

## ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ ОСНОВНЫХ ФАКТОРОВ ПОПУЛЯЦИОННОЙ ДИНАМИКИ В МЕХАНИЗМЕ ДИФФЕРЕНЦИАЦИИ И В ФОРМИРОВАНИИ РАЗНООБРАЗИЯ И ОТЯГОЩЕННОСТИ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ В СУБПОПУЛЯЦИЯХ КАРАЧАЕВО-ЧЕРКЕССКОЙ РЕСПУБЛИКИ

© 2019 г. Р. А. Зинченко<sup>1,2,\*</sup>, Г. И. Ельчинова<sup>1</sup>, Р. А. Биканов<sup>1</sup>,  
А. В. Марахонов<sup>1</sup>, В. В. Кадышев<sup>1</sup>, С. И. Куцев<sup>1,3</sup>, Е. К. Гинтер<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Медико-генетический научный центр, Москва, 115522 Россия

<sup>2</sup>Московский областной научно-исследовательский клинический институт  
им. М.Ф. Владимирского, Москва, 129110 Россия

<sup>3</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет  
им. Н.И. Пирогова, Москва, 117997 Россия

\*e-mail: renazinchenko@mail.ru

Поступила в редакцию 19.07.2018 г.

После доработки 12.09.2018 г.

Принята к публикации 24.09.2018 г.

Представлены обобщенные результаты генетико-эпидемиологического изучения генетической структуры этнических групп Карачаево-Черкесской Республики (КЧР) через различные генетические системы: гены АД, АР и Х-сп. наследственных болезней и небиологические параметры, оцененные методами популяционной статистики (случайный инбридинг  $F_{ST}$ , параметры изоляции расстоянием Малеко, индекс миграций, индекс Кроу и его составляющие). Численность totally обследованного населения составила 410367 человек (г. Черкесск; Усть-Джегутинский, Карачаевский, Малокарачаевский, Прикубанский, Хабезский, Ногайский, Адыге-Хабльский, Урупский, Зеленчукский районы). На основе изучения корреляций между различными характеристиками генетической структуры предположено, что основной причиной генетической дифференциации субпопуляций КЧР по значениям груза и разнообразия (АД, АР и Х-сп.) наследственных болезней являются дрейф генов и миграционные процессы при сниженном влиянии естественного отбора и мутационного процесса.

**Ключевые слова:** генетическая эпидемиология, дрейф генов, миграции, мутации, естественный отбор, груз и разнообразие моногенной наследственной патологии, Карачаево-Черкесская Республика.

**DOI:** 10.1134/S0016675819060213

Исследование дифференциации популяций, механизма формирования нозологического спектра и общего груза моногенных наследственных болезней (НБ) — сложная задача, позволяющая провести анализ причин изменчивости генофонда и подойти к изучению вопроса биологической эволюции человечества в пространстве и времени.

Из классической популяционной генетики в соответствии с законом “генетического равновесия” следует, что “частоты генов в популяции остаются неизменными в отсутствие возмущающих воздействий при соблюдении основных условий выполнения закона Харди–Вайнберга” [1, 2]. Наиболее важными факторами, изменяющими генные частоты в популяции, являются

естественный отбор, вновь возникающие мутации, миграции, инбридинг, дрейф генов [2].

Изучение влияния генетической структуры в формировании разнообразия и груза НБ, проведенное в некоторых популяциях мира [3–6] и РФ [7–13], показало, что особенности генофонда в большей мере определяются своеобразием популяций и их генетическим составом, формируя специфический спектр НБ в каждой популяции. Взаимодействие основных факторов микроэволюционных процессов в каждой существующей популяции различается и приводит к широкому разнообразию генофондов, определяет пространственную изменчивость и гетерогенность НБ [6, 8, 14, 15].

Исследования по данной проблеме, проводимые в течение 30 лет сотрудниками ФГБНУ “МГНЦ” по единому протоколу, показали, что для большинства регионов европейской части России формирование разнообразия и суммарного груза НБ определяется сложным неоднозначным взаимодействием между различными факторами популяционной динамики. Ведущая роль в дифференциации популяций по грузу и разнообразию НБ принадлежит генетическому дрейфу, миграциям и отбору [10–15]. Для группы аутосомно-рецессивных (АР) заболеваний в ограниченной по численности субпопуляции подразделенность и незначительное увеличение случайного инбридинга могут привести к повышению “выщепления” гомозигот и, как результат, увеличению частоты какого-либо наследственного заболевания и суммарного груза АР-патологии при переходе от одного поколения к другому. В отношении аутосомно-доминантной (АД) патологии дифференциация в значении груза между субпопуляциями малого размера объясняется различной степенью изолированности при снижении миграционной активности населения и, как следствие, приводит к подразделенности субпопуляции и накоплению как отдельных форм наследственной патологии, так и отягощенности в целом [13–15]. Кроме того, накоплению АД заболеваний в популяциях с низкой миграционной активностью способствует тот факт, что для многих АД болезней не характерно снижение приспособленности, так как манифестация и клинические проявления заболевания выявляются в репродуктивный период или после его завершения.

Настоящая публикация продолжает серию работ по генетико-эпидемиологическому изучению населения Карачаево-Черкесской Республики (КЧР) и посвящена анализу роли основных факторов микроэволюционных процессов (естественный отбор, миграции, мутации, дрейф генов) в дифференциации субпопуляций КЧР по разнообразию и отягощенности моногенными наследственными болезнями.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследование населения проведено в соответствии с протоколом генетико-эпидемиологических исследований, разработанным в лаборатории генетической эпидемиологии ФГБНУ “МГНЦ” [16]. Генетико-эпидемиологическое исследование населения проведено в городах и районах Карачаево-Черкесской Республики: г. Черкесск; Карачаевский, Усть-Джегутинский, Малокарачаевский, Прикубанский, Хабезский, Ногайский, Адыге-Хабльский, Урупский, Зеленчукский районы. Численность totally обследованного населения составила 410367 человек. Рассматриваемая выборка представлена различными этническими

группами КЧР: карачаевцы (39.59%), русские (32.84%), черкесы (12.38%), абазыны (8.11%), ногайцы (3.59%), другие национальности (3.50%). Анализ взаимосвязи параметров генетической структуры проведен для всего населения, без учета национальностей, так как населяющие КЧР народы длительное время проживают на одной территории, а анализ брачной этнической ассортативности показал высокий уровень их метисации [17].

Во всех субпопуляциях изучен и получен комплексный “генетический портрет”. Для возможности количественного анализа влияния основных факторов популяционной динамики (дрейфа генов, миграционных характеристик, мутационного процесса, естественного отбора) на величину отягощенности и разнообразия во всех субпопуляциях КЧР использованы следующие данные, рассчитанные для всего населения Республики, независимо от национальностей:

1) отягощенность и индекс разнообразия НБ у населения сельских районов и городов. Груз НБ рассчитан как отношение абсолютного числа больных к численности (на 1000) населения в субпопуляции. Индекс разнообразия рассчитан как отношение абсолютного числа выявленных нозологических форм с определенным типом наследования в конкретном районе/городе к численности населения обследованного района/города (на 1000 человек);

2) случайный инбридинг  $F_{ST}$  подсчитан стандартным методом через частоты фамилий [18] по данным списков избирателей Республики тотально (лица старше 18 лет) — 394612 записей;

3) анализ брачно-миграционной структуры: индекс эндогамии (ИЭ), локальный инбридинг ( $\alpha$ ) через модель изоляции расстоянием Малеко [19], индекс миграционной активности населения (ИМ) оценены на основании 30177 брачных записей (из отделов бюро ЗАГС) [20, 21]. ИМ рассчитан как  $1 - \text{ИЭ}$ ;

4) для оценки частоты мутационного процесса применен прямой метод оценки [2]. Частота рассчитана как отношение числа спорадических случаев с АД патологией в субпопуляциях к удвоенному числу обследованных. В этом анализе использованы данные о семьях с точно установленным АД заболеванием со здоровыми родителями и предками более ранних поколений. Семьи с неизвестной семейной историей (до 3-го поколения) и/или с неполной пенетрантностью заболевания исключены из анализа;

5) для оценки действия тотального отбора использован индекс Кроу и его составляющие ( $I_m$  — дифференциальная смертность,  $I_f$  — дифференциальная плодовитость,  $I_{tot}$  — максимально возможный отбор), оцененные через демогра-

фические анкеты от женщин пострепродуктивного возраста. В общей совокупности проанализировано 2983 анкеты [22].

Анализ прямой регрессионной зависимости (по Пирсону) между основными параметрами генетической структуры, грузом и разнообразием выполнен с использованием программного пакета “Statistica 13” (уровень значимости  $p \leq 0.05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате генетико-эпидемиологического изучения населения КЧР выявлено 1828 больных из 1287 ядерных семей с 226 наследственными заболеваниями. Анализ показал, что наблюдается значительная вариация в значениях общего груза НБ: от  $2.34 \pm 0.12/1000$  (АД —  $1.03/1000$ , АР —  $0.95/1000$  человек и Х-сц. —  $0.36/1000$  мужчин) в г. Черкесске до  $9.82 \pm 0.76/1000$  (АД —  $5.82/1000$ , АР —  $2.58/1000$  человек и Х-сц. —  $1.42/1000$  мужчин) в Ногайском районе. Индекс разнообразия также значительно различался между субпопуляциями — от  $0.61/1000$  в г. Черкесске до  $2.52/1000$  в Ногайском районе. Для объяснения выявленной дифференциации между субпопуляциями в значениях груза и разнообразия НБ количественно оценены различные факторы популяционной динамики, действующие в современной популяции КЧР.

В табл. 1 представлены данные о грузе, индексе разнообразия НБ (АД, АР, Х-сц. и общим по всем НБ) и основных показателях генетической структуры среди населения 11 субпопуляций: случайный инбридинг  $F_{ST}$ , локальный инбридинг  $\underline{a}$ , индекс миграционной активности ИМ, параметры индекса Кроу ( $I_m$ ,  $I_f$ ,  $I_{tot}$ ).

*Естественный отбор.* Факторы естественного отбора специфичны для конкретных болезней и более или менее идентичны в популяциях с единой системой здравоохранения, в которой нет различий в эффективности методов лечения. Однако учитывая, что пациенты с НБ (в большей мере с АР и Х-сц. патологией) могут иметь сниженную приспособленность по сравнению со средней по популяции, проведен анализ корреляционной зависимости между количественными значениями естественного отбора (индекса Кроу и его составляющих) и грузом и разнообразием НБ (АР, АД, Х-сц. патологии) в обследованных субпопуляциях КЧР.

В табл. 2 представлены результаты корреляционного анализа. Полученные коэффициенты корреляции между показателями индекса Кроу и значениями груза и индекса разнообразия статистически незначимы. Между субпопуляциями КЧР не выявлено различий в величине индекса максимально возможного отбора ( $I_{tot}$ ) ( $\chi^2 = 0.00078$ ,  $d.f. = 10$ ,  $p > 0.05$ ) или его составляющих. Полученный результат предполагает, что давление есте-

ственного отбора на обследованную популяцию незначительно, и данный фактор популяционной динамики не может являться причиной дифференциации субпопуляций КЧР по грузу и разнообразию НБ. Необходимо отметить, что улучшение качества оказания медицинской помощи и урбанизация населения за последние столетия привели к снижению более чем в 10 раз индекса дифференциальной смертности ( $I_m$ ), а индекс дифференциальной плодовитости ( $I_f$ ) снизился более чем в 3 раза [8, 22, 23].

*Мутационный процесс.* Распространенность вновь возникших мутаций в обследованных субпопуляциях оценена прямым методом [2]. Значения распространенности вновь возникших мутаций оказались схожими во всех обследованных субпопуляциях КЧР ( $\chi^2 = 2.36$ ,  $d.f. = 10$ ,  $p > 0.05$ ). Абсолютные значения варьировали незначительно и по величине не отличались от таковых в ранее изученных популяциях европейской части РФ. Средняя частота вновь возникших мутаций на locus на поколение составила  $0.437 \times 10^{-5}$ . Отсутствие различий по частоте вновь возникших мутаций в рассматриваемой выборке позволяет полагать, что данный фактор популяционной динамики не оказывает существенного влияния на дифференциацию субпопуляций КЧР по грузу и разнообразию НБ.

*Генетический дрейф и миграционные характеристики.* В популяционной генетике традиционно используются в качестве количественной меры действия дрейфа генов случайный инбридинг  $F_{ST}$  и локальный инбридинг  $\underline{a}$ . Индекс миграционной активности ИМ, с одной стороны, отражает интенсивность давления миграций, с другой, — показывает степень изолированности популяций и создание условий для возникновения инбридинга. В табл. 1 представлены значения  $F_{ST}$ , ИМ и  $\underline{a}$  в субпопуляциях КЧР. Дифференциация между изученными субпопуляциями определена для всех характеристик: случайного инбридинга  $F_{ST}$  (от 0.00017 до 0.0079), ИМ (от 0.34 до 0.80) и показателей локального инбридинга  $\underline{a}$  (от 0.00007 до 0.00304).

Проведенный анализ регрессионной зависимости между двумя оценками инбридинга ( $F_{ST}$  и  $\underline{a}$ ) показал положительный и значимый коэффициент корреляции ( $r = 0.79 \pm 0.20$ ). Значимые коэффициенты корреляций получены между значениями  $F_{ST}$  и ИМ ( $r = -0.74 \pm 0.22$ ), между  $\underline{a}$  и ИМ ( $r = -0.59 \pm 0.29$ ). Высокий коэффициент корреляции получен между показателями груза АД и АР патологии ( $r = 0.77 \pm 0.21$ ). Коэффициенты корреляции между грузом АД и Х-сц., АР и Х-сц. патологии невысоки, но статистически значимы ( $r = 0.48 \pm 0.29$  и  $r = 0.58 \pm 0.27$  соответственно).

Таблица 1. Основные параметры генетической структуры Карачаево-Черкесской Республики

| Район, город      | N      | Отягощенность НБ |      |       |      | Индекс разнообразия |      |       |       | Компоненты индекса Кроу |       |       | $F_{ST}$ | $\underline{a}$ | ИМ   |
|-------------------|--------|------------------|------|-------|------|---------------------|------|-------|-------|-------------------------|-------|-------|----------|-----------------|------|
|                   |        | АД               | АР   | Х-сл. | общ. | АД                  | АР   | Х-сл. | сумм. | Im                      | If    | Itot  |          |                 |      |
| Усть-Джегутинский | 43396  | 2.30             | 2.00 | 0.74  | 5.05 | 0.65                | 0.44 | 0.18  | 1.27  | 0.050                   | 0.307 | 0.315 | 0.00192  | 0.00228         | 0.62 |
| Карачаевский      | 35500  | 2.54             | 2.06 | 0.90  | 5.49 | 0.59                | 0.68 | 0.20  | 1.46  | 0.030                   | 0.248 | 0.286 | 0.00595  | 0.00264         | 0.55 |
| Малокарачаевский  | 36594  | 3.96             | 2.62 | 0.66  | 7.24 | 0.98                | 0.68 | 0.14  | 1.80  | 0.039                   | 0.303 | 0.353 | 0.00558  | 0.00253         | 0.48 |
| г. Черкесск       | 138900 | 1.03             | 0.95 | 0.36  | 2.34 | 0.33                | 0.19 | 0.09  | 0.61  | 0.025                   | 0.209 | 0.240 | 0.00017  | 0.00007         | 0.73 |
| Прикубанский      | 27557  | 2.58             | 1.81 | 1.16  | 5.55 | 0.76                | 0.62 | 0.22  | 1.60  | 0.022                   | 0.184 | 0.211 | 0.00309  | 0.00251         | 0.80 |
| Урупский          | 18074  | 1.88             | 1.27 | 0.89  | 4.04 | 0.94                | 0.50 | 0.11  | 1.55  | 0.017                   | 0.160 | 0.179 | 0.00109  | 0.00257         | 0.69 |
| Зеленчукский      | 43588  | 1.88             | 1.65 | 1.06  | 4.59 | 0.60                | 0.44 | 0.11  | 1.15  | 0.014                   | 0.318 | 0.337 | 0.00198  | 0.00182         | 0.53 |
| Абазинский        | 14631  | 2.87             | 1.71 | 1.78  | 6.36 | 0.96                | 0.75 | 0.34  | 2.05  | 0.022                   | 0.159 | 0.185 | 0.00403  | 0.00115         | 0.69 |
| Хабезский         | 25474  | 4.71             | 2.67 | 1.26  | 8.64 | 1.14                | 0.86 | 0.39  | 2.39  | 0.018                   | 0.150 | 0.171 | 0.00079  | 0.00304         | 0.34 |
| Адыге-Хальбский   | 11178  | 3.58             | 3.40 | 1.97  | 8.95 | 1.34                | 0.72 | 0.18  | 2.24  | 0.013                   | 0.272 | 0.288 | 0.00372  | 0.00278         | 0.64 |
| Ногайский         | 15475  | 5.82             | 2.58 | 1.42  | 9.82 | 1.62                | 0.65 | 0.26  | 2.52  | 0.028                   | 0.212 | 0.246 | 0.00547  | 0.00266         | 0.40 |

Примечание: N – численность населения, АД – аутосомно-доминантный, АР – аутосомно-рецессивный, Х-сл. – Х-сцепленный, общ. – общий груз НБ; сумм. – суммарный индекс разнообразия; Im – дифференциальная смертность, If – дифференциальная плодовитость, Itot – индекс Кроу;  $F_{ST}$  – индекс инбридинга;  $\underline{a}$  – локальный инбридинг; ИМ – индекс миграций.

**Таблица 2.** Коэффициенты корреляции между различными параметрами генетической структуры субпопуляций Карачаево-Черкесской Республики

| Тип наследования             | $F_{ST}$        | $\underline{a}$ | ИМ               | Компоненты индекса Кроу |                   |                   |
|------------------------------|-----------------|-----------------|------------------|-------------------------|-------------------|-------------------|
|                              |                 |                 |                  | Im                      | If                | Itot              |
| Груз наследственных болезней |                 |                 |                  |                         |                   |                   |
| Аутосомно-доминантный        | $0.80 \pm 0.20$ | $0.61 \pm 0.27$ | $-0.74 \pm 0.22$ | $0.040 \pm 0.33$        | $-0.119 \pm 0.33$ | $-0.068 \pm 0.33$ |
| Аутосомно-рецессивный        | $0.69 \pm 0.24$ | $0.69 \pm 0.24$ | $-0.54 \pm 0.28$ | $0.004 \pm 0.33$        | $0.254 \pm 0.32$  | $0.260 \pm 0.32$  |
| X-сцепленный                 | $0.36 \pm 0.31$ | $0.36 \pm 0.31$ | $-0.06 \pm 0.33$ | $-0.050 \pm 0.29$       | $-0.229 \pm 0.32$ | $-0.274 \pm 0.32$ |
| Общий груз                   | $0.78 \pm 0.21$ | $0.65 \pm 0.25$ | $-0.63 \pm 0.26$ | $-0.029 \pm 0.33$       | $-0.019 \pm 0.33$ | $0.011 \pm 0.33$  |
| Индекс разнообразия (ИР)     |                 |                 |                  |                         |                   |                   |
| Аутосомно-доминантный        | $0.54 \pm 0.28$ | $0.59 \pm 0.27$ | $-0.49 \pm 0.29$ | $-0.166 \pm 0.33$       | $-0.119 \pm 0.33$ | $-0.191 \pm 0.33$ |
| Аутосомно-рецессивный        | $0.87 \pm 0.16$ | $0.67 \pm 0.25$ | $-0.47 \pm 0.29$ | $-0.201 \pm 0.33$       | $-0.274 \pm 0.32$ | $-0.239 \pm 0.32$ |
| X-сцепленный                 | $0.72 \pm 0.23$ | $0.30 \pm 0.32$ | $-0.40 \pm 0.31$ | $-0.096 \pm 0.33$       | $-0.536 \pm 0.28$ | $-0.540 \pm 0.28$ |
| Суммарный ИР                 | $0.75 \pm 0.22$ | $0.83 \pm 0.19$ | $-0.53 \pm 0.28$ | $-0.198 \pm 0.33$       | $-0.308 \pm 0.32$ | $-0.290 \pm 0.32$ |

Полученные результаты демонстрируют согласованность всех изучаемых параметров популяции, характеризуя ее как единую систему, в которой все процессы взаимосвязаны. Важно, что изучаемые характеристики оценены разными методами через различный первичный материал.

В табл. 2 представлены данные о проведенном анализе регрессионной зависимости размеров груза АД, АР, X-сц. и общей отягощенности от уровней инбридинга ( $F_{ST}$  и  $\underline{a}$ ) и миграционной активности населения. Получены высокие коэффициенты корреляции между значениями отягощенности АД и АР патологией и величинами случайного инбридинга  $F_{ST}$  ( $r = 0.80 \pm 0.20$  и  $r = 0.69 \pm 0.24$  соответственно) и локального инбридинга  $\underline{a}$  ( $r = 0.61 \pm 0.27$  и  $r = 0.69 \pm 0.24$  соответственно). В случае X-сцепленной патологии определены значимые, но более низкие коэффициенты корреляции с показателями груза и  $F_{ST}$  и  $\underline{a}$  ( $r = 0.48 \pm 0.20$  и  $r = 0.45 \pm 0.20$  соответственно).

Оценка роли миграций в дифференциации значений груза АД, АР и X-сц. патологии также показала наличие корреляций для аутосомных заболеваний (АД и АР). Коэффициенты корреляций между уровнем отягощенности и индексом миграций ИМ составили  $r = -0.74 \pm 0.22$  и  $r = -0.54 \pm 0.28$  соответственно. Для X-сц. патологии закономерностей не выявлено ( $r = -0.06 \pm 0.33$ ) (табл. 2).

Изучена зависимость величины общего груза НБ от уровня  $F_{ST}$ ,  $\underline{a}$  и ИМ, показавшая во всех случаях высокие коэффициенты корреляции ( $r = 0.78 \pm 0.21$ ,  $r = 0.65 \pm 0.25$  и  $r = -0.63 \pm 0.26$  соответственно).

В результате проведенного анализа можно предположить, что значения груза аутосомных НБ в популяции КЧР находятся в зависимости от

одновременного действия основных факторов популяционной динамики — генетического дрейфа и миграций. Чем ниже уровень миграционной активности населения и, как следствие, выше изолированность, подразделенность субпопуляций и эффективный дрейф генов, тем выше показатели груза аутосомной патологии. Для X-сц. заболеваний можно говорить только о выявленных тенденциях. Такая картина наблюдалась в большинстве обследованных популяций РФ [7–13].

Учитывая, что груз НБ складывается из большого числа семей с различной патологией, представлялось логичным изучить возможное влияние параметров генетической структуры на нозологический спектр НБ. Для данного анализа число нозологических форм нормировано на численность населения и определен индекс разнообразия (АД, АР, X-сц.) в каждой обследованной субпопуляции (табл. 1).

Проведен анализ регрессионной зависимости индекса разнообразия НБ от параметров генетической структуры субпопуляций КЧР. Получены значимые коэффициенты корреляции (табл. 2) между индексом разнообразия АД, АР и X-сц. НБ и значениями  $F_{ST}$  ( $r = 0.54 \pm 0.28$ ,  $r = 0.87 \pm 0.16$  и  $r = 0.72 \pm 0.23$  соответственно), локального инбридинга  $\underline{a}$  ( $r = 0.59 \pm 0.27$ ,  $r = 0.67 \pm 0.25$  и  $r = 0.30 \pm 0.32$  соответственно) и индекса миграций ИМ ( $r = -0.49 \pm 0.29$ ,  $r = -0.47 \pm 0.29$  и  $r = -0.40 \pm 0.31$  соответственно).

Наиболее четкая зависимость разнообразия НБ от параметров генетической структуры ( $F_{ST}$ ,  $\underline{a}$ , ИМ) получена для суммарного индекса разнообразия ( $r = 0.75 \pm 0.22$ ,  $r = 0.83 \pm 0.19$  и  $r = -0.53 \pm 0.28$  соответственно). Нами также проведен анализ взаимосвязи величины общего груза НБ и

суммарного индекса разнообразия, коэффициент корреляции составил  $r = 0.94 \pm 0.11$ .

Таким образом, проведенный анализ позволил количественно установить, что основными факторами микроэволюции, в наибольшей мере определяющими дифференциацию субпопуляций КЧР по грузу и разнообразию наследственной патологии, являются уровень подразделенности обследованных субпопуляций, генетический дрейф и миграции. Роль естественного отбора для груза и разнообразия НБ в настоящий момент современным здравоохранением нивелирована, однако данный анализ лучше проводить для конкретных нозологических форм, так как приспособленность некоторых генотипов может быть существенно снижена. Данная картина характерна и для других популяций РФ и мира [2–13].

Работа выполнена при частичном финансировании РНФ (Российский научный фонд), грант № 17-15-01051.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cavalli-Sforza L.L., Bodmer W.F. The Genetics of Human Populations. N.Y.: Dover Publ., 2013. 945 p.
2. Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека: в 3-х т. М.: Мир, 1990. Т. 2. 378 с.
3. Baird P.A., Anderson N.W., Newcombe N.B., Lowry R.B. Genetic disorders in children and young adults: A population study // Am. J. Hum. Genet. 1988. V. 42. P. 677–694.
4. Finnish Disease Database. <http://www.findis.org/> (Updated: May, 2018).
5. Orphanet Reports Series: Diseases listed by decreasing prevalence or number of published cases. URL: <http://www.orpha.net/> (Updated: May, 2018).
6. Dong-Dong Wu, Ya-Ping Zhang. Different level of population differentiation among human genes // BMC Evol. Biol. 2011. V. 11(16). doi 10.1186/1471-2148-11-16
7. Пузырев В.П., Эрдыниева Л.С., Кучер А.Н., Назаренко Л.П. Генетико-эпидемиологическое исследование населения Тувы. Томск: STT, 1999. 255 с.
8. Пузырев В.П., Назаренко Л.П. Генетико-эпидемиологическое исследование наследственной патологии в Западной Сибири. Томск: STT, 2000. 187 с.
9. 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.
10. Гинтер Е.К., Мамедова Р.А., Ельчинова Г.И., Брусинцева О.В. Генетическая структура популяций и особенности территориального распределения в ней аутосомно-рецессивных заболеваний в Кировской области // Генетика. 1994. Т. 30. № 1. С. 107–111.
11. Гинтер Е.К., Ельчинова Г.И., Петрин А.Н. и др. 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.
12. Зинченко Р.А., Амелина С.С., Ельчинова Г.И. и др. Эпидемиология моногенных наследственных болезней в Ростовской области: факторы популяционной динамики, определяющие дифференциацию груза наследственной патологии в восьми районах // Генетика. 2009. Т. 45. № 2. С. 254–262.
13. Зинченко Р.А., Ельчинова Г.И., Гинтер Е.К. Факторы, определяющие распространение наследственных болезней в российских популяциях // Мед. генетика. 2009. Т. 8. № 12. С. 7–23.
14. Зинченко Р.А., Ельчинова Г.И., Нурбаев С.Д., Гинтер Е.К. Разнообразие аутосомно-доминантных заболеваний в российских популяциях // Генетика. 2001. Т. 37. № 3. С. 373–385.
15. 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. 1559–1570.
16. Медико-генетическое описание населения Адыгеи / Под ред. Гинтера Е.К. Майкоп, 1997. 225 с.
17. Ельчинова Г.И., Макаев А.Х.-М., Петрин А.Н., Зинченко Р.А. Брачная этническая ассортативность городского и сельского населения Карачаево-Черкесии // Генетика. 2017. Т. 53. № 7. С. 877–880. doi 10.7868/S0016675817060054
18. Morton N.E., Rao D.C., Lalouel J.M. Methods in Genetic Epidemiology. Berlin: S. Karger, 1983. P. 69–88.
19. Malécot G. Isolation by distance // Genetic Structure of Population / Ed. Morton N.E. Honolulu: Univ. Hawaii Press, 1973. P. 72–75.
20. Ельчинова Г.И., Зинченко Р.А. Брачно-миграционная характеристика городского населения Карачаево-Черкесии (конец XX в.) // Генетика. 2016. Т. 52. № 1. С. 120–125. doi 10.7868/S0016675817060054
21. Ельчинова Г.И., Макаев А.Х.-М., Петрин А.Н., Зинченко Р.А., Гинтер Е.К. Эндогамность городского и сельского населения Карачаево-Черкесии // Мед. генетика. 2016. Т. 15. № 3. С. 40–43.
22. Ельчинова Г.И., Макаев А.Х.-М., Ревазова Ю.А. и др. Репродуктивная характеристика сельского и городского населения Карачаево-Черкесии и индекс Кроу // Вестн. МГУ. Серия 23: Антропология. 2016. № 4. С. 118–126.
23. Курбатова О.Л., Янковский Н.К. Миграция — основной фактор популяционной динамики городского населения России // Генетика. 2016. Т. 52. № 7. С. 831–851.

## Study of the Role of the Main Factors of Population Dynamics in the Mechanism of Differentiation and the Formation of Diversity and Genetic Load of Hereditary Diseases in the Subpopulations of the Karachay-Cherkess Republic

R. A. Zinchenko<sup>a, b, \*</sup>, G. I. El'chinova<sup>a</sup>, R. A. Bikanov<sup>a</sup>, A. V. Marakhonov<sup>a</sup>,  
V. V. Kadyshchev<sup>a</sup>, S. I. Kutsev<sup>a, c</sup>, and E. K. Ginter<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Research Centre for Medical Genetics, Moscow, 115522 Russia

<sup>b</sup>Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, 129110 Russia

<sup>c</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 117997 Russia

\*e-mail: renazinchenko@mail.ru

The generalized results of the genetic and epidemiological study of the genetic structure of different ethnic groups of the Karachay-Cherkess Republic (KChR) through various genetic systems are presented: by the genes causing AD, AR and X-linked hereditary diseases and by non-biological parameters estimated by the methods of population statistics (random inbreeding  $F_{ST}$ , isolation parameters by the distance of the Malécot, migration index, Crow index and its components). The total size of investigated population was 410367 people (Cherkessk city, Ust-Dzhegutinsky, Karachayevsky, Malokarachayevsky, Prikubansky, Khabezsky, Nogaysky, Adyge-Khablsky, Urupsky, Zelenchuksky districts). Based on the study of correlations between different characteristics of the population genetic structure, it is assumed that the main cause of genetic differentiation of KChR subpopulations by diversity and load of hereditary diseases (AD, AR and X-linked), is genetic drift as well as migration with a decreased influence of natural selection and mutational process.

**Keywords:** genetic epidemiology, genetic drift, migration, mutation, natural selection, genetic load and diversity of hereditary diseases, Karachay-Cherkess Republic.