

Медико-генетическое изучение населения Республики Татарстан. VII. Разнообразие наследственной патологии в восьми районах*

Зинченко Р.А.^{1,2}, Галкина В.А.¹, Дадали Е.Л.¹, Хлебникова О.В.¹, Михайлова Л.К.³, Кадышев В.В.¹, Гаврилина С.Г.¹, Петрин А.Н.^{4,5}, Ельчинова Г.И.¹, Поляков А.В.¹, Стрельников В.В.¹, Залетаев Д.В.¹, Васильева Т.А.¹, Петрова Н.В.¹, Петрина Н.Е.¹, Захарова Е.Ю.¹, Бессонова Л.А.¹, Гинтер Е.К.¹

¹ — Федеральное государственное бюджетное учреждение «Медико-генетический научный центр» Российской академии медицинских наук, Москва, 115478, ул. Москворечье д. 1, e-mail: ekginter@mail.ru

² — Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, 117997, ул. Островитянова, д. 1, e-mail: renazinchenko@mail.ru

³ — Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» МЗ РФ, Москва, 127299, ул. Приорова, д. 10, e-mail: cito-uchsovet@mail.ru

⁴ — Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, 127473, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, e-mail: a.petrin@mail.ru

⁵ — Федеральное государственное учреждение Научно-практический центр медицинской помощи детям с пороками развития черепно-лицевой области и врожденными заболеваниями нервной системы Департамента здравоохранения г.Москвы, Москва, 119620, ул. Авиаторов, д. 38, e-mail: a.petrin@mail.ru

Оценено разнообразие моногенных наследственных болезней (МНБ) у населения восьми районов Республики Татарстан (РТ). Численность обследованного населения составила 264 310 чел. Анализ проведен для всего населения районов и отдельно для представителей титульной нации (татары). Татарское население (209 265 чел.) представлено тремя основными этнографическими группами — казанские татары (Арский, Атнинский, Кукморский районы), мишари (Буинский, Дрожжановский) и тептяри (Актанышский, Муслимовский и Мензелинский). Нозологический спектр наследственных болезней включал 256 заболеваний: 135 с аутосомно-доминантным типом наследования (АД), 97 с аутосомно-рецессивным (АР) и 24 с X-сцепленным (X-сц.). Определены распространённость МНБ, частые и редкие нозологические формы, накопление отдельных заболеваний по субпопуляциям. Подтверждающая ДНК-диагностика проведена для 38 МНБ (211 больных). Проведено сравнение разнообразия МНБ с ранее полученными данными по генетико-эпидемиологическим исследованиям европейской части России: Кировской, Костромской, Тверской, Брянской, Ростовской областей, Краснодарского края и Республик Адыгеи, Башкортостана, Марий Эл, Удмуртии и Чувашии.

Ключевые слова: генетическая эпидемиология, разнообразие моногенной наследственной патологии, Республика Татарстан, этнографические группы, казанские татары, мишари, тептяри

Введение

В серии предыдущих сообщений по генетико-эпидемиологическому изучению населения РТ проанализированы генетическая структура и отягощённость МНБ в восьми районах, в которых представители титульной нации — татары — представлены тремя основными субэтническими группами волго-уральских татар (казанские татары, мишари и тептяри) [2—7, 12].

Нет единой теории происхождения современного татарского народа, так как не определён целостный этнический корень [14, 17]. Этноним «татары» стал активно применяться только с VI века. Среди предков татар выделяют гуннов, кипчаков, болгар, ногайцев и другие народы, сформировавшиеся в древнейшие времена, вклю-

чая скифов. В более поздний период весьма значительное влияние на формирование современных татар оказали финно-угры и славяне [14, 17], причём роль разных племен в формировании отдельных субэтносов татар точно не определена. Основные этнографические группы волго-уральских татар РТ (казанские татары, мишари и тептяри) некоторое время проживали в географической изоляции друг от друга. Административные границы современной Татарии определились относительно недавно с точки зрения изменения генетических процессов в популяции. На генофонд каждой из субэтнических групп татар в разное время с разной интенсивностью и протяжённостью оказывали влияние рядом проживающие племена, народы, народности. В централь-

* Работа выполнена при частичном финансировании РФФИ (№14-04-00525-а, 14-04-10075-к, 12-04-00122-а).

ной части РТ и вблизи городов в настоящее время отмечается значительная метисация не только татар разных этнографических групп, но и татар с другими этносами. Анализ разнообразия МНБ у татарского населения в целом и в разных субэтнических группах, возможно, внесёт дополнительную информацию в изучение этногенеза этого народа.

Материалы и методы

Оценено разнообразие МНБ в восьми районах РТ с численностью обследованного населения 264 310 чел. Представители титульной нации трёх основных этнографических групп волго-уральских татар составили выборку из 209 266 чел. (79,13% от всего обследованного населения): казанские татары — Арский (51 607 чел.), Атнинский (13 800 чел.), Кукморский (47 414 чел.) районы; мишари — Буинский (45 144 чел.) и Дрожжановский (25 841 чел.); тептяри — Актанышский (31 790 чел.), Муслюмовский (19 638 чел.) и Мензелинский (29 076 чел.). Среди других национальностей следует отметить компактное проживание чувашей в Дрожжановском и Буинском районах (20 337 чел. — 7,69%), удмуртов в Кукморском районе (5690 чел. — 2%) и русских, проживающих повсеместно (25 435 чел. — 9,62%). Порайонная численность и этнический состав обследованного населения подробно приводятся в статье по анализу отягощённости населения восьми районов [4].

Обследование населения изученных районов проведено независимо от национальности и поло-возрастной структуры, в соответствии с протоколом генетико-эпидемиологических исследований (разработка ФГБУ «МГНЦ» РАМН). Методы сбора и обработки медико-генетического материала остаются неизменными на протяжении всех исследований, проводимых сотрудниками ФГБУ «МГНЦ» РАМН, что позволяет проводить сравнение вновь полученных данных с результатами из ранее обследованных популяций России [1, 8—11, 15, 16, 19].

Выявление и верификация различных нозологических форм МНБ проведены врачами, специализирующимися на соответствующей наследственной патологии — синдромологом, педиатром, неврологом, дерматологом, ортопедом, отоларингологом, офтальмологом. При диагностике использованы современные методы: генеалогический, синдромологический; дополнительные исследования (электромиография, рентгенография, КТ, МРТ, аудиограмма и т.д.). Части больным (по показаниям) проведено цитогенетическое исследование сотрудниками Медико-генетической консультации г.Казани (зав. МГК Вафина З.И.). Подтверждающая ДНК-диагностика (по просьбе больных) проведена 211 пациентам. ДНК-диагностика выполнена сотрудниками лабораторий: генетической эпидемиологии (руководитель д.м.н., проф. Р.А. Зинченко), ДНК-диагностики (руководитель д.б.н., проф. А.В. Поляков), эпигенетики (руководи-

тель д.б.н., проф. Д.В. Залетаев), наследственных болезней обмена веществ (руководитель д.м.н. Захарова Е.Ю.) ФГБУ «МГНЦ» РАМН.

Все пациенты при обследовании подписали письменное информированное согласие (в случае несовершеннолетних детей информированное согласие получено у их родителей) на добровольное участие в обследовании, на забор биологического материала (кровь, волосы) и на публикацию данных о них в печати, включая фотографии. Настоящее исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «МГНЦ» РАМН.

Разнообразие МНБ представлено в виде реестра в соответствии с классификацией по органному и системному типам заболевания: наследственные синдромы, генодерматозы, офтальмологическая, неврологическая, скелетная и прочая патология. При описании разнообразия МНБ в спектр включены микроделеционные синдромы (Прадера—Вилли, Энжельмена, Бэквит—Видемана и др.) с номерами по OMIM [26], не вошедшие в расчёт отягощённости. Анализ разнообразия МНБ проведён в трёх группах: для всего населения, для татар и суммарно для больных других национальностей. Сравнение значений распространённости отдельных заболеваний проведено с ранее обследованными популяциями европейской части России с общей численностью обследованного населения более 3 млн чел. В анализ вошли данные о распространённости МНБ в 11 популяциях: Костромской, Кировской, Ростовской, Тверской, Брянской областях, Краснодарского края, Республиках Чувашия, Башкортостан, Марий Эл, Удмуртия, Адыгея [1, 8—11, 15, 16, 19].

Анализ равномерности территориального распространения отдельных нозологических форм по районам проведён с использованием F-распределения (уровень значимости $\alpha < 0,01$) [13]. Для изучения генетических взаимоотношений между различными этнографическими группами татар по распространённости МНБ проведён кластерный анализ среднесвязывающим методом для восьми районов с использованием программного пакета «Statistica 10».

Результаты и обсуждение

Нозологический спектр МНБ, выявленных в восьми районах Республики Татарстан, включал 256 нозологий, из которых с АД типом наследования было 135 заболеваний (938 больных из 570 семей), с АР — 97 заболеваний (532 больных из 417 семей), и 24 нозологии с Х-сц. типом наследования (132 поражённых из 92 семей). Суммарно выявлено 1602 больных из 1079 семей, из которых 1275 пациентов из 851 семьи были татарами по происхождению (79,59%).

Нозологический спектр АД заболеваний представлен в табл. 1. Большинство из выявленных заболеваний встречалось и в ранее обследованных российских популяциях [1, 8—11, 15, 16, 18—21].

Нозологический спектр АД патологии в восьми районах Республики Татарстан

№	ОМИМ	Диагноз	Татары										Другие национальности										Всё население			
			АТ	АР	К	Д	Б	АК	МС	МН	Σ	Рас. 1 на	АТ	АР	К	Д	Б	АК	МС	МН	Σ	Рас. 1 на	Σ	Рас. 1 на		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25		
1	# 118210	НМСН IIA1			1							1	209266											1	264098	
2	609260	НМСН IIA2 тип						2	1			3	69755											3	88033	
3	# 118220	НМСН, тип 1А		3	4	1		1			4	13	16097											13	20315	
4	# 162200	Нейрофиброматоз, тип 1	4	5	1		4	1				15	13951		1						1	2	27416	17	15535	
5	# 158900	ПМД Ландузи-Дежерина			1			2				3	69755											3	88033	
6	# 183086	Спино-церебеллярная атаксия, тип 6					1					1	209266											1	264098	
7	# 168300	Врожденная парамитония Эйленбурга			2							2	104633											2	132049	
8	# 161800	Врожденная структурная миопатия (немалиновая)			1							1	209266											1	264098	
9	# 601419	ПМД поясно-конечностная, I тип													1						1		54832	1	264098	
10	# 159001	ПМД поясно-конечностная, IV тип						5				5	41853											5	52820	
11	# 159000	ПМД поясно-конечностная, 1А тип								1	1	209266				1					1		54832	2	132049	
12	# 143100	Хорея Гентингтона	3		3		1					7	29895											7	37728	
13	# 168601	Болезнь Паркинсона					2					2	104633			1					1		54832	3	88033	
14	# 182601	Болезнь Штрюмпеля с поздним началом				8					1	9	23252											9	29344	
15	# 182600	Болезнь Штрюмпеля с ранним началом		4								4	52317			2						2	27416	6	44016	
16	# 117000	Болезнь центрального стержня			3							3	69755											3	88033	
17	# 605543	Наследственный паркинсонизм, тип 4			9							9	23252											9	29344	
18	# 128100	Торсионная дистония	1									1	209266											1	264098	
19	# 190300	Эссенциальный тремор	1	2								3	69755											3	88033	
20	# 614782	Эссенциальный тремор с ранним началом									4	4	52317											4	66025	
21	# 191100	Туберозный склероз		5				1	1	1	1	8	26158				2				2		27416	10	26410	
22	# 160900	Миотоническая дистрофия					1					1	209266											1	264098	
23	***	Олигофрения	1	14		5	16	10	6			52	4024			10	19					29	1891	81	3260	
24	***	ТРА, периферическая форма			6		11					17	12310											17	15535	
25	***	ТРА, смешанная форма		1			7					8	26158			2					2		27416	10	26410	
26	# 108985	ТРА, центральная беспигментная							1			1	209266											1	264098	
27	# 153700	Центральная дегенерация сетчатки Беста						1				1	209266								1	1	54832	2	132049	
28	# 193220	Хореоретинальная беспигментная дегенерация					2					2	104633											2	132049	
29	# 143200	Витриоретинальная дегенерация Вагнера	1		1			1				3	69755											3	88033	
30	# 120970	Хореоретинальная абнотрофия	1				6					7	29895											7	37728	
31	# 608895	Наследственная возраст зависимая макулострофия						2				2	104633											2	132049	
32	# 165300	Атрофия зрительных нервов с катарактой						3				3	69755											3	88033	
33	# 165550	Гипоплазия и частичная атрофия зрительных нервов				1	1	0				2	104633				1	1				2	27416	4	66025	
34	# 137760	Открытоугольная глаукома		4						3		7	29895			5					2	7	7833	14	18864	
35	# 137750	Ювенильная глаукома		2								2	104633											2	132049	
36	***	Врожденная катаракта	2	2	1			5	2	4	16	13079				1					2	3	18277	19	13900	
37	164100	Врожденный нистагм			3							3	69755											3	88033	
38	# 110100	Блефарофимоз, птоз					8		1		9	23252			1	1						2	27416	11	24009	
39	# 116600	Задний лентиконус														1						1	54832	1	264098	
40	# 148300	Кератоконус															1					1	54832	1	264098	
41	# 178300	Врожденный птоз		3	2					2	7	29895			2	2						4	13708	11	24009	
42	# 180500	Синдром Аксенфельда		1	1							2	104633											2	132049	
43	# 122200	Решетчатая дистрофия роговицы						1				1	209266											1	264098	
44	# 120200	Врожденная колобома							2		2	104633			1	1						2	27416	4	66025	
45	# 611638	Колобома радужки, микрофтальм, микрокорнеа				3			1		4	52317				1						1	54832	5	52820	
46	160700	Миопия высокой степени					10					10	20927											10	26410	
47	# 125250	Наружная офтальмоплегия с атрофией зрительных нервов			1		1					2	104633											2	132049	
48	# 180200	Ретинобластома	1		1			1				3	69755			1					1	2	27416	5	52820	
49	# 107250	Врожденная катаракта с микрокорнеа	1				1	1				3	69755											3	88033	
50	# 146700	Ихтиоз	2	6	10				4	3	25	8371			3	4					4	11	4985	36	7336	
51	# 148700	Ладонно-подошвенный гиперкератоз	10	10	7			7			6	40	5232			2	4	12					18	3046	58	4553

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 1 (продолжение)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	
52	#602032	Эктодермальная дисплазия, тип 4			1						1	209266											1	264098	
53	#129490	Эктодермальная (гипогидротическая) дисплазия	1	3			2				6	34878								2	2	27416	8	33012	
54	#124200	Болезнь Дарью—Уайта			1						1	209266											1	264098	
55	#162900	Невус эпидермолигический			1						1	209266											1	264098	
56	177750	Псевдомонилетрикс														22					22	2492	22	12004	
57	151900	Множественный липоматоз	1				1	1		2	5	41853					3				3	18277	8	33012	
58	#100800	Ахондроплазия	2				1	1	1		5	41853											5	52820	
59	#146000	Гипохондроплазия		5	1		1	1	6	1	15	13951				1	2			1	4	13708	19	13900	
60	183600	Эктродактилия				2	1				3	69755					1				1	54832	4	66025	
61	185900	Синдактилия, тип 1	3						1		4	52317											4	66025	
62	#186000	Синдактилия тип II						2			2	104633					2				2	27416	4	66025	
63	#113200	Брахидактилия, тип D						2			2	104633											2	132049	
64	#174200	Полидактилия, постаксиальная							1	8	9	23252											9	29344	
65	#174500	Полидактилия, преаксиальная	2	2							4	52317			2						2	27416	6	44016	
66	#610713	Синдром брахидактилии -синдактилии					1	3			4	52317											4	66025	
67	#133700	Экзостозная хондродисплазия	8	2							10	20927											10	26410	
68	#156500	Метафизарная хондродисплазия (Шмидта)								2	2	104633											2	132049	
69	169000	Семейная дислокация коленной чашечки														2					2	27416	2	132049	
70	108110	Артрогрипоз			2						2	104633				1					1	54832	3	88033	
71	***	Несовершенный остеогенез	2	2							4	52317				1					1	54832	5	52820	
72	181800	Идиопатический сколиоз	1		1	1		8	2	2	15	13951				2	1			2	5	10966	20	13205	
73	#136760	Фронтоназальная дисплазия	1	1			1	1			4	52317											4	66025	
74	#156530	Метатропическая дисплазия						2			2	104633											2	132049	
75	#168400	Парастремматический дварфизм						1			1	209266											1	264098	
76	#103580	Остеодистрофия Олбрайта																	1		1	54832	1	264098	
77	#183900	Спондило-эпифизарная дисплазия				3	6				9	23252											9	29344	
78	603740	Акродисплазия								2	2	104633											2	132049	
79	156000	Болезнь Меньера		2	2	2	2	1			9	23252					1				1	54832	10	26410	
80	119530	Оро-фациальный синдром		1							1	209266				3					3	18277	4	66025	
81	#113620	Синдром бронхио-ото-фациальный							1		1	209266											1	264098	
82	181180	Синдром расщелины неба, крупные уши, низм и микроцефалия (Сей синдром)						1			1	209266											1	264098	
83	#130650	Синдром Беквит—Видемана			2						2	104633											2	132049	
84	188700	Синдром Блаунта								1	1	209266											1	264098	
85	#193500	Синдром Ваарденбурга, тип 1			2						2	104633											2	132049	
86	#611584	Синдром Ваарденбурга, тип 2				1					1	209266											1	264098	
87	#608328	Синдром Велли—Марчезани, тип 2Е															2				2	27416	2	132049	
88	#119300	Синдром Ван Дер Вуда			5						5	41853											5	52820	
89	#194050	Синдром Вильямса		2	1			1		2	6	34878					1				1	54832	7	37728	
90	164210	Синдром Гольденхара			2						2	104633				1					1	54832	3	88033	
91	#153400	Синдром дистихиаз, лимфатический отек			2						2	104633											2	132049	
92	#175700	Синдром Грейга							3		3	69755											3	88033	
93	#137580	Синдром Жилия де ла Туретта	1					1	2	4	5	52317											4	66025	
94	149000	Синдром Клиппеля—Треноне Вебера	2	4							6	34878											6	44016	
95	#118100	Синдром Клиппеля-Фейля		1				1			2	104633											2	132049	
96	#122470	Синдром Корнелии—де-Ланге				1		1			2	104633											2	132049	
97	#182940	Синдром каудальной регрессии			1						1	209266											1	264098	
98	#123500	Синдром Крузона			1						1	209266											1	264098	
99	#174800	Синдром Мак-Кьюна—Олбрайта															1				1	54832	1	264098	
100	154600	Синдром Маркус—Гунна					2		2		4	52317											4	66025	
101	#154700	Синдром Марфана	2	4		2			1	4	13	16097									1	1	54832	14	18864
102	#163950	Синдром Нунана						3		2	5	41853											5	52820	
103	#154400	Синдром Нагера			1						1	209266											1	264098	
104	173800	Синдром Поланда						1		1	2	104633											2	132049	
105	#176270	Синдром Прадера—Вилли	1					3			4	52317											4	66025	
106	#180860	Синдром Рассела—Сильвера			1						1	209266					1				1	54832	2	132049	
107	#187300	Синдром Рендю—Ослера				1					1	209266											1	264098	

Таблица 1 (окончание)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	
108	# 180849	Синдром Рубинштейна—Тейби					1				1	209266											1	264098	
109	# 101400	Синдром Сетре—Чотзена		1				3			4	52317											4	66025	
110	126900	Контрактура Дюлоитрена		1							1	209266			4						4	13708	5	52820	
111	# 117550	Синдром Сотоса			1						1	209266			1						1	54832	2	132049	
112	# 108300	Синдром Стиклера, тип III					3				3	69755											3	88033	
113	# 142900	Синдром Холт—Орама							1	1	209266												1	264098	
114	# 185300	Синдром Штурге—Вебера	1			1			1		3	69755			4						4	13708	7	37728	
115	***	Синдром Элерса—Данлоса	21	25	10	13	13	22	20	8	13 2	1585			6	7	8		1		22	2492	154	1715	
116	# 105830	Синдром Энжельмена				1					1	209266											1	264098	
117	603396	Синдром низкорослости, брахидактилии, дисплазии ногтей и умственной отсталости (Тоноки синдром)						2			2	104633											2	132049	
118	600384.	Афалангия, частичная с синдактилией и полидактилией плюсневых костей, микроцефалией и гипоплазией ногтей							1		1	209266											1	264098	
119	# 148210	Синдром тугоухости-ихтиоза-кератита		1							1	209266											1	264098	
120	611929	Олигофрения, камптодактилия, Гуадалаяра синдром	2								2	104633				2					2	27416	4	66025	
121	600593	Краниосиностоз, тип Аделаиды (олигофрения, тугоухость, нанизм, брахидактилия, птоз)						2			2	104633											2	132049	
122	***	Синдром гипотрихоза и тугоухости						9			9	23252											9	29344	
123	# 164200	Глазо-зубо-пальцевой синдром		1							1	209266											1	264098	
124	# 103500	Синдром тугоухости, альбинизма													1						1	54832	1	264098	
125	# 139210	Задержка роста и умственного развития (МУНРЕ синдром)					1				1	209266											1	264098	
126	# 182900	Анемия Минковского—Шафара		2							2	104633											2	132049	
127	# 193400	Болезнь Виллебранда		1							1	209266											1	264098	
128	# 102200	Аденома гипофиза, семейная			1						1	209266											1	264098	
129	***	Нейросенсорная тугоухость		3		6	3	6			18	11626		2		2						4	13708	22	12004
130	***	Нейросенсорная тугоухость, прогрессирующая	2	3					8	13	16097										2	2	27416	15	17607
131	166800	Отосклероз					1				1	209266			1	3						4	13708	5	52820
132	# 173100	Гипофизарный нанизм				1			2		3	69755				1						1	54832	4	66025
133	# 173900	Поликистоз почек	3				3				6	34878			2							2	27416	8	33012
134	# 153100	Наследственная лимфедема (Милроя) IA тип						1			1	209266											1	264098	
135	126070	Гипомеланизм, альбинизм					8	4			12	17439											12	22008	

Примечание для табл. 1, 2, 3: АТ — Атинский район; АР — Арский район; К — Кукморский район; Д — Дебесский район; Б — Буинский район; МС — Муслимовский район; МН — Мензелинский район; АТ — Атинский район; *** — № по каталогу ОМIM точно не определен в связи с гетерогенностью заболевания; Рас. 1 на — Распространённость заболевания, 1 на ... человек; НМСН — наследственная моторно-сенсорная нейропатия; МД — мышечная дистрофия; ПМД — прогрессирующая мышечная дистрофия; ТРА — талето-ретикулярная абитрофия

Наиболее частыми (1:50 000 и чаще) для всей популяции зарегистрированы 38 АД нозологических форм (28,14% от общего числа АД заболеваний). Эти заболевания аккумулировали основную часть груза АД патологии. Доля пациентов с частыми заболеваниями составила 77,83%. Самым распространённым оказался синдром Элерса—Данлоса, встретившийся в рассматриваемой выборке с распространённостью 1 больной на 1715 чел. (у татар 1:1585, у больных других национальностей 1:2492). Встречаемость заболевания в регионе выше, чем во всех ранее изученных популяциях РФ. Вторым по частоте встречаемости АД заболеванием оказалась олигофрения (1:3260). Распространённость АД олигофрении у татар 1:4024, что чаще, чем средняя распро-

странённость по российским популяциям, и схожа с данными по Республикам Башкортостан (1:5600) и Удмуртия (1:5300) [8—11]. Среди чувашского населения Буинского и Дрожжановского районов заболевание распространено ещё чаще — 1:1891.

С высокой распространённостью (чаще, чем 1:10000 чел.) в обследованной популяции также выявлены: ладонно-подошвенный гиперкератоз — 1:5232 (среди татар 1:4553, у лиц других национальностей 1:3046); вульгарный ихтиоз — 1:7336 (1:8371 и 1:4985 соответственно); нейросенсорная тугоухость, включая прогрессирующие формы 1:7138 (1:6751 и 1:9139 соответственно); тапето-ретикулярная абитрофия (ТРА), включая периферическую и смешанную формы — 1:9781 (1:8371 и 1:27416).

С распространённостью от 1:10000 до 1:20000 зарегистрированы следующие АД заболевания: наследственная моторно-сенсорная нейропатия (НМСН) — 1:15535 суммарно по всем формам (у татар 1:12310); нейрофиброматоз — 1:15535 (у татар 1:13951); гипохондроплазия — 1:13900 (среди татар 1:13951, среди пациентов других национальностей 1:13706); идиопатический сколиоз — 1:13205 (1:13951 и 1:10966 соответственно); врождённая катаракта — 1:13900 (1:13079 и 1:18277 соответственно); открытоугольная глаукома — 1:18864 (1:29895 и 1:7833 соответственно); синдром Марфана — 1:18864 (1:16097 и 1:54832 соответственно). Все эти заболевания и для большинства регионов России являются частыми, однако всё же стоит отметить различия в частотах встречаемости между популяциями [1, 8—11, 15, 16, 18—21]. Обнаружено, что среди чувашского населения имеют высокую частоту встречаемости оро-фациальный синдром — 1:18277 (распространённость во всей выборке 1:66025), семейный случай контрактуры Дюпюитрена — 1:13708 (для всей популяции 1:52820), синдром Штурге—Вебера — 1:13708 (для всей популяции 1:37728), отосклероз — 1:13708 (для всей популяции 1:52820) и псевдомонилетрикс — 1:2492 (для всей популяции 1:12000).

С частотой встречаемости 1:20001—1:50000 зарегистрированы: спастическая параплегия Штрюмпеля с ранним и поздним началом — 1:24009 (среди татар 1:23252, среди больных других национальностей 1:27416); туберозный склероз — 1:26410 (1:26158 и 1:27416 соответственно); блефарофимоз с птозом — 1:24009 (1:23252 и 1:27416 соответственно); врождённый птоз — 1:24009 (1:29895 и 1:13708 соответственно); эктодермальная гипогидротическая дисплазия — 1:33012 (1:34878 и 1:27416 соответственно); множественный липоматоз — 1:33012 (1:41853 и 1:18277 соответственно); преаксиальная полидактилия — 1:44016 (1:52317 и 1:27416 соответственно); болезнь Меньера — 1:26410 (1:23252 и 1:54832 соответственно); синдром Вильямса — 1:37728 (1:34878 и 1:54832 соответственно); поликистоз почек — 1:33012 (1:34878 и 1:27416 соответственно).

Десять частых в обследованном населении заболеваний выявлены только среди татар: хорея Гентингтона (распространённость 1:37728 во всем населении 8 районов, среди татар 1:29895); наследственный паркинсонизм 4 типа — 1:29344 (среди татар 1:23352); хореоретинальная абиотрофия — 1:37728 (среди татар 1:29895); семейная миопия высокой степени — 1:26410 (среди татар 1:20927); полидактилия постаксиальная — 1:29344 (среди татар 1:23252); экзостозная хондродисплазия — 1:26410 (среди татар 1:20927); спондило-эпифизарная дисплазия — 1:29344 (среди татар 1:23252); синдром Клиппеля—Треноне—Вебера — 1:44016 (среди татар 1:34878); синдром гипотрихоза и тугоухости — 1:29344 (среди татар 1:23252); гипомеланизм с альбинизмом — 1:22008 (среди татар 1:17439). Все эти заболевания ха-

рактерны и для большинства регионов России, однако не являются частыми для каждого региона [1, 8—11, 15, 16, 18—21].

В ранее обследованных популяциях европейской части России с распространённостью 1:50000 и чаще на всю рассматриваемую выборку выявлены следующие АД заболевания: НМСН (1:14149), нейрофиброматоз (1:17013), миотоническая дистрофия (1:49520), олигофрения (1:20695), ТРА (1:25000), врождённый птоз (1:26411), врождённая катаракта (1:17441), гипохондроплазия (1:18894); постаксиальная полидактилия (1:28887), синдактилия I типа (1:37998), несовершенный остеогенез (1:49520), идиопатический сколиоз (1:48652), множественный липоматоз (1:33819), ладонно-подошвенный гиперкератоз (1:13594), вульгарный ихтиоз (1:4806), синдром Марфана (1:33441), синдром Нунен (1:44018), синдром Элерса—Данлоса (1:9497), нейросенсорная тугоухость (1:24983). Однако для каждого региона частоты встречаемости отдельных заболеваний различаются, как и список частых заболеваний. Например, вариация значений распространённости синдрома Элерса—Данло между регионами от 1:5600 в Республике Башкортостан до 1:14435 в Кировской области, вульгарного ихтиоза от 1:1545 в Республике Марий Эл до 1:8534 в Краснодарском крае [1, 8—11, 15, 16, 18—21].

Количество наследственных заболеваний с АР типом наследования, выявленных в восьми районах РТ, составило 97 заболеваний (табл. 2). Большинство зарегистрированных АР нозологических форм описано и в других российских популяциях [1, 8—11, 15, 16, 18—21]. Частыми АР заболеваниями являются 12 нозологий (12,37% всех выявленных нозоформ — 67,67% всех больных): несиндромальная нейросенсорная тугоухость с распространённостью 1:2539 (среди татар 1:2616, среди больных других национальностей 1:2285); олигофрения — 1:1749 (1:1938 и 1:1275 соответственно); микроцефалия с олигофренией — 1:17607 (1:16097 и 1:27416 соответственно); гипофизарный нанизм — 1:26410 (1:26158 и 1:27416 соответственно); фенилкетонурия — 1:29344 (1:26158 и 1:54832 соответственно); врождённый гипотиреоз — 1:17607 (1:16097 и 1:27416 соответственно); альбинизм глазо-кожный — 1:15535 (1:19024 и 1:9139 соответственно); центральная дистрофия сетчатки Штаргардта — 1:44016 (1:52317 и 1:27416 соответственно); синдром Секеля — 1:44016 (1:52317 и 1:27416 соответственно); синдром амниотических перетяжек — 1:20315 (среди татар 1:16097); оро-фацио-дигитальный синдром, тип II — 1:37728 (среди татар 1:29895); фацио-торако-скелетный синдром — 1:37728 (среди татар 1:29895).

В ранее изученных регионах европейской части России с распространённостью 1:50000 и чаще обнаружены следующие заболевания: ПМД пояснично-конечностная (1:38516), олигофрения (1:8804), микроцефалия с олигофренией (1:22919), спинальная мышечная атрофия

Нозологический спектр АР патологии в восьми районах Республики Татарстан

№	ОМИМ	Диагноз	Татары											Другие национальности											Всё население	
			АТ	АР	К	Д	Б	АК	МС	МН	Σ	Рас. 1 на	АТ	АР	К	Д	Б	АК	МС	МН	Σ	Рас. 1 на	Σ	Рас. 1 на		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25		
1	#254800	Миоклонус-эпилепсия	1									1	209266											1	264098	
2	#253400	Спинальная мышечная атрофия III									1	1	209266											1	264098	
3	#608654	Наследственная сенсорно-вегетативная полинейропатия	1									1	209266											1	264098	
4	#257320	Лиссэнцефалия	1	1								2	104633											2	132049	
5	#204500	Нейрональный цероидный липофуциноз 2 тип						2				2	104633											2	132049	
6	#260500	Папилломы сосудистого сплетения		1								1	209266											1	264098	
7	207950	Аномалия Арнольда—Киари		1								1	209266											1	264098	
8	#225753	Мосто-мозжечковая гипоплазия 4 типа							1			1	209266											1	264098	
9	#277900	Болезнь Вильсона—Коновалова																			1	1	54832	1	264098	
10	217990	Агенезия мозолистого тела		1								1	209266											1	264098	
11	#600794	Дистальная спинальная амиотрофия с преимущественным поражением рук			1							1	209266											1	264098	
12	#256030	Немалиновая миопатия									1	1	209266											1	264098	
13	#613722	Эпилепсия генерализованная																			2	2	27416	2	132049	
14	#266500	Болезнь Рефсума			2							2	104633											2	132049	
15	#224050	Врожденная гипоплазия мозжечка, олигофрения			2						2	4	52317											4	66025	
16	#611105	Лейкоэнцефалопатия с поражением ствола и высоким уровнем лактата			2							2	104633											2	132049	
17	#604004	Лейкоэнцефалопатия с субкортикальными кистами							1			1	209266											1	264098	
18	#606369	Эпилептическая энцефалопатия, Леннокса—Гасто тип								1		1	209266											1	264098	
19	#253601	ПМД поясно-конечностная IIВ тип			1							1	209266											1	264098	
20	#253600	ПМД поясно-конечностная, 2А тип														3						3	18277	3	88033	
21	#254090	Врожденная мышечная дистрофия Ульриха			1							1	209266											1	264098	
22	***	Миопатия врожденная							1			1	209266											1	264098	
23	#251200	Микроцефалия, олигофрения	1		3		5	2	2			13	16097			1					1	2	27416	15	17607	
24	251280	Микроцефалия, олигофрения, спастический тетрапарез			1	1		1			2	5	41853											5	52820	
25	***	Олигофрения	9	12	8	25	18	20	9	7	108	1938			3	15	19		2	4	43	1275	151	1749		
26	267760	Пигментно-беспигментная ТРА													2	2						4	13708	4	66025	
27	#217800	Макулодистрофия роговицы, миопия			2							2	104633											2	132049	
28	***	ТРА, периферическая форма			3						2	5	41853											5	52820	
29	***	ТРА, смешанная форма		2						3		5	41853											5	52820	
30	#611040	Задний микрофтальм с периферической ТРА								1		1	209266											1	264098	
31	258500	Атрофия зрительных нервов		1					3			4	52317			1						1	54832	5	52820	
32	#231300	Врожденная глаукома	1			1				1		3	69755				1					1	54832	4	66025	
33	***	Врожденная катаракта	1	1			1	2				5	41853											5	52820	
34	251505	Микрофтальм, микрокорнея, колобома	1									1	209266											1	264098	
35	#248200	Центральная дистрофия сетчатки Штаргардта						1			3	4	52317								2	2	27416	6	44016	
36	#604537	Амавроз Лебера, тип 5						1				1	209266											1	264098	
37	#204870	Дистрофия роговицы амилоидовидная							2			2	104633											2	132049	
38	258400	Офтальмоплегия с птозом		1								1	209266							2		2	27416	3	88033	
39	#242100	Ихтиозиформная эритродермия		1								1	209266											1	264098	
40	242530	Синдром ихтиоза с олигофренией								1		1	209266											1	264098	
41	#203100	Альбинизм глазо-кожный, т.1	1	2	4	2	1			1		11	19024			4		1			1	6	9139	17	15535	
42	#604379	Гипотрихоз врожденный																		3		3	18277	3	88033	
43	#226600	Буллезный эпидермолиз, тип Галлопе—Симпсона									1	1	209266											1	264098	
44	259680	Хронический рецидивировующий множественный остеомиелит			3							3	69755											3	88033	
45	250230	Метафизарная хондродисплазия (Каитила)		1								1	209266											1	264098	
46	#259420	Несовершенный остеогенез	2	1			1					4	52317											4	66025	
47	250410	Метафизарная дисплазия с пигментным ретинитом			1							1	209266											1	264098	
48	271600	Спондило-эпифизарная дисплазия, тип Тарда			2							2	104633											2	132049	
49	251190	Синдром микроцефалии, олигофрении, примордиального низма, тип Тариелло		1								1	209266			1						1	54832	2	132049	

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 2 (окончание)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	
50	252100	Оро-фацио-дигитальный синдром, тип II (Синдром Мора)						5	2		7	29895											7	37728	
51	211910	Синдром фацио-торако-скелетный (каптодактилия, Гуадальера, тип 1) синдром					7				7	29895											7	37728	
52	257800	Окуло-церебральный синдром с гипопигментацией															1				1	54832	1	264098	
53	246570	Врожденная аплазия малоберцовой и большеберцовой костей и олигодактилии							1		1	209266											1	264098	
54	235000	Синдром гемигиперплазии							1		1	209266											1	264098	
55	#257920	Окуло-палато-скелетный синдром															1				1	54832	1	264098	
56	220500	Синдром ониходистрофии и тугоухости				1					1	209266											1	264098	
57	#214150	Синдром церебро-окуло-фацио-скелетный (COFS)				1					1	209266											1	264098	
58	227250	Синдром олигофрении, кифосколиоза и лицевых аномалий				1					1	209266											1	264098	
59	#257850	Окуло-денто-дигитальный синдром															1				1	54832	1	264098	
60	213950	Церебро-фацио-торакальная дисплазия					1				1	209266											1	264098	
61	#219200	Синдром "вялой кожи" (синдром затылочного рога)																1			1	54832	1	264098	
62	258850	Оро-фацио-дигитальный синдром, тип III (синдром Шугармен)														2						2	27416	2	132049
63	601420	Синдром микроцефалии с расщелиной губы/неба, дисгенезией мозолистого тела	1								1	209266											1	264098	
64	258040	Омфалоцеле-экстрофия-заращение ануса, дефекты позвоночника			1						1	209266											1	264098	
65	217100	Синдром амниотических перетяжек	2	3	1	1	2	3	1		13	16097											13	20315	
66	#209900	Синдром Барде—Бидля		1						1	2	104633											2	132049	
67	#143500	Синдром Жильбера					2				2	104633					1				1	2	27416	4	66025
68	#244400	Синдром Картагенера															1					1	54832	1	264098
69	#216400	Синдром Коккейна	1								1	209266											1	264098	
70	#216550	Синдром Козна	2								2	104633											2	132049	
71	248770	Синдром Мардена—Уолкера	1								1	209266											1	264098	
72	#233400	Синдром нейросенсорной тугоухости и гипогонадизма (Перраульт синдром)				1					1	209266											1	264098	
73	#256500	Синдром Нетертона		1	1						2	104633											2	132049	
74	#210600	Синдром Секкеля		1	1			2			4	52317									2	2	27416	6	44016
75	211960	Синдром Тель—Хашомер							1		1	209266											1	264098	
76	#251290	Синдром псевдо-TORCH (гидроцефалия с микроцефалией, судорогами, спастическим тетрапарезом, катарактой и АЗН)					1				1	209266											1	264098	
77	261800	Синдром Пьера—Робена								1	1	209266											1	264098	
78	***	Синдром Ушера		1			2		1		4	52317			1							1	54832	5	52820
79	241000	Синдром олигофрении, микроцефалии, гипогениализма								1	1	209266											1	264098	
80	#251255	Синдром микроцефалии с умственной отсталостью и аномалией пальцев (Джавад синдром)								1	1	209266											1	264098	
81	251800	Синдром микротии с атрезией наружных слуховых проходов и кондуктивной глухотой								1	1	2	104633										2	132049	
82	245570	Синдром Ландау—Клефнера			1						1	209266											1	264098	
83	228200	FFU синдром (Femur—Fibula Ulna syndrome)		2							2	104633											2	132049	
84	221200	Синдром тугоухости, миопии, олигофрении		1		1					2	104633											2	132049	
85	608763	Синдром Элерса—Данло с тугоухостью и олигофренией (Beasley—Cohen тип)															1					1	54832	1	264098
86	#262400	Гипофизарный нанизм	1			1	2	3	1		8	26158				1	1					2	27416	10	26410
87	#202010	Адреногенитальный синдром	1				1		1		3	69755											3	88033	
88	#231670	Глутаровая ацидурия						1			1	209266											1	264098	
89	#261600	Фенилкетонурия			3	3			2		8	26158								1	1	54832	9	29344	
90	#219700	Муковисцидоз					2			1	3	69755				1						1	54832	4	66025
91	#236200	Гомоцистинурия			2						2	104633											2	132049	
92	#243150	Множественная интерстициальная атрезия		1							1	209266											1	264098	
93	#274900	Врожденный гипотиреоз		2	1	2	1	3	2	2	13	16097				1						2	27416	15	17607
94	#262600	Пангипопитуитаризм	1								1	209266				1						1	54832	2	132049
95	#278000	Ксантоматоз (Болезнь Вольмана)							1		1	209266											1	264098	
96	***	Нейросенсорная тугоухость, прогрессирующая	1		1					1	3	69755									1	1	54832	4	66025
97	***	Нейросенсорная тугоухость	5	8	20	12	11	13	9	2	80	2616				3	11	1			9	24	2285	104	2539

(1:49520), тапето-ретиальная абиотрофия (1:21332), врождённая катаракта (1:28297), ихтиозиформная эритродермия (1:42017), фенилкетонурия (1:48652), альбинизм глазо-кожный (1:46212), гипофизарный нанизм (1:46212), врождённый гипотиреоз (1:42664), нейросенсорная тугоухость (1:6081). Так же как и в случае с АД заболеваниями, каждый регион характеризуется своим списком частых АР болезней с высокой вариацией в значениях распространённости [1, 8—11, 15, 16, 18—21].

Разнообразие частой X-сц. патологии (табл. 3) составили 9 нозологий (37.50% всех форм). Число больных с частыми заболеваниями составило 81.82% от общего числа зарегистрированных больных с данным типом МНБ. Среди X-сц. заболеваний наиболее распространёнными являются олигофрения — 1 больной на 1971 обследованных (среди татар 1:2754, среди других этносов популяции 1:945, средняя по России 1:10284); врождённый нистагм — 1:13205 (1:14948, 9139 и 1:29540 соответственно); синдром микроцефалии с олигофренией и нанизмом — 1:26410 (1:104643, 1:6854 и 1:347100 соответственно); гипофосфатемия — 1:44016 (1:104643, 1:3708 и 1:154260 соответственно).

Также при обследовании населения выявлены несколько митохондриальных заболеваний: синдром Кернса—Сейра (#530000) — 1 больной, синдром MELAS (#540000) — 4 больных, болезнь Ли (#256000) — 4 больных, синдром MERRF (#545000) — 1 больной.

Сравнение нозологического спектра АД, АР и X сц. заболеваний со списком МНБ в европейских популяциях [25, 26] по Регистру наследственной патологии Британской Колумбии [23, 24], и по данным «Orphanet» [27] определило и характерные для всех регионов МНБ и специфические только для данной популяции.

ДНК-диагностика моногенных наследственных болезней

С целью уточнения диагноза подтверждающая ДНК-диагностика мажорных мутаций у пациентов проведена 211 больным со следующими диагнозами по системам.

- неврологические заболевания: атаксия Фридрейха (1 больной), прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна/Беккера (3 семьи, 3 больных), врождённая парамииотония Эйленбурга (1 больной), наследственная моторно-сенсорная нейропатия (13 семей, 17 больных), хорей Гентингтона (3 пациента, 3 семьи), спинальная мышечная атрофия (1 пациент), миотоническая дистрофия (1 пациент), прогрессирующая мышечная дистрофия (3 пациента, 3 семьи), врождённая прогрессирующая миопатия — ламинопатия (1 больной), нейрофиброматоз 2 типа (1 пациент);

- офтальмологические заболевания: ТРА тип Франческетти (1 пациент), центральная дегенерация сетчатки Штаргардта (2 пациента из 2 семей), колобоматозный микрофтальм (1 пациент), хореоретиальная атрофия (1 пациент), сумеречная слепота (1 пациент);

- дерматологические болезни: синдром Криста—Сименса (1 больной), эктодермальная дисплазия типа II (гидротическая), или синдром Клаустона (1 больной), синдром Нетертона (1 больной), врождённый гипотрихоз (в 3 семьях 5 больным);

- наследственные синдромы: X-сцепленный лимфопротеративный синдром (1 больной), синдром Вильямса (1 больной), синдром Ваардербурга (1 семья, 2 больных), синдром Мартина—Белл (29 пациентов, 26 семей), синдром Жильбера (5 больным из 5 семей);

- наследственные болезни обмена веществ: синдром Кернса—Сейра (1 больной), синдром MELAS (1 больной), болезнь Ли (1 больной), лейкоэнцефалопатия с поражением ствола и накоплением лактата (1 больной), миоклонус-эпилепсия Унферрихта—Лундборга (1 больной), гомоцистинурия (1 больной). Для уточнения диагноза трём пациентам выполнена тандемная масс-спектрометрия аминокислот и ацилкарнитинов крови;

- прочая патология: изолированная нейросенсорная тугоухость (104 больных), фенилкетонурия (8 больных из 7 семей), адреногенитальный синдром (1 больной), муковисцидоз (3 больных из 2 семей), ахондроплазия (5 больных, 5 семей), остеопетроз (1 больной).

В результате проведённых диагностических лабораторных исследований у 104 пациентов (49,29%) диагноз подтверждён молекулярно-генетически.

Анализ территориального распределения МНБ по районам Республики

Для оценки территориального распространения МНБ по обследованным районам проведен анализ равномерности распределения отдельных нозологических форм по районам РТ. Внутрирайонное накопление МНБ показано для 44 заболеваний (35 с АД наследованием, 3 с АР и 6 с X-сц.). В табл. 4 приводятся МНБ, обнаружившие накопление по районам Республики. Различий в числе заболеваний, показавших накопление, между этнографическими группами не выявлено.

Как следует из табл. 4, в основном накопление зарегистрировано среди татар и чувашей.

Заболевания, обнаружившие накопления среди казанских татар подробно обсуждены в более ранней нашей публикации, в которой представлены некоторые большие родословные с экзостозной хондродисплазией, хореей Гентингтона, болезнью Штрюмпеля и несиндромальной нейросенсорной тугоухостью [12]. Нужно отметить, что большинство заболеваний, показавших накопление по районам, представлено большими родословными, и пациенты являются родственниками.

На рис. 1 и 2 показаны родословные с блефарофимозом с птозом, спондило-эпифизарной дисплазией из Буинского района. Все пациенты, татары по происхождению, являются коренными жителями района. В родословной (рис. 3) с синдромом гипотрихоза с тугоухостью из Актанышского района часть пациентов переехала на постоянное место жительства в Удмуртскую Республику.

Нозологический спектр X-сц. патологии в восьми районах Республики Татарстан

№	ОМИМ	Диагноз	Татары										Другие национальности										Всё население	
			АТ	АР	К	Д	Б	АК	МС	МН	Σ	Рас. 1 на	АТ	АР	К	Д	Б	АК	МС	МН	Σ	Рас. 1 на	Σ	Рас. 1 на
1	***	Олигофрения	2	6	4	3	5	11	6	1	38	2754			7	9	5		2	6	29	945	67	1971
2	300557	Болезнь Паркинсона 12 типа							2		2	52317											2	66025
3	#307000	Гидроцефалия, олигофрения						1			1	104633											1	132049
4	302802	НМСН, 3 тип				2					2	52317											2	66025
5	#310200	Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна					1	1			2	52317											2	66025
6	#300376	Миопатия, тип Беккера			1						1	104633		1						1	27416	2	66025	
7	#308100	Ихтиоз	1		1		2	2			6	17439											6	22008
8	#300071	Сумеречная слепота тип IIA							2		2	52317											2	66025
9	#309300	Мегалокорнея	1	2							3	34878											3	44016
10	#312600	Пигментная дегенерация сетчатки							1		1	104633											1	132049
11	#310700	Врожденный нистагм			4			1		2	7	14948			1	1				1	3	9139	10	13205
12	#304110	Краниофронтоназальная дисплазия								1	1	104633											1	132049
13	#301200	Несовершенный амелогенез	3								3	34878											3	44016
14	#305400	Синдром Аарскога	4	3							7	14948											7	18864
15	#305100	Синдром Криста—Сименса			1						1	104633											1	132049
16	#305450	Синдром Оритса—Каведжи					1				1	104633											1	132049
17	#312750	Синдром Ретта													1	1					2	13708	2	66025
18	#309500	Синдром микроцефалии с олигофренией и нанизмом (синдром Renpenning)	1								1	104633			4						4	6854	5	26410
19	300650	Синдром альбинизма-тугоухости							2		2	52317											2	66025
20	#308240	Лимфопролиферативный синдром				2					2	52317											2	66025
21	#307800	Гипофосфатемия			1						1	104633								2	2	13708	3	44016
22	#309900	Мукополисахаридоз, тип II				1					1	104633											1	132049
23	#306700	Гемофилия А	1		1	2					4	26158											4	33012
24	#306900	Гемофилия В								2	2	52317											2	66025

ку. Практически все заболевания, обнаруживающие накопление, имеют приспособленность, стремящуюся к 1, что допускает вероятность увеличения частоты встречаемости заболеваний в следующих поколениях, а возможно и в соседних популяциях при миграции пациентов.

Выявлено накопление МНБ среди чувашского населения в Дрожжановском и Буинском районах. В Дрожжановском районе выявлено накопление и АД и АР форм олигофрении и АД псевдомонилетрикса, в Буинском — олигофрении с АД наследованием.

Распространённость АД форм олигофрении в районах составила 1:1720 и 1:1289 соответственно, при том, что только среди чувашского населения вышеперечисленных районов частота встречаемости определена как 1:990 и 1:500 соответственно. Распространённость псевдомонилетрикса среди чувашей района — 1:450. Практически все выявленные больные из родственных ядерных семей. Выявлены большие родословные с олигофренией (рис. 4 и 5) и псевдомонилетриksom (рис. 6) в чувашских селах, представляющих современные изоляты с высоким уровнем инбридинга. Локальный инбридинг в сельских поселениях (с.п.) Дрожжановского района, в которых обнаружены семьи, Чувашско-Новоильмовском составил 0,0101, в Чувашско-Дрожжановском —

0,009, в Мокросавалеевском с.п.Буинского района — 0,0117 [5—7]. При этом средневзвешенные значения локального инбридинга для Дрожжановского и Буинского районов составили 0,00616 и 0,458 соответственно, а в рамках региона показатели уменьшаются ещё на порядок. Выявленные тенденции показывают, что основные микроэволюционные процессы происходят именно в популяциях низшего иерархического уровня — сельском поселении. При анализе фамильного ландшафта Дрожжановского и Буинского районов прослеживаются два кластера. Один кластер соответствует татарскому населению, второй — чувашскому. Полученные данные свидетельствуют о наличии этнической подразделённости сельского населения РТ [5—7].

Накопление отдельных МНБ у татар по сравнению с другими популяциями/этнотами России

Для выявления статистически значимого накопления (F-распределение; уровень значимости 0,01) отдельных МНБ проведено сравнение распространённости конкретных заболеваний суммарно у татарского населения и в ранее изученных этносах и популяциях европейской части РФ. Среди АД патологии у татар локально высокие значения распространённости обнаруживают 21 заболевание: олигофрения — 1 : 4024 (средняя по ра-

МНБ, обнаруживающие накопление ($p < 0,01$) в восьми обследованных районах Татарстана

Популяция	Диагноз	т/н	Расп. в районе	Национальность	Расп. в 8 районах
Казанские татары					
Атнинский	Синдром Элерса—Данло	АД	1:657	Т	1:1715
	Экзостозная хондродисплазия	АД	1:1725	Т	1:25410
	Синдактилия, тип 1	АД	1:4600	Т	1:15535
	Ладонно-подошвенный гиперкератоз	АД	1:1380	Т	1:4553
	Нейрофиброматоз, тип 1	АД	1:3450	Т	1:15535
	Хорея Гентингтона	АД	1:4600	Т	1:66025
	Синдром Аарскога	Х-сц.	1:1725	Т	1:18864
	Несовершенный амелогенез	Х-сц.	1:2300	Т	1:44016
Арский	Наследственный паркинсонизм, тип 4	АД	1:5734	Т	1:29344
Кукморский	Синдром Ван-дер-Вуда	АД	1:9483	Т	1:52820
	Болезнь Штрюмпеля с поздним началом	АД	1:5927	Т	1:29344
	Ихтиоз	АД	1:3646	Т, Ч	1:7336
	Синдром микроцефалии с олигофренией и нанизмом	Х-сц.	1:5927	Т	1:26410
Мишари					
Дрожжановский	Олигофрения	АД	1:1720	Т, Ч	1: 3260
	Олигофрения	АР	1:646	Т, Ч	1: 1749
	Открытоугольная глаукома	АД	1:5168	Ч	1:18864
	Колобома радужки, микрофтальм, микрокорнеа	АД	1:8614	Т	1:52820
	Псевдомонилетрикс	АД	1:1170	Ч	1:12004
	Оро-фациальный синдром	АД	1: 8614	Ч	1:66025
	Отосклероз	АД	1: 8614	Ч	1: 52820
Буинский	ПМД поясно-конечностная, IV тип	АД	1:9028	Т	1:52820
	Олигофрения	АД	1:1289	Т, Ч	1:3560
	Миопия высокой степени	АД	1:4514	Т	1:26410
	Тапето-ретиальная абитрофия	АД	1:2508	Т	1:9781
	Блефарофимоз с птозом	АД	1:5016	Т	1:29144
	Хореоретиальная абитрофия	АД	1:7524	Т	1:37728
	Спондило-эпифизарная дисплазия	АД	1:6449	Т	1:24009
	Гипомеланизм, альбинизм	АД	1:5643	Т	1:22008
	Фацио-торако-скелетный синдром	АД	1:6949	Т	1:37728
Тептяри					
Актанышский	Атрофия зрительных нервов с катарактой	АД	1:10597	Т	1:88033
	Идиопатический сколиоз	АД	1:3973	Т	1:13205
	Синдром гипотрихоза и тугоухости	АД	1:6358	Т	1:37728
	Оро-фацио-дигитальный синдром, тип II	АД	1:4674	Т	1:19239
Муслюмовский	Гипохондроплазия	АД	1:3273	Т	1:13900
	Синдром Грейга	АД	1:6546	Т	1:88033
	Синдром Элерса—Данло	АД	1:935	Т	1:1715
	Гипотрихоз врожденный	АР	1:6546	Ч	1:88033
	Центральная дистрофия сетчатки Штаргардта	АР	1:6546	Т	1:44014
	Сумеречная слепота тип IIA	Х-сц.	1:4910	Т	1:66025
	Болезнь Паркинсона 12 типа	Х-сц.	1:4910	Т	1:66025
	Синдром альбинизма-тугоухости	Х-сц.	1:4910	Т	1:66025
	Мензелинский	Врожденная катаракта	АД	1:4846	Т
Полидактилия, постаксиальная		АД	1:3634	Т	1:29344
Нейросенсорная тугоухость, прогрессирующая		АД	1:2908	Т	1:17607
Синдром Марфана		АД	1:5815	Т	1:18864
Примечание. т/н — тип наследования; Расп. — распространенность; Т. — татары; Ч. — чуваш					

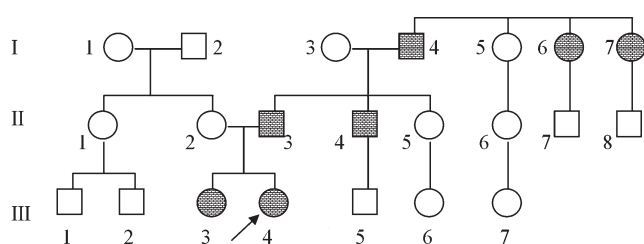


Рис. 1. Родословная с блефарофимозом и птозом (Буинский район).

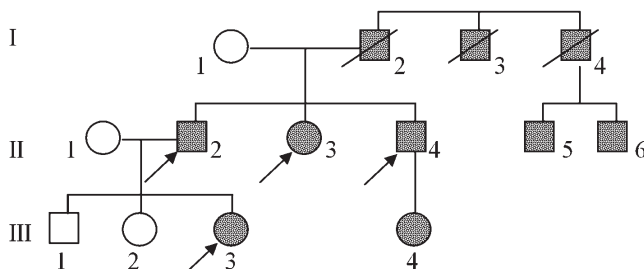


Рис. 2. Родословная со спондило-эпифизарной дисплазией (Буинский район)

нее изученным регионам РФ 1 : 20695), тапето-рети-
нальная абитрофия — 1 : 8371 (средняя по РФ 1 : 24983),
идиопатический сколиоз — 1 : 13951 (средняя по РФ
1 : 48652), ладно-подошвенная кератодермия — 1 : 5232
(средняя по РФ 1 : 13594), синдром Элерса—Данло —
1 : 1585 (средняя по РФ 1 : 9497), болезнь Штрюмпеля —
1 : 16097 (средняя по РФ 1 : 74950), блефарофимоз с пто-
зом — 1 : 23252 (средняя по РФ 1 : 89456), экзостозная
хондродисплазия — 1 : 20927 (средняя по РФ 1 : 60286),
альбинизм — 1 : 17439 (средняя по РФ 1 : 74950), тубе-
розный склероз — 1 : 26158 (средняя по РФ 1 : 106659),
эктодермальная дисплазия — 1 : 34878 (средняя по РФ
1 : 106659), синдром Вильямса—Вебера — 1 : 34878
(средняя по РФ 1 : 154063), болезнь Меньера — 1 : 23252
(средняя по РФ 1 : 46218), открытоугольная глаукома —
1 : 29895 (средняя по РФ 1 : 213319), синдром
Ван-Дер-Вуда — 1 : 41853 (средняя по РФ 1 : 213319),
синдром Клиппеля—Треноне—Вебера — 1 : 34878 (сред-
няя по РФ 1 : 231095), хореоретинальная абитрофия —
1 : 29895 (средняя по РФ 1 : 308127), спондило-эпифи-
зарная дисплазия — 1 : 34878 (средняя по РФ 1 : 396163),
наследственный паркинсонизм, тип 4 — 1 : 23252 (ранее
не зарегистрирована), миопия высокой степени —
1 : 20927 (ранее не зарегистрирована), синдром гипотри-
хоза и тугоухости — 1 : 23252 (ранее не зарегистрирова-
на) [1, 8—11, 15, 16, 18—21].

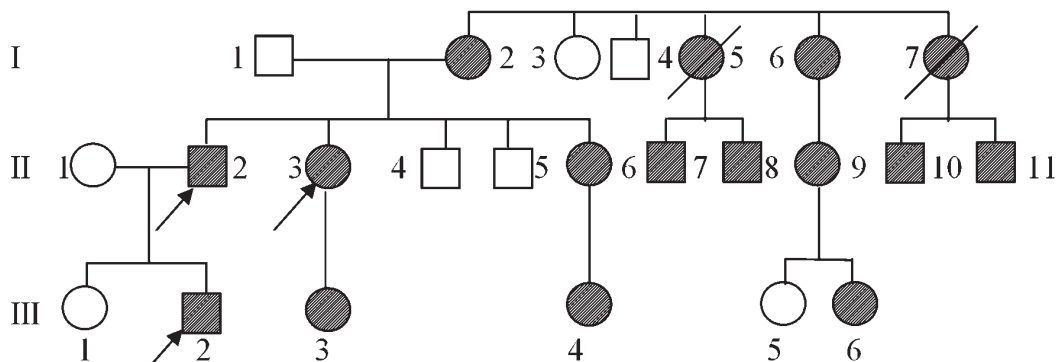


Рис. 3. Родословная с АД гипотрихозом и тугоухостью (Актанышский район).

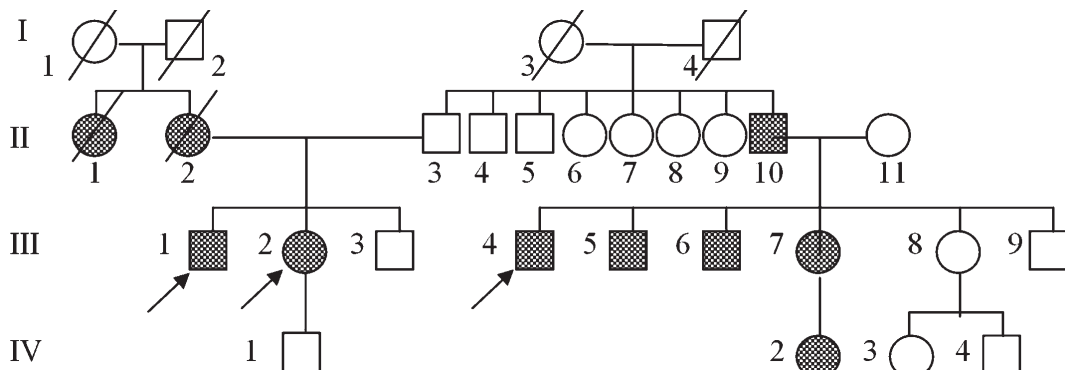


Рис. 4. Родословная семьи с олигофренией (Дрожжановский район, Новоильмовское с.п.).

Среди АР заболеваний накопление выявлено для следующих семи нозоформ: олигофрения — 1:1938 (средняя по РФ 1:8804), альбинизм глазо-кожный — 1:19024 (средняя по РФ 1:46218), синдром амниотических перетяжек — 1:16097 (средняя по РФ 1:84035), атрофия зрительных нервов — 1:52316 (средняя по РФ 1:231095), синдром Секеля — 1:52316 (средняя по РФ 1:277314), оро-фацио-дигитальный синдром (синдром Мора) — 1:29895 (ранее не зарегистрирована), синдром Гуадальяра — 1:29895 (средняя по РФ 1:346643).

Накопление трёх нозоформ выявлено и при анализе X-с. патологии у татарского населения: олигофрения — 1:2753 (средняя по ранее изученным регионам РФ 1:10271), синдром Аарского — 1:14947 (средняя по РФ 1:60285), несовершенный амелогенез — 1:34877 (ранее не зарегистрирована) [1, 8—11, 15, 16, 18—21].

Большинство заболеваний встречалось в ранее обследованных популяциях РФ с более низкими значениями распространённости, только 3 АД нозоформы (наследственный паркинсонизм 4 типа, семейная миопия высокой степени, синдром гипотрихоза с тугоухостью), одно АР заболевание (оро-фацио-дигитальный синдром) и одна патология с X-с. типом наследования (несовершенный амелогенез) в других популяциях РФ ранее не регистрировались.

Анализ генетических взаимоотношений по распространённости аутосомных МНБ между основными субэтническими группами татар

На основании анализа разнообразия аутосомных МНБ с использованием кластерного анализа изучены генетические взаимоотношения между рассматриваемыми районами и субэтническими группами. Как уже ранее говорилось, обследованная нами выборка характеризует три субэтнические группы волго-уральских татар: казанские татары (Арский, Атнинский и Кукморский районы), мишари (Буинский и Дрожжановский), тептяри (Актанышский, Муслумовский и Мензелинский).

По данным о распространённости (10^{-4}) у татар АД и АР болезней при помощи кластерного анализа построены дендрограммы для каждого типа МНБ (рис. 7а для АД болезней, рис. 7б для АР).

Как следует из дендрограмм (рис. 7), на более раннем уровне в единый кластер объединяются татары, относящиеся к двум субэтническим группам — казанские татары и тептяри. Районы, заселённые мишарями, только на последнем уровне присоединяются к остальным территориям. Корреляция между дистанционными матрицами, рассчитанными для АД и АР патологии, положительна и составляет $r = 0,58 \pm 0,29$.

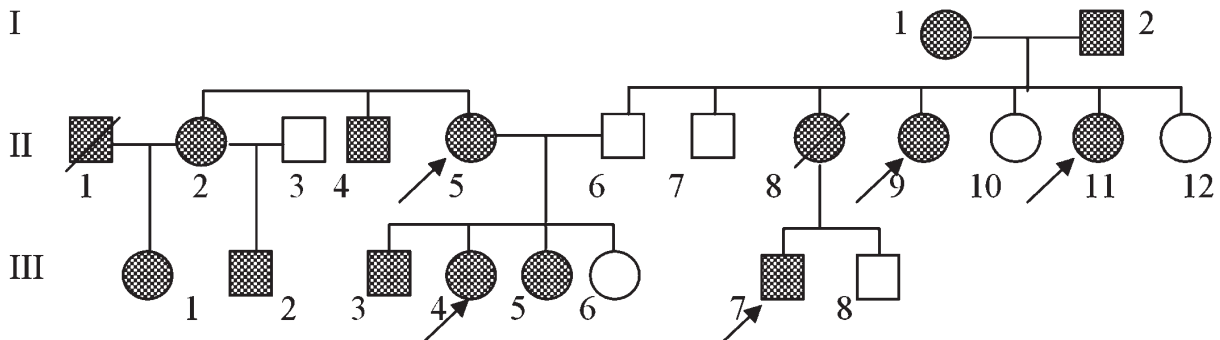


Рис. 5. Родословная с олигофренией (Буинский район, Мокросавалеевское с.п.).

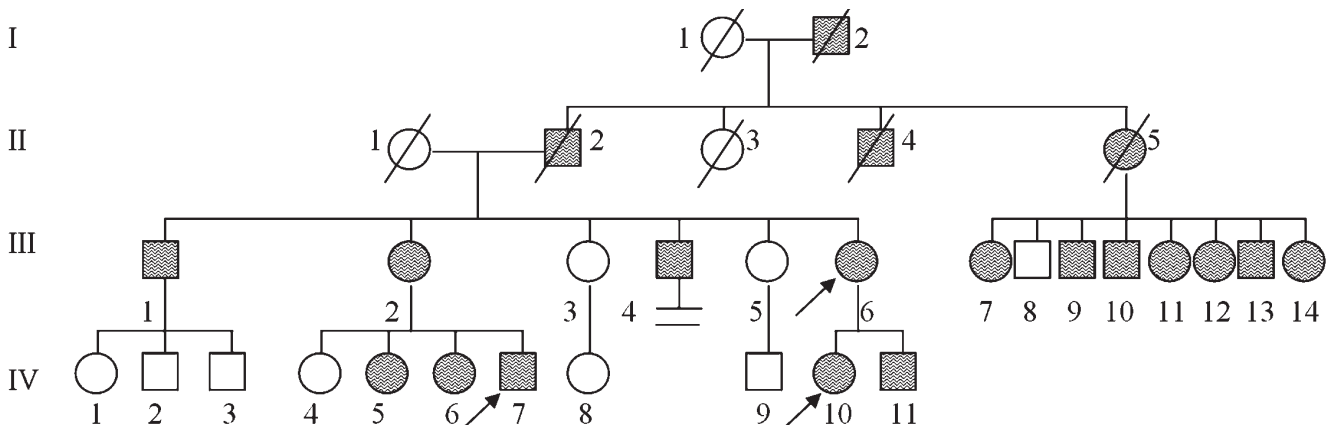


Рис. 6. Родословная с псевдомонилетризом (Дрожжановский район, Чувашско-Дрожжановское с.п.).

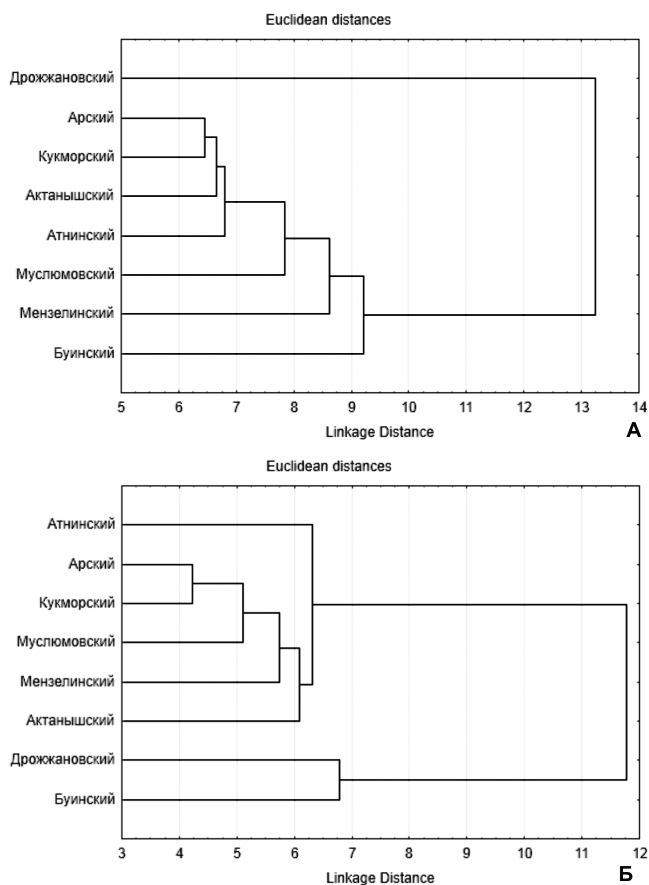


Рис. 7. Кластерный анализ, проведённый по распространённости АД (а) и АР (б) патологии в восьми районах Республики Татарстан.

Данные, полученные при кластерном анализе, согласуются как с географическими расстояниями, так и с результатами, полученными через различные генетические системы [2, 4–7, 22]. Дендрограммы иллюстрируют своеобразную специфичность генофонда разных этнографических групп.

Список литературы

1. Амелина С.С., Шокарев Р.А., Кривенцова Н.В., Хлебникова О.В., Ельчинова Г.И., Зинченко Р.А. Генетико-эпидемиологическое изучение Ростовской области // Медицинская генетика. — 2005. — Т. 4, №8. — С. 371–377.
2. Васильева Т.А., Петрова Н.В., Тимковская Е.Е., Ельчинова Г.И., Зинченко Р.А., Гинтер Е.К. Медико-генетическое изучение населения Татарстана. Сообщение 5. Популяционно-генетическое изучение этногеографических групп татар (анализ девяти полиморфных ДНК-локусов ядерного генома) // Медицинская генетика. — 2013. — Т. 12, №5. — С. 3–20.

3. Гинтер Е.К., Ельчинова Г.И., Петрин А.Н., Бессонова Л.А., Галкина В.А., Кадышев В.В., Гаврилина С.Г., Вафина З.И., Зинченко Р.А. Генетико-эпидемиологическое изучение моногенных наследственных болезней в Республике Татарстан: роль факторов популяционной динамики в дифференциации груза наследственной патологии в пяти районах // Генетика. — 2012. — Т. 48, №9. — С. 1105–1112.

4. Гинтер Е.К., Галкина В.А., Дадали Е.Л., Хлебникова О.В., Кадышев В.В., Гаврилина С.Г., Петрин А.Н., Михайлова Л.К., Ельчинова Г.И., Петрова Н.В., Васильева Т.А., Бессонова Л.А., Зинченко Р.А. Медико-генетическое изучение населения Республики Татарстан. VI. Отягощенность моногенной наследственной патологией в восьми районах // Медицинская генетика. — 2014. — Т. 13.

5. Ельчинова Г.И., Васильева Т.А., Эльканова Л.А., Ревазова Ю.А., Петрова Н.В., Тимковская Е.Е., Зинченко Р.А. Обсуждение результатов популяционно-генетического изучения населения Республики Татарстан // Генетика. — 2014. — Т. 50, №5. — С. 619–624.

6. Ельчинова Г.И., Игумнов П.С., Зинченко Р.А., Гинтер Е.К. Медико-генетическое изучение населения Татарстана. Сообщение 3. Популяционно-генетическая характеристика // Медицинская генетика. — 2012. — Т. 11, №9. — С. 41–48.

7. Ельчинова Г.И., Васильева Т.А., Эльканова Л.А., Зинченко Р.А. Мишари: популяционно-генетическая характеристика // Электронное периодическое издание «Живые и биосферные системы». — 2013. — №3. (<http://www.jbks.ru/assets/files/content/2013/issue3/article19.pdf>)

8. Зинченко Р.А., Ельчинова Г.И., Гинтер Е.К. Факторы, определяющие распространение наследственных болезней в российских популяциях // Медицинская генетика. — 2009. — Т. 8, №12. — С. 7–23.

9. Зинченко Р.А., Ельчинова Г.И., Нурбаев С.Д., Гинтер Е.К. Разнообразии аутосомно-доминантных заболеваний в российских популяциях // Генетика. — 2001. — Т. 37, №3. — С. 373–385.

10. Зинченко Р.А., Ельчинова Г.И., Гаврилина С.Г., Гинтер Е.К. Анализ разнообразия аутосомно-рецессивных заболеваний в российских популяциях // Генетика. — 2001. — Т. 37, №11. — С. 1536–1546.

11. 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.

12. Зинченко Р.А., Галкина В.А., Бессонова Л.А., Дадали Е.Л., Хлебникова О.В., Михайлова Л.К., Кадышев В.В., Петрин А.Н., Шаронова Е.И., Вафина З.И., Эльканова Л.А., Гаврилина С.Г., Болотов В.А., Поляков А.В., Стрельников В.В., Залетаев Д.В., Захарова Е.Ю., Гинтер Е.К. Медико-генетическое изучение населения Республики Татарстан. II. Разнообразии моногенной наследственной патологии в трех районах проживания казанских татар // Медицинская генетика. — 2012. — Т. 11, №9. — С. 31–40.

13. Животовский Л.А. Популяционная биометрия. — М.: Наука, 1991. — 271 с.

14. Исхаков Д.М. Татары. Краткая этническая история. — Казань: Магариф, 2002. — 79 с.

15. Кириллов А.Г., Зинченко С.П., Аbruкова А.В., Зинченко Р.А., Ельчинова Г.И., Поляков А.В., Гинтер Е.К. Наследственные болезни среди чувашей Республики Чувашия // Медицинская генетика. — 2007. — Т. 6, №1(55). — С. 19–27.

16. Медико-генетическое описание населения Адыгеи / Под ред. Е.К. Гинтера. — Майкоп, 1997. — 225 с.

17. Мухамедова Р. Г. Татары-мишари. Историко-этнографическое исследование. — Казань: Магариф, 2008. — 292 с.

18. Назаренко Л.П., Назаренко С.А., Кириллина В.И., Прокопьева Ю.Н. Генетико-экологическая оценка состояния здоровья жителей Якутии. — Якутск: С.К.Имидж, 2001. — 132 с.
19. Наследственные болезни в популяциях человека // Под ред. Е.К. Гинтера. — М.: Медицина, 2002. — 303 с.
20. Пузырев В.П., Эрдыниева Л.С., Кучер А.Н., Назаренко Л.П. Генетико-эпидемиологическое исследование населения Тувы. — Томск: STT, 1999. — 255 с.
21. Пузырев В.П., Назаренко Л.П. Генетико-эпидемиологическое исследование наследственной патологии в Западной Сибири. — Томск: STT, 2000. — 187 с.
22. Хуснутдинова Э.К. Молекулярная этногенетика народов Волго-Уральского региона. — Уфа, Гилем, 1999. — 273 с.
23. 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. — Vol. 42. — P. 677–694.
24. 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, 2014.
25. Carter C.O. Monogenetic disorders // *J. Med. Genet.* — 1977. — Vol. 14. — P. 316–320.
26. McKusick V.A. Online Mendelian inheritance in man. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM>, Updated: May, 2014
27. Orphanet Reports Series: Diseases listed by decreasing prevalence or number of published cases. Available at <http://www.orpha.net/>, Updated: May, 2014.

Medical-genetic study of the Tatarstan Republic.

VII. Diversity of hereditary diseases in eight Districts

Zinchenko R.A.^{1,2}, Galkina V.A.¹, Dadali E.L.¹, Khlebnikova O.V.¹, Mikhailova L.K.³, Kadishev V.V.¹, Havrilina S.G.¹, Petrin A.N.^{4,5}, Elchinova G.I.¹, Polyakov A.V.¹, Strelnikov V.V.¹, Zaletaev D.V.¹, Vasilyeva T.A.¹, Petrova N.A.¹, Zacharova E.U.¹, Petrina N.E.¹, Bessonova L.A.¹, Ginter E.K.¹

¹ — Research Centre for Medical Genetics, Russian Academy of Medical Sciences, Russian Federation, Moscow, 115478, Moskvorechje st., e-mail: renazinchenko@mail.ru, faks (499) 324-07-02

² — Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 117997, Russia

³ — Central Research Institute NN Priorova Health Ministry, Moscow, 127299, Russia

⁴ — Moscow State Medico- Stomatology University, Moscow, 127474, Russia

⁵ — Scientific and Practical Center of medical care for children, Moscow, 119620, Russia

Diversity of monogenic hereditary diseases (MHD) in the population of eight districts of the Republic of Tatarstan (RT) is reviewed. The number of the investigation population was 264,310 people. The analysis was performed for the entire population of the region, and separately for the representatives of the titular nation — Tatars. Tatar population (209,265 people) represented by three basic ethnographic groups — the Kazan Tatars (Arsky, Athninsky, Kukmorsky districts) Mishars (Buinsky, Drozhzhanovsky) and Teptyars (Aktanysh, Muslumovsky and Menzelinsky). Nosological spectrum of MHD was 256 diseases: 135 with an autosomal dominant (AD) mode of inheritance, 97 with autosomal recessive (AR) and 24 X-linked. The prevalence of the MHD, frequent and rare nosological forms, the accumulation of some diseases in subpopulations was determined. For 38 MHD (211 patients) diagnostics was carried out for DNA. A comparison of the diversity of the MHD with previously published data on the genetic and epidemiological studies of the European part of Russia: Kirov, Kostroma, Tver, Bryansk and Rostov regions, Krasnodar Kray and the Republics of Chuvashia, Bashkortostan, Mari El, Udmurtia and Adygea.

Key words: genetic epidemiology, diversity of monogenic hereditary disease, Republic of Tatarstan, ethnic groups, Kazan Tatars, Mishary, Teptyars