

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2025.01.34-45>

Возраст мутации мукополисахаридоз-плюс синдрома в Республике Саха (Якутия)

Новгородова С.Н.¹, Федоров А.И.¹, Голикова П.И.¹, Сухомясова А.Л.¹, Харьков В.Н.², Степанов В.А.², Максимова Н.Р.¹

1 – ФГАОУ ВО Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова
677013, г. Якутск, ул. Белинского, д. 58

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

Мукополисахаридоз-плюс синдром (МПСПС, OMIM # 617303) представляет собой редкое аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, вызванное патогенным вариантом *c.1492C>T* в экзоне 12 гена *VPS33A*. Заболевание характеризуется фенотипом «гаргоилизма», включающим скелетные аномалии, поражение сердца, контрактуры суставов, задержку психомоторного и физического развития, а также дополнительные нарушения со стороны почек и гемопозитической системы. Впервые клиническая картина МПСПС была описана в 2014 году врачами медико-генетического центра г. Якутска, а молекулярно-генетическая причина была установлена в 2017 году. В работе при анализе неравновесия по сцеплению 11 микросателлитных маркеров установлен «гаплотип основателя» локуса МПСПС, что, вероятно, свидетельствует о накоплении мутации в результате эффекта основателя. Определено время распространения мутации в Якутии, которое составило 2312 ± 1375 лет. Среднее значение числа поколений, прошедших после начала распространения патогенного варианта *c.1492C>T* в якутской популяции, составило 92,5.

Ключевые слова: мукополисахаридоз-плюс синдром, МПСПС, якуты, *VPS33A*, эффект основателя, «возраст мутации».

Для цитирования: Новгородова С.Н., Федоров А.И., Голикова П.И., Сухомясова А.Л., Харьков В.Н., Степанов В.А., Максимова Н.Р. Возраст мутации мукополисахаридоз-плюс синдрома в Республике Саха (Якутия). *Медицинская генетика*. 2025; 24(1): 34-45.

Автор для корреспонденции: Новгородова С.Н.; e-mail: vsaina@yandex.ru

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (тема научного проекта: «Геномика Арктики: диагностика, профилактика и лечение», FSRG-2024-0001; грант «Главы РС(Я) молодым ученым» 2023 г.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 09.01.2025

Age of mucopolysaccharidosis-plus syndrome mutation in the Republic of Sakha (Yakutia)

Novgorodova S.N.¹, Fedorov A.I.¹, Golikova P.I.¹, Sukhomyasova A.L.¹, Kharkov V.N.², Stepanov V.A.², Maksimova N.R.¹

1 – North-Eastern Federal University
68, Belinsky st., Yakutsk, 677013, Russian Federation

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

Mucopolysaccharidosis-plus syndrome (MPSPS, OMIM # 617303) – is a rare autosomal recessive inherited disorder caused by a *c.1492C>T* mutation in exon 12 of the *VPS33A* gene. The disease is characterised by a ‘gargoylism’ phenotype, including skeletal anomalies, heart damage, joint contractures, delayed psychomotor and physical development, and additional disorders of the kidney and haematopoietic system. The clinical picture of MPSPS was initially delineated by the medical team at the Medical and Genetic Centre of Yakutsk in 2014, and the underlying molecular genetic cause was subsequently identified in 2017. In the paper, a ‘founder haplotype’ of the MPSPS locus was established through linkage disequilibrium analysis of 11 microsatellite markers, indicating the accumulation of the mutation as a result of the founder effect. The time of spread of the mutation in Yakutia was determined to be 2312 ± 1375 years. The average value of the number of generations that have passed since the beginning of the spread of the *c.1492C>T* mutation in the Yakut population was found to be 92,5.

Keywords: mucopolysaccharidosis plus syndrome, MPSPS, Yakuts, *VPS33A*, founder effect.

For citation: Novgorodova S.N., Fedorov A.I., Golikova P.I., Sukhomyasova A.L., Kharkov V.N., Stepanov V.A., Maksimova N.R. Age of mucopolysaccharidosis-plus syndrome mutation in the Republic of Sakha (Yakutia). *Medical genetics [Medicinskaya genetika]*. 2025; 24(1): 34-45. (In Russian).

Corresponding author: Novgorodova S.N.; e-mail: vsaina@yandex.ru

Funding: The study was carried out within the framework of the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (subject of the scientific project: «Genomics of the Arctic: epidemiology, heredity, pathology», FSRG-2020-0014); grant «Heads of RS(Y) to young scientists» 2023.

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

Accepted: 09.01.2025

Введение

В генетически изолированных популяциях из-за действия различных факторов популяционной динамики может происходить накопление редких генетических заболеваний, в отличие от крупных мировых популяций. В связи с этим, большинство генов, связанных с определенными редкими генетическими заболеваниями, было впервые идентифицировано в больших родословных с большим количеством больных, которые жили в эндогамных изолированных популяциях [1-2]. Якутское население является гомогенной популяцией, и в нем имеется накопление десятков наследственных заболеваний, а основным механизмом формирования груза наследственной патологии в популяции якутов является «эффект основателя» [3-6]. Для большинства изученных генетических заболеваний определен «возраст» распространения мажорных мутаций в якутской популяции [5, 7-13].

Мукополисахаридоз-плюс синдром (МПСПС, OMIM #617303) – тяжелое аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное патогенным вариантом в гене *VPS33A*, относящееся к группе лизосомных заболеваний, клинически было описано врачами медико-генетического центра г. Якутска в 2014 г. [14], а молекулярно-генетическая причина была найдена впервые в 2017 г. [15-16]. У больных наблюдаются грубые черты лица, скелетные аномалии, поражение сердца, контрактуры суставов, отставание в психомоторном развитии. Заболевание в названии получило «плюс» в виду того, что помимо клинической картины мукополисахаридозов, у больных МПСПС наблюдаются дополнительные нарушения со стороны почек и гемопоэтической системы [14]. К текущему времени лечение отсутствует. Прогноз неблагоприятный, все пациенты с МПСПС умерли в младенческом возрасте от кардиореспираторной недостаточности. В мире зарегистрирован 21 случай МПСПС: 2 – из турецкой кровнородственной семьи, 1 – из марокканской семьи от кровнородственного брака, 18 случаев заболевания – в Якутии, из якутских семей, не состоявших в кровнородственных браках [15-20]. Учитывая, что все больные с МПСПС из Якутии имели одинаковый патогенный вариант *c.1492C>T* в экзоне 12 гена *VPS33A*, и основываясь на данных предыдущих исследований наследственных заболеваний, можно предположить, что обнаруженный патогенный вариант *c.1492C>T* гена *VPS33A* мог распространиться на территории Восточной Сибири в результате «эффекта основателя».

В связи с этим, целью настоящей работы является реконструкция гаплотипа основателя с оценкой воз-

раста мутации и определение частоты гетерозиготного носительства патогенного варианта *c.1492C>T* гена *VPS33A*, вызывающей МПСПС, в якутской популяции.

Материалы и методы

Материалом для анализа частоты гетерозиготного носительства ранее выявленного патогенного варианта гена *VPS33A* (n=1086) послужили образцы ДНК взрослых индивидуумов без наследственных заболеваний из «Коллекции ДНК наследственной и врожденной патологии Республики Саха (Якутия)» научно-исследовательской лаборатории «Молекулярная медицина и генетика человека» медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова и Медико-генетического центра Республиканской больницы №1-НЦМ им. М.Е. Николаева и из банка ДНК НИИ медицинской генетики Томского национального исследовательского медицинского центра. Образцы были собраны и использованы с письменного информированного согласия доноров биоматериала. Проведение исследования было одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике (протокол № 14 от 21 мая 2018 г., решение № 1). Популяционная выборка была разделена на 10 групп в соответствии с этнической принадлежностью индивидуумов: якуты (n=189), эвены (n=193), эвенки (n=93), русские (n=146), буряты (n=96), чукчи (n=41), юкагиры (n=45), алтайцы (n=96), тувинцы (n=96), томские эвенки (n=91). Этническая принадлежность была установлена по отцовской и материнской линиям на основе данных интервью до 3 поколения.

Определение носительства патогенного варианта *c.1492C>T* (p.R498W) в гене *VPS33A* в популяционных выборках (n=1086) условно здоровых индивидуумов различных этнических групп проводилось методом ПЦР в реальном времени с использованием аллель-специфичных гидролизных олигонуклеотидных зондов (технология «TaqMan»). Скрининг патогенного варианта *c.1492C>T* (p.R498W) в гене *VPS33A* проводился методом реал-тайм ПЦР с использованием набора от компании ЗАО «Тестген» (Россия) в соответствии с прилагаемой инструкцией. Также для скрининга были использованы образцы ДНК 15 пациентов (30 хромосом) и 30 здоровых родственников (60 хромосом) из 15 якутских семей с МПСПС. В контрольную группу включены образцы ДНК 50 здоровых якутов (100 хромосом), не связанных кровным родством. Все образцы ДНК были получены с информированного согласия добровольцев. Для реконструкции гаплотипов использованы 11 микросателлитных маркеров, фланкирую-

щих ген *VPS33A* в области размером 140 сМ на карте Marshfield (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>). Для подбора маркеров были использованы базы данных на сайте UCSC Genome Browser on Human (<http://genome.ucsc.edu/index.html>). Последовательности праймеров и длина полученных фрагментов представлены в **табл. 1**. Амплификацию необходимых фрагментов ДНК проводили методом ПЦР на программируемом термоциклере S1000 Touch (BioRad) в объеме 15 мкл реакционной ПЦР-смеси. Молекулярно-генетический анализ про-

водился методом фрагментного анализа с использованием динуклеотидных STR-маркеров с последующей визуализацией на автоматическом ДНК-секвенаторе Applied Biosystems 3500 («Life Technologies», США). Результаты анализировали с помощью компьютерной программы GeneMapper Generic.

Для выявления аллелей, ассоциированных с мутацией, проводили семейный анализ полиморфных маркеров и определяли гаплотипы, характерные для хромосом, несущих патогенный вариант *c. 1492C>T* в гене

Таблица 1. Последовательности праймеров и условия ПЦР для полиморфных динуклеотидных маркеров на хромосоме 12, фланкирующих ген *VPS33A*

Table 1. Primer sequences and PCR conditions for polymorphic dinucleotide markers on chromosome 12 flanking the *VPS33A* gene

Название маркера	Генетическая локализация, сМ	Физическая локализация, млн п.н.	Het	Последовательности праймеров	Длина фрагмента, п.н.	MgCl ₂ , мМ	T, °C
D12S385	135.14	119.481.028	0.81	F:GGATTGTCTAGCCAGTGGG	125–151	1 мкл	54,5
				R:GGGAACAGTGAGTTACAAAC			
D12S321	136.82	120.147.379	0.61	F:CCATTGCTAATATTTGGTCATAAT	155–177	1,5 мкл	54,5
				R: GATATACTGAAGAACTTGGCG			
D12S2073	139.61	121.283.279	0.68	F: GTCCCAGGCACTGTTGTAAC	389–409	2 мкл	57,9
				R: ACCTAATTCAGAGCCACCC			
D12S1349	139.61	122.320.997	0.74	F: CCAAGAGTGACATTGGC	174–194	1 мкл	54,5
				R: GCATGGCTGGAGCATAAG			
D12S195	139.61	123.195.712		F: GCGGCAAGACAGGTTTAAAG	168–218	0,5 мкл	57,9
				R: AAAGACATTCTGATACTCATGC			
D12S1603	140.17	123.551.888	0.67	F: CACTCCAGCCTGGGAGAC	112–132	2 мкл	57,9
				R: CTGCCTTCACATGCCTT C			
D12S378	140.17	124.662.990	0.74	F: GCCCTGATTGATTTTTGAC	156–172	1 мкл	54,5
				R: ATTCGAGGGGGACACTATTC			
D12S1612	140.17	124.912.479	0.92	F: TCAGCCCCTGTCTCAC	220–282	1,5 мкл	62,5
				R: GCATCCTTGATGTCCC			
D12S1611	140.17	124.985.460	0.71	F: ACTAATGGGTGCTGACATTG	160–182	1,5 мкл	66
				R: TATCAGAGGGTTCTGTGAG			
D12S1614	144.83	125.875.451	0.69	F: TCCGTCCAGGAACACAATC	164–174	1,5 мкл	62,5
				R: TCAACTCTGGGGTCTGCAC			
D12S342	144.83	125.883.840	0.72	F: CGCTCTCACAGTTCTGGAGG	217–237	1,5 мкл	66
				R: GCCAAGGCAGAGTTTTGGAC			

VPS33A. Статистическая значимость различий частот аллелей оценивалась с помощью критерия χ^2 Пирсона с поправкой на правдоподобие.

Для оценки неравновесности сцепления для полиморфных маркеров в группе больных использовали формулу (1), предложенную Bengtsson и Thomson [21]:

$$\delta = \frac{(P_D - P_N)}{(1 - P_N)} \delta = \frac{(P_D - P_N)}{(1 - P_N)} \quad (1)$$

где δ – мера неравновесности сцепления, P_D – частота ассоциированного аллеля среди хромосом с мутацией, P_N – частота этого же аллеля среди хромосом без мутации.

Расчет возраста мутации *VPS33A* проводился по формуле (2):

$$g = \frac{\lg \frac{1 - Q}{1 - P_N}}{\lg(1 - \theta)} \quad (2)$$

где g – число поколений со времени возникновения мутации; Q – доля мутантных хромосом без аллеля гаплотипа основателя; P_N – частота аллеля основателя в популяции; θ – рекомбинационная фракция.

Затем «возраст» мутации вычисляется по формуле $a = g \cdot c$, где, a – возраст мутации, c – средняя продолжительность жизни одного поколения, принятая в настоящей работе за 25 лет.

Статистический анализ проводили в среде пакета прикладных программ IBM – SPSS Statistics 23. Использовали модуль описательной статистики/таблица сопряженности. Рассчитывали статистические критерии коэффициент сопряженности и χ^2 с поправкой на правдоподобие (Likelihood ratio) [22], т. к. число ожидаемых частот меньше 5 встречалось в более чем 20% ячеек таблиц сопряженности. LD анализ был проведен в программе Arlequin 3.5.2.2 с 10000 повторений (permutations). Генетические расстояния между индивидуумами рассчитывались по метрикам Нэя и Роджера. Для филогенетического анализа использовались методы UPGMA и Fast Minimum Evolution (FastME), построенные на основе бутстреп-анализа.

Результаты

Популяционные исследования частоты патогенного варианта *c.1492C>T* в гене *VPS33A* среди коренных народов Сибири и Дальнего Востока были проведены

Таблица 2. Популяционные исследования частоты мутации *c.1492C>T* в гене *VPS33A*

Table 2. Population studies of the frequency of the *c.1492C>T* mutation in the *VPS33A* gene

Группа коренных народов		Всего обследовано	Число гетерозигот GT/WT	Частота гетерозиготного носительства
Дальнего Востока	Якуты	189	6	1,6 %
	Эвены	193	0	–
	Эвенки	93	0	–
	Чукчи	41	0	–
	Юкагиры	45	0	–
	Русские	50	0	–
Сибирь	Буряты	96	0	–
	Алтайцы	96	0	–
	Тувинцы	96	0	–
	Эвенки	91	0	–
	Русские	96	0	–
Итого			1086	

на 1086 образцах крови. Среди 189 обследованных якутов было выявлено 6 гетерозиготных носителей мутации, то есть частота гетерозиготного носительства составила 1,6%. Мутация *c. 1492C>T* не была обнаружена в образцах крови народов Дальнего Востока (эвенки, эвенки, юкагиры, чукчи, русские) и Сибири (алтайцы, тувинцы, эвенки, буряты, русские), **табл. 2**.

Реконструкция гаплотипа основателя была проведена у 15 пациентов с МПСПС, у которых мутация была обнаружена в гомозиготном состоянии, а также у 50 индивидуумов контрольной группы, у которых мутация *c. 1492C>T* не была выявлена.

В данном исследовании был проведен анализ 11 микросателлитных маркеров, частоты микросателлитных маркеров *D12S385*, *D12S321*, *D12S2073*, *D12S1349*, *D12S195*, *D12S1603*, *D12S378*, *D12S1612*, *D12S1611*,

D12S1614 и *D12S342* в группе пациентов и в контрольной выборке якутской популяции представлены в **табл. 3**.

Полученные данные по реконструкции гаплотипов в области гена *VPS33A* представлены в **табл. 4** для 15 пробандов с МПСПС из 15 якутских семей. Выделенная область, возможно, представляет собой сохраненную часть гаплотипа основателя.

На дендограмме можно увидеть наличие нескольких крупных кластеров, что может указывать на генетическую изоляцию, а также короткие расстояния внутри кластеров, что может свидетельствовать о недавнем общем предке. Большие расстояния между отдельными кластерами свидетельствуют о значительных генетических различиях между группами, что может быть следствием длительной генетической изоляции или различий в генетическом происхождении, это может указы-

Таблица 3. Аллельные частоты STR- маркеров из области гена *VPS33A* в хромосомах с мутацией (Б – больные) и из контрольной выборки (К.В.) якутов

Table 3. Allelic frequencies of STR markers from the *VPS33A* gene region in chromosomes with mutation (Б – patients) and from the control sample (К.В.) of Yakuts

Ал- лель	<i>D12S385</i>		<i>D12S321</i>		<i>D12S2073</i>		<i>D12S1349</i>		<i>D12S195</i>		<i>D12S1603</i>		<i>D12S378</i>		<i>D12S1612</i>		<i>D12S1611</i>		<i>D12S1614</i>		<i>D12S342</i>	
	Б-30	К.В.- 94	Б-30	К.В.- 98	Б-30	К.В.- 98	Б-30	К.В.- 92	Б-30	К.В.- 98	Б-30	К.В.- 100	Б-30	К.В.- 80	Б-30	К.В.- 96	Б-30	К.В.- 96	Б-30	К.В.- 86	Б-30	К.В.- 88
1		0,01		0,02		0,01		0,07	0,36	0,09		0,12		0,01		0,01	0,83	0,61	0,06	0,13		0,19
2	0,83	0,11		0,01		0,02	0,10	0,06		0,41	0,50		0,53	0,18	0,63	0,05	0,03	0,05		0,02		0,01
3		0,39		0,03		0,01		0,03		0,01		0,49	0,13	0,18	0,06	0,01		0,06	0,40	0,19		0,02
4		0,01		0,03	0,70	0,03		0,1	0,63	0,3	0,50		0,26	0,31	0,03	0,01		0,02	0,46	0,48	0,03	0,03
5		0,08	0,6	0,03		0,22	0,03	0,11		0,19		0,39	0,06	0,28	0,10	0,15		0,07	0,06	0,15		0,03
6	0,10	0,05	0,16	0,31	0,23	0,08		0,13						0,01		0,06		0,01				
7		0,2		0,28		0,25	0,86	0,19							0,03	0,01		0,02				0,03
8		0,01	0,13	0,12	0,06	0,05		0,2							0,01	0,06	0,04					
9		0,02	0,10	0,11		0,25		0,04							0,05		0,08				0,9	0,69
10		0,01		0,02		0,05		0,02							0,02	0,03						
11	0,06	0,08				0,01									0,10	0,13	0,03	0,01				
12																0,06		0,01			0,03	0,01
13																0,09						
14																0,08						
15																0,02						
16															0,03	0,08						
17																0,01						
18																0,04						
19																0,03						
20																0,01						
21																0,01						

вать на наличие различных гаплотипов или мутаций, характерных для каждой из подгрупп. В целом, дендограмма отражает генетическое разнообразие и структурированность исследуемой популяции. При ранее проведенном полногеномном исследовании выявлено наличие гомозиготного варианта в гене *VPS33A*, расположенного в пределах 4 млн п.н. региона гомозиготности (РОН) на хромосоме 12, что может свидетельствовать об эффекте основателя [16, 23].

Были определены маркеры с дисбалансом сцепления (LD): *D12S385*, *D12S321*, *D12S1603*, *D12S378*, *D12S1611*, *D12S1612*, *D12S1614*, *D12S342* ($p \geq 0,05$). Значимое сцепление наблюдалось у маркеров: *D12S2073*, *D12S1349*, *D12S195* ($p \leq 0,05$). Мы определили маркеры, статистически значимо ассоциированные с мутантным локусом (табл. 5).

Частоты аллелей 5, 4, 8, 4, 2 и 2 маркеров *D12S321*, *D12S2073*, *D12S1349*, *D12S195*, *D12S378*, *D12S1612* соответственно статистически значимо связаны с мутантным локусом гена *VPS33A* ($p < 0,05$) (табл.4). Установленный по восьми микросателлитным маркерам гаплотип *D12S321(5)*, *D12S2073(4)*, *D12S1349(8)*, *D12S195(4)*, *D12S378(2)*, *D12S1612(2)* возможно и является остатком гаплотипа основателя.

Для оценки «возраста» мутации применяли формулы, которые были использованы для расчета такового при исследовании идиопатической торсионной дистонии у евреев, аутосомно-рецессивного остеопетроза и аутосомно-рецессивного эритроцитоза в Чувашии и других наследственных заболеваний [24,25]. При расчете «возраста» мутации не учитывались маркеры *D12S385*, *D12S321*, *D12S1603*, *D12S1611*, *D12S1614*, *D12S342* вви-

Таблица 4. Гаплотипы хромосом пациентов с мутацией *c.1492C>T* в гене *VPS33A*

Table 4. Haplotypes of chromosomes of patients with mutation *c.1492C>T* in the *VPS33A* gene

№	ДНК	D12S385	D12S321	D12S2073	D12S1349	VPS33A	D12S195	D12S1603	D12S378	D12S1612	D12S1611	D12S1614	D12S342
		119.481.028	120.147.379	121.283.279	122.320.997		122.714.111	123.195.712	123.551.888	124.662.990	124.912.479	124.985.460	125.875.451
1	АА 4663	2/2	9/9	4/4	2/8	mut	1/4	2/4	2/4	5/11	1/1	4/4	9/9
2	АБ 1724	6/11	5/9	4/4	6/8	mut	1/5	2/4	2/4	5/11	1/1	4/4	9/12
3	АБ 2704, АБ 2949	2/2	5/5	4/4	8/8	mut	1/6	2/4	2/4	2/2	1/1	3/4	9/9
4	АБ 2484	2/2	5/8	4/4	8/8	mut	1/7	2/4	2/3	2/3	1/10	3/3	9/9
5	в 3477	2/2	5/8	4/4	8/8	mut	1/8	2/4	2/5	2/3	1/11	3/4	9/9
6	АБ 2984	2/2	5/6	4/6	2/8	mut	1/9	2/4	2/2	2/2	1/1	1/4	9/9
7	АБ 8844	2/2	6/6	4/4	2/8	mut	1/10	2/4	2/2	2/2	1/1	1/4	9/9
8	АБ 3997	2/2	5/6	4/4	8/8	mut	1/11	2/4	2/4	2/2	1/1	3/4	9/9
9	АБ 3156	2/2	5/6	4/6	8/8	mut	1/12	2/4	2/4	2/2	1/1	3/4	4/7
10	АБ 4827	6/11	5/6	6/8	8/8	mut	4/4	2/4	2/4	2/11	2/8	3/4	9/9
11	АБ 6920	2/2	5/8	4/4	8/8	mut	1/4	2/4	3/4	2/4	1/1	3/4	9/9
12	АБ 8931	2/2	5/5	6/6	8/8	mut	4/4	2/4	2/5	2/2	1/1	3/4	9/9
13	В 296	2/6	5/8	6/8	8/8	mut	4/4	2/4	2/4	7/16	1/1	3/5	9/9
14	В 2597	2/2	5/5	4/6	8/8	mut	1/4	2/4	2/2	2/2	1/8	3/4	9/9
15	В 4193	2/2	5/5	4/4	8/8	mut	4/4	2/4	2/4	2/5	1/1	3/5	9/9
Частый аллель пациентов		2	5	4	8		4	2/4	2	2	1	4	9
Частота аллеля		0,83	0,6	0,7	0,86		0,63	05/05	0,53	0,63	0,83	0,46	0,9
Частота аллеля у К.В.		0,39	0,03	0,03	0,2		0,3		0,18	0,05	0,61	0,48	0,69

ду того, что не было выявлено статистически значимого неравновесия по сцеплению с геном *VPS33A*. Так же был исключен из подсчета маркер *D12S378*, так как для него выявлено малое количество рекомбинационных событий с мутацией. Результаты расчетов «возраста» мутации *c.1492C>T* в гене *VPS33A* показаны в табл. 6.

Таблица 5. Ассоциации и неравновесие по сцеплению аллелей маркёров с локусом МПСПС в якутской популяции.

Table 5. Associations and linkage disequilibrium of marker alleles with the MPSPS locus in the Yakut population.

№	маркер	аллель	δ	%	к.с.	p
1	<i>D12S385</i>	2	0,72	86,7	0,298	0,72
2	<i>D12S321</i>	5	0,58	33,3	0,4	0,34
3	<i>D12S2073</i>	4	0,69	60	0,6	0,05
4	<i>D12S1349</i>	8	0,82	100	0,4	0,03
5	<i>D12S195</i>	4	0,59	100	0,349	0,01
6	<i>D12S1603</i>	2	0,5	100	0,707	0,24
7	<i>D12S378</i>	2	-0,05	53,3	0,3	0,66
8	<i>D12S1611</i>	1	0,56	93,3	0,43	0,17
9	<i>D12S1612</i>	2	0,61	73,3	0,430	0,49
10	<i>D12S1614</i>	4	-0,03	80	0,213	0,7
11	<i>D12S342</i>	9	0,67	86,7	0,321	0,51

Примечание: δ – мера неравновесности сцепления аллелей полиморфных маркеров с локусом заболевания; p – уровень значимости.

Таблица 6. Число поколений, прошедших с момента распространения *c.1492C>T* в якутской популяции.

Table 6. Number of generations since the spread of *c.1492C>T* in the Yakut population.

Markers	Chromosomal position on physical map	Position on Marshfield linkage map (cM)	g	«Возраст» мутации, лет
1 - <i>D12S2073</i>	121.283.279	139,61	94,69	2367
2 – <i>D12S1349</i>	122.320.997	139,61	49,23	1231
3 – <i>D12S195</i>	123.195.712	139,61	133,55	3339
Среднее число поколений			92,5±55	2312,5 ± 1375

Среднее значение числа поколений, прошедших после начала распространения мутации *c.1492C>T* в якутской популяции, составило 92,5. Принимая продолжительность одного поколения в 25 лет, время, за которое произошло распространение мутации, оценивается в 2312,5 лет со среднеквадратичным отклонением 1375 лет.

Обсуждение

Анализ частоты гетерозиготного носительства МПСПС представлен в табл. 2. Как видно из таблицы, общая частота гетерозиготного носительства МПСПС в якутской популяции составила 1,6%. В данном исследовании был проведен анализ частоты гетерозиготного носительства мутации *c.1492C>T* дополнительно в популяциях, географически близких к якутской, в результате мутация не была выявлена у народов Дальнего Востока (эвены, эвенки, юкагиры, чукчи, русские) и Сибири (алтайцы, тувинцы, эвенки, буряты, русские). Это означает, что данная мутация не является распространенной среди данных народов. Частота гетерозиготного носительства различных аутосомно-рецессивных заболеваний (табл. 7) варьирует в широком диапазоне от 1,3% до 11,7%, показывая, что аутосомно-рецессивные заболевания имеют разную распространенность в якутской популяции. МПСПС находится в среднем диапазоне частоты гетерозиготного носительства в якутской популяции. Для получения более точной картины частоты гетерозиготного носительства МПСПС необходимо дальнейшее изучение географического распространения по РС(Я).

Наличие идентичного гаплотипа у всех 15 неродственных пациентов с МПСПС указывает на наличие выраженного эффекта основателя в якутской популяции. Это явление, по-видимому, стало причиной накопления данной редкой патологии среди якутов. Низкое генетическое разнообразие в популяции якутов, которое обусловлено историческими процессами, было подтверждено в ряде предыдущих исследований [30,31]. Заболевания, такие как окулофарингеальная мышечная дистрофия и миотоническая дистрофия 1 типа, вероятно, начали свое распространение более трех тысяч лет назад, в период позднего неолита и бронзового века, задолго до формирования современного якутского этноса [11,26]. Время возникновения мутаций, связанных с такими заболеваниями, как аутосомно-рецессивная глухота 1А типа, SOPH-синдром, врожденная катаракта, 3-М синдром, аутосомно-рецессивная метгемоглобинемия, обусловленная дефи-

цитом метгемоглобинемической редуктазы и спиноцеребеллярная атаксия 1 типа, относится к X-XVIII векам, что соответствует периоду средневековья. Именно в это время происходили значительные миграционные процессы, включая появление тюркоязычных предков якутов в бассейне Средней Лены, а также освоение территории Восточной Сибири русскими землепроходцами, что способствовало распространению мажорных мутаций [8-12, 26, 27].

Среднее значение числа поколений, прошедших после начала распространения патогенного варианта *c. 1492C> T* в якутской популяции, составило 92,5. Возраст мутации *c. 1492C> T* в якутской популяции равен $2312,5 \pm 1375$ лет. Таким образом, время возникновения мутации связано с ранним железным веком. Полученные данные примерно совпадают с ранее полученными результатами оценки «возраста» распространения мутаций, связанных с миотонической дистрофией 1 типа $3179 \pm 704,84$ лет, а также с ювенильной аутосомно-рецессивной глухотой [11, 29], которые возникли в период позднего неолита и бронзового века.

Происхождение якутского этноса и его генетическая история представляют собой уникальный пример влияния древних миграций и изоляции на формирование генофонда. Якуты – единственный тюркоязычный народ, проживающий в удаленном регионе, что способствовало сохранению архаичных генетических и культурных реликтов [32-34]. Согласно исследованиям В.А. Степанова и С.А. Федоровой, основную роль в формировании якутского генофонда сыграли шесть гаплогрупп Y-хромосомы, среди которых доминирует N3a, отражающая сильный эффект основателя. Эта гаплогруппа возникла около 4,45 тысячи лет назад, и её распространение связано с ассимиляцией тунгусо-язычных племен и последующими миграциями тюркоязычных народов [31,35].

Исследования митохондриальной ДНК также указывают на наличие западноевропейских и ближневосточных линий, что подтверждают сложные миграционные связи предков якутов с народами Центральной Азии и Ближнего Востока. Обнаруженные у якутов редкие гаплогруппы, такие как HV и T, свидетельствуют о древних миграциях и возможном генетическом обмене с этими регионами [32-38]. Эти данные подчеркивают уникальную генетическую историю якутов, формирование которой было обусловлено эффектом «бутылочного горлышка», генетическим дрейфом и эффектом основателя, что привело к накоплению специфических мутаций и особенностям генетического груза.

Двое описанных в литературе больных с МПСПС турецкого происхождения и один марокканский больной с МПСПС имеют одинаковый с якутскими больными патогенный вариант *c. 1492C> T* в экзоне 12 гена *VPS33A* с [17-18]. Присутствие одного и того же патогенного варианта в различных популяциях, таких как якутская, турецкая и марокканская, свидетельствует о многосложной природе взаимодействия популяционно-генетических факторов. В первую очередь, это указывает на возможное влияние эффекта основателя, при котором мутация, возникшая у одного из предков, закрепилась в популяции вследствие её изоляции или ограниченного генофонда. Такой механизм распространения генетических мутаций особенно характерен для небольших и географически или культурно изолированных популяций, где частота мутации может значительно увеличиваться из-за генетического дрейфа – случайных изменений в распределении аллелей, особенно в малочисленных группах. Это объясняет, почему у якутов, несмотря на отсутствие близкородственных браков, мутация может встречаться у множества пациентов, так как даже незначительные колебания частоты аллелей могут привести к её закреплению в популяции.

Кроме того, важным аспектом является наличие близкородственных браков, которые значительно увеличивают вероятность проявления редких рецессивных мутаций. Такая практика распространена в некоторых сообществах, где сохраняются традиции заключения браков внутри родственных кланов или семей. В популяциях, таких как турецкая и марокканская, где близкородственные браки более часты, риск того, что оба родителя будут носителями одной и той же мутации, значительно возрастает. Это повышает вероятность того, что у потомков проявится рецессивное заболевание, связанное с данным патогенным вариантом.

Интересно отметить, что возможность скрытого общего происхождения или миграций также не исключена. Исторически популяции часто подвергались миграционным волнам, обмену генами через браки и межпопуляционные взаимодействия, что могло привести к распространению определённых патогенных вариантов за пределы их исходной популяции. Древние миграционные пути или даже единичные случаи распространения мутации через торговые или политические контакты могли сыграть значительную роль в её нынешнем распределении среди различных этнических групп.

Для более точного понимания источника и путей распространения данного патогенного варианта

необходимы дополнительные генетические исследования. Анализ гаплотипов — специфических комбинаций аллелей на одной хромосоме, которые передаются от предков к потомкам, может помочь в определении времени и места возникновения мутации, а также в идентификации возможных миграционных путей.

Кроме того, расширенное исследование в области популяционной генетики, включающее более детальный анализ геномных данных и использование статистических моделей, может выявить влияние селекционных факторов, которые способствуют закреплению патогенного варианта в популяции. Это особенно важно в случае, если мутация несёт с собой какой-либо адаптивный признак или если её распространение связано с культурными или социальными практиками, такими, как выбор брачных партнёров.

Таким образом, для того чтобы полноценно осветить происхождение и эволюцию данной мутации в разных этнических группах, необходим комплексный подход, объединяющий методы популяционной генетики, исторические данные и культурно-антропологические исследования. Интеграция этих различных аспектов позволит получить полное представление о том, как один и тот же патогенный вариант мог распространиться и закрепиться в столь различных по своей истории и географическому расположению популяциях.

Эти данные подтверждают, что генетический груз якутской популяции сформировался под воздействием сложных исторических и демографических процессов. Высокий уровень генетической однородности, наблюдаемый у якутов, связан с изоляцией, низкой миграцией и ограниченным числом предков, что привело к выраженному эффекту основателя и накоплению редких мутаций. Дальнейшие исследования генетического разнообразия и истории распространения мутаций в якутской популяции позволят более детально понять механизмы возникновения и эволюции таких наследственных заболеваний, как МПСПС, и разработать эффективные стратегии их профилактики и лечения.

Литература

- Zeggini E. Using genetically isolated populations to understand the genomic basis of disease. *Genome medicine*. 2014;6(10): 1-3. <https://doi.org/10.1186/s13073-014-0083-5>
- de la Chapelle A. Disease gene mapping in isolated human populations: the example of Finland. *Journal of medical genetics*. 1993;30(10): 857. <https://doi.org/10.1136/jmg.30.10.857>
- Максимова Н.Р. Клинико-генеалогическая и молекулярно-генетическая характеристика этноспецифических форм наследственной пастологии у якутов: Дисс. ...д-ра.мед.наук. Томск. 2009. 203 с.
- Сухомясова А. Л. Аутосомно-доминантная миотоническая дистрофия в Республике Саха (Якутия): Дис. ...канд. мед. наук. Томск., 2005. 188 с.
- Платонов Ф. А., Осаковский В. Л., Гоголев М. П. Спиноцереbellлярная атаксия 1 типа (SCA1): основные факторы накопления мутации в якутской популяции. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2003;1:18-20.
- Ноговицына А. Н. Отягощенность населения Республики Саха (Якутия) наследственной патологией и анализ работы региональной медико-генетической консультации: Дис. ...канд. мед. наук. Томск, 2001. 190 с.
- Marusin A.V., Kurtanov N.A., Maksimova N.R. et al. Haplotype analysis of oculopharyngeal muscular dystrophy (OPMD) locus in Yakutia. *Russ J Genet*. 2016; 52(3): 331–338.
- Maksimova N.R., Nogovicina A.N., Kurtanov K.A. et al. Population frequency and age of mutation G5741→A in gene NBAS which is a cause of SOPH syndrome in Sakha (Yakutia) Republic. *Russ J Genet*. 2016; 52(10): 1086–1093.
- Барашков Н. А., Федорова С.А., Джемилева Л.У. и др. Реконструкция гаплотипа основателя с мутацией q.-3179 (IVS1+ 1G> A) в гене GJB2, приводящей к аутосомно-рецессивной глухоте типа 1А, в популяции якутов. *Медицинская генетика*. 2010; 9(11):11-21.
- Барашков Н. А., Вычужина Л. С., Соловьев А. В. и др. Реконструкция гаплотипа-основателя с мутацией с. 1621C> T (p. Gln541*) гена FYCO1, приводящей к аутосомно-рецессивной катаракте (СТРСТ18) в Якутии. *Медицинская генетика*. 2018; 17(8): 13-19. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2018.08.13-19>
- Степанова С. К., Сваровская М.Г., Марусин А.В. и др. Структура гаплотипов и возраст мутации в гене DMPK у якутов. Генетика человека и патология. Проблемы эволюционной медицины: сборник научных трудов. Под ред. В.А. Степанова. Вып. 10. Томск: Изд-во «Печатная мануфактура». 2014:69-73.
- Galeeva N.M., Voevoda M.I., Spiridonova M.G. et al. Population frequency and age of c.806 C>T mutation in CYB5R3 gene as cause of recessive congenital methemoglobinemia in Yakutia. *Russ J Genet*. 2013; 49(4): 457–463.
- Puzyrev V.P., Maximova N.P. Hereditary diseases among Yakuts. *Russ J Genet* / 2008; 44(10): 1141–1147.
- Sofronova V. et al. Hematopoietic disorders, renal impairment and growth in mucopolysaccharidosis-plus syndrome. *International journal of molecular sciences*. 2022; 23(10): 5851.
- Гуринова Е. Е., Максимова Н. Р., Сухомясова А. Л. Клиническое описание редкого аутосомно-рецессивного синдрома у якутских детей. *Якутский медицинский журнал*. 2014; 2: 12-14.
- Kondo H., Maksimova N.R., Otomo T. et al. Mutation in VPS33A affects metabolism of glycosaminoglycans: a new type of mucopolysaccharidosis with severe systemic symptoms. *Human Molecular Genetics*. 2017; 26(1):173-183. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddw377>
- Dursun A., Yalnizoglu D., Gerdan O.F. et al. A probable new syndrome with the storage disease phenotype caused by the VPS33A gene mutation. *Clinical dysmorphology*. 2017;26(1): 1-12.
- Faraguna M. C., Musto F., Crescitelli V. et al. Mucopolysaccharidosis-Plus Syndrome, a Rapidly Progressive Disease: Favorable Impact of a Very Prolonged Steroid Treatment on the Clinical Course in a Child. *Genes*. 2022; 13(3):442. <https://doi.org/10.3390/genes13030442>
- Новгородова С. Н., Гуринова Е.Е., Сухомясова А.Л. и др. Клиническое и молекулярно-генетическое описание нового типа

- мукополисахаридоза в Якутии. Медицинская генетика. 2021; 20(6): 33–40.
20. Vasilev F., Sukhomyasova A., Otomo T. Mucopolysaccharidosis-Plus Syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(2):421. <https://doi.org/10.3390/ijms21020421>
 21. Bengtsson B.O., Thompson G. Measuring the strength of associations between HLA antigens and diseases. *Tissue Antigens*. 1981;18: 356–363.
 22. Гржибовский А. М., Унгуриян Т. Н. Анализ биомедицинских данных с использованием пакета статистических программ SPSS: учебное пособие. Северный государственный медицинский университет. 2017: 293
 23. Kolesnikov N.A., Kharkov V.N., Zarubin A.A. et al. Characteristics of Genomic Distribution of Runs of Homozygosity in the Indigenous Population of Northern Eurasia. *Russ J Genet*. 2019; 55(10): 1294–1298.
 24. Slatkin M., Rannala B. Estimating allele age. *Annual review of genomics and human genetics*. 2000;1(1):225–249. <https://doi.org/10.1146/annurev.genom.1.1.225>
 25. Risch N., Leon D, Ozelius L. et al. Genetic analysis of idiopathic torsion dystonia in Ashkenazi Jews and their recent descent from a small founder population. *Nature genetics*. 1995; 9(2): 152–159. <https://doi.org/10.1038/ng0295-152>
 26. Курганов Х.А. Окулофарингеальная миодистрофия и вариабельность локуса ОФМД в популяциях Якутии: Дис. ...канд. мед. наук. М.: Науч. исслед. ин-т мед. генетики Томского науч. центра СО РАМН, 2015. 138 с.
 27. Осаковский В. Л., Шатунов А.Ю., Гольдфарб Л.Г. и др. Оценка возраста мутантной хромосомы по гену SCA1 в якутской популяции. *Якутский медицинский журнал*. 2004; 2: 63.
 28. Maksimova N., Hara K., Miyashia A. et al. Clinical, molecular and histopathological features of short stature syndrome with novel CUL7 mutation in Yakuts: new population isolate in Asia. *Journal of Medical Genetics*. 2007; 44(12): 772–778. <https://doi.org/10.1136/jmg.2007.051979>
 29. Барашков Н. А. и др. Реконструкция гаплотипа-основателя с мутацией с. 644G> А р.(Trp215*) гена CLIC5, приводящей к ювенильной аутосомно-рецессивной глухоте (DFNB103) в Якутии. *Медицинская генетика*. 2021;20(7): 15–25.
 30. Харьков В. Н. и др. Происхождение якутов: анализ гаплотипов Y-хромосомы. *Молекулярная биология*. 2008; 42(2): 226–237.
 31. Puzryev V.P., Stepanov V.A., Golubenko M.V. et al. MtDNA and Y-Chromosome Lineages in the Yakut Population. *Russian Journal of Genetics*. 2003; 39(7): 816–822.
 32. Новгородов С. А. Первые шаги якутской письменности. Наука. 1977. 280 с.
 33. Антонов Н. К. Историческая лексика якутского языка. Якутское книжное издательство. 1971. 184 с.
 34. Новгородов И. Н. Якутский язык в генетической классификации. *Crede Experto: транспорт, общество, образование, язык*. 2021;4: 149–179.
 35. Фёдорова С. А. Якуты: генетические реконструкции в сравнении с историческими. *Наука и техника в Якутии*. 2009; 17 (2): 9–14.
 36. Kars M. E., Başak A.N., Onat O.E., et al. The genetic structure of the Turkish population reveals high levels of variation and admixture. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2021; 118(36): e2026076118.
 37. <http://khazaria.com/genetics/anatolian-turks.html> (дата обращения 12.02.2024)
 38. Böhlingk O. (ed.). *Über die Sprache der Jakuten*. Buchdruckerei der Kaiserlichen Akademie der Wissenschaften, 1851.

References

1. Zeggini E. Using genetically isolated populations to understand the genomic basis of disease. *Genome medicine*. 2014;6(10): 1–3. <https://doi.org/10.1186/s13073-014-0083-5>
2. de la Chapelle A. Disease gene mapping in isolated human populations: the example of Finland. *Journal of medical genetics*. 1993;30(10): 857. <https://doi.org/10.1136/jmg.30.10.857>
3. Maksimova N.R. *Kliniko- genealogicheskaya i molekulyarno-geneticheskaya kharakteristika etnospetsificheskikh form nasledstvennoy pastologii u yakutov: Diss. ...d-ra.med.nauk [Clinical, genealogical and molecular-genetic characteristics of ethnospecific forms of hereditary pathology in Yakuts: Diss. ... Dr. of Medicine]*. Tomsk. 2009. 203 p. (In Russ.)
4. Sukhomyasova A. L. *Autosomno-dominantnaya miotonicheskaya distrofiya v Respublike Sakha (Yakutiya): Dis. ...kand. med. nauk. [Autosomal dominant myotonic dystrophy in the Republic of Sakha (Yakutia): Dis. ... candidate of medical sciences]* Tomsk/ 2005. 188 p. (In Russ.)
5. Platonov F.A., Osakovsky V.L., Gogolev M.P. *Spinotserebellyarnaya ataksiya I tipa (SCA1): osnovnyye faktory nakopleniya mutatsii v yakutskoy populyatsii. [Spinocerebellar ataxia: major factors accumulation SCA1 mutation of Yakut population]. Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal Far Eastern Medical Journal*. 2003;1:18–20. (In Russ.)
6. Nogovitsyna A. N. *Otyagoshchennost' naseleniya Respubliki Sakha (Yakutiya) nasledstvennoy patologiyey i analiz raboty regional'noy mediko-geneticheskoy konsul'tatsii: Dis. ...kand. med. Nauk [Burden of the population of the Republic of Sakha (Yakutia) with hereditary pathology and analysis of the work of the regional medical and genetic consultation: Diss. ... candidate of medical sciences]*. Tomsk, 2001. 190 p. (In Russ.)
7. Marusin A.V., Kurtanov H.A., Maksimova N.R. et al. Haplotype analysis of oculopharyngeal muscular dystrophy (OPMD) locus in Yakutia. *Russ J Genet*. 2016; 52(3): 331–338.
8. Maksimova N.R., Nogovicina A.N., Kurtanov K.A. et al. Population frequency and age of mutation G5741→A in gene NBAS which is a cause of SOPH syndrome in Sakha (Yakutia) Republic. *Russ J Genet*. 2016; 52(10): 1086–1093.
9. Barashkov N.A., Fedorova S.A., Dzhemileva L.U., et al. Reconstruction of ancestor haplotype in patients with GJB2 q.-3179 (ivs1+1g>a) mutation the autosomal recessive deafness 1a in Yakut population. *Meditsinskaya genetika [Medical Genetics]*. 2010; 9(11):11–21. (In Russ.)
10. Barashkov N.A., Vychuzhina L.S., Solovyev A.V., et al. *Rekonstruktsiya gaplotipa-osnovatelya s mutatsiyey c. 1621C> T (p. Gln541*) gena FYCO1, privodyashchey k autosomno-retsessivnoy katarakte (CTRCT18) v Yakutii. [Reconstruction of the founder haplotype with mutation c.1621C>T (p.Gln541*) in the FYCO1 gene causing of autosomal recessive cataract (CTRCT18) in the Sakha Republic (Yakutia)]. Meditsinskaya genetika [Medical Genetics]*. 2018;17(8):13–19. (In Russ.)
11. Stepanova S. K., Svarovskaya M. G., Marusin A. V., et al. *Struktura gaplotipov i vozrast mutatsii v gene DMPK u yakutov. Genetika cheloveka i patologiya. Problemy evolyutsionnoy meditsiny: sbornik nauchnykh trudov. Pod red. V.A. Stepanova. Vyp. 10. [Structure of haplotypes and age of mutation in the DMPK gene in Yakuts. Human genetics and pathology. Problems of evolutionary medicine: collection of scientific papers. Ed. by V. A. Stepanov. Issue 10]. Tomsk: Izd-vo «Pechatnaya manufaktura» [Tomsk: Publishing house «Printed manufactory»]. 2014: 69–73. (In Russ.)*

12. Galeeva N.M., Voevoda M.I., Spiridonova M.G. et al. Population frequency and age of c.806 C>T mutation in CYB5R3 gene as cause of recessive congenital methemoglobinemia in Yakutia. *Russ J Genet.* 2013; 49(4): 457–463.
13. Puzyrev V.P., Maximova N.P. Hereditary diseases among Yakuts. *Russ J Genet.* 2008; 44(10): 1141–1147.
14. Sofronova V. et al. Hematopoietic disorders, renal impairment and growth in mucopolysaccharidosis-plus syndrome. *International journal of molecular sciences.* 2022; 23(10): 5851.
15. Gurinova E. E., Maksimova N. R., Sukhomyasova A. L. Klinicheskoye opisaniye redkogo autosomno-retsessivnogo sindroma u yakutskikh detey [Clinical description of a rare autosomal recessive syndrome in the Yakut children]. *Yakutskiy meditsinskiy zhurnal [Yakut Medical Journal]*. 2014; 2: 12-14. (In Russ.)
16. Kondo H., Maksimova N.R., Otomo T. et al. Mutation in VPS33A affects metabolism of glycosaminoglycans: a new type of mucopolysaccharidosis with severe systemic symptoms. *Human Molecular Genetics.* 2017; 26(1):173-183. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddw377>
17. Dursun A., Yalnizoglu D., Gerdan O.F. et al. A probable new syndrome with the storage disease phenotype caused by the VPS33A gene mutation. *Clinical dysmorphology.* 2017;26(1): 1-12.
18. Faraguna M. C., Mustio F., Crescitelli V. et al. Mucopolysaccharidosis-Plus Syndrome, a Rapidly Progressive Disease: Favorable Impact of a Very Prolonged Steroid Treatment on the Clinical Course in a Child. *Genes.* 2022; 13(3):442. <https://doi.org/10.3390/genes13030442>
19. Novgorodova S.N., Gurinova E.E., Sukhomyasova A.L., et al. Klinicheskoye i molekulyarno-geneticheskoye opisaniye novogo tipa mukopolisakharidoza v Yakutii [Clinical and molecular genetic description of a new type of mucopolysaccharidosis in Yakutia]. *Meditsinskaya genetika [Medical Genetics]*. 2021;20(6):33-40. (In Russ.)
20. Vasilev F., Sukhomyasova A., Otomo T. Mucopolysaccharidosis-Plus Syndrome. *International Journal of Molecular Sciences.* 2020;21(2):421. <https://doi.org/10.3390/ijms21020421>
21. Bengtsson B.O., Thompson G. Measuring the strength of associations between HLA antigens and diseases. *Tissue Antigens.* 1981;18: 356-363.
22. Grzhibovsky A. M., Unguryanu T. N. Analiz biomeditsinskikh dannykh s ispol'zovaniyem paketa statisticheskikh programm SPSS: uchebnoye posobiye. [Analysis of biomedical data using the statistical software package SPSS: a tutorial]. *Severnyy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet [Northern State Medical University]*. 2017. 293p. (In Russ.)
23. Kolesnikov N.A., Kharkov V.N., Zarubin A.A. et al. Characteristics of Genomic Distribution of Runs of Homozygosity in the Indigenous Population of Northern Eurasia. *Russ J Genet.* 2019; 55(10): 1294–1298.
24. Slatkin M., Rannala B. Estimating allele age. *Annual review of genomics and human genetics.* 2000;1(1):225-249. <https://doi.org/10.1146/annurev.genom.1.1.225>
25. Risch N., Leon D, Ozelius L. et al. Genetic analysis of idiopathic torsion dystonia in Ashkenazi Jews and their recent descent from a small founder population. *Nature genetics.* 1995; 9(2): 152-159. <https://doi.org/10.1038/ng0295-152>
26. Kurtanov H.A. Okulofaringeal'naya miodistrofiya i variabel'nost' lokusa OFMD v populyatsiyakh Yakutii: Dis. ...kand. med. Nauk [Oculopharyngeal myodystrophy and variability of the OPMD locus in the populations of Yakutia: Dis. ... candidate of medical sciences]. Tomsk 2015. 138 p. (In Russ.)
27. Osakovsky V. L., Shatunov A. Yu., Goldfarb L. G. et al. Otsenka vozrasta mutantnoy khromosomy po genu SCA1 v yakutskoy populyatsii [Estimation of the age of the mutant chromosome for the SCA1 gene in the Yakut population]. *Yakutskiy meditsinskiy zhurnal [Yakut Medical Journal]*. 2004; 2: 63. (In Russ.)
28. Maksimova N., Hara K., Miyashia A. et al. Clinical, molecular and histopathological features of short stature syndrome with novel CUL7 mutation in Yakuts: new population isolate in Asia. *Journal of Medical Genetics.* 2007; 44(12): 772-778. <https://doi.org/10.1136/jmg.2007.051979>
29. Barashkov N.A., Borisova T.V., Gerasimova A.A., et al. Rekonstruktsiya gaplotipa-osnovatelya s mutatsiyey c.644G>A p.(Trp215*) gena CLIC5, privodyashchey k yuvenil'noy autosomno-retsessivnoy glukhote (DFNB103) v Yakutii [Reconstruction of the founder haplotype with mutation c.644G>A p. (Trp215*) in the CLIC5 gene, leading to juvenile autosomal recessive deafness (DFNB103) in Yakutia]. *Meditsinskaya genetika [Medical Genetics]*. 2021;20(7):15-25. (In Russ.)
30. Kharkov V.N., Stepanov V.A., Medvedeva O.F., et al. The origin of Yakuts: analysis of the Y-chromosome haplotypes. *Molecular Biology.* 2008; 42(2): 198-208.
31. Puzyrev V.P., Stepanov V.A., Golubenko M.V. et al. MtDNA and Y-Chromosome Lineages in the Yakut Population. *Russian Journal of Genetics.* 2003; 39(7): 816–822.
32. Novgorodov S. A. Pervyye shagi yakutskoy pis'mennosti [The first steps of Yakut writing]. *Nauka [Science]*. 1977. 280p. (In Russ.)
33. Antonov N.K. Istoricheskaya leksika yakutskogo yazyka [Historical vocabulary of the Yakut language]. *Yakutskoye knizhnoye izdatel'stvo [Yakut book publishing house]*. 1971. 184 p. (In Russ.)
34. Novgorodov I.N. Yakutskiy yazyk v geneticheskoy klassifikatsii [The Yakut language in genetic classification]. *Crede Experto: transport, obshchestvo, obrazovaniye, yazyk [Crede Experto: transport, society, education, language]*. 2021;4: 149-179. (In Russ.)
35. Fedorova S. A. Yakuty: geneticheskkiye rekonstruktsii v sravnenii s istoricheskimi [Yakuts: genetic reconstructions in comparison with historical ones]. *Nauka i tekhnika v Yakutii [Science and technology in Yakutia]*. 2009; 17 (2): 9-14. (In Russ.)
36. Kars M. E., Başak A.N., Onat O.E., et al. The genetic structure of the Turkish population reveals high levels of variation and admixture. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2021; 118(36): e2026076118. <http://khazaria.com/genetics/anatolian-turks.html> (date of access 12.02.2024)
37. Böhlingk O. (ed.). *Über die Sprache der Jakuten.* Buchdruckerei der Kaiserlichen Akademie der Wissenschaften, 1851.