Изучение особенностей распространения наследственных болезней в ряде популяций Северного Кавказа

Зинченко Р.А.^{1,2}, Кадышев В.В.¹, Ельчинова Г.И.¹, Марахонов А.В.¹, Васильева Т.А.¹, Петрова Н.В.¹, Петрина Н.Е.¹, Галкина В.А.¹, Дадали Е.Л.^{1,2}, Михайлова Л.К.³, Гинтер Е.К.¹

- ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», 115522, Москва, ул. Москворечье д.1
- 2 ГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1
- 3 ФГБУ «Национальльный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127299, Москва, ул. Приорова, д.10

Изучены особенности распространения наследственных болезней (НБ) у населения Карачаево-Черкесской Республики (КЧР). Суммарная численность обследованной выборки — 410 368 человек, что составило более чем 86% от проживающих на территории региона. Оценена отягощенность городского и сельского населения 21 субпопуляции аутосомно-доминантной (АД), аутосомно-рецессивной (АР) и Х-сцепленной (Х-сц.) патологией. Средневзвешенное значение груза АД, АР и Х-сц. патологии у городского населения $(1,46\pm0,08,1,19\pm0,07$ и $0,49\pm0,06$, соответственно) более чем в два раза ниже, чем сельского $(3,76\pm0,16,16,16)$ 2,57±0,13 и 1,34±0,13, соответственно). На основании корреляций между грузом НБ и основными популяционно-генетическими характеристиками в 21 субпопуляции предположено, что выявленная дифференциация в отягощенности населения НБ может объясняться действием эффективного дрейфа. Разнообразие выявленных НБ представлено 230 нозологическими формами: 128 АД заболеваний (954 больных из 578 семей), 73 АР болезней (718 пациентов из 589 семей) и 29 Х-сц. болезней (185 больных из 135 семей). Проведенный анализ разнообразия НБ в соответствии с частотой встречаемости показал, что 15 нозологических форм (АД, АР и Х-сц.) встретились с распространенностью чаще, чем 1:20000 населения, аккумулировав основную долю больных (50,31%, 68,66% и 65,95%, соответственно). Выявленные НБ являются частыми и для других популяций европейской части России, однако определены и различия по частоте встречаемости. Пятьдесят одно заболевание (22 с АД, 21 с АР и 8 с Х-сц. типами наследования) впервые зарегистрированы в генетико-эпидемиологических исследованиях по популяциям европейской части РФ. Большинство из них (78,43%) — редкие заболевания с распространенностью менее 1:200000. Сравнение нозологического спектра НБ в КЧР с ранее изученными популяциями европейской части РФ показал выраженную регионспецифичность и эндемичность 22 заболеваний (АД, АР и Х-сц.), которые встречаются значительно реже, либо вообще не встречаются в других популяциях РФ.

Ключевые слова: генетическая эпидемиология, Республика Карачаево-Черкессия, груз и разнообразие наследственной патологии, распространенность нозологических форм, накопление.

Для цитирования: Зинченко Р.А., Кадышев В.В., Ельчинова Г.И., Марахонов А.В., Васильева Т.А., Петрова Н.В., Петрина Н.Е., Галкина В.А., Дадали Е.Л., Михайлова Л.К., Гинтер Е.К. Изучение особенностей распространения наследственных болезней в ряде популяций Северного Кавказа. *Медицинская генетика* 2019; 18(4):24-46

DOI: 10.25557/2073-7998.2019.04.24-46

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

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 17-04-00288) и государственного задания Министерства науки и высшего образования

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила: 22.04.2018

Study of the features of the diversity of hereditary diseases in some populations of the North Caucasus

Zinchenko R.A.^{1,2}, Kadyshev V.V.¹, El'chinova G.I.¹, Marakhonov A.V.¹, Vasilyeva T.A.¹, Petrova N.A.¹, Petrina N. E.¹, Galkina V.A.¹, Dadali E.L.¹, Mikhailova L.K.⁴, Ginter E.K.¹

- Research Centre for Medical Genetics Moskvorechie street, 1, 115522 Moscow, Russia
- 2 Pirogov Russian National Research Medical University Ostrovityanova st. 1, 117997 Moscow, Russia,
- 3 National Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics NN Priorova Priorova st. 10, 127299 Moscow, Russia

The peculiarities of distribution of hereditary pathology (HP) in the population of the Karachay-Cherkess Republic (KChR). The total number of the surveyed sample is 410 368 people representing more than 86% of the population in the region. The load of AD, AR and X-linked pathology in urban and rural populations with 21 subpopulations is estimated. The weighted average value of the load of AD, AR and X-linked pathology in the urban population (1.46±0.08, 1.19±0.07 and 0.49±0.06, respectively) is more than twice lower than in the rural population (3.76±0.16, 2.57±0.13 and 1.34±0.13, respectively). Based on the correlations between the load of HP and the main population genetic characteristics in 21 subpopulations, it is assumed that the revealed differentiation in the load of HP in different populations could be explained by the effect of genetic drift. The variety of revealed HP is represented by 230 nosological forms: 128 with inheritance type AD (954 patients from 578 families), 73 with AR (718 patients from 589 families) and 29 with X-linked (185 patients from 135 families). The analysis of the diversity of HP in accordance with the frequency of diseases showed that 15 nosological forms (AD, AR and X-linked) with a prevalence of more than 1:20000 accumulate in the majority of patients (50.31%, 68.66% and 65.95%, respectively). The revealed HP are frequent for other populations of the European part of Russia, however, some peculiarities in occurrence are determined. Fifty one disease (22 with AD, 21 with AR and 8 with X-linked type of inheritance) were registered in genetic and epidemiological studies on populations of the European part of the Russia for the first time, most of which (78.43%) belong to the group of rare and identified with a prevalence of less than 1:200000. A comparative analysis of the nosological spectrum of HP with previously studied populations of the European part of the Russia showed that several HP demonstrated marked region-specificity and accumulation in the KChR — 22 diseases (AD, AR and X-linked), which are much rarer, or do not occur in other populations of the Russian Federation.

Keywords: genetic epidemiology, Karachay-Cherkess Republic, load and diversity of hereditary pathology, prevalence of nosological forms, accumulation.

For citation: Zinchenko R.A., Kadyshev V.V., El'chinova G.I., Marakhonov A.V., Vasilyeva T.A., Petrova N.A., Petrina N. E., Galkina V.A., Dadali E.L., Mikhailova L.K., Ginter E.K. Study of the features of the diversity of hereditary diseases in some populations of the North Caucasus. *Medical genetics* 2019; 18(4): 24-46 [In Rus]

DOI: 10.25557/2073-7998.2019.04.24-46

Corresponding author. Zinchenko Rena Abulfazovna, e-mail renazinchenko@mail.ru

Funding. The study was supported by the Russian Foundation for Basic Research (grant № 17-04-00288) and the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

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

Accepted: 22.04.2019

Введение

Настоящая статья продолжает серию публикаций по комплексному медико- и популяционно-генетическому изучению народов России и посвящена особенностям распространения наследственных болезней у населения Карачаево-Черкесской Республики (КЧР).

Национальный состав современной КЧР на территории Северного Кавказа формировался в течение трёх последних тысячелетий [1, 2]. На территории КЧР проживают представители более 80 национальностей, но основными на настоящий момент являются 5 этнических групп: карачаевцы, русские, черкесы, абазины и ногайцы. Этногенез коренных народностей Карачаево-Черкесии сложен и до сих пор однозначно не определён.

Ранее были проанализированы данные о наследственных болезнях (НБ) у населения основных этнических групп КЧР [3—7]. Однако не менее важными являются исследования распределения НБ в регионе с полиэтническим составом, накопления отдельных НБ, влияния на генофонды метисации населения. Также важно изучение роли генетической структуры и влияния факторов популяционной динамики на формирование груза и специфического для популяций/этносов спектра НБ.

Целью данной публикации является описание груза и разнообразия НБ в различных субпопуляциях КЧР, изучение механизма формирования груза, а также проведение сравнительного анализа структуры и

разнообразия НБ в КЧР с 12 ранее обследованными популяциями России.

Материалы и методы

Проведено комплексное медико- и популяционногенетическое исследование населения КЧР. Обследованию подлежало население Республики, прикрепленное к медицинским учреждениям, независимо от национальности и возраста. Суммарная численность обследованной выборки 410 368 человек, что составило более чем 86% от проживающих на территории региона (г. Черкесск, Зеленчукский, Урупский, Усть-Джегутинский, Малокарачаевский, Карачаевский, Прикубанский, Абазинский, Хабезский, Адыге-Хабльский и Ногайский районы). Процентное соотношение основных этнических групп обследованного населения соответствует официальной административной статистике: карачаевцы 40% (162444 чел.), русские 32% (134756 чел.), черкесы 12% (50817 чел.), абазины 8% (33264 чел.), ногайцы 3,5% (14741 чел.) и представители других национальностей 3,5% (14345 чел.). Карачаевцы преобладают в Карачаевском, Малокарачаевском, Усть-Джегутинском и Прикубанском районах (70-87%), русские — в Урупском, Зеленчукском районах и г. Черкесске (55—78%), черкесы — в Хабезском (>90%), абазины — в Абазинском (>85%), ногайцы — в Ногайском (>80%) районах; г. Черкесск и Адыге-Хабльский район полиэтничны [1]. Черкесы и абазины принадлежат к группе абхазо-адыгских народов, численность которых в мире не превышает 100 — 130 тыс. человек. Карачаевцы и ногайцы относятся к тюркоязычным народам и образовались из разных корней: карачаевцы — потомки алано-кобанской этнической группы, смешанной с тюркоязычными болгарами; ногайцы — смесь тюркских, печенежских и кипчакских племен. Ногайцы в настоящий момент считаются немногочисленным народом; в мире суммарно насчитывается около 110 тыс. ногайцев, из которых в России проживает 103 тыс., в КЧР 16 тыс. Численность карачаевцев в мире 225 тыс. человек, в России 218 тыс., из которых в КЧР проживают 194 тыс. человек.

Обследование населения проведено в соответствии с протоколом генетико-эпидемиологических исследований (разработка ФГБНУ «МГНЦ») [8]. Методы сбора и обработки материала остаются неизменными на протяжении всех исследований, проводимых сотрудниками ФГБНУ «МГНЦ», позволяя проводить сравнение ранее изученных популяций с вновь обследованными.

Клинический осмотр и верификацию диагнозов проводили квалифицированные врачи различного про-

филя, специализирующиеся на наследственной патологии (генетик, невролог, офтальмолог, дерматолог, педиатр, отоларинголог, ортопед), что обеспечило унификацию диагностических критериев. В ряде случаев для дифференциальной диагностики использованы молекулярные, цитогенетические, биохимические, рентгенологические, электромиографические и другие методы. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБНУ «МГНЦ». Во всех случаях пациенты и их родственники подписали письменное информированное согласие на обследование, осмотр, проведение цитогенетического и молекулярно-генетического анализа.

Поскольку многие НБ являются гетерогенными с разными типами наследования при клинически схожем течении заболеваний, проведен сегрегационный анализ во всех выявленных семьях, чтобы проверить, были ли семьи с НБ правильно классифицированы по типу наследования — аутосомно-доминантный (АД), аутосомно-рецессивный (АР) [9,10].

Разнообразие НБ представлено в таблицах в виде реестра в соответствии с частотой встречаемости заболеваний. Необходимо отметить, что при описании разнообразия НБ в спектр включены микроделеционные, спорадические синдромы (Прадера-Вилли, Энжельмена, Бэквита-Видемана и т.д.) с номерами по ОМІМ, не вошедшие в расчет отягощенности населения моногенными НБ. Для многих НБ в лабораториях ФГБНУ «МГНЦ» (генетической эпидемиологии, эпигенетики, ДНК-диагностики) выполнена подтверждающая ДНК-диагностика, результаты которой подробно описаны в ряде наших совместных публикаций [3—7, 11—20].

Груз АД и АР заболеваний рассчитан как число выявленных случаев заболевания на 1000 человек, отягощенность населения X-сцепленными (X-сц.) заболеваниями — на 1000 мужчин. Для изучения генетических взаимоотношений между различными популяциями / этническими группами КЧР проведен анализ главных компонент по распространенности отдельных нозологических форм в популяции. Анализ проводился суммарно для АД, АР и X-сц. заболеваний. Для корреляционного анализа и анализа главных компонент использована программа Statistica 13.

Результаты и обсуждение

Медико-генетическое обследование населения, проведенное в 10 сельских районах и г. Черкесске, позволило получить первоначальную информацию о 3400 пациентах и членах их семей с предположительно наследственной и врожденной патологией. После

обследования всех пациентов и членов их семей, диагноз наследственной патологии поставлен 1857 пациентам (из 1295 семей), для которых составлены медицинские карты с полным описанием клинико-генетического статуса, анамнеза и родословной. Все семьи подвергались анализу на предмет сегрегации в зависимости от предполагаемой модели наследования.

Сегрегационный анализ. Практически во всех изученных популяциях частота наблюдаемых случаев в семьях с предположительно АР наследованием не отличалась от ожидаемой (0,25), при этом доля спорадических случаев была низкой. В среднем сегрегационная частота для группы семей с предположительно рецессивным наследованием заболевания составила 0.22 ± 0.05 , вероятность регистрации p=0.86, доля спорадических случаев 0.09 ± 0.01 [9,10]. При тестировании гипотезы АД наследования заболеваний проведены два независимых анализа (с использованием критерия χ² и пробандовым методом Вайнберга) в зависимости от метода регистрации семьи [9,10]. Анализ сегрегации, проведенный в семьях с регистрацией через пораженного родителя, показал, что соотношение больных и здоровых сибсов соответствует гипотезе АД (50%) наследования. Сегрегационная частота, рассчитанная для группы семей с предположительно АД наследованием заболевания, зарегистрированных через пораженных детей, составила 0.51 ± 0.09 , вероятность регистрации р=0,74. Анализ частот сегрегации для семей с предположительно доминантной или рецессивной патологией не выявил статистически значимых отличий от ожидаемого значения, что позволило нам перейти к расчету показателей отягощенности и описанию разнообразия НБ.

Значения отягощенности наследственных болезней в субпопуляциях KЧР

Груз наследственных болезней в административных единицах КЧР

В табл. 1 представлена отягощенность наследственной патологией (на 1000 обследованных) городского и сельского населения КЧР.

Как следует из представленных данных, абсолютные показатели отягощенности населения АД патологией во всех районах высокие (более 1 на 1000 человек), значения варьируют между районами в широких пределах: от $1,03\pm0,09$ на 1000 человек в г. Черкесске до $6,97\pm0,78$ у сельского населения Ногайского района. Сравнительный анализ показал неоднородность населения по грузу АД патологии (χ^2 = 125,26; d.f.=20, p<0,05). Выраженная дифференциация обнаружена и

при анализе значений отягощенности населения АР патологией между рассматриваемыми субпопуляциями — от 0.95 ± 0.08 в г. Черкесске до 3.46 ± 0.63 в сельской местности Адыге-Хальбского района ($\chi^2 = 39,18$; d.f.=20, p<0,05). Различия между популяциями выявлены и в значениях отягощенности населения Х-сц. патологией от 0.32 ± 0.14 в г. Усть-Джегута до 2.56 ± 0.85 в сельской местности Абазинского района ($\chi^2 = 17,14$; d.f.=20, p<0,05). Суммарная отягощенность НБ варьирует от 2,34±0,12 в г. Черкесске (1:463 человек) до 11,82±0,98 у сельского населения Ногайского района (1:91 житель района). Выявлены значимые различия между отягощенностью городского и сельского населения АД ($\chi^2 = 219,018$; *d.f.*=1, p<0,05), AP ($\chi^2 = 107,08$; d.f.=1, p<0,05) и X-сц. патологией ($\chi^2 = 42,19$; d.f.=1, р<0,05). Во всех обследованных районах отягощенность населения АД, АР и Х-сц. патологией сельского населения выше, чем городского. Средневзвешенное значение груза АД, АР и Х-сц. патологии у городского населения $(1.46\pm0.08, 1.19\pm0.07 \text{ и } 0.49\pm0.06, \text{соответ}$ ственно) более чем в два раза ниже, чем сельского $(3,76\pm0,16, 2,57\pm0,13 \text{ и } 1,34\pm0,13, \text{соответственно})$. Такая картина характерна для большинства ранее обследованных популяций европейской части России [21—23].

Отягощенность наследственной патологией различных этнических групп КЧР

Учитывая, что рассматриваемая выборка представляет различные этнические группы, проведен сравнительный анализ груза НБ в 5 основных этносах: карачаевцы, русские, черкесы, абазины и ногайцы. На рис. 1. представлена отягощенность городского и сельского населения основных этнических групп КЧР моногенной наследственной патологией.

Анализ значений отягощенности русских, абазин, карачаевцев, черкесов и ногайцев АД, АР и Х-сц. патологией выявил заметные различия между этносами. Наименьшие значения отягощенности выявлены у русского населения (1:477 горожан и 1:178 у сельчан), наибольшие — у ногайцев (1:312 горожан и 1:107 у сельчан). Значимая дифференциация по грузу аутосомных болезней выявляется как между группами «город-село», так и внутри групп ($\chi^2_{\text{АД}}$ =33,05; $\chi^2_{\text{АР}}$ =18,49; $\chi^2_{\text{сумм}}$ =47,06; d.f.=4, p<0,05) и ($\chi^2_{\text{АД}}$ =27,19; $\chi^2_{\text{АР}}$ =9,59; $\chi^2_{\text{сумм}}$ =16,31; d.f.=4, p<0,05).

Таким образом, анализ груза НБ в исследуемых популяциях КЧР показал, что существует четкая дифференциация между различными субпопуляциями и этносами. Полученные результаты позволяют предположить, что они также различаются по распространенности генов наследственных заболева-

ний. Следует отметить, что полученные оценки груза схожи с показателями отягощенности в других этнических популяциях России, а их абсолютные значения очень близки к оценкам распространенности НБ по данным Регистра врожденной и наследственной патологии в Британской Колумбии (Канада) [21—24].

Изучение возможных причин дифференциации популяций КЧР по грузу НБ

С целью выяснения популяционно-генетических механизмов, отвечающих за генетическую дифференциацию популяций КЧР по грузу НБ во всех исследу-

емых популяциях, медико-генетическое обследование сопровождалось популяционно-генетическим исследованием, включающим количественную оценку основных факторов популяционной динамики (естественный отбор, миграционные характеристики, дрейф генов). Анализ взаимосвязи параметров генетической структуры проведен с учетом разделения на городское (города и райцентры) и сельское население, без учета дифференциации по национальностям. Народы, населяющие КЧР, в течение нескольких веков проживают совместно на одной территории, а анализ брачной этнической ассортативности показал высокий уровень их метисации [45]. В табл. 2 представлены показатели генетической структуры КЧР.

Таблица 1
Отягощенность наследственной патологией (на 1000 обследованных) городского и сельского населения КЧР

Cufarana	Числен-	0	тягощенность на 1	000 человек/мужч	ин*	чв
Субпопуляции	ность	АД	AP	Х-сц*	Суммарно	9.6
		Сельские і	топуляции			
Усть-Джегутинский	12500	3,52±0,53	2,80±0,47	1,76±0,53	8,08±0,76	1:139
Карачаевский	16500	3,94±0,49	3,03±0,43	1,09±0,36	8,06±0,67	1:133
Малокарачаевский	22393	4,20±0,43	2,95±0,36	0,71±0,25	7,86±0,58	1:133
Прикубанский	22757	2,72±0,35	1,98±0,29	1,23±0,33	5,93±0,48	1:188
Урупский	10712	2,43±0,48	1,59±0,38	0,75±0,37	4,76±0,64	1:228
Зеленчукский	24317	2,30±0,31	2,14±0,30	1,40±0,34	5,84±0,46	1:195
Абазинский	7027	3,13±0,67	2,13±0,55	2,56±0,85	7,83±0,96	1:153
Хабезский	19230	5,51±0,53	2,86±0,39	1,25±0,36	9,62±0,68	1:111
Адыге-Хальбский	8678	3,57±0,64	3,46±0,63	2,30±0,73	9,33±0,97	1:122
Ногайский	11334	6,97±0,78	3,09±0,52	1,76±0,56	11,82±0,98	1:91
Средневзвешенное значение	155448	3,76±0,16	2,57±0,13	1,34±0,13	7,67±0,21	1:143
		Городские популя	щии и райцентры			
г. Черкесск	138900	1,03±0,09	0,95±0,08	0,36±0,07	2,34±0,12	1:463
г. Усть-Джегута	30896	1,81±0,24	1,68±0,23	0,32±0,14	3,82±0,34	1:273
г. Карачаевск	19000	1,32±0,26	1,21±0,25	0,74±0,28	3,26±0,39	1:345
г. Учкекен	14201	3,59±0,50	2,11±0,39	0,56±0,28	6,27±0,65	1:167
п. Кавказский	4800	1,88±0,62	1,04±0,47	0,83±0,59	3,75±0,83	1:300
ст. Преградная	7362	1,09±0,38	0,81±0,33	1,09±0,54	2,99±0,58	1:409
ст. Зеленчукская	19271	1,35±0,26	1,04±0,23	0,62±0,25	3,01±0,37	1:371
с. Псыж	7604	2,63±0,59	1,32±0,42	1,05±0,53	5,00±0,77	1:224
с. Хабез	6244	2,24±0,60	2,08±0,58	1,28±0,64	5,61±0,89	1:201
а.Адыге-Хабль	2500	3,60±1,20	3,20±1,13	0,80±0,80	7,60±1,69	1:139
с. Эркен-Шахар	4141	2,66±0,80	1,21±0,54	0,48±0,48	4,35±0,99	1:244
Средневзвешенное значение	254919	1,46±0,08	1,19±0,07	0,49±0,06	3,15±0,11	1:345

Примечание: АД — аутосомно-доминантный тип наследования, АР — аутосомно-рецессивный тип наследования, Х-сц* — Х-сцепленный тип наследования (отягощенность рассчитана на мужское население), Суммарно — суммарный груз НБ, ЧВ — частота встречаемости НБ.

Показатели генетической структуры КЧР

№	Coenania	Ne		Гр	уз НБ		IF.	ИЭ	:-	Парам	етры инде	кса Кроу
] JAO	Субпопуляция	Ne	АД	AP	Х-сц.	Сумм	\mathbf{F}_{ST}	ИЭ	<u>ie</u>	Im	If	Itot
1	Усть-Джегутинский	12500	3,52	2,80	2,67	8,08	0,00420	0,38	0,00087	0,012	0,112	0,126
2	Карачаевский	16500	3,94	3,03	2,40	8,06	0,01120	0,45	0,00119	0,017	0,160	0,180
3	Малокарачаевский	22393	4,20	2,95	2,65	7,86	0,00620	0,52	0,00132	0,018	0,192	0,215
4	Прикубанский	22757	2,72	1,98	2,99	5,93	0,00360	0,22	0,00055	0,060	0,191	0,263
5	Урупский	10712	2,43	1,59	3,20	4,76	0,00120	0,26	0,00067	0,015	0,169	0,187
6	Зеленчукский	24317	2,30	2,14	2,72	5,84	0,00320	0,54	0,00098	0,015	0,181	0,199
7	Абазинский	7027	3,13	2,13	11,52	7,83	0,00580	0,31	0,00036	0,033	0,198	0,238
8	Хабезский	19230	5,51	2,86	2,97	9,62	0,00890	0,66	0,00201	0,022	0,219	0,247
9	Адыге-Хальбский	8678	3,57	3,46	1,92	9,33	0,00470	0,36	0,00100	0,010	0,210	0,220
10	Ногайский	11334	6,97	3,09	3,57	11,82	0,00700	0,60	0,00160	_	_	_
11	г. Усть-Джегута	30896	1,81	1,68	0,94	3,82	0,00100	0,36	0,00007	_	_	-
12	г. Карачаевск	19000	1,32	1,21	1,73	3,26	0,00140	0,13	0,00004	_	_	_
13	г. Учкекен	14201	3,59	2,11	2,49	6,27	0,00460	0,21	0,00011	0,030	0,200	0,230
14	г. Черкесск	138900	1,03	0,95	0,97	2,34	0,00017	0,27	0,00009	0,010	0,120	0,130
15	п. Кавказский	4800	1,88	1,04	2,33	3,75	0,00070	0,01	0,00002	0,050	0,120	0,180
16	ст. Преградная	7362	1,09	0,81	3,16	2,99	0,00093	0,31	0,00028	0,040	0,110	0,160
17	ст. Зеленчукская	19271	1,35	1,04	0,00	3,01	0,00045	0,23	0,00009	_	_	
18	с. Псыж	7604	2,63	1,32	2,27	5,00	0,00240	0,31	0,00031	_	_	_
19	с. Хабез	6244	2,24	2,08	2,50	5,61	0,00480	0,26	0,00044	_	_	_
20	а.Адыге-Хабль	2500	3,60	3,20	0,00	7,60	0,00030	0,14	0,00022	_	_	_
21	с. Эркен-Шахар	4141	2,66	1,21	1,83	4,35	0,00130	0,06	0,00007	_	_	_

Примечание: Ne — **численность населения;** AД — аутосомно-доминантный; AP — аутосомно-рецессивный; X-сц. — X-сцепленный; Общ. — общий груз HБ; F_{sT} — случайный инбридинг; \underline{a} — локальный инбридинг; ИЭ — индекс эндогамии; \underline{ie} — инбредно-эндогамная характеристика; параметры индекса Kpoy: Im — индекс дифференциальной смертности; If — индекс дифференциальной плодовитости; Itot — индекс суммарного отбора.

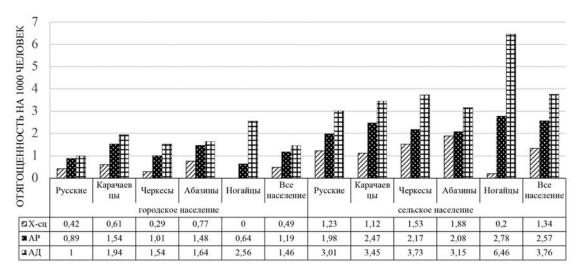


Рис. 1. Отягощенность городского и сельского населения моногенной наследственной патологией (на 1000 обследованных) основных этнических групп КЧР.

Регрессионный анализ зависимости груза НБ от количественных показателей основных факторов популяционной динамики выявил значимые коэффициенты корреляции между значениями отягощенности АД, АР и Х-сц. патологией и величиной случайного инбридинга F_{sr} (r=0,74±0,16, r=0,70±0,17, r=0,48±0,20, соответственно), индексом эндогамии ИЭ (r=0,63±0,18, r=0,57±0,19, r=0,38±0,22, соответственно) и инбредноэндогамной характеристикой ie (r=0,80±0,14, r=0,73±0,16, r=0,52±0,20, соответственно). Наибольшие коэффициенты корреляции получены между суммарным грузом НБ (АД, АР и Х-сц.) и уровнем F_{sr} (r=0,78±0,21), индексом эндогамии (r=0,64±0,18) и инбредно-эндогамной характеристикой (r=0,80±0,14).

Разнообразие НБ в популяциях КЧР

НБ, выявленные в КЧР, представлены 230 нозологическими формами: 128 с АД (954 больных из 578 семей), 73 с АР (718 пациентов из 589 семей) и 29 с Х-сц. (185 больных из 135 семей) типами наследования. Большинство выявленных заболеваний встречалось в ранее обследованных российских популяциях и странах Европы [26,27]. Количество нозологических форм НБ, ранжированное по распространенности, представлено в табл. 3, а нозологический спектр по типам наследования НБ — в табл. 4—6.

Установлено, что 15 нозологических форм (АД, АР и Х-сц.) имели распространенность выше, чем 1:20000 населения. Частыми АД формами в КЧР были 6 забо-

леваний: недифференцированная умственная отсталость (1:10522, в $P\Phi$ – 1:22632), нейрофиброматоз, тип 1 (1:36307, в РФ – 1:16663), врожденная недифференцированная и зонулярная катаракта (1:12070, суммарные данные по врожденной катаракте в РФ 1:15014), вульгарный ихтиоз (1:13679, в $P\Phi - 1:5013$); ладонноподошвенная кератодеремия (1:5195, в $P\Phi - 1:10246$), синдром Элерса-Данло (1:1205, средняя распространенность по России -1: 6724). С АР типом наследования в КЧР выявлено 5 частых заболеваний: недифференцированная умственная отсталость (1:3085, в РФ – 1:7899), врожденный гипотиреоз (1:12070, в Р Φ – 1:30634), фенилкетонурия (1:5130, в $P\Phi - 1:23463$), муковисцидоз (1:17842, в Р Φ - 1:109224) и несиндромальная нейросенсорная тугоухость (1:1840, средняя распространенность по России 1:4858). Группу частых заболеваний с Х-сц. типом наследования составили 4 нозологические формы: недифференцированная умственная отсталость (1:2700, в $P\Phi - 1:7871$), синдром Мартина-Белл (1:13679, в РФ – 1:98382), X-сцепленный ихтиоз (1:14656, в РФ - 1:15433) и гемофилия А (1:12070, средняя по РФ -1: 20181).

Суммарная доля больных с вышеперечисленными заболеваниями от общего числа выявленных пациентов с АД, АР и Х-сц. патологией составила 50,31%, 68,66% и 65,95%, соответственно. Все эти НБ являются частыми и в других популяциях европейской части России, однако различаются по частоте встречаемости.

Анализ нозологического спектра **(табл. 4—6)** показал, что 51 заболевание (22 с АД, 21 с АР и 8 с X-сц. типа-

Таблица 3 Распределение НБ по частоте встречаемости в КЧР

Роспи	A	Д	A	P	X-	-сц	Сумм	арно	ЧВ в груп-
Распр.	Б	Φ	Б	Φ	Б	Φ	Б	Φ	пе
1:20000 и чаще	480 (50,31 %)	6 (4,69 %)	493 (68,66 %)	5 (6,85 %)	122 (65,95%)	4 (13,79 %)	1095 (58,97%)	15 (6,52%)	1:375
1:20001- 1:50000	172 (18,03 %)	15 (11,72 %)	84 (11,70 %)	7 (9,59 %)	29 (15,68%)	5 (17,24 %)	285 (15,35%)	27 (11,74%)	1:1440
1:50001- 1:100000	128 (13,42 %)	22 (17,19 %)	34 (4,74 %)	6 (8,22 %)	13 (7,03%)	4 (13,79 %)	175 (9,42%)	32 (13,91%)	1:2345
1:100001- 1:200000	90 (9,43 %)	26 (20,31 %)	56 (7,80 %)	17 (23,29 %)	10 (5,41%)	5 (17,24 %)	156 (8,40%)	48 (20,87%)	1:2631
1:200001- 1:300000	50 (5,24 %)	25 (19,53 %)	26 (3,62 %)	13 (17,81 %)	11 (5,95%)	11 (37,93 %)	87 (8,40%)	49 (21,30%)	1:4717
1:300001 и чаще	34 (3,56 %)	34 (26,56 %)	25 (3,48 %)	25 (34,25 %)	0	0	59 (3,18%)	59 (25,65%)	1:6955
Суммарно	954	128	718	73	185	29	1857	230	1:221

Примечание: Распр. — распространенность; \mathbf{b} — число больных; $\mathbf{\Phi}$ — число нозологических форм; $\mathbf{4B}$ — частота встречаемости.

Таблица 4

Nic	OMIM	Пуска	т/п					Чи	сло (больн	ых					IID	Средняя ЧВ
№	OMIM	Диагноз	T/H	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Σ	- ЧВ	по ЕЧР
		,	Pac	прост	ране	ннос	ть ча	ще, ч	ем 1:	20000)					•	•
1.	#156200	Недифференцированная олигофрения	АД		7	4	4	7				4	6	7	39	1:10522	1:18854
2.	#162200	Нейрофиброматоз, тип 1	АД	1	1		1	2	1	1	2	7	1	7	24	1:17099	1:17404
3.	#116200	Врожденная катаракта	АД	12	2	1	1	5	7	5				1	34		
4.	PS116200	Врожденная зонулярная катаракта	АД							10			3		13	1:8730	1:15680
5.	#146700	Ихтиоз	АД	9	1	5	1		1	10				3	30	1:13679	1:5236
6.	#148700	Ладонно-подошвенный гиперкератоз	АД	4	25	12		10		10			16	2	79	1:5195	1:10700
7.	#130000	Синдром Элерса-Данло (F=4,68)	АД	25	31	36	35	9	6	22	20	8	36	46	274	1:1498*	1:7000
			Pa	спрос	тран	енно	сть 1:	2000	1-1:5	0000							
8.	#118220	Наследственная моторно-сенсорная нейропатия, тип 1	АД	3	1					4			3	1	12	1:34197	1:14398
9.	#617882	Наследственная моторно-сенсорная нейропатия, промежуточный тип	АД	11											11	1:37306	н/д
10.	#143100	Хорея Гентингтона	АД							4		7			11	1:37306	1:63350
11.	#612164	Ранняя эпилептическая энцефалопатия 4 тип (F=74,33)	АД		2		5	0	3						10	1:41037*	н/д
12.	#178300	Врожденный птоз	АД	3		1	1	2			3	1	4		15	1:27358	1:26396
13.	#148300	Кератоконус (F=22,53)	АД					1	1		2		6		10	1:41037*	1:316750
14.	#165550	Гипоплазия и частичная атрофия зрительных нервов (F=22,23)	АД			5		3		1			1		10	1:41037*	1:263959
15.	151900	Множественный липоматоз	АД	2	14										16	1:25648	1:32320
16.	#183600	Эктрадактилия	АД		1			3		1			4		9	1:45596	1:78188
17.	#185900	Синдактилия, тип I	АД		2	2				5					9	1:45596	1:41136
18.	#174200	Полидактилия, постаксиальная	АД	1	2		1			3	2			1	10	1:41037	1:29880
19.	181800	Идиопатический сколиоз	АД					1	1	2	2	1	2		9	1:45596	1:48730
20.	#166200	Несовершенный остеогенез	АД					8	1				2		11	1:37306	1:39100
21.	#193400	Болезнь Виллебранда (F=27,03)	АД	2	9	1		1		3					16	1:25648*	1: 1055834
		1	Pac	прос	гране	ннос	ть 1::	50001	l-1:10	00000							
22.	#160900	Миотоническая дистрофия	АД	2	2								1		5	1:82073	1:49492
23.	#615369	Эпилепсия, умственная отсталость (F=40,55)	АД					3					3		6	1:68395*	н/д

Нозологический спектр и частота встречаемости АД патологии в КЧР

Продолжение см. на. стр. 40

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

		_			1	-		Чи	сло б	больн	ых		-		-		Средняя ЧВ
№	OMIM	Диагноз	T/H	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Σ	ЧВ	по ЕЧР
24.	#191100	Туберозный склероз	АД										7		7	1:58624	1:95985
25.	#180100	Тапето-ретинальная абиотрофия центральная	АД		4							1			5	1:82073	1:26618
26.	#153700	Центральная дистрофия сетчатки Беста	АД					1	3			2			6	1:68395	1:452500
27.	#180200	Ретинобластома (F=5,41)	АД	1		1			1	4			1		8	1:51296*	1:186324
28.	#165500	Атрофия зрительных нервов	АД							5					5	1:82073	1:98984
29.	#120970	Врожденная колбочковая дистрофия	АД				4		2						6	1:68395	1:121827
30.	#129490	Эктодермальная дисплазия, гипогидротическая	АД	1	2								2		5	1:82073	1:102177
31.	#100800	Ахондроплазия	АД	2						2				1	5	1:82073	1:59764
32.	#146000	Гипохондроплазия	АД		2			2		1		1		1	7	1:58624	1:20568
33.	#133700	Экзостозная хондродисплазия	АД					1		1	3			1	6	1:68395	1:60914
34.	609815	Зигодактилия	АД							5					5	1:82073	1:633500
35.	164210	Синдром Гольденхара	АД				2	1		1			1		5	1:82073	1:113125
36.	#182940	Синдром каудальной регрессии	АД		1	1				2	1			1	6	1:68395	1:651945
37.	#163950	Синдром Нунан	АД		1	1	1			1	1				5	1:82073	1:46581
38.	#173100	Гипофизарный нанизм	АД		8										8	1:51296	1:137717
39.	#601544	Нейросенсорная тугоухость	АД				4						1	1	6	1:68395	1:25544
40.	#185300	Синдром Штурге- Вебера	АД/сом			1	2		1			1			5	1:82073	1:105583
41.	#176270	Синдром Прадера- Вилли	АД/эпи	1						5					6	1:68395	1:90500
42.	#180860	Синдром Рассела- Сильвера	АД/эпи	1		2				1	1				5	1:82073	1:211167
43.	#105830	Синдром Энжельмена	АД/эпи	1	3					1		1			6	1:68395	1:243654
			Pacı	прост	ране	ннос	ть 1:1	0000	1-1:2	00000)						
44.	#159000	Прогрессирующая мышечная дистрофия, поясно-конечностная	АД		3										3	1:136789	1:113125
45.	#161800	Врожденная структурная миопатия	АД							3				1	4	1:102592	1:316750
46.	#118210	Наследственная моторно-сенсорная нейропатия, тип 2 А	АД							3					3	1:136789	1:55000
47.	#101000	Нейрофиброматоз, тип 2 (F=10,9)	АД		3										3	1:136789*	н/д
48.	#137750	Ювенильная глаукома	АД	1				3							4	1:102592	1:287955
49.	#106210	Аниридия	АД							4					4	1:102592	1:121827
50.	#120200	Колобома глаз	АД	1				1		1					3	1:136789	1:79188

								Чи	сло б	ольн	ых	_	-		-		Средняя ЧВ
№	OMIM	Диагноз	T/H	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Σ	ЧВ	по ЕЧР
51.	#614497	Колобоматозный микрофтальм	АД							4					4	1:102592	1:211167
52.	164100	Врожденный нистагм	АД			3									3	1:136789	1:75417
53.	156850	Микрофтальм, микрокорнеа, катаракта	АД					2		2					4	1:102592	1:211167
54.	#124200	Болезнь Дарье	АД											3	3	1:136789	1:316750
55.	#162900	Невус эпидермолитический	АД/сом										4		4	1:102592	1:633500
56.	#174400	Полидактилия, преаксиальная, тип I	АД					2			1		1		4	1:102592	1:73763
57.	#104530	Несовершенный амелогенез	АД											4	4	1:102592	1:316750
58.	#136760	Фронтоназальная дисплазия	AP					3							3	1:136789	1:117315
59.	#113620	Синдром бранхио- окуло-фациальный	АД							3					3	1:136789	1:1055830
60.	#193500	Синдром Ваарденбурга, тип 1	АД			3									3	1:136789	1:131979
61.	149000	Синдром Клиппеля- Треноне Вебера	АД/из.		1							1		1	3	1:136789	1:211167
62.	#154700	Синдром Марфана	АД		2								2		4	1:102592	1:36400
63.	157900	Синдром Мебиуса	АД/из.		2					1					3	1:136789	1:527917
64.	#142900	Синдром Холта-Орама	АД	1			1	1							3	1:136789	1:109224
65.	#606952	Глазо-кожный альбинизм, тип IB	АД						4						4	1:102592	1:77256
66.	#106100	Ангионевротический отек (F=6,65)	АД			4									4	1:102592*	н/д
67.	166800	Отосклероз	АД	1		1	1								3	1:136789	1:197969
68.	#173900	Поликистоз почек	АД	4											4	1:102592	1:791876
69.	#182900	Гемолитическая анемия Минковского-Шоффара	АД										3		3	1:136789	1:425500
			Pacı	трост	ране	нос	гь 1:2	20000	1-1:3	00000)				1		1
70.	#158600	Спинальная мышечная атрофия, ювенильная, проксимальная	АД				2								2	1:205184	1:1583750
71.	#158900	Прогрессирующая мышечная дистрофия Ландузи-Дежерина	АД		1					1					2	1:205184	1:95985
72.	165000	Офтальмоплегическая прогрессирующая мышечная дистрофия	АД		2										2	1:205184	1:1055830
73.	#182600	Болезнь Штрюмпеля	АД							2					2	1:205184	1:81218
74.	#164400	Спино-церебеллярная атаксия, тип 1	АД				1			1					2	1:205184	1:243654
75.	#128100	Торсионная дистония	АД				1			1					2	1:205184	1:287955
76.	#607208	Эпилепсия младенческая, синдром Драве	АД							1				1	2	1:205184	н/д

Продолжение см. на стр. 42

							-	Чи	сло б	ольн	ых			-			Средняя ЧВ
№	OMIM	Диагноз	T/H	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Σ	ЧВ	по ЕЧР
77.	142500	Гетерохромия радужек	АД			2									2	1:205184	н/д
78.	104110	Врожденная алопеция	АД								2				2	1:205184	1:263956
79.	#183900	Спондило-эпифизарная дисплазия	АД							2					2	1:205184	1:351945
80.	#186200	Синдактилия, тип IV	АД	1						1					2	1:205184	1:1055830
81.	#108120	Артогрипоз дистальный, тип 1	АД		1				1						2	1:205184	1:527917
82.	#113200	Брахидактилия, тип Д	АД					2							2	1:205184	1:452500
83.	#182230	Септо-оптическая дисплазия (синдром Мерсье)	АД		1									1	2	1:205184	н/д
84.	#151100	Синдром LEOPARD	АД								1	1			2	1:205184	1:316750
85.	#147920	Синдром Кабуки	АД	1						1					2	1:205184	1:1055830
86.	#118100	Синдром Клиппеля- Фейля	АД		1							1			2	1:205184	1:150833
87.	173800	Синдром Поланда	АД		1			1							2	1:205184	1:150833
88.	#122470	Синдром Корнелии де Ланге	АД								1	1			2	1:205184	1:226250
89.	#180849	Синдром Рубинштейна- Тейби	АД		1	1									2	1:205184	1:211167
90.	#108300	Синдром Стиклера	АД		2										2	1:205184	1:633500
91.	#193700	Синдром Фримена- Шелдона	АД	1						1					2	1:205184	1:791876
92.	#613695	Патологическое расширение интервала QT	АД				2								2	1:205184	н/д
93.	132500	Эпистаксис	АД		1					1					2	1:205184	1:425500
94.	#194050	Синдром Вильямса- Вебера	АД/эпи							1	1				2	1:205184	1:166711
	,		Раст	рост	ранен	ност	ъ рех	ке, че	ем 1:3	30000	0						
95.	#181430	ПМД, лопаточно- перонеальная	АД							1					1	1:410367	1:633500
96.	#607876	Миоклоническая эпилепсия взрослых	АД							1					1	1:410367	н/д
97.	#141500	Гемиплегическая мигрень, семейная	АД											1	1	1:410367	н/д
98.	#118800	Некинезиогенная пароксизмальная дискинезии	АД											1	1	1:410367	н/д
99.	#170400	Гипокалемический периодический паралич	АД										1		1	1:410367	н/д
100.	#159900	Миоклонус-дистония	АД										1		1	1:410367	н/д
101.	#180500	Синдром Аксенфельда- Ригера	АД											1	1	1:410367	1:166711
102.	129750	Эктопия зрачка	АД										1		1	1:410367	н/д
103.	#110100	Блефарофимоз	АД							1					1	1:410367	1:98984
104.	#165300	Атрофия зрительных нервов с катарактой	АД				1								1	1:410367	1:527917

Продолжение см. на стр. 43

	0)(I)(-	T /II					Чи	сло б	ольн	ЫХ					110	Средняя ЧВ
№	OMIM	Диагноз	T/H	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Σ	ЧВ	по ЕЧР
105.	#148210	Синдром тугоухости, ихтиоза, кератита	АД			1									1	1:410367	1:1583750
106.	#131900	Буллезный эпидермолиз, тип Кебнера	АД						1						1	1:410367	1:527917
107.	#129400	Эктодермальная дисплазия, Рапп- Ходкинс тип	АД	1											1	1:410367	н/д
108.	#172800	Пиебалдизм (Пегость)	АД										1		1	1:410367	н/д
109.	#156530	Метатропная хондродисплазия	АД								1				1	1:410367	н/д
110.	156232	Мезомелическая дисплазия	АД							1					1	1:410367	н/д
111.	#184250	Спондило- метаэпифизарная дисплазия	АД									1			1	1:410367	1:633500
112.	#186000	Синдактилия, тип II	АД			1									1	1:410367	1:85608
113.	#113000	Брахидактилия, тип В	АД										1		1	1:410367	1:211167
114.	#610713	Синбрахидактилия	АД											1	1	1:410367	1:633500
115.	#148350	Синдром тугоухости с ладоно-подошвенный кератозом	АД											1	1	1:410367	н/д
116.	#120433	Синдром колобомы, нарушения слуха, умственной отсталости	АД	1											1	1:410367	н/д
117.	141300	Прогрессирующая гемиатрофия	АД/из.		1										1	1:410367	н/д
118.	192350	VATER ассоциация	АД/из.				1								1	1:410367	1:791876
119.	184400	Деформация Шпренгеля	АД/из.					1							1	1:410367	1:351945
120.	156620	Синдром микроцефалии, олигофрении, нейросенсорной тугоухости	АД							1					1	1:410367	1:1583750
121.	#101200	Синдром Апера	АД	1											1	1:410367	1:1583750
122.	156000	Болезнь Меньера	АД				1								1	1:410367	1:175972
123.	#176920	Синдром Протея	АД/сом	1											1	1:410367	1:791876
124.	#101600	Синдром Пфайфера	АД											1	1	1:410367	1:452500
125.	#187300	Синдром Рендю-Ослера	АД		1										1	1:410367	1:186324
126.	#101400	Синдром Сетре-Чотзена	АД	1											1	1:410367	1:395938
127.	#117550	Синдром Сотоса	АД/из.							1					1	1:410367	1:791876
128	#176000	Порфирия	АД		1										1	1:410367	1:452500

Примечание к табл. 4—6: 1 — Усть-Джегутинский район; 2 — Карачаевский район; 3 — Малокарачаевский район; 4— город Черкесск; 5 — Прикубанский район; 6 — Урупский район; 7 — Зеленчукский район; 8 — Абазинский район; 9 — Хабезский район; 10 — Адыге-Хабльский район; 11 — Ногайский район; Т/Н — тип наследования; АД — аутосомно-доминантный тип наследования; АР — аутосомно-рецессивный тип наследования; Х-сц. — Х-сцепленный тип наследования; РЅ — Фенотипическая серия ОМІМ для гетерогенных заболеваний; Из. — Изолированный случай; Сом. — Соматические мутации; Эпи — эпигенетическое наследование; ЧВ — частота встречаемости; Средняя ЧВ по ЕЧР — средняя частота встречаемости по европейской части России; н/д — нет данных, впервые зарегистрировано, * - заболевание, обнаружившее накопление в КЧР.

Таблица 5

Нозологический спектр и частота встречаемости АР патологии в КЧР

№	OMIM	Диагноз	T/H					Ч	исло	боль	ных					ЧВ	Средняя
146	OMINI	диагноз	1/11	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Σ	TD.	ЧВ по ЕЧР
			Pa	спро	страг	ненн	ость	чаще	, чем	1:200	000			,		,	
1.	#249500	Недифференцирован- ная олигофрения	AP	10	10	19	6	23	9	1	2	17	16	20	133	1:3085	1:7899
2.	#274400	Врожденный гипотиреоз	АР/из.	5	9	8	4	3		1	2		2		34	1:12070	1:30634
3.	#261600	Фенилкетонурия (F=9,32)	AP	26	14	9	10	9		7	1		4		80	1:5130	1:23463
4.	#219700	Муковисцидоз (F=22,20)	AP	5	4	7	1			4	1	1			23	1:17842	1:109224
5.	#220290	Нейросенсорная тугоу-хость	AP	24	30	9	10	13	5	86	13	14	12	7	223	1:1840	1:4858
			I	Распр	остра	нен	ності	1:20	001-1	:5000	0						
6.	#251200	Микроцефалия, оли- гофрения	AP							1	2	5	1	4	13	1:31567	1:22975
7.	#248200	Центральная дистрофия сетчатки Штаргардта	AP	1	1		2	4	2	2	3	2			17	1:24139	1:73663
8.	#242100	Ихтиозиформная не- буллезная эритродер- мия	AP	1	2		1	5		1					10	1:41037	1:41678
9.	217100	Синдром амниотических перетяжек	АР/из.	3	2	1		1					2		9	1:45596	1:72208
10.	#143500	Синдром Жильбера (F=6,76)	AP		3	2		1		1			5	2	14	1:29312	1:166711
11.	#203100	Альбинизм, глазо-кож- ный	AP		4	1		3	1	2			1		12	1:34197	1:43993
12.	#262400	Гипофизарный нанизм	AP		2		1	1		2	2		1		9	1:45596	1:45906
			P	аспр	остра	ненн	юсть	1:500	01-1	:1000	00						
13.	#254800	Миоклонус эпилепсия Унверихта-Лундборна (F=6,76)	AP				3			1	1				5	1:82073	1:287955
14.	PS251600	Микрофтальм, микро- корнеа	AP		1		3		1				1		6	1:68395	1:158375
15.	#204000	Врожденный амавроз Лебера	AP	4		1									5	1:82073	1:117315
16.	261800	Синдром Пьера-Робе- на	АР/из.		3		1						1	1	6	1:68395	1:316850
17.	251800	Синдром атрезии на- ружных слуховых про- ходов и кондуктивной глухоты	AP					2		4				1	7	1:58624	1:158375
18.	#202010	Адреногенитальный синдром	AP		1					1	2			1	5	1:82073	1:351945
			Pa	спро	страі	ненн	ость	1:100	001-1	:2000	00						
19.	#608716	Микроцефалия, олигофрения, тип 5 (F=10,9)	AP										3		3	1:136789	н/д

Продолжение см. на стр. 45

								Ч	исло	боль	ных						Средняя
№	OMIM	Диагноз	T/H	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Σ	• ЧВ	ЧВ по ЕЧР
20.	#236600	Врожденная гидроце- фалия	AP					1	2						3	1:136789	1:243654
21.	#253300	Спинальная мышечная атрофия, тип 1	AP		1	2									3	1:136789	1:49492
22.	#253400	Спинальная мышечная атрофия, тип 3	AP			1	2								3	1:136789	
23.	#256800	Врожденная нечув- ствительность к боли с ангидрозом (F=10,9)	AP	2						1					3	1:136789	н/д
24.	#206900	Гипоплазия зрительных нервов и аномалия ЦНС (F=10,14)	AP							3					3	1:136789	1:3167502
25.	251505	Микрофтальм, микро- корнеа, колобома	AP	1			1	1							3	1:136789	1:263959
26.	#611040	Микрофтальм, микро- корнеа, катаракта	AP			1	1	1						1	4	1:102592	1:287955
27.	PS116200	Врожденная катаракта	AP		1								3		4	1:102592	1:31054
28.	#231300	Врожденная глаукома	AP	2							1				3	1:136789	1:126700
29.	#601777	Хориоретинальная центральная дистрофия	AP		2	1									3	1:136789	1:791876
30.	#213300	Синдром Жубера (F=10,9)	AP		1	2									3	1:136789	н/д
31.	#274600	Синдром Пендреда (F=6,65)	AP		1					2		1			4	1:102592	н/д
32.	#210600	Синдром Секеля	AP		1	2									3	1:136789	1:226250
33.	#276900	Синдром Ушера	AP					2					1		3	1:136789	1:67394
34.	#222300	Синдром олигофрении, тугоухости, атрофии зрительных нервов	AP	2										1	3	1:136789	1:452500
35.	252100	Синдром оро-фацио- дигитальный тип 2	АР/из.						2	2					4	1:102592	1:351945
36.	#230400	Галактоземия (F=6,65)	AP	1		1	1						1		4	1:102592	н/д
			Pa	спро	стран	ненн	ость	1:200	001-1	1:3000	000						
37	#257320	Лисэнцефалия 2 типа	AP										2		2	1:205184	1:791876
38.	#253600	Прогрессирующая мышечная дистрофия, поясно-конечностная 2A	AP							2					2	1:205184	1:42804
39.	#264800	Эластическая псевдоксантома	AP				1	1							2	1:205184	н/д
40.	267760	Беспигментная дистро- фия сетчатки	AP				2								2	1:205184	1:633500
41.	#249700	Мезомелическая дис- плазия, тип Лангера	AP										2		2	1:205184	1:633500
42.	#271640	Спондилоэпиметафи- зарная дисплазия с раз- болтанностью суставов	AP	2											2	1:205184	1:633500
43.	#277300	Спондило-костальный дизостоз	AP	2											2	1:205184	1:211167
44.	#216550	Синдром Коэна	AP			2									2	1:205184	1:351945

Продолжение см. на стр. 46

	0)(II) (_	T. /II					Ч	исло	боль	ных					ш	Средняя
№	OMIM	Диагноз	T/H	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Σ	ЧВ	ЧВ по ЕЧР
45.	#244400	Синдром Картагенера	AP		1								1		2	1:205184	1:425500
46.	#600155	Болезнь Гиршпрунга, гетерохромия радужек	AP			2									2	1:205184	н/д
47.	#228930	Синдром гипоплазии малоберцовой, ис- кривления берцовой и поли-син- олигодактилии	AP			1			1						2	1:205184	н/д
48.	#214150	Синдром церебро-оку- ло-фацио-скелетный (COFS)	AP	1	1										2	1:205184	1:1055834
49.	#257220	Болезнь Ниманна Пи- ка, тип С	AP							2					2	1:205184	н/д
			Pa	спро	стран	енно	ость р	еже,	чем	1:300	000						
50.	#250100	Метохроматическая лейкодистрофия	AP					1							1	1:410367	1:226250
51.	#617527	Микроцефалия, оли- гофрения, спастиче- ский тетрапарез	AP		1										1	1:410367	1:113125
52.	#270800	Болезнь Штрюмпеля	AP						1						1	1:410367	1:98984
53.	#254090	Врожденная миопатия Ульриха	AP							1					1	1:410367	1:1585350
54.	#602771	Прогрессирующая мышечная дистрофия с синдромом ригидного позвоночника	AP							1					1	1:410367	н/д
55.	PS254800	Прогрессирующая эпилепсия с миоклонусом	AP							1					1	1:410367	н/д
56.	#216820	Врожденная колобома	AP					1							1	1:410367	н/д
57.	#217800	Макулодистрофия ро- говицы	AP					1							1	1:410367	1:1585350
58.	258500	Атрофия зрительных нервов	AP	1											1	1:410367	1:243654
59.	#257270	Врожденная стацио- нарная ночная слепота	AP											1	1	1:410367	н/д
60.	609655	Остеолиз ладьевидной кости и надколенника, синовиит и короткие 4-е пальцы	AP										1		1	1:410367	н/д
61.	#218600	Синдром Баллера-Герольда	AP			1									1	1:410367	н/д
62.	#245600	Синдром Ларсена	AP		1										1	1:410367	1:452500
63.	#208900	Синдром Луи-Бар	AP			1									1	1:410367	н/д
64.	234100	Синдром Халлермана- Штрайфа	AP							1					1	1:410367	1:351945
65.	#261540	Петерс аномалия с укороченными конечностями	AP		1										1	1:410367	н/д
66.	260150	Синдром расщелины неба (Palant синдром)	АР/из.			1									1	1:410367	н/д

Продолжение см. на стр. 47

N₂	OMIM	Путанула	Т/П					Ч	исло	боль	ных					ЧВ	Средняя
145	OWITM	Диагноз	T/H	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Σ	AD.	ЧВ по ЕЧР
67.	#210720	Синдром микроцефалии, остеодисплазии, гипофизарного нанизма	AP			1									1	1:410367	1:1055834
68.	212540	Синдром микроцефалии, олигофрении, катаракты, артрогрипоза, судорог (Сатак синдром)	AP										1		1	1:410367	н/д
69.	#220600	Тугоухость с эктрадак- тилией	AP										1		1	1:410367	н/д
70.	#236670	Синдром церебро-оку- ло-мускулярный	AP	1											1	1:410367	1:791876
71.	#249100	Периодическая болезнь	AP			1									1	1:410367	н/д
72.	#607014	Мукополисахаридоз, тип I	AP	1											1	1:410367	1:263959
73.	#230800	Болезнь Гоше 1 типа	AP							1					1	1:410367	1:1585350

ми наследования) впервые зарегистрированы в наших генетико-эпидемиологических исследованиях по этно-сам/популяциям европейской части РФ. В табл. 4—6 в графе средняя частота встречаемости по европейской части РФ для этих НБ отмечено нет данных (н/д). Большинство этих заболеваний (78,43%) являются редкими и выявлены с распространенностью реже, чем 1:200000.

Сравнительный анализ нозологического спектра НБ с ранее изученными популяциями европейской части РФ показал, что 22 заболевания (АД, АР и Х-сц.) эндемичны для КЧР и значительно реже, либо вообще не встречаются в других популяциях/этносах $P\Phi$ [25—27]. В группе заболеваний с АД наследованием выявлено 9 нозологических форм, показавших статистически значимые показатели накопления: синдром Элерса-Данло (F=4,68), ранняя эпилептическая энцефалопатия 4 тип (F=74,33), эпилепсия с умственной отсталостью (F=40,55), нейрофиброматоз, тип 2 (F=10,9), кератоконус (F=22,53), гипоплазия/частичная атрофия зрительных нервов (F=22,23), ретинобластома (F=5,41), болезнь Виллебранда (F=27,03), ангионевротический отек (F=6,65). Среди АР заболеваний статистически значимое накопление определено для 10 нозологических форм: фенилкетонурии (F=9,32), муковисцидоза (F=22,20), микроцефалии с олигофренией 5 типа (F=10,9), миоклонус эпилепсии Унверихта-Лундборна (F=6,76), врожденной нечувствительностью к боли с ангидрозом (F=10,9), гипоплазии зрительных нервов с аномалией ЦНС (F=10,14), галактоземии (F=6,65), синдромов Жильбера (F=6,76), Жубера (F=10,9) и Пендреда (F=6,65). Анализ X-сц. заболеваний показал, что в КЧР три заболевания встречаются чаще, чем в ранее обследованных популяциях РФ: недифференцированная олигофрения (F=3,23), синдром Мартина-Белл (F=108,23) и гемолитическая несфероцитарная анемия (недостаточность глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы) (F=36,96).

Подтверждающая ДНК-диагностика (включая методы NGS) выполнена для многих нозологических форм НБ, и была подробно изложена в отдельных публикациях [3—7, 11—20]. Проведенная молекулярно-генетическая диагностика показала выраженную генетическую гетерогенность (аллельную, локусную) НБ в КЧР.

Для многих популяций/этнических групп мира в том числе Европы показано наличие эндемичных заболеваний и генетической гетерогенности [28]: французских канадцев [24, 29,30], финнов [31,32], евреев ашкенази [33], амишей из США [34], менонитов [35]. Особенности разнообразия НБ и эндемичные заболевания выявлены и в некоторых этнических группах РФ [21]: у чувашей и марийцев [36—39], у якутов [40, 41]. Средние показатели распространенности и спектр частых НБ в Европе представлены по обобщенным данным [42—44].

Анализ генетических взаимоотношений по распространенности НБ между основными районами и этническими группами Северного Кавказа и РФ

На основании данных о разнообразии и распространенности НБ проведен порайонный анализ генетических взаимоотношений между субпопуляциями КЧР методом главных компонент:

Таблица 6

Нозологический спектр и частота встречаемости (на мужское население) Х-сц. патологии в КЧР

№	OMIM	Диагноз	Т/Н	Число больных											ш		
				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Σ	ЧВ	
				Расп	ростра	анені	ності	чащ	е, че	м 1:20	0000						
1.	#309530	Недифференциро- ванная олигофрения (F=3,23)	Х-сц.	10	8	3	6	18	5	6	3	12	2	3	76	1:2700*	1:7871
2.	#300624	Синдром Мартина- Белл (F=108,23)	Х-сц.	2	1	4	3			2	2		1		15	1:13679*	1:98382
3.	#308100	Ихтиоз	Х-сц.	1			3			2	2		3	3	14	1:14656	1:15433
4.	#306700	Гемофилия А	Х-сц.	2		5			2	7			1		17	1:12070	1:20181
				Paci	простј	ранен	ност	ъ 1:2	0001	-1:500	000						
5.	#302800	Наследственная моторно-сенсорная нейропатия, тип ХД	Х-сц.							2			4		6	1:34197	1:98382
6.	#310200	Прогрессирующая мышечная дистрофия, тип Дюшенна	Х-сц.		1		1			3					5	1:41037	1:33482
7.	#305400	Синдром Аарскога	Х-сц.								6		2		8	1:25648	1:50778
8.	#300908	Гемолитическая не- сфероцитарная ане- мия (недостаточ- ность глюкозо-6- фосфат дегидрогеназы) (F=36,96)	Х-сц.											5	5	1:41037*	н/д
9.	#306900	Гемофилия В	Х-сц.					3		2					5	1:41037	1:157412
	Распространенность 1:50001-1:100000																
10.	#307000	Гидроцефалия, оли- гофрения	Х-сц.		1	1		1							3	1:68395	1:112437
11.	#300376	Прогрессирующая мышечная дистрофия, тип Беккера	Х-сц.			1				1			1		3	1:68395	1:74958
12.	#312750	Синдром Ретта	Х-сц.	1						1			1	1	4	1:51296	1:224874
13.	#304800	Несахарный диабет	Х-сц.										3		3	1:68395	1:524705
				Расп	ростра	анені	ность	1:10	0001	-1:200	0000						
14.	#300055	Умственная отста- лость со спастикой и макроорхизмом	Х-сц.					2							2	1:102592	н/д
15.	#303100	Хориодеремия	Х-сц.							1		1			2	1:102592	1:143100
16.	#303800	Дейтеранопия	Х-сц.				2								2	1:102592	н/д
17.	#305600	Синдром Гольца- Горлина	Х-сц.					2							2	1:102592	н/д
18.	#304400	Нейросенсорная ту- гоухость	Х-сц.											2	2	1:102592	н/д
				Расп	ростра	анен	ності	1:20	0001	-1:300	0000						
19.	#310400	Миотубулярная врожденная струк-турная миопатия	Х-сц.							1					1	1:205184	н/д

Продолжение см. на стр. 49

№	OMIM	Диагноз	T/H	Число больных												ЧВ	
				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Σ	чв	
20.	#309580	Микроцефалия, олигофрения, гипо- тония	Х-сц.			1									1	1:205184	н/д
21.	#309300	Мегалокорнеа	Х-сц.		1										1	1:205184	1:524705
22.	#310700	Врожденный ни- стагм	Х-сц.										1		1	1:205184	1:32125
23.	#312600	Пигментная дегене- рация сетчатки	Х-сц.	1											1	1:205184	1:174902
24.	#301050	Синдром Альпорта	Х-сц.							1					1	1:205184	1:196764
25.	#303600	Синдром Коффин- Лоури	Х-сц.	1											1	1:205184	1:224874
26.	#305100	Синдром Криста- Сименса	Х-сц.			1									1	1:205184	1:224874
27.	#300707	Синдактилия с по- чечными и периа- нальными пороками	Х-сц.	1											1	1:205184	1:524705
28.	301815	Артрогрипозом, эктодермальная дисплазия, расщелина губы/неба с умственной отсталостью	Х-сц.								1				1	1:205184	н/д
29.	#307800	Гипофосфатемия	Х-сц.				1								1	1:205184	1:157412

- 1. для всех НБ, выявленных в 10 районах и г. Черкесске КЧР;
- 2. только для НБ, встречающихся чаще чем 1:50000 человек:
- 3. только для редких НБ, выявленных с распространённостью менее, чем 1:50001.

Результат полученный для первой анализируемой группы, представлен на **рис. 2**.

На рис. 2, выделяются три кластера. Первый кластер образуют Усть-Джегутинский, Карачаевский, Прикубанский и Малокарачаевский районы (районы с преммущественным проживанием карачаевцев — 70%, 86%, 76% и 88% соответственно). Второй кластер образуют три района: Урупский, Зеленчукский и Адыге-Хабльский (районы с полиэтническим составом, русские составляют 55—78%). Третий кластер образуют три района с преобладанием в каждом различных этносов: Абазинский (87% абазин), Хабезский (96% черкесов) и Ногайский (77% ногайцев). Город Черкесск, в котором проживают представители более 80 этнических групп, наиболее генетически удален от всех районов.

Учитывая, что 42 нозологические формы частых НБ (АД, АР, Х-сц) аккумулируют основную долю пациентов (74,32%), проведен анализ главных компонент раздельно для 42 частых заболеваний (рис. 3а) и 188 редких нозологических форм (рис. 3б).

Как видно из рис. За и 36 сохраняется основной принцип кластеризации субпопуляций, однако анализ, проведенный по частым формам, наиболее контрастно демонстрирует более компактную кластеризацию субпопуляций.

Результаты проведенного анализа, демонстрируют зависимость генетических расстояний, рассчитанных по распространенности НБ, от этнического состава популяций. На следующем этапе проведено изучение генетических взаимоотношений по распространенности НБ между 11 этническими группами европейской части РФ. В анализ включены объединенные данные по русским 7 регионов (Костромской, Кировской, Ростовской, Тверской, Брянской областей, Краснодарского края, КЧР), пяти народам Волго-Уральского региона (татарам, башкирам, чувашам, марийцам, удмуртам) и пяти этническим группам Северного Кавказа (адыгейцам, черкесам, абазинам, карачаевцам и ногайцам). Результаты представлены на рис. 4.

Как следует из **рис. 4** в единый кластер объединились три народа адыго-абхазской группы. Пять этнических групп Волго-Уральского региона образовали два независимых кластера — финно-угорский («марийцы-удмурты») и тюркский («башкиры-татары»). Чуваши по спектру и частотам НБ ближе к финно-угорским народам, что неоднократно описывалось нами в на-

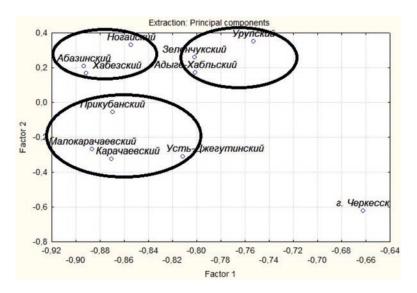


Рис. 2. Анализ главных компонент, проведенный по распространенности 230 НБ (АД, АР, Х-сц.) для 11 популяций КЧР.

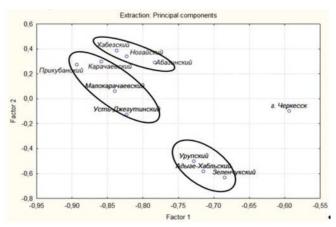


Рис. За. Анализ главных компонент, проведенный по распространенности 42 частых (1:50000 и чаще) НБ (АД, АР, X-сц.) для 11 популяций КЧР.

Рис. 36. Анализ главных компонент, проведенный по распространенности 188 редких (1:50001 и реже) НБ (АД, АР, X-сц.) для 11 популяций КЧР.

ших предыдущих публикациях [21, 22, 36—39]. Хотелось бы также отметить, что четыре тюркских народа «башкиры-татары» и «карачаевцы-ногайцы» образовали два кластера, располагающиеся выше нулевой отметки по вертикальной оси координат и демонстрирующие максимальные генетические отличия от остальных изученных этносов. Русские популяции оказались более близки к адыге-абхазским народам. Эти результаты подтверждаются и при изучении аллельной гетерогенности частых заболеваний муковисцидоза и фенилкетонурии в КЧР. У карачаевцев и ногайцев оказался свой специфический спектр мутаций в генах

CFTR и *PAH* [8—10], не содержащий частых мутаций в русских и европейских популяциях, тогда как у черкесов и абазин определены мутации, характерные как для русского населения, так и для тюркских народов КЧР.

Полученные нами закономерности показывают, что при наличии высокой метисации населения (>20%), каждый народ сохраняет не только свои традиции и язык, но и существенную часть особенного для каждого этноса генофонда.

Таким образом, проведенные исследования впервые позволили определить размер груза НБ в городских и сельских субпопуляциях КЧР и установить

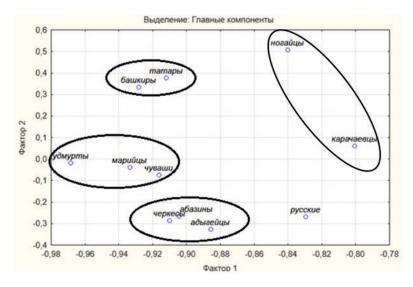


Рис. 4. Анализ главных компонент, проведенный по распространенности 546 нозологических форм НБ (АД, АР, X-сц.) для 11 этнических групп европейской части РФ.

специфический спектр наследственных заболеваний в регионе. На основании проведенных корреляций между грузом НБ и основными популяционно-генетическими характеристиками в 21 субпопуляции предположено, что выявленная дифференциация в отягощенности населения НБ может объясняться действием эффективного дрейфа.

Литература

- Атлас этнополитической истории Кавказа. [Электронный реcypc]. Режим доступа: http://www.iriston.com/books/cuciev_etno atlas/cuciev etno-polit map.htm. (дата обращения 20.02.2019)
- Тишков В.А. Российский Кавказ. Книга для политиков. Москва: ФГНУ «Росинформагротех», 2007. 384 с.
- Зинченко Р.А., Кадышев В.В., Макаов А.Х.-М., Галкина В.А., Дадали Е.Л., Хлебникова О.В., Михайлова Л.К., Марахонов А.В., Васильева Т.А., Петрова Н.В., Петрина Н.Е., Гундорова П., Танас А.С., Стрельников В.В., Поляков А.В., Гинтер Е.К. Разнообразие наследственных болезней у карачаевцев Карачаево-Черкесской Республики. Медицинская генетика. 2017; 16(7): 25-35.
- Зинченко Р.А., Макаов А.Х.-М., Галкина В.А., Дадали Е.Л., Хлебникова О.В., Ельчинова Г.И., Михайлова Л.К., Марахонов А.В., Васильева Т.А., Гундорова П., Танас А.С., Стрельников В.В., Поляков А.В., Гинтер Е.К. Наследственные болезни у черкесов Карачаево-Черкесской Республики. Генетика. 2018; 54(1): 87–95. doi: 10.7868/S0016675818010150.
- 5. Зинченко Р.А., Макаов А.Х.-М., Кадышев В.В., Галкина В.А., Дадали Е.Л., Михайлова Л.К., Шурыгина М.Ф., Марахонов А.В., Васильева Т.А., Петрова Н.В., Гундорова П., Танас А.С., Стрельников В.В., Поляков А.В., Гинтер Е.К. Медико-генетическое изучение наследственных болезней у абазин Карачаево-Черкесской Республики. Генетика. 2018; 54(6): 677-687. doi: 10.7868/S0016675818060097.

- Зинченко Р.А., Кадышев В.В., Ельчинова Г.И., Марахонов А.В., Галкина В.А., Дадали Е.Л., Хлебникова О.В., Михайлова Л.К., Петрова Н.В., Петрина Н.Е., Васильева Т.А., Гундорова П., Танас А.С., Стрельников В.В., Поляков А.В., Гинтер Е.К. Изучение груза и разнообразия наследственных болезней среди русского населения Карачаево-Черкесской Республики. Медицинская генетика. 2018; 17(7): 30-37. doi: 10.25557/2073-7998.2018.07.30-37.
- 7. Зинченко Р.А., Макаов А.Х.-М., Кадышев В.В., Галкина В.А., Дадали Е.Л., Михайлова Л.К., Шурыгина М.Ф., Марахонов А.В., Петрова Н.В., Петрина Н.Е., Гундорова П., Танас А.С., Стрельников В.В., Поляков А.В., Гинтер Е.К. Разнообразие и распространенность наследственных болезней у ногайцев Карачаево-Черкесской Республики. Генетика. 2018; 54(7): 843-850. doi: 10.1134/S0016675818070160.
- 8. Гинтер Е.К., Ревазов А.А., Таланов М.И. и др. Медико-генетическое изучение населения Костромской области: 2. Разнообразие наследственной патологии в пяти районах области. Генетика. 1985; 21(8):1294-1301.
- Cavalli-Sforza L.L., Bodmer W.F. The Genetics of Human populations. San Francisco, Freeman WH and Company, 1971. 965p.
- 10. Morton N.E. Genetic tests under incomplete ascertainment. *Am. J. Hum. Genet.* 1959; 11:1-16.
- Petrova N.V., Kashirskaya N.Yu., Vasilieva T.A. et al. 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.
- Гундорова П., Макаов А.Х., Степанова А.А., Зинченко Р.А., Абайханова З.М., Поляков А.В. Особенности спектра мутаций в гене *PAH* в Карачаево-Черкесской Республике. Генетика. 2016; 52(12): 1448-1457. doi: 10.7868/S0016675816110047.
- Гундорова П., Зинченко Р.А., Макаов А.Х., Поляков А.В. Спектр мутаций гена *PAH* у больных с входящим диагнозом «гиперфенилаланинемия» из Карачаево-Черкесской Республики. Генетика. 2017; 53(7): 849-855. doi: 10.7868/S0016675817070049.
- Gundorova P., Zinchenko R.A., Kuznetsova I.A. et al. Moleculargenetic causes for the high frequency of phenylketonuria in the population from the North Caucasus. *PLoS ONE*. 2018; 13(8): e0201489. doi:10.1371/journal.pone.0201489.

- Петрина Н.В., Близнец Е.А., Зинченко Р.А., Макаов А.Х., Петрова Н.В., Васильева Т.А., Чудакова Л.В., Петрин А.Н., Поляков А.В., Гинтер Е.К. Частота мутаций гена *GJB2* у больных наследственной несиндромальной нейросенсорной тугоухостью в восьми популяциях Карачаево-Черкесской Республики. Медицинская генетика. 2017;16(2):19-25.
- Дадали Е.Л., Макаов А.Х.-М., Галкина В.А., Коновалов Ф.А., Поляков А.В., Булах М.В., Зинченко Р.А. Наследственная моторносенсорная 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
- Макаов А.Х., Зинченко Р.А., Хлебникова О.В., Михайлова Л.К., Петрова Н.В., Гундорова П., Петрина Н.Е., Васильева Т.А., Марахонов А.В., Адян Т.А., Поляков А.В., Гинтер Е.К. Молекулярная эпидемиология наследственной патологии в десяти популяциях Карачаево-Черкесской Республики. Медицинская генетика. 2016; 15(8): 6-9.
- Тимковская Е.Е., Макаов А.Х., Михайлова Л.К., Васильева Т.А., Марахонов А.В., Галкина В.А., Куцев С.И., Зинченко Р.А. Метатропная дисплазия. клиническая, молекулярная диагностика, медико-генетическое консультирование. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016; 11(2): 173-176. doi. http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2016.11029.
- Марахонов А.В., Макаов А.Х., Васильева Т.А., Дадали Е.Л., Тимковская Е.Е., Зинченко Р.А. Случай туберозного склероза в Карачаево-Черкессии. Медицинская генетика. 2016; 15(8): 10-12
- Marakhonov A.V., Konovalov F.A., Makaov A.Kh., Vasilyeva T.A., Kadyshev V.V., Galkina V.A., Dadali E.L., Kutsev S.I., Zinchenko R.A. Primary microcephaly case from the Karachay-Cherkess Republic poses an additional support for microcephaly and Seckel syndrome spectrum disorders. *BMC Medical Genomics*. 2018; Vol 11(Suppl 1):8. doi:10.1186/s12920-018-0326-1.
- Зинченко Р.А., Ельчинова Г.И., Поляков А.В., Гинтер Е.К. Особенности распространения наследственных болезней в различных популяциях России. Генетика. 2007;43(9):1246-1254.
- Зинченко Р.А., Ельчинова Г.И., Галкина В.А., Кириллов А.Г., Абрукова А.В., Петрова Н.В., Тимковская Е.Е., Зинченко С.П., Шокарев Р.А., Морозова А.А., Близнец Е.А., Вассерман Н.Н., Степанова А.А., Поляков А.В., Гинтер Е.К. Дифференциация этнических групп России по генам наследственных болезней. Медицинская генетика. 2007; 6(2):29-37.
- Гинтер Е.К., Зинченко Р.А., Ельчинова Г.И., Нурбаев С.Д., Балановская Е.В. Роль факторов популяционной динамики в распространенности наследственной патологии в российских популяциях. Медицинская генетика. 2004; 3(12): 548-555.
- Baird P.A., Anderson T.W., Newcombe H.B., Lowry R.B. Genetic disorders in children and young adults: a population study. *Am. J. Hum. Genet.* 1988; 42:677-693.
- Zinchenko R.A., Elchinova G.I., Nurbaev S.D., Ginter E.K. Diversity of autosomal dominant diseases in populations of Russia. *Russian Journal* of Genetics. 2001; 37(3): 290-301. doi: 10.1023/A:1009065311941.
- Zinchenko R.A., Elchinova G.I., Gavrilina S.G., Ginter E.K. Analysis of diversity of autosomal recessive diseases in populations of Russia. *Russian Journal of Genetics*. 2001; 37(11): 1312-1322. doi: 10.1023/A:1012569411698.
- Животовский Л.А. Популяционная биометрия. М.: Наука, 1991.
 271с.
- Wu D.D., Zhang P.P. Different level of population differentiation among human genes. *BMC Evol Biol.* 2011;11:16. doi:10.1186/1471-2148-11-16.
- De Braekeleer M., Dao T.-N. Hereditary disorders in the French Canadian population of Quebec. I. In search of founders. *Hum. Biol.* 1994; a66:205-224.

- De Braekeleer M., Dao T.-N. Hereditary disorders in the French Canadian population of Quebec. II. Contribution of Perche. *Hum. Biol.*, 1994; b66:225-250.
- Norio R. Diseases of Finland and Scandinavia, in: Biocultural Aspects of Disease, Academic Press, Inc, New York, 1981: 359-415.
- 32. Finnish Disease Database. *Available at:* http://www.findis.org *Accessed:* 12.01.2019.
- Goodman R.M. Genetic disorders among the Jewish people. Baltimor: The Gohn Hopkins Univ. Press, 1980. 965-970.
- McKusick V.A. Medical genetic studies of the Amish, with comparison to other populations. In Population Structure and Genetic Disorders. Ed. by A.W. Eriksson, H. Forsius, H.R. Nevanlinna, P.L. Workman, and R.K. Norio. New York: Academic Press, 1981.
- Jaworski M.A., Severini A., Mansour G., Hennig K., Slater J.D., Jeske R., Schlaut J., Yoon J. W., Maclaren N.K., Nepon G.T. Inherited diseases in North American Mennonites: focus on Old Colony (Chortitza) Mennonites. *Am. J. Med. Genet* 1989; 32:158-168.
- Kazantseva A., Goltsov A., Zinchenko R., Grigorenko A.P., Abrukova A.V., Moliaka Y.K., Kirillov A.G., Guo Z., Lyle S., Ginter E.K., Rogaev E.I. Human Hair Growth Deficiency Is Linked to a Genetic Defect in the Phospholipase Gene LIPH. *Science*. 2006; Nov.110. 314(5801): 982-985. doi: 10.1126/science.1133276. (IF-34.661).
- 37. Bliznetz E.A., Tverskaya S.M., Zinchenko R.A., Abrukova A.V., Savaskina E.N., Nikulin M.V., Kirillov A.G., Ginter E.K., Polyakov A.V. Genetic analysis of autosomal recessive osteopetrosis in Chuvashiya: the unique splice site mutation in *TCIRG1* gene spread by the founder effect. *European Journal of Human Genetics* 2009; 17:664–672. doi:10.1038/ejhg.2008.234.
- Зинченко Р.А., Козлова С.И., Галкина В.А., Гинтер Е.К. Встречаемость изолированной брахидактилии в Чувашии. Медицинская генетика. 2004; 3(11):533-538.
- Вассерман Н.Н., Зинченко Р.А., Поляков А.В. «Возраст» мутации Arg200Trp гене VHL, приводящей к развитию аутосомнорецессивного эритроцитоза в Чувашии. Медицинская генетика. 2007; 6(9):31-36.
- Пузырев В.П., Максимова Н.Р. Наследственные болезни у якутов. Генетика. 2008; 44(10):1317-1324.
- Максимова Н.Р., Сухомясова А.Л., Гуринова Е.Е., Николаева И.А., Коротов М.Н., Павлов Р.Н., Ноговицына А.Н., Пузырев В.П. Генетико-эпидемиологические и социально-экономические аспекты наследственной этноспецифической патологии в Якутии. Медицинская генетика. 2008; 7(10): 35-43.
- 42. Carter C.O. Monogenetic disorders. J. Med. Genet. 1977; 14:316-320.
- Orphanet Reports Series: Diseases listed by decreasing prevalence or number of published cases. *Available at*:http://www.orpha.net. *Accessed*:12.01.2019.
- 44. Sankaranarayanan K. Ionizing radiation and genetic risks IX. Estimates of the frequencies of mendelian diseases and spontaneous mutation rates in human populations: a 1998 perspective. *Mutation Research*. 1998; 411:129-178.
- Ельчинова Г.И., Макаов А.-М., Петрин А.Н., Зинченко Р.А. Брачная этническая ассортативность городского и сельского населения Карачаево-Черкесии. Генетика. 2017; 53(7): 877-880. doi: 10.7868/S0016675817060054.

References

- Atlas etnopoliticheskoy istorii Kavkaza. [Elektronnyy resurs]. [Atlas
 of ethnopolitical history of the Caucasus]. Available at: http://www.
 iriston.com/books/cuciev_-etno_atlas/cuciev_etno-polit_map.
 htm. Accessed: 20.02.2019. (In Russ.)
- Tishkov V.A. Rossiyskiy Kavkaz. Kniga dlya politikov. [Russian Caucasus. Book for politicians]. Moskva: FGNU «Rosinformagrotekh», 2007. (In Russ.)

- Zinchenko R.A., Kadyshev V.V., Makaov A.Kh.-M., Galkina V.A., Dadali E.L., Khlebnikova O.V., Mikhaylova L.K., Marakhonov A.V., Vasil'eva T.A., Petrova N.V., Petrina N.E., Gundorova P., Tanas A.S., Strel'nikov V.V., Polyakov A.V., Ginter E.K. Raznoobrazie nasledstvennykh bolezney u karachaevtsev Karachaevo-Cherkesskoy Respubliki. [Variety of hereditary diseases in Karachays Karachay-Cherkess Republic]. Meditsinskaya genetika. [Medical genetics]. 2017; 16(7):25-35. (In Russ.)
- Zinchenko R.A., Makaov A.Kh.-M., Galkina V.A., Dadali E.L., Khlebnikova O.V., El'chinova G.I., Mikhaylova L.K., Marakhonov A.V., Vasil'eva T.A., Gundorova P., Tanas A.S., Strel'nikov V.V., Polyakov A.V., Ginter E.K. Nasledstvennye bolezni u cherkesov Karachaevo-Cherkesskoy Respubliki. [genetic disease among Circassians in Karachay-Cherkessia]. *Genetika*. [Genetics]. 2018; 54(1): 87–95. doi: 10.7868/S0016675818010150. (In Russ.)
- Zinchenko R.A., Makaov A.Kh.-M., Kadyshev V.V., Galkina V.A., Dadali E.L., Mikhaylova L.K., Shurygina M.F., Marakhonov A.V., Vasil'eva T.A., Petrova N.V., Gundorova P., Tanas A.S., Strel'nikov V.V., Polyakov A.V., Ginter E.K. Mediko-geneticheskoe izuchenie nasledstvennykh bolezney u abazin Karachaevo-Cherkesskoy Respubliki. [Medical genetic study of hereditary diseases in Abaza Karachaevo-Circassian Republic]. Genetika. [Genetics]. 2018; 54(6): 677-687. doi: 10.7868/S0016675818060097. (In Russ.)
- 6. Zinchenko R.A., Kadyshev V.V., El'chinova G.I., Marakhonov A.V., Galkina V.A., Dadali E.L., Khlebnikova O.V., Mikhaylova L.K., Petrova N.V., Petrina N.E., Vasil'eva T.A., Gundorova P., Tanas A.S., Strel'nikov V.V., Polyakov A.V., Ginter E.K. Izuchenie gruza i raznoobraziya nasledstvennykh bolezney sredi russkogo naseleniya Karachaevo-Cherkesskoy Respubliki. [Study of the load and diversity of hereditary diseases among the Russian population of the Karachay-Cherkess Republic]. Meditsinskaya genetika. [Medical genetics]. 2018; 17(7): 30-37. doi: 10.25557/2073-7998.2018.07.30-37. (In Russ.)
- Zinchenko R.A., Makaov A.Kh.-M., Kadyshev V.V., Galkina V.A., Dadali E.L., Mikhaylova L.K., Shurygina M.F., Marakhonov A.V., Petrova N.V., Petrina N.E., Gundorova P., Tanas A.S., Strel'nikov V.V., Polyakov A.V., Ginter E.K. Raznoobrazie i rasprostranennost' nasledstvennykh bolezney u nogaytsev Karachaevo-Cherkesskoy Respubliki. [Diversity and prevalence of hereditary diseases in Nogai Karachay-Cherkess Republic]. *Genetika.* [Genetics]. 2018; 54(7): 843-850. doi: 10.1134/S0016675818070160. (In Russ.)
- Ginter E.K., Revazov A.A., Talanov M.I. i dr. 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.)
- Savalli-Sforza L.L., Bodmer W.F. The Genetics of Human populations. San Francisco, Freeman WH and Company, 1971. 965p.
- Morton N.E. Genetic tests under incomplete ascertainment. Am. J. Hum. Genet. 1959; 11:1-16.
- Petrova N.V., Kashirskaya N.Yu., Vasilieva T.A. et al. 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.
- Gundorova P., Makaov A.Kh., Stepanova A.A., Zinchenko R.A., Abaykhanova Z.M., Polyakov A.V. Osobennosti spektra mutatsiy v gene PAH v Karachaevo-Cherkesskoy Respublike. [Features of the spectrum of PAH gene mutations in the Karachay-Cherkess Republic]. *Genetika. [Genetics].* 2016; 52(12): 1448-1457. doi: 10.7868/ S0016675816110047. (In Russ.)
- Gundorova P., Zinchenko R.A., Makaov A.Kh., Polyakov A.V. Spektr mutatsiy gena PAH u bol'nykh s vkhodyashchim diagnozom «giperfenilalaninemiya» iz Karachaevo-Cherkesskoy Respubliki. [Spek-

- trum of mutations of the PAH gene in patients with an entering diagnosis of "hyperphenylalaninemia" of the Karachay-Cherkess Republic]. *Genetika. [Genetics].* 2017; 53(7): 849-855. doi: 10.7868/S0016675817070049. (In Russ.)
- Gundorova P., Zinchenko R.A., Kuznetsova I.A. et al. Molecular-genetic causes for the high frequency of phenylketonuria in the population from the North Caucasus. *PLoS ONE*. 2018; 13(8): e0201489. doi:10.1371/journal.pone.0201489.
- 15. Petrina N.V., Bliznets E.A., Zinchenko R.A., Makaov A.Kh., Petrova N.V., Vasil'eva T.A., Chudakova L.V., Petrin A.N., Polyakov A.V., Ginter E.K. Chastota mutatsiy gena GJB2 u bol'nykh nasledstvennoy nesindromal'noy neyrosensornoy tugoukhost'yu v vos'mi populyatsiyakh Karachaevo-Cherkesskoy Respubliki. [Frequency of mutations of the GJB2 gene in patients with hereditary nonsyndromal sensorineural hearing loss in eight populations of the Karachay-Cherkessia Republic]. Meditsinskaya genetika. [Medical genetics]. 2017;16(2):19-25. (In Russ.)
- 16. Dadali E.L., Makaov A.Kh.-M., Galkina V.A., Konovalov F.A., Polyakov A.V., Bulakh M.V., Zinchenko R.A. Nasledstvennaya motorno-sensornaya neyropatiya, obuslovlennoy mutatsiey v gene NE-FL v bol'shoy sem'e iz Karachaevo-Cherkessii. [Hereditary motor sensory neuropathy, is caused by a mutation in the NEFL gene in a large family of Karachay-Cherkess Republic]. Nervno-myshechnye bolezni. [Neuro-muscular disease].2016; 6(2): 47-51. doi: 10.17 650 / 2222-8721-2016-6-2-47-51. (In Russ.)
- 17. Makaov A.Kh., Zinchenko R.A., Khlebnikova O.V., Mikhaylova L.K., Petrova N.V., Gundorova P., Petrina N.E., Vasil'eva T.A., Marakhonov A.V., Adyan T.A., Polyakov A.V., Ginter E.K. Molekulyarnaya epidemiologiya nasledstvennoy patologii v desyati populyatsiyakh Karachaevo-Cherkesskoy Respubliki. [Molecular epidemiology of hereditary diseases in ten populations of the Karachay-Cherkess Republic]. Meditsinskaya genetika. [Medical genetics]. 2016; 15(8): 6-9. (In Russ.)
- Timkovskaya E.E., Makaov A.Kh., Mikhaylova L.K., Vasil'eva T.A., Marakhonov A.V., Galkina V.A., Kutsev S.I., Zinchenko R.A. Metatropnaya displaziya. klinicheskaya, molekulyarnaya diagnostika, mediko-geneticheskoe konsul'tirovanie. [Metatrone dysplasia. clinical, molecular diagnostics, medical genetic counseling]. Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza. [Medical Bulletin of the North Caucasus]. 2016; 11(2): 173-176. doi:10.14300/mnnc.2016.11029. (In Russ.)
- Marakhonov A.V., Makaov A.Kh., Vasil'eva T.A., Dadali E.L., Timkovskaya E.E., Zinchenko R.A. Sluchay tuberoznogo skleroza v Karachaevo-Cherkessii. [Case of tuberous sclerosis in the Karachay-Cherkess Republic]. *Meditsinskaya genetika*. [Medical genetics]. 2016; 15(8): 10-12. (In Russ.)
- Marakhonov A.V., Konovalov F.A., Makaov A.Kh., Vasilyeva T.A., Kadyshev V.V., Galkina V.A., Dadali E.L., Kutsev S.I., Zinchenko R.A. Primary microcephaly case from the Karachay-Cherkess Republic poses an additional support for microcephaly and Seckel syndrome spectrum disorders. *BMC Medical Genomics*. 2018; Vol 11(Suppl 1):8. doi:10.1186/s12920-018-0326-1.
- Zinchenko R.A., El'chinova G.I., Polyakov A.V., Ginter E.K. Osobennosti rasprostraneniya nasledstvennykh bolezney v razlichnykh populyatsiyakh Rossii. [Features of the spread of hereditary diseases in different populations of Russia]. *Genetika. [Genetics].* 2007;43(9):1246-1254. (In Russ.)
- 22. Zinchenko R.A., El'chinova G.I., Galkina V.A., Kirillov A.G., Abrukova A.V., Petrova N.V., Timkovskaja E.E., Zinchenko S.P., Shokarev R.A., Morozova A.A., Bliznec E.A., Vasserman N.N., Stepanova A.A., Poljakov A.V., Ginter E.K. Differenciacija jetnicheskih grupp Rossii po genam nasledstvennyh boleznej. [Differentiation of ethnic groups of Russia in the genes of hereditary diseases]. Medicinskaja genetika. [Medical genetics]. 2007; 6(2):29-37. (In Russ.)

- Ginter E.K., Zinchenko R.A., El'chinova G.I., Nurbaev S.D., Balanovskaja E.V. Rol' faktorov populjacionnoj dinamiki v rasprostranennosti nasledstvennoj patologii v rossijskih populjacijah. [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.)
- Baird P.A., Anderson T.W., Newcombe H.B., Lowry R.B. Genetic disorders in children and young adults: a population study. *Am. J. Hum. Genet.* 1988; 42:677-693.
- Zinchenko R.A., Elchinova G.I., Nurbaev S.D., Ginter E.K. Diversity of autosomal dominant diseases in populations of Russia. *Russian Journal of Genetics*. 2001; 37(3): 290-301. doi: 10.1023/A:1009065311941.
- Zinchenko R.A., Elchinova G.I., Gavrilina S.G., Ginter E.K. Analysis of diversity of autosomal recessive diseases in populations of Russia. *Russian Journal of Genetics*. 2001; 37(11): 1312-1322. doi: 10.1023/A:1012569411698.
- Zhivotovskiy L.A. Populyatsionnaya biometriya. [Population biometrics]. Moscow. Nauka, 1991. (In Russ.)
- Wu D.D., Zhang P.P. Different level of population differentiation among human genes. *BMC Evol Biol.* 2011;11:16. doi:10.1186/1471-2148-11-16.
- De Braekeleer M., Dao T.-N. Hereditary disorders in the French Canadian population of Quebec. I. In search of founders. *Hum. Biol.* 1994; a66:205-224.
- De Braekeleer M., Dao T.-N. Hereditary disorders in the French Canadian population of Quebec. II. Contribution of Perche. *Hum. Biol.*, 1994; b66:225-250.
- 31. Norio R. Diseases of Finland and Scandinavia, in: Biocultural Aspects of Disease, *Academic Press, Inc, New York*, 1981: 359-415.
- Finnish Disease Database. Available at: http://www.findis.org Accessed: 12.01.2019.
- Goodman R.M. Genetic disorders among the Jewish people. Baltimor: The Gohn Hopkins Univ. Press, 1980. 965-970.
- McKusick V.A. Medical genetic studies of the Amish, with comparison to other populations. In Population Structure and Genetic Disorders. Ed. by A.W. Eriksson, H. Forsius, H.R. Nevanlinna, P.L. Workman, and R.K. Norio. New York: Academic Press, 1981.
- Jaworski M.A., Severini A., Mansour G., Hennig K., Slater J.D., Jeske R., Schlaut J., Yoon J. W., Maclaren N.K., Nepon G.T. Inherited diseases in North American Mennonites: focus on Old Colony (Chortitza) Mennonites. *Am. J. Med. Genet* 1989; 32:158-168.
- Kazantseva A., Goltsov A., Zinchenko R., Grigorenko A.P., Abrukova A.V., Moliaka Y.K., Kirillov A.G., Guo Z., Lyle S., Ginter E.K.,

- Rogaev E.I. Human Hair Growth Deficiency Is Linked to a Genetic Defect in the Phospholipase Gene LIPH. *Science*. 2006; Nov.110. 314(5801): 982-985. doi: 10.1126/science.1133276. (IF-34.661).
- Bliznetz E.A., Tverskaya S.M., Zinchenko R.A., Abrukova A.V., Savaskina E.N., Nikulin M.V., Kirillov A.G., Ginter E.K., Polyakov A.V. Genetic analysis of autosomal recessive osteopetrosis in Chuvashiya: the unique splice site mutation in *TCIRG1* gene spread by the founder effect. *European Journal of Human Genetics* 2009; 17:664– 672. doi:10.1038/ejhg.2008.234.
- Zinchenko R.A., Kozlova S.I., Galkina V.A., Ginter E.K. Vstrechae-most' izolirovannoy brakhidaktilii v Chuvashii. [the Incidence of isolated brachydactyly in the Chuvash Republic]. *Meditsinskaya genetika*. [Medical genetics].2004; 3(11):533-538. (In Russ.)
- Vasserman N.N., Zinchenko R.A., Polyakov A.V. «Vozrast» mutatsii Arg200Trp gene VHL, privodyashchey k razvitiyu autosomno-retsessivnogo eritrotsitoza v Chuvashii. ["Age" of the mutation Arg200Trp VHL gene, leading to autosomal recessive polycythemia in Chuvashia]. Meditsinskaya genetika. [Medical genetics]. 2007; 6(9):31-36. (In Russ.)
- Puzyrev V.P., Maksimova N.R. Nasledstvennye bolezni u yakutov. [Hereditary diseases in the Yakuts]. *Genetika. [Genetics]*. 2008; 44(10):1317-1324. (In Russ.)
- Maksimova N.R., Sukhomyasova A.L., Gurinova E.E., Nikolaeva I.A., Korotov M.N., Pavlov R.N., Nogovitsyna A.N., Puzyrev V.P. Genetiko-epidemiologicheskie i sotsial'no-ekonomicheskie aspekty nasledstvennoy etnospetsificheskoy patologii v Yakutii. [Genetic-epidemiological and socio-economic aspects of hereditary ethnospecific pathology in Yakutia]. *Meditsinskaya genetika.* [Medical genetics]. 2008; 7(10): 35-43. (In Russ.)
- 42. Carter C.O. Monogenetic disorders. J. Med. Genet. 1977; 14:316-320.
- 43. Orphanet Reports Series: Diseases listed by decreasing prevalence or number of published cases. *Available at*:http://www.orpha.net. *Accessed*:12.01.2019.
- Sankaranarayanan K. Ionizing radiation and genetic risks IX. Estimates of the frequencies of mendelian diseases and spontaneous mutation rates in human populations: a 1998 perspective. *Mutation Research*. 1998; 411:129-178.
- El'chinova G.I., Makaov A.-M., Petrin A.N., Zinchenko R.A. Brachnaya etnicheskaya assortativnost' gorodskogo i sel'skogo naseleniya Karachaevo-Cherkesii. [Marriage ethnic assorted urban and rural population of Karachay-Cherkessia]. *Genetika. [Genetics]*. 2017; 53(7): 877-880. doi: 10.7868/S0016675817060054. (In Russ.)