

Медико-генетическое обследование населения г. Черкесска Карачаево-Черкесской Республики*

Зинченко Р.А.^{1,2}, Макаов А.Х.-М.³, Галкина В.А.¹, Дадали Е.Л.^{1,2},
Хлебникова О.В.¹, Михайлова Л.К.⁴, Петрова Н.В.¹, Петрина Н.Е.¹,
Васильева Т.А.¹, Петрин А.Н.^{1,5}, 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-Черкесской Республики, e-mail: makaov@yandex.ru

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

⁵ — Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, e-mail: a.petrin@mail.ru

⁶ — Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская академия последилового образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, e-mail: ekginter@mail.ru

Оценены груз и разнообразие моногенных наследственных болезней (МНБ) в г. Черкесске Карачаево-Черкесской Республики (КЧР). Численность обследованного населения составила 109 000 чел. Анализ проведен для всего населения города и отдельно для представителей основных этносов КЧР (русские, карачаевцы, черкесы, абазыны, ногайцы). Нозологический спектр МНБ составил 84 заболевания: 46 с аутосомно-доминантным (АД), 27 с аутосомно-рецессивным (АР) и 11 с Х-сцепленным (Х-сц.) типами наследования. Определены груз и распространенность МНБ, частые и редкие нозологические формы, накопление отдельных заболеваний по этносам. Подтверждающая ДНК-диагностика проведена для 14 МНБ (96 больных).

Ключевые слова: генетическая эпидемиология, груз и разнообразие моногенных наследственных болезней, Республика Карачаево-Черкессия, Черкесск, этнографические группы

Введение

Число МНБ, по данным ОМIM, неуклонно растет, ежегодно корректируется и составляет к настоящему моменту более 4600 нозологических форм [1, 2]. Можно предполагать, что каждая достаточно большая по численности популяция/этнос характеризуются особенностями нозологического спектра МНБ и их распространенностью/частотой. Выявленная нами выраженная дифференциация российских популяций как по значениям груза, так и по разнообразию МНБ, обусловленная характеристиками генетической структуры популяций, диктуют необходимость генетико-эпидемиологического изучения МНБ каждой вновь исследуемой популяции [3–7].

Полученные результаты позволяют для некоторых популяций формировать региональные программы профилактики наследственных болезней.

Данная работа продолжает серию публикаций по генетико-эпидемиологическому изучению населения Карачаево-Черкесской Республики (КЧР) и посвящена медио-генетическому обследованию г. Черкесска.

Материалы и методы исследования

Проведено медио-генетическое обследование населения г. Черкесска КЧР. Суммарная численность обследованного населения составила 109 000 чел., из которых 59 600 (54,7%) — русские, 17 800 (16,4%) — карачаевцы, 14 400 (13,2%) — черкесы, 8900 (8,2%) — абазыны, 1635 (1,5%) — ногайцы и 6665 (6%) — представители других национальностей.

Обследовано все население г. Черкесска независимо от национальности. Медио-генетическое обследование проведено в соответствии с протоколом генетико-эпидемиологических исследований [8–10]. Информация о пациентах получена из различных источников регистрации: списка инвалидов, от участковых врачей педиатров, терапевтов, узких специалистов (неврологов, офтальмологов, дерматологов, оториноларингологов, психиатров, ортопедов, хирургов, эндокринологов, гематологов, ревматологов). Списки пациентов также представляли врачи психоневрологического и дерматологического диспансеров, медио-генетической консультации. Осмотр пациентов проводился в экспедиционных усло-

* Работа выполнена при частичном финансировании РФФИ, грант № 14-04-00525 и 15-04-01859.

виях врачами различного профиля из г.Москвы, специализирующимися на диагностике наследственной патологии (генетик, педиатр, офтальмолог, невролог, дерматолог и др.). При диагностике использованы классический клинико-генеалогический и синдромологический анализы, а также клинико-лабораторные и другие дополнительные исследования (электромиография, рентгенография, КТ, МРТ, аудиография и другие). Подтверждающая ДНК-диагностика проведена 96 пациентам из 81 семьи сотрудниками различных подразделений ФГБНУ «МГНЦ».

Все пациенты подписали письменное информированное согласие на добровольное участие в обследовании. В случае несовершеннолетних детей информированное согласие получено у их родителей. Настоящее исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ «МГНЦ».

Отягощенность населения МНБ рассчитана как отношение реального числа больных с определенным типом наследования (АД, АР) к численности обследованного населения (на 1000 обследованных) [3, 8, 10]. Груз Х-сц. патологии рассчитан на 1000 мужчин. К отягощенности рассчитана стандартная ошибка. При сравнении отягощенности населения разных популяций использована статистика χ^2 [11].

Нозологический спектр МНБ представлен в виде списка в соответствии с классификацией по органному и системному типу: неврологическая, офтальмологическая, скелетная и другая патология, генодерматозы, наследственные синдромы. Анализ разнообразия МНБ проведен для всех основных этнических групп, проживающих в г.Черкесске (русские, карачаевцы, черкесы, абазинцы) и для населения г.Черкесска, в целом. Для сравнения числа нозологических форм МНБ в разных этнических группах г.Черкесска оценено разнообразие: число нозологических форм с определенным типом наследования отнесенное к численности обследованного населения (на 1000 обследованных) [3, 8].

Анализ достоверности накопления/уменьшения распространенности отдельных нозологических форм по районам Республики, а также сравнение распространенности с данными ранее обследованных популяций РФ проведен с использованием F-распределения (уровень

значимости $\alpha < 0,01$) [11]. Для сравнительного анализа значений распространенности отдельных МНБ использован ранее полученный в экспедиционных исследованиях материал по популяциям европейской части России (Кировская, Тверская, Костромская, Архангельская, Ростовская области, Краснодарский край, Республики Марий Эл, Удмуртия, Чувашия, Татарстан, Башкортостан, Адыгея) [3, 9, 10, 12, 13]. Сравнивались средние значения распространенности отдельных заболеваний в г.Черкесске с его распространенностью в ранее обследованном населении численностью более 3 млн чел.

Для изучения генетических взаимоотношений между различными этническими группами Черкесска по распространенности МНБ проведен анализ главных компонент с использованием программного пакета Statistica 10.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного медико-генетического обследования населения г.Черкесска зарегистрировано 284 больных из 209 семей с МНБ (134 больных из 89 семей с АД заболеваниями, 128 пациентов из 100 семей с АР и 22 больных из 20 семей с Х-сц. заболеваниями). В табл. 1 представлена отягощенность (на 1000 чел.) МНБ основных этнических групп, проживающих в г.Черкесске. Учитывая малую численность ногайцев (1635 чел.) в Черкесске, у которых выявлена только одна семья с МНБ, данная этническая группа из последующего анализа исключена.

Анализ отягощенности не показал статистически значимых различий как по суммарной отягощенности МНБ, так и по отягощенности МНБ с разными типами наследования (АД, АР и Х-сц.) между исследованными этносами. Показатели отягощенности МНБ в г.Черкесске практически не отличаются от значений отягощенности МНБ населения малых городов РФ разной этнической принадлежности [3, 6, 13].

Нозологический спектр МНБ обследованного населения г.Черкесска составил 83 заболевания. В табл. 2 представлено разнообразие заболеваний с АД типом наследования, составившее 46 нозологических форм.

Таблица 1

Отягощенность (на 1000 обследованных) населения МНБ основных этнических групп г.Черкесска

Этническая группа	Численность	Отягощенность на 1000 чел./мужчин*				Распространенность
		АД	АР	Х-сц.*	Суммарная	
Русские	59 600	1,01 ± 0,13	1,12 ± 0,14	0,34 ± 0,11	3,15 ± 0,42	1 : 435
Карачаевцы	17 800	1,52 ± 0,29	1,29 ± 0,27	0,67 ± 0,28	2,43 ± 0,41	1 : 318
Черкесы	14 400	1,46 ± 0,32	0,76 ± 0,23	0,42 ± 0,24	2,30 ± 0,20	1 : 411
Абазинцы	8900	1,35 ± 0,39	1,46 ± 0,40	0,67 ± 0,39	0,61 ± 0,61	1 : 318
Другие	6665	1,05 ± 0,40	1,35 ± 0,45	—	2,40 ± 0,60	1 : 417
Все население	109 000	1,17 ± 0,10	1,15 ± 0,10	0,37 ± 0,09	2,50 ± 0,15	1 : 399

Таблица 2

Нозологический спектр АД патологии в г.Черкесске КЧР

№ №	ОМИМ	Диагноз	Кар.		Черк.		Абаз.		Рус.		Др.		Все нас.		Распростра- ненность
			С	Б	С	Б	С	Б	С	Б	С	Б	С	Б	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	181430	ПМД, скапуло-перонеальная					1	1					1	1	1 : 109 000
2	***	НМСН, тип 2							2	3			2	3	1 : 36 333
3	***	НМСН, тип 1							1	3			1	3	1 : 36 333
4	158900	ПМД Ландузи—Дежерина									1	1	1	1	1 : 109 000
5	***	Врожденная структурная миопатия							1	2	1	1	2	3	1 : 36 333
6	***	Болезнь Штрюмпеля					1	1	1	1			2	2	1 : 54 500
7	162200	Нейрофиброматоз, тип 1			1	1							1	1	1 : 109 000
8	143100	Хорея Гентингтона	2	3									2	3	1 : 36 333
9	128100	Торсионная дистония							1	1			1	1	1 : 109 000
10	607208	Эпилепсия младенческая, с. Драве							1	1			1	1	1 : 109 000
11	***	Миоклоническая эпилепсия взрослых			1	1							1	1	1 : 109 000
12	***	Спино-церебеллярная атаксия, т.1							1	1			1	1	1 : 109 000
13	#613517	Микрофтальмия изолированная	1	2									1	2	1 : 54 500
14	#110100	Блефарофимоз							1	1			1	1	1 : 109 000
15	***	Врожденная катаракта									2	2	2	2	1 : 54 500
16	***	Врожденная зонулярная катаракта	1	1	4	7			1	3			5	11	1 : 9909
17	106210	Аниридия	1	1					1	3			2	4	1 : 27 250
18	120200	Колобома глаз							1	1			1	1	1 : 109 000
19	***	Колобоматозный микрофтальм							2	4			2	4	1 : 27 250
20	156850	Микрофтальм, микрокорнея, катаракта	1	1							1	1	2	2	1 : 54 500
21	180200	Ретинобластома					2	4					2	4	1 : 27 250
22	165500	Атрофия зрительных нервов			3	5							3	5	1 : 21 800
23	165550	Гипоплазия и частичная атрофия зрительных нервов	1	1									1	1	1 : 109 000
24	146700	Ихтиоз	1	1	2	3			3	4			6	8	1 : 13 625
25	148700	Ладонно-подошвенный гиперкератоз	2	5					2	4			4	9	1 : 12 111
26	100800	Ахондроплазия					1	1	1	1			2	2	1 : 54 500
27	146000	Гипохондроплазия							1	1			1	1	1 : 109 000
28	133700	Экзостозная хондродисплазия	1	1									1	1	1 : 109 000
29	183600	Экстрадактилия	1	1									1	1	1 : 109 000
30	609815	Зигодактилия							3	4			3	4	1 : 27 250
31	186200	Полисиндактилия					1	1					1	1	1 : 109 000
32	174200	Полидактилия, постаксиальная	1	1			1	2					2	3	1 : 36 333
33	***	Мезомелическая карликовость							1	1			1	1	1 : 109 000
34	***	Спондило-эпифизарная дисплазия	1	1					1	1			2	2	1 : 54 500
35	***	Идиопатический сколиоз									1	2	1	2	1 : 54 500
36	156620	Синдром микроцефалии, олигофрении, нейросенсорной тугоухости							1	1			1	1	1 : 109 000

Таблица 2 (окончание)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
37	113620	Бранхиоокулофациальный синдром							1	3			1	3	1 : 36 333
38	164210	Синдром Гольденхара							1	1			1	1	1 : 109 000
39	147920	Синдром Кабуки	1	1									1	1	1 : 109 000
40	182940	Синдром каудальной регрессии							2	2			2	2	1 : 54 500
41	157900	Синдром Мебиуса							1	1			1	1	1 : 109 000
42	163950	Синдром Нунан							1	1			1	1	1 : 109 000
43	117550	Синдром Сотоса	1	1									1	1	1 : 109 000
44	193700	Синдром Фримена-Шелдона (артрогипоз дистальный, тип 2)									1	1	1	1	1 : 109 000
45	***	Синдром Элерса—Данло	2	5	3	4	1	2	4	11			10	21	1 : 5190
46	193400	Болезнь Виллебранда	1	1									1	1	1 : 109 000

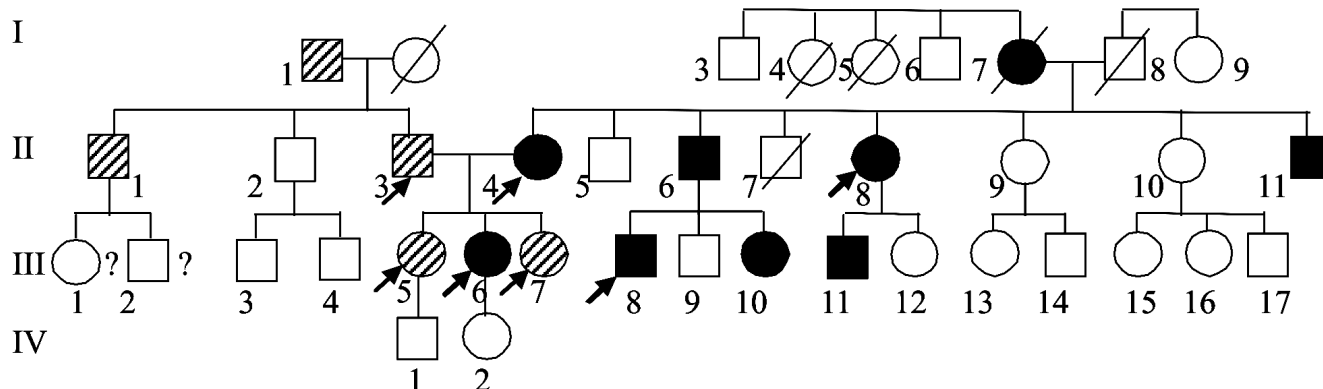
Примечание для табл. 2—4: Кар. — карачаевцы, Черк. — черкесы, Абаз. — абазыны, Рус. — русские, Др. — представители других национальностей, Все нас. — все население, ПМД — прогрессирующая мышечная дистрофия, НМСН — наследственная моторно-сенсорная нейропатия, * — не уточненный № по OMIM [1].

Большинство болезней встречалось ранее в обследованных нами популяциях РФ, но обнаружены различия в распространенности отдельных нозологических форм [3, 9, 12, 13]. Сравнительный анализ показал накопление отдельных заболеваний как по основным этническим группам КЧР, так и по КЧР, в целом. Кроме того, выявлены различия в количестве нозологических форм в разных этносах. У карачаевцев зарегистрировано 16 заболеваний (разнообразие 0,899/1000), у черкесов — 6 (0,417/1000), у абазынов — 7 (0,787/1000) и у русских — 26 (0,436). Наибольшее разнообразие МНБ выявлено у карачаевцев, наименьшее у черкесов.

Наиболее частыми (распространенность чаще, чем 1 : 30 000) АД МНБ в г.Черкесске оказались синдром Элерса—Данло (1 : 4955), ладонно-подошвенный гиперкератоз (1 : 12111), вульгарный ихтиоз (1 : 13 625), врожденная катаракта (включая зонулярную) — 1 : 8385, атрофия зрительных нервов (1 : 21 800), зигодактилия

(1 : 27 250). Распространенность аниридии, ретинобластомы и колобоматозного микрофтальма составила 1 : 27 250 и достоверно отличалась от распространенности этих заболеваний в ранее обследованной нами популяции 1 : 136 859 ($F = 4,82$), 1 : 298 602 ($F = 10,04$) и 1 : 273 718 ($F = 9,27$) соответственно [3, 9, 12, 13].

Анализ равномерности распределения отдельных заболеваний по национальностям с выявлением статистически значимых различий показал некоторые особенности. У карачаевцев выявлено накопление хорей Гентингтона (1 : 5933; $F = 4,59$) и ладонно-подошвенного гиперкератоза (1 : 3560; $F = 3,37$). У черкесов — врожденной зонулярной катаракты (1 : 2057; $F = 3,78$) и атрофии зрительных нервов (1 : 2880; $F = 6,31$). Оба эти заболевания найдены в одной родословной, происходящей из Хабезского района КЧР. На рис. 1 представлена родословная черкесской семьи с атрофией зрительных нервов и врожденной катарактой. Часть пациентов (II6,



Семьи с атрофией зрительных нервов (штрихован) и врожденной катарактой (■)

Рис. 1. Родословная семьи с атрофией зрительных нервов и врожденной катарактой. Стрелками указаны исходно зарегистрированные больные.

П11 и П10) в настоящий момент в городе не проживает, в связи с чем они исключены из оценок отягощенности и разнообразия АД патологии г.Черкесска.

У абазин с высоким значением распространенности встретилась ретинобластома (1 : 2225), а у русского населения — колобоматозный микрофтальм (1 : 14 900), зигодактилия (1 : 14 900) и аниридия (1 : 19 867).

Аниридия выявлена в одной русской (трое больных) и одной карачаевской семье (1 больной). Этим больным проведена подтверждающая ДНК-диагностика. В результате секвенирования кодирующей последовательности гена *PAX6* и MLPA-анализа выявлены мутации в гене в обеих семьях. В первой семье (аниридией поражены два сибса и их мать) в экзоне 8 гена *PAX6* найдена известная по данным литературы одна из трех самых частых мутаций, встречающаяся в различных популяциях человека, нонсенс-мутация с.607C>T, p.Arg203Ter (R203X) в гетерозиготном состоянии. Во второй семье — в единичном случае врожденной аниридии — обнаружена ранее не описанная гетерозиготная делеция пяти экзонов гена *PAX6*: 31,778912_31,794631del.

Подтверждающая ДНК-диагностика выполнена также для следующих АД заболеваний: ахондроплазии (n = 1/1) — выявлена мутация G380R гена *FGFR3*; хорей Гентингтона (n = 2/2) — выявлено увеличенное число копий CAG-повторов в 5'-области гена *IT-15*; ихтиоза (n = 2/2): выявлена мутация 2282del4/+ в гене филагрина (*FLG*). Проведен также поиск пяти частых мутаций в генах *ATXN1*, *ATXN2*, *ATXN3* для уточнения природы спино-церебеллярной атаксии, т.1, выявленной у одного больного из русской семьи. Мутаций в исследованных генах не выявлено. Не найдено также дупликации гена *PMP22* у больных с наследственной моторно-сенсорной нейропатией, т.1 (n = 2/2). ДНК — диагностика МНБ, которую мы стали проводить в последние годы, позволяет нам в ряде случаев уточнить тип наследственного заболевания в случае его генетической гетерогенности. Кроме того, постепенно накапливаются данные об аллельной генетической гетерогенности отдельных наследственных заболеваний в разных популяциях. Все это расширяет наши представления о характере генетической дифференциации российских популяций не только по генам, но и по мутациям в них, вызывающим МНБ.

Аутосомно-рецессивные (АР) МНБ, зарегистрированные в г.Черкесске, представлены 27 нозологическими формами (табл. 3), большинство из которых встречалось ранее в обследованных популяциях РФ, но с отличиями в ряде случаев значениями распространенности [3, 9, 12, 13].

Сравнительный анализ разнообразия АР заболеваний показал своеобразие нозологического спектра и показателей распространенности наиболее частых для большинства популяций/этносов РФ заболеваний. Некоторые АР заболевания встретились в г.Черкесске чаще, чем в ранее обследованных популяциях: фенилкетону-

рия (средняя по РФ 1 : 48 652, 1 : 18 167 в Черкесске; F = 2,83), нейросенсорная несиндромальная тугоухость (средняя по РФ 1 : 6081, 1 : 1298 в Черкесске; F = 4,41). Часть заболеваний выявлена со статистически не значимыми различиями в значениях распространенности: альбинизм глазо-кожный (средняя по РФ 1 : 46 219, 1 : 54 500 в Черкесске), микроцефалия с олигофренией (средняя по РФ 1 : 22 919, 1 : 109 000 в Черкесске), ихтиозиформная эритродермия (средняя по РФ 1 : 42 017, 1 : 109 000 в Черкесске), врожденный гипотиреоз (средняя по РФ 1 : 42 664, 1 : 109 000 в Черкесске). Шесть частых для РФ АР заболеваний либо вообще не выявлены, либо встретились только единожды в г.Черкесске: недифференцированная олигофрения (средняя по РФ 1 : 8804, 1 : 109 000 в Черкесске), прогрессирующая мышечная дистрофия, поясно-конечностная (средняя по РФ 1 : 38 516, 1 : 109 000 в Черкесске), спинальная мышечная атрофия (средняя по РФ 1 : 49 520, не выявлена в Черкесске), тапето-ретиальная абiotрофия, периферическая и смешанные формы (1 : 21 332, не выявлена в Черкесске), врожденная катаракта (средняя по РФ 1 : 28 297, не выявлена в Черкесске), гипофизарный нанизм (средняя по РФ 1 : 46 219, не выявлена в Черкесске) [3, 9, 12, 13].

Проведена подтверждающая ДНК-диагностика наиболее частых АР заболеваний. Фенилкетонурия диагностирована в шести семьях со следующими генотипами (ген *PAH*): R408W/IVS10-11G>A (n = 1/1) выявлен у русского пациента; R413P/L48S и R413P/R261X (n = 2/2) — у абазин (двоюродные сибсы); R261X/F331S (n = 1/1) и R261X/R261X (n = 2/2) у карачаевцев. В трех семьях у больных с клиническим диагнозом муковисцидоз определены следующие генотипы (ген *CFTR*): W1282X/W1282X (n = 2/2) у карачаевцев и F508del/2184insA (n = 181) у русского пациента.

Подтверждающая ДНК-диагностика выполнена 62 пациентам из 49 семей (n = 49/62) с нейросенсорной несиндромальной тугоухостью. Изучен спектр мутаций в кодирующем экзоне гена *GJB2* и наиболее часто встречающиеся для европейских популяций большие делеции (DEL (GJB6-D13S1830) и DEL (GJB6-d13S1854)) в гене *GJB6*. В результате проведенного анализа делеции в гене *GJB6* не найдены ни в одном образце, так же как они не были выявлены среди пациентов других обследованных регионов РФ. Мутации в гене *GJB2* выявлены на 46 хромосомах из 124 проанализированных, частота составила 37,09%, что соответствует европейским данным [14, 15]. Наиболее частой оказалась мутация 35delG, выявленная у 36,29% больных (генотип 35delG/35delG определен у 20 пациентов из 11 семей, генотип 35delG/+ у пяти пациентов из четырех семей). Также выявлена частая для европейских популяций миссенс-мутация 313del14 в гене *GJB2*, имеющая патогенный эффект. Кроме того, в гене *GJB2* выявлены 4 SNP, патогенная роль которых для развития тугоухости точно не установлена (с.79G>A (n = 2), с.341G>A (n = 1), с.196G>A

(n = 1), с.457G>A (n = 1)) [1, 15]. В одном случае миссенс-мутация с.79G>A встретила в известной по литературе группе сцепления с с.341G>A.

В табл. 4 представлено разнообразие заболеваний с X-сп. типом наследования, составившее 11 нозологических форм. Большинство заболеваний встречались и ранее в популяциях РФ со сходными показателями распространенности [3, 9, 12, 13].

Впервые в наших исследованиях выявлена миотублярная врожденная структурная миопатия. В обследо-

ванной популяции повышенные значения распространенности выявлено только для гемофилии А (1 : 10 900). Средняя распространенность заболевания в ранее обследованных популяциях РФ составила 1 : 23 125 (с вариацией от 1 : 11 325 в Республике Башкортостан до 1 : 46 500 в Республике Марий Эл) [3, 9, 12, 13].

Подтверждающая ДНК-диагностика выполнена для ПМД Дюшенна (n = 2/2), выявлена делеция Рm-8 и экзонов 3—4 гена *DMD*. При анализе ДНК пациента с гемофилией В (n = 1/1), диагноз подтвержден, най-

Таблица 3

Нозологический спектр АР патологии в г.Черкесске КЧР

№ №	ОМИМ	Диагноз	Кар.		Черк.		Абаз.		Рус.		Др.		Все нас.		Распростра- ненность
			С	Б	С	Б	С	Б	С	Б	С	Б	С	Б	
1	***	Олигофрения	1	1									1	1	1 : 109 000
2	253600	ПМД, поясно-конечностная 2А							1	1			1	1	1 : 109 000
3	254090	Врожденная миопатия Ульриха	1	1									1	1	1 : 109 000
4	602771	ПМД с синдромом ригидного позвоночника	1	1									1	1	1 : 109 000
5	254800	Миоклонус эпилепсия Унверихта—Лундборна	1	1									1	1	1 : 109 000
6	***	Миоклонус эпилепсия					1	1					1	1	1 : 109 000
7	***	Микроцефалия, олигофрения							1	1			1	1	1 : 109 000
8	256800	Врожденная нечувствительность к боли с ангидрозом	1	1									1	1	1 : 109 000
9	206900	Микрофтальмия с атрофией зрительных нервов							1	1			1	1	1 : 109 000
10	***	Беспигментная ТРА	1	2									1	2	1 : 54 500
11	248200	Центральная дистрофия сетчатки Штаргардта									1	1	1	1	1 : 109 000
12	***	Хорео-ретиальная дегенерация периферическая							1	1			1	1	1 : 109 000
13	206900	Гипоплазия зрительных нервов и аномалия ЦНС			1	2							1	2	1 : 54 500
14	242100	Ихтиозиформная буллезная эритродермия							1	1			1	1	1 : 109 000
15	252100	Оро-фацио-дигитальный синдром, тип 2 (синдром Мора)			1	2							1	2	1 : 54 500
16	251800	Синдром атрезии наружных слуховых проходов и кондуктивной глухоты	1	1	1	1			2	2			4	4	1 : 27 250
17	274600	Синдром Пендреда	1	1					1	1			2	2	1 : 54 500
18	143500	Синдром Жильбера	1	1									1	1	1 : 109 000
19	234100	Синдром Халлермана—Штрайфа							1	1			1	1	1 : 109 000
20	203100	Альбинизм, глазо-кожный			1	1					1	1	2	2	1 : 54 500
21	274900	Врожденный гипотиреоз	1	1									1	1	1 : 109 000
22	202010	Адреногенитальный синдром					1	1					1	1	1 : 109 000
23	261600	Фенилкетонурия	3	3			2	2	1	1			6	6	1 : 18 167
24	219700	Муковисцидоз	2	2					1	1			3	3	1 : 36 333
25	230800	Болезнь Гоше 1 типа	1	1									1	1	1 : 109 000
26	257220	Болезнь Ниманна Пика, тип С	1	1					1	1			2	2	1 : 54 500
27	***	Нейросенсорная тугоухость	6	8	3	5	6	9	40	55	6	7	62	85	1 : 1298

Таблица 4

Нозологический спектр Х-сц. патологии в г.Черкесске КЧР

№ №	ОМИМ	Диагноз	Кар.		Черк.		Абаз.		Рус.		Др.		Все нас.		Распростра- ненность
			С	Б	С	Б	С	Б	С	Б	С	Б	С	Б	
1	#300624	Синдром Мартина—Белл			2	2							2	2	1 : 27 250
2	***	Недифференцированная олигофрения	1	1	1	1			2	2			4	4	1 : 13 625
3	#310200	ПМД, тип Дюшенна			1	2			1	1			2	3	1 : 18 167
4	#300376	ПМД, тип Беккера							1	1			1	1	1 : 54 500
5	#308100	Ихтиоз							1	2			1	2	1 : 27 250
6	#303100	Хореодеремия	1	1									1	1	1 : 54 500
7	#301050	Синдром Альпорта							1	1			1	1	1 : 54 500
8	#312750	Синдром Ретта							1	1			1	1	1 : 54 500
9	#310400	Миотубулярная врожденная структурная миопатия	1	1									1	1	1 : 54 500
10	#306900	Гемофилия В							1	1			1	1	1 : 54500
11	#306700	Гемофилия А	3	3			1	1	1	1			5	5	1 : 10900

дена мутация с.508С>Т (Cys170Arg) в гене *F9*. Проведенный анализ промотора *FMR1* гена у шести неродственных пробандов (из шести семей) с олигофренией, выявил метилирование гена в двух семьях у двоих пробандов.

Обнаруженные нами различия в распространенности и спектре МНБ в населении г.Черкесска в целом и в отдельных этнических группах его населяющих, не представляется чем-то особенным, с чем мы не сталкивались прежде, изучая другие популяции России. Мы уже показывали, что при увеличении численности исследованных популяций, расширяется спектр выявленной моногенной патологии, и это связано с тем, что абсолютное большинство наследственных болезней встречается редко. В то же время, в некоторых популяциях происходит реальное накопление отдельных нозологических форм и этот феномен связан с особенностями истории соответствующих популяций, в которых наблюдался эффект «горлышка бутылки» и последующая популяционная волна и другие события, влиявшие заметным образом на генетическую структуру популяций, в том числе и на частоты генов МНБ, которые, как правило, снижают приспособленность своих носителей. Попытки установить причины накопления МНБ в отдельной популяции далеко не всегда являются простой задачей [6, 16].

Учитывая, что в г.Черкесске проживают представители различных этнических групп, проведен анализ главных компонент по распространенности МНБ с целью выявления характера генетического родства этносов (рис. 2).

Как следует из рис. 2, русское население демонстрирует наибольшую удаленность от коренного населения. Наибольшее сходство нозологического спектра МНБ

характерно для черкесов и абазин, что согласуется с этногенезом народов. Черкесы и абазинцы принадлежат к группе абхазо-адыгских народов, говорят на адыгских языках абхазо-адыгской языковой группы. Карачаевцы относятся к кавкасионскому антропологическому типу балкано-кавказского варианта европеоидной расы. Говорят на карачаево-балкарском языке кыпчакской группы тюркской семьи.

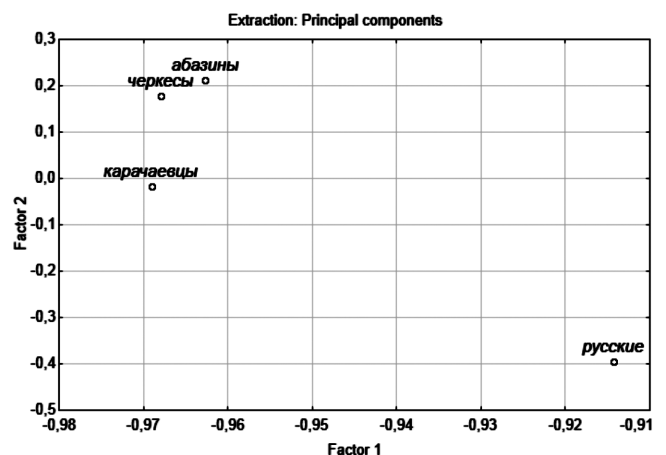


Рис. 2. Анализ главных компонент по распространенности МНБ в популяции Черкесска.

Список литературы

1. Online Mendelian Inheritance in Man. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM> (дата обращения 05.02.2016).
2. Orphanet Reports Series: Diseases listed by decreasing prevalence or number of published cases. URL: <http://www.orpha.net/> (дата обращения 12.02.2016).
3. Зинченко Р.А., Ельчинова Г.И., Галкина В.А., Кириллов А.Г., Аbruкова 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. — Т. 6(2). — С. 29—37.
4. Baird P.A., Anderson T.W., Newcombe N.B., Lowry R.B. Genetic disorders in children and young adults: A population study // *Am. J. Hum. Genet.* — 1988. — (42). — P. 677—694.
5. Canadian Congenital Anomalies Surveillance Network. Directory of Surveillance Systems. British Columbia: Health Status Registry (HSR) <http://www.phac-aspc.gc.ca/ccasn-rcsac/dss/bc-eng.php>, Updated: May, 2015.
6. Зинченко Р.А., Ельчинова Г.И., Гинтер Е.К. Ассоциация между уровнем индекса эндогамии российских популяций, случайным инбридингом и отягощенностью наследственными болезнями // Медицинская генетика. — 2003. — Т. 2(9). — С. 432—436.
7. Dong-Dong Wu, Ya-Ping Zhang. Different level of population differentiation among human genes // *BMC Evolutionary Biology*. — 2011. — 11(16). doi:10.1186/1471-2148-11-16.
8. Медико-генетическое описание населения Адыгеи / Под ред. Е.К. Гинтера. — Майкоп, 1997. — 225 с.
9. Зинченко Р.А., Ельчинова Г.И., Поляков А.В., Гинтер Е.К. Особенности распространения наследственных болезней в различных популяциях России // Генетика. — 2007. — Т. 43(9). — С. 1246—1254.
10. Гинтер Е.К., Мамедова Р.А., Ельчинова Г.И., Брусинцева О.В., Кадошников М.Ю., Петрова Н.В., Букина А.М., Ала-лыкин А.М. Отягощенность аутосомно-рецессивной патологией популяций Кировской области и ее связь с инбридингом // Генетика. — 1993. — Т. 29(6). — С. 1042—1046.
11. Животовский Л.А. Популяционная биометрия. — М.: Наука, 1991. — 271 с.
12. Зинченко Р.А., Гинтер Е.К. Особенности медико-генетического консультирования в различных популяциях и этнических группах // Медицинская генетика. — 2008. — Т. 7(10). — С. 20—29.
13. Пузырев В.П., Назаренко Л.П. Генетико-эпидемиологическое исследование наследственной патологии в Западной Сибири. — Томск: СГТУ, 2000. — 187 с.
14. 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 // *Eur. J. Hum. Genet.* — 2000. — 8(1). — P. 19—23.
15. The Human Gene Mutation Database URL: <http://www.hgmd.org/> (дата обращения 12.01. 2016).
16. Гинтер Е.К., Мамедова Р.А., Ельчинова Г.И., Брусинцева О.В., Кадошников М.Ю., Петрова Н.В., Букина А.М., Ала-лыкин А.М. Отягощенность аутосомно-рецессивной патологией популяций Кировской области и ее связь с инбридингом // Генетика. — 1993. — Т. 29(6). — С. 1042—1046.

Medical genetics study of Cherkessk of Karachai-Cherkess Republic

Zinchenko R.A.^{1,2}, Makaov A.Kh.-M.³, Galkina V.A.¹, Dadali E.L.¹,
Khlebnikova O.V.¹, Mikhailova L.K.⁴, Petrova N.A.¹, Petrina N.E.¹,
Vasilyeva T.A.¹, Petrin A.N.^{1,5}, Strelnikov V.V.¹, 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, Karachai-Cherkess Republic, e-mail: makaov@yandex.ru

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

⁵ — Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20 bld. 1, Delegatskaya Str., Moscow, 127473, Russia, e-mail: a.petrin@mail.ru

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

The load and diversity of monogenic hereditary diseases (MHD) of Cherkessk town of Karachai-Cherkess Republic (KChR) is reviewed. The number of totally investigate population was 109 129 people. The analysis was performed for the all town populations and separately for the representatives of the main nations of KChR (Russian, Karachai, Cherkess, Abaza, Nogai). Nosological spectrum of MHD was 84 diseases: 46 with an autosomal dominant (AD) mode of inheritance, 27 with autosomal recessive (AR) and 11 X-linked. The load and prevalence of the MHD, frequent and rare nosological forms, the accumulation of some diseases in nations was determined. For 14 MHD (96 patients) diagnostics was carried out for DNA.

Keywords: genetic epidemiology, load and diversity of monogenic hereditary disease, Karachai-Cherkess Republic, Cherkessk, ethnic groups