

## НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ В РОССИЙСКИХ ПОПУЛЯЦИЯХ

Е.К. Гинтер, Р.А. Зинченко

ГУ Медико-генетический научный центр РАМН, Москва, Россия,  
e-mail: ekginter@mail.ru, renazinchenko@medgen.ru

Установлена распространенность аутосомно-доминантных, аутосомно-рецессивных и X-сцепленных рецессивных заболеваний в 11 регионах России. Численность обследованного населения превысила 2,5 млн человек. Обнаружена дифференциация популяций различного иерархического уровня по грузу наследственных болезней. Проведено популяционно-генетическое изучение тех же популяций, для которых исследована распространенность наследственных болезней. Показана дифференциация этих популяций по значениям случайного инбридинга, индекса эндогамии и другим характеристикам генетической структуры популяций. Предположено на основе изучения корреляций и географического анализа, что основной причиной генетической дифференциации популяций по отягощенности наследственными болезнями является дрейф генов. Изучено разнообразие наследственных болезней в обследованных популяциях. Всего выявлено 199 аутосомно-доминантных, 165 аутосомно-рецессивных и 48 X-сцепленных рецессивных заболеваний (412 различных нозологических форм). Основная часть разнообразия наследственной патологии приходится на редкие формы наследственных заболеваний, а основная часть больных – на частые формы. К частым формам наследственных болезней (распространенность выше, чем 1 : 50000) относятся 14 аутосомно-доминантных, 7 – аутосомно-рецессивных и 5 X-сцепленных рецессивных заболеваний. Предположено, что причиной локального накопления наследственных болезней в некоторых из обследованных популяций также является дрейф генов. На основе данных о долях рецессивных заболеваний, встречающихся с разной распространенностью, рассчитано значение числа вредных рецессивных генов на геном человека, оно составило около 9 генов на геном.

### Введение

Изучение распространенности, или частоты наследственных болезней человека важно как с теоретической, так и с практической точек зрения. Теоретическая сторона этих исследований определяется тем, что наследственные болезни составляют часть генетического груза человека, как сегрегационного, так и преимущественно мутационного. Генетический груз определяется как снижение средней приспособленности популяции по сравнению с популяцией, все индивидуумы которой обладают генотипом, обеспечивающим максимальную приспособленность (Crow, 1958). Проблема размера и динамики генетического груза остается актуальной для популяционной генетики начиная с того момента, когда она была сформулирована Г. Меллером (Muller, 1950). Собственно, актуальность этой проблемы заклю-

чается в том, что предположение Меллера о том, что генетический груз в популяциях человека продолжает расти из-за снижения давления естественного отбора и это может иметь драматические последствия для человека, остается в силе. Меллер обосновывал свое предположение тем, что благодаря успехам современной медицины, многие генотипы, которые имели сниженную приспособленность и отбраковывались отбором, в современном обществе благополучно доживают до репродукции и оставляют потомство также со сниженной приспособленностью. В результате генетический груз растет, а приспособленность современных популяций человека падает. Кроме того, на современные популяции действует большое количество новых мутагенных факторов, что вносит дополнительный вклад в рост генетического груза популяций. В то же время следует отметить, что результаты оценки разме-

ров генетического груза, полученные разными авторами, весьма противоречивы, а их интерпретация неоднозначна. Что же касается практической стороны этих исследований, то они, можно сказать, лежат на поверхности. Результаты таких исследований позволяют получить представление о том, как много менделирующей наследственной патологии встречается в популяциях человека, насколько разнообразна эта патология и отличаются ли отдельные популяции человека по размерам груза наследственных болезней или по их разнообразию. Эти данные нужны для организаторов здравоохранения, планирующих работу медико-генетической службы, для органов социальной защиты и других государственных институтов.

Исследования по геногеографии и одновременно этногеографии, т. е. по территориальному распределению редких мутантных генов в пределах отдельных этнических групп, имеют краткую историю, и, тем не менее, медицинской генетикой собрано значительное число данных о распространении наследственных болезней в различных популяциях (Гинтер, 1978). Накопление и систематизация данных по геногеографии наследственных болезней происходит по-разному. Это может быть эпидемиологическое изучение отдельных или относительно немногих наследственных болезней, представляющих интерес для исследователя, и таких работ большинство. Подобные работы не дают представление о размерах груза наследственных болезней в популяциях, если только не суммировать их результаты. Размеры груза наследственных болезней в эксперименте могут быть определены либо с помощью более или менее полного одноразового обследования популяции с целью выявления достаточно широкого спектра наследственных болезней, либо через создание регистра и мониторинга наследственных болезней в определенной популяции – наиболее мощных инструментов медико-генетического обследования популяции.

С нашей точки зрения, самые точные данные об эпидемиологии наследственных болезней дает регистр одной из провинций Канады – Британской Колумбии. Он был создан более 50 лет назад (в 1952 г.) и функционирует так, что в него стекаются все дан-

ные о больных с диагностированной наследственной патологией из клиник, от практикующих врачей, учреждений социального обеспечения и т. д. (всего 60 источников регистрации), а также статистические данные о численности населения, его рождаемости, смертности, движении населения провинции. Диагнозы классифицируются согласно ICD9. В результате объединения всех этих данных появляется возможность оценить как частоту отдельных наследственных болезней, так и групп заболеваний, а также всех наследственных болезней в целом. Эта частота для некоторых наследственных болезней может быть недооценена в связи с тем, что регистр пока существует чуть более 50 лет, а некоторые аутосомно-доминантные болезни проявляются позже, например, хорей Гентингтона, но в остальных отношениях – это лучшее из того, что есть в мире о частоте наследственных болезней в популяциях человека. Суммарные данные о частоте врожденной и наследственной патологии в провинции Британская Колумбия, базирующиеся на мониторинге более чем одного миллиона новорожденных, приведены в табл. 1.

В таблице 1 нас в первую очередь интересуют частоты менделирующей наследственной патологии в популяции Британской Колумбии, так как распространенность именно этой группы наследственных болезней исследовалась нами в российских популяциях. Под менделирующей наследственной патологией понимают те заболевания человека, которые наследуются согласно правилам Менделя. Среди них выделяют аутосомные (доминантные и рецессивные) и сцепленные с X-хромосомой (X-сцепленные доминантные и рецессивные) заболевания. Наследование основной массы хронических заболеваний человека, а также изолированных пороков развития не подчиняется менделевским правилам наследования, но обнаруживает нередко семейное накопление. Общепринято наследование таких заболеваний считать мультифакториальным, т. е. зависящим как от действия большого числа генов с малым эффектом, так и от действия большого числа внешнесредовых факторов. Из табл. 1 следует, что в Британской Колумбии частота аутосомно-доминантных (АД) забо-

Таблица 1

Частота наследственной и врожденной патологии в провинции  
Британская Колумбия по данным «Регистра состояния здоровья населения провинции» (модифицировано из Baird *et al.*, 1988)

| Категория заболеваний   | Частота на 1 млн новорожденных | Процент от числа новорожденных |
|---|--------------------------------|--------------------------------|
| Аутосомно-доминантные   | 1395,4                         | 0,14                           |
| Аутосомно-рецессивные   | 1655,3                         | 0,17                           |
| X-сцепленные рецессивные  | 532,4                          | 0,05                           |
| Хромосомные   | 1845,4                         | 0,18                           |
| Частично наследственно обусловленные врожденные пороки развития | 26584,2                        | 2,66                           |

леваний составляет 1,4 больных на 1000 новорожденных, аутосомно-рецессивных (АР) – 1,7 больных и, наконец, X-сцепленных (X-сц) – 0,5 больных на 1000 новорожденных. Эти частоты мы и будем рассматривать как базисные, с которыми будут сравниваться значения отягощенности менделирующей наследственной патологией, полученные в нашей работе. Под отягощенностью менделирующей наследственной патологией мы понимаем ее встречаемость в данный момент в обследуемой популяции (prevalence rate).

Данные о частоте наследственных болезней в популяции Британской Колумбии не единственные в мировой литературе. Впервые такие данные были получены еще в 1959 г. А. Стивенсоном для Северной Ирландии (Stevenson, 1959). Он, однако, использовал обзорный метод получения данных: одновременно были получены сведения о больных с предположительно наследственной патологией от всех практикующих врачей в популяции Северной Ирландии. В этом случае речь идет о распространенности, а не о частоте наследственных болезней. Тем не менее значения распространенности АД и АР патологии по Стивенсону были существенно выше, чем в Британской Колумбии. Результаты работы А. Стивенсона многократно подвергались критике, причем в основном она касалась точности установления типа наследования заболеваний. Значительная часть тех болезней, которые А. Стивенсон считал АД, такими в настоящее время не считаются, а, кроме того, многие со-

стояния, включенные в перечень для регистрации А. Стивенсоном, лишь условно можно называть патологическими. Поэтому отягощенность популяции Северной Ирландии АД заболеваниями в работе А. Стивенсона, скорее всего, значительно завышена. В меньшей степени, но по тем же причинам в этом исследовании завышена частота АР заболеваний. Что касается X-сц заболеваний, то их список так мал и очевиден, что их распространенность оказалась неискаженной.

В таблице 2 приведен ряд оценок частоты менделирующих наследственных болезней в популяциях человека, полученных разными авторами или коллективами авторов. В большинстве случаев эти оценки выведены путем суммирования данных из разных статей, посвященных эпидемиологии разных наследственных болезней в разных популяциях с последующей дедукцией, как все эти результаты могут быть усреднены.

Из таблицы 2 следует, что наибольшим колебаниям подвержена оценка частоты АД заболеваний, которая, по данным разных источников, различается больше, чем на порядок. Это связано с включением или не включением таких АД признаков, которые условно можно считать патологическими, как семейная гиперхолестеринемия, взрослый тип поликистоза почек и некоторых других. Пенетрантность этих признаков в терминах патологических состояний достаточно низкая, и поэтому их включение в список регистрируемых доминантных со-

стояний, скорее, отражает точку зрения конкретного автора или авторов. Частота АР заболеваний колеблется по данным разных источников всего в два раза, что, скорее всего, связано с более строгими критериями отбора АР заболеваний, а также с тем, что среди них реже встречаются такие состояния, которые только условно можно считать патологическими. Оценка частоты Х-сц состояний практически не варьирует по причине, которая уже указана ранее. Можно предполагать, что оценки частот наследственных болезней, полученные таким способом, должны быть завышены, хотя трудно оценить, насколько. В любом случае можно утверждать, что для получения оценок распространенности или частоты наследственных болезней в популяции материал должен быть определенным образом организован. В противном случае, как это случилось с голландскими исследователями, изучавшими всю литературу, в которой приводились данные о наследственных болезнях в Голландии за много лет, авторы пришли к выводу, что по этим данным получить представление о грузе наследственных болезней в Голландии не представляется возможным (Verheij *et al.*, 1994).

Таблица 2

Частота основных типов наследственных болезней на 1000 новорожденных по данным ряда источников

| Категория заболеваний | 1   | 2   | 3   | 4    | 5    | 6    |
|-----------------------|-----|-----|-----|------|------|------|
| АД                    | 9,5 | 0,7 | 7,0 | 10,0 | 10,0 | 10,0 |
| АР                    | 2,1 | 2,5 | 2,1 | 1,0  | 1,1  | 2,5  |
| Х-сц                  | 0,4 | 0,5 | 0,5 | 0,5  | –    | –    |

Примечание. Номера обозначают разные источники: 1 – Stevenson, 1959; 2 – Johnes, Bodmer, 1974; 3 – Carter, 1977; 4 – Neel, 1978; 5 – UNSCEAR, 1977; 6 – UNSCEAR, 1986.

### Результаты и обсуждение

Наши исследования по эпидемиологии наследственных болезней в популяциях бывшего СССР были начаты более 30 лет

назад. Сначала были определены источники регистрации больных с предположительно наследственной патологией. На первых этапах, когда работа велась в популяциях республик Средней Азии, по существу, единственным источником регистрации служила специальная анкета (рис. 1), которая распространялась среди медицинских работников обследуемых районов.

В этой анкете содержались симптомы некоторого числа наследственных болезней, относительно просто выявляемых, так как они имеют, как правило, выраженное внешнее клиническое проявление. Нужно иметь в виду, что практически каждый симптом характерен не для одного, а для целой группы заболеваний, что существенно расширяет ее возможности в выявлении наследственной патологии. Такие симптомы, как слабослышание или врожденная тугоухость имеют отношение к десяткам, если не сотням, наследственных болезней. В анкету не включались симптомы наследственных болезней, которые не имеют очевидных внешних проявлений и требуют специальных методов исследований, клинических или параклинических. Анкета определила также круг специалистов, которые нужны для более или менее точной диагностики выявляемой патологии: педиатр, невролог, дерматолог, ортопед, отоларинголог, офтальмолог, а также требования к специалистам: они должны быть специализированы по соответствующей наследственной патологии, весьма желательно участие одних и тех же специалистов на всем протяжении работы. Несмотря на относительную простоту анкеты, сравнение ее симптомов с симптомами наследственных заболеваний, включенных в каталог наследственных болезней В. Мак Кьюсика (5-е изд.), показало, что теоретически она позволяет выявлять более 500 (при повторном анализе каталога в 2000 г. примерно около 2500) разных наследственных болезней, как частых, так и редких, с разными типами наследования в пропорции, близкой к той, которая была в каталоге, и, таким образом, дает более или менее репрезентативную выборку наследственных болезней из всех имеющихся (McKusick, 1978; McKusick, 2000). Кроме того, при диагностике постоянно используется справочная отечественная и зарубежная

Уважаемый коллега!

*В настоящее время в вашем районе проводится изучение семей, в которых имеются больные с НП.*

Наиболее характерные симптомы наследственных болезней следующие:

*Вялость или повышенный тонус и судороги у новорожденных, рвота новорожденных;*

*Умственная отсталость, врожденная глухота или глухонмота;*

*Слепота, микрофтальм, врожденная катаракта или глаукома, колобомы, аниридия, нистагм, птоз, прогрессирующее ухудшение сумеречного зрения;*

*А- или гипотрофия, гипертрофия, спастические подергивания мышц, параличи, нетравматическая хромота, нарушение походки, туго- или неподвижность суставов;*

*Карликовый рост (не более 1 м 40 см для взрослых), врожденные деформации скелета и /или конечностей, грудной клетки, черепа, лица, изменение числа пальцев, синдактилии, эктрадактилии, врожденная ломкость костей, комбинации врожденных уродств;*

*Сухость или усиленное ороговение кожи ладоней и подошв, других участков тела, пятна коричневого цвета и множественные опухоли на коже, врожденная пузырчатка, отсутствие ногтей, алопеция, гипотрихоз, непрорезывание зубов;*

*Повышенная кровоточивость, увеличение печени с рождения, периодическая желтуха;*

*Врожденные пороки сердца в сочетании с другими врожденными пороками;*

*Недоразвитие наружных половых органов и вторичных половых признаков, ожирение.*

*Мы просим Вас предоставить сведения о больных с такими симптомами, проживающих на Вашем участке. Если в семье несколько больных, то в анкете следует дать сведения о каждом больном. Укажите предварительный диагноз, Ф.И.О., домашний адрес.*

*Благодарим Вас за помощь!*

**Рис. 1.** Лицевая часть анкеты с перечислением симптомов наследственных болезней, подлежащих регистрации.

литература и атласы: «Smith's Recognizable Pattern of Human Malformation» (Jones, 1988), «An Atlas of Characteristic Syndromes» (Wiedemann *et al.*, 1985), «A Color Atlas of Clinical Genetics» (Baraitser, Winter, 1983), компьютерная диагностическая программа «POSSUM» и Лондонская база данных, «Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование» (Козлова и др., 1996).

Во время работы в республиках Средней Азии мы практически не использовали другие источники регистрации предположительно наследственной патологии, кроме представленных медицинскими работниками. Однако это компенсировалось тем, что мы выявляли только семейные случаи заболеваний, т. е. когда в семье были поражены одним и тем же заболеванием два и более человек. Такой способ выявления заболеваний упрощает выявление патологии и резко повышает вероятность того, что эта патология имеет наследственную природу, но, с другой стороны, для него невозможно подобрать подходящий источник регистрации, будь то документы ВТЭК или данные Отдела соцобеспечения, так как они не содержат

информации о семейном поражении заболеванием. Однако, когда мы начали работу в России, то маленький размер семьи и некоторые другие обстоятельства заставили нас перейти на регистрацию семей с предположительно наследственной патологией через одного больного и использовать многочисленные вторичные источники регистрации больных с наследственной патологией, которые существенно дополняли материал, полученный нами от медицинских работников. Необходимо в то же время подчеркнуть, что для сохранения преемственности в работе и для создания возможности сравнения отягощенности разных популяций наследственной патологией содержание анкеты остается постоянным на протяжении всей нашей работы (Медико-генетическое описание..., 1997; Наследственные болезни..., 2002).

Итак, первый этап получения оценок распространенности наследственной патологии в наших исследованиях включает создание, как теперь принято говорить, базы данных о всех семьях с предположительно наследственной патологией, клинические проявления которой частично или полностью соответствуют анкете, независимо от того,

получены ли они от медицинских работников обследуемой популяции, или извлечены из материалов ВТЭК, данных об инвалидах с детства или других источников. Технически эта работа организуется таким образом, что на медицинском совете обследуемого района (во всех наших медико-генетических исследованиях район является единицей наблюдения), на котором желательно присутствие всех фельдшеров и врачей района, разъясняются общие цели работы и содержание анкеты, после чего анкета для заполнения раздается всем присутствующим. Сбор анкеты проводится через оргметодкабинет ЦРБ, либо лично сотрудниками экспедиционной группы МГНЦ РАМН. Нужно отметить, что анкетирование медицинских работников дает более высокий процент выявления больных с наследственной патологией в сельской местности по сравнению с городом, что связано, вероятно, с относительно небольшим по численности населением, обслуживаемым фельдшерами, и тем, что они многократно посещают все проживающие на их участке семьи и лично знают практически всех людей. В городе, напротив, значительная доля случаев первично выявляется через такие источники, как ВТЭК и данные Отдела соцобеспечения.

Суть второго этапа сводится к решению вопроса о наследственном характере заболевания у зарегистрированных пробандов (пробандами называют больных, через которых зарегистрирована семья). Для этого врачи-генетики МГНЦ РАМН вместе с фельдшерами посещают дома пробанда/ (пробандов), осматривая не только самого больного, но и всю его семью. На больного, у которого предполагается наследственная патология, заводится медицинская карта, в которой указываются паспортные сведения о пробанде и членах его семьи, краткая история болезни, составляется родословная, описывается фенотип и соматический статус больного. В случае предположения о наследственных нарушениях обмена веществ берется кровь и моча больных для проведения специальных биохимических исследований. В результате этой работы заметная часть больных (обычно около половины), представленных медицинским персоналом района, исключается из выборки, так как

удается установить внешнюю причину заболевания и, следовательно, исключить его наследственную природу. Оставшаяся часть представляет собой список семей с предположительной наследственной патологией, подлежащий дальнейшему исследованию.

Последний, третий этап, заключается в верификации диагнозов при участии врачей-специалистов из ведущих специализированных клиник г. Москвы (невролога, офтальмолога, дерматолога, ортопеда, педиатра-генетика). Естественно, что на этом этапе также возможно и действительно происходит исключение из базы данных некоторых семей с ненаследственной патологией.

Собранный таким образом клинический материал подвергается генетическому анализу, цель которого заключается в выяснении соответствия распределения больных и здоровых в выявленных семьях распределению, ожидаемому при определенном типе наследования – АД или АР. В том случае, если такое соответствие не наблюдается, возникает необходимость найти возможные источники «загрязнения» за счет включения семей с ненаследственной патологией и оставить в анализируемом материале только те семьи, где наследственная природа заболеваний не вызывает сомнений. Это очень непростая работа, которая с трудом подвергается формализации и подробно рассмотрена в некоторых наших публикациях (Петрин и др., 1988; Медико-генетическое описание..., 1997; Наследственные болезни..., 2002).

Те случаи, для которых доказана наследственная природа заболеваний, составляют материал для расчета отягощенности населения наследственной патологией. Насколько нам известно, этот этап отсутствовал или отсутствует в цитированных ранее работах, в которых оценивалась частота наследственных болезней в популяциях. Вместе с тем хорошо известно, что практически для всех наследственных заболеваний могут существовать фенкопии, которые имеют ненаследственную природу. Из этого вытекает, что размеры груза наследственных болезней, оцененные без учета их «загрязнения» фенкопиями, могут быть завышены.

В таблице 3 приведены некоторые количественные характеристики обследованных популяций.

Таблица 3

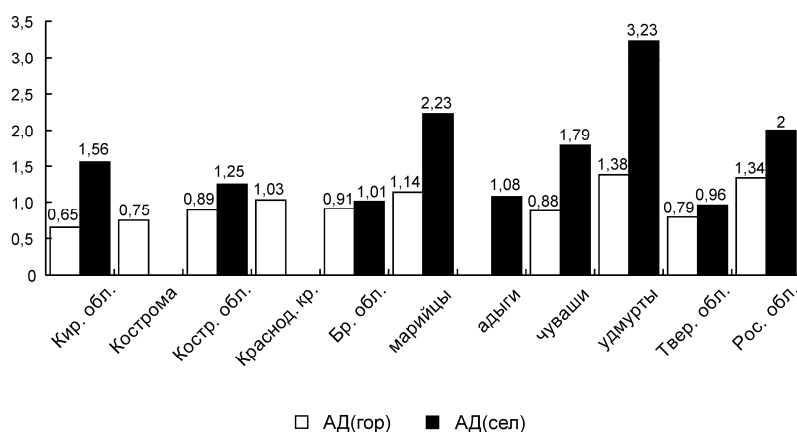
## Обследованные российские популяции

| Популяции             | Численность населения области или республики | Обследовано | Число обследованных районов | Число выявленных больных |
|-----------------------|--|-------------|-----------------------------|--------------------------|
| Брянская область      | 1378900                                      | 88200       | 1                           | 133                      |
| Костромская область   | 737500                                       | 444476      | 10                          | 673                      |
| Кировская область     | 1503600                                      | 264700      | 9                           | 589                      |
| Краснодарский край    | 5124400                                      | 426600      | 6                           | 740                      |
| Архангельская область | 1335700                                      | 40000       | 5                           | 104                      |
| Тверская область      | 1472600                                      | 75000       | 2                           | 131                      |
| Ростовская область    | 4406700                                      | 320925      | 8                           | 1055                     |
| Республика Адыгея     | 447000                                       | 101800      | 4                           | 233                      |
| Республика Марий Эл   | 728000                                       | 276000      | 7                           | 630                      |
| Республика Чувашия    | 1314000                                      | 264419      | 6                           | 679                      |
| Республика Удмуртия   | 1570000                                      | 264419      | 6                           | 794                      |
| Всего                 | 20018400                                     | 2569775     | 64                          | 5761                     |

Медико-генетическим обследованием было непосредственно охвачено население общей численностью, превышающей 2,5 млн человек из 11 территорий или субъектов Российской Федерации (64 района). В общей сложности в ходе исследования выявлен 5761 больной с менделирующей наследственной патологией. Отягощенность населения обследованных территорий аутосомно-доминантной, аутосомно-рецессивной и Х-сцепленной патологией от-

дельно для городского и сельского населения представлена на рис. 2–4.

Как следует из приведенных рисунков, самая высокая отягощенность населения во всех обследованных популяциях – АД заболеваниями, а самая низкая – Х-сц. заболеваниями. Нет достоверных различий между популяциями в их отягощенности Х-сц. заболеваниями. По крайней мере, отчасти это может объясняться низкими абсолютными



**Рис. 2.** Отягощенность российских популяций АД патологией (число больных в расчете на 1000 человек населения).

Сокращения: Кир. об. – Кировская область, Костр. обл. – Костромская область, Краснодар. кр. – Краснодарский край, Бр. обл. – Брянская область, Твер. обл. – Тверская область, Рос. обл. – Ростовская область.

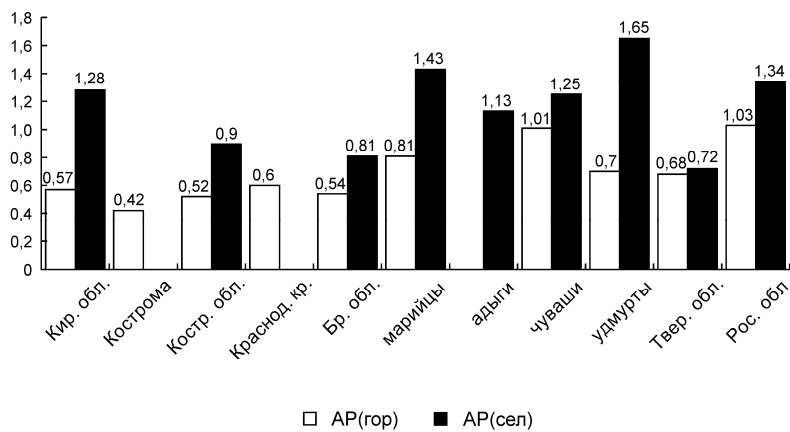


Рис. 3. Отягощенность российских популяций АР патологией. Сокращения как на рис. 1.

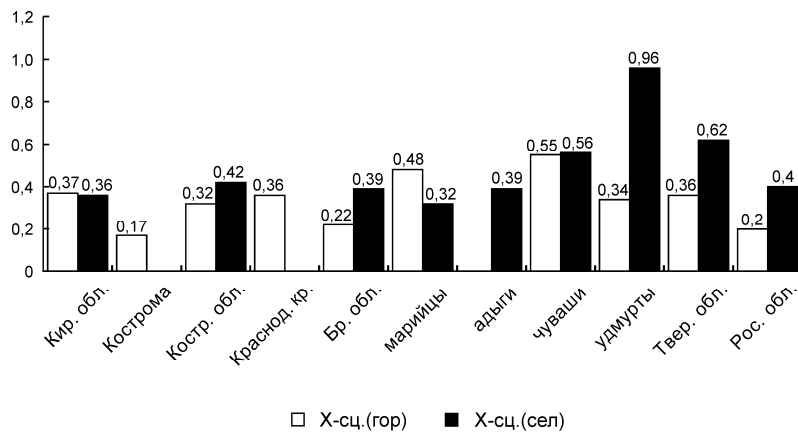


Рис. 4. Отягощенность российских популяций X-сцепленной патологией (число больных в расчете на 1000 мужчин). Сокращения, как на рис. 1.

значениями отягощенности этой группы заболеваний. Напротив, по отягощенности АД и АР заболеваниями наблюдаются достоверные различия между популяциями. Во-первых, отягощенность сельских популяций как АД, так и АР заболеваниями всегда выше, чем городских популяций. В сельских популяциях груз доминантных заболеваний в 1,5 раза выше, чем в городских ( $1,86 \pm 0,006$  и  $0,95 \pm 0,001$  соответственно), а рецессивных более чем в 2 раза ( $1,29 \pm 0,002$  и  $0,62 \pm 0,001$ ). Во-вторых, наблюдаются достоверные различия внутри групп сельских и городских популяций по отягощенности как доминантными, так и рецессивными заболеваниями. Различия прослеживаются также при сравнении отягощенности основными видами наследственной патологии различных этнических

групп. Например, отягощенность АД и АР патологией среди марийцев, чувашей и удмуртов оказалась выше, чем среди русских и адыгейцев, как городского, так и сельского населения ( $\chi^2_1 = 50,75$ ;  $\chi^2_1 = 11,14$ ;  $\chi^2_1 = 12,18$ ;  $\chi^2_1 = 4,77$ ;  $P < 0,05$ ). Важно подчеркнуть, что дифференциация в отягощенности аутосомными заболеваниями существуют между популяциями разного иерархического уровня. Чем ниже иерархический уровень популяции, тем больше обнаружено различий между популяциями. Наибольшие различия наблюдались между сельскими советами в рамках одного района. Например, в Шарканском районе Республики Удмуртия отягощенность в различных сельских советах примерно равной численности (500–1000 человек) варьировала от 0 до 16,34 на 1000 человек. Менее выражены



различия в отягощенности между отдельными районами одной области или Республики (например: вариация от 1,91 до 5,77 на 1000 человек между отягощенностью сельского населения двух соседних районов Республики Удмуртия). И, наконец, наименьшие различия выявлены между обследованными субъектами Российской Федерации (рис. 2–4). Таким образом, анализ отягощенности менделирующими наследственными болезнями исследованных российских популяций показал, что существует отчетливая дифференциация между отдельными популяциями как внутри каждой из 11 обследованных территорий, так и между ними по этому показателю и, есть все основания полагать, по частотам генов наследственных болезней.

Следует заметить, что полученные оценки отягощенности, или распространенности наследственных болезней, особенно в сельских популяциях Кировской области, Республики Марий Эл и Чувашии, по своим абсолютным значениям очень близки к оценкам частоты наследственных болезней по данным Регистра врожденной и наследственной патологии Британской Колумбии (Канада) (Vaird *et al.*, 1988).

Для того чтобы выяснить, какие популяционно-генетические механизмы ответственны за генетическую дифференциацию российских популяций по грузу наследственных болезней, во всех обследованных популяциях наряду с медико-генетическим проводилось собственно популяционно-генетическое исследование. Особенностью популяционно-генетических исследований было то, что нам приходилось получать параметры генетической структуры для тех популяций, которые были основными объектами нашего исследования, т. е. для районов. Именно поэтому для описания генетической структуры изучаемых популяций был использован либо изонимный метод, позволявший получить значения инбридинга и для сельских советов, или сельских администраций и для района в целом, либо модель изоляции расстоянием Малекко, которая также давала возможность описать генетическую структуру района, а не только локальных популяций. Оценка генетической структуры популяций через модель

изоляции расстоянием Малекко (Malécot, 1973), суть которой заключается в установлении зависимости степени родства супругов от расстояния между местами их рождения, проводилась при помощи анализа брачных записей бюро ЗАГС. Всего нами проанализировано более 60 тыс. брачных записей.

На рис. 5 приведены данные об изменчивости показателя случайного инбридинга ( $F_{st}$ ) как меры межпопуляционного дефицита гетерозигот. При оценке значений случайного инбридинга во избежание искажения этой  $F$ -статистики используемый локус должен быть селективно нейтральным. В качестве косвенного маркера для оценки случайного инбридинга ( $F_{st}$ ) можно использовать фамилии, характеризующиеся селективной нейтральностью и являющиеся хорошим биологическим маркером. Распределение фамилий в пределах некоторого региона определяется случайными процессами, и в них отражается история популяций, главным образом, результат уровня миграций за ряд поколений.

Уже стала классической формулировка Мортон (Morton *et al.*, 1971), что использование фамилий в качестве селективно нейтрального маркера имеет информационную ценность, равную лучшей кодоминантной генетической системе. Фамилия, наследуемая патроклинно, т. е. по отцу, представляет достаточно полный аналог генетических маркеров, используемых при изучении длительно существующих популяций, в которых фамилии употребляются на протяжении не менее чем в течение 10 поколений, т. е. наследование фамилий является традиционным. Поведение фамилий во времени позволяет судить об изменении генетического состава популяции в результате совместного действия дрейфа и миграции генов, а также о скорости протекания генетико-автоматических процессов в изучаемых популяциях. Оценка случайного инбридинга проводилась согласно модифицированному методу изонимии:  $F_{st} = SS_{im}S_{if}/4k$ , где  $S_{if}$  – частота фамилии у женщин,  $S_{im}$  – частота фамилии у мужчин,  $k = 7$  (Crow, Mange, 1965). Если различиями в частотах фамилий мужчин и женщин можно пренебречь, то  $F_{st} = Sq_i^2/4k$ , где  $q_i$  – частота  $i$ -ой фамилии. Для оценки случайного инбридинга методом изонимии

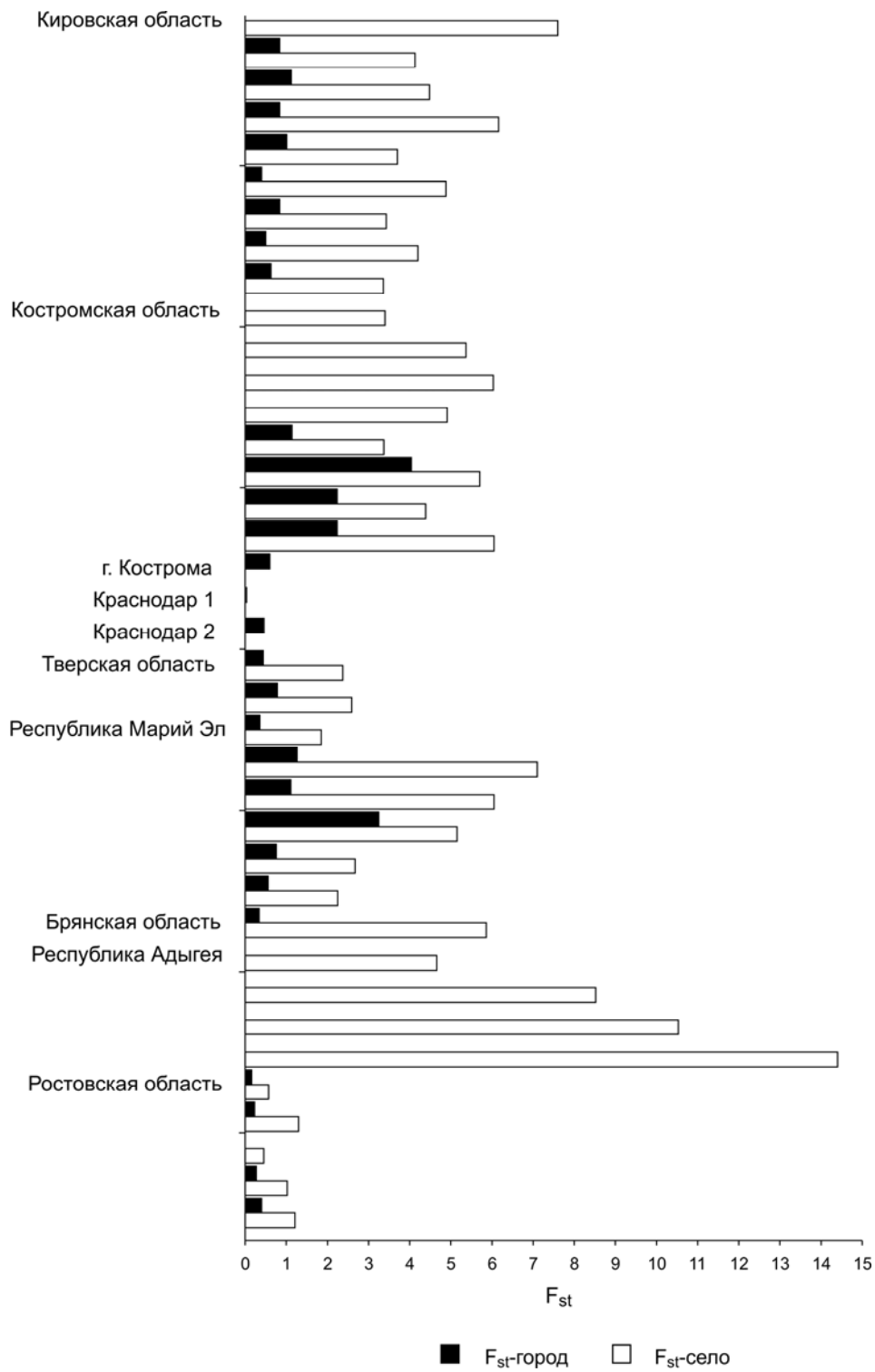


Рис. 5. Изменчивость значений  $F_{st}$  в некоторых российских популяциях.

нами использовались списки избирателей исследуемых районов, которые обрабатывались с учетом распределения фамилий по сельским советам и райцентрам районов. Далее рассчитывалась средневзвешенная оценка случайного инбридинга по сельским советам, отражающая значения случайного инбридинга в сельской местности изучаемого района.

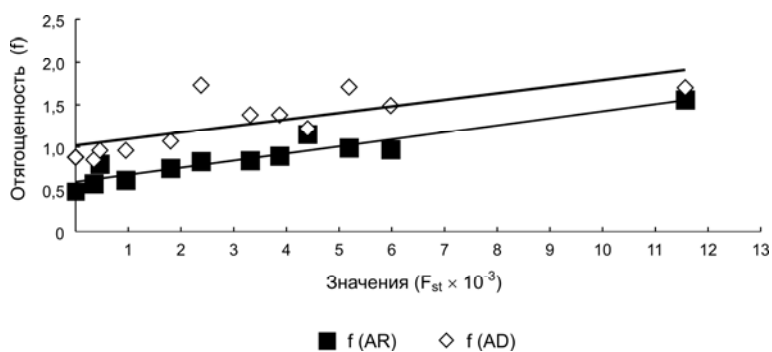
Из диаграммы (рис. 5) хорошо видно, что значения  $F_{st}$  во всех популяциях существенно меньше в городских популяциях по сравнению с сельскими. Средневзвешенное значение случайного инбридинга для городских популяций составило  $0,57 \times 10^{-3}$ , а для сельских –  $4,36 \times 10^{-3}$ . В то же время как в городских, так и в сельских популяциях наблюдается выраженная изменчивость значений случайного инбридинга.

Величина случайного инбридинга  $F_{st}$  является одной из мер дрейфа генов. Поэтому мы попытались оценить, насколько изменчивость в отягощенности популяций аутосомной патологией зависит от изменчивости в этих популяциях значений  $F_{st}$ . Была получена регрессия  $ax + b$ , аппроксимирующая зависимость отягощенности АД и АР патологии от уровня инбридинга ( $a = 1,41 \pm 0,23$ ,  $b = 0,84 \pm 0,12$ ) и ( $a = 0,82 \pm 0,05$ ,  $b = 0,46 \pm 0,03$ ) соответственно. Коэффициент ранговой корреляции по Спирмену составил  $R_s = 0,73$  и  $R_s = 0,94$  соответственно. Коэффициент корреляции между грузом доминантной и рецессивной патологиями составил  $R_s = 0,79$ . На рис. 6 представлены линии регрессии этих двух показателей.

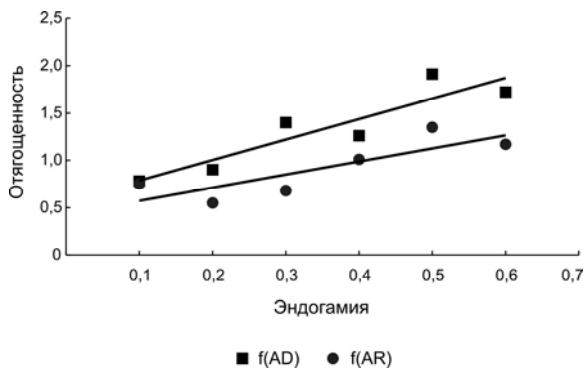
Следует заметить, что коэффициенты корреляции между величинами случайного

инбридинга и отягощенностью наследственными болезнями для отдельных обследованных территорий, т. е. для популяций более низкого иерархического уровня, были даже выше, чем те, что получены для всего материала в целом. Таким образом, полученные данные о высоких значениях корреляции между случайным инбридингом и грузом АД и АР наследственных болезней в российских популяциях позволяют предполагать, что дрейф генов выступает в качестве ведущего фактора, определяющего дифференциацию популяций по отягощенности наследственными болезнями. В результате дрейфа генов случайным образом происходит изменение генных частот. В случае с рецессивными заболеваниями случайный инбридинг в ограниченной по численности изолированной популяции приводит к повышению частоты какого-либо гена при переходе от одного поколения к другому, в том числе и генов наследственных болезней и, таким образом, повышает шансы выщепления гомозигот по рецессивным генам наследственных болезней. Этническая изоляция популяций и, как следствие, проявление эффектов случайного инбридинга в них могут также приводить к увеличению числа больных с некоторыми доминантными заболеваниями – эффект родоначальника.

В наших популяционно-генетических исследованиях наряду с оценкой случайного инбридинга практически для всех изученных популяций мы получали также оценки индекса эндогамии как доли браков, заключенных внутри популяции по отношению ко всем бракам, заключенным в популяции.



**Рис. 6.** Регрессионная зависимость отягощенности популяций АД и АР патологией от уровня случайного инбридинга ( $F_{st}$ ) в этих популяциях.



**Рис. 7.** Зависимость отягощенности АД и АР патологии от уровня эндогамии популяций.

Конечно, случайный инбридинг и индекс эндогамии связаны между собой, но в то же время индекс эндогамии дает представление об интенсивности давления миграций. Значения индекса эндогамии в изученных российских популяциях столь же вариабельны, как и значения случайного инбридинга. В целом они выше в сельских популяциях, но изменчивость индекса эндогамии высока как в городских, так и в сельских популяциях. На рис. 7 показана регрессионная зависимость размеров груза АД и АР заболеваний от уровня индекса эндогамии в обследованных популяциях.

Коэффициенты корреляции между значениями индекса эндогамии и распространенности АД и АР заболеваний составили соответственно  $0,87 \pm 0,24$  и  $0,71 \pm 0,35$ .

В популяционных исследованиях, проведенных в Республиках Марий Эл, Чувашия и Удмуртия, где для описания генетической структуры популяций использованы различные генетические маркерные полиморфные системы, мы применяли методы компьютерной картографии. Эти методы позволяют провести пространственную интерполяцию частот аллелей, чтобы оценить неизвестную частоту аллеля в месте, промежуточном между двумя пунктами, где эти частоты известны. Мы полагали, что компьютерная картография для географически ограниченных территорий, заселенных этнически почти однородным населением (в сельской местности), может быть использована как аналитический инструмент.

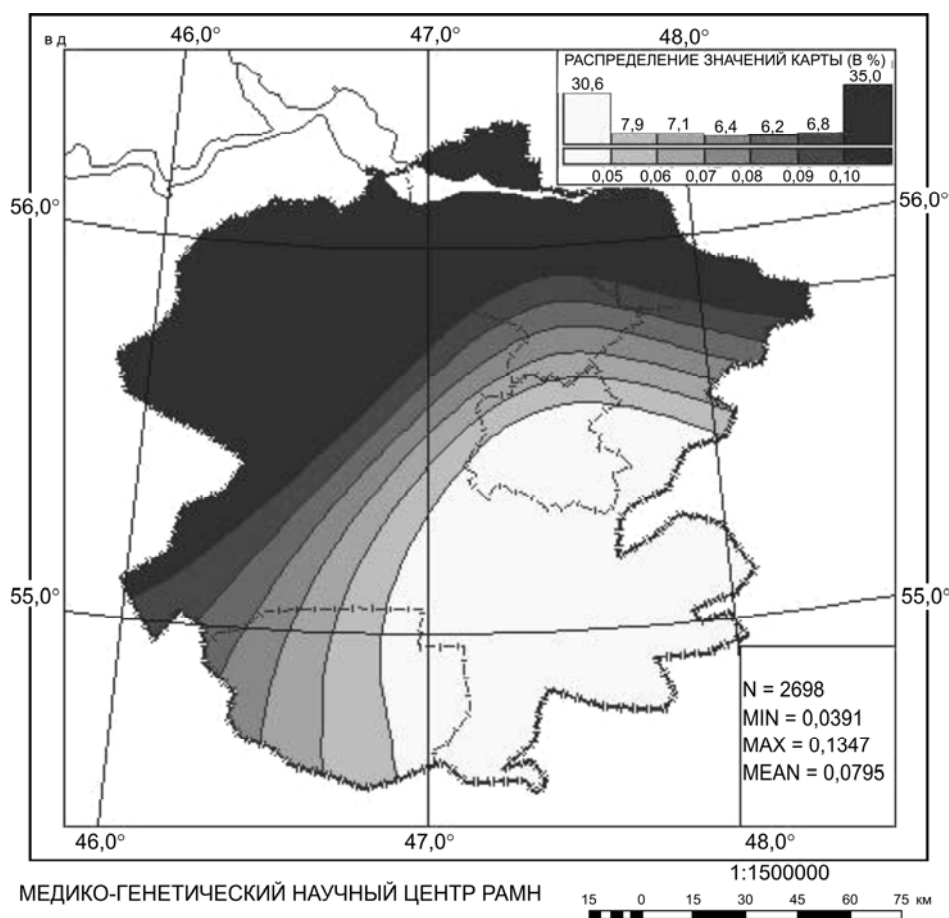
Еще одним аргументом в пользу того, что дрейф генов является ведущим фактором,

определяющим возникновение генетической дифференциации популяций по грузу наследственных болезней, является сравнение карт распределения на территории Чувашии обобщенных генетических расстояний от среднечувашских частот генов АР, АД заболеваний и полиморфных ДНК локусов (рис. 8–10) (Нурбаев и др., 2004). Методы построения геногеографических карт многократно излагались ранее (см., например, «Наследственные болезни в популяциях человека», 2002), поэтому мы не будем останавливаться на них в данной статье.

Коэффициент корреляции между картами генетических расстояний для полиморфных ДНК локусов и генетическими расстояниями, рассчитанными для генов АР заболеваний, составил  $0,6407$ . Коэффициент корреляции между картами обобщенных генетических расстояний для генов АД заболеваний и полиморфных ДНК-локусов составил  $0,6113$ . Коэффициент корреляции между картами генетических расстояний для АД и АР генов составил  $0,7399$ . Сходный по величине коэффициент корреляции между картами средних генетических расстояний для полиморфных генетических маркеров и генов рецессивных заболеваний получен нами ранее при изучении населения Республики Марий Эл (Наследственные болезни..., 2002). Так как дифференциация популяций по частотам полиморфных генетических маркеров определяется преимущественно дрейфом генов и в определенной мере миграционными характеристиками, то сходство карт генетических расстояний для условно нейтральных генов и генов наследственных болезней является убедительным свидетельством, с нашей точки зрения, роли дрейфа генов в дифференциации популяций по генам наследственных болезней.

### **Разнообразие наследственных болезней в российских популяциях**

В обследованных российских популяциях общей численностью более 2,5 млн человек выявлено 199 АД, 165 АР и 48 X-сц. рецессивных заболеваний. Всего 412 различных нозологических форм. Вероятно, истинное число нозологических форм, зарегистрированных в ходе исследования, может быть



**Рис. 8.** Карта распределения обобщенных генетических расстояний по Нею полиморфных ДНК маркеров в Чувашии.

При чтении карты необходимо учитывать, что самыми светлыми тонами обозначены наиболее близкие к средне-чувашским значениям (наименьшие генетические расстояния), наиболее отклоняющиеся от средних значений (наибольшие генетические расстояния) – интенсивно темными тонами.

существенно большим в связи с тем, что во многих случаях мы не могли точно диагностировать нозологическую форму для групп генетически гетерогенных заболеваний, таких, например, как пигментный ретинит, катаракта, наследственная моторно-сенсорная нейропатия, несиндромальная врожденная глухота и т. д. В табл. 4 представлены данные о числе нозологических форм, зарегистрированных в ходе исследования АД, АР и Х-сц заболеваний, а также о числе больных, отягощенных наследственными заболеваниями, встретившимися с разной частотой (Зинченко и др., 2001а, б, 2002; Гинтер и др., 2005).

В табл. 4 все заболевания разделены на 5 групп в зависимости от частоты встречаемости. Частые наследственные заболевания (встречающиеся с большей частотой, чем

1 : 50000) по числу составляющих их нозологических форм представляют очень небольшую долю спектра (АД – 6,5 %, АР – 5,2 %, Х-сц – 12,5 %). Частые заболевания встретились практически во всех обследованных российских популяциях. Вместе с тем доля пациентов, страдающих частыми заболеваниями, непропорционально велика, составляя как для АД, так и для АР заболеваний не менее 50 %, а для Х-сц заболеваний 65 %. К частым АД заболеваниям относятся: наследственные моторно-сенсорные нейропатии (0,45 на 10000 обследованных человек), нейрофиброматоз (0,50), птоз (0,31), пигментный ретинит (0,22), врожденная катаракта (0,39), гипохондроплазия (0,49), постаксиальная полидактилия (0,23), множественный липоматоз (0,25), вульгар-

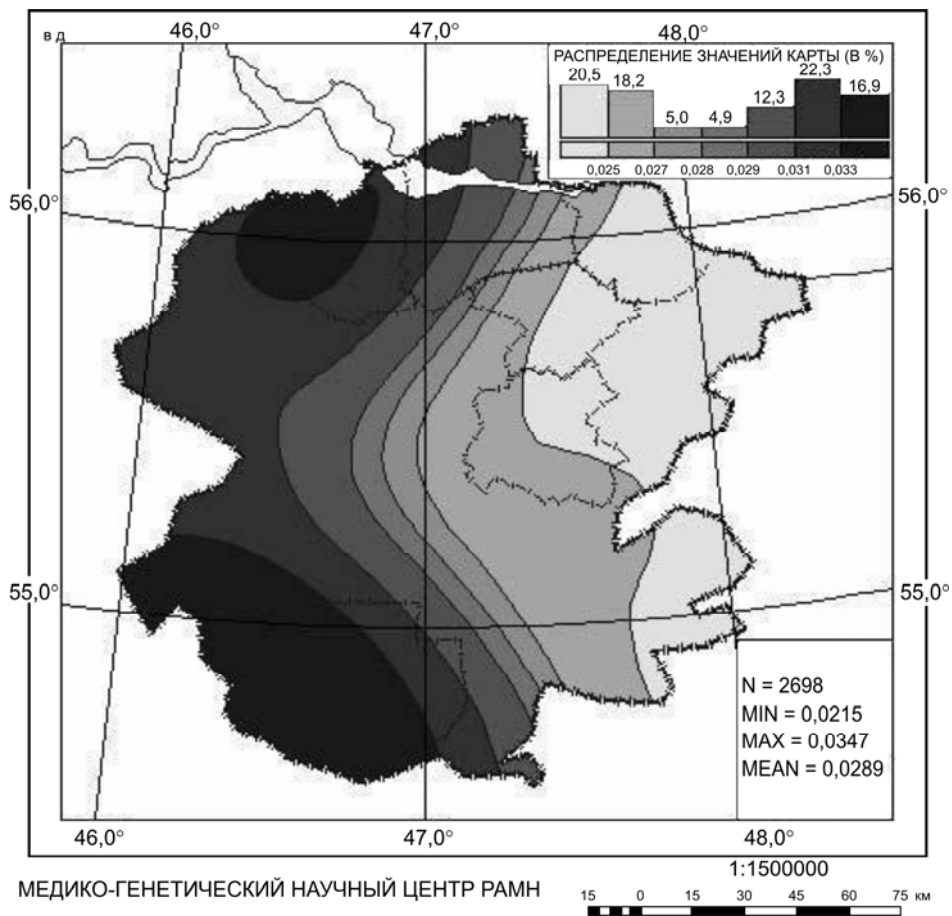
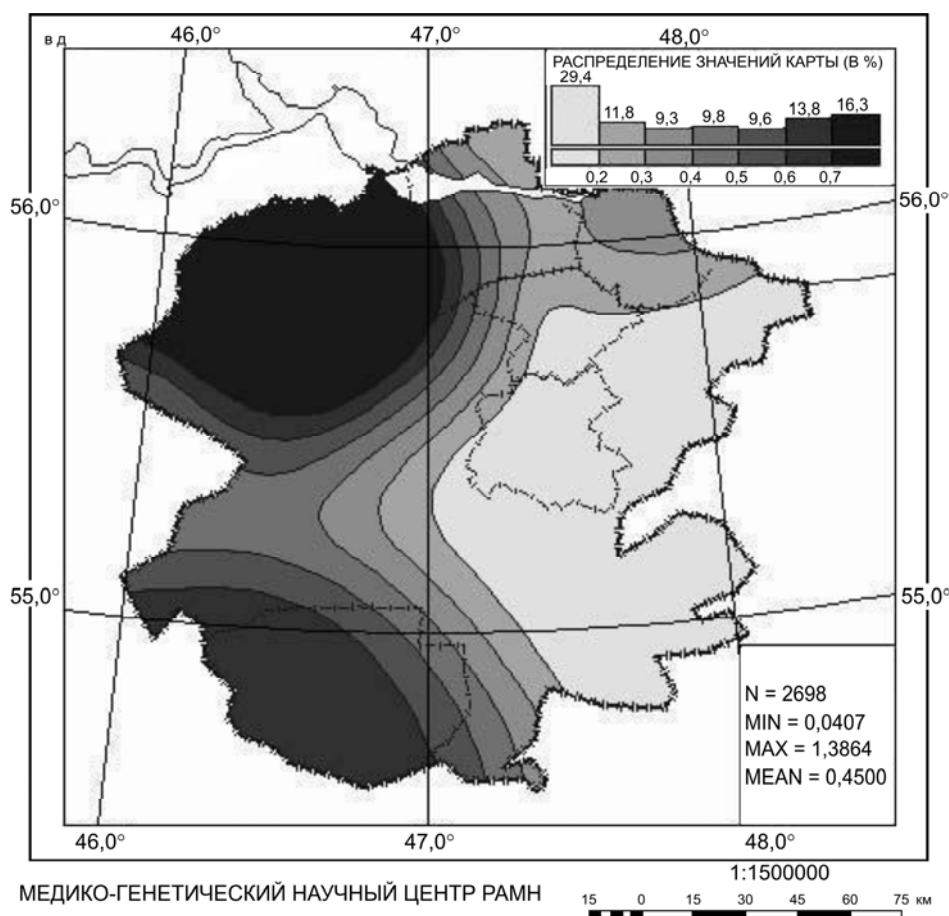


Рис. 9. Карта распределения обобщенных генетических расстояний по Нею генов аутосомно-рецессивных заболеваний в Чувашии. Обозначения, как на рис. 7.

Таблица 4

Число нозологических форм и число больных, выявленных в процессе генетико-эпидемиологического исследования 11 российских популяций

| Распространенность заболеваний | Число нозологических форм |     |      | Число больных |      |      |
|--------------------------------|---------------------------|-----|------|---------------|------|------|
|                                | АД                        | АР  | Х-сц | АД            | АР   | Х-сц |
| 1 : 50000 и чаще               | 14                        | 7   | 5    | 1780          | 1049 | 293  |
| 1 : 50001 – 1 : 100000         | 14                        | 10  | 1    | 475           | 373  | 13   |
| 1 : 100001 – 1 : 200000        | 21                        | 5   | 6    | 389           | 99   | 60   |
| 1 : 200001 – 1 : 500000        | 54                        | 24  | 9    | 433           | 203  | 29   |
| 1 : 500001 и реже              | 97                        | 119 | 27   | 226           | 208  | 35   |
| Всего                          | 199                       | 165 | 48   | 3303          | 1932 | 430  |



**Рис. 10.** Карта распределения обобщенных генетических расстояний по Нею генов аутосомно-доминантных заболеваний в Чувашии. Обозначения как на рис. 7.

ный ихтиоз (2,03), ладонно-подошвенная кератодермия (0,32), несиндромальная глухота (0,51), синдром Марфана (0,30) и синдром Элерса-Данлоса (0,32). Частых АР заболеваний всего 7: прогрессирующая мышечная дистрофия, поясно-конечностная (0,27 на 10000 обследованных), несиндромальная олигофрения (0,43), микроцефалия с олигофренией (0,43), пигментная дегенерация сетчатки (0,51), врожденная катаракта (0,33), ихтиоз (0,20) и несиндромальная нейросенсорная тугоухость (1,41). К частым X-сц заболеваниям относятся: миопатия Дюшенна (0,25 на 10000 обследованных мужчин), олигофрения (0,48), нистагм (0,22), ихтиоз (0,53) и гемофилия А (0,43).

Из табл. 4 также видно, что основная масса нозологических форм для заболеваний со всеми типами наследования приходится на редкие формы. При обследовании

каждой новой популяции достаточно большой численности кроме практически обязательных частых форм выявляется определенное число случайных редких форм, прямо зависящее от численности обследованной популяции. Зависимость числа выявленных нозологических форм как АД, так и АР заболевания от численности обследованного населения хорошо описывается формулами линейной регрессионной зависимости. Следует напомнить, что теоретически мы могли выявить при медико-генетическом обследовании популяции более 2000 различных нозологических форм наследственных болезней, а в настоящее время зарегистрировано чуть более 400 нозологических форм. Совершенно очевидно, что спектр редких форм не является характеристикой генофонда обследованных популяций, так как при повторном исследова-

Таблица 5

Зависимость долей рецессивных заболеваний с разной распространенностью от численности обследованной популяции

| Популяция | Численность | Распространенность рецессивных заболеваний |                            |                            |                         |
|-----------|-------------|--|----------------------------|----------------------------|-------------------------|
|           |             | до 1 : 100000                              | 1 : 100000 –<br>1 : 200000 | 1 : 200000 –<br>1 : 500000 | реже, чем<br>1 : 500000 |
| 1         | 225601      | 0,361                                      | 0,278                      | 0,361                      | –                       |
| 2         | 280700      | 0,387                                      | 0,161                      | 0,452                      | –                       |
| 3         | 264700      | 0,561                                      | 0,195                      | 0,244                      | –                       |
| 4         | 264490      | 0,352                                      | 0,296                      | 0,352                      | –                       |
| 5         | 276900      | 0,333                                      | 0,274                      | 0,392                      | –                       |
| 6         | 426700      | 0,282                                      | 0,130                      | 0,587                      | –                       |
| 7         | 444476      | 0,245                                      | 0,122                      | 0,633                      | –                       |
| 8         | 806090      | 0,211                                      | 0,122                      | 0,322                      | 0,344                   |
| 9         | 873176      | 0,180                                      | 0,056                      | 0,347                      | 0,417                   |
| 10        | 1679266     | 0,149                                      | 0,052                      | 0,158                      | 0,640                   |
| 11        | 2023276     | 0,134                                      | 0,052                      | 0,119                      | 0,694                   |

Примечание. 1 – Костромская область (10 районов); 2 – Краснодарский край (4 района); 3 – Кировская область; 4 – Чувашия; 5 – Марий Эл; 6 – Краснодарский край (6 районов); 7 – Костромская область (10 районов и г. Кострома); 8 – Кировская область + Чувашия + Марий Эл; 9 – Краснодарский край + Костромская область; 10 – 8 + 9; 11 – все обследованные популяции.

нии, скажем, следующего поколения той же популяции он может быть совершенно иным. В ходе нашего медико-генетического исследования у нас была возможность наблюдать, как менялись доли заболеваний, встретившихся с разной частотой в обследованных популяциях. Результаты этих наблюдений представлены в табл. 5.

Из табл. 5 видно, что доли рецессивных заболеваний, встречающихся с разной распространенностью, остаются примерно одинаковыми при обследовании популяций примерно одинаковой численности. По мере увеличения численности обследованного населения доли относительно частых заболеваний, встречающихся с частотой до 1 : 500000 человек, уменьшаются, а доля редких рецессивных заболеваний, встречающихся с частотой меньше, чем 1 : 500000, начинает резко возрастать.

По-видимому, данные о долях наследственных заболеваний, встречающихся в попу-

ляции с разной распространенностью, получены нами впервые в мире. Они позволяют получить примерную оценку частоты генов рецессивных заболеваний на геном прямым методом (Фогель, Мотульский, 1990). По данным на 2004 г. Консорциума «Геном человека», геном содержит 20–25 тыс. генов, кодирующих белки. Если принять, что половину из них составляют рецессивные гены, а половину из последних гены, вызывающие рецессивные заболевания, то оказывается, что мутации примерно 5–6 тыс. генов создают груз вредных рецессивных генов в популяциях человека. Если воспользоваться полученными нами долями рецессивных заболеваний, встречающихся в популяции с разной распространенностью, то применительно ко всем рецессивным заболеваниям человека заболеваний, встречающихся с частотой 1 : 50000, должно быть 650, с частотой 1 : 150000 – 250, с частотой 1 : 350000 – 600 и с частотой 1 : 750000 – 35000. В этом слу-



чае простой расчет суммы частот рецессивных генов, встречающихся с разной частотой, показывает, что первая группа рецессивных генов даст 2,9, вторая – 0,65, третья – 1,02, четвертая – 4,2 рецессивных генов наследственных болезней на геном. В целом груз рецессивных генов наследственных заболеваний составит 8,8 гена на геном. По-видимому, эту величину следует считать завышенной, так как доли относительно частых рецессивных заболеваний (вплоть до 1 : 500000), вероятно, также завышены, а доли редких форм занижены. Дальнейшие исследования и увеличение численности обследованного населения позволят полученные оценки сделать более точными.

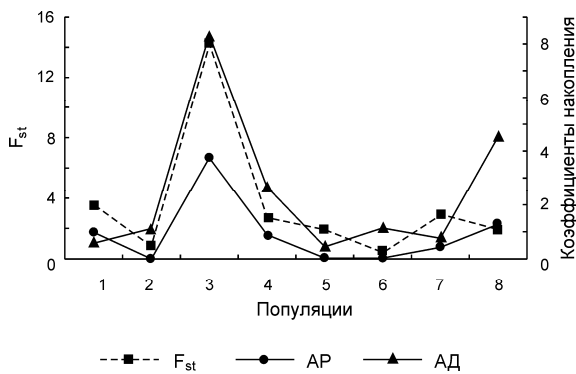
В литературе описаны многочисленные примеры влияния дрейфа генов и особой этнической истории, которые определили накопление редкой, преимущественно рецессивной наследственной патологии. Самыми известными являются накопление редких наследственных болезней у финнов (более 25 аутосомно-рецессивных, 2 аутосомно-доминантных и 1 X-сц заболевания) и евреев-ашкенази (Nevanlinna, 1972; Goodman, 1980; de la Chapelle, 1993; Peltonen *et al.*, 1995; Sankaranarayanan, 1998). Как правило, в этом случае в соседних популяциях соответствующие наследственные заболевания встречаются с существенно более низкими частотами или даже не встречаются вовсе.

Среди исследованных нами популяций случаи накопления этнически приуроченной редкой наследственной патологии выявлены у марийцев – рецессивный гипотрихоз и у чувашей – тот же рецессивный гипотрихоз, рецессивный летальный остеопетроз, рецессивный эритроцитоз и одна из форм доминантной брахидактилии (Гинтер и др., 2001; Зинченко и др., 2003, 2004). Дрейф генов в этих двух популяциях может быть обусловлен все еще сохраняющейся этнической изоляцией. Вероятно, также имеет место эффект родоначальника, продемонстрированный в отношении остеопетроза (Гинтер и др., 2001).

Наряду с выделением этнически приуроченных заболеваний нами проведен анализ всего нозологического спектра наследственных заболеваний на равномерность распределения отдельных нозологических форм в

разных этнических группах, рассматриваемых в нашей выборке: русские, марийцы, чуваша, удмурты и адыгейцы. Среди аутосомно-доминантных (АД) заболеваний ряд заболеваний показал неравномерность распространения в рассматриваемых этнических группах: АД пигментный ретинит достоверно чаще встречается среди русского населения (0,04 на 1000), чем у марийцев (0,01), чувашей (0,015), удмуртов (0) и адыгейцев (0). Среди русских популяций в распространенности данного заболевания достоверных различий не наблюдается. Распространенность АД вульгарного ихтиоза и АД ладонно-подошвенного гиперкератоза выше у марийцев (1 : 1430 и 1 : 11450 соответственно), чувашей (1 : 2180 и 1 : 9400) и удмуртов (1 : 2930 и 1 : 7400) по сравнению с адыгейцами (1 : 10000 и 0) и русскими (1 : 7000 и 1 : 40500). Нейрофиброматоз чаще встречается среди чувашей (1 : 8950), марийцев (1 : 10100) и адыгейцев (7500) и реже у русских (1 : 27230) и удмуртов (1 : 17260). Среди аутосомно-рецессивных (АР) заболеваний также выявилась дифференциация между этносами: характерное и частое для европейских популяций заболевание – фенилкетонурия – чаще встречается среди русского населения (1 : 46139) и существенно реже у марийцев (0), чувашей (1 : 178000), удмуртов (1 : 80000) и адыгейцев (0). Полученные данные являются еще одним косвенным доказательством влияния генетического дрейфа на спектр наследственных болезней.

В общем виде дрейф генов должен приводить к локальному накоплению наследственной патологии, хотя мы не можем исключить предположение о том, что исходная этническая изоляция популяций является причиной дрейфа генов, который, в свою очередь, обуславливает накопление наследственных болезней. Для того чтобы выявить очаги локального накопления наследственных болезней, сравнивалась распространенность определенного наследственного заболевания в конкретной популяции с распространенностью этого заболевания во всем обследованном населении. При этом использовалось F-распределение (по Животовскому), пригодное для сравнения редких событий (Животовский, 1991). Среди доминант-



**Рис. 11.** Значения коэффициентов накопления АД и АР наследственных болезней ( $10^{-5}$ ) и случайного инбридинга  $F_{st}$  ( $10^{-3}$ ) по популяциям.

1 – Марий Эл (марийцы); 2 – Марий Эл (русские); 3 – Адыгея (адыгейцы); 4 – Чувашия (чуваши); 5 – Костромская область; 6 – Краснодарский край; 7 – Кировская область; 8 – Брянская область.

ных заболеваний выявлено 33 случая их накопления в отдельных популяциях, а среди АР заболеваний случаев локального накопления найдено всего 13. Для выявления возможных причин локального накопления отдельных нозологических форм АР и АД заболеваний проведен корреляционный анализ между значениями случайного инбридинга и коэффициентом накопления, который определяется как отношение числа нозологических форм АД или АР заболеваний в обследованной популяции к ее численности. Зависимость коэффициентов накопления наследственных болезней в популяциях от случайного инбридинга представлена на рис. 11.

Коэффициенты корреляции между коэффициентами накопления АД и АР наследственных болезней и случайным инбридингом ( $F_{st}$ ) составили  $r = 0,85 \pm 0,21$  и  $r = 0,95 \pm 0,13$  соответственно. Коэффициент корреляции между накоплением АД и АР составил  $r = 0,94 \pm 0,14$  (Зинченко, 2001а, б). Таким образом, проведенные нами исследования позволили установить, что ведущим фактором популяционной динамики, определяющим дифференциацию российских популяций по распространенности менделирующей наследственной патологии, а также обуславливающим локальное накопление отдельных наследственных заболеваний в обследованных популяциях, является дрейф генов. Кроме того, заметную роль играют этническая

история популяций и их миграционные характеристики.

Работа выполнена при частичном финансировании РФФИ (№ 04-04-48077, 02-04-49911, 05-04-48135) и РГНФ (№ 03-01-00200).

## Литература

- Гинтер Е.К. Этнические особенности распространения наследственных болезней // Генетика человека. М., 1978. Т. 3. С. 122–159.
- Гинтер Е.К., Кириллов А.Г., Рогаев Е.И. Аутосомно-рецессивный летальный остеопетроз в Чувашии // Генетика. 2001. Т. 37. № 8. С. 1152–1155.
- Гинтер Е.К., Осипова Е.В., Зинченко Р.А. и др. Медико-генетическое изучение населения Республики Удмуртия. Сообщение IV. Спектр наследственных болезней в Республике Удмуртия // Мед. генетика. 2005. Т. 4. № 10. С. 454–465.
- Животовский Л.А. Популяционная биометрия. М.: Наука, 1991. 271 с.
- Зинченко Р.А., Ельчинова Г.И., Гаврилина С.Г., Гинтер Е.К. Анализ разнообразия аутосомно-рецессивных заболеваний в российских популяциях // Генетика. 2001а. Т. 37. № 11. С. 1559–1570.
- Зинченко Р.А., Ельчинова Г.И., Козлова С.И. и др. Эпидемиология наследственных болезней в Республике Чувашия // Мед. генетика. 2002. Т. 1. № 1. С. 24–33.
- Зинченко Р.А., Ельчинова Г.И., Нурбаев С.Д., Гинтер Е.К. Разнообразие аутосомно-доминантных заболеваний в российских популяциях // Генетика. 2001б. Т. 37. № 3. С. 373–385.
- Зинченко Р.А., Козлова С.И., Галкина В.А., Гинтер Е.К. Встречаемость изолированной брахидактилии В в Чувашии // Мед. генетика. 2004. Т. 3. № 11. С. 533–538.
- Зинченко Р.А., Мордовцева В.В., Петров А.Н., Гинтер Е.К. Наследственный рецессивный гипотрихоз в республиках Марий Эл и Чувашия // Мед. генетика. 2003. Т. 2. № 6. С. 267–272.
- Козлова С.И., Демикова Н.С., Семанова Е., Блиникова О.Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. М.: Практика, 1996. 416 с.
- Медико-генетическое описание населения Адыгеи / Под ред. Е.К. Гинтера. Майкоп: Адыгея, 1997. 225 с.
- Наследственные болезни в популяциях человека / Под ред. Е.К. Гинтера. М.: Медицина, 2002. 303 с.
- Нурбаев С.Д., Зинченко Р.А., Гинтер Е.К. Сравнительный многомерный анализ генетиче-

- ской структуры чувашской популяции по полиморфным генам и генам наследственных заболеваний // *Мед. генетика*. 2004. Т. 3. № 3. С. 119–132.
- Петрин А.Н., Гинтер Е.К., Руденская Г.И. и др. Медико-генетическое изучение населения Костромской области. Сообщение 4. Отягощенность и разнообразие наследственной патологии в 5 районах области // *Генетика*. 1988. Т. 24. № 1. С. 151–155.
- Фогель Ф., Мотульский А. *Генетика человека*. М.: Мир, 1990. Т. 2. 378 с.
- Baird P.A., Anderson T.W., Newcombe H.B., Lowry R.B. Genetic disorders in children and young adults: a population study // *Am. J. Hum. Genet.* 1988. V. 42. P. 677–693.
- Baraitser M., Winter R. *A Color Atlas of Clinical Genetics*. London: Wolfe Medical Publ. Ltd, 1983. 159 p.
- Carter C.O. Monogenic disorders // *J. Med. Genet.* 1977. V. 14. P. 316–320.
- de la Chapelle C.A. Disease gene mapping in isolated human populations: the example of Finland // *J. Med. Genet.* 1993. V. 30. P. 857–865.
- Crow J.F. Some possibilities for measuring selection intensities in man // *Hum. Biol.* 1958. V. 30. P. 1–13.
- Crow J.F., Mange A.P. Measurement of inbreeding from the frequency of marriages between person of the same surname // *Eugen. Quart.* 1965. V. 12. P. 199–203.
- Goodman R.M. *Genetic Disorders among the Jewish People*. Baltimore; London: Johns Hopkins, Univ. Press. 1980. P. 965–970.
- Jones A., Bodmer W.F. *Our future Inheritance: Choice or Chance? A Study by a British Association Working Party*. London: Oxford Univ. Press. 1974. 141 p.
- Jones A. *Smith's Recognizable Pattern of Human Malformation*. W.B. Saunders Company. 1988. 778 p.
- Malécot G. Isolation by distance // *Genetic Structure of Population* / Ed. N.E. Morton. Honolulu: Univ. of Hawaii Press, 1973. P. 72–75.
- McKusick V.A. *Mendelian inheritance in man* // *Catalog of Human Genes and Genetic Disorders*. Baltimore; London: Johns Hopkins, Univ. Press, 1978. 975 p.
- McKusick V.A. *Mendelian inheritance in man* // *Catalog of Human Genes and Genetic Disorders*. 2000. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM>
- Morton N.E., Yee S., Harris D.E., Lew R. Bioassay of kinship // *Theoretical Population Biol.* 1971. V. 2. P. 507–521.
- Muller H.J. Our load of mutation // *Am. J. Hum. Genet.* 1950. V. 2. P. 111–176.
- Neel J.V. Mutation and disease in man // *Can. J. Genet. Cytol.* 1978. V. 20. P. 295–306.
- Nevanlinna H.H. The Finnish population structure. A genetic and genealogical study // *Hereditas*. 1972. V. 7. P. 195–236.
- Peltonen L., Pekkarinen P., Aaltonen J. Messages from an isolate: lessons from the Finnish gene pool // *Biol. Chem. Hoppe-Seyler*. 1995. V. 376. P. 697–704.
- Sankaranarayanan K. Ionizing radiation and genetic risks IX. Estimates of the frequencies of mendelian diseases and spontaneous mutation rates in human populations: a 1998 perspective // *Mutat. Res.* 1998. V. 411. P. 129–178.
- Stevenson A.C. The load of hereditary defects in human populations // *Radiation Res.* 1959. Suppl. 1. P. 306–325.
- UNSCEAR: Sources and effects of ionizing radiation // *United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Report to the General Assembly, United Nations, New-York, 1977.*
- UNSCEAR: Genetic and somatic effects of ionizing radiation // *United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Report to the General Assembly with annexes, United Nations, New-York, 1986.*
- Verheij J.B., Edens M., Cornel M.C. *et al.* Incidence and prevalence of genetically-determined disorders in the Netherlands // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 1994. V. 138. P. 71–77.
- Wiedemann H.-R., Crosse K.-R., Dibbern H. *An Atlas of Characteristic Syndromes. A visual Aid to Diagnosis*. London: Wolfe Medical Publ. Ltd., 1985. 356 p.

## **HEREDITARY DISEASES IN RUSSIAN POPULATIONS**

**E.K. Ginter, R.A. Zinchenko**

Research Centre for Medical Genetics, Russian Academy of Medical Sciences,  
Moscow, Russia, e-mail: ekginter@mail.ru; renazinchenko@medgen.ru

### **Summary**

On the basis of genetic epidemiological study the incidence of autosomal dominant, autosomal recessive and X-linked recessive disorders in 11 regions of Russia was established. The size of the investigated population was more than 2.5 billions of inhabitants. Genetic differentiation between populations of different hierarchical levels in the load of hereditary diseases was established. Simultaneously with medical genetic study the population genetic study was performed in the same populations. By comparing of both studies it was proposed that the genetic drift is probable the factor which determined genetic differentiation of populations by the incidence of autosomal disorders. Genetic diversity of hereditary pathology in the investigated populations was also under our study. 199 autosomal dominant, 165 autosomal recessive and 48 X-linked recessive diseases were revealed. Most of them were rare or very rare. At the same time the most part of the patients were affected by the relatively frequent hereditary diseases. With the incidence rate more than 1 : 50000 were 14 autosomal dominant, 7 autosomal recessive and 5 X-linked disorders. There were some cases of local accumulations of hereditary disorders in the investigated populations. It is proposed that the local accumulations could also be explained by genetic drift. The attempt was made to calculate the number of detrimental recessives per human genome. This number is around 9 recessive genes for hereditary diseases per human genome.