

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ МОНОГЕННОЙ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ В УСТЬ-ДЖЕГУТИНСКОМ РАЙОНЕ КАРАЧАЕВО-ЧЕРКЕССКОЙ РЕСПУБЛИКИ

Зинченко Р.А.<sup>1,2</sup>, Макаов А.Х.-М.<sup>3</sup>, Ельчинова Г.И.<sup>1</sup>, Петрова Н.В.<sup>1</sup>, Петрин А.Н.<sup>2,4</sup>,  
Гинтер Е.К.<sup>1,5</sup>

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

<sup>2</sup> Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗРФ, Москва, e-mail: renazinchenko@mail.ru;

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

<sup>4</sup> Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» МЗРФ, Москва, e-mail: a.petrin@mail.ru;

<sup>5</sup> Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗРФ, Москва, e-mail: ekginter@mail.ru

Представлены результаты генетико-эпидемиологического исследования моногенной наследственной патологии (МНП) в населении Усть-Джегутинского района Карачаево-Черкесской Республики (КЧР). Исследование проведено в соответствии с протоколом, разработанным в ФГБНУ «МГНЦ». Численность обследованного населения составила 4516 человек. Основное население района составляют карачаевцы (33750 - 74%), русские (8346 - 18%) и абазины (3415 - 7,5%). Выявлено 48 нозологических форм МНП у 201 больного из 147 семей. Распространенность МНП у карачаевцев составила 1:234, у русских 1:238, у абазин 1:342 человека. Определены частые наследственные заболевания в районе. Частота встречаемости синдрома Элерса-Данло составила 1:1626 человек (у карачаевцев 1:1205), фенилкетонурии 1:2396 (у карачаевцев 1:1875), наследственной моторно-сенсорной нейропатии 1:3034 (у карачаевцев 1:2411). Сравнивая различные популяционные исследования (через брачно-миграционную структуру, изонимию и наследственные болезни), было предположено, что генетическая структура является определяющей в генетической дифференциации популяций по разнообразию наследственных заболеваний.

Ключевые слова: генетическая эпидемиология, моногенная наследственная патология, этнографические группы, карачаевцы, абазины, Республика Карачаево-Черкессия.

## EPIDEMIOLOGY OF MONOGENIC HEREDITARY DISEASES IN UST-DZHEGUTINSKY DISTRICT OF KARACHAY-CHERKESS REPUBLIC

Zinchenko R.A.<sup>1,2</sup>, Makaov A.Kh.-M.<sup>3</sup>, El'chinova G.I.<sup>1</sup>, Petrova N.V.<sup>1</sup>, Petrin A.N.<sup>2,4</sup>,  
Ginter E.K.<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution «Research Centre for Medical Genetics», Moscow, e-mail: renazinchenko@mail.ru;

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, e-mail: renazinchenko@mail.ru;

<sup>3</sup> Municipal Budgetary Health Care setting "Habezskaya central district hospital", Habez Karachai-Cherkess Republic e-mail: makaov@yandex.ru

<sup>4</sup> Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, e-mail: a.petrin@mail.ru;

<sup>5</sup> Russian Medical Academy of Postgraduated Education, Moscow, e-mail: ekginter@mail.ru

The results of genetic-epidemiological study of monogenic hereditary diseases (MHP) in the population of Ust-Dzhegutinsky District of Karachay-Cherkess Republic (KCR) are reviewed. The study was conducted in accordance with the protocol established in FSBI «RCMG». Total size of investigation population was 45 516 people. The main population of the district make up the Karachai ethnic group (33750 -74%), Russian (8346-18%) and Abaza (3415-7,5%). 48 nosological forms of MHP in 201 patients from 147 families have been identified. Prevalence of MHP from Karachai was 1:234 people, the Russian 1:238, Abaza at 1:342. Frequent genetic diseases in the population of district was identified. The prevalence of Ehlers-Danlos syndrome was 1:1626 people (from Karachai 1:1205), phenylketonuria 1:2396 (from Karachai 1:1875), hereditary motor and sensory neuropathy 1:3034 (from Karachai 1: 2411). It is shown that the similarity of the genetic structure of subpopulations area described, the territorial spread of MNEs. By comparing of various population studies (by

**marriage-migration structure, isonymy and hereditary diseases) it was proposed that the genetic structure is probable determined genetic differentiation of study populations by the diversity of hereditary diseases.**

Keywords: genetic epidemiology, monogenic hereditary pathology, ethnic groups, Karachai, Abaza, the Republic of Karachay-Cherkessia.

В последние годы интенсивное развитие медицинской генетики и молекулярной биологии диктуют обществу и современной медицине необходимость изменения врачебного мышления для лучшего понимания роли генов в этиопатогенезе и профилактике заболеваний человека. Распространенность моногенной наследственной патологии (МНП) составляет примерно 5-17 на 1000 человек [10]. К настоящему времени, согласно данным OMIM, из 23148 описаний различных фенотипов примерно 6000-8000 относятся к МНП [8]. Не вся МНП проявляется с рождения. К концу пубертатного периода манифестирует практически 90% МНП и выявляются первые признаки заболевания, которые в большинстве случаев оказываются незамеченными, а их вклад в причины заболеваний человека оценивается в меньшей степени, чем есть на самом деле [1]. Вместе с тем МНП может затрагивать все органы и системы, встречаясь во всех возрастных группах, что необходимо учитывать врачам различных специальностей в своей практике. Значительную трудность диагностики в настоящее время создают выявленные генетическая гетерогенность, клинический полиморфизм и различия в частотах встречаемости отдельных нозологических форм МНП в разных популяциях мира [6; 9; 10]. Исследования в России показали наличие различий в распространенности некоторых заболеваний и суммарного груза МНП по популяциям и в отдельных этнических группах, что обуславливает актуальность генетико-эпидемиологического изучения каждого региона РФ [4; 5; 11].

### **Цель исследования**

Целью данного исследования явился генетико-эпидемиологический анализ моногенной наследственной патологии в населении Усть-Джегутинского района Карачаево-Черкесской Республики.

### **Материалы и методы исследования**

Проведено генетико-эпидемиологическое исследование и оценены разнообразие и груз МНП в населении Усть-Джегутинского района (г. Усть-Джегута, а. Гюрюльдеук, а. Эльтаркач, а. Джегута, а. Койдан, с. Важное, а. Сары-Тюз, п. Красногорский) Карачаево-Черкесской Республики (КЧР). Суммарная численность обследованного населения составила 45516 человек. Представители титульной нации – карачаевцы – в обследованном районе составили 74% (33755 чел.). Также в районе проживают русские - 18% (8346 чел.) и абазины - 7,5% (3415 чел.).

Обследованию подлежало все население изученного района (обследованы только реально присутствующие в настоящий момент в популяции индивиды) независимо от

национальности и возрастной категории. Исследование проведено в соответствии с оригинальным протоколом генетико-эпидемиологических исследований, разработанным в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» и применяемым на протяжении 30 лет во всех подобных исследованиях в РФ [4; 5; 11]. В основе протокола заложены принципы одномоментного изучения популяций с помощью различных генетических систем (патологическая часть генома, ДНК-маркеры ядерного генома) и генетико-демографических характеристик. Осмотр пациентов производится врачами-генетиками различного профиля. Все выявленные пациенты подписывают письменное информированное согласие на добровольное участие в обследовании. В случае несовершеннолетних детей информированное согласие получено от их родителей. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ «МГНЦ».

Нозологический спектр МНП представлен в виде реестра аутосомно-доминантных (АД), аутосомно-рецессивных (АР), Х-сцепленных (Х-сц.) заболеваний, распределенных по органному и системному видам выявленных заболеваний: неврологические, офтальмологические, генодерматозы, наследственные синдромы, скелетные и прочие болезни.

Анализ разнообразия МНП проведен для четырех групп: для карачаевцев, абазин, русских и суммарно для всего населения. Распространенность и отягощенность МНП рассчитаны исходя из отношения реального количества больных к численности обследованного населения. Отягощенность АД и АР МНП рассчитана на 1000 обследованного населения, Х-сц. на 1000 мужчин. Для изучения генетических взаимоотношений между различными населенными пунктами района по распространенности МНП проведен анализ главных компонент с использованием программного пакета Statistica 10.

Схемы генетических взаимоотношений между населенными пунктами составлены также через небиологические статистические параметры популяций – брачно-миграционную и фамильную структуру населения, традиционно используемые для популяционно-генетического описания популяций [2; 3; 7]. Схема инбредного ландшафта построена на основании анализа 2527 брачных записей (за период 1991-2000 гг.) [3]. Для фамильного ландшафта использованы частые фамилии (всего 151), выделенные из тотальной выборки фамилий взрослого населения района (частота в районе превышает 0,1%) [2].

### **Результаты исследования и их обсуждение**

В результате проведенного генетико-эпидемиологического обследования населения Усть-Джегутинского района КЧР выявлено 48 нозологических форм МНП у 201 больного из 147 семей: 104 семьи (147 больных) - карачаевцы по национальности, 28 семей (35 больных)

русские и 6 семей (9 больных) - абазины. МНП у представителей других национальностей (черкесы, абхазы, украинцы, чеченцы, татары) в нашем исследовании встретились в 7 семьях с 7 больными. Аутосомно-доминантные заболевания зарегистрированы у 98 больных в 54 семьях, аутосомно-рецессивные – у 84 больных (в 73 семьях), Х-сцепленные рецессивные у 18 пациентов из 13 семей. Нозологический спектр и частота встречаемости МНП, зарегистрированной в Усть-Джегутинском районе КЧР, представлен в табл. 1.

**Таблица 1**

Нозологический спектр и распространенность наследственной патологии в Усть-Джегутинском районе Карачаево-Черкесской Республики

№	ОМИМ	Диагноз	т/н	Распространенность			
				Карач.	Абаз.	Русск.	Все
<b>Аутосомно-доминантная патология</b>							
1	#160900	Миотоническая дистрофия	АД	1:16875			1:22758
2	#118220	Наследственная моторно-сенсорная нейропатия	АД	1:2411			1:3034
3	#137750	Ювенильная глаукома	АД	1:33750			1:45516
4	*123680	Врожденная катаракта	АД	1:5625	1:3415	1:1669	1:3793
5	#178300	Врожденный птоз	АД	1:16875		1:8346	1:15172
6	#120200	Врожденная колобома	АД	1:33750			1:45516
7	#180200	Ретинобластома	АД	1:33750			1:45516
8	#146700	Вульгарный ихтиоз	АД		1:1138	1:1391	1:5057
9	#148700	Ладонно-подошвенный гиперкератоз	АД		1:854		1:11379
10	#129400	Эктодермальная дисплазия, Рапп-Ходкинс тип	АД	1:33750			1:45516
10	151900	Множественный липоматоз	АД	1:33750			1:45516
11	#100800	Ахондроплазия	АД	1:33750			1:22758
12	#174500	Полисиндактилия	АД			1:8346	1:45516
13	#174200	Полидактилия, постаксиальная	АД			1:8346	1:45516
14	#101200	Синдром Апера	АД		1:3415		1:45516
15	#147920	Синдром Кабуки	АД	1:33750			1:45516
16	#176920	Синдром Протея	АД	1:33750			1:45516
17	#101400	Синдром Сетре-Чотзена	АД			1:8346	1:45516
18	#193700	Синдром Фримена-Шелдона	АД	1:33750			1:45516
19	#142900	Синдром Холта-Орама	АД	1:33750			1:45516
20	***	Синдром Элерса-Данло	АД	1:1205			1:1626
21	% 166800.	Отосклероз	АД	1:33750			1:45516
22	#173900	Поликистоз почек	АД	1:8438			1:11379
<b>Аутосомно-рецессивная патология</b>							
23	***	Олигофрения	АР	1:3375		1:8346	1:3793
24	% 258500.	Атрофия зрительных нервов	АР	1:33750			1:45516
25	#231300	Врожденная глаукома	АР	1:16875			1:22758
26	#256800	Врожденная нечувствительность к боли с ангидрозом	АР	1:16875			1:22758
27	251505	Микрофтальм, микрокорнеа, колобома	АР	1:33750			1:45516
28	#248200	Центральная дистрофия сетчатки Штаргардта	АР	1:33750			1:45516

№	ОМИМ	Диагноз	т/н	Распространенность			
				Карач.	Абаз.	Русск.	Все
29	#204000	Амавроз Лебера, тип 5	АР	1:11250			1:15172
30	#242100	Ихтиозиформная эритродермия	АР	1:33750			1:45516
31	#271640	Спондилоэпиметафизарная дисплазия с разболтанностью суставов	АР	1:16875			1:22758
32	#277300	Спондило-костальный дизостоз	АР	1:16875			1:22758
33	%217100.	Синдром амниотических перетяжек	АР(С)	1:11250			1:15172
34	#236670	Церебро-окуло-мышечный синдром	АР	1:33750			1:45516
35	#220500	Синдром тугоухости, умственной отсталости, остеодистрофии и судорог (Door syndrome)	АР	1:16875			1:22756
36	#261600	Фенилкетонурия 1:1875	АР	1:1875		1:8346	1:2396
37	#219700	Муковисцидоз	АР	1:11250		1:4173	1:9103
38	#607014	Мукополисахаридоз, тип I	АР			1:8346	1:45516
39	#230400	Галактоземия	АР	1:33750			1:45516
40	#274900	Врожденный гипотиреоз	АР	1:11250		1:4173	1:9103
41	#233400	Нейросенсорная тугоухость	АР	1:2596		1:759	1:1897
<b>Аутосомно-рецессивная патология</b>							
42	***	Олигофрения	Хсц.	1:1875	1:569		1:1897
43	#308100	Ихтиоз	Хсц.	1:16875			1:22758
44	#312600	Пигментная дегенерация сетчатки	Хсц.	1:16875			1:22758
45	#303600	Синдром Коффин-Лоури	Хсц.	1:16875			1:22758
46	#312750	Синдром Ретта	Хсц.			1:4173	1:22758
47	#300707	Синдактилия с почечными и перианальными пороками (Star syndrome)	Хсц.	1:16875			1:22758
48	#306700	Гемофилия А	Хсц.			1:8346	1:22758

Примечание: ОМИМ – № по Online Mendelian inheritance in man [8], Карач. – карачаевцы, Абаз. – абазины, Русск. – русские, Все – распространенность на все население района.

Разнообразие заболеваний с АД-типом наследования представлен 22 нозологическими формами. У карачаевцев самыми частыми определены следующие заболевания, частота встречаемости которых значительно превышала усредненные данные по РФ [4; 5; 11]: наследственная моторно-сенсорная нейропатия (1:2411 человек), синдром Элерса-Данло (1:1205), врожденная катаракта (1: 5625) и поликистоз почек (1:8438). У абазин значительно распространена дерматологическая патология: ладонно-подошвенный гиперкератоз (1:854), вульгарный ихтиоз (1:1138), у русских - врожденная катаракта (1:1669) и вульгарный ихтиоз (1:1391).

Аутосомно-рецессивная патология представлена 17 нозологиями, среди которых самыми частыми заболеваниями у карачаевцев оказались фенилкетонурия (1:1875), олигофрения 1:3375 и несиндромальная тугоухость (1:2596) [4; 5; 11]. У русского населения высокие частоты встречаемости выявлены для несиндромальной тугоухости (1:759). У абазин не выявлено заболеваний с АР-типом наследования. Х-сцепленная рецессивная

патология представлена 7 заболеваниями, среди которых частой определена только олигофрения (1:1875 у карачаевцев и 1:569 у абазин).

Суммарная отягощенность всех типов МНП составила  $4,54 \pm 0,32/1000$  или 1:220 человек. Среди карачаевцев груз МНП составил  $4,27 \pm 0,35/1000$  (АД -  $2,01 \pm 0,24$ ; АР -  $1,96 \pm 0,24$ ; Х-сц. -  $0,59 \pm 0,19$ ), среди абазин  $2,93 \pm 0,92/1000$  (АД -  $2,64 \pm 0,88$ ; АР - 0; Х-сц. -  $0,48 \pm 0,34$ ), среди русского населения района  $4,19 \pm 0,71/1000$  (АД -  $1,80 \pm 0,46$ ; АР -  $2,16 \pm 0,51$ ; Х-сц. -  $0,59 \pm 0,59$ ).

Учитывая, что выявленные наследственные заболевания распределены по 8 населенным пунктам, указанным в материалах и методах, проведен анализ главных компонент по распространенности зарегистрированных заболеваний для возможного установления генетической близости субпопуляций. На рис. 1 представлены результаты данного анализа.

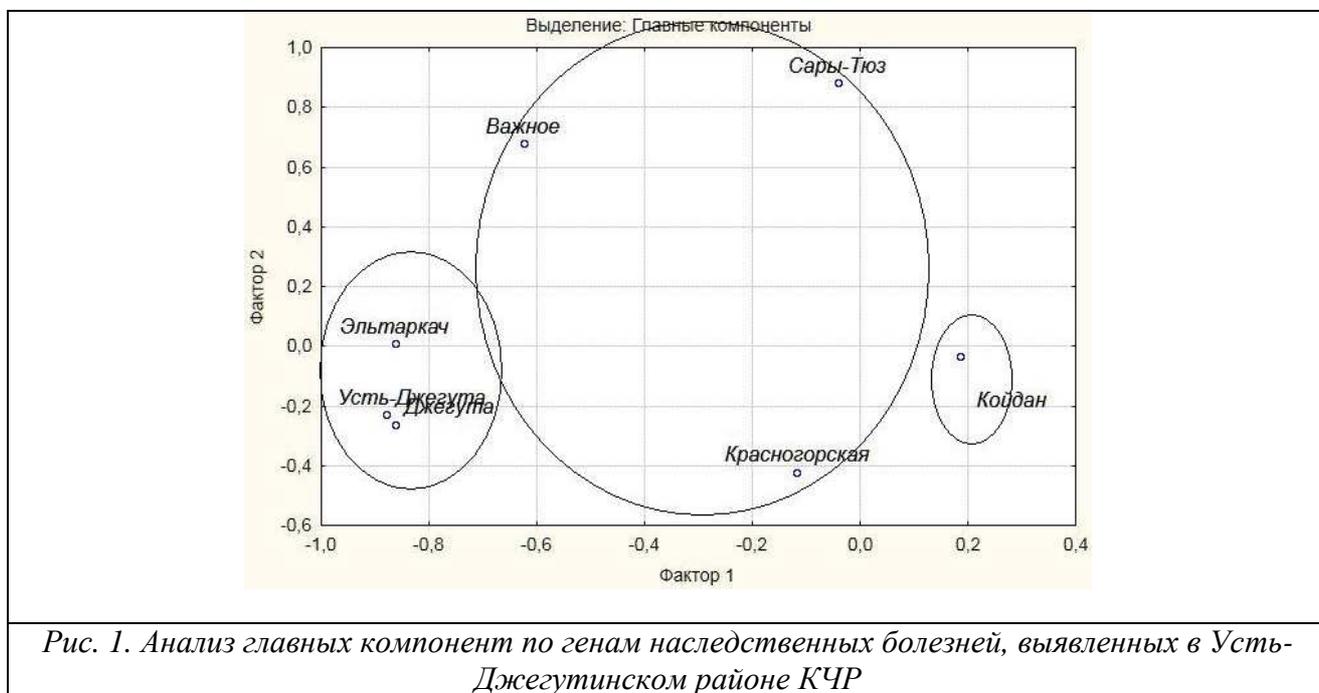


Рис. 1. Анализ главных компонент по генам наследственных болезней, выявленных в Усть-Джегутинском районе КЧР

Как следует из рис. 1, выявляются три кластера. Анализ мест рождения пациентов с МНП показал, что в а. Койдан проживает 50% абазин и 50% карачаевцев. В с. Важное, а. Сары-Тюз, п. Красногорский все зарегистрированные пациенты являются карачаевцами по национальной принадлежности, в г. Усть-Джегута, а. Эльтаркач и а. Джегута смешанное население. Кроме того, проведенный анализ инбредного и фамильного ландшафтов показал идентичные результаты, которые отражены на рис. 2 и 3.

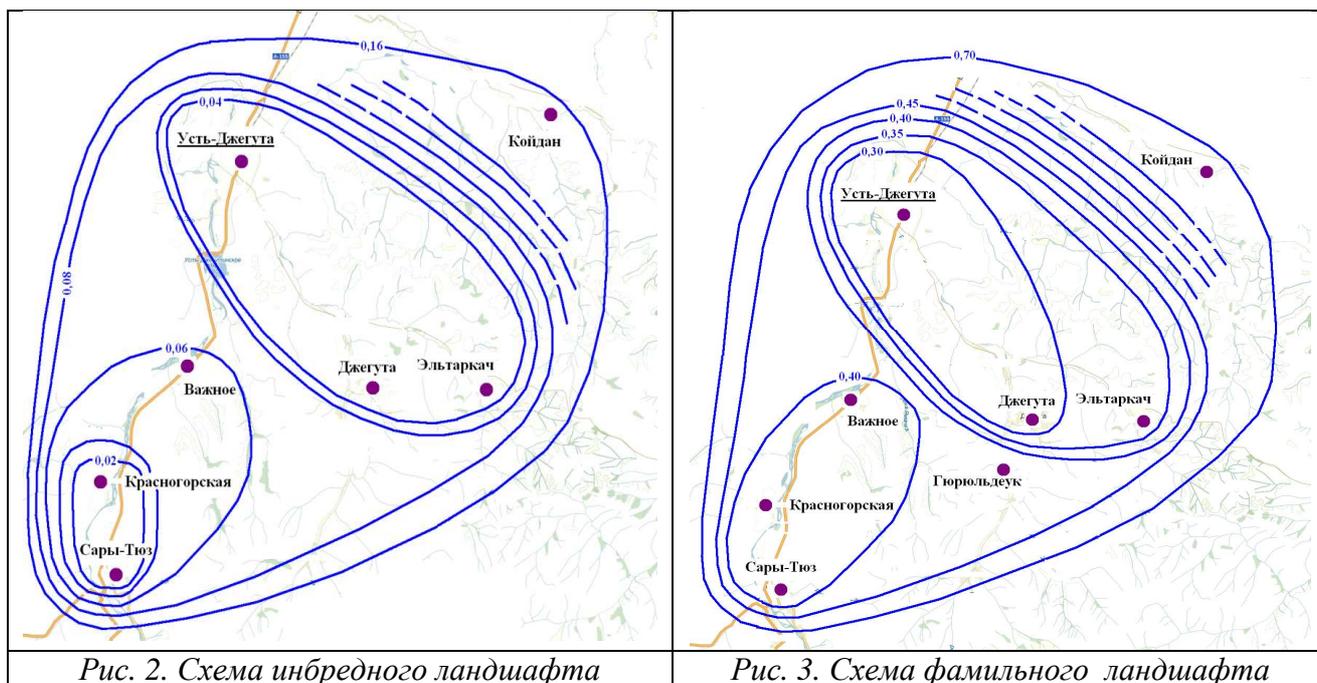


Рис. 2. Схема инбредного ландшафта

Рис. 3. Схема фамильного ландшафта

### Заключение

В результате проведенного генетико-эпидемиологического обследования населения Усть-Джегутинского района определен суммарный груз всех типов МНП, который составил  $4,54 \pm 0,32/1000$  (распространённость 1:220 человек). Выявлено 48 нозологических форм МНП, определены частые заболевания у карачаевцев (синдром Элерса-Данло, наследственная моторно-сенсорная нейропатия, врожденная катаракта, поликистоз почек, фенилкетонурия, олигофрения с АР и X-сц. наследованием), абазин (ладонно-подошвенный гиперкератоз и вульгарный ихтиоз и олигофрения с X-сц. наследованием) и русских (врожденная катаракта, вульгарный ихтиоз и АР-несиндромальная тугоухость). Проведена попытка объяснения различий с учетом особенностей генетической структуры. Сравнивая различные медико-популяционно-генетические исследования (через брачно-миграционную структуру, изонимию и наследственные болезни), было констатировано, что генетическая структура является определяющей в генетической дифференциации популяций по разнообразию наследственных заболеваний.

*Работа выполнена при частичном финансировании грантов РФФИ 14-04-00525 и 15-04-01859.*

### Список литературы

1. Бочков Н.П., Пузырев В.П., Смирнихина С.А. Клиническая генетика : учебник / под ред. Бочкова Н.П. - 4-е изд. доп. и перераб., 2011. – 592 с.
2. Ельчинова Г.И., Кадошникова М.Ю., Мамедова Р.А. Выявление особенностей генетической структуры популяций с помощью метода описания «генетического ландшафта» // Генетика. – 1991. – Т. 27, № 11. – С. 1994-2001.

3. Ельчинова Г.И. Метрика, построенная через параметры изоляции расстоянием Малекко, как характеристика генетического сходства популяций // Генетика. – 2000. – Т. 36, № 6. – С. 856-858.
4. Зинченко Р.А., Ельчинова Г.И., Галкина В.А., Кириллов А.Г., Аbruкова А.В., Петрова Н.В., Тимковская Е.Е., Зинченко С.П., Шокарев Р.А., Морозова А.А., Близнец Е.А., Вассерман Н.Н., Степанова А.А., Поляков А.В., Гинтер Е.К. Дифференциация этнических групп России по генам наследственных болезней // Медицинская генетика. – 2007. – Т. 6, № 2. – С. 29-37.
5. Назаренко Л.П. Эпидемиология наследственных болезней и особенности медико-генетического консультирования // Медицинская генетика. – 2004. – Т. 3, № 3. – С. 133–138.
6. Dong-Dong Wu and Ya-Ping Zhang. Different level of population differentiation among human genes // BMC Evolutionary Biology. – 2011. – Vol. 11 (16). - doi:10.1186/1471-2148-11-16.
7. Morton N.E. Isolation by distance in human populations // Ann. Hum.Genet. – 1977. – Vol. 40. – P. 361-365.
8. Online Mendelian Inheritance in Man. - URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM> (дата обращения: 05.10. 2015).
9. Orphanet Reports Series: Diseases listed by decreasing prevalence or number of published cases. - URL: <http://www.orpha.net/> (дата обращения: 05.10. 2015).
10. Passarge E. Color Atlas of Genetics // Stuttgart: Georg Thieme (4<sup>th</sup> editions). – 2013. – 497 p.
11. Zinchenko R.A., Elchinova G.I., Gavrulina S.G., Ginter E.K. Analysis of diversity of autosomal recessive diseases in populations of Russia // Russian Journal of Genetics. – 2001. – Vol. 37, № 11. – С. 1312-1322.

**Рецензенты:**

Ижевская В.Л., д.м.н., заместитель директора по научной работе ФГБНУ «МГНЦ», г. Москва;

Костюк С.В., д.б.н., заведующая лабораторией молекулярной биологии ФГБНУ «МГНЦ», г.Москва.