

Разнообразие наследственных болезней у карачаевцев Карачаево-Черкесской Республики

Зинченко Р.А.^{1,2*}, Кадышев В.В.¹, Макаов А.Х.-М.³, Галкина В.А.¹, Дадали Е.Л.^{1,2},
Хлебникова О.В.¹, Михайлова Л.К.⁴, Марахонов А.В.^{1,5}, Васильева Т.А.¹, Петрова Н.В.¹,
Петрина Н.Е.¹, Гундорова П.¹, Танас А.С.^{1,2}, Стрельников В.В.^{1,2}, Поляков А.В.¹, Гинтер Е.К.^{1,6}

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр», Москва, e-mail: renazinchenko@mail.ru

² Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, e-mail: renazinchenko@mail.ru

³ Муниципальное бюджетное лечебно-профилактическое учреждение «Хабезская центральная районная больница», Хабез, Карачаево-Черкесская Республика, e-mail: makaov@yandex.ru

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт травматологии, и ортопедии имени Н.Н. Приорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва e-mail: cito-uchsovet@mail.ru

⁵ Федеральное государственное бюджетное автономное образовательное учреждение высшего образования «Московский физико-технический институт (государственный университет)»

⁶ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, e-mail: ekginter@mail.ru

Оценено разнообразие моногенных наследственных болезней (НБ) у карачаевцев, проживающих в 10 сельских районах и двух городах Карачаево-Черкесской Республики (КЧР). Численность обследованного населения составила 382 630 чел. (карачаевцев 162 444). Выявлено 142 нозологические формы, из которых 75 — заболевания с аутосомно-доминантным (АД) типом наследования (428 больных из 250 семей), 50 болезней с аутосомно-рецессивным (АР) (341 пациента из 289 семей) и 17 — с X-сцепленным (X-сц.) типами наследования (75 пораженных из 57 семей). Суммарно у карачаевцев зарегистрировано 844 больных из 596 семей. Частота встречаемости НБ составила 1:192 чел. Проведен сравнительный анализ разнообразия АД и АР НБ с ранее изученными популяциями/этнотами европейской части России: Кировской, Костромской, Тверской, Брянской, Ростовской областей, Краснодарского края, Республик Адыгея, Татарстан, Башкортостан, Марий Эл, Удмуртия и Чувашия.

Ключевые слова: генетическая эпидемиология, разнообразие моногенных наследственных болезней, Республика Карачаево-Черкессия, карачаевцы.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Исследование выполнено при частичной финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 15-04-01859 и РНФ 17-15-01051.

Medical genetics study of Cherkessk Karachai-Cherkess Republic

Zinchenko R.A.^{1,2}, Kadyshev V.V.¹, Makaov A.Kh-M.³, Galkina V.A.¹, Dadali E.L.¹,
Khlebnikova O.V.¹, Mikhailova L.K.⁴, Marakhonov A.V.^{1,5}, Vasilyeva T.A.¹, Petrova N.A.¹,
Petrina N.E.¹, Gundorova P.¹, Tanas A.S.^{1,2}, Strelnikov V.V.^{1,2}, Polyakov A.V.¹, Ginter E.K.^{1,6}

¹ Federal state scientific budgetary Institution «Research Centre for Medical Genetics» Moscow, 115478, e-mail: elchinova@med-gen.ru

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 117997, Russia, e-mail: renazinchenko@mail.ru

³ Municipal Budgetary Health Care setting «Habezskaya central district hospital», Habez, 369400

⁴ Federal state budgetary Institution «Central Research Institute NN Priorova» Health Ministry, Moscow, e-mail: cito-uchsovet@mail.ru

⁵ Moscow Institute of Physics and Technology (State University), Moscow, 141701

⁶ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, 125993, Russia, E-mail: ekginter@mail.ru

The diversity of monogenic hereditary diseases in Karachays of 10 rural districts and two cities of the Karachay-Cherkess Republic was estimated. The surveyed population size was 382630 people (162444 Karachays). 142 nosological forms were revealed, including 75 diseases with autosomal dominant (AD, 428 patients from 250 families), 50 diseases with autosomal recessive (AR, 341 patients out of 289 families), and 17 conditions with the X-linked mode of inheritance (75 affected from 57 families). In total, 844 patients from 596 families were registered. The frequency of hereditary disorders appeared to be 1:192 Karachays. A comparative analysis of the diversity of AD and AR hereditary diseases was performed with the previously studied populations / ethnic groups of the European part of Russia: Kirov, Kostroma, Tver, Bryansk, Rostov regions, Krasnodar Krai, Republics of Adygea, Tatarstan, Bashkortostan, Mari El, Udmurtia, and Chuvashia.

Keywords: genetic epidemiology, diversity of hereditary disease, Karachay- Cherkess Republic, Karachays.

Введение

Настоящая статья продолжает серию публикаций по геногеографии наследственных болезней в популяциях России и посвящена изучению разнообразия наследственной патологии у карачаевцев КЧР.

Карачаевцы (самоназвание карачайлы, к̣рачайлы) — тюркоязычный народ Северного Кавказа, относятся к кавкасионскому антропологическому типу европеоидной расы (балкано-кавказский вариант). Основой карачаево-балкарского этноса следует считать местные кавказские племена, носителей кобанской археологической культуры, сложившейся в XIV—XIII вв. до н.э., в горах и ущельях Центрального Кавказа. По мнению Е.П. Алексеевой, в IV веке с горцами (потомками кобанцев) слилось одно из племен алан, которые были изгнаны гуннами из степей Предкавказья в горы. В V—VI вв. группы болгаро-хазар расселяются в предгорных районах современной Карачаево-Черкесии, и смешиваются с местными племенами. Таким образом, к сформировавшейся ранее алано-кобанской этнической группе присоединились тюркоязычные болгары, ставшие впоследствии основным этническим ядром карачаево-балкарской народности [1, 2]. Фактически карачаевцы составляют единый с балкарцами народ, разделённый административно на две части, оба народа говорят на карачаево-балкарском языке кыпчакской группы тюркской семьи [1, 2].

Численность карачаевцев в мире составляет около 225 тыс. чел., из которых основная часть — 218 тыс. — проживают в РФ. Карачаевцы живут в Казахстане, Киргизии (2—3 тыс.), Турции, Сирии, странах Америки и Европы. Регионом компактного проживания карачаевцев в РФ является КЧР — 194 тыс. (89%). Также небольшое количество карачаевцев живут в Ставропольском крае 15 600 (5%), Кабардино-Балкарии (0,56%), Краснодарском крае (3%), Москве (0,54%), Московской, Рос-

товской, Саратовской, Волгоградской областях и г. Санкт-Петербурге [3].

Материалы и методы исследования

Генетико-эпидемиологическое обследование населения КЧР проведено сотрудниками ФГБНУ «МГНЦ» в период с 2013 по 2017 гг. В состав КЧР входят 2 города — Черкесск и Карачаевск и 10 сельских районов (Абазинский, Адыге-Хабльский, Зеленчукский, Карачаевский, Малокарачаевский, Ногайский, Прикубанский, Урупский, Усть-Джегутинский и Хабезский). Общая численность КЧР по последней переписи составляет 469 тыс. чел. [3]. Национальный состав КЧР разнообразен (более 50 национальностей), однако преобладают представители 5 основных этнических групп: карачаевцы (41%), русские (31,6%), черкесы (11,9%), абазинцы (7,8%) и ногайцы (3,3%) [3]. Медико-генетическое обследование населения в соответствии с протоколом генетико-эпидемиологических исследований [4—7] проводится через медицинскую сеть организаций и МЗ региона и учитывает только реально проживающих в данный момент граждан РФ, прикрепленных к медицинским учреждениям (Приказ Минздравсоцразвития России от 26.04.2012 № 406н «Об утверждении Порядка выбора гражданином медицинской организации при оказании ему медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи»). От всех обследованных семей получено письменное информированное согласие о добровольном участии в исследовании. 28 семей отказались от обследования. Настоящее исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ «МГНЦ». Таким образом, численность реально обследованного населения КЧР составила 382 630 чел. (162 444 карачаевцев). В табл. 1 представлена численность всего обследованного населения и карачаевцев по обследованным территориям.

Таблица 1

Численность всего обследованного населения и карачаевцев в КЧР

Популяция	Всего	Карачаевцы (% в популяции)
г. Черкесск	117 109	21 778 (18,60%)
г. Карачаевск и Карачаевский район	35 500	31 100 (87,60%)
Малокарачаевский район	36 594	30 983 (84,67%)
Прикубанский район	27 557	22 792 (82,71%)
Усть-Джегутинский район	43 396	33 755 (77,78%)
Зеленчукский район	40 558	15 222 (37,53%)
Урупский район	16 503	4 125 (25%)
Хабезский район	25 474	750 (2,94%)
Абазинский район	14 631	278 (1,9%)
Адыге-Хабльский район	11 178	1 460 (1,31%)
Ногайский район	14 130	201 (1,42%)
Итого	382 630	162 444 (42,45%)

Как следует из табл. 1, в г. Карачаевске и 4 районах (Усть-Джегутинском, Карачаевском, Малокарачаевском и Прикубанском) компактно проживает максимальное количество карачаевцев (>77%).

Предварительная диагностика наследственных болезней (НБ) и последующая верификация диагнозов проведена врачами-генетиками различного профиля (педиатр, генетик, невролог, офтальмолог и т.д.). Нозологический спектр НБ сформирован в виде территориального (районного) списка, базирующегося на органном и системном типах заболеваний: неврологические, офтальмологические, генодерматозы, скелетные, наследственные синдромы и другие болезни, отдельно для АД, АР и Х-сц. патологии. В группу «другие» выделены пациенты из Абазинского, Адыге-Хабльского, Ногайского и Хабезского районов, т.к. суммарная численность карачаевцев в этих районах составила 2689 чел. (табл. 1).

Подтверждающая ДНК-диагностика выполнена в ряде подразделений ФГБНУ «МГНЦ»: лаборатории эпигенетики, лаборатории генетической эпидемиологии, лаборатории ДНК-диагностики.

Анализ равномерности территориального распространения отдельных нозологических форм по популяциям КЧР и другим регионам РФ проведен с использованием F-распределения (уровень значимости $\alpha < 0,001$) [8], что позволило выявить очаги локального накопления некоторых наследственных заболеваний у карачаевцев.

Для изучения генетических взаимоотношений между карачаевцами и ранее изученными этносами/популяциями РФ по распространенности АД и АР НБ проведен кластерный анализ среднесвязывающим методом с использованием программного пакета «Statistica 10». Использованы данные о распространенности АД и АР заболеваний у татар Татарстана, башкир Башкортостана, чувашей Республики Чувашия, марийцев Республики Марий Эл, удмуртов Удмуртии, адыгейцев Адыгеи, карачаевцев КЧР и 6 русских популяций (Костромской, Кировской, Ростовской, Тверской, Брянской областей, Краснодарского края).

Результаты и обсуждение

В результате проведенного медико-генетического обследования населения КЧР у карачаевцев выявлено 142 нозологические формы [9], из которых 75 заболеваний с АД типом наследования (428 больных из 250 семей), 50 с АР (341 больной из 289 семей) и 17 заболеваний с Х-сц. типом наследования (75 пораженных из 57 семей). Суммарно зарегистрировано 844 больных из 596 семей, частота встречаемости НБ у карачаевцев составила 1:192 чел.

В табл. 2 представлено разнообразие заболеваний с АД типом наследования. Большинство (86,67%) из зарегистрированных заболеваний встречались в ранее обследованных российских популяциях, однако с другими значениями распространенности [4, 5]. Суммарная распространенность заболеваний с АД типом наследования составила у карачаевцев 1:380.

Нозологический спектр АД патологии у карачаевцев КЧР

Таблица 2

№	ОММ	Диагноз	У-Дж		М-К		Кар.		Пр.		Зел.		Ур.		г.Ч.		Другие		Итого		Расп.
			С	Б	С	Б	С	Б	С	Б	С	Б	С	Б	С	Б	С	Б	С	Б	
1	***	Олигофрения			3	7	3	4	1	4	1	3					1	2	9	20	1:8122
2	# 158900	ПМД, Ландузи- Дежерина			1	1													1	1	1:162444
3	# 159000	ПМД, пояснично-конечностная			1	3													1	3	1:54148
4	165000	Офтальмоплегическая ПМД			1	2													1	2	1:81222
5	# 118220	НМСН, тип 1	1	1	1	1													2	2	1:81222
5	*162280	НМСН, промежуточный тип	6	11															6	11	1:14768
6	# 162200	Нейрофиброматоз, тип 1			1	1					1	1	1	1			1	2	4	5	1:32489
7	# 101000	Нейрофиброматоз, тип 2			3	3													3	3	1:54148
8	# 160900	Миотоническая дистрофия	1	2	1	2													2	4	1:40611
9	# 612164	Ранняя эпилептическая энцефалопатия 4 тип			1	2			2	5			1	3					4	10	1:16244
10	141300	Прогрессирующая гемиатрофия (синдром Парри-Ромберга)			1	1													1	1	1:162444
11	# 182230	Септо-оптическая дисплазия (синдром Мерсье)			1	1													1	1	1:162444
12	# 613517	Микрофтальмия изолированная													1	2			1	2	1:81222
13	# 137750	Ювенильная глаукома	1	1															1	1	1:162444
14	***	Врожденная катаракта	5	6	1	1	1	1	1	1	1	1							9	10	1:16244
15	***	Врожденная zonularная катаракта													1	1			1	1	1:162444

Таблица 2 (продолжение)

№	ОМIM	Диагноз	У-Дж		М-К		Кар.		Пр.		Зел.		Ур.		г.Ч.		Другие		Итого		Расп.
			С	Б	С	Б	С	Б	С	Б	С	Б	С	Б	С	Б	С	Б	С	Б	
16	#106210	Аниридия													1	1			1	1	1:162444
17	#120200	Колобома глаз	1	1															1	1	1:162444
18	#178300	Врожденный птоз верхнего века	2	2			1	1	1	1	1	2					1	1	6	7	1:23206
19	#180100	Тапеторетинальная абнотрофия (ТРА)			3	4													3	4	1:40611
20	#153700	Врожденный нистагм					2	3											2	3	1:54148
21	#120970	Врожденная колбочковая дистрофия сетчатки							1	4									1	4	1:40611
23	142500	Гетерохромия радужки					2	2											2	2	1:81222
23	#148210	Синдром тугоухости, ихтиоза, кератита					1	1											1	1	1:162444
24	#156700	Центральная дистрофия сетчатки Беста									1	1							1	1	1:162444
25	156850	Микрофтальм, микрокорнея, катаракта									1	1			1	1			2	2	1:81222
26	#180200	Ретинобластома	1	1			1	1											2	2	1:81222
27	#165300	Атрофия зрительного нерва с катарактой							1	1									1	1	1:162444
28	#165550	Гипоплазия и частичная атрофия зрительных нервов					2	5			2	3			1	1			5	9	1:18049
29	#146700	Ихтиоз			1	1	2	5	1	1					1	1			5	8	1:20306
30	#148700	Ладонно-подошвенный гиперкератоз			8	17	2	6			4	10			3	6			17	39	1:4165
31	151900	Множественный липоматоз	1	2	5	14													6	16	1:10153
32	#100800	Ахондроплазия	1	1															1	1	1:162444
33	#146000	Гипохондроплазия			1	2					1	2							2	4	1:40611
35	#133700	Экзостозная хондродисплазия													1	1			1	1	1:162444
36	#183600	Экстрадактилия			1	1									1	1			2	2	1:81222
37	#186000	Синдактилия, тип II					1	1											1	1	1:162444
38	#185900	Синдактилия, тип I			1	2	1	2											2	4	1:40611
39	108110	Артрогрипоз			1	1									1	1			2	2	1:81222
40	#129400	Эктодермальная дисплазия, Рапп-Ходкинс тип	1	1															1	1	1:162444
48	#129490	Эктодермальная дисплазия, гипогидротическая	1	1	1	2													2	3	1:54148
48	#174200	Полидактилия, постакиальная			2	2			1	1					1	1			4	4	1:40611
41	#113200	Брахидактилия, тип Д									1	2							1	2	1:81222
42	181800	Идиопатический сколиоз									1	1							1	1	1:162444
43	#183900	Спондило-эпифизарная дисплазия													1	1			1	1	1:162444
44	#184250	Спондилометафизарная дисплазия															1	1	1	1	1:162444
45	#120433	Синдром колобомы, нарушения слуха, умственной отсталости	1	1															1	1	1:162444
46	192350	VATER ассоциация							1	1									1	1	1:162444
48	184400	Деформация Шпренгеля									1	1							1	1	1:162444
48	#136760	Фронтоназальная дисплазия									1	1							1	1	1:162444
47	#194050	Синдром Ваарденбурга					1	3											1	3	1:54148
48	164210	Синдром Гольденхара							2	2	1	1							3	3	1:54148
49	#147920	Синдром Кабуки	1	1											1	1			2	2	1:81222
50	#182940	Синдром каудальной регрессии					1	1											1	1	1:162444
51	149000	Синдром Клиппеля-Треноне Вебера			1	1													1	1	1:162444
52	#118100	Синдром Клиппеля-Фейля			1	1													1	1	1:162444
53	173800	Синдром Поланда			1	1													1	1	1:162444
54	#122470	Синдром Корнелии де Ланге															1	1	1	1	1:162444
55	#154700	Синдром Марфана			1	2													1	2	1:81222

Таблица 2 (окончание)

№	ОМIM	Диагноз	У-Дж		М-К		Кар.		Пр.		Зел.		Ур.		г.Ч.		Другие		Итого		Расп.
			С	Б	С	Б	С	Б	С	Б	С	Б	С	Б	С	Б	С	Б	С	Б	
56	157900	Синдром Мебиуса			2	2													2	2	1:81222
57	156000	Болезнь Меньера							1	1									1	1	1:162444
58	#163950	Синдром Нунан			1	1	1	1	1	1									3	3	1:54148
59	#176920	Синдром Протея	1	1															1	1	1:162444
60	#187300	Синдром Рендю-Ослера			1	1													1	1	1:162444
61	#180849	Синдром Рубинштейна-Тейби			1	1	1	1											2	2	1:81222
62	#117550	Синдром Сотоса													1	1			1	1	1:162444
63	#108300	Синдром Стиклера			2	2													2	2	1:81222
65	#193700	Синдром Фримена-Шелдона (артрогрипоз дистальный, тип 2)	1	1															1	1	1:162444
66	#163950	Синдром Штурге-Вебера					1	1	2	2			1	1					4	4	1:40611
67	#142900	Синдром Холта-Орама	1	1					1	1	1	1							3	3	1:54148
68	***	Синдром Элерса-Данло	10	25	16	31	9	33	15	29	4	9			2	5	2	3	58	135	1:1203
69	#124900	Нейросенсорная тугоухость							1	4									1	4	1:40611
70	#106100	Ангионевротический отек					1	4											1	4	1:40611
71	#176000	Порфирия			1	1													1	1	1:162444
72	166800	Отосклероз	1	1			1	1	1	1									3	3	1:54148
73	#173900	Поликистоз почек	2	4															2	4	1:40611
74	#173100	Гипофизарный нанизм			3	8													3	8	1:20306
75	#193400	Болезнь Виллебранда	2	2	7	9	1	1			1	1			2	2			13	15	1:10830

Примечание к табл. 2, 3, 4: У-Дж — Усть-Джегутинский район, М-К — Малокарачаевский район, К — Карачаевский район, Пр — Прикубанский район, Зел. — Зеленчукский район, Ур. — Урупский район, г.Ч. — г. Черкесск, Др. — другие районы (Абазинский, Ногайский, Хабезский, Адыге-Хабльский районы), Расп. — распространенность заболевания.

Наиболее частыми (1:40000 и чаще) для всей популяции карачаевцев были 13 нозологических форм с АД типом наследования (17.33% от общего числа АД заболеваний). Эти заболевания аккумулировали основную часть груза АД патологии (70,09% всех больных). Самым распространенным оказался синдром Элерса-Данло, встретившийся в рассматриваемой выборке с распространенностью 1 больной на 1205 чел. (Средняя распространенность по ранее изученным популяциям РФ 1:8500). Частота встречаемости заболевания оказалась одной из самых высоких в изученных популяциях РФ. Все зарегистрированные случаи — семейные, с 1, 2, 3, 4 и 6 типом. Ранее в работе отечественных авторов было показано в азербайджанской популяции, что 1, 2 и 3 типы синдрома представляют собой клинические варианты одного заболевания, так как в одной семье нередко встречались разные типы, а все выявленные с синдромом Элерса-Данло семьи входили в состав обширной родословной с общим родоначальником [10, 11].

Вторым по значению распространенности АД заболеванием оказался ладонно-подошвенный гиперкератоз 1:4165 (средняя распространенность по РФ 1:11412). С высокой распространенностью зарегистрирована также изолированная олигофрения — 1:8122. Заболевание встретилось чаще, чем в ряде российских популяций (средняя по РФ 1:19267), но близкие значения распространенности наблюдались у татар Республики Татар-

стан (1:4024), башкир Башкортостана (1:5600) и удмуртов Удмуртии (1:5300) [4, 5]. С распространенностью 1:10153 и 1:10830 выявлены множественный липоматоз (средняя по РФ 1:30277) и болезнь Виллебранда (средняя по РФ 1:164842) соответственно.

Распространенность всех форм наследственных моторно-сенсорных нейропатий (НМСН) составила 1:12496 (средняя по РФ — 1:14197). У большей части пациентов (11 из 13) диагностирован промежуточный тип, связанный с миссенс-мутацией с.65G>T (p.Pro22His) в гене *NEFL*, идентифицированный методом NGS [12]. Распространенность данной формы у карачаевцев составила 1:14768.

С частотой встречаемости 1:16244 выявлены различные формы врожденных катаракт (средняя по РФ 1:17454) и ранняя эпилептическая энцефалопатия 4 типа, ассоциированная с изменениями в гене *STXBPI* (chr9:130423416T>C). Встречаемость гипоплазии и частичной атрофии зрительных нервов составила 1:18049 (средняя по РФ 1:247263), АД формы гипофизарного нанизма 2 типа — 1:20306 (средняя по РФ 1:129007), врожденного птоза верхнего века — 1:23206 (средняя по РФ 1:26492), нейрофиброматоза 1 типа — 1:32489 (средняя по РФ 1:17662).

Для ряда заболеваний проведена подтверждающая ДНК-диагностика, роль которой в постановке диагноза, уточнении типа наследования (в случае генетической гетерогенности заболеваний) и последующем медико-гене-

тическом консультировании, с каждым годом возрастает. Для семей с тяжелыми инвалидизирующими заболеваниями появляется возможность планирования дальнейшего рождения здоровых детей. Проведенная подтверждающая ДНК-диагностика в семье с единичным случаем врожденной аниридии выявила гетерозиготную делецию пяти экзонов гена *PAX6*: 31,778912_31,794631del. При митохондрической дистрофии выявлено увеличение числа копий *CTG* ($n_1 < 30$, $n_2 > 50$) у трех пробандов из двух семей. В семье с ангионевротическим отеком определена мутация с.1127_1130dupCTTC в гетерозиготном состоянии в гене *C1NH* у всех трех членов семьи. Поиск частых мутаций в гене филагрина (*FLG*) и идентификация мутации 2282del4/+ подтвердил диагноз вульгарного ихтиоза у двух пациентов. Для ряда гетерогенных заболеваний (НМСН, ПМД пояснично-конечностная и т.д.) поиск частых мутаций оказался неэффективным. В подобных случаях требуется более глубокий анализ соответствующих генов.

Анализ равномерности распространения АД НБ по районам и городам КЧР показал накопление отдельных заболеваний в ряде популяций: в Усть-Джегутинском районе выявлено накопление НМСН (1:3069; $F = 3,78$), в Малокарачаевском — гипофизарного нанизма типа 2 (1:3873; $F = 4,66$), множественного липоматоза (1:2216; $F = 4,32$), ладонно-подошвенного гиперкератоза (1:1823; $F = 2,23$); в Карачаевском районе — ранней эпилептической энцефалопатии типа 4 (1:4578; $F = 3,28$); в Прикубанском — врожденной колбочковой дистрофии (1:5723; $F = 5,71$); в Зеленчукском — ладонно-подошвенного гиперкератоза (1:1522; $F = 2,67$).

В табл. 3 представлен нозологический спектр АР заболеваний у карачаевцев КЧР. Большая часть (80%) заболеваний уже встречались в ранее обследованных популяциях России, однако 20% (10 заболеваний) зарегистрированы впервые. Для большинства АР заболеваний отмечены различия в значениях распространенности по сравнению с другими, ранее обследованными популяциями РФ [4, 6]. Суммарная распространенность заболеваний с АР типом наследования составила у карачаевцев 1:476.

Частыми (1:40000 и чаще) АР заболеваниями оказались 9 нозологических форм (18% АР заболеваний — 75,95% всех больных с АР заболеваниями): фенилкетонурия 1:2461 (средняя распространенность (не частота) по РФ 1:24123), несиндромальная нейросенсорная тугоухость 1:2320 (средняя по РФ 1:5641), недифференцированная олигофрения 1:3185 (средняя по РФ 1: 8107), врожденный гипотиреоз 1:6498 (средняя по РФ 1:22824), муковисцидоз 1:8550 (средняя по РФ 1:55—70000), альбинизм глазо-кожный 1:18049 (средняя по РФ 1: 43002), ихтиозиформная эритродермия 1:23206 (средняя по РФ 1:40646), центральная дистрофия сетчатки Штаргардта 1:23206 (средняя по РФ 1:84776), врожденный амавроз Лебера 1:32489 (средняя по РФ 1:109895).

Подтверждающая ДНК-диагностика выполнена для ряда АР заболеваний. При молекулярно-генетическом исследовании трех больных с синдромом Жильбера в промоторной области гена *UGT1* выявлено увеличение числа «ta» повторов (7 повторов) в гомозиготном состоянии, что приводит к нарушению функциональной активности белка UDP-глюкозилтрансферазы I.

Таблица 3

Нозологический спектр АР патологии у карачаевцев КЧР

№	ОММ	Диагноз	У-Дж		М-К		Кар.		Пр.		Зел.		Ур.		г.Ч.		Другие		Итого		Расп. 1 на
			С	Б	С	Б	С	Б	С	Б	С	Б	С	Б	С	Б	С	Б	С	Б	
1	***	Олигофрения	7	8	5	9	14	18	4	6	2	6	1	1	1	1	2	2	36	51	1:3185
2	#253400	Спинальная мышечная атрофия, тип 3					1	1											1	1	1:162444
3	#254090	Врожденная миопатия Ульриха													1	1			1	1	1:162444
4	#602771	ПМД с синдромом ригидного позвоночника													1	1			1	1	1:162444
5	#254800	Миоклонус эпилепсия Унверихта—Лундборна							2	2					1	1			3	3	1:54148
7	#256800	Врожденная нечувствительность к боли с ангидрозом	2	2											1	1			3	3	1:54148
4	#236600	Врожденная гидроцефалия									1	1							1	1	1:162444
8	251505	Колобоматозный микрофтальм	1	1					1	1									2	2	1:81222
9	#611040	Микрофтальм с катарактой					1	1	1	1									2	2	1:81222
10	251600	Изолированный микрофтальм			1	1			3	3									4	4	1:40611
11	***	Врожденная катаракта			1	1													1	1	1:162444
12	258500	Атрофия зрительного нерва	1	1															1	1	1:162444
13	#231300	Врожденная глаукома	2	2															2	2	1:81222
14	267760	Беспигментная ТРА													1	2			1	2	1:81222
4	#217800	Центральная дистрофия роговицы									1	1							1	1	1:162444

Таблица 3 (окончание)

№	ОМIM	Диагноз	У-Дж		М-К		Кар.		Пр.		Зел.		Ур.		г.Ч.		Другие		Итого		Расп. 1 на
			С	Б	С	Б	С	Б	С	Б	С	Б	С	Б	С	Б	С	Б	С	Б	
15	#248200	Центральная дистрофия сетчатки Штаргардта	1	1	1	1			1	2	1	1	1	2					5	7	1:23206
16	#601777	Хориоретинальная центральная дистрофия			2	2	1	1											3	3	1:54148
18	#204000	Врожденный амавроз Лебера	3	4			1	1											4	5	1:32489
4	#264800	Эластическая псевдоксантома									1	1							1	1	1:162444
19	#242100	Ихтиозиформная небуллезная эритродермия	1	1	2	2			1	1	2	3							6	7	1:23206
20	#271640	Спондилоэпиметафизарная дисплазия с разболтанностью суставов	2	2															2	2	1:81222
21	#277300	Спондило-костальный дизостоз	1	2															1	2	1:81222
22	251800	Синдром атрезии наружных слуховых проходов и кондуктивной глухоты									1	1			1	1			2	2	1:81222
23	#222300	Синдром олигофрении, тугоухости, атрофии зрительного нерва	1	2															1	2	1:81222
24	#228930	Синдром гипоплазии малоберцовой, искривления берцовой и поли-син-олигодактилии (Fuhrmann синдром)					1	1					1	1					2	2	1:81222
25	260150	Синдром расщелины неба (Palant syndrome)					1	1											1	1	1:162444
26	#210720	Синдром микроцефалии, остеодисплазии, гипофизарного нанизма					1	1											1	1	1:162444
27	217100	Синдром амниотических перетяжек	3	3			1	1											4	4	1:40611
28	#218600	Синдром Баллера-Герольда					1	1											1	1	1:162444
29	#143500	Синдром Жильбера			3	3									1	1			4	4	1:40611
30	#213300	Синдром Жубера			1	1	1	2											2	3	1:54148
31	#216550	Синдром Коэна					2	2											2	2	1:81222
32	#245600	Синдром Ларсена			1	1													1	1	1:162444
33	#208900	Синдром Луи-Бар					1	1											1	1	1:162444
34	#244400	Синдром Картагенера			1	1													1	1	1:162444
35	261800	Синдром Пьера-Робена			3	3			1	1									4	4	1:40611
36	#274600	Синдром Пендреда			1	1													1	1	1:162444
37	#210600	Синдром Секеля			1	1	1	2							1	1			3	4	1:40611
38	#214150	Синдром церебро-окуло-фацио-скелетный			1	1									1	1			2	2	1:81222
39	#261540	Петерс аномалия с укороченными конечностями			1	1													1	1	1:162444
40	#203100	Альбинизм, глазо-кожный			3	4	1	1			1	3	1	1					6	9	1:18049
41	#249100	Периодическая болезнь					1	1											1	1	1:162444
42	#274900	Врожденный гипотиреоз	3	3	6	8	8	8	2	3	2	2			1	1			22	25	1:6498
43	#202010	Адреногенитальный синдром			1	1													1	1	1:162444
44	#230400	Галактоземия	1	1			1	1	1	1							1	1	4	4	1:40611
45	#261600	Фенилкетонурия	20	25	10	12	9	9	7	10	4	5			4	4	1	1	55	66	1:2461
46	#219700	Муковисцидоз	3	3	4	4	7	7	1	1					3	3	1	1	19	19	1:8550
47	#262400	Гипофизарный нанизм			2	2			1	1	1	1							4	4	1:40611
48	#230800	Болезнь Гоше 1 типа													1	1			1	1	1:162444
49	#257220	Болезнь Ниманна Пика, тип С													1	1			1	1	1:162444
50	#220290	Нейросенсорная тугоухость	13	13	21	26	8	9	4	6	6	7			6	8	1	1	59	70	1:2320

У пациента с врожденной нечувствительностью к боли диагностирована мутация с.402_403delTG/c.402_403delTG в гомозиготном состоянии в гене *NTRK1*. ДНК-диагностика проведена пациенту со спинальной мышечной дистрофией Кугельберга—Веландера — выявлена делеция экзонов 7—8 гена *SMN1*.

Фенилкетонурия (ФКУ) диагностирована у 66 больных из 55 семей карачаевцев. Распространенность заболевания среди карачаевцев составила 1:2461, средние значения по РФ 1:24123, следовательно, ФКУ встрети-лась у карачаевцев в 10 раз чаще, чем в других регионах РФ, и значительно чаще, чем в других популяциях мира. Наиболее отягощенным оказался Усть-Джегутинский район, в котором распространенность заболевания достигла 1:1350 ($F = 1,80$). Частота ФКУ в Карачаево-Черкессии, оцененная при скрининге новорожденных, составила 1:1581 (средняя частота по РФ 1:7695). У 40 карачаевцев ($n = 40$) проведена подтверждающая ДНК-диагностика. Выявлена высокая частота (86,25%) мутации R261X (69 из 80 аллелей) в гене *PAH*. Тридцать один пациент оказался гомозиготным по мутации R261X и семеро — гетерозиготными компаундами со второй идентифицированной мутацией: R413P (5 случаев — 6,25%), P211T (3,75% — 3 случая), F331S (2,5%, 2 случая) и IVS4-1G>A (1 случай — 1,25%). Частая для европейских и русских популяций мутация R408W у карачаевцев не найдена. Таким образом, для коренного населения Республики — карачаевцев — частыми являются мутации R261X, P211T,

R413P, R408W, V230I, F331S, P211L (эффективность молекулярной диагностики для карачаевцев составляет 88,1%) [13].

Муковисцидоз (МВ) выявлен у 19 больных из 19 неродственных карачаевских семей, проживающих в настоящий момент в КЧР. Ряд пациентов умерли к моменту нашего обследования. Распространенность заболевания среди карачаевцев так же, как и в случае с ФКУ, оказалась высокой — 1:8550, несмотря на сниженную продолжительность жизни пациентов с МВ. Частота МВ, оцененная при скрининге новорожденных, составила 1:2647 (средняя частота по РФ — 1:11585). Молекулярно-генетический анализ проведен 14 пациентам-карачаевцам с МВ. Выявлена высокая доля (92,86%) мутации W1282X (26 из 28 аллелей): двенадцать пациентов гомозиготны по мутации W1282X, двое — компаунд-гетерозиготы (идентифицированы вторые аллели: R1066C и R709X). Таким образом, ни у одного больного МВ карачаевца самая распространенная мутация в гене *CFTR*, F508del не обнаружена [14].

Несиндромальная нейросенсорная тугоухость (ННТ) выявлена в 59 карачаевских семьях (70 больных). Распространенность заболевания у карачаевцев составила 1:2320 чел. (среднее значение по РФ — 1:5641). Подтверждающая ДНК-диагностика выполнена 37 пациентам из 34 семей с ННТ. Изучен спектр мутаций в кодирующем экзоне генов *GJB2* и *GJB6*. В результате проведенного анализа в гене *GJB6* выявлены две ранее не описанные

Нозологический спектр X-сц. патологии у карачаевцев КЧР

Таблица 4

№	ОМIM	Диагноз	У-Дж		М-К		Кар.		Пр.		Зел.		Ур.		г.Ч.		Другие		Итого		Расп. 1 на
			С	Б	С	Б	С	Б	С	Б	С	Б	С	Б	С	Б	С	Б	С	Б	
1	***	Недифференцированная олигофрения	4	9	5	8	2	3	2	2	7	7	3	3	1	1			24	33	1:2461
2	#300624	Синдром Мартина-Белл					1	4	1	3									2	7	1:11603
3	#307000	Гидроцефалия, олигофрения			1	1	1	1											2	2	1:40611
4	#310200	ПМД, тип Дюшенна			1	1			1	1									2	2	1:40611
5	#300376	ПМД, тип Беккера					1	1											1	1	1:81222
6	#310400	Миотубулярная врожденная структурная миопатия													1	1			1	1	1:81222
7	#309300	Мегалокорнеа			1	1													1	1	1:81222
8	#303100	Хориодеремия													1	1			1	1	1:81222
9	#308100	Ихтиоз	1	1					1	3									2	4	1:20306
10	#303800	Дейтеранопия							1	2									1	2	1:40611
11	#312600	Пигментная дегенерация сетчатки	1	1															1	1	1:81222
12	#303600	Синдром Коффин-Лоури	1	1															1	1	1:81222
13	#300707	Синдактилия с почечными и перианальными пороками (STAR SYNDROME)	1	1															1	1	1:81222
14	#309580	Микроцефалия, олигофрения, гипотония					1	1											1	1	1:81222
15	#307800	Гипофосфатемия							1	1									1	1	1:81222
16	#306900	Гемофилия В									1	1							7	7	1:81222
17	#306700	Гемофилия А					3	3					1	2	4	4			8	9	1:9025

мутации R216K и T227M, патогенность которых неизвестна [15]. Мутации в гене *GJB2* выявлены на 6 хромосомах из 68 проанализированных, частота составила 8,82%, что соответствует показателям у тюркоязычных народов Волго-Уральского региона и Азии, но ниже европейских данных [16—19]. Выявлены два гомозиготных генотипа по мутации 35delG, и один пациент с компаунд-гетерозиготным генотипом 35delG/358_360delGAG. Частота мутации 35delG среди пациентов с ННТ составила 7,35%. При анализе гетерозиготного носительства у 370 здоровых карачаевцев (740 проанализированных хромосом) также, как и у больных ННТ, определена низкая популяционная частота мутации 35delG — 0,135% (гетерозиготное носительство 1:370), что значительно ниже, чем в европейских и большинстве российских популяций [15, 16].

Разнообразие X-сц. патологии (табл. 4) представлено 17 заболеваниями, из которых частыми оказалось 4 (23,53% X-сц. заболеваний). Число больных с частыми заболеваниями составило 76,81% от общего числа зарегистрированных больных с X-сц. заболеваниями. Среди X-сц. заболеваний наиболее распространенными оказались недифференцированная олигофрения — 1 больной на 2461 обследованных мужчин (средняя распространенность в РФ — 1:8680); синдром Мартин-Белл, подтвержденный ДНК-исследованием, 1:11603; ихтиоз — 1:20306 (средняя по РФ — 1:15850); гемофилия А — 1:9025 (средняя по РФ — 1:20831).

Подтверждающая ДНК-диагностика выполнена для ПМД Дюшенна ($n = 2/2$) — выявлена делеция Рm-8 и 3—4 экзонов гена *DMD*. При анализе ДНК пациента с гемофилией В ($n = 1/1$) диагноз подтвержден — определена мутация с.508C>T (Cys170Arg) в гене *F9*. Проведена диагностика у 17 больных с олигофренией из 14 неродственных семей. Проведенный анализ промотора *FMRI* гена у 5 пробандов из 2 семей выявил метилирование гена, что подтвердило диагноз синдрома Мартина-Белл в этих семьях. У пациента с диагнозом гипосфатемия найдена мутация p.V506I в гене *PHEX*.

Таким образом, даже простое описание менделирующей наследственной патологии у карачаевцев указывает на ее своеобразие, как в отношении нозологического спектра, так и распространенности некоторых наследственных болезней по сравнению с другими российскими популяциями.

Сравнительный анализ нозологического спектра НБ заболеваний у карачаевцев и в ранее изученных популяциях/этнотипах РФ

В табл. 5 представлены средние значения распространенности частых (1:50000 и чаще) АД и АР заболеваний в европейской части РФ и показатели распространенности этих групп наследственных заболеваний (по мере убывания) у карачаевцев.

Проведенный статистический анализ показал, что у карачаевцев выявлено накопление 13 заболеваний. Статистически достоверное накопление ($\alpha < 0,001$) показано для восьми заболеваний с АД типом наследования: синдрома Элерса-Данло ($F = 6,45$), ладонно-подошвенного гиперкератоза ($F = 2,7$), множественного липоматоза ($F = 2,92$), изолированной олигофрении ($F = 2,33$), болезни Виллебранда ($F = 14,27$), ранней эпилептической энцефалопатии 4 типа ($F = 16,43$), гипоплазии и частичной атрофии зрительных нервов ($F = 12,51$), гипоплазии нанизма 2 типа ($F = 6,02$).

Значительное накопление найдено также для пяти АР заболеваний: несиндромальной олигофрении ($F = 2,51$), ФКУ ($F = 9,62$), муковисцидоза ($F = 13,21$), центральной дегенерации сетчатки Штаргардта ($F = 3,51$), хориоретинальной центральной дистрофии ($F = 10,84$).

В 70-е годы прошлого столетия, когда мы начинали исследование эпидемиологии менделирующих заболеваний в популяциях СССР, то мы полагали, что большое количество наследственных болезней, выявляемых в таком исследовании, несмотря на их редкость, создает определенные преимущества для изучения генетической структуры популяций и генетических взаимоотношений между ними, по сравнению с полиморфными генетическими системами, число которых в то время было ограниченным. Наш предыдущий опыт показал, что это предположение было правильным, так как его проверка путем сравнения описаний генетической структуры популяций через анализ частот нормальных полиморфизмов и частот менделирующей наследственной патологии показывала высокие значения коэффициентов корреляции для разных генетических статистик, полученных с помощью этих двух разных систем генетических маркеров [20]. В настоящей статье мы проанализировали генетические взаимоотношения между карачаевцами и ранее обследованными этносами/популяциями европейской части России, суммарной численностью обследованного населения более 3,6 млн чел. с использованием кластерного анализа.

Анализ проведен по значениям распространенности (10^{-4}) АД (252 нозологических форм) и АР (221 нозологическая) патологии в 13 регионах РФ, представляющих 8 этнических групп: русские (Костромская, Кировская, Ростовская, Тверская, Брянская области и Краснодарский край), татары Татарстана, башкиры Башкортостана, чувашы Республики Чувашия, марийцы Республики Марий Эл, удмурты Удмуртии, адыгейцы Адыгеи и карачаевцы КЧР.

На основании полученных матриц кластерного анализа построены дендрограммы для АД и АР заболеваний (рис. 1 и 2). Как видно из результатов кластерного анализа, на обеих дендрограммах прослеживаются схожие закономерности: русские, проживающие в 6 территориально отдаленных популяциях, объединяются в единый кластер на первом этапе построения дендрограмм, генетическая близость обнаруживается также у финно-угорских и тюр-

кских народов, особенно на дендрограмме генетических расстояний, построенной на основе распространенности рецессивных заболеваний. Карачаевцы замыкают класте-

ры обеих дендрограмм на последнем этапе, демонстрируя наибольшую генетическую удаленность от всех включенных в анализ этнических групп.

Таблица 5

Частые АД и АР заболевания в популяциях европейской части РФ и у карачаевцев

№ №	Нозологическая форма	Распространенность	
		У карачаевцев	Средняя по РФ
Аутосомно-доминантные			
1	Синдром Элерса-Данло	1:1250	1:8502
2	Ладонно-подошвенная кератодермия	1:4165	1:11412
3	Олигофрения	1: 8122	1:19267
4	Множественный липоматоз	1:10153	1:30277
5	Врожденная катаракта	1: 14768	1:17454
6	Вульгарный ихтиоз	1: 20306	1:5072
7	НМСН	1: 14197	1:14197
8	Нейрофиброматоз, тип I	1: 32489	1:17662
9	Врожденный птоз верхнего века	1:23206	1:26492
10	Пигментный ретинит	1: 40611	1:25801
11	Миотоническая дистрофия	1: 40611	1:49453
12	Гипохондроплазия	1: 40611	1:19781
13	Постаксиальная полидактилия	1: 40611	1:29672
14	Синдактилия, тип 1	1: 40611	1:38534
15	Несиндромальная нейросенсорная тугоухость	1: 40611	1:24934
16	Синдром Нунен	1: 54148	1:44957
17	Синдром Марфана	1: 81222	1:34908
18	Идиопатический сколиоз	1: 162444	1:49453
19	Несовершенный остеогенез	0	1:49453
Аутосомно-рецессивная патология			
1	Фенилкетонурия	1:2461	1:24123
2	Несиндромальная нейросенсорная тугоухость	1:2320	1:5641
3	Врожденный гипотиреоз	1:6498	1:22824
4	Олигофрения	1:3185	1:8107
5	Альбинизм глазо-кожный	1:18049	1:43002
6	Ихтиозиформная эритродермия	1:23206	1:40646
7	Гипофизарный нанизм	1: 40611	1:46362
8	Спинальная мышечная атрофия	1:162444	1:49453
9	Врожденная катаракта	1:162444	1:29971
10	Микроцефалия, олигофрения	0	1:24522
11	Прогрессирующая мышечная дистрофия, поясно-конечностная	0	1:41210
12	Пигментный ретинит	0	1:22824
Х-сцепленная патология			
1	Олигофрения	1:2461	1:8680
2	Гемофилия А	1:9025	1:20831
3	Ихтиоз	1: 20306	1:15850
4	Миопатия Дюшенна	1: 40611	1:33140
5	Врожденный нистагм	0	1:31025

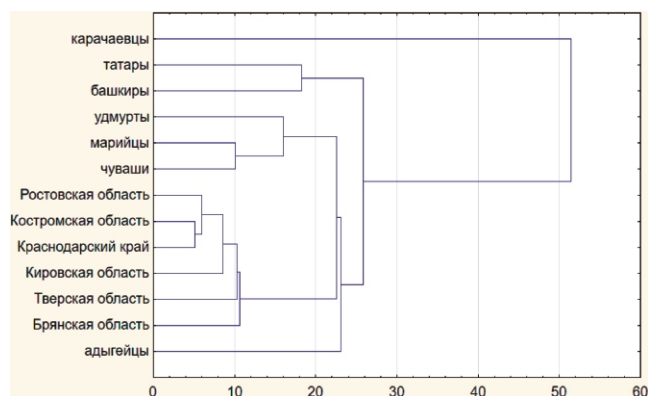


Рис. 1. Дендрограмма генетических расстояний, построенная по распространенности АР заболеваний.

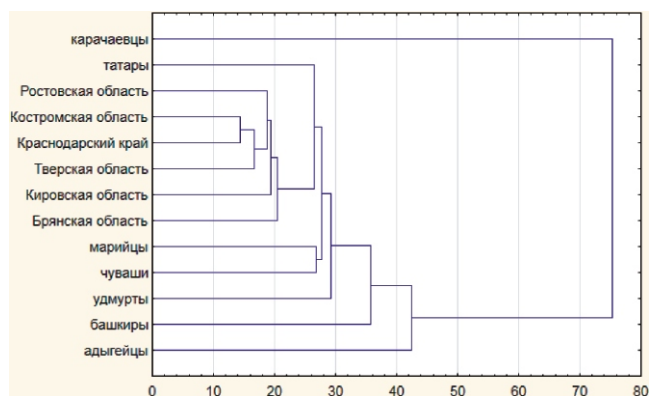


Рис. 2. Дендрограмма генетических расстояний, построенная по распространенности АД заболеваний.

Нозологический спектр НБ у карачаевцев характеризуется своеобразием не только нозологических форм и частот встречаемости заболеваний, но и генетической гетерогенностью (аллельной, локусной), что отчетливо отразилось в результатах кластерного анализа.

Полученные в настоящем исследовании данные важны не только с позиции фундаментальных исследований, объясняющих генетические взаимоотношения проживающих на одной территории популяций и механизмы накопления редкой наследственной патологии в отдельных популяциях, но и для практического здравоохранения. По крайней мере, для двух аутосомно-рецессивных заболеваний, — ФКУ и муковисцидоза — полученные результаты показывают необходимость разработки специальных региональных профилактических программ, учитывающих высокую частоту нескольких рецессивных заболеваний у карачаевцев.

Список литературы

1. Алексеева ЕП. Карачаевцы и балкарцы — древний народ Кавказа. Черкесск. 1963. 85 с.
2. Гарданов ВК. Адыги, балкарцы и карачаевцы в известиях европейских авторов XIII-XIX вв. Нальчик: Книжное издательство «Эльбрус». 1974. 636 с.
3. ВПН-2010: Всероссийская перепись населения 2010. URL: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/perepis2010/croc/perepis_itogi1612.htm
4. Пузырев ВП, Назаренко ЛП. Генетико-эпидемиологическое исследование наследственной патологии в Западной Сибири. Томск: STT, 2000. 187 с.
5. Зинченко Р.А., Гинтер Е.К. Особенности медико-генетического консультирования в различных популяциях и этнических группах. Медицинская генетика. 2008;7(10):20-29.
6. Гинтер ЕК, Мамедова РА, Ельчинова ГИ, Брусинцева ОВ, Кадошников МЮ, Петрова НВ, Букина АМ, Алалыкин АМ. Отягощенность аутосомно-рецессивной патологией популяций Кировской области и ее связь с инбридингом. Генетика. 1993;29(6):1042-1046.
7. Гинтер ЕК. Медико-генетическое описание населения Адыгеи. Майкоп. 1997. 225 с.
8. Животовский ЛА. Популяционная биометрия. М.: Наука, 1991. 271 с.
9. Online Mendelian Inheritance in Man. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM>. (дата обращения 05.02.2017).
10. Kozlova SI, Prytkov AN, Blinnikova OE, Sultanova FA, Bochkova DN. Presumed homozygous Ehlers-Danlos syndrome type I in a highly inbred kindred. Am. J. Med. Genet. 1984; 18: 763-767.
11. Prytkov AN, Kozlova SI, Sultanova FA, Blinnikova OE, Gar'kavtsev IV. Genetic analysis of the Ehlers-Danlos syndrome in a large family tree. Genetika. 1984;20(5):868-73.
12. Дадали ЕЛ, Макаов АХ, Галкина ВА, Коновалов ФА, Поляков АВ, Булах МВ, Зинченко РА. Наследственная моторно-сенсорная нейропатия, обусловленной мутацией в гене *NEFL* в большой семье из Карачаево-Черкессии. Нервно-мышечные болезни. 2016;6(2):47-51 DOI:10.17 650 / 2222-8721-2016-6-2-47-51.
13. Гундорова П, Макаов АХ, Степанова АА, Зинченко РА, Абайханова ЗМ, Поляков АВ. Особенности спектра мутаций в гене *PAH* в Карачаево-Черкесской Республике // Генетика. Т.52, №12. Р. 1448-1457. DOI: 10.7868/S0016675816110047.
14. Petrova NV, Kashirskaya NYu, Vasilieva TA, Timkovskaya EE, Voronkova AY, Shabalova LA., Kondrateva EI, Sherman VD, Kapranov NI, Zinchenko RA, Ginter EK, Makaov AKh, Kerem B. High proportion of W1282X mutation in CF patients from Karachai-Cherkessia. Journal of Cystic Fibrosis. 2016;15(3):e28-e32. DOI: 10.1016/j.jcf.2016.02.003.
15. The Human Gene Mutation Database URL: <http://www.hgmd.org/> (дата обращения 12.01. 2016).
16. Петрина НВ., Блинец ЕА, Зинченко РА, Макаов АХ, Петрова НВ, Васильева ТА, Чудакова ЛВ, Петрин АН, Поляков АВ, Гинтер ЕК. Частота мутаций гена *GJB2* у больных наследственной несиндромальной нейросенсорной тугоухостью в восьми популяциях Карачаево-Черкесской Республики. Медицинская генетика. 2017;16(2):19-25.
17. Gasparini P, Rabionet R, Barbujani G, et al. High carrier frequency of the 35delG deafness mutation in European populations. Genetic Analysis Consortium of *GJB2* 35delG. 2000;8(1):19-23.
18. Orphanet Reports Series: Diseases listed by decreasing prevalence or number of published cases. URL: <http://www.orpha.net/> (дата обращения 12.02.2016).
19. Canadian Congenital Anomalies Surveillance Network. Directory of Surveillance Systems. British Columbia: Health Status Registry (HSR). URL: <http://www.phac-aspc.gc.ca/ccasn-rcsac/dss/bc-eng.php>. Updated: May. 2015.
20. Зинченко РА, Ельчинова ГИ, Гинтер ЕК. Факторы, определяющие распространение наследственных болезней в российских популяциях. Медицинская генетика. 2009; 8, 12(90): 7-23.