

УДК 575.17:599.9

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ У ЯКУТОВ

© 2008 г. В. П. Пузырев¹, Н. Р. Максимова²

¹Научно исследовательский институт медицинской генетики Томского научного центра
Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, Томск 634050;

e-mail: valery.puzurev@medgenetics.ru

² Якутский научный центр Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, Якутск 677019

Поступила в редакцию 01.04.2008 г.

На основании анализа итогов генетико-эпидемиологических исследований менделирующей патологии в населении Республики Саха (Якутия) обосновывается выделение нескольких форм патологии, названных “якутскими” наследственными болезнями, имеющих высокую распространенность у якутов в сравнении с мировым народонаселением: спиноцеребеллярная атаксия I типа, миотоническая дистрофия, окулофарингеальная мышечная дистрофия, наследственная энзимопеническая метгемоглобинемия и 3-М синдром. Приводятся данные о молекулярной природе мутаций в генах якутских наследственных болезней.

В популяционной генетике человека, имеющей в качестве объекта своего изучения популяцию как самостоятельную, относительно обособленную часть населения, исторически сложившуюся на определенной территории и самовоспроизводящуюся в границах своего ареала [1], существенное место занимают медико-генетические исследования населения. С важнейшим достижением генетики XXI в. – расшифровкой нуклеотидной последовательности ДНК человека – у медицинских генетиков, как заметил В. Маккьюсик, появился свой субстрат для исследования – геном, подобно тому, как он есть у кардиологов – сердце и сосуды, а у невропатологов – нервная система [2]. Так, молекулярная генетика стала инструментом, на новом уровне исследующая закономерности популяционных процессов в народонаселении и описывающая молекулярную структуру генов, составляющих генофонды человеческих популяций и генетическую основу болезней человека.

Отечественные исследования в области генетической эпидемиологии наследственных болезней (НБ), отягощенности (груза) наследственной патологией различных этнических популяций страны имеют свою историю. В 1968 г. теоретическое обоснование данного научного направления было представлено Н.П. Бочковым и Н.В. Тимофеевым-Ресовским, отметивших, что сохранению мутаций, приводящих к патологии и накоплению их в определенных этносах, способствует своеобразие экологических факторов, традиционных укладов жизни, особенно репродуктивного поведения, а исследования в этом направлении могут сыграть важную роль в открытии новых аллелей генов [3]. Вскоре В.П. Эфроимсон (1970), обсуждая проблему гетерогенности НБ, высказал предположение о мономутантности болезни для каждой географи-

ческой зоны или даже семьи [4]. Первая отечественная публикация Н.П. Бочкова и соавт. (1971) открыла работы по систематическому изучению изолированных групп населения в СССР [5]. Медико-генетический научный центр РАМН собрал и проанализировал данные о грузе НБ среди многообразных этнических групп населения Средней Азии и европейской части России [6–8]. Параллельно накоплен богатый биоматериал (ДНК, кровь, сухие пятна крови), который сегодня анализируется с использованием геномных подходов.

Медико-генетические исследования в Сибири начаты в 1980-х годах [9] и продолжаются сегодня на территории Томской области (русское и татарское население), Тывы, Бурятии, Горного Алтая, Хакасии, Якутии [10–13]. Медико-генетическое исследование населения Якутии – самое продолжительное по времени и интенсивности изучения. Оно оказалось и наиболее информативным по полноте описания и глубине анализа, включающего и молекулярно-генетическое изучение выявленных болезней. Этому способствовали четкость сформулированных задач исследования со стороны Национального центра медицины Минздрава Республики Саха (Якутия) и Якутского научного центра СО РАМН, а также объединение с учеными других научных учреждений России [13–16] и зарубежными коллегами [17, 18].

Цель настоящей публикации – представить обобщение по медико-генетическим исследованиям Якутии и прежде всего касающихся клинического и молекулярно-генетического описания не-

скольких этноспецифических заболеваний, обозначенных нами как “якутские” НБ.

ЭТНОСПЕЦИФИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ В ПОПУЛЯЦИЯХ ЧЕЛОВЕКА

Проблема этнических особенностей распространения (встречаемости) НБ в мировом народонаселении имеет давнюю историю и первоначально под “особенностями” понимался “груз” НБ, отягощенность отдельных популяций НБ. Считается, что наиболее доказательными в этом аспекте исследованиями являются две пионерские работы, начатые в 50-е годы прошлого столетия и продолжающиеся до сих пор в Британской Колумбии (Канада) и Северной Ирландии [19, 20]. Используя разные подходы (в первом – обзорный метод сбора информации от практикующих врачей, медицинских учреждений и служб специальной помощи, например, участвующих лиц с умственной отсталостью и инвалидов; в другом – данные регистра состояния здоровья населения), эти исследования позволили получить сравнительные оценки частот НБ по критерию характера их наследования (аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные и Х-сцепленные). Обзор таким образом организованных и осуществленных исследований (зарубежных и своих собственных) представлен Е.К. Гинтером [7].

Другое дело популяции, сохраняющие традиционный уклад жизни, существующие долгое время в условиях относительной изоляции. В таких популяциях новый аллель либо вносится извне основателем популяции (эффект основателя), либо возникает *de novo*, и различить эти две ситуации нелегко. Но именно для болезней, накапливающихся в подобных популяциях, употребляются термины: этноспецифические наследственные болезни, этнически приуроченные заболевания, болезни с локальным накоплением. Нередко таким болезням присваивается имя популяций, в которых они встречаются чаще, чем в соседних популяциях или в целом в мировом населении, и в основе своей имеют специфические мутации (“еврейские”, “финские” заболевания).

Первые “еврейские” наследственные болезни были описаны при изучении скелетных дисплазий и карликовости у амишей в Ланкастере (Пенсильвания, США) в 1960-е годы. Исследование началось с посещения В. Маккьюсиком “братства людей маленького роста” [21]. Было обнаружено накопление двух рецессивных форм низкорослости у амишей. Одна – синдром Эллиса–Ван-Кревельда – известна давно, но впервые зафиксирована в необычно большом числе случаев в одной этнической группе, другая – метафизарная хондродисплазия (тип Маккьюсика), – обнаруженная у 77 больных в 53 семьях амишей, описана впервые. Кроме того, у амишей отмечено широкое распространение

болезней, связанных с нарушением липидного обмена: болезнь Тея–Сакса, Нимана–Пика и взрослая форма (I тип) болезни Гоше. Обобщение по этим и другим наследственным болезням амишей представлено в обзоре [22]. Результаты молекулярно-генетических исследований “еврейских” наследственных болезней недавно опубликованы [23].

Открытие финских наследственных заболеваний благоприятствовало нескольким условиям: сохранившаяся традиционная популяционная структура в пределах ограниченных географических территорий страны, высокий уровень медицинского обслуживания, точные записи истории семьи в церковно-приходских книгах на протяжении десятка последних поколений. В финской популяции картировано 32 наследственных заболевания, которые встречаются здесь довольно часто и очень редко или вообще никогда – вне этой страны [24, 25]. В 70% всех картированных генов заболеваний обнаружены мажорные мутации. Важно заметить, что центры происхождения этих заболеваний расположены в отдельных географических регионах территории страны, а среди населения больших городов эти болезни практически отсутствуют [26]. К редким рецессивным заболеваниям, встречающимся в Финляндии чаще в сравнении с другими популяциями, встречающимися, относят врожденный нефротический синдром (финская форма) – аспартилгликозаминурия, ранний детский цереоидлипофусциноз, врожденное утолщение роговицы, карликовость Мелбри и др. [26].

Ограничимся этими двумя примерами этноспецифических наследственных заболеваний – еврейскими и финскими. Таким образом, можно утверждать, что феномен этот повсеместен и предполагаем для многих других изолятов [7, 27]. В заключение следует лишь заметить, что, по-видимому, в отношении менделевских заболеваний в настоящее время складывается такая же ситуация, как и с классификацией нехромосомных врожденных пороков развития, основанной на фенотипических проявлениях. Фенотипическое описание сотен синдромальных пороков развития, что оказало важное влияние на тактику клинического ведения больных и генетическое консультирование семей этих больных, стало активно дополняться сведениями из молекулярной биологии, формируя новые группы заболеваний. Этот путь систематики наследственных болезней был обозначен в 1960-е годы В. Маккьюсиком как “разделение и объединение” (“lumping and splitting”) на основе данных по молекулярной генетике фенотипов, уточняющих их принадлежность к той или иной “генетической нозологии” [28]. В этом смысле данные по молекулярной генетике менделевских фенотипов, по которым сравнивается спектр наследственных болезней в различных этнопопуляциях, становятся лимитирующими в доказательности высказываемых положений об особенностях популяционных процессов и закономерностей формирования

груза наследственных болезней. Справедливо отмечено, что молекулярно-генетические тесты являются качественными, точными и однозначными в сравнении с клиническими признаками, которые описываются количественно, порой едва уловимы, различны и несут отчетливую субъективную оценку [29].

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ГЕНЕТИКА ЯКУТСКИХ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Якутское коренное население изучено по большому спектру генетических маркеров. Среди них генетические маркеры систем иммунологического (эритроцитарные антигены групп крови) и биохимического (белки и ферменты сыворотки крови, эритроцитарные ферменты крови) полиморфизмов [1], аутосомные микросателлитные (STR) локусы и локусы Alu-повторов [30], линии митохондриальной ДНК [31], гены-кандидаты широко распространенных заболеваний [32], наконец, полиморфизмы и мутации генов наследственных болезней [16, 17, 33–37]. Эти исследования, дополненные демографическими сведениями и данными витальных статистик, свидетельствуют о том, что у 1) коренного населения Якутии существует определенная подразделенность, однако ее уровень невысок; 2) до 98% лиц возрастной когорты до 20 лет являются местными жителями, а в целом для населения миграционный приток полностью ограничен территорией Якутии; 3) достаточно высокий уровень изоляции (низкая частота межнациональных браков); 4) продолжается интенсивный рост численности за счет высокой рождаемости (за последние 250 лет численность якутов увеличилась в 14 раз) [38].

Перечисленные факторы обуславливают высокую степень генетической гомогенности популяции и большую протяженность “блоков” LD (неравновесия по сцеплению), что позволило отнести якутскую популяцию к “идеальным” в отношении возможности идентификации этноспецифических мутаций генов менделевских болезней и картирования генов широко распространенных заболеваний [39]. Медико-генетическое исследование данной популяции параллельно с успешным молекулярно-генетическим изучением отдельных фенотипов подтвердило вышеизложенные положения. В таблице представлены менделевские фенотипы, которым нами присвоено название “якутских наследственных болезней”.

Спиноцеребеллярная атаксия, I тип (СЦА I) – наследственное аутосомно-доминантное заболевание, особенностями клиники которого является позднее проявление (к 20–40 годам) и большой полиморфизм сочетания прогрессирующей мозжечковой и пирамидной симптоматики. До середины 70-х годов XX в. в Якутии болезнь относили к “мозжечковой форме” виллойского энцефало-

миелита [40, 41]. Высокая распространенность заболевания (38.6 на 100 тыс. якутов по сравнению 1–2 : 100 тыс. в мировом населении) в Якутии была оценена как “сибирский очаг” накопления заболевания, крупнейший в мире [17, 18, 35]. Молекулярной основой заболевания является увеличение у якутов числа тринуклеотидных CAG-повторов до 39–71 по сравнению с 19–36 в норме в гене *SCA1*, локализованным в области 6p22–p23 [18]. Среди различных форм наследственных атаксий в Якутии СЦА I встречается в 88.1% всех семей [42].

Миотоническая дистрофия (МД) – наследственное аутосомно-доминантное заболевание, проявляющееся миотонией, миопатией, сердечно-сосудистыми нарушениями, эндокринно-вегетативными расстройствами, катарактой и снижением интеллекта. Начинаться может в детском возрасте, но более типичен дебют во 2–3-м десятилетии жизни. Ген миотонической дистрофии (*DM*) расположен в области 19q13.2–q13.3 и состоит из 15 экзонов. Молекулярной основой заболевания является экспансия числа копий СТГ-повтора в 3'-нетранслируемой части гена *DM*. Число СТГ-повторов в норме составляет от 5 до 37, при премутации – от 37 до 50, при патологии – более 50 и до нескольких тысяч СТГ-повторов. Исследование полиморфизма СТГ-повторов гена миотонинпротеинкиназы у больных Якутии, принадлежащих к разным этническим группам (якуты, эвенки, эвены, юкагиры и долганы), обнаружило низкий уровень генетического разнообразия в сравнении с популяциями Евразии и низкое содержание нестабильных аллелей [33, 34].

Частота МД в различных популяциях мира определяется в интервале 4.0–5.0 на 100 тыс. населения [43]. В Якутии распространенность МД значительно выше и составляет у якутов 21.3 на 100 тыс. населения [44]. Эти данные, опирающиеся на число больных ($n = 92$), зарегистрированных в Республиканском генетическом регистре (Якутск), вероятно, более реальны, чем приведенные ранее [15].

Окулофарингеальная мышечная дистрофия (ОФМД) – наследственное заболевание нервной системы с аутосомно-доминантным типом наследования, манифестирующее обычно на 5–6-м десятилетии жизни. В клинической картине заболевания наблюдаются прогрессирующая мышечная слабость и атрофия проксимальных отделов конечностей, расстройства глотания и фонации, птоз, слабость лицевой мускулатуры. ОФМД относится к числу редких заболеваний и встречается в европейских странах с частотой 1 : 100 000 – 200 000 [45]. Однако в некоторых этнических группах и территориальных группах с эффектом основателя частота ОФМД намного выше, например, во франко-канадской популяции – 1 : 1000 [45], у евреев Бухары – 1 : 600 [46].

Сравнительные данные по пяти наследственным болезням у якутов и в мире

| Название болезни (ОМIM*) | Тип наследования** | Ген | Мутация у якутов | Распространенность болезни на 100 тыс. чел. | | Литературная ссылка |
|--|--------------------|---------------|------------------------|---|------------|---------------------|
| | | | | у якутов | в мире | |
| Спиноцеребеллярная атаксия I типа (164400) | АД | <i>ATXN1</i> | Экспансия CAG-повторов | 36.8 | 1.0–2.0 | [42, 35] |
| Миотоническая дистрофия (160900) | АД | <i>DMPK</i> | Экспансия CTG-повторов | 21.3 | 4.0–5.0 | [44, 43] |
| Окулофарингеальная мышечная дистрофия (164300) | АД | <i>PABPN1</i> | Экспансия GCG-повторов | 8.8 | 1.0 | [36, 45] |
| Наследственная энзимопеническая метгемоглобинемия (250800) | АР | <i>DIA1</i> | Pro269Leu | 14.9 | 1.0 | [16, 15] |
| 3-М синдром (273750) | АР | <i>CUL7</i> | 4582insT | 10.0 | Неизвестно | [37] |

* ОМIM – номер в электронной версии каталога В. Маккьюсика “Mendelian Inheritance in Man” (MIM): www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/.

** АД и АР – аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный типы наследования.

В Якутии заболевание было известно под названием “бетюген” – как своеобразная наследственная форма бульбарного паралича [47]. В дальнейшем, уже как ОФМД, были описаны новые случаи этой болезни [48]. В целом доказана высокая частота окулофарингеальной миодистрофии преимущественно у якутского населения с накоплением ее в Усть-Алданском улусе. Частота ОФМД среди якутского населения – 1 : 11680, что выше в 10–20 раз относительно регистрируемой в Европе [36].

Ген ОФМД изолирован в области 14q11.2–13 и ответствен за синтез поли-(А)-связывающего белка 2 (*PABPN1*), служащего фактором полиаденилирования мРНК; идентифицирована мутация – увеличение числа копий тринуклеотидных GCG-повторов в 1-м экзоне гена [49]. В норме ген содержит шесть тандемных копий повторов GCG, а у больных число повторов достигает 8–13 копий. В некоторых популяциях экспансия числа тринуклеотидных повторов происходит за счет простого добавления GCG-повторов [46, 50], в других – вместе с экспансией GCG-повторов происходит GCA-вставка [51].

В Якутии впервые проведено молекулярно-генетическое исследование 40 больных и выявлена мутация в 1-м экзоне гена *PABPN1*, заключающаяся в увеличении GCG-повторов до 10 [36]. А в 17 семьях при прямом секвенировании гена установлен тип мутации – вставка четырех GCG-повторов.

Наследственная энзимопеническая метгемоглобинемия I типа (НЭМ) – наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, проявляющееся цианозом кожных покровов и слизистых, одышкой,

головной болью, умственной отсталостью различной степени выраженности, повышенным уровнем метгемоглобина и недостаточностью метгемоглобинредуктазы в крови. Различают две формы дефицита фермента метгемоглобинредуктазы. При форме I НЭМ имеются только симптомы хорошо переносимой метгемоглобинемии, и ферментный дефект связан с эритроцитарной растворимой цитохром-b5-редуктазой (диафоразой). При форме II – умственная отсталость с генерализованным ферментным дефектом, затрагивающим как растворимую, так и микросомальную цитохром-b5-редуктазу в эритроцитах и лейкоцитах. При дефиците NADH-цитохром-b5-редуктазы образующийся метгемоглобин не переходит обратно в гемоглобин, и уровень метгемоглобина в крови у пациентов с гомозиготной формой в среднем составляет около 18% (у гетерозигот – 2%, а в норме – меньше 1%). НЭМ является результатом мутаций гена диафоразы (*DIA1*), локализованного в терминальной области длинного плеча хромосомы 22, в участке q13-qter. В настоящее время известно около 30 мутаций в гене *DIA1*, 19 из которых приводят к развитию НЭМ I типа [16].

В мире НЭМ часто встречается среди эскимосов Аляски [52], единичные случаи описаны в других популяциях мира. В Якутии еще в 1970-е годы был выявлен крупнейший очаг НЭМ [53]. В настоящее время распространенность НЭМ в Якутии оценивается как 1 : 5677 [15].

Первая попытка молекулярно-генетического исследования характера мутации гена *DIA1* у якутских больных НЭМ I типа оказалась безуспешной [14]. Ни одна из известных мутаций ге-

на *DIA1* (Len72Pro, Vall105Met, Arg57Gln), обнаруженных у ближайших соседей якутов – японцев и китайцев, не была идентифицирована. Позднее из этой же выборки у 16 неродственных якутских больных и их 8 здоровых родственников проведен анализ неравновесия по сцеплению заболевания с четырьмя маркерами, фланкирующими ген *DIA1*, а затем секвенирование всех девяти экзонов гена [16]. Выявлена новая миссенс-мутация в экзоне 9, приводящая к замене Pro269Leu в ферменте NADH-цитохром- b5-редуктазе.

“Якутский синдром низкорослости” (ЯСН) или синдром 3-М. С таким названием описанный в 2007 г. Н.Р. Максимовой с соавт. [37] синдром был включен в каталог генов OMIM как альтернативный известному “синдрому 3-М” (OMIM 273750). Основание для объединения этих двух синдромов под одним номером каталога – один и тот же ген *CUL7* (Куллин 7), но с различными мутациями.

В 37 якутских семьях у больных с пропорционально низким ростом, пре- и постнатальной задержкой роста, лицевыми дизморфиями и нормальным уровнем соматотропного гормона и интеллектом был проведен скрининг полного гаплоидного генома [37], показавший генетическое сцепление с локусом *D6S282* (Лод-балл 24.6). Кандидатный регион гена был определен между маркерами *D6S1552* и *D6S271* в ген Куллин 7 (*Cullin7*, *CUL7*), ответственном за развитие 3-М синдрома и картированном сравнительно недавно группой ученых из нескольких стран [54]. Поскольку клинические данные якутских больных были схожи с клиникой редкого синдрома 3-М, то авторы решили, что *CUL7* является хорошим кандидатным геном для якутского варианта нанизма и провели прямое секвенирование всех 25 кодирующих экзонов гена *CUL7*. У всех 43 больных была идентифицирована новая мутация 4582insT в гене *CUL7* в гомозиготном состоянии, позволившая выставить точный диагноз больным, а у их 34 родственников – определить гетерозиготное носительство, пять из них были здоровы.

3-М синдром (OMIM 273750) относится к группе наследственных синдромов с патологической низкорослостью. Заболевание названо по первым буквам фамилий трех авторов (Miller, McKusick, Malvaux), впервые описавших этот синдром в 1975 г. [55]. Это редкое наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования характеризуется пре- и постнатальной задержкой роста, лицевыми дизморфиями, нормальным интеллектом и рентгенологическими изменениями в костях (тонкие трубчатые кости и длинные позвонки). Частота 3-М синдрома в мире неизвестна, так как за 30 лет описано всего около 50 единичных клинических случаев заболевания в разных этнических группах [56, 57]. Ген *CUL7* (*KIAA0076*, Куллин 7), вызывающий это редкое заболевание,

был картирован и идентифицирован в 2005 г. на хромосоме бр21.1 [54]. Он состоит из 26 экзонов и кодирует белок *CUL7*, который относится к семейству куллинов, состоящему из структурно связанных белков, вовлеченных в процессы клеточной регуляции, трансдукции сигнала, кислородной регуляции и репарации ДНК. С. Huber *et al* [54] описали 25 различных мутаций для данного гена, 19 из которых – предсказываемая преждевременная терминация трансляции и 6 – миссенс-мутаций, у больных с 3-М синдромом из 29 семей – выходцев из Туниса, Марокко, Франции, Алжира, Сирии, Португалии, Германии, Шри-Ланки, Турции, Германии, Австрии, Италии, Суринама, Индии и Бразилии. В 22 семьях больные были связаны между собой кровным родством.

Таким образом, у якутских больных синдром 3-М вызывается единственной, не описанной ранее мутацией в гене *CUL7*. Выявленная единственная мутация в гене *CUL7* у всех больных и выявленный гаплотип указывают на эффект основателя. Распространенность якутского синдрома низкорослости (ЯСН) составляет 1 : 8775, или 10 на 100 тыс. населения [58].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выделено пять якутских наследственных болезней (ЯНБ) по двум критериям. Во-первых, распространенность их значительно выше, чем в мировом народонаселении, а два заболевания – спиноцеребеллярная атаксия I типа и энзимопеническая метгемоглобинемия – отнесены к мировым очагам накопления наследственных болезней. Во-вторых, для каждого из них выявлены особенности молекулярной природы, отличающие их от сходных фенотипов в других популяциях, в которых они встречаются значительно реже. На основании результатов генетико-эпидемиологических исследований и накопленной в Республиканском генетическом регистре (Якутск) информации, возможно еще нескольких “кандидатов” на ЯНБ: синдром нанизма с субатрофией зрительного нерва и пельгеровской аномалией лейкоцитов [59], болезнь Фридрейха и синдром микротии с кондуктивной глухотой [15].

Теоретическая важность молекулярно-генетического изучения этноспецифической наследственной патологии человека, наряду с традиционно обозначенными областями исследований – генетическая гетерогенность и клинический полиморфизм болезней, генетическое разнообразие популяций человека, уточнение факторов популяционной динамики, определяющих накопление НБ, – заключается еще и в том, что подобные исследования дают инструмент к систематике огромного разнообразия наследственной патологии – уточнению существующих и созданию так необходимых клиницистам новых классификаций болезней. Уместно заметить, что приближение к точному знанию механизмов проявления мутантного гена в фенотипе менделев-

ского заболевания подсказывает более эффективные способы идентификации генов-кандидатов мультифакториальных заболеваний – большая часть наших знаний в области молекулярных механизмов, лежащих в основе широко распространенных заболеваний, есть знания, полученные при изучении редких наследуемых форм патологии [60].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Генофонд и геногеография народонаселения / Под ред. Ю.Г. Рычкова. Т. 1. Генофонд населения России и сопредельных стран. СПб.: Наука, 2000. 611 с.
2. *McKusick V.A.* Genomics: structural and functional studies of genomes. // *Genomics*. 1997. V. 45. P. 244–249.
3. *Бочков Н.П., Тимофеев-Ресовский Н.В.* Географическая среда и наследственная патология человека // *Медицинская география: Научн. тр. Обнинского отдела ГО СССР. Обнинск, 1968. С. 13–18.*
4. *Эфроимсон В.П., Калмыкова Л.Г.* Успехи неврологической и психиатрической генетики // *Генетика психических болезней. М. 1970. С. 186–291.*
5. *Бочков Н.П., Анфалова Т.В., Гарькавцева Р.Ф. и др.* Медико-генетическое изучение населения Западного Памира. I. Соотношение полов, наследственные нервно-психические заболевания и общие антропогенетические признаки // *Генетика. 1971. Т. 7. № 5. С. 149–159.*
6. *Гинтер Е.К.* Популяционная генетика и медицина // *Вестник РАМН. 2001. № 10. С. 25–31.*
7. *Наследственные болезни в популяциях человека / Под ред. Е.К. Гинтера. М.: Медицина, 2002. 304 с.*
8. *Зинченко Р.А., Ельчинова Г.И., Галкина В.А. и др.* Дифференциация этнических групп России по генам наследственных болезней // *Мед. генетика. 2007. Т. 6. №2 (56). С. 29–37.*
9. *Пузырев В.П.* Изучение особенностей распространения наследственных болезней в Западной Сибири // *Вестн. РАМН. 1984. № 7. С. 76–78.*
10. *Пузырев В.П., Эрдынеева Л.С., Назаренко Л.П.* Генетико-эпидемиологическое исследование населения Тувы. Томск: STT, 1999. 256 с.
11. *Ноговицына А.Н., Максимова Н.Р., Ханды М.В., Алексеева С.П.* Наследственная патология семей, обратившихся в МГК Национального Центра Медицины Республики Саха (Якутия) с 1990 по 1998 год // *Дальневост. мед. журн. 1999. № 1. С. 26–30.*
12. *Пузырев В.П., Назаренко Л.П.* Генетико-эпидемиологическое исследование наследственной патологии в Западной Сибири. Томск: STT, 2000. 187 с.
13. *Назаренко Л.П., Ноговицына А.Н., Салюкова О.А., Филимонова М.Н.* Распространенность моногенных наследственных болезней среди сельского населения Республики Саха(Якутия) // *Медико-генетическое исследование населения Республики Саха(Якутия): Сб.научн.тр. / Ред. В.П. Пузырев Якутск: Изд-во ЯФ СО РАН, 2002. С. 92–114.*
14. *Назаренко Л.П., Саженова Е.А., Назаренко С.А. и др.* Анализ мутаций гена энзимопенической наследственной метгемоглобинемии в якутской популяции // *Медико-генетическое исследование населения Республики Саха(Якутия): Сб.научн.тр. / Ред. В.П. Пузырев Якутск: Изд-во ЯФ СО РАН, 2002. С. 151–159.*
15. *Тарская Л.А., Зинченко Р.А., Ельчинова Г.И. и др.* Структура и разнообразие наследственной патологии в Республике Саха(Якутия) // *Генетика, 2004. Т. 40. № 11. С. 1530–1539. (Tarskaia L.A., Zinchenko R.A., Elchinova G.I. et al. Nhe Structure and diversity of hereditary pathology in Sakha Republic (Yakutia) // Rus. J. Genetics. 2004. V. 40. № 11. P. 1264–1272.)*
16. *Галеева Н.М., Назаренко Л.П., Назаренко С.А.* Молекулярно-генетическая причина наследственной метгемоглобинемии первого типа в Якутии // *Мед. генетика. 2006. Т. 5. С. 15–20.*
17. *Goldfarb L.G., Vasconcelos O., Platonov F.A. et al.*, Unstable triplet and phenotypic variability of spinocerebellar ataxia type 1 // *Ann. Neurol. 1996. V. 39. P. 500–506.*
18. *Lunkes A., Goldfarb L.G., Platonov F.A. et al.* Autosomal dominant spinocerebellar ataxia (SCA) in Siberian ataxia type 1 // *Exp. Neurol. 1994. V. 126. P. 310–312.*
19. *Baird P.A., Anderson N.W., Newcombe N.B., Lowry R.B.* Genetic disorders in children and young adults: a population study // *Amer. J. Hum. Genet. 1988. V. 42. P. 677–694.*
20. *Stevenson A.C.* The load of hereditary defects in human populations. // *Rad. Res. 1959. Suppl. 1. P. 306–325.*
21. *McKusick V.A.* A 60-year tale of spots, maps and genes // *Annu. Res. Genomics Hum. Genet., 2006. № 7. P. 1–27.*
22. *McKusick V.A.* ed. (Medical Genetic studies of the Amish: Selected Papers. Baltimore): Johns Hopkins Univ. Press., 1978. 523 p.
23. *Francomano C.A., Biesecker L.G.* eds. Medical genetic studies in the Amish. // *Am. J. Med. Genet., 2003. V. 121. P. 1–83.*
24. *Peltonen L., Jalanko A., Varilo T.* Molecular genetics of the Finnish disease heritage // *Hum.Mol.Genet. 1999. V. 8. № 10. P. 1913–1923.*
25. *Kere J.* Human population Genetics: Lessons from Finland // *Ann. Rev. Genomics Hum. Genet. 2001. V. 2. P. 103–128.*
26. *Norio R.* Finnish disease heritage // *Hum. Genet. 2003. V. 112. P. 441–526.*
27. *Гинтер Е.К.* Этнические особенности распространения наследственных болезней // *Генетика человека. М.: ВИНТИ. 1978. Т. 3. С. 122–159.*
28. *McKusick V.A.* On lumpers and splitters, or the nosology of genetic disease // *Perspect. Biol. Med. 1969. V. 12. P. 298–312.*
29. *Biesecker L.G.* Lumping and splitting: molecular biology in genetics clinic // *Clin. Genet. 1998. V. 53. P. 3–7.*
30. *Степанов В.А.* Этногеномика населения Северной Евразии. Томск: Печатная мануфактура, 2002. 244 с.
31. *Пузырев В.П., Степанов В.А., Голубенко М.В. и др.* Линии мтДНК и Y-хромосомы в популяции якутов // *Генетика. 2003. Т. 39. № 7. С. 975–981. (Puzyrev V.P., Stepanov V.A., Golubenko M.V. et al. MtDNA and Y-chromosome lineages in the Yakut population // Rus. Genetics. 2003. V. 39. № 7. P. 816–822.)*
32. *Пузырев В.П., Фрейдин М.Б., Кучер А.Н.* Генетическое разнообразие народонаселения и болезни человека. Томск: Печатная мануфактура, 2007. 320 с.
33. *Попова С.Н., Сломинский П.А., Галушкин С.М. и др.* Анализ аллельного полиморфизма триплет-

- ных повторов (CTG)_n и (CAG)_n в генах *DM*, *DRPLA* и *SCA1* в различных популяциях России // Генетика. 2002. Т. 38. № 11. С. 1549–1553.
34. Федорова С.А., Хусаинова Р.И., Кутуев И.А. и др. Полиморфизм (CTG)-повторов гена миотонинпро-теинкиназы в популяциях Республики Саха (Якутия) и Средней Азии // Молекулярная биология. 2005. Т. 39. № 3. С. 385–393.
 35. Иллариошкин С.Н., Руденская Г.Е., Иванова-Смоленская И.А. и др. Наследственные атаксии и паралигии. М.: МЕДпресс-информ. 2006. 416 с.
 36. Максимова Н.Р., Коротов М.Н., Николаева И.А. и др. Клинические и молекулярно-генетические аспекты окулофарингиальной миодистрофии в Республике Саха (Якутия) // Генетика и патология Вып. 8. / Под ред. В.П. Пузырева. Томск: Печатная мануфактура, 2007. С. 160–161.
 37. Maksimova N., Hara K., Miyashita A. et al. Clinical, molecular and histopathological features of short stature syndrome with novel CUL7 Mutation in Yakuts: new population isolate in Asia // J. Med. Genet. 2007. V. 44. P. 772–778.
 38. Кучер А.Н. Популяционная структура коренного и пришлого населения Сибирского региона // Мед. генетика. 2002. Т. 1. № 6. С. 262–270.
 39. Пузырев В.П. Генетика мультифакториальных заболеваний: между прошлым и будущим // Мед. генетика. 2003. Т. 2. № 12. С. 498–508.
 40. Владимирцев А.И. Хронический якутский (виллойский) энцефалит за 12 лет по материалам неврологического отделения Якутской республиканской больницы. Якутск, 1964. С. 97–106.
 41. Зубри Г.Л., Гольдфарб Л.Г. Наследственная мозжечковая атаксия в Якутии // Первая Всесоюзная конф. по медицинской генетике: Тез. докл. М.: Изд-во АМН СССР, 1975. С. 60–62.
 42. Платонов Ф.А., Иллариошкин С.Н., Кононова С.К. и др. Спinoцеребеллярная атаксия первого типа в Якутии: распространенность и клинико-генетические сопоставления // Мед. генетика. 2004. Т. 5. С. 242–248.
 43. Harper P.S., Van Engelen B., Eymard B., Wilcox D.E. Myotonic dystrophy: present management, future therapy. N. Y.: Oxford Univ. Press., 2004. 251 p.
 44. Сухомясова А.Л. Аутосомно-доминантная миотоническая дистрофия в Республике Саха (Якутия): Автореф. дис. ... канд.мед.наук. Томск, 2005. 22 с.
 45. Bouchard J.-P., Brais B., Brunet D. et al. Recent studies on oculopharyngeal muscular dystrophy in Quebec // Neuromusc. Disord. 1997. V. 7 (Suppl. 1). P. S22–29.
 46. Blumen S.C., Korczyn A.D., Lavoie H. et al. Oculopharyngeal MD among Bukhara Jews is due to a founder (GCG)₉ mutation in the *PABP2* gene // Neurology. 2000. № 1. 2. P. 1268–1270.
 47. Зак М. “Бетюген” – своеобразная наследственная форма бульбарного паралича среди якутов // Сов. невропатол. и психогигиена. 1932. Т. 1. № 12. С. 814–817.
 48. Коротов М.Н., Кузьмина Э.М. К вопросу о распространенности наследственных дегенеративных заболеваний нервной системы на территории Республики Саха // Актуальные вопросы здоровья населения Республики Саха. Якутск, 1994. С. 132–134.
 49. Braise B., Bouchard J.-P., Xie Ya-G. et al. Short GCG expansions in the *PABP2* gene cause oculopharyngeal muscular dystrophy // Nat. Gen. 1998. V. 18. P. 164–167.
 50. Becher M. W., Morrison L., Davis L.E. et al. Oculopharyngeal muscular dystrophy in hispanic New Mexicans JAMA. 2001. V. 286. P. 2437–2440.
 51. Rodriguez M., Camejo C., Bertoni B. (GCG)₁₁ founder mutation in the *PABP1* gene of OPMD Uruguayan families // Neuromusc. Disord. 2005. V. 15. P. 185–190.
 52. Scott E.M. The relation of diaphorase of human erythrocytes to inheritance of methemoglobinemia // J.Clin. Invest. 1960. V. 39. P. 1176–1179.
 53. Токарев Ю.Н., Халлаи С.Р., Корраля-Альмонте Х.Ф. Наследственные анемии и гемоглобинопатии. М.: Медицина. 1983. 333 с.
 54. Huber C., Dias-Santagata D., Glaser A. et al. Identification of mutations in *CUL7* in 3-M syndrome // Nature Genet. 2005. V. 37. P. 1119–1124.
 55. Miller J.D., McKusick V., Malvaux P. et al. The 3-M syndrome: a heritable low birthweight dwarfism // Birth Defects Orig. Artic. Ser. 1975. № 11. P. 39–47.
 56. Cantu J.M., Garcia-Cruz D., Sanchez-Corona J. et al. 3-M slender-boned nanism. An intrauterine growth retardation syndrome // Am. J. Dis. Child. 1981. V. 135. P. 905–908.
 57. Temtamy S.A., Aglan M.S., Ashour A.M. et al. 3-M syndrome: a report of three Egyptian cases with review of the literature // Clin. Dysmorphol. 2006. V. 15. P. 55–64.
 58. Максимова Н.Р., Ноговицына А.Н., Пузырев В.П. Редкий 3-М синдром у якутов: клиническая и молекулярно-генетическая характеристика // Генетика человека и патология: Сб. научн. тр. / Под ред. В.П. Пузырева. Вып. 8. Томск: Печатная мануфактура, 2007. 350 с.
 59. Ноговицына А.Н. Отягощенность населения Республики Саха (Якутия) наследственной патологией и анализ работы региональной медико-генетической консультации: Дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2001. 164 с.
 60. Peltonen L., Perola M., Naukkari J., Palotie A. Lessons from studying monogenic disease for common disease // Hum. Mol. Genet. 2006. V. 15. Review Issue 1. R67–R74.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ У ЯКУТОВ