

Изучение груза и разнообразия наследственных болезней среди русского населения Карачаево-Черкесской Республики

Зинченко Р.А.^{1,2}, Кадышев В.В.¹, Ельчинова Г.И.¹, Марахонов А.В.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, Гундорова П.¹, Танас А.С.^{1,2}, Стрельников В.В.^{1,2}, Поляков А.В.¹, Гинтер Е.К.^{1,5}

¹ ФГБУ «Медико-генетический научный центр», Москва 115522, e-mail: renazinchenko@mail.ru

² ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, 117997

³ ФГАУ ВО «Московский физико-технический институт (государственный университет)», Москва, marakhonov@gmail.com

⁴ ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии имени Н.Н.Приорова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва 127299, e-mail: cito-uchsovet1@mail.ru

⁵ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, 125993, e-mail: ekginter@mail.ru

Изучены груз и разнообразие моногенных наследственных болезней (НБ) среди русского населения Карачаево-Черкесской Республики (КЧР) (КЧР), проживающего в 10 сельских районах и двух городах. Общая численность обследованного населения Республики составила 410 367 чел., в том числе русских — 134 756 чел. Суммарно у русских КЧР зарегистрировано 385 больных из 281 семьи. Груз соответственно аутосомно-доминантных, аутосомно-рецессивных и X-сцепленных заболеваний (АД, АР и Х-сц.) в сельской местности ($3,01 \pm 0,32$, $1,98 \pm 0,26$ и $1,23 \pm 0,29$) более чем в два раза выше в городах и райцентрах ($1,00 \pm 0,10$, $0,89 \pm 0,09$ и $0,42 \pm 0,09$). Разнообразие НБ составило 99 нозологических форм: 56 заболеваний с АД типом наследования (193 больных из 126 семей), 31 нозоформа с АР (152 пациента из 124 семей) и 12 заболеваний с Х-сц. типом наследования (40 пораженных из 31 семьи). Проведен сравнительный анализ разнообразия АД и АР НБ с ранее изученными популяциями/этнотипами европейской части России (русскими 7 регионов, 5 народами Волго-Уральского и 5 народами Северного Кавказа), показавший, что русские в КЧР сохранили значительное сходство «патологического» генофонда с русскими других популяций, и его отличие от такого же генофонда карачаевцев и черкесов.

Ключевые слова: генетическая эпидемиология, отягощенность и разнообразие моногенных наследственных болезней, Республика Карачаево-Черкессия, русские.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, проект № 17-04-00288, и в рамках государственного задания ФАНО России.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Study of the load and diversity of hereditary diseases among the Russian of Karachaevo-Cherkessia Republic

Zinchenko R.A.^{1,2}, Kadyshv V.V.¹, El'chinova G.I.^{1,2}, Marakhonov A.V.^{1,3}, 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, Gundorova P.¹, Tanas A.S.^{1,2}, Strelnikov V.V.^{1,2}, Polyakov A.V.¹, Ginter E.K.^{1,5}

¹ Federal State Budgetary Institution «Research Centre for Medical Genetics», Moscow, e-mail: elchinova@med-gen.ru

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

³ Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny, e-mail: marakhonov@gmail.com

⁴ Federal state budgetary Institution «Central Research Institute NN Priorova» Health Ministry, Moscow, e-mail: cito-uchsovet1@mail.ru

⁵ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, 125993, Russia, E-mail: ekginter@mail.ru

The load and diversity of monogenic hereditary diseases (HD) among the Russians of the Karachaevo-Cherkess Republic (KCR), living in 10 rural districts and two cities, have been studied. The total size of the investigated population of the Republic was 410,367 people, including Russians — 134,756. In total, 385 Russian KCR patients from 281 families were registered. Load AD, AR and X-linked diseases in rural districts (3.01 ± 0.32 , 1.98 ± 0.26 and 1.23 ± 0.29) are more than twice higher in cities (1.00 ± 0.10 , 0.89 ± 0.09 and 0.42 ± 0.09). The diversity of HD was 99 nosological forms: 56 diseases with AD type of inheritance (193 patients from 126 families), 31 diseases with AR (152 patients out of 124 families) and 12 diseases with X-linked type of inheritance (40 affected from 31 families). A comparative analysis of the diversity of AD and AR of the National AB with the previously studied populations / ethnoses of the European part of Russia (Russians in 7 regions, 5 ethnic groups of the Volga-Ural and 5 ethnic groups of the North Caucasus) was conducted, showed that Russians in the KCR retained a significant similarity of the «pathological» gene pool with the Russians of others populations and its difference from the same gene pool of Karachays and Circassians

Key words: genetic epidemiology, load and diversity of monogenic hereditary diseases, Republic of Karachay-Cherkessia, Russian.

The research was carried out within supported in part by RFBR (project No. 17-04-00288), and the state assignment of FASO Russia.

Введение

Настоящее сообщение продолжает серию публикаций по комплексному медико- и популяционно-генетическому изучению населения Карачаево-Черкесской Республики (КЧР).

В КЧР проживают представители более 50 национальностей, среди которых русские по численности занимают второе место (более 130 тыс. чел.). При изучении НБ в популяциях человека важным является сравнительная оценка разнообразия НБ и генных частот, которая может выявить различия популяций различной этнической экстракции и популяций единого этнического происхождения. Эти различия могут быть обусловлены эффектами разных факторов микроэволюционного процесса, а также их сочетаний, включая метисацию населения различных этносов [1–3]. Теоретически, метисация должна вести к выравниванию частот генов, в том числе вызывающих наследственную патологию, в популяциях, где метисация имеет место и, одновременно, к расширению генетического разнообразия в обеих популяциях [4]. При этом в отсутствие других факторов популяционной динамики, такое выравнивание произойдет обязательно, независимо от интенсивности метисации, если популяции сосуществуют достаточно долго. Однако, другие факторы популяционной динамики, в частности, миграция могут существенным образом повлиять на этот процесс и обусловить возникновение нового равновесного состояния в частотах генов.

Целью настоящей публикации является изучение НБ у русского населения КЧР и сравнительный геногеографический анализ груза и разнообразия моногенных наследственных болезней в популяциях и различных этнических группах европейской части России, а также изучение основных причин генетической изменчивости и гетерогенности российских популяций по этим характеристикам.

Материалы и методы

Материал для данного исследования собран в период 2013–2018 гг. при проведении экспедиционных исследований населения КЧР. Обследование населения проводилось в соответствии с протоколом генетико-эпидемиологических исследований, предусматривающим кроме медико-генетических характеристик оценку генетической структуры изучаемой популяции, что создало основу для анализа влияния основных микроэволюционных процессов в изучаемой популяции [5].

При расчётах учитывалось только реально прикрепленное к медицинским учреждениям население. Суммарная численность обследованного населения КЧР составила 410 367 чел., в том числе русских — 134 756. Русские компактно проживают в г. Черкесске (69 785 чел.) и в четырех районах КЧР: Усть-Джегутинском (9488), Прикубанском (4656), Урупском (13 965) и Зеленчукском (25 336). В остальных 6 районах КЧР (Карачаевском, Малокарачаевском, Хабезском, Абазинском, Но-

гайском, Адыге-Хабльском) суммарная численность русского населения составила 11 526 чел.

Значения отягощенности НБ рассчитаны как отношение абсолютного числа больных с аутосомно-доминантным (АД) и аутосомно-рецессивным (АР) типами наследования к численности обследованного населения (на 1000 человек). Отягощенность Х-сцепленной патологии (Х-сц.) рассчитана на 1000 мужчин. При сравнении показателей отягощенности между популяциями использован критерий χ^2 (уровень значимости $p < 0,05$) [6].

Нозологический спектр НБ представлен в таблицах, сформированных в виде списка АД, АР и Х-сц. заболеваний (неврологические, офтальмологические, генодерматозы, скелетные, наследственные синдромы и другие болезни).

Подтверждающая ДНК-диагностика выполнена в лабораториях ФГБНУ «МГНЦ»: генетической эпидемиологии, эпигенетики, ДНК-диагностики. Ее удалось реализовать в отношении ряда нозологических форм и в неполном объеме.

Сравнительный анализ разнообразия НБ проведен для ряда российских регионов европейской части РФ: русских семи популяций (Краснодарский край, Кировская, Костромская, Брянская, Ростовская, Тверская области, Карачаево-Черкесской Республики), пяти народов Волго-Уральского региона (марийцев Марий Эл, чувашей Чувашии, удмуртов Удмуртии, башкир Башкирии, татар Татарстана), и пяти народов Северного Кавказа (карачаевцев, черкесов, абазин, ногайцев КЧР и адыгейцев Адыгеи), суммарной численностью обследованного населения более 3700 тыс. чел., представляющих 11 этнических групп РФ [7–9]. Анализ геногеографических взаимоотношений между этносами/популяциями выполнен с использованием программного пакета «Statistica 10» кластерным анализом среднесвязывающим методом. Анализ равномерности территориального распространения отдельных нозологических форм по популяциям КЧР и другим регионам РФ проведен с использованием F-распределения (уровень значимости $\alpha < 0,001$) [6], что позволило выявить очаги локального накопления некоторых заболеваний у русских.

От всех обследованных семей было получено письменное информированное согласие о добровольном участии в исследовании. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ «Медико-генетический научный центр».

Результаты и обсуждение

В результате проведенных экспедиций в КЧР собраны данные о больных НБ русской национальности в различных популяциях КЧР. Всего выявлено 385 пациентов из 281 семьи (193 больных из 126 семей с АД патологией; 152 больных из 124 семей с АР патологией; 40 больных из 31 семьи с Х-сц. патологией). Таким образом, распространенность НБ среди русского населения составила 1:350 чел. (1:698 с АД, 1:887 с АР и 1:1684 мужчин с Х-сц. наследованием). В табл. 1 представлена

отягощенность (на 1000 обследованных) русского населения КЧР основными типами НБ.

Анализ отягощенности городского и сельского русского населения показал, что между городами и райцентрами статистически достоверных различий не выявлено ($\chi^2 = 2,01; 1,53; d.f. = 5; p > 0,05$). Дифференциация определена при анализе груза АД и АР патологии в «селе» ($\chi^2_{АД} = 28,28; \chi^2_{АР} = 10,04; d.f. = 5; p < 0,05$). Сравнительный анализ внутри групп «города и райцентры» — «сельское население» не показал различий в отягощенности Х-сцепленной патологией ($\chi^2 = 0,59; \text{и } \chi^2 = 3,65; d.f. = 4; p > 0,05$ соответственно). Различия в показателях груза АД, АР и Х-сц. патологии выявлены при сравнении «городских» и «сельских» популяций ($\chi^2 = 64,67; \chi^2 = 24,17; \chi^2 = 12,76; d.f. = 1, p < 0,05$).

Сравнительный анализ отягощенности русского населения с другими этническими группами КЧР пока не проведен, так как исследование остальных групп не окончено и не получены полные данные об отягощенности.

Нозологический спектр НБ представлен 99 заболеваниями (56 с АД типом наследования, 31 с АР и 12 с Х-сц. типом наследования). В табл. 2 представлен нозологический спектр заболеваний с АД типом наследования. Все заболевания встречались в ранее обследованных популяциях РФ [7–9].

Частыми (чаще, чем 1:30000) определены 7 АД заболеваний: недифференцированная олигофрения 1:14897

(средняя по популяциям европейской части РФ 1:17050), нейрофиброматоз 1 типа 1:14897 (средняя по РФ 1:16585), различные формы врожденных катаракт 1:7057 (средняя по РФ 1:14943), вульгарный ихтиоз 1:12189 (средняя по РФ 1:4989), зигодактилия 1:26815 (средняя по РФ 1:39200), несовершенный остеогенез 1:16585 (средняя по РФ 1:37267), синдром Элерса—Данло 1:8983 (средняя по РФ 1:24342). Статистически значимого накопления ни для одного заболевания не выявлено.

Подтверждающая ДНК-диагностика проведена для нейрофиброматоза — определена описанная ранее миссенс-мутация гена *NFI*: с.А4402G, S1468G). В двух семьях с хореей Гентингтона установлено увеличение числа копий CAG-повторов (с вариацией 36–87) в 5'-области гена *IT-15*; дупликация гена *PMP22* выявлена у 3 больных с клинической картиной демиелинизирующей полинейропатии 1А; мутация Gly380Arg в гене *FGFR3* определена у одного пациента с анхондроплазией; мутация 2282del4 в гене *FLG* в гетерозиготном состоянии выявлена у двух пациентов с вульгарным ихтиозом; в одной семье у 3 больных с аниридией в экзоне 8 гена *PAX6* найдена известная нонсенс-мутация с.607C>T, p.Arg203Ter (R203X) в гетерозиготном состоянии; в семье с диагнозом *беспигментная тапеторетинальная абитрофия сетчатки (тип Франческетти)* выявлена однонуклеотидная замена в экзоне 20 гена *ABCA4* с.2966T>C (p.Val989Ala) в гетерозиготном состоянии; в семье с диагнозом патологическое расширение интервала QT выявлена мутация с.2863G>T (p.Asp821Tyr) в гене *KCNEL*.

Таблица 1

Отягощенность наследственной патологией (на 1000 обследованных) русского населения Карачаево-Черкессии

Этническая группа	Численность	Отягощенность на 1000 человек/мужчин*				Распространенность
		АД	АР	Х-сц.*	Суммарная	
Города и райцентры						
г. Черкесск	69785	0,97 ± 0,13	0,93 ± 0,13	0,37 ± 0,10	2,09 ± 0,17	1:478
г. Усть-Джегута	6499	1,08 ± 0,41	1,08 ± 0,41	0,62 ± 0,44	2,46 ± 0,61	1:406
п. Кавказский	2500	1,20 ± 0,69	0,80 ± 0,57	1,60 ± 1,13	2,80 ± 1,06	1:357
п. Преградный	5153	1,36 ± 0,51	0,78 ± 0,39	0,78 ± 0,55	2,52 ± 0,70	1:396
ст. Зеленчукская	16200	1,11 ± 0,26	0,74 ± 0,21	0,37 ± 0,21	2,04 ± 0,35	1:491
Другие	5372	0,37 ± 0,26	0,74 ± 0,37	0	1,12 ± 0,46	1:895
Средневзвешенное	105509	1,00 ± 0,10	0,89 ± 0,09	0,42 ± 0,09	2,09 ± 0,14	1:445
Сельское население (районы)						
Усть-Джегутинский	2989	3,35 ± 1,06	3,35 ± 1,06	0	6,69 ± 1,49	1:149
Прикубанский	2156	2,78 ± 1,13	2,78 ± 1,13	1,86 ± 1,31	6,49 ± 1,73	1:154
Урупский	8812	2,38 ± 0,52	1,36 ± 0,39	2,19 ± 0,69	3,97 ± 0,67	1:252
Зеленчукский	9136	2,74 ± 0,55	1,75 ± 0,44	0,44 ± 0,31	5,58 ± 0,78	1:179
Другие	6154	4,22 ± 0,83	2,27 ± 0,61	1,30 ± 0,65	7,15 ± 1,07	1:140
Средневзвешенное	29247	3,01 ± 0,32	1,98 ± 0,26	1,23 ± 0,29	5,61 ± 0,44	1:178
Суммарная/средняя	134756	1,43 ± 0,10	1,13 ± 0,09	0,59 ± 0,09	2,86 ± 0,15	1:350
Примечание. АД — аутосомно-доминантный тип наследования, АР — аутосомно-рецессивный тип наследования, Х-сц — Х-сцепленный тип наследования, г. — город, п. — поселок, ст. — станция.						

Таблица 2

Нозологический спектр заболеваний с АД типом наследования

№	№ОММ	Диагноз	Число больных							Распр.	
			1	2	3	4	5	6	Все		
1	#156200	Недифференцированная умственная отсталость			4				5	9	1:14897
2	#158600	Спинальная мышечная атрофия, ювенильная, проксимальная					2			2	1:67038
3	#118220	НМСН, аксональный тип 2А1	3							3	1:44692
4	#118210	НМСН, демиелинизирующий тип 1А	4							4	1:33519
5	#615369	Эпилепсия, умственная отсталость			3					3	1:44692
6	#161800	Врожденная структурная миопатия	2							2	1:67038
7	#164400	Спино-церебеллярная атаксия, тип 1	1				1			2	1:67038
8	#182600	Болезнь Штрюмпеля	1							1	1:134075
9	#162200	Нейрофиброматоз, тип 1			1	1	1	6		9	1:14897
10	#143100	Хорея Гентингтона	4							4	1:33519
11	#128100	Торсионная дистония	1				1			2	1:67038
12	#607208	Эпилепсия младенческая, с. Драве	1							1	1:134075
13	#180200	Ретинобластома		1						1	1:134075
14	#137750	Врожденная глаукома			3					3	1:44692
15	#110100	Блефарофимоз, птоз	1							1	1:134075
16	#116200	Врожденная катаракта	3	7	4	5				19	1:7057
17	#106210	Аниридия	3							3	1:44692
18	#120200	Врожденная колобома	1		1					2	1:67038
19	#614497	Колобома с микрофтальмом	4							4	1:33519
20	156850	Катаракта с микрофтальмом			2					2	1:67038
21	#120970	Врожденная колбочковая дистрофия	2							2	1:67038
22	#180200	Ретинобластома		1						1	1:134075
23	#606952	Глазо-кожный альбинизм, тип IB		4						4	1:33519
24	#148300	Врожденная кератоконус			1					1	1:134075
25	#178300	Врожденный птоз				1				1	1:134075
26	#180100	Тапето-ретикулярная абиотрофия		2	1					3	1:44692
27	#153700	Центральная дистрофия сетчатки, Беста		3				1		4	1:33519
28	#131900	Буллезный эпидермолиз Кебнера		1						1	1:134075
29	#146700	Вульгарный ихтиоз	4	1		6				11	1:12189
30	#148700	Ладонно-подошвенный гиперкератоз	4							4	1:33519
31	#100800	Ахондроплазия	1			1				2	1:67038
32	#146000	Гипохондроплазия	1							1	1:134075
33	#133700	Экзостозная хондродисплазия			1					1	1:134075
34	#183600	Экстрадактилия			3					3	1:44692
35	#185900	Зигодактилия	5							5	1:26815
36	#166200	Несовершенный остеогенез		1	7					8	1:16759
37	#108120	Артрогрипоз дистальный, тип 1		1						1	1:134075
38	#174500	Полидактилия, преаксиальная			2					2	1:67038
39	#174200	Полидактилия, постаксиальная				1				1	1:134075
40	#186200	Полисиндактилия				1				1	1:134075
41	156232	Мезомелическая карликовость	1							1	1:134075
42	#183900	Спондило-эпифизарная дисплазия	1							1	1:134075

№	№ОМIM	Диагноз	Число больных							Распр.
			1	2	3	4	5	6	Все	
43	181800	Идиопатический сколиоз		1	1				2	1:67038
44	156620	Синдром микроцефалии, олигофрении, нейросенсорной тугоухости	1						1	1:134075
45	# 113620	Бранхиоокулофациальный синдром	3						3	1:44692
46	164210	Синдром Гольденхара	1						1	1:134075
47	# 176920	Синдром Клиппель-Фейля						1	1	1:134075
48	# 136760	Фронтоназальная дисплазия			2				2	1:67038
49	# 182940	Синдром каудальной регрессии	2						2	1:67038
50	157900	Синдром Мебиуса	1						1	1:134075
51	# 163950	Синдром Нунан	1						1	1:134075
52	173800	Синдром Поланда			1				1	1:134075
53	# 101400	Синдром Сетре-Чотзена				1			1	1:134075
54	#130000	Синдром Элерса-Данло	5	1			4	5	15	1:8983
55	#613695	Патологическое расширение интервала QT		2					2	1:67038
56	# 193400	Болезнь Виллебранда	1						1	1:134075

Примечание к табл. 2, 3, 4. 1 — г. Черкесск; 2 — Урупский район; 3 — Зеленчукский район; 4 — Усть-Джегутинский район; 5 — Прикубанский район; 6 — все остальные районы КЧР; Все — все русское население КЧР; Расп. — распространенность заболевания; НМСН — наследственная моторно-сенсорная нейропатия; жирным шрифтом выделены частые заболевания.

Нозологический спектр заболеваний с АР типом наследования представлен в табл. 3. В разнообразии АР заболеваний, также, как и в случаях с АД патологией не определено ранее не описанных в наших исследованиях нозологий [7—9].

Частыми (чаще, чем 1:30000) были три АР заболевания: недифференцированная олигофрения 1:3724 (средняя по популяциям европейской части РФ 1:7238), фенилкетонурия 1:22346 (средняя по РФ 1:22359) и несиндромальная нейросенсорная тугоухость 1:1788 (средняя по РФ 1:4629). Достоверного накопления ни для одной нозологической формы не выявлено.

Подтверждающая ДНК-диагностика проведена 6 пациентам с фенилкетонурией. Спектр мутаций в гене *PAH* у русских КЧР включал 9 различных генетических вариантов: R408W (4/12 хромосом), V230I (1/12), Y414C (1/12), IVS10-11G>A (1/12), IVS1+5G>T (1/12), с.664_665delGA (1/12), R158Q (1/12), S349P (1/12), ex5del (1/12). В семье со спинальной мышечной атрофией 3 типа определена делеция 7-8 экзона гена *SMN1* (del/del); у одного пациента с муковисцидозом выявлены мутации F508del и 2184insA в гене *CFTR* в компаунд-гетерозиготном состоянии; в семье с синдромом Жильбера определено увеличение числа «та» повторов (7/7) гена *UGT1*. ДНК-диагностика проведена 50 пациентам (из 39 семей) с несиндромальной нейросенсорной тугоухостью (ННТ), у 28 пациентов выявлены мутации в гене *GJB2* (47,44%). Определены следующие патогенные варианты с.35delG (41,03%), с.313_326del14 (2,56%), с.- 23+1G>A (2,56%), с.269T>C (2,56%).

В табл. 4 представлено разнообразие X-сцепленных заболеваний. Впервые нами в наших исследованиях выявлен синдром Гольца—Горлина. Остальные заболевания встречались в ранее обследованных популяциях РФ [7—9].

Среди X-сц. заболеваний определены 3 частые (чаще, чем 1:30000 мужчин) нозологические формы: недифференцированная олигофрения 1:3724 (средняя по популяциям европейской части РФ 1:7291 мужчин), гемофилия А 1:11173 (средняя по РФ 1:18694 мужчин) и гемофилия В 1:7057 (средняя по РФ 1:141197 мужчин). Статистически значимое накопление выявлено для гемофилии В ($F = 9,62$).

Молекулярно-генетический анализ проведен пациентам с прогрессирующей мышечной дистрофией (ПМД) Дюшенна (выявлена делеция Рm-8 и 3—4 экзонов гена *DMD*), с гемофилией В (определена мутация с.508C>T, Cys170Arg в гене *F9*), в семье с пигментной дегенерацией сетчатки (выявлен описанный ранее патогенный вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 8 гена *PRGR* (chrX:38164022C>T), приводящий к миссенс-замене (p.Gly267Glu, NM_000328.2) в гемизиготном состоянии). Проведенная ДНК-диагностика у 6 больных с олигофренией и предположительным диагнозом Мартина—Белл не выявила метилирование гена *FMRI*.

Таким образом, проведенный анализ разнообразия НБ у русских КЧР показал, что спектр характеризуется схожестью с таковым в других популяциях РФ [7—10] и мира [11—13]. При проведении ДНК-диагностики во всех случаях идентифицированы частые мутации для других русских популяций РФ.

Сравнительный анализ разнообразия НБ в различных популяциях/этнотипах европейской части РФ

Проведен сравнительный анализ разнообразия 14 регионов европейской части РФ: русских семи популяций (Краснодарский край, Кировская, Костромская, Брянская, Ростовская, Тверская области, Карачаево-Черкесской Республики), пяти народов Волго-Уральского региона (марийцев Марий Эл, чувашей Чувашии, удмуртов Удмуртии, башкир Башкирии, татар Татарстана), и пяти народов Северного Кавказа (карачаев-

цев, черкесов, абазин, ногайцев КЧР и адыгейцев Адыгеи) [7–9, 14].

На рис. 1 представлены результаты кластерного анализа, проведенного по распространенности 226 заболеваний с АР типом наследования. Как следует из рис. 1, на самом первом этапе объединяются русские различных регионов. Причем русские КЧР также вошли в кластер — «русские».

Карачаево-Черкессия многократно меняла свои административные границы и подчинение еще со времен Российской империи [15, 16]. По литературным

Таблица 3

Нозологический спектр заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования

№	№ОМIM	Диагноз	Число больных						Распр.	
			1	2	3	4	5	6		Все
1	#249500	Недифференцированная умственная отсталость		8	15	2		11	36	1:3724
2	#253600	ПМД, поясно-конечностная 2А	2						2	1:67038
3	#250100	Метохроматическая лейкодистрофия			1				1	1:134075
4	#270800	Болезнь Штрюмпеля		1					1	1:134075
5	#236600	Врожденная гидроцефалия		2					2	1:67038
6	#254800	Миоклонус эпилепсия Унверихта-Лундборна					1		1	1:134075
7	#253400	Спинальная мышечная атрофия, III тип					1		1	1:134075
8	#251200	Микроцефалия, олигофрения	1					3	4	1:33519
9	#610093	Микрофтальмия изолированная		1					1	1:134075
10	#206900	Микрофтальмия с атрофией зрительных нервов	1						1	1:134075
11	#611040	Врожденная катаракта, микрофтальм, микрокорнеа			1				1	1:134075
12	251505	Микрофтальм, микрокорнеа, колобома			1				1	1:134075
13	#216820	Врожденная колобома			1				1	1:134075
14	#248200	Центральная дистрофия сетчатки Штаргардта			4				4	1:33519
15	#264800	Эластическая псевдоксантома					1		1	1:134075
16	#242100	Ихтиозиформная небуллезная эритродермия	1		2				3	1:44692
17	#271640	Спондилоэпиметафизарная дисплазия					1		1	1:134075
18	#228200	Синдром гипоплазии малоберцовой, искривления берцовой костей и поли-син-олигодактилии (Fuhrmann синдром)		1					1	1:134075
19	#236670	Церебро-окуло-мышечный синдром				1			1	1:134075
20	251800	Синдром атрезии наружных слуховых проходов и кондуктивной глухоты	2		1				3	1:44692
21	#274600	Синдром Пендреда	1						1	1:134075
22	#143500	Синдром Жильбера			1				1	1:134075
23	258850	Оро-фацио-дигитальный синдром		2					2	1:67038
24	#614504	Синдром Ушера			2				2	1:67038
25	234100	Синдром Халлермана-Штрайфа	1						1	1:134075
26	#261600	Фенилкетонурия	1		4	1			6	1:22346
27	#219700	Муковисцидоз	1			1		1	3	1:44692
28	#262400	Гипофизарный нанизм	2						2	1:67038
29	#607014	Мукополисахаридоз, тип I				1			1	1:134075
30	#257220	Болезнь Ниманна Пика, тип С	1						1	1:134075
31	#220290	Нейросенсорная тугоухость	50	5	6	11	3		75	1:1788

данным русское население сформировано в основном русскими казачьими войсками, прежде всего Ставропольского края. В период 1800—1900 гг. отмечены миграционные потоки русских на территорию современной Карачаево-Черкессии в основном с юга России и Украины: Воронежской, Донской, Полтавской, Харьковской губерний и с побережья Черного моря [15—17].

На следующем этапе кластеризации выделяется кластер угро-финских народов «марийцы-чувашы-удмурты». В этногенезе чувашей значительную роль сыграли местные финно-угорские племена. Адыге-абхазские народы — адыгейцы, абазины, черкесы — образуют отдельный кластер. По данным этнографов, взаимосвязь данных народов продолжается с давних времен (VIII—IX вв. н.э.), что отразилось не только на общих обычаях, культуре, но и на генофонде народов [15, 16]. На последнем этапе присоединяются четыре тюркоязычных народа — татары, башкиры, ногайцы и карачаевцы. Как следует из результатов дендрограммы, построенной по распространенности АР заболеваний этногенез народов играет существенную роль в формировании как нозологического спектра НБ, так и значений распространенности отдельных заболеваний.

На рис. 2 представлена дендрограмма, построенная по результатам кластерного анализа, проведенного по распространенности 259 заболеваний с АД типом наследования. На данной дендрограмме (рис. 2), аналогично АР заболеваниям, на первом этапе объединяются все русские популяции, включая русских КЧР. Далее к русским присоединяются последовательно народы Волго-Уральского региона, а пять народов Северного Кавказа демонстрируют максимальную генетическую удаленность от других обследованных нами по-

пуляций. Формирование кластеров коррелирует как с этногенезом народов, так и с географическими расстояниями.

Русское население КЧР сформировано из представителей различных регионов (в основном южных территорий России и Украины), что сказывается на генетической структуре (широкое разнообразие фамилий, низкие показатели эндогамности и случайного инбридинга) [18]. Суммарная доля моноэтнических браков среди русских КЧР как в городских, так и сельских популяциях составляет 80%, доля межэтнических браков — 20%. Анализ этнической брачной ассортативности показал, что при наличии метисации с разными этносами, проживающими на территории КЧР у русских Карачаево-Черкессии наблюдается значительное увеличение числа русско-украинских и русско-татарских браков, чем ожидается при панмиксии [18].

Русское население в своем генофонде сохранило как специфические для русского населения различных регионов РФ спектр и распространенность НБ, так и спектр и частоты частых мутаций в отдельных генах. Таким образом, несмотря на заметную долю межэтнических браков (20%), не выявляется выравнивания в частотах генов в изученных нами популяциях разной этнической экстракции и рост разнообразия наследственной патологии в них. Вероятно, это связано, во-первых, с относительно коротким с исторической точки зрения, временем совместного проживания изученных этносов на одной территории. Во-вторых, нам предстоит оценить интенсивность миграции русского населения, проживающего на территории Карачево-Черкессии, которая может препятствовать выявлению эффектов метисации.

Таблица 4

Нозологический спектр заболеваний с X-сцепленным типом наследования

№	№ОМIM	Диагноз	Число больных						Распр.	
			1	2	3	4	5	6		Все
1	#309530	Недифференцированная умственная отсталость	2	2	10	4	4		18	1:3724
2	#302800	НМСН, тип ХД	2						2	1:33519
3	#310200	ПМД, тип Дюшенна	1						1	1:67038
4	#300376	ПМД, тип Беккера	1						1	1:67038
5	#307000	Гидроцефалия, олигофрения			1				1	1:67038
6	#308100	Ихтиоз	2						2	1:33519
7	#300834	Тапето-ретикулярная абиотрофия						2	2	1:33519
8	#301050	Синдром Альпорта	1						1	1:67038
9	#312750	Синдром Ретта	1			1			2	1:33519
10	#305600	Синдром Гольца-Горлина			2				2	1:33519
11	#306900	Гемофилия В	1		2				3	1:22346
12	#306700	Гемофилия А	2			2		2	6	1:11173

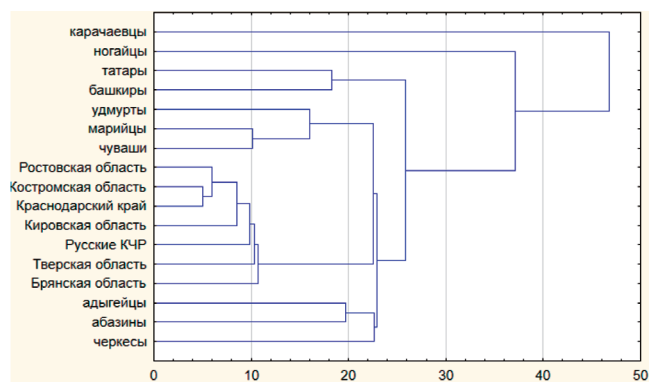


Рис. 1. Дендрограмма генетических расстояний, построенная по распространенности 226 АР заболеваний.

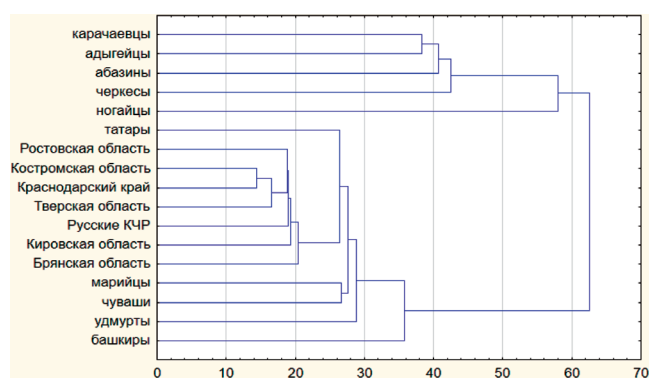


Рис. 2. Дендрограмма генетических расстояний, построенная по распространенности 259 АД заболеваний.

Список литературы

1. Гинтер ЕК, Мамедова РА, Ельчинова ГИ, Брусинцева ОВ, Кадошников МЮ, Петрова НВ, Букина АМ, Алалыкин АМ. Отягощенность аутосомно-рецессивной патологией популяций Кировской области и ее связь с инбридингом. *Генетика*. 1993;29(6):1042-1046.
2. Гинтер ЕК, Зинченко РА, Ельчинова ГИ, Нурбаев СД, Балановская ЕВ. Роль факторов популяционной динамики в распространенности наследственной патологии в российских популяциях. *Медицинская генетика*. 2009; 3(12):548-555.
3. Dong-Dong Wu and Ya-Ping Zhang. Different level of population differentiation among human genes. *BMC Evolutionary Biology*. 2011;11(16). doi:10.1186/1471-2148-11-16
4. Cavalli-Sforza LL, Bodmer WF. *The Genetics of Human populations* // San Francisco: Ed. W.H.Freeman and Company. 1971. 965 p.
5. Гинтер Е.К., Ревазов А.А., Таланов М.И. и др. Медико-генетическое изучение населения Костромской области. 2. Разнообразие наследственной патологии в пяти районах области. *Генетика*. 1985; 21(8):1294-1301.
6. Животовский ЛА. *Популяционная биометрия*. М.: Наука, 1991. 271с.
7. Зинченко Р.А., Ельчинова Г.И., Руденская Г.Е., Галкина В.А., Ларина Т.Ю., Козлова С.И., Ижевский П.В., Гинтер Е.К. Комплексное популяционно- и медико-генетическое изучение двух районов Тверской области. *Генетика*. 2004; 40(5):667-676.
8. Зинченко РА, Ельчинова ГИ, Поляков АВ, Гинтер ЕК. Особенности распространения наследственных болезней в различных популяциях России. *Генетика*. 2007;43(9):1246-1254.
9. Зинченко РА, Ельчинова ГИ, Гинтер ЕК. Факторы, определяющие распространение наследственных болезней

в российских популяциях. *Медицинская генетика*. 2009; 8, 12(90): 7-23.

10. Пузырев ВП, Назаренко ЛП. Генетико-эпидемиологическое исследование наследственной патологии в Западной Сибири. Томск:СТТ,2000. 187 с.

11. Online Mendelian Inheritance in Man. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM> (дата обращения 05.02.2018).

12. Orphanet Reports Series: Diseases listed by decreasing prevalence or number of published cases. URL:<http://www.orpha.net/> (дата обращения 12.02.2018).

13. Canadian Congenital Anomalies Surveillance Network. Directory of Surveillance Systems. British Columbia: Health Status Registry (HSR). URL:h <https://www.canada.ca/en/public-health/services/health-promotion/what-is-ccasn/methods.html/> (дата обращения 12.02.2018).

14. Гинтер ЕК. Медико-генетическое описание населения Адыгеи. Майкоп. 1997. 225 с.

15. Полное собрание законодательства СССР. Об изменениях в административно-территориальном делении. <http://www.ussrdoc.com/> (дата обращения 20.03.2018)

16. Тишков В.А. *Российский Кавказ. Книга для политиков*. Москва: ФГНУ «Росинформагротех», 2007. 384 с.

17. Атлас этнополитической истории Кавказа. http://www.iriston.com/books/cuciev_-_etno_atlas/cuciev_etno-polit_map.htm (дата обращения 20.03.2018)

18. Ельчинова ГИ, Макаов А-М, Петрин АН, Зинченко РА. Брачная этническая ассортативность городского и сельского населения Карачаево-Черкесии. *Генетика*. 2017; 53(7): 877-880. doi:10.7868/S0016675817060054 (GI El'chinova, A-M Makaov, AN Petrin, RA Zinchenko. Marriage Ethnic Assortative Mating of Urban and Rural Population of Karachay-Cherkessia //Russian Journal of Genetics, 2017, Vol. 53, No. 7, pp. 838-841. doi: 10.1134/S1022795417060059)