

РАЗНООБРАЗИЕ МОНОГЕННЫХ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ СРЕДИ РУССКОГО НАСЕЛЕНИЯ ВОЛГО-УРАЛЬСКОГО РЕГИОНА

© 2021 г. Р. А. Зинченко^{1,2,*}, Е. К. Гинтер^{1,3}, В. В. Кадышев¹, С. С. Амелина⁴,
Т. П. Васильева², О. Ю. Александрова², С. И. Куцев¹

¹Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова, Москва, 115522 Россия

²Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья
им. Н.А. Семашко, Москва, 105064 Россия

³Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, 125993 Россия

⁴Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, 344022 Россия

*e-mail: renazinchenko@mail.ru

Поступила в редакцию 25.01.2021 г.

После доработки 01.03.2021 г.

Принята к публикации 16.03.2021 г.

Представлены результаты разнообразия моногенных наследственных болезней (МНБ) среди русского населения десяти регионов Российской Федерации с различной этнической экстракцией: пять с коренным обитанием, пять в этнических популяциях Поволжья. Сравнительный анализ проведен с разнообразием МНБ у десяти этнических групп РФ. Суммарная численность обследованного населения составила 2.837 млн чел. (включая 1.624 млн русских и 1.213 млн представителей десяти различных этнических групп). Разнообразие МНБ составило 480 заболеваний, выявленных у 8355 больных. Определен спектр и распространенность частых заболеваний. Проведен сравнительный анализ геногеографических взаимоотношений между двадцатью этносами/популяциями по распространенности 201 аутосомно-рецессивного заболевания. Показано, что несмотря на интенсивную метисацию русских с коренным населением Поволжья, при положительной этнической брачной ассортативности генофонд русских по генам МНБ сохраняется.

Ключевые слова: генетическая эпидемиология, разнообразие менделирующей наследственной патологии, распространенность, русские, Поволжье.

DOI: 10.31857/S0016675821110163

Изучение разнообразия моногенных наследственных болезней (МНБ), их территориального распространения, этнической приуроченности, аллельной и локусной гетерогенности является актуальной задачей медицинской генетики.

Целью настоящей публикации является геногеографический анализ разнообразия МНБ у русского населения различных регионов, включая полиэтнические (пять республик Волго-Уральского региона), а также оценка влияния метисации на возможные изменения патогенома русских.

Русские являются титульным, самым многочисленным народом России (более 80%) и Европы. Несмотря на то что русские популяции являются довольно однородными в антропологическом отношении, однако, на основе различий региона проживания, традиций, особенностей культуры, выделяют русских Кавказа, Дона, центральной, северной и азиатской частей России. Проведен сравнительный анализ разнообразия наследственных заболеваний у русского населения, как в по-

пуляциях коренного обитания русских (пять регионов) в западной, центральной и южной частях РФ, так и в популяциях с различной этнической экстракцией – в Волго-Уральском регионе (Марий Эл, Чувашия, Удмуртия, Башкортостан, Татарстан). В анализ для сравнения также включено разнообразие МНБ у десяти этнических групп Российской Федерации – пяти народов Поволжья (марийцев Марий Эл, чувашей Чувашии, удмуртов Удмуртии, башкир Башкортостана и татар Татарстана), и пяти народов Северного Кавказа (карачаевцев, черкесов, абазин, ногайцев Карачаево-Черкессии и адыгейцев Адыгеи). Исследование проведено по оригинальному протоколу, разработанному в лаборатории генетической эпидемиологии ФГБНУ “МГНЦ”, предусматривающему комплексный анализ генетического портрета популяций одновременно через различные генетические и биологические системы [1, 2]. Методы сбора и статистической обработки данных остаются неизменными на всем протяжении исследова-

Таблица 1. Нозологический спектр и распространенность частой (чаще, чем 1 : 50000) наследственной патологии среди русского населения и десяти этнических групп европейской части РФ

№	ОМIM [6]	Диагноз	Распространенность на 100000, человек						
			РРУ	РРЧ	РМЭ	РРБ	РРТ	РПоп	ЭПоп
Аутосомно-доминантное наследование									
1	PS118220	Наследственная моторно-сенсорная нейропатия	3.57	5.65	3.38			5.48	7.50
2	#162200	Нейрофиброматоз, тип I	2.38	4.24	6.76		3.70	3.39	7.34
3	178300	Врожденный птоз	1.19	2.83	1.13			2.71	5.03
4	PS268000	Пигментный ретинит				2.83		2.59	3.46
5	PS116200	Врожденная катаракта			6.76	5.65	7.40	4.56	7.01
6	#146000	Гипохондроплазия		2.83	1.13	5.65	3.70	4.31	5.36
7	PS166200	Несовершенный остеогенез	14.27		1.13			2.28	1.98
8	151900	Множественный липоматоз	3.57				11.10	2.89	3.46
9	#146700	Вульгарный ихтиоз	2.38	2.83	16.91	5.65	14.80	13.12	26.79
10	#154700	Синдром Марфана	10.70	4.24	5.64		3.70	2.03	4.78
11	PS130000	Синдром Элерса-Данло	2.38			8.48	3.70	2.77	26.70
12	PS124900	Несиндромальная тугоухость	4.76		2.25	16.96	14.80	3.88	4.37
Аутосомно-рецессивное наследование									
1	PS253600	Поясно-конечностная мышечная дистрофия	3.57	2.99	1.13			2.61	1.81
2	#253300	Спинальная мышечная атрофия	1.19		2.25			1.97	2.14
3	PS251200	Микроцефалия, олигофрения	3.57	1.50	6.76	16.96	3.70	3.17	6.68
4	PS249500	Нарушение интеллектуального развития	10.70		1.13	31.09	22.20	4.11	27.61
5	PS268000	Пигментный ретинит		16.46	4.51			4.58	3.54
6	PS116200	Врожденная катаракта		1.50	2.25			2.69	3.46
7	#242100	Ихтиозиформная эритродермия		2.99	2.25			2.52	2.06
8	#261600	Фенилкетонурия	2.38	1.50	4.51	5.65	3.70	2.57	7.01
9	PS220290	Несиндромальная тугоухость	20.21	26.93	22.40	39.57	62.89	23.43	35.61
Х-сцепленное наследование*									
1	#310200	Миопатия Дюшенна		2.83	9.02			2.96	2.97
2	PS309530	Нарушение интеллектуального развития	2.38	5.65	6.76	45.23	73.99	2.89	23.74
3	#308100	Ихтиоз	19.02	2.83	4.51	5.65		3.88	6.26
4	PS310700	Врожденный нистагм			0.25			0.86	5.77

Примечание. В графе ОМIM – номера заболеваний по международному каталогу В. Мак Кьюсика; PS – фенотипическая серия заболеваний гетерогенной группы по ОМIM; РРУ – русские Удмуртии, РРЧ – русские Чувашии, РМЭ – русские Марий Эл, РРБ – русские Республики Башкортостан, РРТ – русские Республики Татарстан, РПоп – средние значения распространенности заболевания по результатам генетико-эпидемиологических исследований европейской части РФ для русских десяти регионов, ЭПоп – средние значения распространенности заболевания для десяти этнических групп Поволжья и Северо-Кавказа; * – распространенность на мужское население.

ний и подробно описаны ранее [1–3]. Суммарная численность обследованного населения составила 2.837 млн чел. (включая 1.624 млн русских и 1.213 млн представителей десяти этнических групп).

Разнообразие МНБ составило 480 заболеваний, выявленное у 8355 больных: 238 (4771 пациентов) с аутосомно-доминантным (АД) типом наследования, 201 (2918 больных) с аутосомно-рецессивным (АР) и 41 (666 больных) с Х-сцепленным типом

наследования (Х-сц.). Нозологический спектр МНБ среди русского населения составил 305 заболеваний (166 с АД, 117 с АР и 22 с Х-сц. типом наследования). Для каждого региона определены различия в разнообразии и точечной распространенности МНБ, оцененные при обследовании населения. Для русских не было выявлено статистически значимых эндемичных МНБ по регионам. Наибольшие различия определены между распространенностью МНБ среди русских и дру-

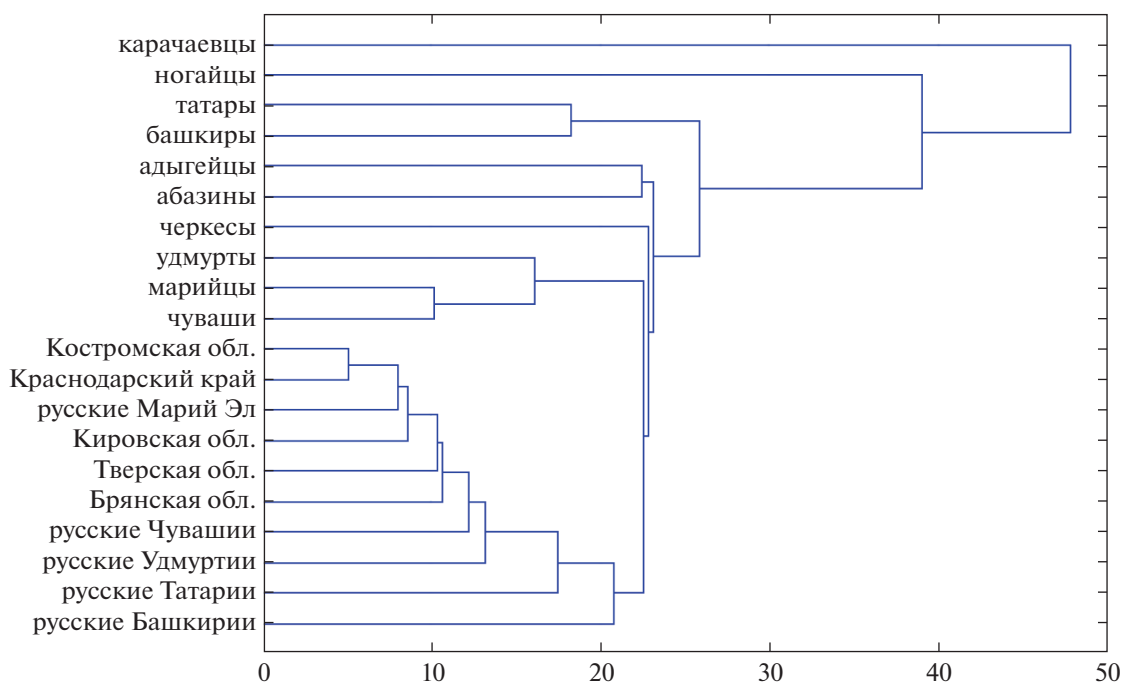


Рис. 1. Дендрограмма генетических расстояний, построенная по распространенности 201 АР-заболевания.

гих этнических групп (эти заболевания выделены в табл. 1 жирным шрифтом). Такая картина характерна для многих популяций мира — особенности распространения МНБ напрямую зависят от генетической структуры населения, от действия эффективного дрейфа в популяциях, миграционных процессов и естественного отбора, что подтверждалось для каждой обследованной популяции [2–7].

Рассчитана кумулятивная (АД, АР и Х-сц.) распространенность МНБ для русских десяти регионов, которая составила 1 : 532 человека, для представителей этнических групп — 1 : 230, что более, чем в два раза выше. Выявленные различия характерны не только для регионов РФ, но и для других популяций мира [4, 5, 8, 9].

Определено разнообразие частых заболеваний (распространенность чаще, чем 1 : 50000). Группа частых заболеваний аккумулировала наибольшее число больных: для заболеваний АД — 59% пациентов, для АР — 66.48%, для Х-сц. — 68.32%. В табл. 1 представлен спектр и распространенность частых заболеваний у русского населения в пяти популяциях Волго-Уральского региона, суммарная характеристика по русским десяти регионов (включая пять популяций коренного проживания русских), а также у этнических групп РФ [1, 9].

Проведен сравнительный анализ геногеографических взаимоотношений между двадцатью рассматриваемыми этносами/популяциями по распространенности 201 АР-заболевания, наиболее контрастно отражающих изменения патогено-

нома [5, 7, 8]. Выполнен кластерный анализ среднесвязывающим методом с использованием программного пакета “Statistica 16”.

На дендрограмме (рис. 1) представлены полученные результаты кластерного анализа. Как следует из рис. 1, на самом первом этапе объединяются русские различных регионов, включая русских Поволжья. Дальнейшее формирование кластеров отражает этногенез народов. Отдельные кластеры формируются из финно-угорских народов (марийцы-удмурты-чувашы) и адыго-абхазских народов (адыгейцы-абазиньы-черкесы). Замыкают анализ кластеры тюркоязычных народов — “башкиры-татары” и “ногайцы-карачаевцы”. Таким образом, несмотря на интенсивную метисацию русских Поволжья (52.5%), при положительной этнической брачной ассортативности [10] генофонд русских в его патологической части сохраняется. Теоретически, рассматривая популяции с различной этнической экстракцией, от процесса метисации можно ожидать эффект выравнивания генных частот с одновременным расширением генетического разнообразия для обеих популяций. Однако необходимо учитывать и другие факторы динамики генофонда — миграции и естественный отбор, постоянно действующие в популяциях, которые могут изменить этот процесс, приводя к формированию нового равновесного состояния генных частот.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, проект № 20-015-00061 и государственного задания министерства образования и науки РФ.

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и/или национально-го комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Зинченко Р.А., Куцев С.И., Александрова О.Ю., Гинтер Е.К. Основные методологические подходы к выявлению и диагностике моногенных наследственных заболеваний и проблемы в организации медицинской помощи и единых профилактических программ // Пробл. соц. гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2019. Т. 27. № 5. С. 865–877. <https://doi.org/10.32687/0869-866X-2019-27-5-865-877>
2. Zinchenko R.A., Makaov A.Kh., Marakhonov A.V. et al. Epidemiology of hereditary diseases in Karachay-Cherkess Republic // Int. J. Mol. Sci. 2020. V. 21(1). P. 325–329. <https://doi.org/10.3390/ijms21010325>
3. Методология генетико-эпидемиологического изучения наследственных болезней и врожденных пороков развития. Учебно-методическое пособие / Под ред. Зинченко Р.А., Амелиной С.С., Куцева С.И., Гинтера Е.К. Белгород: “Политепра”, 2020. 569 с. <https://doi.org/10.34851/PHP.2020.31.777>
4. Ferreira C.R. The burden of rare diseases // Am. J. Med. Genet. 2019. V. 179A. P. 885–892. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61124>
5. Wu D.D., Zhang Ya.P. Different level of population differentiation among human genes // BMC Evol. Biol. 2011. V. 11(16). <https://doi.org/10.1186/1471-2148-11-16>
6. 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.
7. Гинтер Е.К., Мамедова Р.А., Ельчинова Г.И., Брусинцева О.В. Генетическая структура популяций Кировской области и особенности территориального распределения в ней аутосомно-рецессивных заболеваний // Генетика. 1994. Т. 30. № 1. С. 107–111.
8. Procedural document on Epidemiology of rare disease in Orphanet, Orphanet, February 2019. Version 01. https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Epidemiology_in_Orphanet_R1_Ann_Epi_EP_05.pdf
9. Online Mendelian Inheritance in Man. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM> (Updated: January, 2020).
10. Ельчинова Г.И., Зинченко Р.А. Русские Поволжья. Интенсивность метисации в конце XX века // Генетика. 2021. Т. 57. № 1. С. 112–115. <https://doi.org/10.31857/S0016675821010057>

Diversity of Monogenic Hereditary Diseases among the Russian of the Volga-Ural Region

R. A. Zinchenko^{a, b, *}, E. K. Ginter^{a, c}, V. V. Kadyshev^a, S. S. Amelina^d, T. P. Vasilieva^b, O. Yu. Alexandrova^b, and S. I. Kutsev^a

^aResearch Centre for Medical Genetics, Moscow, 115522 Russia

^bSemashko National Research Institute of Public Health, Moscow, 105064 Russia

^cRussian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, 125993 Russia

^dRostov State Medical University, Rostov-on-Don, 344022 Russia

*e-mail: renazinchenko@mail.ru

We present the results of the diversity of monogenic hereditary diseases (MHDs) among the Russian population of 10 regions of the Russian Federation with different ethnic extraction – five with native populations and five in ethnic populations of the Volga region. A comparative analysis was performed with the diversity of MHDs in 10 ethnic groups of the RF. The total population surveyed was 2.837 million people (including 1.624 million Russians and 1.213 million representatives of 10 ethnic groups). The diversity of the MHDs was 480 diseases detected in 8355 patients. The spectrum and prevalence of frequent diseases were determined. A comparative analysis of the genogeographic relationships between twenty ethnicities/populations was performed on the prevalence of 201 AR diseases. It was shown that despite intensive mestization of Russians with the native population of the Volga region with positive ethnic mating assortativity, the gene pool of Russians according to the MHDs genes is preserved.

Keywords: genetic epidemiology, diversity of mendelian hereditary pathology, prevalence, Russian, Volga-Ural region.