

КЛИНИЧЕСКИЕ ПОПУЛЯЦИОННО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ СРЕДИ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ СЕВЕРНОЙ ОСЕТИИ – АЛАНИИ

Р. А. Зинченко¹, И. С. Тебиева^{2,3}, В. В. Кадышев¹, А. Ф. Муртазина¹, А. О. Боровиков¹, А. В. Марахонов¹, А. В. Перепелов⁴, З. К. Гетоева⁵, С. И. Куцев¹

¹ Медико-генетический научный центр имени Н. П. Бочкова, Москва, Россия

² Северо-Осетинская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения России, Владикавказ, Россия

³ Республиканская детская клиническая больница, Владикавказ, Россия

⁴ Обнинский институт атомной энергетики, филиал Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Обнинск, Россия

⁵ Центр охраны материнства и детства г. Сочи Министерства здравоохранения Краснодарского края, Сочи, Россия

Современные знания о кумулятивной распространенности, разнообразии и частоте встречаемости отдельных орфанных наследственных болезней (ОНБ) среди детского населения ограничены в РФ и мировых исследованиях несмотря на широкую востребованность для здравоохранения и общества. Для ОНБ характерны изменчивость и неоднородность вышеперечисленных показателей для разных популяций, которая также проявляется в широкой генетической гетерогенности. Целью работы было изучение ОНБ среди детского населения Республики Северная Осетия – Алания (РСО-А). Обследовано 543 817 человек, в том числе 145560 детей (от 0 до 18 лет). Рассчитана кумулятивная распространенность аутосомно-рецессивной (АР), аутосомно-доминантной (АД) и Х-сцепленной (Х-сц.) наследуемой патологии. По полученным результатам, суммарная распространенность ОНБ среди детей РСО-А составляет 1 : 119, т. е. 1% детей имеет диагноз ОНБ. В сельской местности суммарная отягощенность детского населения всеми типами ОНБ более чем в 2 раза выше, чем в городах и районных центрах. Выявлен 1241 пациент (из 1037 семей) с 241 нозологической формой ОНБ (109 форм — с АД-наследованием, 102 — с АР и 30 — с Х-сц.). Особенностью обследованной популяции является высокая распространенность трех заболеваний, ранее не установленных в подобных исследованиях: врожденная миастения 12-го типа, редкая форма врожденной дисфункции коры надпочечников — дефицит 3-бета-гидроксистероиддегидрогеназы, синдром брахидактилии типа Е — амелогенеза — умственной отсталости — нанизма. Таким образом, население РСО-А характеризуется специфическим спектром ОНБ, обусловленных редкими мутациями, часть из которых редко встречается в других популяциях мира и РФ. Обращает на себя внимание более высокая распространенность данного спектра патологий в сельских популяциях. Выявленные показатели свидетельствуют о необходимости разработки специализированных регион-специфических программ для профилактики детской инвалидности и/или летальности.

Ключевые слова: орфанные наследственные заболевания, кумулятивная распространенность наследственных болезней среди детей, разнообразие частых наследственных болезней среди детей, Республика Северная Осетия – Алания, Российская Федерация

Финансирование: исследование выполнено при финансовой поддержке Государственного задания ФГБНУ «МГНЦ» Минобрнауки России и Минздрава РСОА.

Вклад авторов: Р. А. Зинченко, И. С. Тебиева, В. В. Кадышев, А. Ф. Муртазина, А. О. Боровиков, А. В. Перепелов, З. К. Гетоева — обследование пациентов, постановка диагноза, получение информированного согласия и забор биоматериала; Р. А. Зинченко, И. С. Тебиева — сбор данных о количестве пациентов; Р. А. Зинченко, И. С. Тебиева, С. И. Куцев — планирование исследования, выполнение статистического анализа, написание рукописи; А. В. Марахонов — анализ молекулярно-генетических исследований; И. С. Тебиева, А. В. Марахонов, Р. А. Зинченко — редактирование; Р. А. Зинченко, С. И. Куцев — общее руководство, редактирование.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ Медико-генетический научный центр имени Н. П. Бочкова (протокол № 7 от 20 декабря 2017 г.), соответствует стандартам добросовестной клинической практики и доказательной медицины. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в его проведении.

✉ **Для корреспонденции:** Рена Абульfazовна Зинченко
ул. Москворечье, д. 1, 115522, г. Москва, Россия; renazinchenko@mail.ru

Статья получена: 06.08.2024 **Статья принята к печати:** 20.09.2024 **Опубликована онлайн:** 17.10.2024

DOI: 10.24075/vrgmu.2024.041

CLINICAL POPULATION GENETIC STUDIES OF HEREDITARY DISEASES IN THE PEDIATRIC POPULATION OF NORTH OSSETIA – ALANIA

Zinchenko RA¹, Tebieva IS^{2,3}, Kadyshv VV¹, Murtazina AF¹, Borovikov AO¹, Marakhonov AV¹, Perepelov AV⁴, Getoeva ZK⁵, Kutsev SI¹

¹ Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

² North-Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia

³ Republican Children's Clinical Hospital, Vladikavkaz, Russia

⁴ Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering, branch of the National Research Nuclear University (NRNU) MEPhI, Obninsk, Russia

⁵ Center of Protection of Motherhood and Childhood of the City of Sochi of the Ministry of Health of Krasnodar Krai, Sochi, Russia

Currently, there is limited understanding about the cumulative prevalence, diversity, and frequency of distinct orphan hereditary diseases (OHDs) in the pediatric population, both within the Russian Federation and in the global literature. This gap exists despite a significant demand for such knowledge in healthcare and society. Variability and heterogeneity of the above indicators are common across different populations, reflecting significant genetic heterogeneity of OHDs. The study aimed to assess OHDs in the pediatric population of the Republic of North Ossetia – Alania (RNO-A). A total of 543,817 people were evaluated, including 145,560 children aged 0–18 years. The cumulative prevalence of autosomal recessive (AR), autosomal dominant (AD), and X-linked (XL) OHDs was determined. The findings indicate an overall prevalence of OHDs among children of the RNO-A of 1 : 119, meaning that approximately 1% of children are diagnosed with these conditions. Notably, the total burden in children of all types of OHDs in rural areas exceeds that in urban areas and district centers by more than twofold. We identified 1,241 patients from 1,037 families with 241 distinct OHDs (109 with AD inheritance, 102 with AR inheritance, and 30 with XL inheritance). Three diseases were particularly prevalent in this population and have not been documented in similar studies: congenital myasthenia type 12, a rare form of congenital adrenal cortex dysfunction (3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency), and brachydactyly E — amelogenesis — mental retardation — nanism syndrome. Thus, the population of the RNO-A exhibits a unique spectrum of OHDs caused by rare mutations, some of which are infrequent in other populations of the world and the Russian Federation. The significantly higher prevalence of these disorders in rural populations is noteworthy, underscoring the need for tailored, region-specific programs aimed at preventing childhood disability and/or mortality.

Keywords: orphan hereditary diseases, cumulative prevalence of hereditary diseases among children, diversity of hereditary diseases common among children, Republic of North Ossetia–Alania, Russian Federation

Funding: the study was supported as part of the State Assignment of the Research Centre for Medical Genetics and the Ministry of Health of the Republic of North Ossetia–Alania.

Author contribution: Zinchenko RA, Tebieva IS, Kadyshv VV, Murtazina AF, Borovikov AO, Marakhonov AV, Getoeva ZK — patient examination, making the diagnosis, obtaining the informed consent, and biomaterial collection; Zinchenko RA, Tebieva IS — acquisition of data on the number of patients; Zinchenko RA, Tebieva IS, Kutsev SI — study planning, statistical analysis, manuscript writing; Marakhonov AV — analysis of molecular genetic tests; Tebieva IS, Marakhonov AV, Zinchenko RA — editing; Zinchenko RA, Kutsev SI — general management, editing.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of the Research Centre for Medical Genetics (protocol No. 7 dated 20 December 2017), it was compliant with the standards of Good Clinical Practice and evidence-based medicine. All patients submitted informed consent to participate in the study.

✉ **Correspondence should be addressed:** Rena A. Zinchenko
Moskvorechie, 1, 115522, Moscow, Russia; renazinchenko@mail.ru

Received: 06.08.2024 **Accepted:** 20.09.2024 **Published online:** 17.10.2024

DOI: 10.24075/brsmu.2024.041

Согласно международной базы данных OMIM, число нозологических форм орфанных наследственных болезней (ОНБ) составляет около 7000–8000. Большая часть из них (более 80%) относится к редким, т. е. встречается реже, чем 1 случай на 1 млн [1]. На частые ОНБ приходится 10–20% нозологических форм, однако число больных с этими заболеваниями составляет более 60% [2, 3]. Отягощенность населения ОНБ по результатам исследований варьирует от 5 до 17 на 1000 человек [4], при этом основная его доля приходится именно на детское население (> 2%), в связи с их сниженной выживаемостью и приспособленностью при тяжелых нозологиях. ОНБ манифестируют в 30% случаев при рождении и в 87% случаев — к завершению пубертатного периода [5]. Проблема ОНБ имеет большую значимость как для здравоохранения, так и для общества в целом, так как многие случаи таких заболеваний характеризуются высокой инвалидизацией и летальностью — не менее 35% детской смертности в развитых странах связано с ОНБ [2, 3].

Для ОНБ характерны изменчивость и неоднородность показателей кумулятивной распространенности и разнообразия ОНБ для разных стран и популяций, которая также проявляется в генетической гетерогенности [6]. Современные знания о генетическом грузе в популяциях человека, разнообразии, распространенности и гетерогенности ОНБ среди детского населения незначительны, основные публикации как в России, так и в других странах посвящены анализу данных по госпиталям либо проведены в конкретных этнических популяциях [2, 7–16]. В РФ клинические популяционно-генетические исследования ОНБ среди детского населения с регистрацией максимально возможного числа заболеваний в отдельных субъектах федерации проводятся только в рамках ФГБНУ «МГНЦ» и находятся в процессе дальнейших разработок. Показана дифференциация популяций как по распространенности отдельных нозологий, так и по кумулятивной распространенности ОНБ, что подтверждает необходимость изучения каждого региона для возможности оптимизации регион-специфической помощи пациентам [17–20].

Цель исследования — изучить ОНБ среди детского населения Республики Северная Осетия – Алания (РСО-А).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведено медико-генетическое обследование населения РСО-А. На предмет выявления ОНБ осмотрено население разных возрастных групп всех восьми сельских районов

и г. Владикавказ. Обследование населения проводили в соответствии с созданным более 40 лет назад коллективом ФГБНУ «МГНЦ» протоколом обследования небольших по численности популяций РФ (ранга района и малых городов) и апробированным за прошедший период на 15 субъектах РФ (110 сельских районов). Протокол опубликован ранее [21–24]. Выявление пациентов с врожденной и предположительно наследственной патологией осуществляли через врачей и фельдшеров медицинских учреждений республики при помощи разработанной анкеты. Анкета представляет собой перечень симптомов (неврологических, офтальмологических, дерматологических, скелетных, эндокринологических, генетических и пр.) различных ОНБ, распределенных по основным медицинским специальностям. В дополнение к полученным спискам использовали данные медико-социальной экспертизы (МСЭК) и прочих медицинских и социальных источников. Учитывая, что каждый симптом может быть характерен не для одного заболевания, а как правило для группы болезней, совокупная клиническая картина предполагает выявление максимально возможного числа случаев ОНБ (поражающих как отдельные системы, так и многие органы). Осмотр семей и пациентов разных возрастных групп осуществляли в ходе консилиума специалистов различных медицинских специальностей, что дало возможность выявить широкий круг ОНБ [20–24]. Верификацию диагнозов проводили на основании клинических, инструментальных и лабораторных методов (биохимические, цитогенетические, молекулярно-генетические и др.).

Количество реально обследованного населения РСО-А (период 2017–2023 гг.) составило 543 817 человек, в том числе 145 560 (26,77%) детей от 0 до 18 лет (табл. 1) Проведен эпидемиологический анализ ОНБ у детского населения РСО-А.

С учетом гетерогенности многих ОНБ для подтверждения определенного типа наследования (аутосомно-доминантного — АД, аутосомно-рецессивного — АР и X-сцепленного — X-сц.) проведен сегрегационный анализ, показавший правильность полученного распределения: $p = 0,27 \pm 0,06$ (ожидаемая 0,25) при АР наследовании и $p = 0,49 \pm 0,04$ (ожидаемая 0,5) для АД наследования [25–26].

Расчет кумулятивной распространенности или генетического груза ОНБ на 1000 обследованных по популяциям проведен по формуле: $n / (N / 1000)$, где n — число больных, N — численность детей. Ошибка к значению показателя генетического груза ОНБ рассчитана

Таблица 1. Численность обследованного населения

№	Район	Городское население		Сельское население		Все население	
		Все	Дети	Все	Дети	Все	Дети
1	Ардонский	19 800	4296 (21,70%)	11 632	2700 (23,21%)	31 432	6996 (22,06%)
2	Правобережный	37 029	13 147 (35,50%)	22 683	4224 (18,62%)	59 712	17 371 (29,09%)
3	Кировский	13 500	2374 (17,59%)	14 916	2655 (17,80%)	28 416	5029 (17,70%)
4	Алагирский	20 950	5435 (25,94%)	16 577	2351 (14,18%)	37 527	7786 (20,75%)
5	Дигорский	11 072	2784 (25,14%)	9224	2200 (23,85%)	20 296	4984 (24,56%)
6	Ирафский	7700	2150 (27,92%)	7679	1650 (21,49%)	15 377	3800 (24,71%)
7	Пригородный	10 067	2228 (22,13%)	43 361	9529 (21,98%)	53 428	11 757 (22,01%)
8	Моздокский	42 155	11 630 (27,59%)	48 089	10 469 (21,77%)	90 244	22 099 (24,49%)
9	г. Владикавказ	220 167	65 738 (29,86%)	–	–	220 167	65 738 (29,86%)
	всего	378 873	114 782 (30,29%)	174 161	35 778 (19,08%)	543 817	145 560 (26,77%)

Таблица 2. Кумулятивная распространенность наследственной патологии детского населения (на 1000 обследованных детей) восьми районов и г. Владикавказ РСО-А

Район/субпопуляции	Численность	Генетический груз на 1000 детей/мальчиков*				Распространенность
		АД	АР	Х-сц.*	Суммарно	
Дети из сельской местности						
Ардонский	2700	9,26 ± 1,84	6,30 ± 1,52	5,19 ± 1,96	20,37 ± 2,56	1 : 55
Правобережный	4224	6,16 ± 1,20	6,16 ± 1,20	1,42 ± 0,82	13,73 ± 1,74	1 : 77
Кировский	2655	6,40 ± 1,55	6,40 ± 1,55	6,03 ± 2,12	18,83 ± 2,42	1 : 63
Алагирский	2351	13,19 ± 2,35	7,23 ± 1,75	2,55 ± 1,47	22,97 ± 3,01	1 : 46
Дигорский	2200	10,00 ± 2,12	8,18 ± 1,92	1,82 ± 1,28	20,00 ± 2,92	1 : 52
Ирафский	1650	16,97 ± 3,18	10,30 ± 2,49	3,64 ± 2,09	30,91 ± 4,14	1 : 34
Пригородный	9529	4,51 ± 0,69	4,41 ± 0,68	2,10 ± 0,66	11,02 ± 1,02	1 : 100
Моздокский	10469	7,55 ± 0,85	7,26 ± 0,83	2,29 ± 0,66	17,10 ± 1,23	1 : 63
Средневзвешенное значение	35778	7,57 ± 0,46	6,43 ± 0,42	2,29 ± 0,66	16,69 ± 0,65	1 : 65
Детское население малых городов, райцентры						
Ардонский (г. Ардон)	4296	7,22 ± 1,29	3,96 ± 0,96	1,86 ± 0,93	13,04 ± 1,68	1 : 83
Правобережный (г. Беслан)	13147	2,36 ± 0,42	2,36 ± 0,42	0,76 ± 0,34	5,48 ± 0,62	1 : 196
Кировский (с. Эльхотово)	2374	5,05 ± 1,39	2,95 ± 1,11	2,53 ± 1,46	10,53 ± 1,97	1 : 108
Алагирский (г. Алагир)	5435	4,42 ± 0,89	3,31 ± 0,78	2,58 ± 0,97	10,30 ± 1,28	1 : 111
Дигорский (с. Дигора)	2784	5,39 ± 1,39	4,31 ± 1,24	1,44 ± 1,02	11,14 ± 1,92	1 : 96
Ирафский (с. Чикола)	2150	4,65 ± 1,47	4,65 ± 1,47	0,93 ± 0,93	10,70 ± 2,17	1 : 102
Пригородный	2228	3,14 ± 1,19	3,14 ± 1,19	2,10 ± 0,66	11,02 ± 1,02	1 : 149
Моздокский	11630	3,10 ± 0,52	2,32 ± 0,45	2,24 ± 0,62	7,65 ± 0,75	1 : 153
г. Владикавказ	65738	2,08 ± 0,18	2,49 ± 0,19	1,83 ± 0,24	6,40 ± 0,29	1 : 182
Средневзвешенное значение	109782	2,76 ± 0,16	2,67 ± 0,16	1,75 ± 0,18	7,18 ± 0,24	1 : 159
Отягощенность всего детского населения в ранге района и города						
Ардонский	6996	8,00 ± 1,07	4,86 ± 0,83	3,14 ± 0,95	16,01 ± 1,43	2:09
Правобережный	17371	3,28 ± 0,43	3,28 ± 0,43	0,92 ± 0,33	7,48 ± 0,63	3:22
Кировский	5029	5,57 ± 1,07	4,77 ± 0,97	4,37 ± 1,32	14,91 ± 1,58	2:19
Алагирский	7786	7,06 ± 0,95	4,50 ± 0,76	2,57 ± 0,81	14,13 ± 1,28	1 : 78
Дигорский	4984	7,42 ± 1,22	6,02 ± 1,09	1,61 ± 0,80	15,05 ± 1,68	1 : 70
Ирафский	3800	10,00 ± 1,61	7,11 ± 1,36	2,11 ± 1,05	19,21 ± 2,10	1 : 55
Пригородный	11757	4,25 ± 0,60	4,17 ± 0,59	1,87 ± 0,56	10,29 ± 0,89	1 : 107
Моздокский	22099	5,20 ± 0,48	4,66 ± 0,46	2,26 ± 0,45	12,13 ± 0,70	1 : 91
г. Владикавказ	65738	2,08 ± 0,18	2,49 ± 0,19	1,83 ± 0,24	6,40 ± 0,29	1 : 182
Средневзвешенное значение	145560	3,94 ± 0,16	3,59 ± 0,16	1,98 ± 0,16	9,51 ± 0,24	1 : 117

по формуле $((n/N) \times (1 - (n/N)) / N) / 0,5 \times 1000$, где n — число больных, N — численность детей [25–26].

Для анализа разнообразия ОНБ составлен перечень заболеваний, рассчитана их распространенность (n/N) на 100 000 детей. Генетический груз и распространенность Х-сцепленных ОНБ подсчитаны для мальчиков. Сравнение показателей генетического груза проведено методом χ^2 [17–26].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Кумулятивная распространенность ОНБ у детского населения РСО-А

В результате всестороннего обследования населения РСО-А среди детского населения выявлен 1241 пациент (из 1037 семей) с различными нозологическими формами ОНБ, что составило 58,62% от общего числа выявленных больных разных возрастных групп в данном регионе — 2115

больных из 1489 семей. Проведен расчет генетического груза ОНБ в г. Владикавказе и восьми сельских районах РСО-А.

Рассчитана кумулятивная распространенность (на 1000 детей) детского населения РСО-А (в г. Владикавказе, Ардонском, Правобережном, Кировском, Алагирском, Дигорском, Ирафском, Пригородном и Моздокском районах) основными типами ОНБ (АД, АР и Х-сц.) (табл. 2).

Выявлена изменчивость кумулятивной распространенности по субпопуляциям от $5,48 \pm 0,621$ (1 : 196) в г. Беслане до $30,91 \pm 4,137$ (1 : 34) в сельской местности Ирафского района (табл. 2). Анализ 17 субпопуляций показал, что в сельской местности кумулятивная распространенность всех типов ОНБ более чем в 2 раза выше, чем в городах и райцентрах ($\chi^2_{\text{АД}} = 54,35$; $\chi^2_{\text{АР}} = 48,89$; $\chi^2_{\text{Х-сц.}} = 29,46$; $\chi^2_{\text{Сум.}} = 136,18$; d.f. = 16; $p < 0,05$), что характерно для популяций РФ [17–20].

Средняя распространенность в рассматриваемой выборке составила 1 : 117 детей, т. е. около 1% детей имеет диагноз ОНБ. Данный показатель колеблется в широких

Таблица 3. Средневзвешенные значения кумулятивной распространенности (генетического груза) ОНБ у детского населения в сельской местности, городах и райцентрах по обследованным популяциям России (на 1000 обследованных детей) [17–20]

Субпопуляции/регионы	Численность	Генетический груз на 1000 детей/мальчиков				Распространенность
		АД	АР	Х-сц.*	Суммарно	
Генетический груз у детей в сельских популяциях						
Кировская область	17 032	6,22 ± 0,60	4,40 ± 0,51	2,35 ± 0,53	12,98 ± 0,83	1 : 85
Ростовская область	55 489	4,99 ± 0,29	3,78 ± 0,26	1,51 ± 0,23	10,29 ± 0,41	1 : 105
Карачаево-Черкессия	38 033	7,47 ± 0,44	5,52 ± 0,38	3,21 ± 0,41	16,20 ± 0,62	1 : 69
Северная Осетия – Алания	35 778	7,57 ± 0,46	6,43 ± 0,42	2,29 ± 0,66	16,69 ± 0,65	1 : 65
Удмуртская Республика	34 400	7,18 ± 0,46	4,24 ± 0,35	2,56 ± 0,39	13,98 ± 0,60	1 : 79
Республика Башкортостан	27 512	5,05 ± 0,43	2,51 ± 0,30	1,96 ± 0,38	9,52 ± 0,56	1 : 117
Республика Татарстан	49 612	4,37 ± 0,29	2,70 ± 0,23	1,09 ± 0,219	8,16 ± 0,39	1 : 131
Чувашская Республика	47 226	2,86 ± 0,25	2,22 ± 0,22	0,93 ± 0,19	6,01 ± 0,34	1 : 180
По всем сельским популяциям	305 082	5,49 ± 0,13	3,86 ± 0,11	1,91 ± 0,11	11,27 ± 0,18	1 : 97
Генетический груз у детей в городах и райцентрах						
Кировская область	20 316	2,31 ± 0,34	1,58 ± 0,28	0,69 ± 0,26	4,58 ± 0,46	1 : 236
Ростовская область	46 356	1,68 ± 0,19	1,42 ± 0,16	0,43 ± 0,14	3,54 ± 0,27	1 : 301
Карачаево-Черкессия	52 706	3,57 ± 0,26	2,73 ± 0,23	1,25 ± 0,22	7,55 ± 0,36	1 : 144
Северная Осетия – Алания	109 782	2,76 ± 0,16	2,67 ± 0,16	1,75 ± 0,18	7,18 ± 0,24	1 : 159
Удмуртская Республика	23 248	2,84 ± 0,35	1,94 ± 0,29	1,20 ± 0,32	5,98 ± 0,48	1 : 186
Республика Башкортостан	32 685	1,90 ± 0,24	1,25 ± 0,19	1,16 ± 0,27	4,31 ± 0,34	1 : 268
Республика Татарстан	15 323	2,22 ± 0,38	1,89 ± 0,35	0,39 ± 0,23	4,50 ± 0,53	1 : 232
Чувашская Республика	20 637	1,45 ± 0,27	2,08 ± 0,32	0,48 ± 0,22	4,02 ± 0,43	1 : 265
По всем городским популяциям	300 416	2,59 ± 0,09	2,16 ± 0,09	1,13 ± 0,08	5,89 ± 0,14	1 : 178
Генетический груз по регионам						
Кировская область	37 348	4,10 ± 0,33	2,86 ± 0,28	1,45 ± 0,28	8,41 ± 0,45	1 : 130
Ростовская область	101 845	3,49 ± 0,18	2,71 ± 0,16	1,02 ± 0,14	10,14 ± 0,73	1 : 149
Карачаево-Черкессия	90 739	5,20 ± 0,23	3,90 ± 0,21	2,07 ± 0,21	11,17 ± 0,33	1 : 99
Северная Осетия – Алания	145 560	3,94 ± 0,16	3,59 ± 0,16	1,98 ± 0,16	9,51 ± 0,24	1 : 117
Удмуртская Республика	60 197	3,34 ± 0,23	1,83 ± 0,17	1,53 ± 0,23	6,69 ± 0,31	1 : 173
Республика Башкортостан	64 935	3,87 ± 0,24	2,51 ± 0,19	0,92 ± 0,17	7,30 ± 0,32	1 : 146
Республика Татарстан	57 648	5,43 ± 0,31	3,31 ± 0,24	2,01 ± 0,26	10,75 ± 0,4	1 : 103
Чувашская Республика	67 863	2,43 ± 0,19	2,18 ± 0,18	0,80 ± 0,15	5,41 ± 0,27	1 : 200
По всем популяциям детей	626 135	3,97 ± 0,08	2,99 ± 0,07	1,53 ± 0,07	8,48 ± 0,11	1 : 130

пределах — от 1 : 34 в сельской местности Ирафского района (более 2% детей) до 1 : 196 (0,5%) в г. Беслан.

Сравнительный анализа кумулятивной распространенности наследственных болезней у детского населения обследованных популяций РФ

Проведен сравнительный анализ кумулятивной распространенности наследственных болезней у детского населения обследованных популяций РФ, включая полученные данные по РСО-А. Необходимо отметить, что доля суммарного количества больных детей от всех выявленных пациентов с ОНБ составила 58,62% (1241/2117 соответственно), хотя доля всего детского населения в республике — 26,77%.

Сравнение значений кумулятивной распространенности АД, АР и Х-сц. заболеваний у детского населения показало, что генетический груз ОНБ у детей в сельской местности выше, чем в городах и райцентрах (табл. 3). Проведенный анализ показал дифференциацию и различия данного показателя между сельским и городским населением. В сельских популяциях у детей получена наибольшая распространенность: 1 : 65 — в РСО-А, 1 : 69 —

в Карачаево-Черкессии, 1 : 79 — в Удмуртии, 1 : 85 — в Кировской области, при среднем значении для «села» 1 : 97, т. е. более чем 1% детей. В малых городах и райцентрах диапазон распространенности составил от 1 : 144 в Карачаево-Черкессии до 1 : 301 в Ростовской области [17–20].

Как следует из табл. 3 и рисунка, полученные значения средней распространенности ОНБ (1 : 117) в настоящем исследовании среди детей РСО-А схожи с данным показателем в других обследованных нами регионах РФ (в Татарстане — 1 : 103, в Башкирии — 1 : 146, в Чувашии — 1 : 200, в Удмуртии — 1 : 173, в Ростовской области — 1 : 149, в Кировской области — 1 : 130, в Карачаево-Черкесской республике — 1 : 99). Важно, что средняя распространенность у детей составляет 1 : 130, т. е. 1% детей имеет диагноз ОНБ, что необходимо учитывать при формировании профилактических программ и программ по лечению орфанных заболеваний.

Разнообразие ОНБ у детского населения РСО-А

В РСО-А среди детского населения выявлен 1241 больной из 1037 семей с различными формами ОНБ. Разнообразие

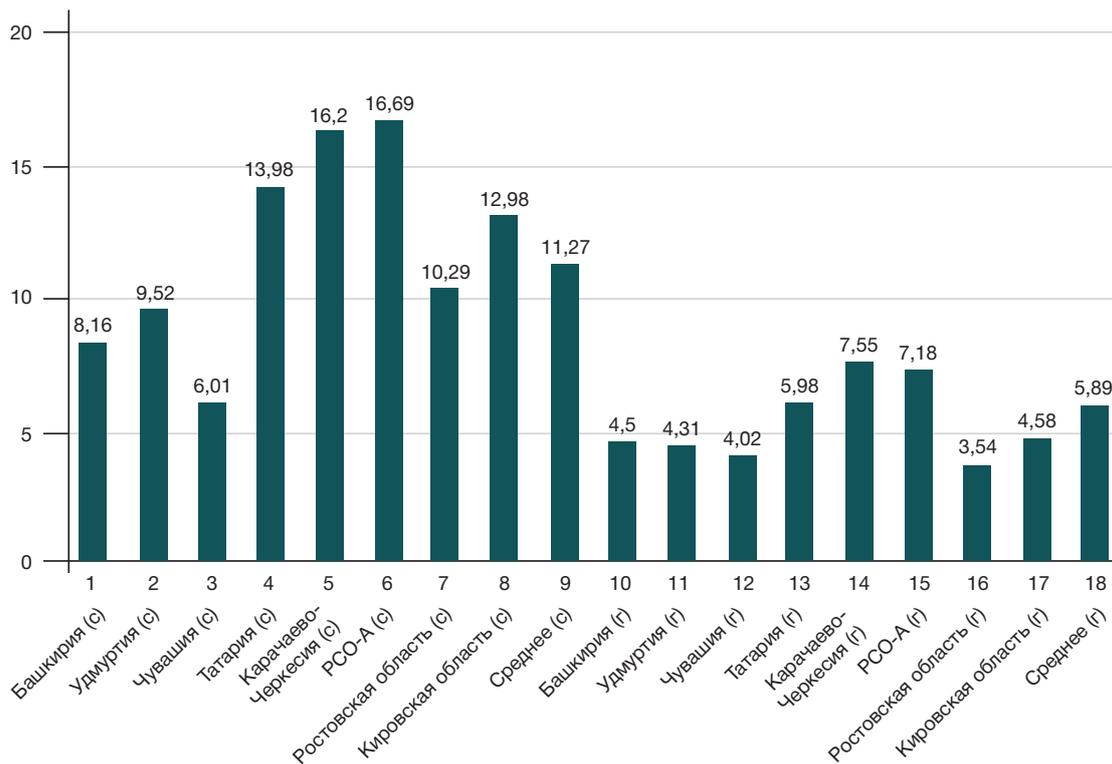


Рис. Кумулятивная распространенность ОНБ городского и сельского детского населения обследованных регионов России

ОНБ — 241 нозологическая форма: 109 с АД-типом наследования, 102 с АР и 30 нозологий с Х-сц. Наибольшее число больных ($n = 880$, 70.91%) зарегистрировано в группе частых 57 (23.65%) нозологий ОНБ, наименьшее ($n = 87$, 7.01%) в группе редких 87 (36.10%) заболеваний (табл. 4).

Большинство заболеваний встречались в ранее обследованных популяциях РФ. В табл. 5 представлено разнообразие частых (чаще, чем 1 : 30 000) ОНБ в РСО-А, средняя распространенность в семи ранее обследованных регионах европейской части РФ (ЕРФ) и данные частоты встречаемости заболеваний по данным международной базы Orfanet [6, 17–20].

Особенностью обследованной популяции является высокая распространенность 11 заболеваний (на 100 000 детей): миотоническая дистрофия среди детей — 6,87 (1 : 14 556), прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна — 37,10 (1 : 2696 мальчиков), нейрофиброматоз I типа — 18,06 (1 : 7661), врожденная миастения, 12 тип — 3,44 (1 : 29112), врожденный Х-сц. ихтиоз — 12,37 (1 : 8087 мальчиков), синдром Мартина–Белл — 9,62 (1 : 10327

мальчиков), синдром Ретта — 8,24 (1 : 12130 мальчиков), ахондроплазия — 9,62/ (1 : 10397), АР несиндромальная нейросенсорная тугоухость 70,76 (1 : 1413), редкая форма врожденной дисфункции коры надпочечников (дефицит 3-бета-гидроксистероиддегидрогеназы 2) — 6,18 (1 : 16173). Все пациенты с вышеперечисленными заболеваниями генотипированы, определена локусная и аллельная гетерогенность. С высокой распространенностью в четырех семьях выявлен ранее не зарегистрированный нами синдром брахидактилии типа E — амелогенеза — умственной отсталости — нанизма 11,28/100 000. Данный синдром представлен в Orfanet, но не картирован.

Остальные заболевания встретились в РСО-А со схожими для других регионов и европейскими данными Orfanet показателями частоты встречаемости [6, 17–20]. Однако хотелось бы отметить высокую распространенность во всех регионах недифференцированной олигофрении, выявленной со всеми типами наследования: АД, АР и Х-сц. в РСО-А (13,74/100 000; 39,85/100 000 и 35,72/100 000 мальчиков соответственно), суммарная распространенность составила 1 : 1400 детей.

Таблица 4. Распределение пациентов и нозологий с ОНБ в зависимости от распространенности заболеваний

Распространенность	Число (%) больных				Число (%) заболеваний			
	АД	АР	Х-сц.	Σ	АД	АР	Х-сц.	Σ
1 1 : 30 000 и чаще	379	388	113	880	23	23	11	57
	69,41%	70,93%	76,35%	70,91%	20,91%	22,33%	39,29%	23,65%
2 1 : 30 001 – 1 : 50 000	69	66	14	149	17	16	4	37
	12,64%	12,07%	9,46%	12,01%	15,45%	15,53%	14,29%	15,35%
3 1 : 50 001 – 1 : 100 000	52	52	21	125	24	23	13	60
	9,52%	9,51%	14,19%	10,07%	21,82%	22,33%	46,43%	24,90%
4 1 : 100 001 – и реже	46	41		87	46	41		87
	8,42%	7,50%		7,01%	41,82%	39,81%		36,10%
ИТОГО	546	547	148	1241	110	103	28	241

Таблица 5. Нозологический спектр и распространенность (на 100 000 детей) частых наследственных болезней (чаще, чем 1 : 30 000), выявленных среди детского населения РСО-А

№	№ OMIM	Диагноз	Т/н	Ч/б	Распространенность		
					PCOA	ЕРФ	
Наследственные неврологические заболевания							
1	162200	Нейрофиброматоз, тип I	АД	29	18,06	13,58	10–15
2	PS308350	Эпилептическая энцефалопатия, ранняя детская	АД	8	5,5	2,56	н/д
3	PS191100	Туберозный склероз	АД	7	4,81	5,75	1–4
4	160900	Миотоническая дистрофия	АД	10	6,87	2,4	1–9
5	PS156200	Несиндромальное нарушение интеллектуального развития, АД	АД	20	13,74	13,42	н/д
6	PS249500	Несиндромальное нарушение интеллектуального развития, АР	АР	58	39,85	39,45	н/д
7	PS309530	Несиндромальное нарушение интеллектуального развития, Х-сц.	Х-сц.	26	35,72	37,69	н/д
8	PS251200	Микроцефалия, олигофрения	АР	23	15,8	17,25	н/д
9	PS251280	Микроцефалия, олигофрения, спастическая параплегия	АР	7	4,81	4,95	н/д
10	610542	Врожденная миастения, 12 тип	АР	5	3,44	н/д	0,1–0,9
11	PS117000	Миопатия врожденная	АР	8	5,5	2,56	н/д
12	310200	Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна	Х-сц.	27	37,1	17,25	1–9
13	310376	Прогрессирующая мышечная дистрофия Бекера	Х-сц.	3	4,12	2,24	5,4–6
Наследственные заболевания глаз							
14 15	PS116200	Врожденная катаракта	АД, АР	15 11	10,31 7,56	10,54 8,15	н/д
16	231300	Врожденная глаукома	АР	7	4,81	3,83	1–9
17	PS310700	Врожденный нистагм	Х-сц.	8	10,99	11,82	н/д
18	120200	Врожденная колобома глаз	АД	6	4,12	4,47	н/д
19	PS148300	Кератоконус	АД	5	3,44	1,12	н/д
20	PS268000	Пигментный ретинит	АР	5	3,44	2,4	10–50
Наследственные генодерматозы							
21	148700	Ладонно-подошвенный гиперкератоз	АД	15	11,68	13,89	2,5–50
22	146700	Простой ихтиоз	АД	5	3,44	26,99	20–25
23	308100	Ихтиоз, Х-сц.	Х-сц.	9	12,37	15,01	10–50
24	PS305100	Эктодермальная дисплазия	Х-сц.	3	4,12	2,24	0,1–1
Наследственные заболевания скелета							
25	100800	Ахондроплазия	АД	14	9,62	5,43	
26	146000	Гипохондроплазия	АД	6	4,12	3,35	
27	185900	Синдактилия, тип I	АД	5	3,44	6,55	10–50
28	PS166200	Несовершенный остеогенез	АД	9	6,18	7,51	10–50
29	181800	Идиопатический сколиоз	АД	22	15,11	7,35	10–25
30	PS136760	Фронтоназальная дисплазия	АД	7	4,81	3,35	н/д
31	226900	Эпифизарная дисплазия, тип 4	АР	5	3,44	0,8	н/д
Наследственные синдромы							
32 33	PS130000	Синдром Элерса–Данло	АД АР	145 5	99,62 3,44	44,56 2,56	52
34	PS309510	Синдромальное нарушение интеллектуального развития, Х-сц	Х-сц.	12	16,49	3,83	н/д
35	PS119530	Синдром орофациальный	АД	6	4,12	1,6	10–50
36	300624	Синдром Мартина–Белл	Х-Д	7	9,62	5,43	10–50
37	113477	Синдром брахидактилии E — амелогенеза — умственной отсталости — нанизма	АД	9	6,18	н/д	н/д
38	143500	Синдром Жильбера	АР	9	6,18	3,03	н/д
39	PS118100	Синдром Клиппеля–Фейля	АД	6	4,12	2,4	
40	PS163950	Синдром Нунен	АД	5	3,44	4,95	10–50
41	PS180849	Синдром Рубинштейна–Тейби	АД	5	3,44	1,92	
42	185300	Синдром Штурге–Вебера	АД	5	3,44	4,31	1–9
43	312750	Синдром Ретта	Х-сц.	6	8,24	4,15	1–9

Таблица 5. Окончание

Прочая наследственная патология							
44	PS220290	Нейросенсорная несиндромальная тугоухость	AP	103	70,76	61,97	20–50
45	274400	Врожденный гипотиреоз	AP	25	17,18	11,34	
46	261600	Фенилкетонурия	AP	40	24,94	22,02	
47	PS173900	Поликистоз почек	AD	20	13,74	4,63	10–50
48	PS262400	Пангипопитуитаризм	AP	10	6,87	5,91	1–9
49	230400	Галактоземия	AP	12	8,24	2,56	н/д
50	219700	Муковисцидоз	AP	12	8,24	7,35	10–50
51	201910	Адреногенитальный синдром	AP	11	7,56	3,51	1–9
52	201810	Врожденная дисфункция коры надпочечников (дефицит 3-бета-гидроксистероиддегидрогеназы 2)	AP	9	6,18	н/д	< 0,1
53	PS203200	Альбинизм глазо-кожный, 2 тип	AP	6	4,12	2,4	1–9
54	PS203100	Альбинизм глазо-кожный, 1 тип	AP	5	3,44	5,59	1–9
55	608644	Талассемия, бета-	AP	5	3,44	0,8	н/д
56	306700	Гемофилия А	X-сц.	9	12,37	12,14	1–9
57	306900	Гемофилия В	X-сц.	3	4,12	1,92	1–9

Примечание: № OMIM — номера заболеваний по международному каталогу В. Мак Кьюсика OMIM; PS — фенотипическая серия заболеваний гетерогенной группы по OMIM; T/n — тип наследования; Ч/б — число больных; PCO-A — Республика Северная Осетия – Алания; ЕРФ — средние значения распространенности заболевания по результатам генетико-эпидемиологических исследований среди детского населения европейской части РФ; н/д — нет данных; распространенность X-сцепленной патологии представлена на численность мальчиков.

Таким образом проведенный анализ ОНБ показал наличие региональных особенностей спектра и необходимость создания специфических региональных профилактических программ.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Число работ по изучению кумулятивной распространенности, разнообразия и особенностей распространения ОНБ среди детского населения в мировой практике ограничено [2, 7–16], в РФ такие исследования проводятся только коллективом ФГБНУ «МГНЦ». Проведенное изучение кумулятивной распространенности ОНБ среди детского населения PCO-A показало изменчивость данного показателя в 17 субпопуляциях региона: от $5,48 \pm 0,621$ (1 : 196) в г. Беслане до $30,91 \pm 4,137$ (1 : 34) в сельской местности Ирафского района. Показаны повышенные более чем в 2 раза величины генетического груза у детского сельского населения 17 субпопуляций по сравнению со значениями в малых городах и райцентрах. Данная ситуация наблюдается по всем ранее обследованным в РФ семи популяциям детей [17–20].

Средняя распространенность ОНБ (1 : 117) среди детей PCO-A (табл. 3 и рисунок) в настоящем исследовании аналогична данным по кумулятивной распространенности в ранее изученных нами регионах РФ (диапазон значений — от 1 : 200 в Чувашии до 1 : 99 в Карачаево-Черкессии). Важно, что средняя распространенность у детей составляет 1 : 130, т. е. 1% детей имеет диагноз ОНБ, что соответствует представленным данным в работах зарубежных коллег [2, 3]. Как для ученых, так и для практического здравоохранения и общества необходимо акцентировать, что доля суммарного количества пациентов с ОНБ в популяциях приходится именно на детей — 58,62% от всех выявленных пациентов в республике, что наблюдается и в других регионах. Средняя доля пациентов с ОНБ детского возраста от всех выявленных больных в восьми обследованных субъектах РФ составила 43,5% (от 35% в Кировской области до 58% в PCOA), хотя доля всего

детского населения в обследованных регионах колеблется от 17,80% в Кировской области до 26,77% в PCOA. Такая ситуация обусловлена высокой летальностью и сниженной приспособленностью генотипов при ряде частых ОНБ [2, 3, 17–20].

Разнообразие ОНБ составило 241 заболеваний (109 с АД-наследованием, 102 с AP и 30 с X-сц.). Наибольшее число больных ($n = 880$, 70,91%) отмечено в группе частых (чаще, чем 1 : 30 000) нозологий ОНБ — 57 (23,65%). Проанализированы спектр частых ОНБ и их распространенность в PCO-A (табл. 5), а также проведено сравнение со средней распространенностью в семи ранее обследованных регионах европейской части РФ (ЕРФ) и данными международной базы Orfanet [6, 17–20].

Особенностью обследованной популяции является высокая распространенность одиннадцати заболеваний, из которых три ранее не встречались в наших исследованиях (на 100 000): врожденная миастения 12-го типа (ген *GFPT1*) — 3,44 (1 : 29 112); редкая форма, встречающаяся в мировой практике у 1% пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников (дефицит 3-бета-гидроксистероиддегидрогеназы 2 — ген *HSD3B2*) — 6,18 (1 : 16173); синдром брахидактилии типа E — амелогенеза — умственной отсталости — нанизма 11,28 (не картирован).

С высокой распространенностью среди детей (на 100 000) выявлена врожденная митохондрическая дистрофия 1-го типа — 6,87 (1 : 14 556), обусловленная экспансией тринуклеотидного повтора в гене *DMPK*, прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна — 37,10 (1 : 2696 мальчиков), нейрофиброматоз I типа — 18,06 (1 : 7661), врожденный X-сц. ихтиоз — 12,37 (1 : 8087 мальчиков), синдром Мартина–Белл — 9,62 (1 : 10327 мальчиков), синдром Ретта — 8,24 (1 : 12 130 мальчиков), ахондроплазия — 9,62 (1 : 10 397), AP несиндромальная нейросенсорная тугоухость 70,76 (1 : 1413). Все пациенты с вышеперечисленными заболеваниями генотипированы, определена локусная и аллельная гетерогенность.

ВЫВОДЫ

Население РСО-Алания характеризуется специфическим спектром ОНБ, обусловленных редкими мутациями, некоторые из которых не встречаются или встречаются гораздо реже в других популяциях мира и РФ. Обращает на себя внимание более высокая распространенность данного спектра патологий в сельских популяциях. Выявленные показатели свидетельствуют о необходимости разработки специализированных

регион-специфических программ для профилактики детской инвалидности. А тот факт, что наследственная патология у детей характеризуется тяжелым течением, является частой причиной ранней летальности, разработка методов ее профилактики — обязательное направление снижения детской смертности. В целом полученные в настоящем исследовании данные важны с практической точки зрения, а также вносят вклад в мировую науку по фундаментальным эпидемиологическим исследованиям ОНБ.

Литература

1. Online Mendelian Inheritance in Man. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM> (дата обращения 31.07.2024)
2. Ferreira CR. The burden of rare diseases. *Am J Med Genet.* 2019; 179 (A): 885–92. DOI: 10.1002/ajmg.a.61124.
3. Wakap SN, Lambert DM, Oly A, et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *European Journal of Human Genetics.* 2020; 28: 165–73. <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0508-0>.
4. Passarge E. *Color Atlas of Genetics.* George Thieme Verlag Stuttgart. 5rd ed. New York, USA, 2017; 474 p.
5. Бочков Н. П. Генетика в практике педиатра. *Педиатрия.* 2004; 5: 13–18.
6. Orphanet Reports Series. Available from: <http://www.orpha.net/> (дата обращения 31.07.2024).
7. McKusick VA. Ethnic distribution of disease in non-Jews. *Israel J Med Sci.* 1973; 9: 1375–82.
8. Dong-Dong Wu and Ya-Ping Zhang. Different level of population differentiation among human genes. *BMC Evolutionary Biology.* 2011; 11 (16). DOI: 10.1186/1471-2148-11-16.
9. Goodman RM. Genetic disorders among the Jewish people. *Baltimore: The Gohn Hopkins Univ Press.* 1980; p. 965–970.
10. Norio R. Finnish Disease Heritage I: characteristics, causes, background. *Hum Genet.* 2003; 112: 441–56.
11. Laberge Anne-Marie. Prevalence and distribution of genetic diseases in Quebec: impact of the past on the present. *Medicine sciences.* 2007; 23: 997–1001.
12. De Braekeleer M, Dao T-N. Hereditary disorders in the French Canadian population of Quebec. I. In search of founders. *Hum Biol.* 1994; 66: 205–24.
13. De Braekeleer M, Dao T-N. Hereditary disorders in the French Canadian population of Quebec. II. Contribution of Perche. *Hum Biol.* 1994; 66: 225–50.
14. Verheij JB, ten Kate LP. Mendelian phenotypes in the Netherlands. *Hum Hered.* 1993; 43: 223–31.
15. Zlotogora J, Patrinos GP. The Israeli National Genetic Database: a 10-year experience. *Hum Genomics.* 2017; 11: 5. DOI: 10.1186/s40246-017-0100-z.
16. Zlotogora J, Patrinos GP, Meiner V. Ashkenazi Jewish genomic variants: integrating data from the Israeli National Genetic Database and gnomAD. *Genet Med.* 2018; 20 (8): 867–71. DOI: 10.1038/gim.2017.193.
17. Бессонова Л. А., Ельчинова Г. И., Зинченко Р. А. Популяционная генетика наследственных болезней среди детского населения Республик Башкортостан, Республик Чувашия и Удмуртия. *Генетика.* 2012; 48 (5): 644–54.
18. Зинченко Р. А., Ельчинова Г. И., Ветрова Н. В., Амелина М. А., Петрин А. Н., Амелина С. С. Эпидемиология наследственных болезней среди детского населения 12 районов Ростовской области. Отягощенность наследственных болезней и генетическая структура популяции. *Медицинская генетика.* 2013; 12 (5): 21–28.
19. Зинченко Р. А., Васильева Т. А., Ельчинова Г. И., Петрова Н. В., Петрин А. Н., Гинтер Е. К. Эпидемиология наследственных болезней среди детского населения 8 районов Республики Татарстан. *Якутский медицинский журнал.* 2014; 2: 17–19.
20. Зинченко Р. А., Кадышев В. В., Галкина В. А., Дадали Е. Л., Михайлова Л. К., Марахонов А. В., и др. Клиническая популяционная генетика наследственных болезней среди детского населения Карачаево-Черкесской Республики. *Генетика.* 2019; 55 (8): 964–71. DOI: 10.1134/S00166758190801860.
21. Zinchenko RA, Ginter EK, Marakhonov AV, et al. Epidemiology of rare hereditary diseases in European part of Russia: point and cumulative prevalence. *Frontiers in Genetics.* 2021; 12: 678957. Available from: <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.678957>.
22. Гинтер Е. К., Ревазов А. А., Таланов М. И. и др. Медико-генетическое изучение населения Костромской области: 2. Разнообразие наследственной патологии в пяти районах области. *Генетика.* 1985; 21 (8): 1294–301.
23. 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; 24 (1): 151–55.
24. Zinchenko RA, Makaov AKh, Marakhonov AV, et al. Epidemiology of hereditary diseases in Karachay-Cherkess Republic. *International Journal of Molecular Sciences.* 2020; 21 (1): 325. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms21010325>.
25. Cavalli-Sforza LL, Bodmer WF. *The Genetics of Human populations.* San Francisco, Freeman WH and Company, 1971; 965 p.
26. Morton NE. Genetic tests under incomplete ascertainment. *Am J Hum Genet.* 1959; 11: 1–16.

References

1. Online Mendelian Inheritance in Man. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM> (дата обращения 31.07.2024)
2. Ferreira CR. The burden of rare diseases. *Am J Med Genet.* 2019; 179 (A): 885–92. DOI: 10.1002/ajmg.a.61124.
3. Wakap SN, Lambert DM, Oly A, et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *European Journal of Human Genetics.* 2020; 28: 165–73. <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0508-0>.
4. Passarge E. *Color Atlas of Genetics.* George Thieme Verlag Stuttgart. 5rd ed. New York, USA, 2017; 474 p.
5. Bochkov NP. *Genetika v praktike pediatria.* *Pediatrija.* 2004; 5: 13–18. Russian.
6. Orphanet Reports Series. Available from: <http://www.orpha.net/> (дата обращения 31.07.2024).
7. McKusick VA. Ethnic distribution of disease in non-Jews. *Israel J Med Sci.* 1973; 9: 1375–82.
8. Dong-Dong Wu and Ya-Ping Zhang. Different level of population differentiation among human genes. *BMC Evolutionary Biology.* 2011; 11 (16). DOI: 10.1186/1471-2148-11-16.
9. Goodman RM. Genetic disorders among the Jewish people.

- Baltimore: The Gohn Hopkins Univ Press. 1980; p. 965–970.
10. Norio R. Finnish Disease Heritage I: characteristics, causes, background. *Hum Genet.* 2003; 112: 441–56.
 11. Laberge Anne-Marie. Prevalence and distribution of genetic diseases in Quebec: impact of the past on the present. *Medicine sciences.* 2007; 23: 997–1001.
 12. De Braekeleer M, Dao T-N. Hereditary disorders in the French Canadian population of Quebec. I. In search of founders. *Hum Biol.* 1994; 66: 205–24.
 13. De Braekeleer M, Dao T-N. Hereditary disorders in the French Canadian population of Quebec. II. Contribution of Perche. *Hum Biol.* 1994; 66: 225–50.
 14. Verheij JB, ten Kate LP. Mendelian phenotypes in the Netherlands. *Hum Hered.* 1993; 43: 223–31.
 15. Zlotogora J, Patrinos GP. The Israeli National Genetic Database: a 10-year experience. *Hum Genomics.* 2017; 11: 5. DOI: 10.1186/s40246-017-0100-z.
 16. Zlotogora J, Patrinos GP, Meiner V. Ashkenazi Jewish genomic variants: integrating data from the Israeli National Genetic Database and gnomAD. *Genet Med.* 2018; 20 (8): 867–71. DOI: 10.1038/gim.2017.193.
 17. Bessonova LA, Elchinova GI, Zinchenko RA. Популяционная генетика наследственных болезней среди детского населения Республик Башкортостан, Республик Чувашия и Удмуртия. *Genetika.* 2012; 48 (5): 644–54. Russian.
 18. Zinchenko RA, Elchinova GI, Vetrova NV, Amelina MA, Petrin AN, Amelina SS. Jеpidеmиологiя наследственных болезней среди детского населения 12 районов Ростовской области. Отягощенность наследственных болезней и генетическая структура популяции. *Медицинская генетика.* 2013; 12 (5): 21–28. Russian.
 19. Zinchenko RA, Vasileva TA, Elchinova GI, Petrova NV, Petrin AN, Ginter EK. Jеpidеmиологiя наследственных болезней среди детского населения 8 районов Республики Татарстан. *Якутский медицинский журнал.* 2014; 2: 17–19. Russian.
 20. Zinchenko RA, Kadyshchev VV, Galkina VA, Dadali EL, Mihajlova LK, Marakhonov AV, i dr. Клиническая популяционная генетика наследственных болезней среди детского населения Карачаево-Черкесской Республики. *Genetika.* 2019; 55 (8): 964–71. DOI: 10.1134/S00166758190801860. Russian.
 21. Zinchenko RA, Ginter EK, Marakhonov AV, et al. Epidemiology of rare hereditary diseases in European part of Russia: point and cumulative prevalence. *Frontiers in Genetics.* 2021; 12: 678957. Available from: <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.678957>.
 22. Ginter EK, Revazov AA, Talanov MI, i dr. Медико-генетическое изучение населения Костромской области: 2. Разнообразие наследственной патологии в пяти районах области. *Genetika.* 1985; 21 (8): 1294–301. Russian.
 23. Petrin AN, Ginter EK, Rudenskaja GI, i dr. Медико-генетическое изучение населения Костромской области. Сообщение 4. Отягощенность и разнообразие наследственной патологии в 5 районах области. *Genetika.* 1988; 24 (1): 151–55. Russian.
 24. Zinchenko RA, Makaov AKh, Marakhonov AV, et al. Epidemiology of hereditary diseases in Karachay-Cherkess Republic. *International Journal of Molecular Sciences.* 2020; 21 (1): 325. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms21010325>.
 25. Cavalli-Sforza LL, Bodmer WF. *The Genetics of Human populations.* San Francisco, Freeman WH and Company, 1971; 965 p.
 26. Morton NE. Genetic tests under incomplete ascertainment. *Am J Hum Genet.* 1959; 11: 1–16.