. Владикавказ	1,04±0,068	1,01±0,068	0,65±0,077	2,69±0,103	1:372
Средневзвешенное значение	1,42±0,061	1,12±0,054	0,73±0,062	3,27±0,087	1:306
Суммарные значения груза по популяциям					
Ардонский	3,53±0,335	1,81±0,240	0,95±0,246	6,30±0,429	1:159
Правобережный	2,53±0,206	1,93±0,179	0,57±0,138	5,02±0,281	1:199
Кировский	2,50±0,296	2,11±0,272	1,41±0,315	6,02±0,431	1:166
Алагирский	2,93±0,279	1,89±0,224	0,91±0,220	5,73±0,374	1:175
Дигорский	4,29±0,459	2,17±0,326	1,08±0,327	7,54±0,585	1:133
Ирафский	4,75±0,554	2,93±0,436	0,65±0,291	8,32±0,718	1:120
Пригородный	1,97±0,220	1,87±0,214	0,84±0,203	4,67±0,323	1:214
Моздокский	1,74±0,139	1,54±0,131	1,02±0,150	4,30±0,205	1:233
г. Владикавказ	1,03±0,068	1,01±0,068	0,65±0,077	2,69±0,103	1:372
Средневзвешенное значение	1,96±0,060	1,52±0,053	0,81±0,055	4,29±0,084	1:233

Примечание: АД – аутосомно-доминантный тип наследования, АР – аутосомно-рецессивный тип наследования, Х-сц.* – Х-сцепленный тип наследования (отягощенность рассчитана на мужское население), Суммарная – суммарный груз ОНБ, Распр. – суммарная распространенность ОНБ.

ского — $1,42 \pm 0,061$ (колебания от $1,04 \pm 0,068$ в г. Владикавказе до $2,88 \pm 0,381$ в г. Ардон Ардонского района). Следующей по значениям груза определена АР патология. У сельчан данный показатель составил $2,45 \pm 0,122$ (диапазон от $1,90 \pm 0,236$ в Пригородном районе до $4,04 \pm 0,724$ у сельчан Ирафского района). Дифференциация в грузе Х-сц. патологии не столь сильно выражена: $0,99 \pm 0,110$ в сельской местности и $0,73 \pm 0,062$ у горожан (изменчивость от $0,43 \pm 0,153$ в г. Беслан до $1,74 \pm 0,319$ в Кировском районе). Однако анализ всего массива данных (8 сельских и 9 городских популяций) показал наличие изменчивости груза ОНБ со всеми типами наследования во всех рассматриваемых группах: для сельских районов ($\chi^2_{\text{АД}}=99,07$; $\chi^2_{\text{АР}}=14,14$; $\chi^2_{\text{ХР}}=7,23$; d.f.=7, $p<0,05$) и городов и райцентров ($\chi^2_{\text{АД}}=99,27$; $\chi^2_{\text{АР}}=21,56$; $\chi^2_{\text{ХР}}=8,86$; d.f.=8, $p<0,05$). Дифференциация в показателях груза АД, АР и Х-сц. патологии выявлена и при сопоставлении средних значений для городских и сельских когорт ($\chi^2_{\text{АД}}=198,33$; $\chi^2_{\text{АР}}=132,59$; $\chi^2_{\text{ХР}}=38,24$; d.f.=1, $p<0,05$).

Таким образом, в рассматриваемой выборке населения РСО-А выявлена изменчивость груза ОНБ и дифференциация между популяциями данного показателя.

*Сравнительный анализ груза ОНБ
у населения РСО-А с ранее обследованными
популяциями европейской России*

Проведен сравнительный анализ вновь полученных оценок груза ОНБ у населения РСО-А с ранее обследованными 14 регионами РФ суммарной численностью обследованного населения более 4 млн человек. В табл. 3 представлены данные о числе больных, грузе ОНБ и численности обследованного населения сотрудниками ФГБНУ МГНЦ за период 1983–2023 гг.

Из табл. 3 следует, что полученные в настоящем исследовании данные по размерам груза ОНБ близки к полиэтническим популяциям, что особенно наглядно в сельских популяциях, значения и разброс груза в которых наиболее высоки: $4,76$ — $11,82/1000$ в Карачаево-Черкессии, $5,20$ — $11,70/1000$ в Татарстане, $3,83$ — $9,08/1000$ в Башкортостане. Среди регионов, заселенных русским населением, только в Кировской области в двух районах (Афанасьевском, Свечинском) выявлены максимальные значения груза ОНБ. Районы характеризуются небольшой численностью и высокими показателями случайного инбридинга. Средневзвешенные значения груза ОНБ более стабильны. Данная ситуация показывает, что изменчивость по грузу АД и АР болезней в большей степени обнаруживает-

ся между популяциями разного иерархического уровня — чем ниже иерархический уровень популяции, тем большая дифференциация выявляется между популяциями. Данный факт лишний раз подчеркивает необходимость глубокого и всестороннего изучения каждого региона.

Суммарная распространенность наследственных заболеваний для всего населения составила $0,5$ – 1% . Изменчивость по популяциям от $1:91$ ($11,82/1000$) человек до $1:763$ ($0,55/1000$).

*Влияние основных факторов микроэволюции
и динамики генофонда на размеры груза ОНБ
в популяциях РСО-А*

Для объяснения выявленной неоднородности груза ОНБ проведен корреляционный анализ между величиной отягощенности населения различными типами (АД, АР и Х-сц.) наследственной патологии и количественной оценкой основных факторов динамики генофонда (дрейфа генов, миграций, мутационного процесса, естественного отбора). Ранее нами количественно оценены основные популяционные характеристики всего изученного населения [16]. В табл. 4 представлены различные показатели генетической структуры населения.

Частота встречаемости вновь возникших мутаций, оцененная прямым методом, не показала наличия различий ($\chi^2=1,94$, D.f.=8, $p>0,05$) в рассматриваемой когорте больных. Изменчивость показателя распространенности вновь возникших мутаций находилась в диапазоне от $0,13$ (г. Владикавказ) до $0,19$ (Ирафский район) на 1000. Среднее значение вновь возникших мутаций на locus на поколение во всем материале составило $0,497 \cdot 10^{-5}$. Также не выявлено значимых корреляций и при анализе роли индекса максимально возможного естественного отбора. Коэффициенты корреляции между различными параметрами генетической структуры представлены в табл. 5.

Далее изучена роль дрейфа генов и миграций в дифференциации популяций по грузу ОНБ. В анализ включены количественные данные по оценке дрейфа генов и степени изоляции популяций (табл. 4): локальный инбридинг (a), случайный инбридинг ($F_{\text{СТ}}$) и индекс эндогамии (ИЭ).

Проведенный корреляционный анализ показал, что получены высокие коэффициенты корреляции (табл. 5) между значениями груза АД, АР патологии, суммарным грузом ОНБ и величиной $F_{\text{СТ}}$ ($r=0,82$, $r=0,91$, $r=0,85$) и локального инбридинга a ($r=0,88$, $r=0,96$, $r=0,91$).

Оценка роли миграций и степени изолированности популяций в вариабельности значений груза АД, АР патологии и суммарного груза НБ также показала наличие значимых, но более низких коэффициентов корреляций ($r=0,58$, $r=0,52$, $r=0,53$). Для X-сц. патологии закономерностей не определено ни в одном из анализов (табл. 5). Коэффициент корреляции между грузом АД и АР ОНБ составил $r=0,89\pm0,120$.

Таким образом, полученные результаты демонстрируют ведущую роль генетического дрейфа, под-

Таблица 3. Результаты генетико-эпидемиологического обследования популяций России
Table 3. Results of genetic and epidemiological survey of Russian populations

Субъект РФ	Этническая группа	Численность		гор/ сел	Груз ОНБ/1000	
		больных ОНБ	обследовано / (число районов)		Разброс суммарного груза Max/Min	Средняя
Русские различных регионов (область/край) (>0,90% территории)						
Костромская	Русские и др.	696	444 476 (10)	г	0,55—6,05	1,71
				с	1,47—5,52	
Кировская	Русские и др.	784	286 616 (12)	г	1,37—6,39	2,98
				с	2,25—9,47	
Краснодарский	Русские и др.	789	426 700 (6)	г	1,80—2,31	1,99
Архангельская	Русские и др.	103	40 000 (5)	с	2,95—3,85	2,94
Брянская	Русские и др.	166	88 210 (1)	г	1,67	1,94
				с	2,21	
Тверская	Русские и др.	142	76 000 (2)	г	1,57—2,25	2,07
				с	2,42—2,46	
Ростовская	Русские и др.	1841	497 460 (12)	г	1,70—2,82	2,98
				с	2,61—4,47	
Полиэтнические популяции (Республики)						
Чувашия	Чуваши, русские и др.	679	264 490 (6)	г	1,28—3,18	2,80
				с	2,78—4,94	
Марий Эл	Марийцы, русские и др.	763	276 900 (7)	г	1,78—4,20	3,02
				с	2,05—6,07	
Татарстан	Татары, русские и др.	1 602	264 098 (8)	г	2,75—6,38	6,07
				с	5,20—11,70	
Башкортостан	Башкиры, русские и др.	1 192	250 110 (8)	г	1,54—4,08	4,77
				с	3,83—9,08	
Удмуртия	Удмурты, русские и др.	798	267 655 (6)	г	1,29—4,27	3,39
				с	3,47—7,52	
Адыгея	Адыгейцы, русские и др.	212	101 800 (4)	с	1,48—2,93	2,60
Карачаево-Черкессия	Карачаевцы, черкесы, абазины, ногайцы и др.	1870	410 268 (10)	г	2,34—7,60	4,86
				с	4,76—11,82	
Северная Осетия-Алания	Осетины, русские, ингуши, кумыки и др.	2115	543 817 (8)	г	2,69—4,97	4,29
				с	4,66—11,72	
ИТОГО		13 752	4 238 812 (105)			

разделенности популяций в сочетании с действием миграционных процессов при незначительном влиянии естественного отбора и вновь возникших мутаций в формировании величины груза ОНБ.

Обсуждение

В настоящее время мировая общественность уделяет большое внимание ОБ (до 80% из которых име-

ют генетическую природу), их совокупной и точечной распространенности, количеству нозологий, изучению патогенеза и разработке препаратов для их лечения [3,4]. Однако данные о грузе ОНБ в популяциях и этнических группах, полученные с использованием комплексного генетико-эпидемиологического исследования, единичны, большая часть публикаций посвящена изучению одного заболевания или групп ОНБ [3-6].

Таблица 4. Основные параметры генетической структуры населения РСО-А [16].

Table 4. Main parameters of the genetic structure of the population of the Republic of North Ossetia-Alania [16].

Субпопуляция	Отягощенность НБ				F_{ST}	a	ИЭ			
	АД	АР	Х-сц.	Сумм.				Im	If	Itot
Ардонский район	4,64	2,58	1,38	8,60	0,00446	0,00403	0,31	0,044	0,192	0,244
Правобережный район	3,48	2,78	0,79	7,05	0,00293	0,00407	0,31	0,021	0,216	0,242
Кировский район	3,22	2,61	1,74	7,58	0,00258	0,00222	0,29	0,021	0,152	0,176
Алагирский район	3,56	2,53	0,84	6,94	0,00421	0,00441	0,27	0,000	0,188	0,188
Дигорский район	6,40	2,93	1,30	10,62	0,00281	0,00430	0,39	-	-	-
Ирафский район	6,90	4,04	0,78	11,72	0,00707	0,00668	0,55	-	-	-
Пригородный район	1,99	1,90	0,76	4,66	0,00298	0,00137	0,18	0,014	0,208	0,225
Моздокский район	2,27	2,23	0,96	5,45	0,00154	0,00281	0,38	0,048	0,159	0,214
г. Ардон	2,88	1,36	0,71	4,95	0,00084	0,00044	0,29	0,006	0,190	0,197
г. Беслан	1,94	1,40	0,43	3,78	0,00050	0,00021	0,22	-	-	-
с. Эльхотово	1,70	1,56	1,04	4,30	0,00142	0,00067	0,27	0,009	0,191	0,201
г. Алагир	2,43	1,38	0,95	4,77	0,00085	0,00035	0,25	0,038	0,224	0,270
с. Дигора	2,53	1,54	0,90	4,97	0,00147	0,00083	0,47	0,101	0,142	0,258
с. Чикола	2,60	1,82	0,52	4,94	0,00246	0,00177	0,45	-	-	-
с. Октябрьское	1,85	1,69	1,23	4,77	0,00133	0,00090	0,04	0,007	0,286	0,296
г. Моздок	1,14	0,76	1,09	2,99	0,00014	0,00017	0,19	-	-	-
г. Владикавказ	1,04	1,01	0,65	2,69	0,00029	0,00002	0,30	-	-	-

Примечание: Числ. — численность населения; АД — аутосомно-доминантный; АР — аутосомно-рецессивный; Х-сц. — Х-сцепленный; Сумм. — суммарный груз ОНБ; F_{ST} — случайный инбридинг; a — локальный инбридинг; ИЭ — индекс эндогамии.

Таблица 5. Коэффициенты корреляции между различными параметрами генетической структуры популяций

Table 5. Correlation coefficients between various parameters of the genetic structure of populations

Тип наследования	F_{st}	a	ИЭ	Параметры индекса Кроу		
				Im	If	Itot
АД	0,82±0,15	0,88±0,12	0,58±0,21	0,07±0,26	-0,24±0,29	-0,19±0,25
АР	0,91±0,11	0,96±0,08	0,52±0,22	-0,13±0,26	-0,19±0,26	-0,32±0,25
Х-сц.	0,13±0,26	0,19±0,25	-0,17±0,25	-0,10±0,26	-0,09±0,26	-0,07±0,26
Суммарный груз	0,85±0,14	0,91±0,11	0,53±0,22	-0,17±0,25	-0,17±0,25	-0,26±0,27

В настоящем исследовании представлены материалы генетико-эпидемиологического обследования населения РСО-А. Полученные значения груза характеризуются изменчивостью с большим диапазоном величин. Однако выявлены некоторые закономерности распределения груза по изученным популяциям. Максимальные значения груза ОНБ выявлены в Ирафском районе (в райцентре 4,94/1000, у сельчан 11,72/1000), минимальные — в г. Владикавказе 2,69/1000. В этих же популяциях выявлены максимальные и минимальные уровни F_{ST} (7,07/1000 и 0,29/1000 соответственно) и a (6,68/1000 и 0,02/1000) [16]. Наши предыдущие результаты показали, что такая вариабельность характерна для малых по численности этносов — в Карачаево-Черкессии (4,76—11,82/1000), Татарстане (5,20—11,70/1000), Башкортостане (3,83—9,08/1000) и др.

С нашей точки зрения величина груза ОНБ в популяциях человека может быть несколько выше, чем оцененная в наших исследованиях — часть пациентов могла быть пропущена. Это может быть связано с несколькими основными причинами: не зарегистрированы пациенты в доклинической стадии заболевания (для болезней с поздним началом) либо с субклиническими формами, пациенты с тяжелыми ОНБ обмена веществ (дети до 1 года), находящиеся в стационарах, больные, не проживающие на данный момент в регионе, умершие к моменту обследования. Также исходя из данных ФОМС не все пациенты состоят на учете в медицинских организациях региона, а часть семей (до 5%) отказалась от обследования по разным причинам. Мы также предполагаем, что осведомленность врачей различных специальностей об ОНБ недостаточна, что неизбежно должно приводить к пропуску единичных случаев редких наследственных заболеваний. С этими проблемами сталкиваются врачи всех стран.

Вследствие вышеизложенного следует внести некоторые коррективы с учетом ограниченного количества нозологических форм, предусмотренных нашим исследованием. Учитывая, что наш протокол позволяет регистрировать только около половины ОНБ, и, соответственно, примерно половину груза, полученные данные свидетельствуют о серьезности медицинской и социальной проблемы отягощенности российского населения наследственной патологией. Большинство из выявленных в ходе исследования заболеваний инвалидизирующие.

Изучение изменчивости величины груза ОНБ путем сопоставления с особенностями генетической структуры позволило выявить определенные закономерности. Полученный результат предполагает, что та-

кие факторы динамики генофонда, как вновь возникшие мутации и естественный отбор не могут являться причиной дифференциации популяций РСО-А по грузу ОНБ. Однако на основании полученных высоких коэффициентов корреляции выявлено значимое влияние генетического дрейфа и меньшая роль миграционных характеристик, что характерно для большинства регионов РФ, в которых не практикуются кровнородственные браки [11, 12]. Низкие показатели ИЭ связаны с тем, что представители титульной нации (осетины) проживают на территории Северной и Южной Осетии, браки между представителями двух республик происходят на постоянной основе. Таким образом, Северная Осетия не является популяцией высшего иерархического уровня [17].

Полученные в настоящем исследовании результаты демонстрируют необходимость проведения генетико-эпидемиологических исследований каждого региона РФ для органов здравоохранения.

Благодарности. Авторы выражают благодарность Министерству здравоохранения РСО-А и всем медицинским работникам республики, участвовавшим в настоящем исследовании.

Литература

1. Procedural document on Epidemiology of rare disease in Orphanet, Orphanet, February 2019, Version 01. https://www.orpha.net/orpha-com/cahiers/docs/GB/Epidemiology_in_Orphanet_R1_Ann_Epi_EP_05.pdf
2. Online Mendelian Inheritance in Man. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM> (дата обращения 15.07.2024).
3. Ferreira C.R. The burden of rare diseases. Am. J. Med. Genet. 2019; 179(A): 885-892. DOI: 10.1002/ajmg.a.61124.
4. Wakap S.N., Lambert D.M., Olry A. et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. European Journal of Human Genetics. 2020; 28: 165–173. <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0508-0>
5. Passarge E. Color Atlas of Genetics. Stuttgart: Georg Thieme (4th editions). 2017:497 p.
6. Wu D.D., Zhang Y.P. Different level of population differentiation among human genes. BMC Evolutionary Biology. 2011;11(16). doi:10.1186/1471-2148-11-16.
7. Zinchenko R.A., Ginter E.K., Marakhonov A.V. et al. Epidemiology of rare hereditary diseases in European part of Russia: point and cumulative prevalence. Frontiers in Genetics. 2021; (12): 678957. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.678957>
8. Гинтер Е.К., Зинченко Р.А., Ельчинова Г.И. и др. Роль факторов популяционной динамики в распространенности наследственной патологии в российских популяциях. Медицинская генетика. 2004; 3(12): 548-555.
9. Зинченко Р.А., Ельчинова Г.И., Гинтер Е.К. Факторы, определяющие распространение наследственных болезней в российских популяциях. Медицинская генетика. 2009; 8,12(90): 7-23.
10. Гинтер Е.К., Ревазов А.А., Таланов М.И. и др. Медико-генетическое изучение населения Костромской области: 2. Разноо-

- бразии наследственной патологии в пяти районах области. Генетика. 1985; 21(8):1294-1301.
11. Петрин А.Н., Гинтер Е.К., Руденская Г.И. и др. Медико-генетическое изучение населения Костромской области. Сообщение 4. Отягощенность и разнообразие наследственной патологии в 5 районах области. Генетика. 1988; 24(1): 151-155.
 12. Zinchenko R.A., Makaov A.Kh., Marakhonov A.V. et al. Epidemiology of hereditary diseases in Karachay-Cherkess Republic. International Journal of Molecular Sciences. 2020; 21(1): 325. <https://doi.org/10.3390/ijms21010325>
 13. Cavalli-Sforza L.L., Bodmer W.F. The Genetics of Human populations. San Francisco, Freeman WH and Company, 1971. 965p.
 14. Morton N.E. Genetic tests under incomplete ascertainment. Am. J. Hum. Genet. 1959; 11:1-16.
 15. Гетоева З.К., Кадышев В.В., Джаджиева М.Ю. и др. Медико-генетическое изучение населения Республики Северная Осетия Алания. I. Отягощенность наследственной патологией в трех районах. Медицинская генетика. 2019; 18(6): 34-42. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.06.34-42
 16. Ельчинова Г.И., Тебиева И.С., Ревазова Ю.А. и др. Популяционно – генетическая структура населения Северной Осетии – Алании. Медицинская генетика. 2024, 23(6):48-54.
 17. Elchinova G.I., Kadyshchev V.V., Getoeva Z.K., et al Endogamy in Population of North Ossetia (Late 20th Century). Russian Journal of Genetics; 2020; 56(7):880–884. DOI: 10.1134/S1022795420070042
 8. Ginter E.K., Revazov A.A., Talanov M.I. et al. Mediko-geneticheskoe izuchenie naselenija Kostromskoj oblasti: 2. Raznoobrazie nasledstvennoj patologii v pjati rajonah oblasti [Medical genetic study of the population of the Kostroma region: 2. Variety of hereditary pathology in five districts of the region]. Genetika [Genetics]. 1985; 21(8):1294-1301. (In Russ.)
 9. Petrin A.N., Ginter E.K., Rudenskaja G.I. et al. Mediko-geneticheskoe izuchenie naselenija Kostromskoj oblasti. Soobshhenie 4. Otjagoshennost' i raznoobrazie nasledstvennoj patologii v 5 rajonah oblasti [Medical genetic study of the population of the Kostroma region. Message 4. The load and diversity of hereditary diseases in 5 regions]. Genetika [Genetics]. 1988; 24(1): 151-155. (In Russ.)
 10. Zinchenko R.A., Makaov A.Kh., Marakhonov A.V. et al. Epidemiology of hereditary diseases in Karachay-Cherkess Republic. International Journal of Molecular Sciences. 2020; 21(1): 325. <https://doi.org/10.3390/ijms21010325>
 11. Ginter E.K., Zinchenko R.A., El'chinova G.I. et al. Rol' faktorov populacionnoj dinamiki v rasprostranennosti nasledstvennoj patologii v rossijskikh populacijah [The role of population dynamics factors in the prevalence of hereditary pathology in Russian populations]. Medical genetics [Medicinskaja genetika]. 2004; 3(12): 548-555. (In Russ.)
 12. Zinchenko R.A., El'chinova G.I., Ginter E.K. Faktory, opredelajushhie rasprostranenie nasledstvennyh boleznej v rossijskikh populacijah [Factors determining the spread of hereditary diseases in Russian populations]. Medicinskaja genetika [Medical genetics]. 2009; 8;12(90): 7-23. (In Russ.)
 13. Cavalli-Sforza L.L., Bodmer W.F. The Genetics of Human populations. San Francisco, Freeman WH and Company, 1971. 965p.
 14. Morton N.E. Genetic tests under incomplete ascertainment. Am. J. Hum. Genet. 1959; 11:1-16.
 15. Getoeva Z.K., Kadyshchev V.V., Djadjieva M.Yu. et al. Mediko-geneticheskoe izuchenie naseleniia Respubliki Severnaia Osetiia Alaniia I Otiagoshennost nasledstvennoi patologiei v trekh raionakh. [Medical genetic study of the Republic of North Ossetia Alania. I. Load of hereditary pathology in three districts]. Medicinskaja genetika [Medical genetics]. 2019; 18(6): 34-42. (In Russ.)
 16. Elchinova G.I., Tebieva I.S., Revazova Y.A. et al. Populyatsionno-geneticheskaya struktura naseleniya Severnoy Osetii – Alanii [Population-genetic structure of the population of North Ossetia-Alania]. Medicinskaja genetika [Medical genetics]. 2024, 23(6):48-54 (In Russ.)
 17. Elchinova G.I., Kadyshchev V.V., Getoeva Z.K., et al Endogamy in Population of North Ossetia (Late 20th Century). Russian Journal of Genetics; 2020; 56(7):880–884. DOI: 10.1134/S1022795420070042

References

1. Procedural document on Epidemiology of rare disease in Orphanet, Orphanet, February 2019, Version 01. https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Epidemiology_in_Orphanet_R1_Ann_Epi_EP_05.pdf
2. Online Mendelian Inheritance in Man. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM> (date accessed 15.07.2024).
3. Ferreira C.R. The burden of rare diseases. Am. J. Med.Genet. 2019; 179(A): 885-892.DOI: 10.1002/ajmg.a.61124.
4. Wakap S.N., Lambert D.M., Olry A. et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. European Journal of Human Genetics. 2020; 28: 165–173. <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0508-0>
5. Passarge E. Color Atlas of Genetics. Stuttgart: Georg Thieme (4rd editions). 2017:497 p.
6. Wu D.D., Zhang Y.P. Different level of population differentiation among human genes. BMC Evolutionary Biology. 2011;11(16). doi:10.1186/1471-2148-11-16.
7. Zinchenko R.A., Ginter E.K., Marakhonov A.V. et al. Epidemiology of rare hereditary diseases in European part of Russia: point and