

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ В. Н. КАРАЗІНА

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ХАРЧОВОЇ БІОТЕХНОЛОГІЇ
ТА ГЕНОМІКИ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ»

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

САДОВНИЧЕНКО ЮРІЙ ОЛЕКСАНДРОВИЧ

УДК: 575.22:616.5-003.871

ДИСЕРТАЦІЯ
ГЕНЕТИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ІХТІОЗУ
У ХАРКІВСЬКІЙ ОБЛАСТІ

03.00.22 — молекулярна генетика

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

_____ Ю.О. Садовниченко

Науковий керівник: доктор біологічних наук, професор Федота Олена Михайлівна

Харків — 2021

АНОТАЦІЯ

Садовниченко Ю.О. Генетичне дослідження іхтіозу у Харківській області. — Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 03.00.22 — молекулярна генетика. — Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна. — Державна установа «Інститут харчової біотехнології та геноміки НАН України», Київ, 2021.

У роботі визначено молекулярно-генетичні особливості та передумови розвитку X-зчепленого іхтіозу і звичайного іхтіозу на Харківщині, структуру генетичної патології населення, проаналізовано зв'язок параметрів поширеності досліджених патологій з іншими популяційно-генетичними показниками.

Проаналізовано дані щодо 249 хворих на дві основні форми іхтіозу — звичайний та X-зчеплений рецесивний, їхніх родичів 1–5-го ступенів спорідненості з Харківської області, а також 662 хворих з моногенною, хромосомною, мультифакторіальною патологією та вродженими вадами розвитку, 1582 шлюбні пари з чотирьох районів Харківщини — Балаклійського, Вовчанського, Зміївського та Красноградського. Проведено молекулярно-цитогенетичний аналіз для 11 осіб з X-зчепленим рецесивним іхтіозом та їхніх матерів, що не мали клінічних ознак хвороби, молекулярно-генетичний аналіз — для 38 осіб зі звичайним іхтіозом та їхніх родичів без клінічних ознак іхтіозу.

Збір генеалогічної інформації проведено методом одиничної реєстрації пробанда. Молекулярно-цитогенетичний аналіз для визначення делеції гена *STS* здійснено за методом флуоресцентної гібридизації *in situ* (FISH). Молекулярно-генетичний аналіз для визначення генотипів хворих на іхтіоз за поліморфними варіантами генів *MTHFR*, *MTR* та *MTRR* одновуглецевого

метаболізму виконано методом полімеразної ланцюгової реакції — поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (ПЛР-ПДРФ).

Популяційно-генетичний аналіз здійснено з визначенням частот алелів та генотипів, їх відповідності закону Харді-Вайнберга, поширеності моногенної та хромосомної патології, середнього віку, дальності міграції, шлюбної відстані, коефіцієнту випадкового інбридингу F_{ST} , коефіцієнту відбору, ступеня нерівноваги за зчепленням за показниками D' та r^2 . Аналіз даних літератури щодо частот алелів та генотипів за генами *FLG* та фолатного обміну серед населення країн Європи проведено із застосуванням відповідних показників.

Статистичний аналіз проведено з перевіркою даних на відповідність закономірностям нормального розподілу за критеріями Шапіро-Уїлка та Колмогорова-Смірнова. Перевірку середніх арифметичних у попарних порівняннях здійснено за критеріями Манна-Уїтні, Стьюдента та Вілкоксона, а у множинних — за критерієм Краскела-Уолліса. Різницю частот оцінено за допомогою методу кутового перетворення. Зв'язок між показниками визначено за допомогою кореляційного аналізу за Пірсоном та Спірменом. Статистичні гіпотези перевірено за критеріями t та χ^2 . Відносний ризик і довірчий інтервал розраховані за P. Armitage зі співавт. При проведенні множинних порівнянь уведено поправку Бонфероні.

У хворих на X-зчеплений іхтіоз та їхніх родичів виявлена інтерстиційна делеція гена *STS* ish del(X)(p22.31p22.31)(STS–). Показано, що у хворих чоловіків середня кількість нащадків становить 0,9 на одну особу порівняно з 2,3 у здорових родичів ($p = 0,014$), а у потомстві чоловіків з X-зчепленим іхтіозом жіноча стать переважає над чоловічою у співвідношенні 3:1.

При дослідженні іхтіозу звичайного, за даними літератури, виявлено позитивний зв'язок між показниками географічної широти та частотами мутантних алелів 2282del4 і R501X гена *FLG* ($r = 0,755$, $p = 0,012$ та $r = 0,770$, $p = 0,009$), а також гетерозигот за ними ($r = 0,733$, $p = 0,016$ та $r = 0,770$,

$p = 0,009$). Коефіцієнт кореляції між географічною широтою та частотами алеля 677Т та генотипу 677СТ за геном *MTHFR* склав $r = -0,648$ та $r = -0,721$ ($p < 0,05$), а генотипу 66AG за геном *MTRR* — $r = -0,652$, $p = 0,041$. Протилежну широтну зональність мали розподіли частот алеля 2282del4 і генотипу 677СТ ($r = -0,926$, $p = 0,00012$), генотипів 2282del4/N і 677СТ ($r = -0,903$, $p = 0,0003$), алелів 2282del4 і 677Т ($r = -0,755$, $p = 0,012$), генотипу 2282del4/N і алеля 677Т ($r = -0,673$, $p = 0,033$).

Визначено частоти генотипів за дослідженими поліморфними варіантами генів одновуглецевого метаболізму у хворих на іхтіоз звичайний. У гетерозигот за мутацією 2282del4 гена *FLG* з іхтіозом вони становили: СС : СТ : ТТ — 29% : 71% : 0% для поліморфного варіанту С677Т гена *MTHFR*; АА : АС : СС — 53% : 47% : 0% для поліморфного варіанту А1298С гена *MTHFR*; АА : АГ : ГГ — 70% : 24% : 6% для поліморфного варіанту А2756G гена *MTR*; АА : АГ : ГГ — 23% : 53% : 24% для поліморфного варіанту А66G гена *MTRR*. Серед хворих осіб з генотипом 2282del4/N частота гомозигот за алелем 2756А гена *MTR* та алелем 66G гена *MTRR* була у 1,4–1,6 рази вищою ($p < 0,01$), ніж у пацієнтів з іншими генотипами за геном *FLG*, частота генотипу 2756АА була вищою у 1,6 рази, а генотипу 66GG — нижчою у 1,8 рази, ніж в осіб з мутацією 2282del4 без клінічних ознак іхтіозу ($p < 0,001$), частота гомозигот за алелем 2756А гена *MTR* була у 1,6 рази вищою, ніж серед осіб з генотипом N/N ($p < 0,001$).

Найвищий ризик розвитку іхтіозу в гетерозигот за мутацією 2282del4 гена *FLG* виявлено в осіб з генотипом *MTHFR* 677СТ/*MTHFR* 1298АА/*MTR* 2756АА/*MTRR* 66AG ($OR = 11,231$; 95% CI 2,512-50,209; $p = 0,002$).

В осіб з мутаціями гена *FLG* визначено два блоки зчеплення. Перший включав поліморфні варіанти С677Т та А1298С гена *MTHFR*, які демонстрували сильне зчеплення ($D' = 1,00$; $LOD = 2,32$; $r^2 = 0,195$). Другий утворювали слабо зчеплені мутації гена *FLG* 2282del4 та R501X ($D' = 1,00$; $LOD = 1,53$; $r^2 = 0,109$).

Показник поширеності основних форм іхтіозу на Слобожанщині дорівнює $2,5 \cdot 10^{-4}$, звичайного іхтіозу — $1,7 \cdot 10^{-4}$, Х-зчепленого рецесивного іхтіозу — $1,5 \cdot 10^{-4}$.

Поширеність моногенних захворювань серед дітей та підлітків становила від 0,25% у Вовчанському районі до 0,41% у Красноградському, кількість нозологічних форм становила від 12 у Вовчанському до 22 у Балаклійському районі. Поширеність хромосомної патології варіювала від 0,05% у Вовчанському районі до 0,14% у Красноградському, кількість нозологічних форм по районах становила від однієї у Вовчанському і Зміївському до трьох у Балаклійському.

Встановлено, що серед населення районів Харківщини середній вік вступу до шлюбу склав $27,8 \pm 0,1$ років, показник дальності міграції — $179,03 \pm 14,95$ км, середня шлюбна відстань — $320,40 \pm 28,41$ км. Коефіцієнт випадкового інбридингу F_{ST} становив 0,001292, що майже у 2 рази вище, ніж за сім років до того. У селах рівень інбридингу є у 17,2 рази вищим, ніж у містах — $0,001498 \pm 0,000234$ та $0,000087 \pm 0,000007$ ($p = 0,0012$).

Коефіцієнти кореляції між показниками випадкового інбридингу та поширеності Х-зчепленого рецесивного іхтіозу ($r = 0,976$, $p < 0,001$), звичайного іхтіозу ($r = 0,867$, $p = 0,002$), аутосомно-рецесивної патології ($r = 0,818$, $p < 0,001$) є зіставними з даними 2008 р.

Встановлено прямий зв'язок між показниками рівня інбридингу та поширеності хромосомної патології серед населення досліджених районів ($r = 0,904$, $p < 0,001$).

Ключові слова: звичайний іхтіоз, Х-зчеплений рецесивний іхтіоз, *STS*, *FLG*, *MTHFR*, *MTR*, *MTRR*, інбридинг, генетична патологія.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**Статті:**

1. Fedota O. M., Roshcheniuk L. V., **Sadovnychenko I. O.**, Gontar J. V., Merenkova I. M., Vorontsov V. M., Ryzhko P. P. Genetic Study of X-Linked Recessive Ichthyosis in Eastern Ukraine. *Cytol. Genet.* 2021. Vol. 55, No. 1. P. 47–52. doi: 10.3103/S0095452721010072 (*Особистий внесок здобувача: участь у дослідженні, обговоренні та інтерпретації результатів, написання статті*).
2. Fedota O., **Sadovnychenko I.**, Chorna L., Roshchenyuk L., Vorontsov V., Ryzhko P., Haybonyuk I., Belyaev S., Belozorov I., Makukh H. The effects of polymorphisms in one-carbon metabolism genes on manifestation of ichthyosis vulgaris. *Open Access Maced. J. Med. Sci.* 2021. Vol. 9(A). P. 291–297. doi: 10.3889/oamjms.2021.6004 (*Особистий внесок здобувача: участь у дослідженні, обговоренні та інтерпретації результатів, написання статті*).
3. Федота О. М., **Садовниченко Ю. О.**, Руденко М.О., Полікова Л.В., Лисак М.П., Зінов'єв Д. І., Білодід Л. М., Дулич Л. А., Федота Н. М. Тягар моногенної і хромосомної патології дитячого населення південного сходу Харківської області. *Український журнал медицини, біології та спорту.* 2019. Т. 4, № 2 (18). С. 284-290. doi: 10.26693/jmbs04.02.284 (*Особистий внесок здобувача: участь у дослідженні, обговоренні та інтерпретації результатів, написання статті*).
4. Федота О. М., **Садовниченко Ю. О.**, Грищенко М. І., Тищенко К. В., Грищенко Я. А. Спектр та поширеність генетичної патології серед дітей та підлітків північних районів Харківської області. *Актуальні проблеми сучасної медицини.* 2019. Вип. 3. С. 20–27. doi: 10.26565/2617-409X-2019-3-03 (*Особистий внесок здобувача: участь у дослідженні, обговоренні та інтерпретації результатів, написання статті*).
5. Федота О. М., **Садовниченко Ю. О.**, Лисак М. П., Федота Н. М., Рощенюк Л. В. Генетико-епідеміологічне дослідження міського та

- сільського дитячого населення Харківської області на прикладі Зміївського району. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2018. Т. 3, № 4 (13). С. 220–225. doi: 10.26693/jmbs03.04.220 (*Особистий внесок здобувача: участь у дослідженні, обговоренні та інтерпретації результатів, написання статті*).
6. Федота О. М., **Садовниченко Ю. О.**, Рощенко Л. В., Воронцов В. М., Рижко П. П. Дослідження поширеності різних форм іхтіозу в Харківській області. *Фактори експериментальної еволюції організмів*. 2018. Т. 23. С. 244–248. doi: 10.7124/FЕЕО.v23.1022 (*Особистий внесок здобувача: участь у дослідженні, обговоренні та інтерпретації результатів, написання статті*).
7. Федота О. М., **Садовниченко Ю. О.**, Мовчан Н. В., Колодяжний О. В., Долженкова Р. С., Рощенко Л. В., Касьян І. М. Генетико-епідеміологічне дослідження дитячого населення Красноградського району Харківської області. *Вісник Українського товариства генетиків і селекціонерів*. 2018. Т. 16, № 1. С. 52–60. (*Особистий внесок здобувача: участь у дослідженні, обговоренні та інтерпретації результатів, написання статті*).
8. Федота А. М., Рощенко Л. В., **Садовниченко Ю. А.**, Меренкова І. Н., Гонтарь Ю. В., Воронцов В. М. Анализ генов одноуглеродного метаболизма и комплекса эпидермальной дифференцировки у больных ихтиозом простым. *Georgian Medical News*. 2017. № 3 (264). С. 90–97. (*Особистий внесок здобувача: участь у дослідженні, обговоренні та інтерпретації результатів, написання статті*).

Тези:

9. **Садовниченко Ю. О.** Особливості поліморфізму генів одноуглецевого метаболізму серед населення Європи. *Актуальні питання сучасної медицини: тези доповідей XVIII Міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та фахівців, яка присвячена 25-річчю заснування кафедри загальної та клінічної патології медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна,*

- 22-23 квітня 2021 р., м. Харків, Україна. Харків: ХНУ імені В. Н. Каразіна, 2021. С. 141–142.
10. Федота О. М., Рощенюк Л. В., **Садовниченко Ю. О.**, Гонтар Ю. В., Меренкова І. М., Воронцов В. М., Рижко П. П. Репродукційні особливості у родинах з Х-зчепленим іхтіозом. *Актуальні питання сучасної медицини: тези доповідей XVIII Міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та фахівців, яка присвячена 25-річчю заснування кафедри загальної та клінічної патології медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, 22–23 квітня 2021 р., м. Харків, Україна. Харків: ХНУ імені В. Н. Каразіна, 2021. С. 166–167.*
11. **Садовниченко Ю. О.**, Федота О. М. Популяційно-генетичне дослідження населення Харківської області. *Актуальні питання сучасної медицини: тези доповідей XVII Міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та фахівців, яка присвячена 215-річчю заснування медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, 26-27 березня 2020 р., м. Харків, Україна. Харків: ХНУ імені В. Н. Каразіна, 2020. С. 243–244.*
12. **Садовниченко Ю. О.**, Лисак М. П., Колодяжний О. В., Федота Н. М., Мовчан Н. В. Динаміка шлюбно-міграційної структури районів Харківської області. *Актуальні питання сучасної медицини: тези доповідей XVII Міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та фахівців, яка присвячена 215-річчю заснування медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, 26-27 березня 2020 р., м. Харків, Україна. Харків: ХНУ імені В. Н. Каразіна, 2020. С. 208–209.*
13. **Садовниченко Ю. О.**, Руденко М. О., Зінов'єв Д. І., Федота О. М. Дослідження обтяженості моногенною патологією дитячого населення Балаклійського та Ізюмського районів Харківської області. *Актуальні питання сучасної медицини: тези доповідей XVI Міжнародної науково-практичної конференції студентів, молодих вчених та фахівців,*

- 28-29 березня 2019 р., м. Харків. Харків: ХНУ імені В. Н. Каразіна, 2019. С. 227-228.
14. Fedota O. M., Roshenyuk L. V., Gontar Y. V., Lysenko N. G., Babalian V. O., Tyzhnenko T. V., **Sadovnychenko Y. A.**, Vorontsov V. M., Ryzhko P. P., Gerilovych A. P. Effects of inbreeding on linkage disequilibrium for SNPs of *MTHFR*, *MTR*, *F5*, *LCT* and *VDR3* genes in Ukrainian population. *European Journal of Human Genetics*. 2019. Vol. 27. P18.43C.
15. **Садовниченко Ю. О.**, Федота Н. М., Мовчан Н. В., Рощенко Л. В., Тижненко Т. В. Обтяженість спадковою патологією дитячого населення районів Харківської області. *Актуальні питання сучасної медицини: тези доповідей XV Міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та фахівців, 25-26 квітня 2018 р., м. Харків. Харків: ХНУ імені В. Н. Каразіна, 2018. С. 184.*
16. Мовчан В. С., **Садовниченко Ю. О.**, Мовчан Н. В., Степаненко Б. О. Генетико-епідеміологічне дослідження двосторонньої нейросенсорної втрати слуху у Харківській області. *Медицина третього тисячоліття: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів, 16-17 січня 2017 р., м. Харків. Харків, 2017. С. 54–55.*
17. **Садовниченко Ю. О.**, Мовчан Н. В., Рощенко Л. В., Воронцов В. М. Аналіз поширеності моногенних дерматозів на прикладі іхтіозу у Харківській області. *Актуальні питання сучасної медицини: тези доповідей XIV Міжнародної наукової конференції студентів, аспірантів, докторантів, молодих вчених та фахівців, 30–31 березня 2017 р., м. Харків, у 2-х томах. Харків: ХНУ імені В. Н. Каразіна, 2017. Т. 2. С. 78–80.*
18. Федота О. М., Рощенко Л. В., Рижко П. П., Воронцов В. М., Меренкова І. М., **Садовниченко Ю. О.** Біоетичні аспекти при генетичних дослідженнях дерматозів. *Біоетика та біобезпека: мультидисциплінарні аспекти: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 105-річчю пам'яті В. К. Висковича, 23–24 травня 2017 р., м. Харків. Харків, 2017. С. 155-156.*

- 19.Рощенюк Л. В., Рижко П. П., Воронцов В. М., Меренкова І. М., **Садовниченко Ю. О.**, Гонтар Ю. В., Федота О. М. Дослідження асоціації мутацій гена *FLG* з розвитком іхтіозу звичайного та гінекологічними захворюваннями. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*: тези III (X) з'їзду Української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів, 22–23 листопада 2017 р., м. Львів. 2017. № 4. С. 84–85.
- 20.Федота О. М., Рощенюк Л. В., Рижко П. П., Воронцов В. М., **Садовниченко Ю. О.** Дослідження поширеності іхтіозу у Харківській області. *Актуальні питання дерматології, венерології, і ВІЛ/СНІД інфекції*: збірник наукових праць. Харків: видавництво «Водный спектр», 2016. С. 103–105.
- 21.Рощенюк Л. В., Федота А. М., Гонтарь Ю. В., Ильин И. Е., Воронцов В. М., **Садовниченко Ю. А.** Молекулярно-цитогенетическое исследование X-сцепленного ихтиоза. *Дерматология та венерология: труды научно-практической конференции с участием международных специалистов «Инновационные технологии в дерматовенерологии. Междисциплинарные связи»*, 13–14 ноября 2015 года, г. Харьков. 2015. №3. С. 88–89.

SUMMARY

Sadovnychenko I.O. Genetic study of ichthyosis in Kharkiv region. — Manuscript.

Thesis for the degree of Candidate of Biological Sciences, specialty 03.00.22 — molecular genetics. — V. N. Karazin Kharkiv National University. — Institute of Food Biotechnology and Genomics of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, 2021.

The thesis presents the results of the study of genetic features and preconditions for the development of ichthyosis in Kharkiv region, its place in the structure of genetic pathology of the population. The the connection of parameters of prevalence of investigated pathologies with other population-genetic indicators was analyzed too.

Information on 249 patients with two common forms of ichthyosis — ichthyosis vulgaris and X-linked recessive ichthyosis, their relatives 1-5 degrees of relatedness from all over the Kharkiv region, as well as 662 people with monogenic, chromosomal, multifactorial pathology, congenital malformations and 1582 marital couples from four districts — Balakliysky, Vovchansky, Zmiivsky and Krasnogradsky. Molecular cytogenetic analysis was performed for 11 people with X-linked recessive ichthyosis and their mothers without clinical signs of disease, molecular genetic analysis was performed for 38 people with ichthyosis vulgaris and their relatives without clinical signs of ichthyosis.

The collection of genealogical information was carried out by the method of single registration of a proband. Molecular cytogenetic analysis was performed by fluorescence *in situ* hybridization (FISH) to determine the deletion of the *STS* gene. Molecular genetic analysis was performed by polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism analysis (PCR-RFLP) to establish the genotypes of patients with ichthyosis vulgaris by polymorphic variants in genes of one-carbon metabolism *MTHFR*, *MTR*, *MTRR*.

Population-genetic analysis was performed to determine the frequencies of alleles and genotypes, their compliance with Hardy-Weinberg law, prevalence of monogenic and chromosomal pathology, mean age, mean migration distance, marital distance, fixation index F_{ST} , selection coefficient, and linkage disequilibrium. The analysis of literature data on the frequencies of alleles and genotypes of genes *FLG* and folate metabolism among the population of European countries was carried out using appropriate indicators.

The normality of distribution of continuous variables was tested by Shapiro–Wilk test and one-sample Kolmogorov–Smirnov test. Means of 2 normally distributed variables were compared by Student’s unpaired t–test. Mann–Whitney U–test and Kruskal–Wallis H–test were used to compare means of 2 and multiple groups of non-normally distributed variables, respectively. Wilcoxon Signed-Rank T-test was performed for two related samples. The genotype frequencies were analyzed using Fisher’s angular transformation. Correlations between groups were assessed by means of Pearson and Spearman correlation. Statistical hypotheses were tested using chi-square test. Odds ratios (ORs) with 95% confidence interval (CI) were calculated by Armitage et al. When multiple hypothesis tests were performed, a Bonferroni corrected p-value was used.

Interstitial deletion of the *STS* gene ish del (X) (p22.31p22.31) (*STS*–) was detected in patients with X-linked ichthyosis and their relatives. It was shown that in affected men the average number of offspring is 0.9 per person compared to 2.3 in healthy relatives ($p = 0.014$), and in the offspring of men with X-linked ichthyosis ratio of female and male is 3 : 1.

According to the literature data, the study of ichthyosis vulgaris revealed a positive relationship between latitude and frequency of mutant alleles 2282del4 and R501X gene *FLG* ($r = 0.755$, $p = 0.012$ and $r = 0.770$, $p = 0.009$), as well as heterozygotes for them ($r = 0.733$, $p = 0.016$ and $r = 0.770$, $p = 0.009$). The correlation coefficient between latitude and frequency of the 677T allele and the *MTHFR* 677CT genotype was $r = -0.648$ and $r = -0.721$ ($p < 0.05$), and the 66AG genotype by the *MTRR* gene was $r = -0.652$, $p = 0.041$. The opposite latitudinal

zation had the frequency distributions of allele 2282del4 and genotype 677CT ($r = -0.926$, $p = 0.00012$), genotypes 2282del4/N and 677CT ($r = 0.903$, $p = 0.0003$), alleles 2282del4 and 677T ($r = -0.755$, $p = 0.012$), genotype 2282del4/N and allele 677T ($r = -0.673$, $p = 0.033$).

The frequencies of genotypes were determined according to the studied polymorphic variants of genes of single-carbon metabolism in patients with ichthyosis common. In heterozygotes by mutation 2282del4 of the *FLG* gene with ichthyosis, they were: CC : CT: TT — 29% : 71% : 0% for the polymorphic variant C677T in the *MTHFR* gene; AA : AC : CC — 53% : 47% : 0% for the polymorphic variant A1298C in the *MTHFR* gene; AA : AG : GG — 70% : 24% : 6% for the polymorphic variant A2756G in the *MTR* gene; AA : AG : GG — 23% : 53% : 24% for the polymorphic variant A66G in the *MTRR* gene.

The frequencies of *MTR* 2756AA genotype and *MTRR* 66GG genotype were 1.4-1.6 times higher in ichthyosis vulgaris individuals heterozygous for 2282del4 than in patients with other *FLG* genotypes ($p < 0.01$). In 2282del4 heterozygotes, the frequency of *MTR* 2756AA genotype in affected individuals was 1.6 times greater than in unaffected ones, but the frequency of *MTRR* 66GG genotype in the first group was 1.8 times lower than in the second one ($p < 0,001$). In affected 2282del4 heterozygotes, the frequency of *MTR* 2756AA genotype was 1.6 times greater, but the frequency of *MTRR* 66GG genotype among them was 1.6 times lower than in individuals with genotypes N/N ($p < 0,01$).

The highest risk of ichthyosis development among heterozygotes for *FLG* 2282del4 mutation was found in individuals with the genotype *MTHFR* 677CT/*MTR* 2798AA/*MTR* 2756AA/*MTRR* 66AG (OR = 11.2; 95% CI 2.512–50.209; $p = 0.002$).

In patients with ichthyosis, two LD blocks were detected. The first one included SNPs of the *MTHFR* gene (C677T and A1298C), that demonstrated strong linkage ($D' = 1.00$; $LOD = 2.32$; $r^2 = 0,195$). The second block consisted of

mutations in the *FLG* gene (2282del4 and R501X) with incomplete linkage ($D' = 1.00$; $LOD = 1.53$; $r^2 = 0.109$).

The prevalence of the common forms of ichthyosis in Sloboda Ukraine in 2015 was $2.5 \cdot 10^{-4}$, the prevalence of ichthyosis vulgaris was $1.7 \cdot 10^{-4}$, the prevalence of X-linked recessive ichthyosis was $1.5 \cdot 10^{-4}$.

In 2015 the prevalence of single-gene disorders among children and adolescents ranged from 0.25% in Vovchansky district to 0.41% in Krasnogradsky one, the number of nosological forms ranged from 12 in Vovchansky to 22 in Balakliysky district. The prevalence of chromosomal pathology varied from 0.05% in Vovchansky district to 0.14% in Krasnogradsky one, the number of nosological forms in the districts ranged from one in Vovchansky and Zmiivsky to three in Balakliysky.

Among the population of districts of Kharkiv region, the mean age at marriage was 27.8 ± 0.1 years, the mean migration distance was 179.03 ± 14.95 km, the marital distance was 320.40 ± 28.41 km. The fixation index F_{ST} was 0.001292, which is almost 2.0 times higher than seven years before. The level of inbreeding in villages was 17.2 times higher than in cities (0.001498 ± 0.000234 and 0.000087 ± 0.000007 respectively, $p = 0.0012$). The correlation values between the rates of fixation index F_{ST} and the prevalence of X-linked recessive ichthyosis ($r = 0,976$), ichthyosis vulgaris ($r = 0,867$), and autosomal recessive diseases ($r = 0.879$) were established to be comparable with 2008 data.

A positive correlation was found between the rates of fixation index F_{ST} and the prevalence of chromosome abnormalities ($r = 0.904$).

Key words: ichthyosis vulgaris, X-linked recessive ichthyosis, *STS*, *FLG*, *MTHFR*, *MTR*, *MTRR*, inbreeding, genetic disorder.

ЗМІСТ

	ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	17
	ВСТУП.....	18
РОЗДІЛ 1	ГЕНЕТИЧНА ДЕТЕРМІНАЦІЯ ІХТІОЗУ ТА ЙОГО МІСЦЕ У СТРУКТУРІ ГЕНЕТИЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ НАСЕЛЕННЯ (огляд літератури).....	24
1.1	Генетичні особливості Х-зчепленого рецесивного іхтіозу.....	24
1.1.1	Ген стероїдної сульфатази (<i>STS</i>).....	25
1.1.2	Патогенез Х-зчепленого рецесивного іхтіозу.....	27
1.1.3	Коморбідна патологія при Х-зчепленому рецесивному іхтіозі.....	28
1.2	Генетичні особливості звичайного іхтіозу	30
1.2.1	Ген філагрину (<i>FLG</i>).....	30
1.2.2	Патогенез звичайного іхтіозу	32
1.2.3	Генетичний контроль розвитку звичайного іхтіозу.....	34
1.2.4	Нерівновага за зчепленням.....	37
1.3	Моногенна патологія та іхтіоз як індикатори генетичного тягаря населення та популяційно-генетичних процесів.....	38
1.3.1	Поширеність генетичної патології у популяціях людини...	38
1.3.2	Особливості популяційно-генетичних процесів у людини...	41
РОЗДІЛ 2	МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	46
2.1	Характеристика досліджуваного контингенту.....	46
2.2	Методи дослідження.....	48
2.2.1	Молекулярно-цитогенетичний аналіз.....	48
2.2.2	Молекулярно-генетичний аналіз.....	49
2.2.3	Популяційно-генетичний аналіз.....	52
2.2.4	Статистичний аналіз.....	52

		16
РОЗДІЛ 3	ГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ Х-ЗЧЕПЛЕНОГО ІХТІОЗУ..	54
3.1	Молекулярно-цитогенетичний аналіз Х-зчепленого іхтіозу	54
3.2	Структура родин хворих на Х-зчеплений рецесивний іхтіоз.....	57
РОЗДІЛ 4	ГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ІХТІОЗУ ЗВИЧАЙНОГО У ХАРКІВСЬКІЙ ОБЛАСТІ.....	61
4.1	Географічні особливості розподілу частот алелів та генотипів за мутаціями гена <i>FLG</i> та поліморфними варіантами генів одноуглецевого метаболізму.....	62
4.2	Асоціації поліморфних варіантів генів фолатного обміну зі звичайним іхтіозом та іншими захворюваннями.....	68
РОЗДІЛ 5	АНАЛІЗ ПОПУЛЯЦІЙНО-ГЕНЕТИЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК ІХТІОЗУ ТА ІНШОЇ ГЕНЕТИЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ СЕРЕД НАСЕЛЕННЯ РАЙОНІВ ХАРКІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ.....	82
5.1	Поширеність іхтіозу серед населення.....	82
5.2	Поширеність моногенної та хромосомної патології серед населення.....	85
5.3	Показники віку укладання шлюбу.....	94
5.4	Міграційні характеристики населення.....	97
5.5	Аналіз показників випадкового інбридингу у досліджуваних районах.....	102
5.6	Зв'язок показників випадкового інбридингу та поширеності генетичної патології.....	104
	УЗАГАЛЬНЕННЯ.....	114
	ВИСНОВКИ.....	119
	ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	121
	СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	122
	ДОДАТОК А Список публікацій за темою дисертації.....	165
	ДОДАТОК Б Акт впровадження.....	170

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- ВООЗ** — Всесвітня організація охорони здоров'я (World Health Organization, WHO)
- EP** — ендонуклеаза рестрикції (restriction endonuclease)
- МКХ-10** — Міжнародна статистична класифікація хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я Десятого перегляду (10th revision of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD-10)
- ПЛР** — полімеразна ланцюгова реакція (polymerase chain reaction, PCR)
- ПЛР-ПДРФ** — полімеразна ланцюгова реакція — поліморфізм довжин рестрикційних фрагментів (polymerase chain reaction–restriction fragment length polymorphism, PCR-RFLP)
- п.н.** — пара нуклеотидів (base, bp)
- т.п.н.** — тисяча пар нуклеотидів (kilobase, kb, kbp)
- DXZ1** — високовпорядкована α -сателітна ДНК центромери X-хромосоми (Higher-Order α -Satellite DNA on the X-chromosome)
- FISH** — флуоресцентна гібридизація *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization)
- FLG** — ген філагрину (filaggrin gene)
- KALI** — ген синдрому Каллмана (Kallman syndrome interval gene 1)
- LD** — нерівновага за зчепленням (linkage disequilibrium)
- MTHFR** — ген метилентетрагідрофолатредуктази (methylene tetrahydrofolate reductase)
- MTR** — ген метіонінсинтази (methionine synthase gene)
- MTRR** — ген редуктази метіонінсинтази (methionine synthase reductase gene)
- ROH** — паттерн гомозиготності (runs of homozygosity)
- SNP** — однонуклеотидний поліморфізм (single nucleotide polymorphism)
- STS** — ген стероїдної сульфатази (steroid sulfatase gene)

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. У різних регіонах України вивчено поліморфізм генів, що зумовлюють розвиток низки генетичних патологій, у тому числі порушень обміну речовин, кістково-м'язової та ендокринної систем, генодерматозів, а також цитогенетичні варіанти хромосомних захворювань [16, 27, 38, 41, 69, 107, 184, 298, 330]. Популяційно-генетичні дослідження моногенних хвороб проводилися на заході та сході держави, у тому числі у ядрі історико-етнокультурного краю Слобожанщина — Харківській області [27, 37, 52]. На величину тягара генетичної патології населення значний вплив спричиняє рівень інбридингу, тому зіставлення молекулярно-генетичних характеристик генетичної патології з генетико-демографічними параметрами населення кожної області є актуальним, особливо в умовах стабільного зниження аутбредного компоненту у сільській місцевості [71].

Останнім часом молекулярний інструментарій широко застосовується як у діагностиці та профілактиці спадкових захворювань, так і в аналізі популяційно-генетичних процесів [109, 154]. Традиційні способи визначення ступеня інбридингу є доцільними як підґрунтя розвитку проектів для його оцінки із застосуванням результатів молекулярно-генетичного тестування здорового населення та осіб з генетичними патологіями. Оптимальним у таких дослідженнях є урахування показників не тільки генетичного тягара популяцій у цілому, а й окремих хромосомних та моногенних захворювань, у тому числі генодерматозів.

Моногенний дерматоз іхтіоз належить до хвороб людини, що призводять до зниження якості життя, інвалідизації й соціальної дизадаптації хворих [216]. У структурі захворювання переважають звичайний іхтіоз (Q 80.1.0, OMIM 146700) та Х-зчеплений рецесивний іхтіоз (Q 80.1 OMIM 308100) — до 1:250 населення та 1:1500 чоловіків [94, 121]. Звичайний іхтіоз зумовлений мутаціями гена епідермального білка філагрину (*FLG*), а

X-зчеплений рецесивний — гена стероїдної сульфатази (*STS*) [133, 290]. У різних регіонах світу спектр мутацій цих генів варіює, найбільш поширеними з них у Європі є *FLG* 2282del4 та *FLG* R501X, які характеризуються неповною пенетрантністю та варіабельною експресивністю [133]. На роль модифікатора гена *FLG* було запропоновано поліморфний варіант C677T гена *MTHFR* [52]. Зміни фолатного обміну пов'язані з порушенням епігенетичної регуляції експресії генів та багатьма мультифакторіальними патологіями [6, 218, 286], тому доцільно дослідити вплив інших генів одноуглецевого метаболізму на розвиток звичайного іхтіозу, а також їхні плейотропні ефекти.

Таким чином, генетична гетерогенність та клінічний поліморфізм іхтіозу [290, 307], обмеженість уявлень про модифікатори гена *FLG* для пояснення неповної пенетрантності мутації 2282del4 у гетерозигот за нею [133], а також відсутність відомостей про генетичні особливості X-зчепленого рецесивного іхтіозу в Україні потребують подальшого дослідження молекулярних основ цього захворювання.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана у рамках науково-дослідної роботи «Генетичні передумови розвитку та корекції спадкової патології на різних етапах онтогенезу людини та тварин» (номер державної реєстрації 0116U005341, 2016–2019 рр., номер держреєстрації 0119U102493, 2019-2022 рр.) Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна.

Мета і завдання дослідження. Метою дослідження було визначення генетичних характеристик іхтіозу серед населення Харківської області.

Для досягнення поставленої мети було вирішено такі завдання:

1. Встановити молекулярно-цитогенетичні характеристики X-зчепленого рецесивного іхтіозу у регіоні.
2. Визначити ефекти поліморфних варіантів генів *MTHFR*, *MTR* та *MTRR* у хворих на звичайний іхтіоз.

3. Оцінити ризик розвитку звичайного іхтіозу у гетерозигот за мутацією 2282del4 гена *FLG* у залежності від генотипу за генами одноуглецевого обміну.
4. Проаналізувати зв'язок показників поширеності іхтіозу з коефіцієнтом випадкового інбридингу F_{ST} .
5. Вивчити показники поширеності генетичної патології у регіоні та їхній зв'язок з коефіцієнтом випадкового інбридингу F_{ST} .

Об'єкт дослідження: генетичні особливості іхтіозу, генетико-демографічні характеристики населення.

Предмет дослідження: делеції гена *STS*, поліморфні варіанти генів *MTHFR*, *MTR* та *MTRR*, показники поширеності генетичної патології, показники інбридингу, параметри генетико-демографічних процесів.

Методи дослідження. Молекулярно-цитогенетичні — флуоресцентна гібридизація *in situ* (FISH); молекулярно-генетичні — екстракція ДНК, ПЛР-ПДРФ-аналіз ДНК; популяційно-генетичні — визначення частот алелів та генотипів, їх відповідності закону Харді-Вайнберга, показників поширеності моногенної і хромосомної патології, коефіцієнту випадкового інбридингу F_{ST} , ступеня нерівноваги за зчепленням; статистичний аналіз.

Наукова новизна отриманих результатів. Встановлено, що Х-зчеплений рецесивний іхтіоз у пробандів зумовлений інтерстиційною делецією гена *STS* *ish del(X)(p22.31p22.31)(STS-)*. Визначено, що серед хворих на звичайний іхтіоз з генотипом 2282del4/N частота гомозигот за алелем 2756A гена *MTR* та алелем 66G гена *MTRR* у 1,4–1,6 раза вища, ніж в осіб з іншими генотипами за геном *FLG*, частота генотипу 2756AA — у 1,6 раза вища, а генотипу 66GG — у 1,8 раза нижча, ніж в осіб з мутацією 2282del4 без клінічних ознак іхтіозу. Серед хворих на іхтіоз, гетерозиготних за мутацією 2282del4, частота генотипу 2756AA у 1,6 рази вища, а генотипу 66GG — у 1,6 раза нижча, ніж у вибірці осіб з генотипом N/N. Продемонстровано, що генотип *MTHFR* 677CT/*MTHFR* 1298AA/*MTR*

2756AA/*MTRR* 66AG підвищує ризик розвитку іхтіозу в гетерозигот за мутацією 2282del4 гена *FLG* більше ніж у 11 разів.

Практичне значення отриманих результатів. Доведено доцільність визначення делеції гена *STS* у хворих на X-зчеплений рецесивний іхтіоз, а також генотипів за однонуклеотидними поліморфізмами C677T, A1298C, A2756G та A66G генів *MTHFR*, *MTRR* та *MTR* для прогнозування розвитку іхтіозу в осіб з груп ризику. Отримані популяційно-генетичні дані щодо структури та поширеності моногенної та хромосомної патології населення районів Харківської області можуть бути використані для моніторингу тягаря генетичної патології у регіоні. Результати дослідження впроваджені в освітній процес кафедри медичної біології Харківського національного медичного університету з дисципліни «Медична біологія», можуть бути рекомендовані для застосування іншим ЗВО.

Особистий внесок здобувача. Спільно з науковим керівником вибрано тему наукового дослідження, сформульовано мету та основні завдання роботи, проведено обговорення отриманих даних. Здобувачем особисто проведено літературний пошук, виконано збір інформації, статистичний аналіз, написано дисертаційну роботу. Генетичний аналіз здійснено самостійно або за безпосередньої участі здобувача. Молекулярно-цитогенетичний аналіз проведено спільно з колегами з діагностичної лабораторії ТОВ «Медичний центр ІГР» (завідувач лабораторії — к.б.н. Гонтар Ю.В.), молекулярно-генетичний аналіз — спільно з колегами з лабораторії генетичних досліджень Інституту спадкової патології НАМН України (завідувач лабораторії — д.б.н., с.н.с. Макух Г.В.).

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертації були представлені на науково-практичній конференції «Інноваційні технології в дерматовенерології. Міждисциплінарні зв'язки» (Харків, 2015), науково-практичній конференції «Актуальні проблеми дерматології, венерології та ВІЛ/СНІД-інфекції», присвяченій 185-річчю професора Бруєва О. М. (Харків, 2016), Міжвузівській конференції молодих вчених та студентів «Медицина

третього тисячоліття» (Харків, 2017), XIV Міжнародній науковій конференції студентів, аспірантів, докторантів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини» (Харків, 2017), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Біоетика та біобезпека: мультидисциплінарні аспекти», присвяченій 105-річчю пам'яті В. К. Високовича (Харків, 2017), III (X) з'їзді Української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів (Львів, 2017), European Human Genetics Conference in conjunction with the European Meeting on Psychosocial Aspects of Genetics (Milan, Italy, 2018), XIII Міжнародній науковій конференції «Фактори експериментальної еволюції організмів», присвяченій 100-річчю від часу заснування Національної академії наук України та 135-річчю від дня народження А.О. Сапегіна (Яремче, 2018), XV, XVI, XVII та XVIII Міжнародних наукових конференціях студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини» (Харків, 2018, 2019, 2020, 2021).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 21 наукову роботу, у тому числі 8 статей, з них 3 — у виданнях, що входять до бази Scopus, та 4 — в українських фахових виданнях, 13 тез доповідей у збірниках матеріалів всеукраїнських та міжнародних наукових конференцій.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 170 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, 5 розділів, узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та 2 додатків. Робота ілюстрована 11 таблицями та 18 рисунками. Список використаних джерел містить 337 найменувань.

Подяки. Автор висловлює подяку директору КНП «Обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер №1» к.м.н. Роценюк Л.В. та лікарям-дерматовенерологам ОККВД №1 к.м.н. Воронцову В.М. і д.м.н. Рижку П.П., лікарям районних шкірно-венерологічних диспансерів Харківської області за допомогу у збиранні матеріалів для дисертаційного дослідження. Щира вдячність директору КНП «Балаклійська центральна клінічна районна лікарня» Руденко М.О. та заступнику директора Білодід Л.М., директору КНП «Вовчанська центральна районна лікарня» Тищенку К.В., директору КНП «Зміївська центральна районна лікарня» Лисаку М.П. та заступнику директора Федоті Н.М., лікарям КНП «Красноградська центральна районна лікарня» Колодяжному О.В., Долженковій Р.С., Касьян І.М. та Мовчан Н.В. за сприяння та допомогу у збиранні первинної інформації для дисертаційного дослідження. Особлива подяка завідувачці діагностичної лабораторії ТОВ «Медичний центр ІГР», к.б.н. Гонтар Ю.В. (м. Київ), завідувачці лабораторії генетичних досліджень ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», д.б.н., с.н.с. Макух Г.В. та науковій співробітниці цієї ж лабораторії, к.б.н. Чорній Л.Б. (м. Львів) за співучасть у виконанні лабораторних досліджень.

РОЗДІЛ 1

ГЕНЕТИЧНА ДЕТЕРМІНАЦІЯ ІХТІОЗУ ТА ЙОГО МІСЦЕ У СТРУКТУРІ ГЕНЕТИЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ НАСЕЛЕННЯ (огляд літератури)

1.1 Генетичні особливості Х-зчепленого рецесивного іхтіозу

Іхтіози є найпоширенішою формою кератозів (до 1% населення і більше), що супроводжуються лущенням, фолікулярним гіперкератозом та гіперлінеарним рисунком долонь. У більшості хворих на іхтіоз реєструється дифузне ураження шкіри на бічних поверхнях тулуба і розгинальних поверхнях кінцівок, у вигляді фолікулярних папул, з роговими лусочками різного розміру й кольору від білого до сірувато-коричневого кольорів. Спостерігаються оніхорексис і трахіоніхії, волосся тьмяне, ламке [12].

У національному «Класифікаторі хвороб та споріднених проблем в охороні здоров'я» [33], розробленому на основі Міжнародного класифікатора хвороб МКХ-10 ВООЗ, наведено лише п'ять форм іхтіозу — звичайний іхтіоз (Q80.0), Х-зчеплений іхтіоз (Q80.1), пластинчастий (ламельярний) іхтіоз (Q80.2), вроджена бульозна іхтіозіформна еритродермія (Q80.3), іхтіоз Арлекіноподібного плоду (Q80.4). Проте на сьогодні відомо понад 40 форм захворювання. У 2009 р. у м. Сорезі (Франція) у рамках 1-й Консенсусної конференції, присвяченої іхтіозам, були затверджені єдині термінологія і класифікація іхтіозу [241]. Відповідно до цієї класифікації, з урахуванням патогенезу й даних молекулярно-генетичних досліджень, виокремлено синдромальні та несиндромальні іхтіози. До несиндромальних форм належать звичайний, аутосомно-рецесивний, ламельярний, самозцілювальний, кератинопатичні іхтіози, іхтіоз Арлекіноподібного плоду, вроджена іхтіозіформна еритродермія тощо. Синдромальні форми включають синдроми Конрад-Хюнермана, Нетертон, Рефсума, Шегрена-Ларссона, трихотіодистрофії тощо [241]. Залежно від наявності коморбідної патології

випадки X-зчепленого іхтіозу можуть бути класифіковані як синдромальні чи несиндромальні форми [240]. У переважної більшості пацієнтів з іхтіозом діагностують звичайний чи X-хчеплений іхтіоз [240].

X-зчеплений рецесивний іхтіоз (Q 80.0, OMIM 308100) є другою за поширеністю формою вищезгаданої патології після іхтіозу звичайного. Її поширеність становить в середньому 1:6000–1:1500 чоловіків [111, 239].

1.1.1 Ген стероїдної сульфатази (*STS*)

X-зчеплений рецесивний іхтіоз спричинений дефіцитом ензиму стероїдної сульфатази (EC 3.1.6.2, арилсульфатаза C), що кодується геном *STS* (Xp22.3). Ген *STS* має 146 тис. пар основ, що утворюють 2 нетрансльовані області, 10 екзонів та відкриту рамку зчитування [213, 300]. На Y-хромосомі знаходиться гомолог гена *STS*, якому бракує для експресії 5'-регуляторної послідовності ДНК [104].

Найвищий рівень експресії гена *STS* зафіксований у плаценті, однак, вона також відбувається у кератиноцитах, фібробластах, лейкоцитах, кістках, нирках, легенях, печінці, серці, головному мозку, ендометрії, ендокринних, статевих і молочних залозах, простаті тощо [226, 300]. Визначено статеві відмінності експресії гена *STS*: у жінок вона сильніша у фронтальній корі, мозочка, серці та легенях [194, 215]. Її прямо чи опосередковано посилюють деякі фактори росту, зокрема фактор некрозу пухлин (TNF α) та інтерлейкіни (IL-6, IL-1 β та інтерферон- γ), ретиноїди та кальцитріол [288, 300].

Від синтезованої молекули стероїдної сульфатази у процесі посттрансляційної модифікації відщеплюється 22 амінокислоти, зрілий ензим містить 583 амінокислотних залишки, 4 сайти глікозилювання, його молекулярна маса становить 61 кДа [213, 295, 300]. У модифікації стероїдної сульфатази беруть участь ендоглюкозамінідаза H та формілгліцин-утворюючий ензим. Останній кодується геном фактора модифікації сульфатаз 1 (*SUMF1*), мутації у якому спричиняють рідкісну лізосомну

хворобу накопичення — множинну стероїдну недостатність (OMIM 272200) з подібними до X-зчепленого іхтіозу клінічними проявами [124, 226, 334].

Стероїдна сульфатаза належить до суперродини сульфатаз ссавців, що гідролізують сульфатовані алкіл- (сульфати дегідроепіандростерону, холестерину, прегненолону, дезоксикортикостерону тощо) та арилстероїди (сульфати естрону, естрадіолу, естріолу тощо) з утворенням попередників андрогенів, естрогенів, холестерину тощо, що змінює властивості та функції цих сполук на протилежні [114, 124, 143, 226].

Функціональна стероїдна сульфатаза є мембранозв'язаним мікросомальним ензимом, що виявляється у люмені шорсткої ендоплазматичної сітки, апарату Гольджі, елементах ендоцитозного шляху, плазматичній мембрані тощо [114, 139, 226, 295].

В епідермісі людини без ознак іхтіозу активність стероїдної сульфатази зростає у напрямку від базального та остистого шарів до зернистого, і зберігається у роговому [124]. Вона спостерігається не лише у мікросомах цитоплазми, а й у пластинчастих тільцях та в позаклітинному просторі після вивільнення вмісту цих тілець екзоцитозом [124, 125]. В епідермісі стероїдна сульфатаза відіграє ключову роль у забезпеченні фізіологічного перебігу процесів десквамації та формування ліпідних пластів, оскільки її субстрат — сульфат холестерину — пов'язаний з процесами диференціювання кератиноцитів та формування рогового конверту, а продукт реакції — холестерин — потрібен для формування гідрофобного бар'єру [124, 155]. Завдяки їй концентрація сульфату холестерину, що зростає у зернистому шарі епідермісу до 5%, у роговому шарі знижується до 1% [124]. У плаценті цей ензим відщеплює залишок сульфату від дегідроепіандростерону та його похідних, що надходять з материнською кров'ю та утворюються у надниркових залозах і печінці плоду, і забезпечує у такий спосіб синтез найбільш поширеного під час вагітності естрогену — естріолу [114].

У 80–90% пацієнтів з X-зчепленим іхтіозом відбувається повна делеція гена *STS* та сусідніх генів, зокрема *HDHD1A*, *PNPLA4*, *ASS*, *NLGN4X*, *VCX*,

KALI. У решті випадків ця форма захворювання спричинена точковими або більшими мутаціями гена *STS*, однак низка генних мутацій не пов'язана з розвитком клінічних ознак іхтіозу, зокрема G21A, A1532G, G1647A, G2427A, G2837A, 529_532del4insAG тощо [98, 118, 121, 205, 213, 300]. Значна кількість точкових мутацій знайдена в одній ділянці гена на С-кінці, що свідчить про її важливість для активності ензиму [226]. Переважна більшість цих мутацій є сегрегаційними, але близько 15% випадків становлять мутації *de novo* [91].

1.1.2 Патогенез Х-зчепленого рецесивного іхтіозу

Через зниження активності стероїдної сульфатази у хворих на Х-зчеплений рецесивний іхтіоз концентрація сульфату холестерину в епідермісі зростає до 10-12%, що може призводити до інгібування серинових протеїназ, які запускають деградацію корнеодесмосом. Збереження міжклітинних зв'язків білків рогового конверту затримує процес лущення та спричиняє розвиток ретенційного гіперкератозу. Водночас зниження утворення холестерину у процесі гідролізу його сульфату порушує формування ліпідних пластів епідермісу й зумовлює проникність епідермісу для води. Обидва процеси можуть спричинити епідермальну гіперплазію з формуванням додаткових шарів корнеоцитів і запаленням, однак, воно виражене менше, ніж за інших форм іхтіозу [124].

На гістологічних препаратах шкіри в пацієнтів з Х-зчепленим рецесивним іхтіозом спостерігаються незначний гіперкератоз та ознаки периваскулярного запалення. Зернистий шар може бути стоншений, незмінений, або стовщений, кількість кератогіалінових гранул може підвищуватися, а пластинчастих тілець — знижуватися. Проліферативна активність епідермісу не змінена. Електронно-мікроскопічне дослідження виявляє затримку деградації корнеодесмосом та фазове розділення ліпідів у проміжках між клітинами рогового шару [124, 132, 326].

Одразу після народження чи упродовж перших тижнів життя в хлопчиків з делецією гена *STS* відзначається сухість шкіри, згодом з'являються дрібні світлозабарвлені лусочки, з віком вони збільшуються у розмірах, набувають полігональної форми та темного кольору, унаслідок чого шкіра набуває вигляду немитої. Вони вкривають більшу частину шкіри, окрім обличчя, пахв, ліктьових та підколінних ямок, долонь і підшов. У дітей шкіра голови вкрита лусочками, чого у дорослих не спостерігається [12, 125, 300]. У літній період може спостерігатися ремісія. Хворіють здебільшого чоловіки, у літературі описано лише декілька випадків патології у гомозиготних за мутацією жінок [121, 228, 229]. Імовірно, це пов'язано з тим, що регіон Хр22.3 уникає інактивації в осіб жіночої статі і зумовлює вищу активність ензиму в здорових жінок, ніж у чоловіків, яка є достатньою й у гетерозигот [114, 300].

1.1.3 Коморбідна патологія при Х-зчепленому рецесивному іхтіозі

Незважаючи на те, що Х-зчеплений рецесивний іхтіоз вважають несиндромальною формою хвороби [241], з ним спряжена низка патологій. Зокрема, до 50% пацієнтів страждають на помутніння рогівки. 25% жінок, гетерозиготних за мутацією гена *STS*, також можуть мати цю супутню патологію, однак в них це є єдиним проявом носійства. Помутніння рогівки проявляється зазвичай в юному чи молодому віці і не впливає на гостроту зору, проте воно може спричинювати періодичні ерозії рогівки [132, 300].

У майже 40% чоловіків із Х-зчепленим рецесивним іхтіозом діагностовано синдром порушення активності та дефіциту уваги, розлади аутистичного спектру, біполярні розлади, епілепсію тощо [266]. У жінок-носіїв мутації гена *STS* спостерігаються подібні розлади, зокрема імпульсивність, аутизм, післяродові депресії [102]. Вважається, що це може бути зумовлене внеском стероїдної сульфатази у метаболізм стероїдів у головному мозку [124].

У 10-20% пацієнтів із Х-зчепленим рецесивним іхтіозом відмічається крипторхізм, однак рівень тестостерону в них не знижений, статевий розвиток та фертильність не порушені, підвищення ризику розвитку раку яєчок не підтвердилося [124, 132, 239, 300, 301].

У літературі також описано поодинокі випадки інших коморбідних станів, асоційованих з мутаціями гена *STS*, зокрема нефротичний синдром, судоми, гіпертрофія пілорусу, лейкемія тощо [124, 300]. Не виключено, що ці стани також зумовлені порушеннями метаболізму стероїдів, оскільки останнім часом було виявлено, що у пацієнтів із Х-зчепленим рецесивним іхтіозом накопичуються також інші оксистеролсульфати, зокрема 27-гідроксихолестерол-3-сульфат, який пов'язаний з ліпогенезом і може слугувати маркером захворювання [139, 143, 226].

У жінок, вагітних плодом з делецією гена *STS*, унаслідок дефіциту стероїдної сульфатази у плаценті спостерігаються слабка пологова діяльність та затяжні пологи внаслідок слабкого розкриття шийки матки, що може спричинити загибель дитини [122, 226].

У зв'язку з тим, що делеція локусу Хр22.3 часто охоплює й сусідні з *STS* гени *HDHD1/PUDP*, *VCX*, *KALI* тощо, Х-зчеплений рецесивний іхтіоз може супроводжуватися також скелетними аномаліями (синдром Конрадів-Хюнермана), аносмією та гіпогонадотропним гіпогонадизмом (синдром Каллмана), аутизмом, розумовою відсталістю, мозочковою атаксією, очним альбінізмом тощо [122, 124, 132, 226, 300]. Не виключено, що крипторхізм та неврологічні порушення, такі як епілепсія та розумова відсталість, є клінічними проявами синдрому Руда, однак його асоціація з жодним геном чи генною мережею поки що не доведена [285].

Також відмічено, що в пацієнтів з раком органів, пов'язаних з репродукційною функцією, зокрема молочної залози, простати, яєчників та ендометрію активність стероїдної сульфатази підвищується у десятки разів [139].

X-зчеплений та звичайний іхтіоз значною мірою асоційовані, тому що сульфат холестеролу активує експресію гена основного білка рогового конверту шкіри — філагрину, дефект якого спричинює порушення кератинізації за звичайного іхтіозу. З іншого боку, у пацієнтів із X-зчепленим іхтіозом мутації гена *FLG* спостерігаються частіше, ніж серед здорового населення, і погіршують клінічний прояв хвороби, тож філагрин може розглядатися на роль модифікатора у прояві хвороби [255, 289, 301].

Відмічено генетичний поліморфізм та плейотропний ефект мутацій локусу Xp22.3 у хворих на X-зчеплений іхтіоз з різних країн та етнічних груп [121], але у вітчизняній літературі такі відомості досі ще не представлені.

1.2 Генетичні особливості звичайного іхтіозу

1.2.1 Ген філагрину (*FLG*)

Іхтіоз звичайний (Q 80.1, OMIM 146700) є найбільш поширеною формою цього захворювання, до 1:80 [94]. Він спричинений мутаціями гена білка філагрину (*FLG*), що розташований у локусі 1q21.3 разом з іншими білками комплексу епідермального диференціювання [104, 190]. Цей регіон часто підлягає мутаціям, асоційованим у тому числі з неоплазіями [110].

Ген *FLG* має близько 25 тисяч пар нуклеотидів (т.п.н.), що розподілені на три екзони та два інтрони [275, 276]. Дуже короткий перший екзон містить тільки 5'-нетрансльовану область, другий — старт-кодон, а найбільший третій, який має варіативну довжину (12,7–14,7 т.п.н.), з N-кінця має домен А з двома кальцій-зв'язувальними сайтами, домен В, що полегшує транслокацію у кінцево диференційованих кератиноцитах, та 10–12 тандемних повторів білка філагрину, розділених невеликими лінкерами та фланкованих двома неповними повторами, а також потрібний для дозрівання профілагрину С-кінцевий домен [104, 133, 168]. 11-й та 12-й повтори утворюються внаслідок дуплікації повторів 8 чи 10 чи обох одночасно [276].

Ген *FLG* експресується в епітелії ротової порожнини, язиці, стравоході, скелетних м'язах, деяких ендокринних та молочних залозах, внутрішніх органах, матці, але найбільше — у шкірі [65, 115, 127, 282, 305].

Синтезований на мРНК поліпротеїн профілагрин підлягає фосфорилуванню, яке, ймовірно, сприяє упаковуванню у кератогіалінові гранули клітин зернистого шару епідермісу, але запобігає його передчасному дозріванню [275].

У вищих шарах профілагрин дефосфорилується й гідролізується на 10–12 молекул філагрину, а також N-кінцевий домен АВ. Молекула філагрину складається з 324 амінокислотних залишків, серед яких переважають гістидин, глютамін та аргінін [133, 283]. Цей білок забезпечує агрегацію кератинових філаментів кератогіалінових гранул та їх зв'язування з малими пролін-збагаченими білками, лорикрином, інволюкрином, трихогіаліном тощо, а домен АВ профілагрину транслокується до ядер корнеоцитів і запускає процес їх дезінтеграції, при цьому він також гальмує проліферацію кератиноцитів [63, 133, 325]. Далі білки епідермального комплексу диференціювання зшиваються трансглутаміназою 1, що забезпечує формування рогового конверту шкіри та каркасу для її ліпідного конверту, вивільнюваного пластинчастими тілами [133, 190].

У роговому шарі епідермісу філагрин протеолізується ензимами пептидиларгініндезаміназою, каспазою-14, кальпаїном 1 та блеоміцингідролазою до амінокислот, які перетворюються на компоненти натурального зволожуючого фактору, зокрема урокаїнову та піролідонкарбонову кислоти, що підтримують бар'єрні функції епідермісу за рахунок зниження рН середовища, створення ультрафіолетового екрану, участі в імунній відповіді та підтримці загального гомеостазу [92, 133].

Таким чином, філагрин забезпечує колапс, сплющення, денуклеацію та лущення клітин рогового шару епідермісу, зволоження шкіри, а також формування її бар'єрної функції [133].

1.2.2 Патогенез звичайного іхтіозу

На сьогодні відомо близько 500 нонсенс та міссенс мутацій гена *FLG*, які спричинюють повну чи часткову втрату функцій білка філагрину [210]. Мутації знайдено майже у всіх ділянках гена, від В-домену (441delA) до кінцевого неповного повтору (K4022X) [168]. Вони мають етнотериторіальну приуроченість, зокрема, у Європі найбільш поширеними є мутації R501X та 2282del4 [133].

Мутації гена *FLG* у пацієнтів призводять до зниження експресії гена, вмісту поліпротеїну профілагрину та білка філагрину чи повної відсутності останніх у зернистому та роговому шарах епідермісу, а також відповідних змін вмісту кератогіалінових гранул [148, 150, 220, 323].

Паралельно спостерігається зміна експресії понад 2400 інших генів, вона посилюється в генів, що відповідають за дозрівання самого філагрину, формування позаклітинного матриксу та імунного захисту, та знижується в генів ліпідного метаболізму [123]. При цьому також спостерігаються порушення агрегації кератинових філаментів, зниження щільності корнеодесмосом, їх розподілу та експресії білків щільних клітинних контактів, потоншення чи повна відсутність зернистого шару [149, 150, 165].

Формування ліпідного конверту шкіри за наявності мутацій гена *FLG* відрізняється від нормального внаслідок порушення процесів утворення, дозрівання й секреції пластинчастих тілець, а також розподілу їхнього вмісту, що спричиняє додатковий вплив на цілісність рогового шару [125, 149, 220]. Імовірно, що дезорганізуючий вплив на формування ліпідних пластів епідермісу спричиняє як зростання частки коротколанцюжкових жирних кислот, зокрема у складі церамідів, так і підвищення вмісту жирних кислот, тимчасом як концентрація решти компонентів ліпідного конверту не змінюється [313].

Зниження вмісту філагрину спричиняє зменшення концентрацій піролідонкарбонової та урокаїнової кислот, які є компонентами натурального зволожуючого фактору та визначають рН шкіри [133, 178, 220]. Зростання рН

шкіри, хоча і може бути певною мірою скомпенсоване активацією натрій-водневого антипортера (NHE-1), пригнічує активність ензимів синтезу керамідів та серинових протеаз (калікреїнів), що забезпечують процеси десквамації [149, 297, 313]. Останнє, своєю чергою, спричинює потовщення рогового шару епідермісу [133]. Порухення формування рогового та ліпідного конвертів шкіри, десквамації та водного балансу обумовлює підвищення трансепідермальної втрати вологи, а також проникності шкіри як для ультрафіолету, так і для збудників захворювань [133, 149, 220]. При цьому збільшується кількість зрілих клітин Лангерганса, тоді як дозрівання дендритних клітин гальмується, а їхня здатність індукувати регуляторні Т-лімфоцити підвищується, що свідчить про тісний зв'язок між дефіцитом філагрину та порушенням імунітету [133, 149, 220]. Проте літературні відомості щодо цих порушень суперечливі [249].

Клінічна картина захворювання включає дрібнопластинчасте та висівкоподібне лущення, фолікулярний гіперкератоз та гіперлінеарність долонь і стоп, іноді кератодемію, а також сухість шкіри. Ураження шкіри генералізоване, особливо на розгинальних поверхнях кінцівок, тоді як пахви, обличчя, сідниці та внутрішня поверхня голови залишаються вільними. Клінічні прояви іхтіозу іноді спостерігаються й у новонароджених, але зазвичай вік маніфестації захворювання — 3–12 місяців або пізніше. У динаміці клінічних проявів іхтіозу звичайного спостерігається чітка сезонність: зимою спостерігається погіршення стану [12, 133, 290].

У значної частки пацієнтів зі звичайним іхтіозом спостерігаються atopічний дерматит, екзема, алергічний риніт, алергія на нікель, астма, непереносимість низки харчових продуктів, захворювання травної системи, схильність до інфекцій, погіршення слуху, постродові фізичні вади, зумовлені травмами промежини, у тому числі нетримання сечі, і прямо чи опосередковано — зі змінами у структурі ДНК, що асоційовані з раком та деякими формами раку, однак не спряжені зі зниженням чоловічої репродукційної функції [133, 161, 174, 282]. Синтез філагрину знижується, а

його розподіл в епідермісі шкіри мишей порушується на тлі агресивного росту пухлин [207]. У пацієнтів з гліомою частота мутацій гена *FLG* підвищена [324].

В Україні досліджувалися тільки мутації 2282del4 та R501X цього гена у пацієнтів з іхтіозом звичайним, атопічним та алергічним дерматитами, екземою, астмою, харчовими алергіями [23, 36, 52, 243, 247].

Хоча, за даними літератури, пенетрантність мутацій гена *FLG* становить 67–100%, їх частота серед населення Японії сягає 11,1%, а Північної Англії та Шотландії — 12,8%, тоді як поширеність іхтіозу звичайного становить 1,3%, що може свідчити про наявність певного генетичного модифікатора цього гена [94, 95, 152, 183, 264]. Раніше на цю роль було запропоновано поліморфний варіант C677T гена *MTHFR* [52].

1.2.3 Генетичний контроль розвитку звичайного іхтіозу

Мутації гена *FLG* характеризуються неповною пенетрантністю та варіабельною експресивністю, які можуть бути зумовлені як особливостями самого гена, так і його експресії та взаємодії з іншими генами. Фенотиповий прояв та ступінь ультраструктурних змін в епідермісі осіб з мутаціями гена *FLG* визначається генотипом пацієнта: у гетерозигот часто спостерігаються лише гіперлінеарність долонь та незначне лущення на шкірі гомілок, або вони залишаються здоровими [149]. Збільшення кількості копій філагрину у гені знижує ризик патології та підвищує вміст піролідонкарбонової кислоти та урокаїнової кислоти як компонентів натурального зволожуючого фактору, а також гістидину, покращує якість зернистого шару епідермісу [133]. Також фенотиповий прояв залежить від розташування мутації: в осіб з дистальними мутаціями профілагрин може накопичуватися та наявні кератогіалінові гранули, хоча рівень філагрину знижений [276].

Контроль експресії гена *FLG* також здійснюють транскрипційні фактори Jin, Fos, Oct1, Oct6, Skn1a/i, p63, GATA3, Nrf2 тощо [138, 275]. Низка інтерлейкінів, зокрема IL-4, IL-13, IL-22 та IL-17A, активованих

протеазами, а також гістамін, можуть суттєво знижувати вміст філагрину в пацієнтів з atopічним дерматитом без мутацій [233].

Не виключений також епігенетичний механізм регуляції експресії гена *FLG*, зокрема через метилювання ДНК, модифікації хроматину (ацетилювання ДНК) чи міРНК [233]. Показано, що пригнічення активності генів певних міРНК-107 та 143 спричинює зворотний вплив на синтез філагрину у корнеоцитах [193], а метилювання його промотора підвищує ризик розвитку екземи та atopічного дерматиту, тимчасом як низка інших генів є гіпометильованими [82, 193, 337]. Останнє може свідчити про порушення циклу обміну одновуглецевих сполук, які також можуть бути спряжені з підвищенням частоти мутацій, у тому числі внаслідок порушення розходження хромосом [6, 112].

Ключовими ензимами цього циклу є 5,10-метилентетрагідрофолат-редуктаза (*MTHFR*), 5-метилтетрагідрофолат-гомоцистеїн S-метилтрансфераза, або метіонінсинтаза (*MTR*) та метіонінсинтаза редуктаза (*MTRR*) [6, 218, 286].

Метилентетрагідрофолатредуктаза каталізує перетворення 5,10-метилентетрагідрофолату у 5-метилтетрагідрофолат. Вона кодується геном *MTHFR* (1p36.22, OMIM 607093). Ген має два промотори, 14 екзонів та низку ізоформ з різною активністю [169, 212]. З понад 100 описаних мутацій та поліморфних варіантів гена *MTHFR* найбільш поширеними є С677Т (rs1801133) та А1298С (rs1801131) [136].

Поліморфний варіант С677Т гена *MTHFR* спряжений із заміною амінокислоти аланіну на валін у каталітичному домені білка, а варіант А1298С — із заміною глутамінової кислоти на аланін у регуляторному домені ензиму. У гомозигот за цими одонуклеотидними поліморфізмами активність ензиму знижується на 70%, тоді як у гетерозигот — удвічі менше, що тягне за собою зменшення концентрації фолієвої кислоти в еритроцитах та плазмі крові, а також зростанням у ній рівня гомоцистеїну [119, 173, 211, 212, 286].

Для поліморфних варіантів гена *MTHFR* показано зв'язок з розвитком зумовлених гіпергомоцистеїнемією захворювань, зокрема такого генодерматозу, як псоріаз [52, 312], серцево-судинних та неврологічних розладів, передракових і ракових станів різних органів [31, 180, 198], акушерської патології — невиношування вагітності та її ускладнень, тромбофілії, гестозу, вроджених вад розвитку тощо [40, 90, 198, 221, 245].

Метіонінсинтаза каталізує реметилювання метіоніну з гомоцистеїну, при цьому утворюється й тетрагідрофолат. Вона кодується геном *MTR* (1q43, OMIM 156570), що має 34 екзони. Одним з найбільш поширених поліморфних варіантів цього гена є *A2756G*, який зумовлює заміну аспарагіну на гліцин у його амінокислотній послідовності і спричиняє конформаційні зміни ензиму та зміну його активності. Для цього одонуклеотидного поліморфізму встановлено асоціації з розвитком нейродегенеративних патологій, новоутворень та захворювань судинного генезу [105, 159, 231, 245].

Метіонінсинтаза редуктаза перетворює гомоцистеїн на метіонін, її кофактором є вітамін B_{12} . Цей ензим кодує ген *MTRR* (5p15.31 OMIM 602568) з 16-ма екзонами. Найважливішим одонуклеотидним поліморфізмом гена *MTRR* є *A66G*, який зумовлює заміну ізолейцину на метіонін у амінокислотній послідовності ензиму та спричиняє зниження його активності у 4 рази. Низка робіт доводить його зв'язок з ризиком розвитку таких захворювань, як хвороба Паркінсона та інші [136, 160, 172, 187].

Окрім безпосереднього епігенетичного ефекту на прояв іхтіозу, гени одновуглецевого обміну можуть чинити й непрямий, пов'язаний з метаболізмом гомоцистеїну. Так, підвищення вмісту гомоцистеїну у плазмі крові впливає на баланс важливих для синтезу кератину сірковмісних амінокислот метіоніну та цистеїну, а також структуру самих молекул кератину [88, 89, 232], що може посилювати ефекти мутацій гена *FLG*.

У літературі також представлені дані щодо низки алергічних захворювань, зокрема, атопічного дерматиту й екземи, у розвитку яких

поліморфізм генів як одноуглецевого метаболізму, так і комплексу епідермального диференціювання відіграє суттєву роль [163, 310], можна очікувати спільного плейотропного ефекту зазначених генів, а також розвитку інших захворювань.

Крім того, гени *FLG*, *MTHFR* та *MTR* знаходяться в одній хромосомі, отже, можна припустити їх зчеплене успадкування.

1.2.4 Нерівновага за зчепленням

Під нерівновагою за зчепленням (linkage disequilibrium, LD) розуміють частішу чи рідкіснішу асоціацію алелів у межах одного чи більше локусів у певній популяції порівняно з очікуваною частотою їх асоціації за умов їх незалежного успадкування [287]. Цей параметр визначається частотою генетичної рекомбінації, швидкістю мутагенезу, дрейфом генів, популяційною структурою, структурою шлюбів тощо. У людини нерівновага за зчепленням спостерігається для генів, розташованих на відстані близько 60 т.п.н. [259].

На симуляційних моделях показано, що зростання відсотка споріднених шлюбів чи схрещувань, яке сприяє гомозиготизації алелів та утворенню паттернів гомозиготності (runs of homozygosity, ROH), підвищує й LD, однак показники рівня інбридингу, зокрема ступеня гетерозиготності популяції, мають визначатися незалежно і потребують коригування з урахуванням LD [142, 177, 181, 230, 253].

Аналіз LD у генах філагрину та фолатного обміну показав, що блоки зчеплення мають популяційну специфічність, однак гаплотипи *MTHFR* 677T/1298C та *FLG* R501X/2282del4 або не утворюються, або є поодинокими [99, 303].

1.3 Моногенна патологія та іхтіоз як індикатори генетичного тягаря населення та популяційно-генетичних процесів

Успіхи людства у лікуванні та профілактиці інфекційних хвороб на тлі інтенсивного дослідження генетичної патології призвели до зростання питомої ваги останньої у структурі захворюваності та смертності населення [87]. Вважається, що моногенні патології зумовлюють захворювання 4–5% дитячого населення, хромосомні — 0,6%, а сумарна частота генетичної патології становить близько 25% [126, 314]. Оцінка тягаря спадкових хвороб як соціально найбільш значущої частини генетичного тягаря популяцій є важливим завданням медичної генетики [144]. Обтяженість населення спадковою патологією визначається генетичною структурою самої популяції та генетико-демографічними процесами у ній [22, 246]. Однак моніторинг тягаря спадкових хвороб населення та генетико-демографічних процесів у популяціях ускладнений через його трудомісткість та неповноту даних навіть у реєстрах орфанних хвороб, отже актуальним питанням лишається розроблення надійних непрямих індикаторів динаміки вищезгаданих показників, на роль яких було запропоновано «сторожові» фенотипи, у тому числі іхтіоз [52, 113].

1.3.1 Поширеність генетичної патології у популяціях людини

До традиційних підходів до вивчення тягаря генетичної патології населення належать епідеміологічне дослідження окремих захворювань чи їхніх груп, повне одноразове генетико-епідеміологічне обстеження популяції та моніторинг відповідних нозологічних форм від народження [13].

Оцінка поширеності окремих хвороб є ефективним способом визначення генетичного тягаря популяції, тільки якщо підсумовувати результати таких досліджень за багатьма патологіями, що є досить складним завданням через неоднаковий дизайн досліджень, однак такі спроби неодноразово робилися в різних країнах [13].

Епідеміологічне дослідження усього спектру генетичної патології дає більш повне уявлення про поширеність спадкових хвороб серед населення. Понад 60 років така спроба була зроблена у Північній Ірландії, де було зібрано відомості про генетичну патологію від усіх лікарів одночасно [284]. Проте дані, отримані у згаданому вище дослідженні, неодноразово піддавалися обґрунтованій критиці через включення до нього умовно патологічних станів і таких, що тепер не вважаються успадковуваними, а також через недостатню увагу до визначення типу захворювання [13, 144].

Масштабні епідеміологічні дослідження проводилися в окремих популяціях та країнах, зокрема у Фінляндії, деяких регіонах Італії, республіках Середньої Азії, Російській Федерації. У більшості випадків дані щодо обтяженості популяції спадковою патологією аналізували з урахуванням генетико-демографічних даних, що надало можливість виявити ефект засновника та накопичення певних захворювань. Зокрема, за результатами таких досліджень у Фінляндії склали список з 36 фінських спадкових хвороб, здебільшого аутосомно-рецесивних. Однак і за такого підходу можливо оцінити лише поширеність генетичної патології в окремому регіоні, а не генетичну структуру популяції [144, 250, 308].

Одним з перших моніторингових проєктів з дослідження тягаря генетичної патології в регіоні в цілому став Реєстр спостереження за станом здоров'я канадської провінції Британська Колумбія, заснований у 1952 р. Він передбачав постійне збирання даних з усіх можливих джерел медичної інформації. Тривале існування цього реєстру дозволило виявити не лише вроджені патології, а й такі, що маніфестують у пізньому віці, зокрема хорею Гентингтона. За даними цього реєстру поширеність аутосомно-домінантних хвороб у Канаді становила 0,14%, аутосомно-рецесивних — 0,17%, Х-зчеплених рецесивних — 0,05%, хромосомних — 0,18%, а мультифакторіальних — 4,64%, у цілому — 5,18% [72].

Порівняно нещодавно до інструментарію популяційно-генетичних досліджень було додано молекулярно-генетичні методи, на яких базувалися,

зокрема, дослідження консорціуму FORGE (Finding of Rare Disease Genes) у Канаді та вивчення спадкових хвороб в ірландських мандрівників [78, 203]. Однак хромосомні синдроми не є об'єктом молекулярно-генетичних досліджень. Крім того, подібні масштабні проекти чи генетична паспортизація населення поки що є занадто високовартісними і потребують значних витрат часу на оброблення отриманої інформації.

За різними оцінками, поширеність генетичної патології серед населення сягає 5,32% [282]. Для моногенних хвороб цей показник становить від 0,26% у Російській Федерації; до 1,7% — у Західній Європі [68, 246]. Тягар хромосомної патології, наприклад, у різних регіонах Румунії варіює від 0,16% до 0,26%, однак ця оцінка, ймовірно, включає в основному найбільш поширені хромосомні аномалії, тому що у 2013 році спостерігалось різке підвищення захворюваності на цю групу порушень до 0,55–0,99%. У цілому поширеність хромосомних хвороб у європейських країнах становить близько 0,44% [251, 318].

В Україні здебільшого проводилося епідеміологічне дослідження окремих генетичних патологій та їхніх груп у деяких регіонах чи по країні в цілому. Зокрема, визначено поширеність лізосомних хвороб накопичення, муковісцидозу, фенілкетонурії, спінальної аміотрофії, спадкового гемохроматозу, синдрому Ніймеген, вродженого гіпотиреозу та деяких інших захворювань [27, 38].

Повний генетико-епідеміологічний аналіз було проведено, зокрема, у Закарпатській області та Красноградському районі Харківської області [37, 52]. Однак обмеженість регіонів дослідження та їхній дизайн не дозволяють оцінити генетичний тягар населення та його динаміку у державі в цілому. Запроваджені у країнах Європи та в Україні реєстри орфанної патології також не вирішують проблему відображення поширеності генетичної патології, тому що до них включений неповний перелік рідкісних захворювань [46]. До того ж, навіть незначні флуктуації генетико-демографічних параметрів популяцій, наприклад, унаслідок міграційних

процесів через події на Сході України, можуть впливати на їхню генетичну структуру в цілому та на тягар спадкової патології зокрема, що зрештою може призводити до генетичного диференціювання популяцій. Тому доречним вбачається використання «сторожових фенотипів» у якості індикаторів при моніторингу спадкових хвороб. Такими індикаторами було запропоновано вважати такі генетичні як іхтіоз та нейросенсорна втрата слуху двобічна [52].

Додатковими підставами на користь використання іхтіозу як індикаторів динаміки тягара генетичних хвороб населення є його відносно висока поширеність, ранній вік виявлення, відносна легкість діагностування та різноманітність типів успадкування, що дозволяє здійснювати моніторинг за групами захворювань.

Однак обтяженість населення спадковими хворобами визначається генетичними процесами у популяції, отже, моніторинг генетичної патології у регіоні потребує також аналізу факторів популяційної динаміки.

1.3.2 Особливості популяційно-генетичних процесів у людини

Основними факторами динаміки популяцій вважають мутації, природний відбір, міграції, дрейф генів та особливості схрещування, однак у популяціях людини вони мають суттєві відмінності [260].

На сучасні популяції людини діє значна кількість нових мутагенних факторів, таких як хімічні речовини, іонізуюче випромінювання тощо, що потенційно може призвести до збільшення частоти мутацій [13]. Однак дані щодо цього показника після аварії на Чорнобильській АЕС у літературі суперечливі [39, 60].

Як індикатор мутагенезу у популяціях людини було запропоновано використовувати «сторожові фенотипи» — домінантні аутосомні чи Х-зчеплені ознаки, а також хромосомні хвороби, однак за цим показником не було продемонстровано збільшення генетичного тягара населення, що,

ймовірно, зумовлене як насиченістю геному мутаціями, так і елімінацією більшої частини мутацій *de novo* [4, 19, 113, 192].

Природний відбір у популяціях людини також, імовірно, не відіграє провідної ролі через уповільненість цього процесу [97].

Міграційні процеси мають зумовлювати зміни генофонду через підвищення генетичного поліморфізму, утворення нових генотипів, порушення їх частот, які, своєю чергою, відбиваються на генетичному диференціаціюванні популяції [22]. Однак, незважаючи на те, що сучасний етап розвитку людства спряжений з глобальною міграцією, цей процес поки що не спричинив стирання розбіжностей у спектрі та поширеності мутацій між популяціями [86, 101, 144].

Дрейф генів спостерігається в людських популяціях і спричиняє найбільший вплив на малі популяції, які є характерними для генетичних ізолятів та сільської місцевості [260], і набуває особливого значення для України, де підрозділеність популяцій може зростати через зниження чисельності населення та слабку розвиненість транспортної інфраструктури [49, 52].

У підрозділених популяціях дрейф генів може зумовлювати ефекти Валунда, ефект «пляшкового горлечка» і ефект «засновника», що призводять до різкого зниження генетичної різноманітності та зростання тягаря спадкової патології [116, 144, 260, 294].

Суттєвий вплив на генетичну структуру популяцій людини чинить шлюбна асортативність за фенотиповими, психологічними, майновими, освітніми особливостями, національною, релігійною, сімейною приналежністю тощо [260]. Серед асортативних шлюбів найбільший негативний ефект на генетичну різноманітність популяцій спричиняють споріднені шлюби та ендогамія [260].

У споріднених шлюбах підвищується частка невиношувань вагітності, дитячої смертності та захворювань, хоча кількість дітей може бути навіть більшою, оскільки споріднені шлюби часто беруть у ранішому віці, а

ймовірність порушення взаємодій генів, що склалися у процесі коадаптації, та несумісності матері й плоду зменшується [108, 252]. Однак у жінок, що народилися у інбредних шлюбах, встановлено статистично значущу нижчу фертильність [108, 252].

Якщо у випадку споріднених шлюбів, поширених у багатьох країнах Азії та Африки, інбридинг неминучий, то у випадку ендогамії він є випадковим [268]. Інбридинг призводить до зниження генетичного поліморфізму популяцій та підвищує гомозиготизацію, що може спричинити підвищення ризику народження дітей з генетичною патологією та вродженими вадами розвитку [67].

З ендогамією пов'язують накопичення в одному з районів Скандинавії 36 фінських спадкових хвороб, понад 500 аутосомно-рецесивних хвороб у Північній Африці тощо, доказом на користь чого є поширеність мутацій засновника [250, 267].

Для демонстрації впливу підрозділеності популяції на її генетичну структуру було запропоновано три основні моделі: острівна, модель ізоляції відстанню та сходова. У рамках острівної моделі співвідношення процесів дрейфу генів та міграції описується через коефіцієнт інбридингу субпопуляції щодо всієї підрозділеної популяції — F_{ST} [1]. Показник коефіцієнта F_{ST} визначається як через генетичні характеристики, зокрема генетичний поліморфізм, так і через квазігенетичні маркери, зокрема параметри міграції та частоти прізвищ [1, 17, 18, 158].

Реалізація проєктів з дослідження геному людини призвела до розроблення методик оцінки коефіцієнту F_{ST} з використанням частот одного чи більше одонуклеотидних поліморфізмів генів [85]. На геномному рівні ступінь інбридингу також визначається за гаплотипною мінливістю, розраховуваної як відношення сумарної довжини ROH до загальної довжини геному [103]. Незважаючи на те, що подібні дослідження дозволяють точніше встановити рівень інбридингу в популяції, суттєвими недоліками обох методик у цілому є відсутність великих геномних баз для аналізу та

єдності дизайну дослідження [85, 103, 208]. В Україні такі проекти не реалізовані взагалі, тому актуальним лишається використання квазігенетичних маркерів для визначення коефіцієнту F_{ST} .

Показано, що обтяженість популяцій аутосомно-домінантною та аутосомно-рецесивною патологією лінійно пов'язана з коефіцієнтом інбридингу, який призводить до гомозиготизації за багатьма локусами, впливаючи на генетичний поліморфізм популяцій [101, 144].

Перебіг генетико-демографічних процесів у містах та селах має суттєві розбіжності, оскільки у сільських популяціях, особливо віддалених, може зберігатися первинна генетична структура через незначну міграційну активність, однорідність етнічного складу та ендогамію [2, 83].

Таким чином, шлюбно-міграційні характеристики відіграють провідну роль у динаміці популяцій людини, і можуть спричинювати негативний вплив на їхню генетичну структуру та стан здоров'я як наявного населення, так і майбутніх поколінь.

У дослідженні О.М. Федоти доведено наявність зв'язку між ступенем інбридингу та показниками поширеності іхтіозу, отже цей генодерматоз може слугувати «сторожовим» фенотипом для оцінювання ступеня інбридингу у популяції [52]. На користь цього індикатора слугує також той факт, що в Іраку звичайний іхтіоз частіше зустрічається у великих родинах з високим коефіцієнтом інбридингу внаслідок споріднених шлюбів [64].

Однак питання щодо валідності використання різних форм захворювання у моніторингу генетико-демографічних процесів у літературі не розглядалося і потребує подальшого дослідження.

Узагальнюючи зазначене вище, за результатами аналізу літературних джерел представлено молекулярні основи та основні концепції патогенезу двох найбільш поширених форм іхтіозу — звичайного та Х-зчепленого рецесивного, визначено місце іхтіозу у структурі генетичної патології людини.

Проаналізовано дані літератури щодо окремих SNPs генів *MTHFR*, *MTR* та *MTRR*, які контролюють ключові ланки одноуглецевого метаболізму та пов'язані з епігенетичною регуляцією експресії генів у людини.

Схарактеризовано проблему тягаря спадкової патології населення та його зв'язку з генетичними процесами у популяціях людини. Представлено молекулярні підходи до популяційних досліджень з використанням показників генетичного поліморфізму та гаплотипної мінливості. Обґрунтовано доцільність поєднання традиційних способів вивчення рівня інбридингу з застосуванням результатів генотипування здорового населення та хворих на генетичні патології.

На підставі наведеного огляду та аналізу літератури окреслено мету й завдання дослідження генетичних особливостей іхтіозу у Харківській області.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Характеристика досліджуваного контингенту

Збір первинної інформації та лабораторні дослідження проведені протягом 2015–2020 рр. Забір зразків венозної крові у хворих на іхтіоз проведено на базі КНП «Обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер №1». Усі пацієнти надали інформовану згоду на проведення дослідження. Молекулярно-цитогенетичний аналіз проведено для 11 осіб з Х-зчепленим рецесивним іхтіозом та їхніх матерів, що не мали клінічних ознак хвороби, а молекулярно-генетичний аналіз — для 38 осіб зі звичайним іхтіозом та їхніх родичів 1-го ступеня спорідненості без клінічних ознак іхтіозу.

Первинні дані про генетичну патологію населення отримано шляхом вивчення знеособлених медичних записів (реєстрів орфанних захворювань, груп диспансерного обліку тощо) в установах охорони здоров'я — КНП «Балаклійська центральна клінічна районна лікарня», КНП «Вовчанська центральна районна лікарня», КНП «Зміївська центральна районна лікарня», КНП «Красноградська центральна районна лікарня», КНП «Обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер №1» та районних шкірно-венерологічних диспансерах. Проаналізовано інформацію щодо 249 хворих на дві основні форми іхтіозу — звичайний та Х-зчеплений рецесивний, їхніх родичів 1–5-го ступенів спорідненості з усієї Харківської області, яка знаходиться у центрі Слобожанщини, а також 662 хворих з моногенною, хромосомною, мультифакторіальною патологією і вродженими вадами розвитку та 1582 шлюбні пари з чотирьох районів — Балаклійського, Вовчанського, Зміївського та Красноградського (рис. 2.1). Генеалогічну інформацію зібрано методом одиничної реєстрації пробанда.

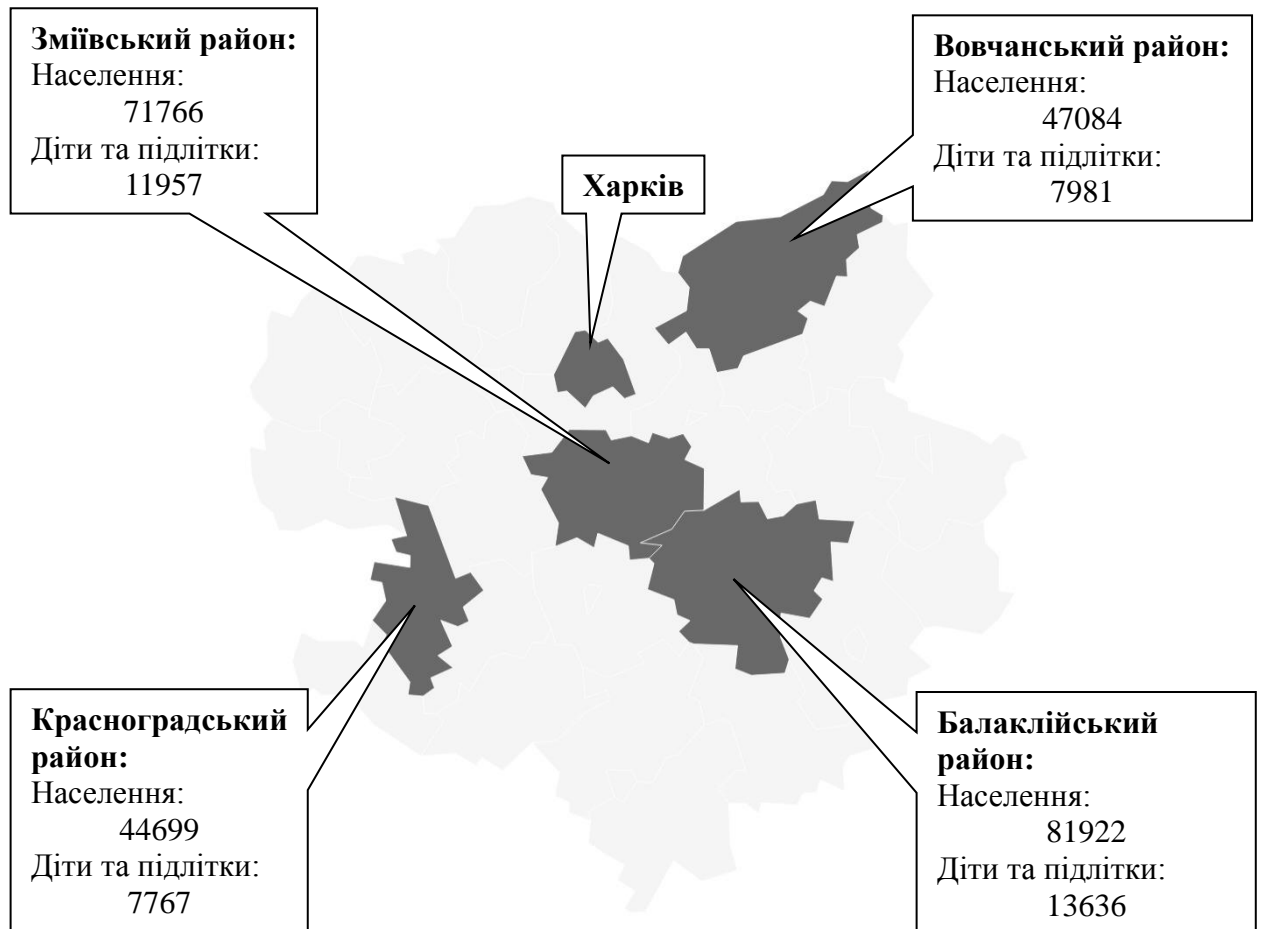


Рис. 2.1. Характеристика чисельності населення районів дослідження

Дані про чисельність населення, шлюби та інші показники чотирьох районів Харківської області — за станом на 01.01.2016 р. отримано за запитами з державних органів та органів місцевого самоврядування — розпорядників інформації, а також методом анонімного анкетування.

Для аналізу взято шлюбні пари, про які була наявна повна інформація та такі, у яких брали шлюб особи репродукційного віку (у жінок — не старше 45 років, а в чоловіків — 55 років).

Дослідження виконано відповідно до основних біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень (2000, з поправками 2008), Універсальної декларації з біоетики та прав людини (1997), Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (1997) та вимог комісії з етики та

біоетики медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна (протокол № 2 від 9 грудня 2020 р.).

2.2 Методи дослідження

2.2.1 Молекулярно-цитогенетичний аналіз

Молекулярно-цитогенетичний аналіз виконано за методом флуоресцентної гібридизації *in situ* (FISH).

Для культивування клітин периферійної крові 0,5 мл цільної крові додавали у пробірки з 4,5 мл поживного середовища РВmax (Gibco, США). Проби інкубували при температурі +37°C протягом 72 год., після чого для накопичення лімфоцитів на стадії метафази додавали колхіцин — 50 мкл на один об'єм середовища. Пробірки центрифугували, осад після декантування обробляли гіпотонічним розчином 0,075 М КСІ (Новохім, Україна) при температурі +37°C протягом 20 хв. Метафазні пластинки, отримані з лейкоцитів, фіксували сумішшю етанолу з оцтовою кислотою (Sigma Aldrich, ФРН) у співвідношенні 3 : 1, приготованою *ex tempore* і охолодженою до +4°C. Після остаточного центрифугування суспензію клітин розподіляли на охолоджені вологі скельця і висушували на повітрі [11, 21].

На зону препарату із метафазними пластинками наносили суміш зондів STS, KAL1 та DXZ1 (Cytocell, Великобританія). Зонд STS детектує ділянку, що охоплює ген стероїдної сульфатази *STS* та більшість генів локусу *HDHD1A/STS*, розмір якого становить 282 т.п.н. (на рисунку 3.2 позначений зеленим кольором). Зонд KAL1 виявляє ген *KAL1* (мутації якого пов'язані з розвитком синдрому Каллмана) та маркери DXS278 і DXS7053, його розмір становить 334 т.п.н. (на рисунку 3.2 позначений червоним кольором). Він використаний для контролю коректності процесу гібридизації флуоресцентних проб, оскільки гени *STS* та *KAL1* знаходяться поряд, а флуоресцентні мітки мають різне забарвлення. Контрольний зонд для центромери X-хромосоми (DXZ1) на рисунку 3.2 позначений зеленим кольором.

Час гібридизації становив 4–12 год за температури +37°C у темряві. Для видалення залишків проб препарати одноразово відмивали у цитратно-сольовому буфері SSC (2М натрій хлорид та 0,05М натрій цитрат, Sigma Aldrich, ФРН), 70% і 96% розчинах етанолу (Лубнифарм, Україна). У кожного індивідуума досліджували 10–15 метафазних пластинок. Детекція флуоресцентних сигналів проводилася згідно зі стандартним протоколом (Cytocell, Великобританія). Мікроскопічний аналіз здійснювався з використанням флуоресцентного мікроскопа Olympus BX51 (Olympus, Японія), обладнаного відповідним набором фільтрів і програмою автоматичної обробки зображення ISIS (MetaSystems, ФРН) [197].

2.2.2 Молекулярно-генетичний аналіз

Генотипування проведено методом полімеразної ланцюгової реакції та аналізу поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (ПЛР-ПДРФ) [227]. Для виділення та очищення ДНК з лейкоцитів периферичної крові використані спосіб, уніфікований Макух Г.В. зі співавт. [42], та мікрометод.

Екстракцію ДНК мікрометодом проведено за допомогою набору для виділення ДНК (ViennaLab Diagnostics GmbH, Австрія) згідно з інструкцією та рекомендаціями виробника. У мікропробірки на 1,5 мл вносили 100 мкл зразка крові, 1 мл лізуючого розчину та перемішували. Центрифугували протягом 5 хв при 3000 об/хв, після чого верхню фазу супернатанту видаляли. Даний етап повторяли тричі. До м'якого грануляту додавали 200 мкл смоли GEN*TRACT, інкубували пробірки спочатку при 56°C протягом 20 хв, а потім при 98°C протягом 10 хв з вортексуванням по 10 с між етапами. Наприкінці пробірки центрифугували протягом 5 хв при 12000 об/хв, охолоджували та збирали супернатант, що містить ДНК.

ПЛР проводили в автоматичному режимі на термоциклері «Терцик» (ДНК-технологія, РФ). Перелік відповідних олігонуклеотидних праймерів для SNPs C677T (rs1801133) та A1298C (rs1801131) гена 5,10-метилентетрагідрофолатредуктази *MTHFR*, A2756G (rs1805087) гена 5-метилтетрагідрофолат-гомоцистеїн S-метилтрансферази *MTR* (1q43, OMIM

156570) та A66G (rs1801394) гена метіонінсинтази редуктази *MTRR* (5p15.31, OMIM 602568) (Termo Fisher Scientific, США) наведено у табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Послідовності олігонуклеотидних праймерів, використаних для проведення ампліфікації *in vitro* за допомогою ПЛР

Ген, SNP	Послідовність праймера (5'-3')	ЕР	Літературне джерело
<i>MTHFR</i> , C677T	Прямий: TGAAGGAGAAGGTGTCTGCGGGA Зворотний: GGACGGTGCGGTGAGAGTG	<i>HinfI</i>	[137]
<i>MTHFR</i> , A1298C	Прямий: CTTTGGGGAGCTGAAGGACTACTAC Зворотний: CACTTTGTGACCATTCCG GTTTG	<i>MboII</i>	[309]
<i>MTR</i> , A2756G	Прямий: TGTTCAGACAGTTAGATGAAAATC Зворотний: GATCCAAAGCSTTTTACACTCCTC	<i>HaeIII</i>	[214]
<i>MTRR</i> , A66G	Прямий: GCAAAGGCCATCGCAGAAGACAT Зворотний: TGAAGATCTGCAGAAAATCCATGTA	<i>NdeI</i>	[321]

Примітка: ЕР — ендонуклеаза рестрикції

Умови проведення ПЛР з такими наборами праймерів подано у табл. 2.2.

Для рестрикційного аналізу використано ендонуклеази рестрикції *HinfI*, *MboII*, *HaeIII*, *NdeI* (Termo Fisher Scientific, США). Для реакції брали 15 мкл ПЛР продукту певної ділянки ДНК, у межах якої могла б виникнути та чи інша мутація, і додавали 0,6 мкл відповідної ендонуклеази рестрикції (10 Од/мкл). Інкубацію рестрикційної суміші з рестриктазами проводили за температури +37°C протягом 3–16 год. Електрофоретичний аналіз проведено у 2,5%-му агарозному гелі. Для оцінки довжин рестрикційних фрагментів використано ДНК-маркер GeneRuler 100 bp DNA Ladder (Termo Fisher Scientific, США).

В осіб з генотипом 677СС візуалізується фрагмент довжиною 198 п.н., з генотипом 677СТ — 198 п.н., 175 п.н. та 23 п.н., з генотипом 677ТТ — 175 п.н. та 23 п.н. У гомозигот 1298АА на електорофореграмі спостерігаються фрагменти довжиною 56 п.н., 31 п.н., 30 п.н., 28 п.н., та 18 п.н., у гетерозигот — 84 п.н., 56 п.н., 31 п.н., 30 п.н., 28 п.н., та 18 п.н., а у гомозигот 1298СС — 84 п.н., 31 п.н., 30 п.н., 28 п.н., та 18 п.н. В осіб з генотипом 2756АА спостерігається фрагмент довжиною 211 п.н., з генотипом 2756АG — візуалізуються рестрикційні фрагменти довжиною 211 п.н., 131 п.н. та 80 п.н., з генотипом 2756GГ — 131 п.н. та 80 п.н. У гомозигот 66АА спостерігаються два фрагменти довжиною 44 п.н. та 22 п.н., у гетерозигот 66АG — 66 п.н., 44 п.н. та 22 п.н., у гомозигот 66GГ — 66 п.н.

Таблиця 2.2

Умови проведення ПЛР для визначення одонуклеотидних поліморфізмів генів фолатного обміну

Ген, локус	Параметри проведення ПЛР
<i>MTHFR</i> , С677Т А1298С	1 цикл: 1 хв – 96°C 10 циклів: 15 с – 96°C, 50 с – 65,5°C, 40 с – 72°C 20 циклів: 10 с – 96°C, 50 с – 60°C, 40 с – 72°C
<i>MTR</i> , А2756G	1 цикл: 1 хв – 96°C 10 циклів: 15 с – 96°C, 50 с – 65,5°C, 40 с – 72°C 20 циклів: 10 с – 96°C, 50 с – 60°C, 40 с – 72°C
<i>MTRR</i> , А66G	1 цикл: 7 хв 10 с – 95°C 40 циклів: 40 с – 94°C, 40 с – 55°C, 20 с – 60°C, 40 с – 72°C

2.2.3 Популяційно-генетичний аналіз

Популяційно-генетичний аналіз включав визначення: частот алелів та генотипів, їх перевірку на відповідність закону Харді-Вайнберга, поширеності моногенної та хромосомної патології, середнього віку, дальності міграції, шлюбної відстані, коефіцієнту випадкового інбридингу F_{ST} , коефіцієнту відбору, ступеня нерівноваги за зчепленням [1, 17, 20, 57, 101, 260].

Коефіцієнт випадкового інбридингу F_{ST} розраховано за формулою [1, 101]:

$$F_{ST} = \frac{1}{(4N_e m + 1)}, \quad (2.1)$$

де N_e — ефективна чисельність популяції, m — інтенсивність міграції.

Ступінь нерівноваги за зчепленням оцінено за показниками D' та r^2 [225].

$$D_{AB} = p_{AB} - p_A p_B. \quad (2.2)$$

$$D_{max} = \min(p_A p_b, p_a p_b) \text{ якщо } D > 0. \quad (2.3)$$

$$D' = D/D_{max} \quad (2.4)$$

$$r^2 = D^2/p_A p_B p_a p_b \quad (2.5),$$

де D — коефіцієнт нерівноваги за зчепленням, p — частота алеля або генотипу, D' — вірогідність успадкування певної комбінації алелів, r^2 — вірогідність зчепленого успадкування генів.

2.2.4 Статистичний аналіз

Статистичний аналіз проведено з перевіркою даних на відповідність закономірностям нормального розподілу за критеріями Шапіро-Уїлка та Колмогорова-Смірнова. Перевірку середніх арифметичних у попарних порівняннях здійснено за критеріями Манна-Уїтні, Стьюдента та Вілкоксона, а у множинних — за критерієм Краскела-Уолліса. Різницю частот оцінено за допомогою ϕ -критерію Фішера. Зв'язок між показниками визначено за допомогою кореляційного аналізу за Пірсоном та Спірменом. Статистичні

гіпотези перевірено за критеріями t та χ^2 . Відносний ризик і довірчий інтервал обчислені за Р. Armitage зі співавт., статистично значущими вважали асоціації, у яких 95% довірчий інтервал включав значення більше 1,00. При проведенні множинних порівнянь уведено поправку Бонфероні [3, 70].

Обчислення проведено з використанням програм Statistica Basic Academic (версія 13.3, TIBCO Software Inc., Palo Alto, CA, USA, № ліцензії STTS19329246) та Naploview (версія 4.2, Broad Institute, USA).

РОЗДІЛ 3

ГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ Х-ЗЧЕПЛЕНОГО ІХТІОЗУ

3.1 Молекулярно-цитогенетичний аналіз Х-зчепленого іхтіозу

Для проведення молекулярно-цитогенетичного аналізу Х-зчепленого іхтіозу було обрано дев'ять родин з обтяженою спадковістю з різних районів Харківської області. Серед хворих у цих родинах не виявлено жінок з відповідними клінічними ознаками. У пробандів серед родичів чоловічої статі першого ступеня спорідненості з боку матері цю форму іхтіозу визначено у 14 осіб (21,4%), серед родичів другого ступеня — у 25 осіб (12,0%), серед родичів третього та четвертого ступенів — у 20 осіб. Приклад родоводу родини з Х-зчепленим рецесивним іхтіозом наведено на рис. 3.1.

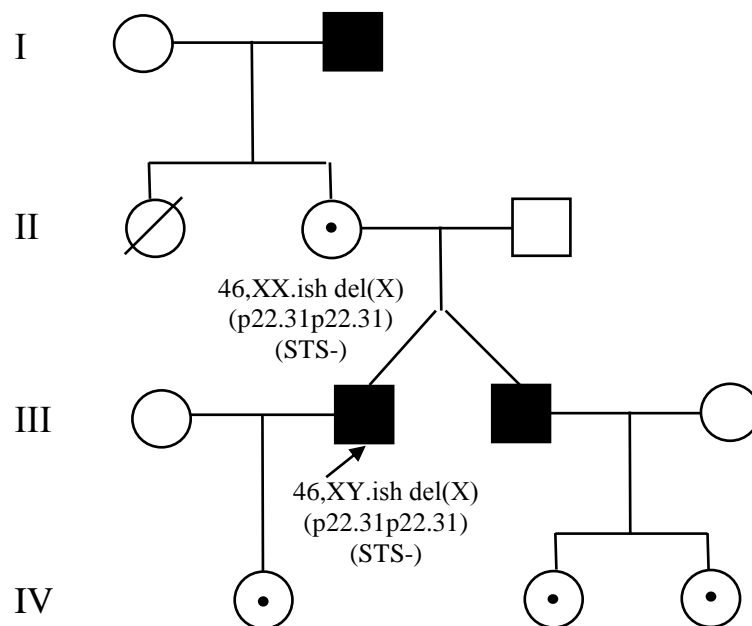


Рис. 3.1. Приклад родоводу родини з Х-зчепленим рецесивним іхтіозом

Незважаючи на те, що генеалогічний аналіз є необхідним для визначення типу успадкування та диференційної діагностики патології, остаточне підтвердження форми іхтіозу потребує проведення молекулярно-цитогенетичного дослідження, яке було проведене у 8 пробандів та 3 матерів.

У зв'язку з тим, що у хворих на Х-зчеплений іхтіоз мутації гена стероїдної сульфатази (*STS*) можуть бути ще й мутації гена філагрину (*FLG*), які погіршують клінічний прояв дерматозу [255], усіх хворих раніше було перевірено на наявність мутацій гена *FLG*. У жодної особи мутацій R501X або 2282del4 не виявлено [52].

Молекулярно-цитогенетичне дослідження показало, що в усіх зразках відбулася гібридизація ДНК-зонда з локусом *KAL1*, отже в досліджених родинах синдром Каллмана був виключений. У семи пацієнтів чоловічої статі та двох матерів хворих чоловіків з восьми родин з груп ризику щодо Х-зчепленого іхтіозу, виявлено інтерстиційну делецію гена *STS* — *ish del(X)(p22.31p22.31)(STS-)* (рис. 3.2). Ще в одній родині, у якій налічувалося четверо хворих з клінічними ознаками, подібними до Х-зчепленого іхтіозу, делеції гена *STS* не виявлено. У матері двох пробандів з характерним лущенням шкіри встановлено мозаїчну форму синдрому Шерешевського-Тернера — *mos45,X[20]/46,XX[80]*. Таким чином, у 87,5% пацієнтів з ознаками Х-зчепленого іхтіозу у Харківській області захворювання зумовлене делецією гена *STS*, що підтверджується даними наукової літератури, згідно з якими у 85-90% хворих захворювання спричинене делеціями, а решта — точковими мутаціями гена *STS* [121].

Таку саму інтерстиційну делецію гена *STS* — *ish del(X)(p22.3p22.3)(STS-)* — було виявлено і у семи хворих на Х-зчеплений рецесивний іхтіоз та п'яти їхніх матерів у Республіці Білорусь [58]. У деяких родинах захворювання було діагностоване лише у пробандів, тим часом як батьки та брати їхніх матерів були здоровими, унаслідок чого автори висловили припущення про високу ймовірність виникнення цієї мутації *de novo* під час гаметогенезу у дідів хворих з материнського боку [58].

Дослідження 35 пацієнтів з Італії виявило, що в 77% з них також спостерігалася повна делеція гена *STS*, тоді як у решти спостерігалися як міссенс-мутації, зокрема *c.323C>T* (*p.S108L*), *c.452C>G* (*p.P151R*), *c.1030G>A* (*p.G344R*) та *c.1075G>A* (*p.G359R*) у різних екзонах гена, так і

делеції більших ділянок та складні хромосомні перебудови, у тому числі (X)t(X;Y)(p22.31;q11.22)(Shox-,DYZ1+)mat та arr[hg19] Xp22.33p22.2(61,115-9,739,638)x0 mat [121]. За останніми даними, на сьогодні відомо 25 точкових мутацій гена *STS* [121], отже, генетичні особливості X-зчепленого іхтіозу в родині з відсутністю делеції гена *STS* потребують подальшого дослідження.

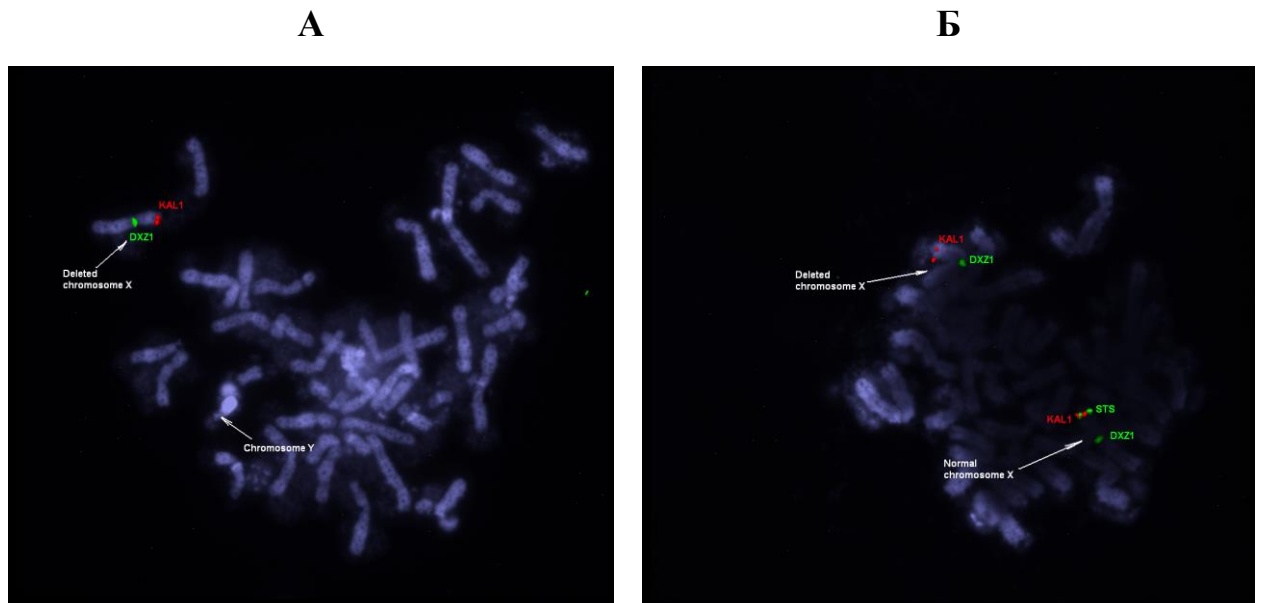


Рис. 3.2. Каріотиби осіб з виявленою інтерстиційною делецією X-хромосоми ish del(X)(p22.31p22.31)(STS-), x1000: чоловіка (А) та жінки (Б)

Відомо, що локус Xp22.3 не інактивується і характеризується підвищеною рекомбінаційною здатністю навіть у чоловіків, оскільки він є гомологічним псевдогенному локусу Yq11 [98]. Як основний фактор виникнення делецій гена *STS* розглядається присутність декількох фланкуючих копій родин повторюваних послідовностей G1.3 та CRI-S232, що спричиняє нерівну гомологічну рекомбінацію в осіб жіночої статі, а в осіб чоловічої — внутрішньохромосомну перебудову в X-хромосомі [98, 299]. Рекомбінаційні процеси можуть посилюватися, а частота хромосомних аберацій — зростати через зумовлене підвищенням ступеня інбридингу збільшення рівня гомозиготизації населення [130].

Підвищення частоти кросинговеру між статевими хромосомами під час гаметогенезу у чоловіків може негативно позначатися на їх фертильності, зокрема, через зниження кількості сперматозоїдів [128].

3.2 Структура родин хворих на X-зчеплений рецесивний іхтіоз

Вивчення структури родин з обтяженою X-зчепленим іхтіозом спадковістю виявило, що у чоловіків з іхтіозом середня кількість дітей у родині була менша, ніж у їхніх родичів без ознак захворювання — 0,9 та 2,3 відповідно ($p = 0,014$). У здорових чоловіків цей показник становив 1,7, у жінок-облігатних гетерозигот — 2,3, а у жінок з невизначеним генотипом — 2,7 (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Структура родин з X-зчепленим іхтіозом

Нащадки		Батьки			
		Чоловіки		Жінки	
		хворі, $n = 17$	здорові, $n = 3$	облігатні гетерозиготи, $n = 18$	з невизначеним генотипом, $n = 3$
Чоловіки	хворі, $n = 20$	0	0	20	0
	здорові, $n = 18$	4	3	6	5
Жінки	облігатні гетерозиготи, $n = 17$	12	0	5	0
	з невизначеним генотипом, $n = 15$	0	2	10	3
Середня кількість дітей на особу		0,9	1,7	2,3	2,7

За даними літератури, зниження активності стероїдної сульфатази у плаценті жінок, гетерозиготних за мутацією гена *STS*, зумовлює послаблення пологової діяльності [124], що, своєю чергою, несе загрозу ускладнень з боку матері та плоду, а також перинатальних втрат [45]. У досліджених родин у жінок-облігатних гетерозигот середня кількість дітей на особу становила $2,3 \pm 0,2$, що перевищувало середній показник по області у 1,6 раза ($p = 0,011$) [14].

Підвищена репродукційна здатність жінок-облігатних гетерозигот порівняно з іншими особами, можливо, зумовлена явищем переваги гетерозигот за рецесивними патологічними алелями [157]. Так, відомо, що зниження активності стероїдної сульфатази асоційоване зі зменшенням ризику розвитку гормонзалежних пухлин [265], зокрема раку молочної залози, кіст яєчників, лейоміоми матки тощо [28], унаслідок чого подовжується як репродукційний період у жінок, так і тривалість здорового життя. Для жінок-облігатних гетерозигот є характерною підвищена адаптивність у соціальній структурі родини, яка може зумовлювати й так званий «ефект бабусі» (grandmothering effect) [135]. Завдяки цьому ефекту в доньок жінок цієї групи перша дитина може народитися у ранішому віці, а різниця у віці між дітьми може зменшитися до одного року, як це відбувається в культурах, де прабадьки беруть участь у догляді за нащадками та їхньому вихованні і можуть довше виконувати свою соціальну роль.

У потомстві чоловіків, хворих на X-зчеплений іхтіоз, спостерігалось відхилення співвідношення чоловічої та жіночої статей у потомстві на користь останньої — 1 : 3 ($p = 0,045$), тоді як в інших членів родин без клінічних ознак патології співвідношення наближалось до 1 : 1 (табл. 3.1).

Аналіз родоводів родин з X-зчепленим іхтіозом, наведених у літературі, показав статистично значуще зниження як середньої кількості дітей у чоловіків з патологією, так і перевищення в них кількості нащадків жіночої статі над чоловічою у 2,3 раза [61, 62, 66, 74, 162, 196, 199, 228, 235, 269, 292, 316, 331].

У дружин чоловіків з X-зчепленим іхтіозом репродукційних втрат на ранніх термінах вагітності не зазначено. Отже, особливості репродукційної функції у хворих на іхтіоз могли бути зумовлені змінами гаметогенезу в цілому внаслідок порушення частоти рекомбінаційних процесів між хромосомами [128, 262] та зниженням життєздатності Y-сперматозоїдів. Встановлено, що у хворих на X-зчеплений рецесивний іхтіоз коефіцієнт пристосованості дорівнював 0,56, а коефіцієнт відбору проти гемізіготного генотипу — 0,44. Але, за даними літератури, у пацієнтів з вказаною формою іхтіозу статевий розвиток та фертильність не порушені, що може бути пов'язано з активацією в них альтернативного метаболічного шляху синтезу андрогенів [132, 164, 274]. Однак, X-зчеплений рецесивний іхтіоз характеризується генетичною гетерогенністю і мутації, що зумовлюють його, можуть мати різний ступінь впливу на стероїдний метаболізм та репродукційну функцію зокрема, отже, питання щодо плеiotропних ефектів мутацій гена *STS* та їхньої етнотериторіальної приуроченості потребує подальшого дослідження [111, 121].

Таким чином, на підставі наведених даних щодо дослідження хворих на X-зчеплений іхтіоз у Харківській області та їхніх родичів ми дійшли таких висновків:

1. У хворих на X-зчеплений іхтіоз та їхніх родичів виявлено інтерстиційну делецію гену *STS* *ish del (X)(p22.31p22.31)(STS-)*.
2. Показано, що у хворих чоловіків кількість нащадків становить 0,9 на одну особу порівняно з 2,3 в здорових чоловіків ($p = 0,014$), а жіноча стать переважає над чоловічою у співвідношенні 3 : 1.

Результати досліджень за цим розділом наведено у публікаціях:

1. Fedota O. M., Roshcheniuk L. V., **Sadovnychenko I. O.**, Gontar J. V., Merenkova I. M., Vorontsov V. M., Ryzhko P. P. Genetic Study of

- X-Linked Recessive Ichthyosis in Eastern Ukraine. *Cytol. Genet.* 2021. Vol. 55, No. 1. P. 47–52.
2. Федота О. М., Рощенюк Л. В., **Садовниченко Ю. О.**, Гонтар Ю. В., Меренкова І. М., Воронцов В. М., Рижко П. П. Репродукційні особливості у родинах з Х-зчепленим іхтіозом. *Актуальні питання сучасної медицини: тези доповідей XVIII Міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та фахівців, яка присвячена 25-річчю заснування кафедри загальної та клінічної патології медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, 22–23 квітня 2021 р., м. Харків, Україна. Харків: ХНУ імені В. Н. Каразіна, 2021. С. 166–167.*
 3. Рощенюк Л. В., Федота А. М., Гонтарь Ю. В., Ильин И. Е., Воронцов В. М., **Садовниченко Ю. А.** Молекулярно-цитогенетическое исследование Х-сцепленного ихтиоза. *Дерматология та венерология (труды научно-практической конференции с участием международных специалистов «Инновационные технологии в дерматовенерологии. Междисциплинарные связи»*, г. Харьков, 13–14 ноября 2015 года). 2015. №3. С. 88–89.

РОЗДІЛ 4

ГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ІХТІОЗУ ЗВИЧАЙНОГО У ХАРКІВСЬКІЙ ОБЛАСТІ

У вибірці осіб зі звичайним іхтіозом, раніше дослідженій нашими колегами, пенетрантність мутацій гена *FLG* у гомозигот становила 100%, у гетерозигот — 67%, зокрема пенетрантність мутації R501X — 100%, а мутації 2282del4 — 84,2% [52]. У дослідженнях родин з Австрії, Ірландії, Шотландії та європейських мігрантів із США показано, що пенетрантність обох найбільш поширених мутацій гена *FLG* у гомозигот та компаунд-гетерозигот становить 100%, пенетрантність транзиції R501X у гетерозигот — 87–100%, а делеції 2282del4 у гетерозигот — 73–83% [133, 150, 244, 283]. Слід зазначити, що в одній з досліджених C.N.A. Palmer зі співавт. великих родин у гетерозигот за мутацією R501X ознак звичайного іхтіозу взагалі не виявлено, а у гетерозигот за мутацією 2282del4 вони були наявні лише в однієї особи з п'яти [244]. Таким чином, пенетрантність мутацій гена *FLG* у хворих з Харківської області є зіставною з такою у європейських країнах. Однак, лише неповна пенетрантність мутацій гена *FLG* у гетерозигот є недостатнім обґрунтуванням наведеної у літературі різниці на порядок між частотами мутацій цього гена та поширеністю звичайного іхтіозу, як це було встановлено Brown S.J. et al. для північних регіонів Великої Британії [94, 95]. На роль модифікатора гена *FLG* раніше було запропоновано поліморфний варіант C677T гена *MTHFR* [52], проте, ураховуючи зв'язок змін фолатного метаболізму з порушенням регуляції експресії генів та багатьма мультифакторіальними патологіями [6, 218, 286], доцільно дослідити особливості географічного розподілу частот алелів та генотипів за геном *FLG* та поліморфними варіантами основних генів одноуглецевого метаболізму, а також вплив останніх на розвиток звичайного іхтіозу і їхні плейотропні ефекти.

4.1 Географічні особливості розподілу частот алелів та генотипів за мутаціями гена *FLG* та поліморфними варіантами генів одноуглецевого метаболізму

Аналіз особливостей широтного розподілу частот мутантних алелів гена *FLG* та відповідних генотипів серед населення Північної Півкулі виявив, що мажорними мутаціями у європейських країнах є R501X та 2282del4 [133]. В усіх країнах, дані щодо яких наявні у літературі, досліджувалися обидві згадані вище мутації, тоді як відомості про поширеність інших мутацій часто не наводяться. Проведений нами аналіз показав, що в цілому спостерігалось зростання частот мутантних алелів R501X та 2282del4, а також гетерозигот за ними з півдня на північ у європейських країнах, від Італії до Шотландії (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Частоти алелів та генотипів за геном *FLG* серед населення країн Європи

Країна	Геогр. широта	R501X			2282del4			Сума частот мутацій	Джерело
		генотипу		алеля	генотипу		алеля		
		Aa	AA	A	Aa	AA	A		
Велика Британія (Шотландія)	55°52'-57°09'	5,32	0,20	2,86	5,47	0,00	2,73	5,59	[311]
Данія	55°41'	3,36	0,09	1,77	4,59	0,12	2,41	4,18	[296]
Велика Британія (Англія)	54°55'	5,98	0,00	2,99	4,83	0,00	2,41	7,39	[95]
Ірландія (Дублін)	53°20'	6,35	0,00	3,17	2,15	0,00	1,08	4,25	[244]
Польща	51°47'	1,96	0,00	0,98	4,41	0,00	2,21	3,19	[195]
ФРН	47°59'-52°31'	4,13	0,00	2,07	4,82	0,00	2,41	4,82	[209]

Продовження таблиці 4.1

Франція	48°50'	3,03	0,00	1,52	1,01	0,00	0,51	2,03	[222]
Австрія	47°16'	2,82	0,00	1,41	2,26	0,00	1,13	2,54	[151]
Хорватія	45°48'	0,24	0,00	0,12	2,36	0,00	1,18	1,30	[270]
Італія	41°54'	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,50	4,8	[100]
<i>r</i>	—	0,770	0,577	0,770	0,733	0,375	0,755	0,539	—
<i>p</i>	—	0,009	0,081	0,009	0,016	0,285	0,012	0,108	—

Проведений нами за даними літератури аналіз географічних особливостей розподілу частот алелів та генотипів за однонуклеотидними поліморфізмами С677Т та А1298С гена *MTHFR*, А2756G гена *MTR* та А66G гена *MTRR* у північній півкулі виявив зв'язок показників широтної зональності з частотами генотипів 677СТ ($r = -0,721$, $p = 0,019$), 66AG ($r = -0,652$, $p = 0,041$) та алеля 677Т ($r = -0,648$, $p = 0,043$) (рис. 4.1, 4.2).

Результати масштабних досліджень, проведених у багатьох країнах, дозволяють визначити етногеографічний характер розподілу частот генотипів та алелів за поліморфним варіантом С677Т гена *MTHFR*. Якщо в африканців генотип 677ТТ не визначений, а частота алеля 677Т становить 5–6%, то у середземноморських країнах частота цього генотипу та алеля може сягати 18% та понад 40% відповідно, і знижується у напрямку до Північного полюсу [90]. У різних регіонах можуть існувати неоднакові механізми послаблення впливу відбору проти алеля 677Т: у тропічних та субтропічних регіонах пул фолатів може підтримуватися за рахунок їх високого вмісту у традиційному харчовому раціоні, а на півночі — завдяки зниженню фотодеструкції фолатів через меншу інтенсивність ультрафіолетового випромінювання [147, 170].

Однак адаптивні можливості цих механізмів, імовірно, є не однаковими: зокрема на Британських островах поширеність патологій вагітності та вроджених вад розвитку є вищою, ніж у Середземномор'ї [90].

Вивчення розподілу частот генотипів та алелів за мутаціями гена *FLG* та поліморфними варіантами генів одновуглецевого метаболізму показало

наявність зворотних зв'язків між частотами генотипів 2282del4/N та 677CT ($r = -0,903$, $p = 0,0003$), генотипу 2282del4/N та алеля 677T ($r = -0,673$, $p = 0,033$), алеля 2282del4 та генотипу 677CT ($r = -0,926$, $p = 0,00012$), алелів 2282del4 та 677T ($r = -0,755$, $p = 0,012$).

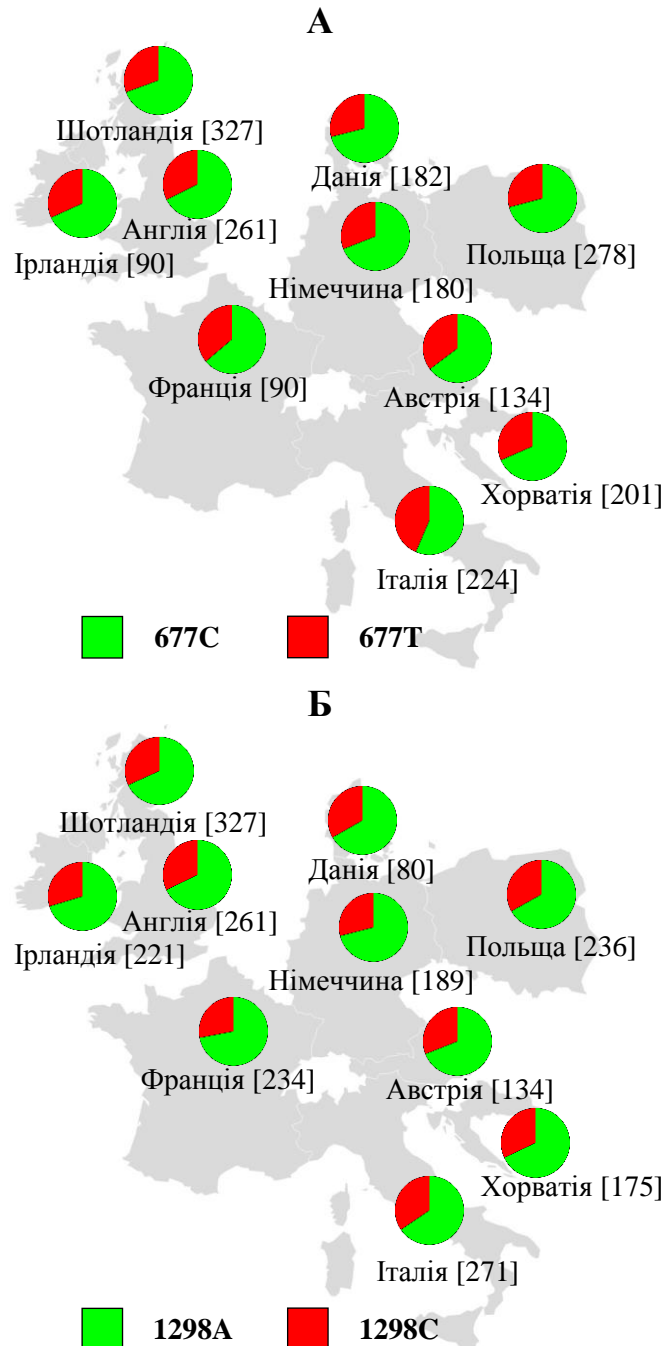


Рис. 4.1. Розподіл частот алелів поліморфних варіантів генів фолатного обміну серед населення європейських країн, %: *MTHFR* C677T (А); *MTHFR* A1298C (Б)

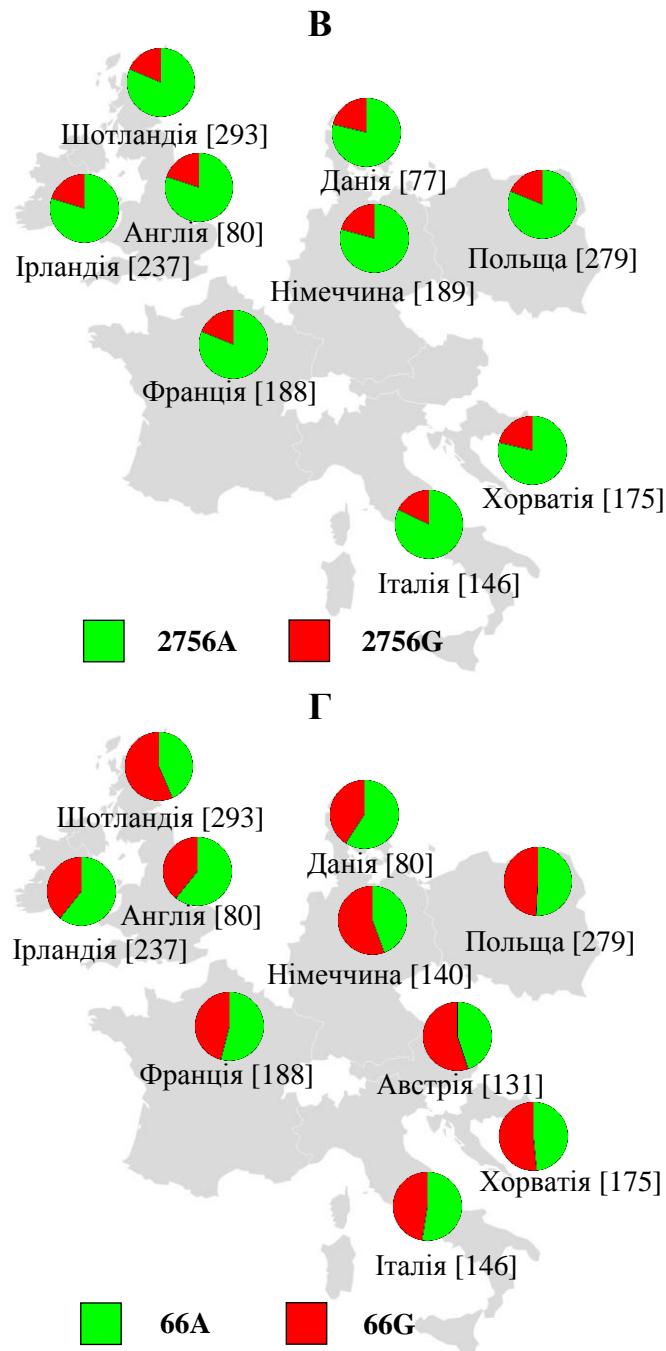


Рис. 4.1, арк. 2: *MTR* A2756G (В); *MTRR* A66G (Г)

Ці зв'язки зумовлені протилежним характером розподілу частот зазначених генотипів та алелів: частота мутантного алеля 2282del4 гена *FLG* та гетерозигот за ним у напрямку від екватора до полюса збільшується, а за поліморфним варіантом С677Т гена *MTHFR*, навпаки, знижується. Не виключено, що мутації гена *FLG* можуть посилювати дію відбору проти алеля *MTHFR* 677Т та гетерозигот за ним шляхом порушення цілісності

шкірного покриву, підвищення її проникності для ультрафіолетового випромінювання, яке спричинює фотодеструкцію фолатів.

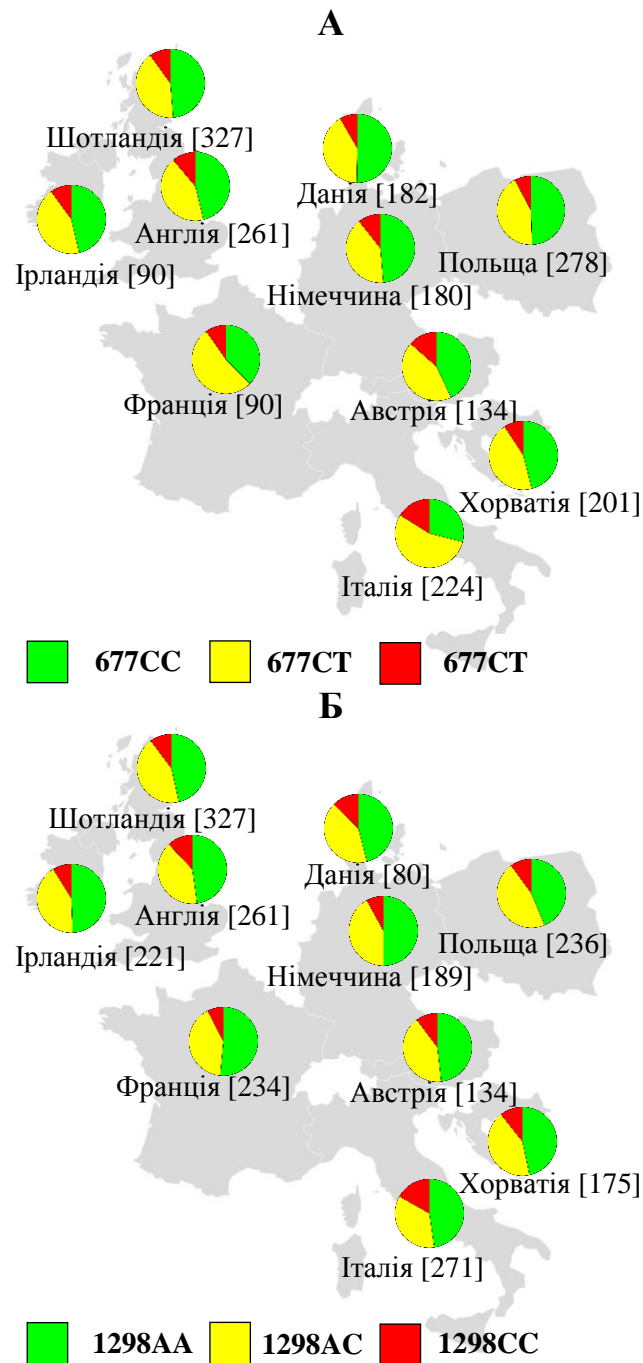


Рис. 4.2. Розподіл частот генотипів за поліморфними варіантами генів фолатного обміну серед населення європейських країн, %: *MTHFR* C677T (А); *MTHFR* A1298C (Б)

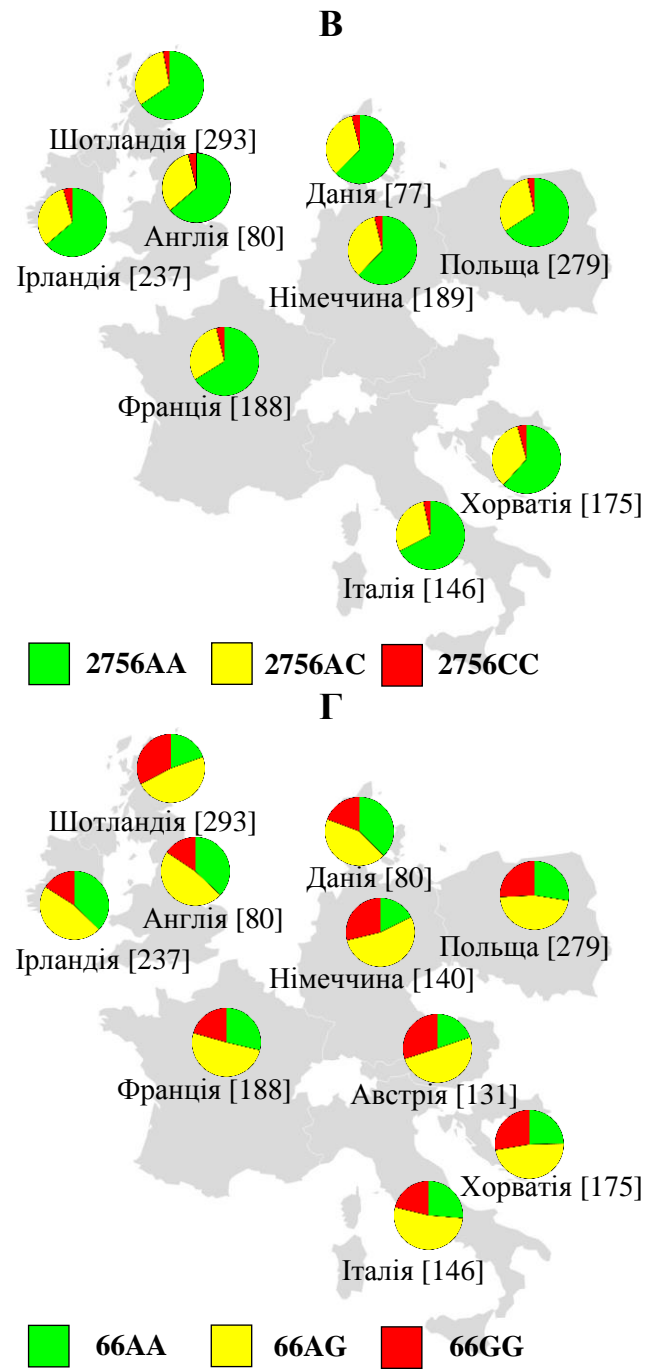


Рис. 4.2, арк. 2: *MTR* A2756G (В); *MTRR* A66G (Г)

Отже, нами, на підставі аналізу літературних джерел, продемонстровано широтну зональність розподілу частот генотипів та алелів за генами одноуглецевого метаболізму у країнах Європи, що може створювати передумови для формування асоціацій генотипів з певними ознаками.

4.2 Асоціації поліморфних варіантів генів фолатного обміну зі звичайним іхтіозом та іншими захворюваннями

Для проведення молекулярно-генетичного тестування поліморфних варіантів С677Т та А1298С гена *MTHFR*, А2756G гена *MTR* та А66G гена *MTRR* було застосовано біологічні зразки від 31 особи зі звичайним іхтіозом та 7 їхніх родичів 1-го ступеня спорідненості. Приклади результатів генотипування наведено на рис. 4.3–4.6.

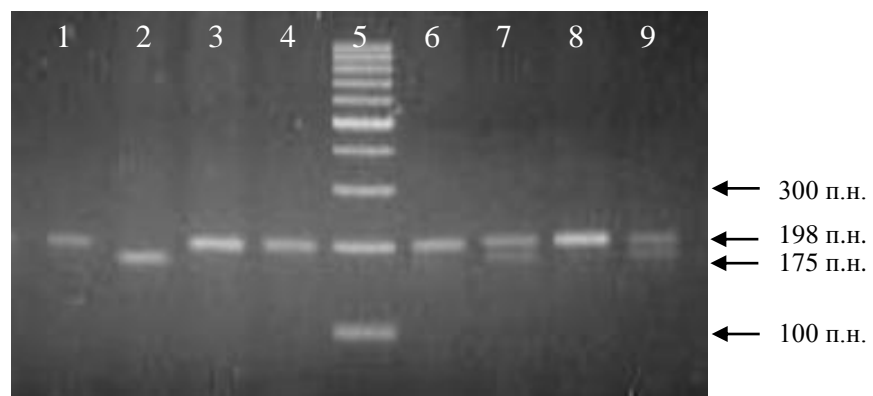


Рис. 4.3. Електрофореграма рестрикційних фрагментів продуктів ампліфікації SNP С677Т гена *MTHFR* у агарозному гелі: алель 677С — 198 п.н.; алель 677Т — 175, 23 п.н.; генотип 677СС (1, 3, 4, 6, 8); генотип 677ТТ (2); маркер молекулярної маси 100 bp DNA Ladder (5); генотип 677СТ (7, 9)

Аналіз розподілу частот генотипів та алелів поліморфних варіантів С677Т та А1298С гена *MTHFR*, А2756G гена *MTR* та А66G гена *MTRR* у хворих на іхтіоз звичайний та їхніх родичів показав, що відхилення їх співвідношення від рівноваги Харді-Вайнберга спостерігалось за поліморфним варіантом С677Т гена *MTHFR* (рис. 4.7, 4.8).

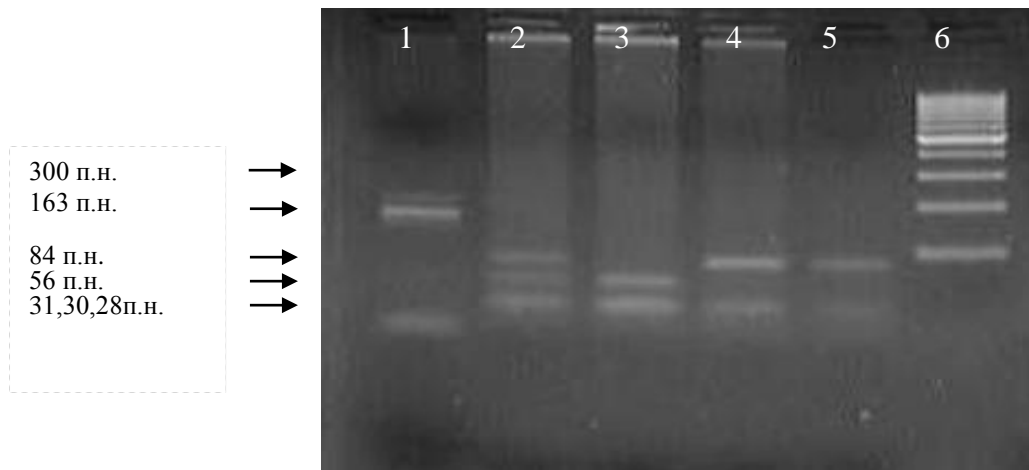


Рис. 4.4. Електрофореграма рестрикційних фрагментів продуктів ампліфікації SNP A1298C гена *MTHFR* в агарозному гелі: алель 1298А — 56, 31, 30, 28, 18 п.н.; алель 1298С — 84, 31, 30, 18 п.н.; продукт ПЛР без рестрикції — 163 п.н. (1); генотип 1298АС (2); генотип 1298АА (3); генотип 1298СС (4, 5); маркер молекулярної маси 100 bp DNA Ladder (6)

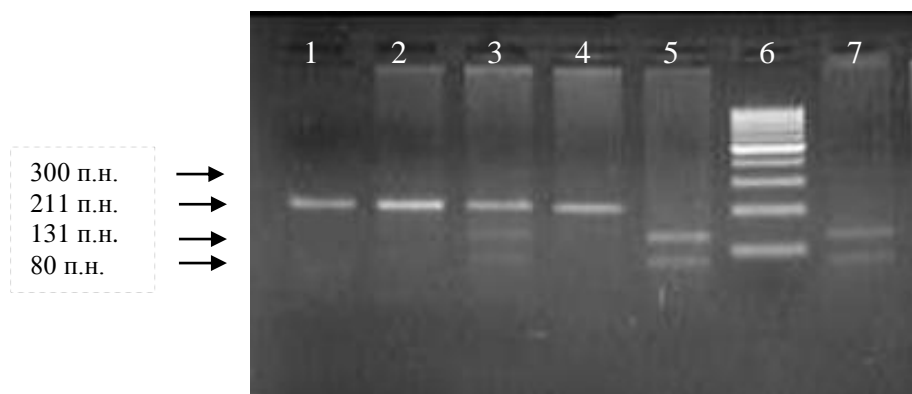


Рис. 4.5. Електрофореграма рестрикційних фрагментів продуктів ампліфікації SNP A2756G гена *MTR* в агарозному гелі: алель 2756А — 211 п.н.; алель 2756G — 131, 80 п.н.; генотип 2756АА (1, 2, 4); генотип 2756AG (3); генотип 2756GG (5, 7); маркер молекулярної маси 100 bp DNA Ladder (6)

Оскільки для поліморфних варіантів генів одновуглецевого метаболізму та мутацій гена *FLG* відомі асоціації з одними і тими самими патологіями, у тому числі atopічним дерматитом, екземою, запальними

захворюваннями товстого кишечника, ендокринними та гінекологічними хворобами, порушеннями проникності шкіри, новоутвореннями тощо [52, 133, 163, 179, 198, 202, 204, 206, 263, 310, 312, 315, 317, 329, 332, 333], імовірно, що, окрім поліморфного варіанту С677Т гена *MTHFR* [49], модифікаторами експресії гена *FLG* можуть бути й інші однонуклеотидні поліморфізми генів фолатного обміну.

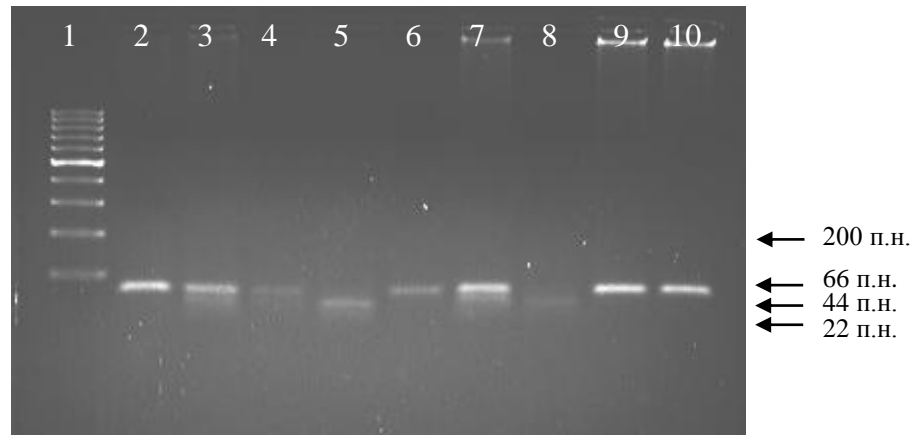


Рис. 4.6. Електрофореграма рестрикційних фрагментів продуктів ампліфікації SNP А66G гена *MTRR* в агарозному гелі: алель 66А — 44, 22 п.н.; алель 66G — 66 п.н.; маркер молекулярної маси 100 bp DNA Ladder (1); генотип 66GG (2, 6, 9, 10); генотип 2756AG (3, 4, 7); генотип 66АА (5, 8)

В осіб з іхтіозом, гетерозиготних за мутацією 2282del4 гена *FLG*, порівняно з хворими з іншими генотипами за геном *FLG*, була визначена частота алеля 2756G у 1,8 раза нижча ($p < 0,001$). В осіб з генотипом 2282del4/N без клінічних ознак іхтіозу порівняно з хворими, які мають такий самий генотип за геном *FLG*, виявлена частота алелів 1298С, 2756G та 66G у 1,4–1,8 раза вища ($p < 0,05$), а порівняно з показниками осіб з генотипами N/N за геном *FLG* без клінічних ознак іхтіозу [59] частота алеля 66G вища у 1,6 раза ($p < 0,001$) (рис. 4.7).

У хворих на іхтіоз з генотипом 2282del4/N виявлена частота генотипів 677СТ, 2756АА та 66GG у 1,4–2,5 раза вища ($p < 0,01$), ніж у хворих з

іншими генотипами за геном *FLG*, а порівняно з особами з однаковим генотипом за геном *FLG*, але без клінічних ознак іхтіозу, частота генотипу 2756AA вища у 1,6 раза ($p < 0,001$), а генотипу 66GG — нижча у 1,8 раза ($p < 0,001$) (рис. 4.8).

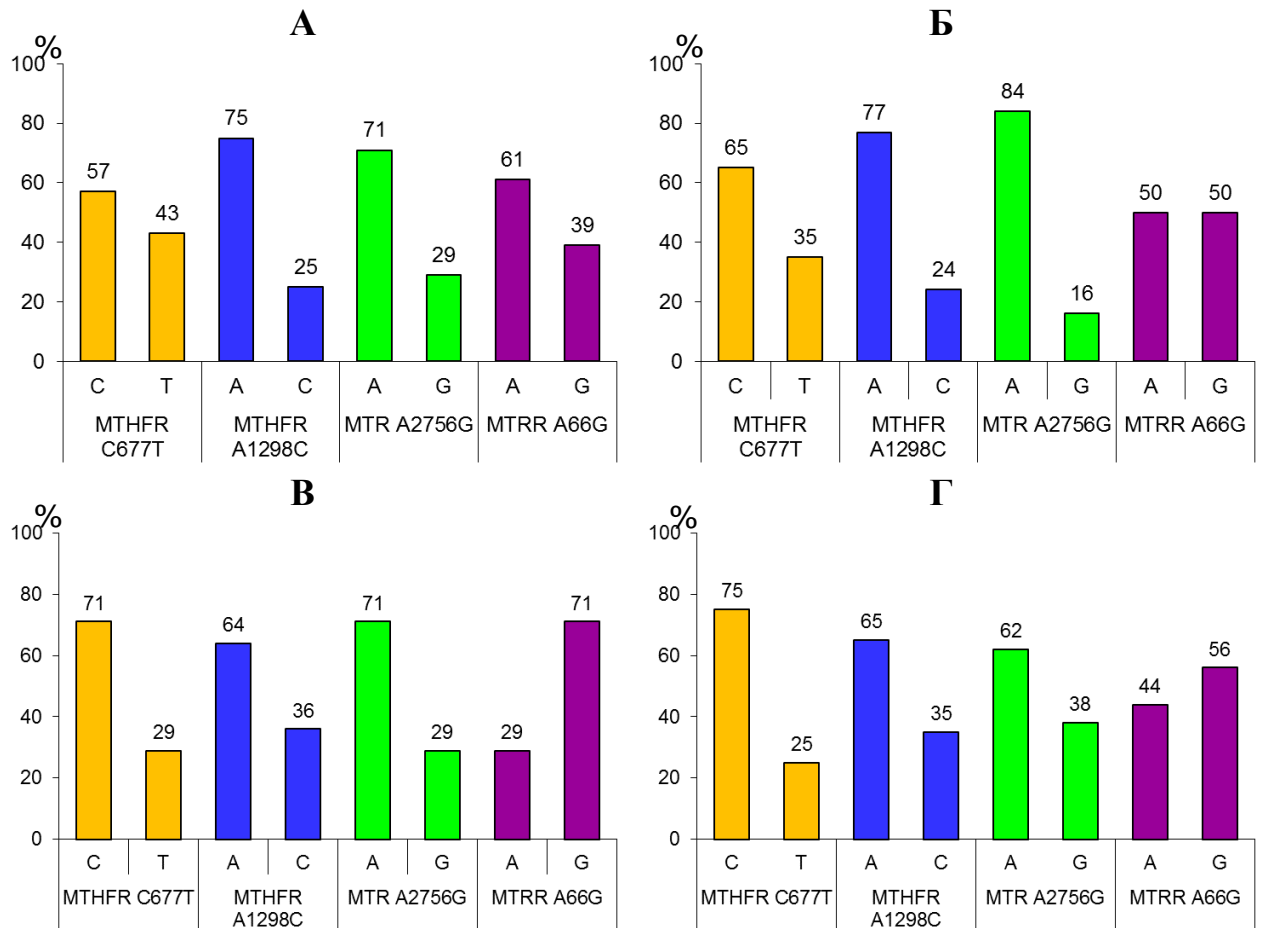


Рис. 4.7. Розподіл частот алелів генів фолатного обміну у хворих на іхтіоз та здорових носіїв мутацій гена *FLG*: хворі з генотипами 2282del4/2282del4, R501X/2282del4, R501X/N (А) ($n = 14$); хворі з генотипами 2282del4/N (Б) ($n = 17$); особи без клінічних ознак іхтіозу з генотипами 2282del4/N (В) ($n = 7$); особи без клінічних ознак іхтіозу з генотипами N/N (Г) ($n = 150$) [59]

Серед гетерозигот за мутацією 2282del4, хворих на іхтіоз, частота генотипів 677СТ та 2756AA була у 1,6–1,8 раза вища ($p < 0,001$), ніж у вибірці осіб без клінічних ознак іхтіозу з генотипами N/N. Різниця у

розподілі частот генотипів та алелів за генами фолатного обміну у гетерозигот за мутацією 2282del4 без клінічних ознак іхтіозу та індивідуумів з генотипами N/N без клінічних ознак іхтіозу знайдена за генотипами за поліморфним варіантом C677T гена *MTHFR* (рис. 4.8).

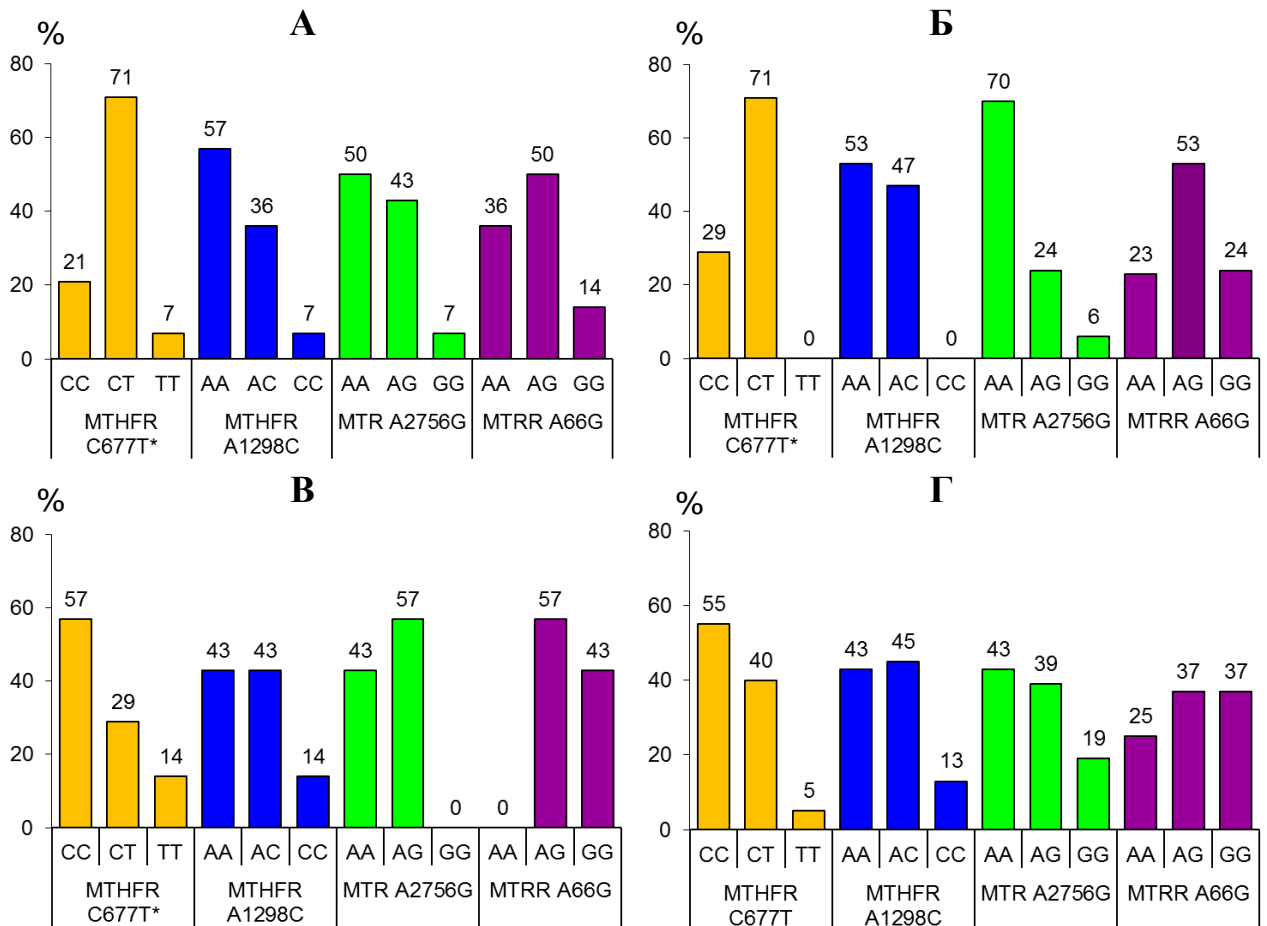


Рис. 4.8. Розподіл частот генотипів за генами фолатного обміну у хворих на іхтіоз та здорових носіїв мутацій гена *FLG*: хворі з генотипами 2282del4/2282del4, R501X/2282del4, R501X/N (А) ($n = 14$); хворі з генотипами 2282del4/N (Б) ($n = 17$); особи без клінічних ознак іхтіозу з генотипами 2282del4/N (В) ($n = 7$); особи без клінічних ознак іхтіозу з генотипами N/N (Г) ($n = 150$) [59]; * — відхилення від теоретичного розподілу Харді-Вайнберга ($p < 0,05$)

Таким чином, розвиток іхтіозу в гетерозигот за мутацією 2282del4 гена *FLG* може бути зумовлений взаємодією генів фолатного обміну.

Для визначення асоціації генотипів за поліморфними варіантами генів одноуглецевого метаболізму з ризиком розвитку іхтіозу для гетерозигот за мутацією 2282del4 гена *FLG* нами розраховано відношення шансів (*OR*) розвитку іхтіозу у межах моделей, які включали від одного до чотирьох поліморфних варіантів генів одноуглецевого метаболізму. У таблиці 4.2 наведено статистично значущі показники *OR*. Серед однолокусних моделей найбільший показник *OR* отримано для генотипу С677Т гена *MTHFR* — 3,600 (95% *CI* 1,207–10,712; $p = 0,032$). За моделлю з двома однонуклеотидними поліморфізмами ризик розвитку захворювання підвищувався у понад 4,0 рази при генотипах 677СТ/1298АА+АС ($OR = 4,393$; 95% *CI* 1,468–13,139; $p = 0,008$) та 677СТ/2756АА ($OR = 4,239$; 95% *CI* 1,495–12,018; $p = 0,007$). Серед трилокусних моделей відношення шансів було найвищим у гетерозигот за SNPs С677Т гена *MTHFR* та А66G гена *MTRR*, гомозигот за поліморфним варіантом А1298С гена *MTHFR* — $OR = 7,636$ (95% *CI* 2,338–24,943; $p = 0,001$). Максимальним ризик розвитку іхтіозу виявився в осіб з генотипом 677СТ/1298АА/2756АА/66АG — $OR = 11,231$ (95% *CI* 2,512–50,209; $p = 0,002$).

Таблиця 4.2

Відношення шансів генів фолатного обміну у прояві звичайного іхтіозу в гетерозигот за мутацією 2282del4 гена *FLG*

Генотип				Хворі з генотипами 2282del4/N ($n = 17$)	<i>OR</i>	<i>CI</i>	<i>p</i>
<i>MTHFR</i> С677Т	<i>MTHFR</i> А1298С	<i>MTR</i> А2756G	<i>MTRR</i> А66G				
1	2	3	4	5	7	8	9
СТ	—	—	—	12	3,600	1,207–10,712	0,032
—	—	АА	—	12	3,223	1,082–9,614	0,036
СТ	АА	—	—	7	3,339	1,163–9,582	0,025
СТ	АА+АС	—	—	12	4,393	1,468–13,139	0,008

Продовження таблиці 4.2

1	2	3	4	5	7	8	9
СТ	—	AA	—	6	4,239	1,495–12,018	0,007
СТ	—	AA+AG	—	9	3,779	1,320–10,817	0,013
СТ	—	—	AA+AG	9	3,436	1,236–9,549	0,018
СТ	AA+AC	AA+AG	—	9	2,799	1,014–7,733	0,047
СТ	AA	—	AG	6	7,636	2,338–24,943	0,001
—	AA	AA	AG	5	5,833	1,714–19,853	0,005
СТ	—	AA	AG	5	5,833	1,714–19,853	0,005
СТ	—	AA+AG	AA+AG	8	3,412	1,217–9,569	0,020
СТ	AA	AA	AG	4	11,213	2,512–50,209	0,002

Імовірно, у розвитку іхтіозу в осіб, гетерозиготних за мутацією *FLG* 2282del4, найбільшу роль відіграють генотипи 677СТ, 1298AA, 2756AA, 2756AG та 66AG.

Ця гіпотеза дозволяє обґрунтувати літературні відомості щодо поширеності звичайного іхтіозу у Великій Британії, оскільки тільки для цієї країни наведений вказаний вище показник, а також частоти алелів та генотипів за геном *FLG* і поліморфними варіантами генів фолатного обміну, необхідні для аналізу даних [95, 141]. Теоретично очікувана поширеність звичайного іхтіозу була обчислена нами як добуток частот генотипів 677СТ, 1298AA, 2756AA, 2756AG та 66AG за генами фолатного обміну — 0,092, та генотипу за мутаціями гена *FLG* у Великій Британії — 0,13 [95] і становила 0,012. Статистично значущої різниці між теоретично очікуваним та наведеним у першоджерелах показниками поширеності іхтіозу у цій країні — 0,012 та 0,013 [95] не знайдено ($p=0,857$). Таким чином, реалізація мутацій гена *FLG* у патологічний фенотип, імовірно, асоційована з ефектами фолатного метаболізму, зумовленими відповідними генотипами за генами *MTHFR*, *MTR* та *MTRR*.

Локуси генів *MTHFR* (1p36.22), *MTR* (1q43) та *FLG* (1q21.3) розташовані в одній хромосомі, для них можна очікувати нерівноваги за зчепленням та підвищення частоти предикторних генотипів. За допомогою алгоритму чотирьох гамет [225] в осіб з мутацією 2282del4 визначено блоки зчеплення у генах *MTHFR* та *FLG* (рис. 4.9).

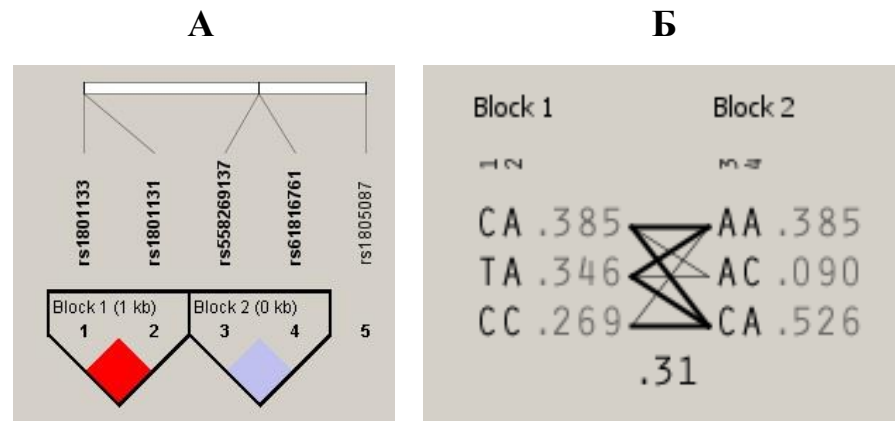


Рис. 4.9. Структура нерівноваги за зчепленням у 1-й хромосомі у досліджених групах: блоки зчеплення за алгоритмом чотирьох гамет (А); блоки зчеплення та частоти їхніх гаплотипів (Б) (жирним шрифтом позначені гаплотипи, асоційовані з іхтіозом звичайним; товстими та тонкими лініями позначені сполучення гаплотипів у суміжних блоках)

Перший з них включав поліморфні варіанти С677Т та А1298С гена *MTHFR*, які демонстрували сильне зчеплення ($D' = 1,00$; $LOD = 2,32$; $r^2 = 0,195$). Другий утворювали слабо зчеплені мутації гена *FLG* 2282del4 та R501X ($D' = 1,00$; $LOD = 1,53$; $r^2 = 0,109$), що може бути зумовлене знаходженням мутацій гена *FLG* тільки у транс-положенні [99, 275]. Частота рекомбінації між блоками становила 0,31. Відсутність сильного зчеплення між знайденими блоками, імовірно, зумовлена тим, що відстань між ними перевищує 60 т.п.н. [259].

Визначений зв'язок дозволяє прогнозувати розвиток у пацієнтів з генотипами 2282del4/N та 677СТ низки захворювань різних систем органів [50]. З огляду на збереження здоров'я нації найбільшу увагу привертають

репродукційні порушення, онкологічні захворювання, дерматози та їх асоціації. Тому нами було проведено аналіз показників репродукції у пробандів з іхтіозом та їхніх родичів. У жінок ($n = 18$) і чоловіків ($n = 20$) репродукційного та пострепродукційного віку (26–76 років) зі звичайним іхтіозом з 38 родин середній вік на момент дослідження становив $47,8 \pm 3,1$ (31–70) і $52,4 \pm 3,1$ (26–76) років, відповідно. Серед 58 дітей у родинах хворих на іхтіоз співвідношення осіб чоловічої і жіночої статі дорівнювало 33 : 25 ($1,32 : 1$, $p = 0,294$), 1 : 1 серед потомства хворих на іхтіоз жінок (16 : 15, $p = 0,857$) і чоловіків (18 : 9, $p = 0,083$). У хворих на іхтіоз у Харківській області протягом чотирьох десятиліть (1968–2007 рр.) середня кількість дітей у родинах становила $1,5 \pm 0,1$ (0–4 дитини): у жінок — $1,7 \pm 0,2$ (0–4) дитини, у чоловіків — $1,4 \pm 0,1$ (0–2) дитини. Динаміка цього показника репродукції у хворих відповідала такій в Україні в цілому і у Харківській області зокрема (рис. 4.10) [24], значущої різниці між показниками не виявлено ($p = 0,954$). Середній вік дітонародження в жінок з іхтіозом становив $24,1 \pm 1,2$ року, що свідчить про можливість реалізувати свій репродукційний потенціал тільки в молодому віці, оскільки у таких хворих зазначено розвиток патологій, характерних для клімактеричного та перименопаузального періодів, з 27–29-річного віку. Водночас середній вік маніфестації ендометріозу в жінок в Україні становить $38,5 \pm 8,2$ року [29], поширеність міоми сягає максимуму у 40-річних жінок [44], а пік захворюваності на рак шийки матки припадає на вікову категорію 35-59 років [10], раку ендометрію — на 40,6–60,5 року [5].

Серед жінок репродукційного віку, хворих на іхтіоз звичайний, 42,86% мали гінекологічні захворювання (рис. 4.11). За статистичними даними, у Харківській області у 2015 році захворюваність на ендометріоз становила 292,81 на 100000 населення або 1 : 341 (0,29%) [35], а захворюваність на рак ендометрію — 35,4 на 100 тис. жіночого населення або 1 : 2825 (0,035%) [48]. Таким чином, поширеність гінекологічних захворювань у жінок, хворих на

іхтіоз, статистично значуще перевищує цей показник серед усього жіночого населення Харківської області ($p < 0,05$).

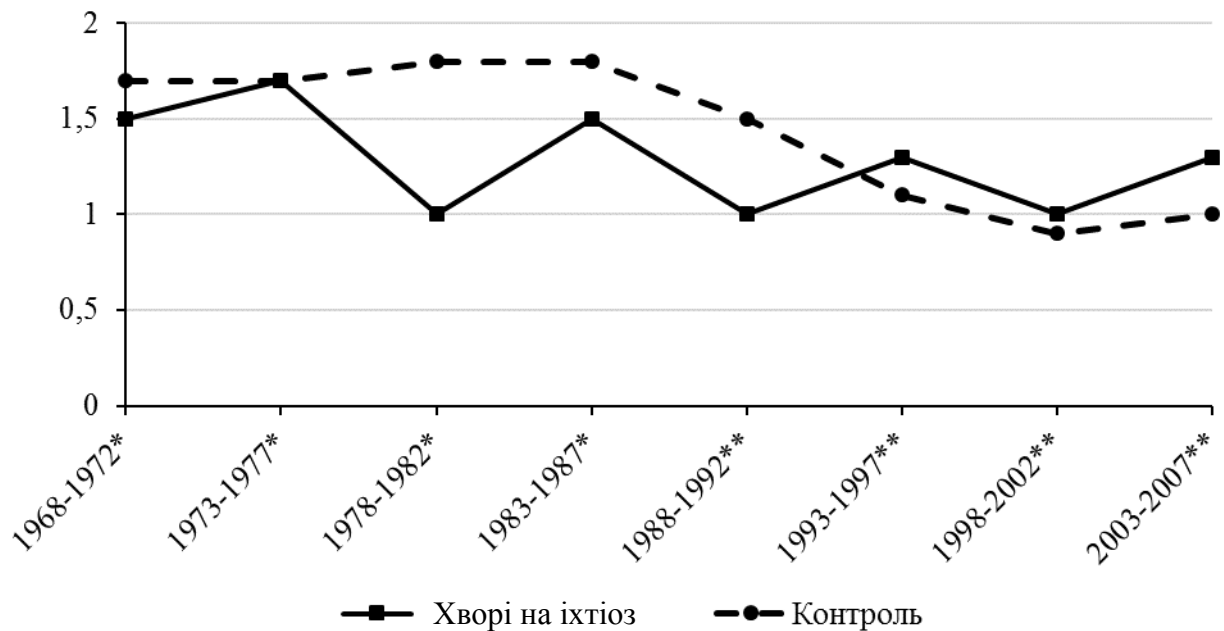


Рис. 4.10. Розподіл кількості дітей, які народилися у 1968–2007 рр. у жінок зі звичайним іхтіозом у Харківській області: * дані за 1968–1987 рр. представлені по Україні; ** дані за 1988–2007 рр. — по Харківській області

Ендометриоз зумовлений проникненням клітин ендометрію до інших тканин та органів, де в ендометріальних клітинах відбуваються процеси, подібні до таких у нормальному ендометрії [320]. У зв'язку з тим, що ген *FLG* експресується і в клітинах ендометрію, його мутації сприяють порушенню щільності епітелію і підвищенню його проникності для збудників інфекційних захворювань, наприклад, папіломавірусу людини, що спричиняє рак шийки матки, самої матки, піхви, статевого члена, шиї і голови [282]. Зміни, що відбуваються в епітелії за наявності мутацій гена *FLG* і аномального філагрину, дозволяють припустити можливий внесок останніх у генез ендометріозу.

Отже, на підставі узагальнення отриманих нами даних, наявність у хворих на звичайний іхтіоз певних генотипів за генами *FLG* та генами фолатного обміну дозволяє прогнозувати у них розвиток інших захворювань

та запропонувати концепції профілактики захворювань репродукційної сфери й онкопатології, а також сформувані сучасні концепції етіології та патогенезу досліджених захворювань.

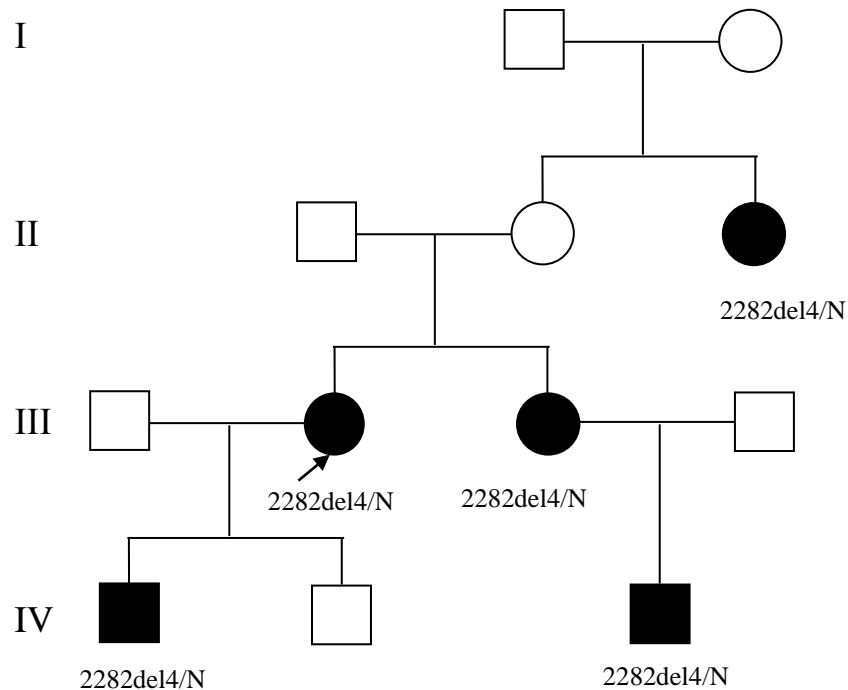


Рис. 4.11. Родовід родини зі звичайним іхтіозом. У пробанда та її сестри зазначені гінекологічні захворювання з 27–29 років

Таким чином, на підставі наведених даних дослідження хворих на звичайний іхтіоз у Харківській області та їхніх родичів ми дійшли таких висновків:

1. Виявлено позитивний зв'язок між показниками географічної широти та частотами мутантних алелів 2282del4 та R501X гена *FLG* ($r = 0,755$, $p = 0,012$ та $r = 0,770$, $p = 0,009$ відповідно), а також гетерозигот за ними ($r = 0,733$, $p = 0,016$ та $r = 0,770$, $p = 0,009$ відповідно). Визначено негативний зв'язок між географічною широтою та частотами алеля 677T та генотипу 677CT поліморфного варіанту C677T за геном *MTHFR* ($r = -0,648$, $p = 0,043$ та $r = -0,721$, $p = 0,010$ відповідно), а також генотипу 66AG за геном *MTRR*

($r = -0,652$, $p = 0,041$). Протилежну широтну зональність мали розподіли частот алеля 2282del4 й генотипу 677СТ ($r = -0,926$, $p = 0,00012$), генотипів 2282del4/N і 677СТ ($r = -0,903$, $p = 0,0003$), алелів 2282del4 і 677Т ($r = -0,755$, $p = 0,012$), генотипу 2282del4/N і алеля 677Т ($r = -0,673$, $p = 0,033$).

2. Визначено частоти генотипів за дослідженими поліморфними варіантами у хворих на іхтіоз звичайний, гетерозиготних за мутацією 2282del4 гена *FLG*: С677Т гена *MTHFR* СС : СТ : ТТ — 29% : 71% : 0%; А1298С гена *MTHFR* АА : АС : СС — 53% : 47% : 0%; А2756G гена *MTR* АА : АG : GG — 70% : 24% : 6%; А66G гена *MTRR* АА : АG : GG — 23% : 53% : 24%. У них частота гомозигот за алелем 2756А гена *MTR* та алелем 66G гена *MTRR* була у 1,4–1,6 раза вищою, ніж у пацієнтів з іншими генотипами за геном *FLG*, частота генотипу 2756АА була вищою у 1,6 раза, а генотипу 66GG — нижчою у 1,8 раза, ніж в осіб з делецією у позиції 2282 без клінічних ознак іхтіозу, частота гомозигот за алелем 2756А гена *MTR* була у 1,6 раза вищою, ніж у контрольній вибірці.
3. Найвищий ризик розвитку іхтіозу в гетерозигот за мутацією 2282del4 гена *FLG* виявлено в осіб з генотипом *MTHFR* 677СТ/*MTHFR* 1298АА/*MTR* 2756АА/*MTRR* 66AG ($OR = 11,231$; 95% CI 2,512–50,209; $p = 0,002$).
4. У гетерозигот за мутацією 2282del4 гена *FLG* визначено два блоки зчеплення: перший включав поліморфні варіанти С677Т та А1298С гена *MTHFR*, які демонстрували сильне зчеплення ($D' = 1,00$; $LOD = 2,32$; $r^2 = 0,195$), а другий утворювали слабко зчеплені мутації гена *FLG* 2282del4 та R501X ($D' = 1,00$; $LOD = 1,53$; $r^2 = 0,109$).

Результати досліджень за цим розділом наведено у публікаціях:

1. Fedota O., **Sadovnychenko I.**, Chorna L., Roshchenyuk L., Vorontsov V., Ryzhko P., Haybonyuk I., Belyaev S., Belozorov I., Makukh H. The effects of polymorphisms in one-carbon metabolism genes on manifestation of ichthyosis vulgaris. *Open Access Maced. J. Med. Sci.* 2021. Vol. 9(A). P. 291–297.
2. Федота А. М., Рощенюк Л. В., **Садовниченко Ю. А.**, Меренкова И. Н., Гонтарь Ю. В., Воронцов В. М. Анализ генов одноуглеродного метаболизма и комплекса эпидермальной дифференцировки у больных ихтиозом простым. *Georgian Medical News.* 2017. № 3 (264). С. 90–97.
3. **Садовниченко Ю. О.** Особливості поліморфізму генів одноуглецевого метаболізму серед населення Європи. *Актуальні питання сучасної медицини: тези доповідей XVIII Міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та фахівців, яка присвячена 25-річчю заснування кафедри загальної та клінічної патології медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, 22–23 квітня 2021 р., м. Харків, Україна.* Харків: ХНУ імені В. Н. Каразіна, 2021. С. 141–142.
4. Fedota O. M., Roshenyuk L. V., Gontar Y. V., Lysenko N. G., Babalian V. O., Tyzhnenko T. V., **Sadovnychenko Y. A.**, Vorontsov V. M., Ryzhko P. P., Gerilovych A. P. Effects of inbreeding on linkage disequilibrium for SNPs of *MTHFR*, *MTR*, *F5*, *LCT* and *VDR3* genes in Ukrainian population. *European Journal of Human Genetics.* 2019. Vol. 27. P. 647.
5. Федота О. М., Рощенюк Л. В., Рижко П. П., Воронцов В. М., Меренкова І. М., **Садовниченко Ю. О.** Біоетичні аспекти при генетичних дослідженнях дерматозів. *Біоетика та біобезпека: мультидисциплінарні аспекти: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 105-річчю пам'яті*

- В. К. Висковича, 23–24 травня 2017 р., м. Харків. Харків, 2017. С. 155-156.
6. Рощенюк Л. В., Рижко П. П., Воронцов В. М., Меренкова І. М., **Садовниченко Ю. О.**, Гонтар Ю. В., Федота О. М. Дослідження асоціації мутацій гена *FLG* з розвитком іхтіозу звичайного та гінекологічними захворюваннями. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*: тези III (X) з'їзду Української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів, 22–23 листопада 2017 р., м. Львів. 2017. № 4. С. 84–85.

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ПОПУЛЯЦІЙНО-ГЕНЕТИЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК ІХТІОЗУ ТА ІНШОЇ ГЕНЕТИЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ СЕРЕД НАСЕЛЕННЯ ХАРКІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ

5.1 Поширеність іхтіозу серед населення

У зв'язку з тим, що серед дитячого населення Харківської області кількість хворих на іхтіоз була невеликою, аналіз проведено в усіх вікових категоріях. У районах області на обліку наразі перебуває 249 хворих на іхтіоз, з них 78 жінок (31,3%) та 171 чоловік (68,7%). Отже, поширеність іхтіозу в цілому по регіону становить $2,5 \cdot 10^{-4}$.

У 2015 році найнижчий показник поширеності іхтіозу по районах області був зафіксований у Красноградському — $6,7 \cdot 10^{-5}$, а найвищий — у Дворічанському — $1,0 \cdot 10^{-3}$. Аналіз цього показника по населених пунктах показав, що він коливався від $1,1 \cdot 10^{-4}$ у м. Вовчанську до $1,1 \cdot 10^{-3}$ у смт Дворічна.

Показник поширеності іхтіозу серед населення Харківської області є зіставним зі встановленим для Вінницької області — $2,5 \cdot 10^{-4}$ [15]. У 2008 році у Східній Україні він дорівнював $3,9 \cdot 10^{-4}$ [52]. Отже, ми можемо зробити висновок, що протягом останніх семи років показник поширеності іхтіозу по Харківській області знизився у 1,6 раза ($p < 0,05$). У 2008 році мінімальне значення цього показника було встановлено також у м. Вовчанську — $4,8 \cdot 10^{-5}$, а максимальне — у с. Жовтневе Красноградського району — $4,8 \cdot 10^{-2}$ [52]. Динаміка цього показника по районах і окремих населених пунктах, імовірно, зумовлена як клінічним поліморфізмом захворювання, особливо звичайного іхтіозу [92, 93, 133], так і іншими факторами, зокрема генетико-демографічними процесами у регіоні, рівнем медичної культури населення тощо, і потребує більш детального аналізу його генетичних характеристик.

Показник поширеності Х-зчепленого іхтіозу у регіоні у 2015 р. становив $1,5 \cdot 10^{-4}$ чоловіків. Він був найнижчим у Красноградському районі — $4,7 \cdot 10^{-5}$ чоловіків, а найвищим — у Дворічанському — $4,9 \cdot 10^{-4}$ чоловіків (табл. 5.1). На момент проведення дослідження у трьох районах жодного пацієнта з цією патологією на обліку не перебувало.

Таблиця 5.1

Показники поширеності Х-зчепленого рецесивного іхтіозу та звичайного іхтіозу у районах Харківської області

Район	Показники поширеності, $\times 10^{-5}$	
	Х-зчеплений іхтіоз*	Звичайний іхтіоз
Балаклійський	28,5	21,9
Близнюківський	0,0	41,7
Богодухівський	32,7	56,2
Валківський	26,6	24,9
Вовчанський	9,2	10,7
Дворічанський	48,6	78,7
Зміївський	24,2	8,4
Золочівський	8,1	7,6
Ізюмський	13,3	14,8
Кегичівський	0,0	19,0
Красноградський	4,9	4,5
Куп'янський	18,9	6,1
Лозівський	13,7	6,3
Нововодолазький	37,7	36,1
Первомайський	0,0	12,7
Шевченківський	20,5	14,6

Примітка: * — показник обчислювався лише на осіб чоловічої статі.

Показник поширеності Х-зчепленого іхтіозу у більшості досліджуваних районів статистично значуще зріс у 1,4–4,3 раза ($p < 0,001$) з 2008 р.

Мінімальне значення показника зафіксовано у м. Красноград — $2,2 \cdot 10^{-4}$ чоловіків, а максимальне — в одному з сіл Балаклійського району — $3,7 \cdot 10^{-3}$ чоловіків [49, 52].

Відомості щодо цього показника по різних країнах нечисельні. Найнижчим він є у Білорусі та Ростовській області Російської Федерації — $1,1 \cdot 10^{-5}$ та $6,4 \cdot 10^{-5}$ відповідно [43, 68]. У Великій Британії поширеність захворювання оцінюється у $1,6 \cdot 10^{-4}$, в Італії — $2,0 \cdot 10^{-4}$, в Іспанії — $2,4 \cdot 10^{-4}$, у Німеччині — $2,5 \cdot 10^{-4}$ [117, 166, 302, 319]. Однак, за результатами дослідження Bartels I. et al., та мета-аналізу Craig W.Y. et al. цей показник становить $6,7 \cdot 10^{-4}$ [76, 111]. Таким чином, встановлена у нашому дослідженні поширеність X-зчепленого рецесивного іхтіозу є зіставною з такою серед населення європейських країн, однак на порядок перевищує таку у європейській частині пострадянських країн ($p < 0,05$).

Показники поширеності X-зчепленого іхтіозу, імовірно, здебільшого зумовлені ефектом засновника та особливостями генетико-демографічних процесів, зокрема особливостями міграції населення, структурою шлюбів тощо, оскільки мутації *de novo* в осіб з цим захворюванням трапляються менше, ніж у 2,8 % пацієнтів [75, 111, 121]. Окрім згаданих вище факторів популяційної динаміки, на цей показник може впливати також етнічний склад населення, зокрема у Каліфорнії в осіб азійського походження він був майже у 1,5 раза нижчий, ніж серед європеїдного населення [111].

У районах Харківської області за станом на 2015 р. на обліку перебувало 167 пацієнтів зі звичайним іхтіозом, у тому числі 78 осіб жіночої статі (46,7%) та 89 — чоловічої (53,3%). Отже, показник поширеності цього захворювання у регіоні становить $1,7 \cdot 10^{-4}$. Його мінімальне значення по адміністративно-територіальних одиницях Харківської області встановлено у Золочівському районі — $3,5 \cdot 10^{-5}$, а максимальне — у Дворічанському — $7,8 \cdot 10^{-4}$ (табл. 5.1).

Показник поширеності звичайного іхтіозу статистично значуще знизився у 1,9 раза ($p < 0,05$) порівняно з 2008 р. За окремими районами

також спостерігалися зміни показника поширеності цього захворювання, зокрема у Куп'янському він зріс з $3,5 \cdot 10^{-5}$ у 2008 році до $7,6 \cdot 10^{-5}$ у 2015 р. ($p < 0,05$) [49, 52].

Цей показник є суттєво вищим за такий у Боснії та Герцеговині та Білорусі — $7,7 \cdot 10^{-6}$ та $6,5 \cdot 10^{-5}$ відповідно, але нижчий за його значення у Великій Британії — $4,0 \cdot 10^{-3}$ – $1,25 \cdot 10^{-2}$ ($p < 0,05$) [30, 43, 94].

Імовірно, що основними факторами, які визначають поширеність захворювання в дослідженому регіоні, є особливості географічного розподілу мутацій гена *FLG*, їхня пенетрантність та експресивність, етнічний склад населення, адаптивність ознаки тощо [130, 133]. Зокрема, вивчення етнотериторіальних особливостей поширеності звичайного іхтіозу у Чувашії показало, що цей показник серед населення марійського походження у 70 разів перевищує такий серед адигів [13]. Адаптивна роль звичайного іхтіозу може бути зумовлена підвищенням проникності шкіри для ультрафіолетового випромінювання та спричиненого ним зростання рівня вітаміну D у плазмі крові, особливо на півночі, де інсоляція є недостатньою [133, 297].

5.2. Поширеність моногенної та хромосомної патології серед населення

У 2015 р. спектр моногенної патології серед дітей та підлітків Балаклійського району включав 22 нозологічні форми, Вовчанського — 12, Зміївського та Красноградського — по 17, що відповідає цим показникам у решті районів Харківської області — по 9 у Близнюківському та Богодухівському, 12 — в Ізюмському [53, 55]. Наявні у досліджених районах захворювання були зафіксовані також в інших регіонах України та країнах Європи [25, 26, 37, 68, 94, 96, 106, 107, 120, 129, 176, 184, 242, 273, 281, 291, 304, 306, 322, 328].

У Балаклійському районі тягар моногенної патології становив 0,38%, у Вовчанському — 0,25%, у Зміївському — 0,40%, у Красноградському —

0,41%, у середньому 0,36%, що є зіставним з таким за іншими районами Харківської області — 0,39% у Близнюківському, 0,24% у Богодухівському, 0,27% в Ізюмському [53, 55]. За різними оцінками, що наводяться у літературі, цей показник становить від 0,55 до 5,32%, у європейській частині пострадянських країн він становить 0,26%, а у країнах Євросоюзу, зокрема у різних регіонах Італії, поширеність орфанних хвороб становила 0,37–0,44%, 80% з яких складають генетичні патології [68, 308, 314].

Розбіжності показників поширеності моногенної патології серед дитячого населення досліджених районів може бути спричинене неповною пенетрантністю та варіабельною експресивністю низки хвороб, рівнем самозвернень пацієнтів та їхньої медичної грамотності, діагностичними можливостями установ охорони здоров'я тощо.

Для дитячого населення всіх чотирьох районів були характерними три моногенні захворювання — нейросенсорна втрата слуху двобічна, гіпофізарний нанізм та муковісцидоз, внесок яких становив 42,8% від усієї патології цієї групи (табл. 5.2).

Поширеність нейросенсорної втрати слуху у районах Харківської області у 2015 р. становила від 1 : 1578 у Вовчанському до 1 : 544 у Зміївському (табл. 5.2), середнє значення по чотирьох районах — 1 : 861, що зіставно з таким у Близнюківському — 1 : 906, Богодухівському — 1 : 985, Ізюмському районах — 1 : 1189 ($p > 0,05$), та по Харківській області в цілому — 1 : 645 ($p > 0,05$), а також по країнах Європи, зокрема ФРН — 1 : 833 [53–56, 328]. Схожі результати було отримано у медико-генетичному дослідженні новонароджених у сусідніх з Харківською областями України — Дніпропетровській та Запорізькій: поширеність гомозигот за основною для східного регіону мутацією 35delG гена *GJB2*, що зумовлює розвиток нейросенсорної втрати слуху, має становити 1 : 1923 [7].

У досліджених районах поширеність гіпофізарного нанізму дорівнювала 1 : 13636 у Балаклійському районі, 1 : 2630 — у Вовчанському, 1 : 2391 — у Зміївському, 1 : 2589 — у Красноградському, 1 : 3180 — у

середньому (табл. 5.2). Цей показник відповідав таким у Близнюківському та Ізюмському районах — 1 : 1812 та 1 : 3567 відповідно, а також середньосвітовому — 1 : 3000–1 : 10000 [25, 54, 55].

Таблиця 5.2

Показники поширеності основних моногенних захворювань серед дітей та підлітків у районах Харківської області

Патологія	ОМІМ	Район	
		Балаклійський	Вовчанський
Нейросенсорна втрата слуху	220290	1 : 974	1 : 1578
Гіпофізарний нанізм	173100, 262400	1 : 13636	1 : 2630
Муковісцидоз	219700	1 : 13636	1 : 7891
Вроджений гіпотиреоз	218700, 274900	1 : 3409	1 : 3946
Вроджена дисфункція кори надниркових залоз	201910	1 : 13636	—
Спінальна м'язова атрофія	253300, 253400, 253550	1 : 3409	1 : 7891
Синдром Елерса-Данлоса	130000	1 : 13636	1 : 7891
Іхтіоз звичайний	146700	1 : 1705	1 : 7891
Вроджена катаракта	115665, 612968	1 : 6818	—
Вроджена глаукома	231300, 600975	1 : 13636	—
Фенілкетонурія	261600	1 : 3409	1 : 3946
Глікогеноз	232200, 232300	1 : 13636	1 : 7891
Нецукровий діабет	125700, 304800	1 : 13636	—
М'язова дистрофія Дюшена	310200	1 : 6991*	—
Ектодермальна дисплазія	305100	—	1 : 7891

Примітка: * — показник обчислювався лише на осіб чоловічої статі.

Продовження таблиці 5.2

Патологія	ОМІМ	Район	
		Зміївський	Красноградський
Нейросенсорна втрата слуху	220290	1 : 544	1 : 1110
Гіпофізарний нанізм	173100, 262400	1 : 2391	1 : 2589
Муковісцидоз	219700	1 : 11957	1 : 3884
Вроджений гіпотиреоз	218700, 274900	—	1 : 1942
Вроджена дисфункція кори надниркових залоз	201910	1 : 11957	1 : 7767
Спінальна м'язова атрофія	253300, 253400, 253550	1 : 5799	—
Синдром Елерса-Данлоса	130000	1 : 11957	—
Іхтіоз звичайний	146700	—	1 : 7767
Вроджена катаракта	115665, 612968	1 : 5799	1 : 7767
Вроджена глаукома	231300, 600975	1 : 11957	1 : 3884
Нецукровий діабет	125700, 304800	—	1 : 7767
М'язова дистрофія Дюшена	310200	1 : 6194*	—
Нейрофіброматоз, І тип	162200	1 : 11957	1 : 7767
Ектодермальна дисплазія	305100	—	1 : 7767

Поширеність муковісцидозу у досліджуваних районах коливалася у межах 1 : 13636–1 : 3884 (табл. 5.2), і була зіставною з такою в іншій адміністративно-територіальній одиниці — 1 : 10701 в Ізюмському районі, тоді як, за оцінками, на заході України цей показник має становити 1 : 3364, а у середньому по європейських країнах — 1 : 2500 [26, 55, 129]. Розмах поширеності муковісцидозу більшою мірою визначається генетико-демографічними процесами у популяції, а також особливостями експресії низки

мутацій гена трансмембранного регуляторного білка муковісцидозу *TRBM* (*CFTR*), з понад 1800 мутацій якого у вітчизняних пацієнтів виявлено 23 алелі та 39 генотипів [26].

У трьох з чотирьох районів на обліку перебували пацієнти з сімома моногенними патологіями: вродженим гіпотиреозом, вродженою дисфункцією кори надниркових залоз, спінальною м'язовою аміотрофією, синдромом Елерса-Данлоса, звичайним іхтіозом, вродженою катарактою та вродженою глаукомою (табл. 5.2).

Поширеність вродженого гіпотиреозу серед дитячого населення Балаклійського району становила 1 : 3409, Вовчанського — 1 : 3946, Красноградського — 1 : 1942 (табл. 5.2). Цей показник не відрізнявся від такого по області ані у просторі — 1 : 1812 у Близнюківському районі, 1 : 3448 у Богодухівському, 1 : 3567 в Ізюмському ($p > 0,05$), ані у часі — Красноградському районі Харківської області у 2008 році він становив 1 : 2483 [53–55]. Одержані значення показника відповідають таким у різних регіонах України, зокрема, на заході держави він становить 1 : 16095 у Закарпатській області та 1 : 3907 у Чернівецькій ($p > 0,05$), середній показник по європейських країнах коливається у межах 1 : 1660–1 : 2828, проте максимальний рівень встановлено в греків-кіпріотів — 1 : 800 [34, 242, 256].

Поширеність спінальної м'язової аміотрофії становила 1 : 7891 — у Вовчанському районі, 1 : 5799 — у Зміївському та 1 : 3409 — у Балаклійському (табл. 5.2), але у решті обстежених районів області це захворювання не зафіксоване. Визначені показники в цілому відповідають таким для європейських країн — 1 : 6000–1 : 19608 [176].

У Балаклійському, Зміївському та Вовчанському районах на обліку перебувало по одному пацієнту з синдромом Елерса-Данлоса, тож поширеність патології становить 1 : 13636, 1 : 11957 та 1 : 7891 відповідно. В інших районах області у цій віковій категорії хворих на цю патологію немає [53, 55]. Цей показник варіює по європейських країнах від 1 : 25000 до

1 : 1000, зокрема у Данії він становить 1 : 5000 [186], і наші дані є зіставними з ними.

У вивченій віковій категорії був представлений тільки звичайний іхтіоз, показники його поширеності становили від 1 : 7891 у Вовчанському районі до 1 : 1705 у Балаклійському (табл. 5.2). Ці показники є зіставними з такими по інших районах Харківщини (табл. 5.1) [53, 55], перевищують такі у Східній Європі — $7,7 \cdot 10^{-6}$ – $6,5 \cdot 10^{-5}$, але поступаються їм у Великій Британії — $4,0 \cdot 10^{-3}$ – $1,25 \cdot 10^{-2}$ ($p < 0,05$) [30, 43, 94].

Поширеність вродженої катаракти у вивчених районах варіювала від 1 : 7767 у Красноградському районі до 1 : 5799 у Зміївському (табл. 5.2). У Близнюківському районі Харківської області вона становила 1 : 3623, у цілому по Україні — 1 : 16892, у європейських країнах — 1 : 7874, зокрема, у Великій Британії — 1 : 4348, а у Франції — 1 : 3663 [47, 281].

Вроджена глаукома мала поширеність 1 : 13636 у Балаклійському районі, 1 : 11957 у Зміївському та 1 : 3884 у Красноградському (табл. 5.2). Це порівнянно з показником у Близнюківському районі — 1 : 3623, та середньосвітовим — 1 : 22000–1 : 5000 [55, 273].

Шість генних хвороб було зареєстровано у двох досліджених районах: фенілкетонурія, глікогенози, нейрофіброматоз I типу, м'язова дистрофія Дюшена, нецукровий діабет та ектродермальна дисплазія (табл. 5.2).

Поширеність одного з нечисленних генетичних захворювань, профілактика яких дозволяє запобігти їх клінічному прояву, — фенілкетонурії — серед дітей та підлітків Вовчанського району становить 1 : 3946, а у Балаклійському — 1 : 3409 (табл. 5.2). По Україні цей показник оцінюється у 1 : 4500–1 : 10000 [25]. Ця моногенна патологія належить до найбільш поширених у світі, зокрема по Європі цей показник варіює від 1 : 39338 у Сербії до 1 : 7325 у Республіці Молдова, але найвищим він є у Ірландії та Туреччині — 1 : 4500 та 1 : 2600 відповідно [25, 291].

Серед дитячого населення Балаклійського та Зміївського районів є по одному пацієнту з м'язовою дистрофією Дюшена — 1 : 6991 та

1 : 6194 хлопчиків відповідно (табл. 5.2), що відповідає середньосвітовому показнику поширеності цієї патології — 1 : 3500 [184].

Нейрофіброматоз I типу зустрічається у Зміївському та Красноградському районах — 1 : 11957 та 1 : 7767 відповідно (табл. 5.2). Ці показники зіставні з такими в інших районах області — 1 : 3567 в Ізюмському та 1 : 3623 у Близнюківському районі [55]. За різними оцінками, середньоєвропейський показник поширеності цієї хвороби варіює у межах 1 : 6000–1 : 2000, а у європейській частині пострадянських країн становить 1 : 8024 [68, 306].

Більшість моногенних патологій, пацієнти з якими перебували на обліку у двох-трьох районах одночасно, були зафіксовані і в решті адміністративно-територіальних одиниць, тільки у інших вікових категоріях.

Унікальними для окремих районів Харківської області були такі орфанні патології: порушення метаболізму — мукополісахаридози I (ОМІМ 607014, 607015) та ША типу (ОМІМ 252900), хвороба Вільсона (ОМІМ 277900), ентеропатичний акродерматит (ОМІМ 210100); патології ендокринної системи — гіпопаратиреоз (ОМІМ 146200, 307700); порушення нервово-м'язової передачі — пароксизмальна міоплегія (ОМІМ 170500); захворювання кістково-м'язової системи та сполучної тканини — екзостозна хондродисплазія (ОМІМ 133700), незавершений остеогенез (ОМІМ 166200, 166210); патології травної системи — хвороба Гіршпрунга (ОМІМ 142623); захворювання органів чуття — хвороба Штаргардта (ОМІМ 115665, 612968), гіпоплазія дисків зорових нервів (ОМІМ 120430); порушення зсідання крові та імунної системи — гемофілія А (ОМІМ 306700) та первинний імунодефіцит (ОМІМ 300300); генодерматози — Х-зчеплений іхтіоз (ОМІМ 308100) тощо.

Аналіз поширеності аутосомно-рецесивної патології серед дітей та підлітків по населених пунктах у 2015 р. показав, що в селах вона у 4,3 раза вища, ніж у містах — $0,013 \pm 0,003$ та $0,003 \pm 0,001$, відповідно ($p = 0,007$).

Порівняння результатів дослідження параметрів моногенної патології серед дитячого населення Красноградського району протягом семи років показав, що 7 з 13 нозологічних форм, виявлених у районі у 2008 р. [51], вже не представлені у зазначеній віковій групі, але в дітей та підлітків зареєстровано 11 нових форм. Зокрема, на облік поставлено пацієнтів з такими хворобами, як гіпоплазія дисків зорових нервів, вроджена глаукома, нейрофіброматоз, незавершений остеогенез, хвороба Гіршпрунга, ектодермальна дисплазія та муковісцидоз. Динаміка показників моногенної патології може бути зумовлена невеликою чисельністю населення в районі, його природнім та міграційним рухом, низькою поширеністю цих патологій, зниженою життєздатністю хворих на низку патологій, а також мутаціями *de novo*, які зумовлюють, наприклад, близько 50% випадків нейрофіброматозу [171].

Параметри моногенної патології серед дітей та підлітків досліджених районів у 2015 р. відповідали таким у Західній Україні та у країнах Європейського Союзу [26, 37, 308]. Виявлені особливості спектру та поширеності генних хвороб у цільовій категорії можуть бути зумовлені не лише генетичною гетерогенністю та клінічним поліморфізмом більшості з них, а й характером генетико-демографічних процесів у цих адміністративно-територіальних одиницях, які чинять значний вплив на формування генофонду населення [4, 272].

Тягар хромосомної патології у 2015 р. становить 0,05% у Вовчанському районі, 0,07% — Зміївському, 0,09% — у Балаклійському районі та 0,14% — у Красноградському, у середньому 0,08%. Це є зіставним з показниками у решті районів області, зокрема у Близнюківському він дорівнював 0,08%, у Богодухівському — 0,06%, в Ізюмському — 0,09% [53, 55]. У європейських країнах поширеність основних трисомій оцінюється у 0,11% , а хромосомних хвороб у цілому — від 0,26% у Нідерландах до 0,88% у Румунії, а у середньому — 0,65% [200, 251, 314, 318].

У досліджених районах виявлено чотири нозологічні форми хромосомної патології: синдроми Дауна, Клайнфельтера, Шерешевського-Тернера та Прадера-Віллі. При цьому три форми з них було зафіксовано у Балаклійському районі, дві — у Красноградському, тоді як в інших — тільки синдром Дауна.

Поширеність синдрому Дауна у Вовчанському районі становила 1 : 1995, у Балаклійському — 1 : 1364, у Зміївському — 1 : 1495, у Красноградському — 1 : 863, що є зіставним з таким у решті адміністративно-територіальних одиниць області — 1 : 1724 у Богодухівському, 1 : 1208 — у Близнюківському, 1 : 1070 — в Ізюмському — та наближається до середнього значення по країнах Європи — 1 : 893 [200].

Поширеність синдрому Клайнфельтера у Балаклійському районі становила 1 : 6991, однак у Данії цей показник серед новонароджених хлопчиків сягає 1 : 658, ще вищий він в Австралії — 1 : 448 [148]. У цьому ж районі на обліку перебуває пацієнтка з синдромом Шерешевського-Тернера. Таким чином, поширеність патології становить 1 : 6645 дівчаток. За даними наукової літератури, цей показник у середньому по державі становить 1 : 1290 дівчаток, що є зіставним з таким у ФРН та у Данії — 1 : 2300 та 1 : 2500 новонароджених відповідно [277, 330].

У Красноградському районі поширеність синдрому Прадера-Віллі становила 1 : 3884, тоді як європейські показники є значно нижчими: 1 : 76574 — у Бельгії, 1 : 52000 — у Великій Британії, 1 : 30606 — в Естонії, 1 : 8333 — у Швеції [238].

Отже, спектр хромосомної патології дитячого населення досліджених районів є характерним для європейських країн. Наближені до європейських показники поширеності виявлених нозологічних форм хромосомних хвороб, імовірно, є результатом реалізації відповідних профілактичних заходів у районах, у тому числі програм скринінгу та ранньої діагностики цих захворювань [8], а також підвищення рівня медичної культури населення.

Таким чином, сумарний тягар моногенної та хромосомної патології у Вовчанському районі дорівнював 0,30%, у Зміївському — 0,37%, у Балаклійському — 0,47%, у Красноградському — 0,55%, що є зіставним із визначеним в інших районах області — 0,30% у Богодухівському, 0,36% — в Ізюмському, 0,47% — у Близнюківському [53, 55].

5.3 Показники віку укладання шлюбу

На величину тягара генетичної патології населення впливає рівень інбридингу [32, 73]. Молекулярні методи нині використовуються не тільки для діагностики генетичної патології, а й у популяційно-генетичних дослідженнях, тому результати молекулярно-генетичних досліджень іхтіозу дозволили підтвердити форми дослідженої патології, а також були використані для подальшої оцінки зв'язку показників поширеності досліджених нозологій та інбридингу. Для визначення показників коефіцієнту випадкового інбридингу F_{ST} по районах регіону ми застосували такі параметри як шлюбний вік, дальність міграції та шлюбна відстань населення.

У зв'язку з тим, що ризик народження дітей з генетичними патологіями зростає з віком не лише матері, а й батька [223, 254], а за віком укладання шлюбу можна визначити вік при народженні першої дитини, нами було вивчено вікові характеристики шлюбів у досліджуваних районах.

У 2015 р. вік молодят під час одруження в середньому по районах становив $27,8 \pm 0,1$ рокув, він варіював від $27,0 \pm 0,3$ року у Вовчанському районі до $28,5 \pm 0,2$ року у Зміївському ($p < 0,001$) (табл. 5.3).

У містах усіх чотирьох районів вік одруження становив $28,2 \pm 0,2$ року і статистично значуще не відрізнявся між районами ($p > 0,05$). У сільській місцевості цей показник становив $27,5 \pm 0,2$ року, він був мінімальним у Вовчанському районі — $26,4 \pm 0,4$ року, а максимальним — у Зміївському — $28,4 \pm 0,3$ року (табл. 5.3). У містах шлюбний вік був на 0,7 року статистично

значуще вищим, ніж у селах ($p = 0,006$), здебільшого за рахунок відповідних показників у Вовчанському та Красноградському районах ($p < 0,05$) (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Середній вік осіб, які взяли шлюб, по районах Харківської області

Стать	Міські поселення, років	Сільські поселення, років	p	Район у цілому, років
Балаклійський район				
Жіноча	26,5±0,5	25,9±0,4	0,160	26,1±0,3
Чоловіча	29,6±0,6	29,1±0,4	0,574	29,3±0,3
p	<0,001	<0,001	—	<0,001
Усього	28,1±0,4	27,5±0,3	0,187	27,7±0,2
Вовчанський район				
Жіноча	26,7±0,6	24,7±0,6	0,006	25,6±0,4
Чоловіча	28,8±0,7	28,1±0,6	0,422	28,4±0,4
p	0,012	<0,001	—	<0,001
Усього	27,7±0,5	26,4±0,4	0,014	27,0±0,3
Зміївський район				
Жіноча	27,6±0,6	27,2±0,4	0,367	27,3±0,3
Чоловіча	30,1±0,7	29,7±0,4	0,356	29,8±0,3
p	0,002	<0,001	—	<0,001
Усього	28,8±0,4	28,4±0,3	0,219	28,5±0,2
Красноградський район				
Жіноча	26,3±0,5	25,3±0,4	0,194	25,8±0,3
Чоловіча	29,8±0,6	27,8±0,5	0,017	28,7±0,4
p	<0,001	<0,001	—	<0,001
Усього	28,0±0,4	26,6±0,3	0,017	27,2±0,3
У цілому по районах				
Жіноча	26,7±0,3	26,1±0,2	0,018	26,3±0,2
Чоловіча	29,6±0,3	28,9±0,2	0,076	29,2±0,2
p	<0,001	<0,001	—	<0,001
Усього	28,2±0,2	27,5±0,2	0,006	27,8±0,1

Примітка: $\bar{X} \pm m_{\bar{x}}$, де \bar{X} — середнє значення ознаки, $m_{\bar{x}}$ — стандартна похибка; p — рівень значущості.

Шлюбний вік жінок у 2015 р. по районах у цілому становив $26,3 \pm 0,2$ року, від $25,6 \pm 0,4$ року у Вовчанському до $27,3 \pm 0,3$ року у Зміївському ($p = 0,002$). У містах цей показник становив $26,7 \pm 0,3$ року, між містами статистично значущої різниці за ним не знайдено ($p > 0,05$). У селах його значення дорівнювало $26,1 \pm 0,2$ року, від $24,7 \pm 0,6$ року у Вовчанському до $27,2 \pm 0,4$ року у Зміївському районах ($p < 0,001$).

Вік чоловіків при одруженні у середньому становив $29,2 \pm 0,2$ року, він був мінімальним у Вовчанському районі — $28,4 \pm 0,4$ року, а максимальним — у Зміївському — $29,8 \pm 0,3$ року ($p = 0,008$). У міських поселеннях цей показник дорівнював $29,6 \pm 0,3$ року й статистично значуще не відрізнявся по окремих містах. У сільській місцевості чоловіки одружувалися у віці $28,9 \pm 0,2$ року, від $27,8 \pm 0,5$ у Красноградському районі до $29,7 \pm 0,4$ року — у Зміївському (табл. 5.3) ($p = 0,036$).

У цілому, шлюбний вік жінок був на 2,9 року менший, ніж у чоловіків ($p < 0,001$), різниця за цим показником була найбільшою у м. Краснограді — 3,5 року (табл. 5.3).

Вік молодят обох статей у 2015 р. підвищився лише у Балаклійському районі через його зростання у сільських поселеннях на 2,3 року ($p < 0,001$), порівняно з останнім дослідженням у цих районах, проведеним Федотою О.М. у 2008 р. [52]. У селах Зміївського району цей показник знизився майже на 2,0 року ($p = 0,001$).

Шлюбний вік жінок за сім років підвищився на 0,7 року у Балаклійському районі та на 1,8 року — у Красноградському ($p < 0,05$) [52]. У чоловіків він зріс на 1,3 року у Балаклійському районі, а у Зміївському знизився на 2,5 року ($p < 0,05$) [52]. Якщо в містах цей показник був зів'язаним, то в селах його зміни були різноспрямованими: він зріс на 2,0 року в жінок та на 2,5 року у чоловіків у Балаклійському районі, тоді як у Зміївському районі останній знизився майже на 3,0 роки ($p < 0,001$) [52].

Шлюбний вік чоловіків статистично значуще перевищував такий у жінок у всіх районах і поселеннях як у 2008 р., так і у 2015 р., що є традиційним для більшості народів світу [52, 153].

Підвищення віку одруження, імовірно, зумовлене покращенням сприйняття суспільством цивільних шлюбів, а також складною соціально-економічною ситуацією, яка вимагає від партнерів, особливо чоловіків, фінансової незалежності від батьків. У цьому аспекті можливе й відтермінування народження першої дитини та обмеження кількості дітей однією.

У цілому вік одруження у досліджених населених пунктах відповідав такому для осіб, що вперше взяли шлюб по Україні — 25,0 років для жінок та 27,6 року для чоловіків, та по регіону у 2015 році — 25,9 року для жінок та 28,3 років для чоловіків [14]. Отримані результати зіставні з середнім віком матері при народженні дитини в Україні у 2015 р. — 27,4 року, при народженні першої дитини — 25,1 року [14]. Рекомендованим для дітонародження віком матері у країнах ЄС вважається вік 20–35 років [81], тому встановлений середній вік батьків при одруженні та народженні дитини у районах Харківської області не мав би бути суттєвим чинником збільшення генетичного тягара населення, принаймні при народженні першої дитини.

5.4 Міграційні характеристики населення

Міграційні показники населення можуть відбивати генетичні відстані між популяціями, найменші з яких сприяють формуванню паттернів гомозиготності, а найбільші — порушують комплекси генів, що складають основу адаптивної генетичної структури виду [1, 103]. Шлюбна асортативність, зокрема ендогамія, ступінь якої зворотно пропорційний відстані між місцями народження батьків, є фактором ризику народження дітей з генетичними патологіями, оскільки вона спряжена з випадковим інбридингом [73, 208, 250, 280]. Інбридинг, своєю чергою, зумовлює

гомозиготизацію патологічних алелів і підвищує ризик прояву не лише рецесивних захворювань, а й домінантних, особливо з неповною пенетрантністю та варіабельною експресивністю [64, 192]. Дальність міграції та шлюбна відстань були досліджені як проміжні дані для визначення рівня гомозиготизації населення внаслідок інбридингу.

Дальність міграції у 2015 р. у середньому по чотирьох районах становила $179,03 \pm 14,95$ км, від $143,68 \pm 25,12$ км у Балаклійському районі до $219,88 \pm 41,41$ км у Вовчанському ($p = 0,007$) (табл. 5.4). У райцентрах вона дорівнювала $191,77 \pm 25,14$ км, від $125,43 \pm 36,99$ км у м. Балаклії до $244,66 \pm 71,49$ км у м. Вовчанську ($p = 0,049$). У селах її значення становило $171,64 \pm 18,59$ км, від $152,74 \pm 27,43$ км у Зміївському районі до $218,59 \pm 52,57$ км у Красноградському ($p = 0,020$) (табл. 5.4).

Дальність міграції жінок у середньому по районах становила $151,83 \pm 16,68$ км, найнижчий і найвищий показники — $108,69 \pm 21,44$ км та $218,27 \pm 62,64$ км — зареєстровані у Балаклійському та Вовчанському районах відповідно ($p = 0,040$). Мешканки досліджених міст мігрували в середньому на $149,29 \pm 28,11$ км — від $82,09 \pm 31,24$ км у м. Балаклії до $218,09 \pm 65,58$ км у м. Змієві ($p = 0,012$). Для сіл цей показник становив $153,30 \pm 20,72$ км — від $110,77 \pm 18,55$ км у Зміївському до $248,94 \pm 87,89$ км у Вовчанському районі ($p = 0,036$) (табл. 5.4). У сільській місцевості всіх районів, крім Зміївського, дальність міграції жінок була на 42,8-68,4 км більшою, ніж у райцентрах ($p < 0,01$) (табл. 5.4).

У чоловіків у середньому по районах дальність міграції становила $206,24 \pm 24,81$ км, у райцентрах — $234,24 \pm 41,64$ км, у сільських поселеннях — $189,98 \pm 30,87$ км і статистично значуще не розрізнялася по районах ($p > 0,05$) (табл. 5.4).

Порівняння дальності міграції осіб протилежної статі у 2015 р. показало, що у Балаклійському, Зміївському та Красноградському районах дальність міграції чоловіків перевищувала таку в жінок у 1,2–1,6 рази ($p < 0,05$) (табл. 5.4), для райцентрів це було характерним лише для м.

Краснограда — у 1,6 раза ($p < 0,05$), а для сіл — для Балаклійського та Зміївського районів — у 1,5–1,9 раза ($p < 0,001$) (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Дальність міграції чоловіків та жінок у районах Харківської області

Стать	Міські поселення, км	Сільські поселення, км	p	Район у цілому, км
Балаклійський район				
Жіноча	82,09±31,24	124,84±28,76	<0,001	108,69±21,44
Чоловіча	168,76±67,01	184,67±60,65	0,046	178,66±45,40
p	0,447	<0,001	—	0,001
Усього	125,43±36,99	154,75±33,56	<0,001	143,68±25,12
Вовчанський район				
Жіноча	182,84±89,31	248,94±87,89	0,021	218,27±62,64
Чоловіча	306,49±111,77	147,93±29,42	0,081	221,49±54,32
p	0,294	0,117	—	0,069
Усього	244,66±71,49	198,44±46,36	0,005	219,88±41,41
Зміївський район				
Жіноча	218,09±65,58	110,77±18,55	0,382	138,91±22,04
Чоловіча	258,00±76,69	194,71±51,56	0,946	211,31±43,01
p	0,286	0,002	—	0,001
Усього	238,05±50,36	152,74±27,43	0,580	175,11±24,18
Красноградський район				
Жіноча	149,68±50,53	218,26±69,46	0,006	188,24±44,86
Чоловіча	242,58±87,28	219,62±79,20	0,026	229,67±58,58
p	0,014	<0,001	—	<0,001
Усього	196,13±50,41	218,94±52,59	<0,001	208,96±36,87
У цілому по районах				
Жіноча	149,29±28,11	153,30±20,72	<0,001	151,83±16,68
Чоловіча	234,24±41,64	189,98±30,87	0,005	206,24±24,81
p	0,008	<0,001	—	<0,001
Усього	191,77±25,14	171,64±18,59	<0,001	179,03±14,95

Примітка: $\bar{X} \pm m_{\bar{x}}$, де \bar{X} — середнє значення ознаки, $m_{\bar{x}}$ — стандартна похибка; p — рівень значущості.

Протягом семи років від останнього дослідження дальність міграцій зменшилася у Балаклійському районі у 1,5 раза, а у Зміївському та Красноградському зросла у 5,3 та 5,5 раза відповідно ($p < 0,05$) [52].

Статистично значуще цей показник зріс за цей період у сільських мешканців Вовчанського, Зміївського та Красноградського районів у 2,1, 9,2 та 15,4 раза відповідно ($p < 0,05$) [52]. У Зміївському районі динаміка була зумовлена зростанням дальності міграції осіб обох статей, тоді як у Вовчанському — чоловіків, а у Красноградському — жінок (табл. 5.4) [52].

Зростання дальності міграцій у цілому може бути зумовлене перерозподілом часток міграцій на різну відстань, у тому числі за рахунок збільшення питомої ваги далеких міграцій, тож далі ми досліджували інтенсивність міграцій.

Вивчення інтенсивності міграції у 2015 р. у районах Харківської області показало, що в усіх районах 74,3% міграцій належали до близьких, найнижчим цей показник був у Вовчанському районі — 69,6%, а найвищим — у Зміївському — 77,0%.

Аналіз інтенсивності міграцій за типами поселень показав, що в райцентрах частка міграцій у межах районів становила 75,4%, від 72,8% у Вовчанському до 77,5 у Балаклійському. У селах цей показник становив 73,3%, від 66,8% у Вовчанському районі до 77,6% у Зміївському.

Зміни інтенсивності міграцій з 2008 р. були незначними. Так, у Балаклійському районі в цілому відбулося збільшення інтенсивності міграцій на відстані 101–200 км у 1,8 раза, у м. Балаклія — зменшення частки міграцій на відстані 1001–2000 км у 3,2 раза, а у селах району — зменшення таких на відстані понад 2000 км у 4,3 раза.

У Вовчанському районі в цілому та в сільських поселеннях району у цей же період відсоток міграцій у межах району скоротився у 1,2 раза, у м. Вовчанську — він зріс на відстані 51–100 км у 2,6 раза.

У Зміївському районі за сім років частка міграцій на відстані 0–50 км зменшилася у 1,1 раза, а на відстанях 51–100 км та 201–500 км зросла у 1,7 та

2,1 раза відповідно. У м. Змієві відсоток міграцій у межах району скоротився у 1,1 раза, на відстані 201–500 км збільшився у 2,9 раза, а також брали шлюб уродженці інших частин держави за 1001–2000 км від цього райцентру. У селах району частка близьких мігрантів скоротилася у такій самій пропорції, як і у місті та у районі в цілому, а відсоток приїжджих за 501–1000 км зріс у 2,9 раза, були зареєстровані молодята з інших держав за понад 2000 км.

У Красноградському районі та у райцентрі, на відміну від 2008 року, брали шлюби з уродженцями віддалених місцевостей (понад 1000 км), тоді як у селах частка міграцій за 0–50 км знизилася у 1,2 раза.

Отримані показники свідчать про міграції населення у межах району, рідше — сусідніх районів, області чи суміжних областей.

Найвищі показники, одержані для Вовчанського та Зміївського району, імовірно, зумовлені, меншою відстанню до обласного центру й більш інтенсивною трудовою міграцією. Зростання частки міграцій на середні та далекі дистанції могло бути зумовлене економічною міграцією, поверненням батьків молодят з місць служби та роботи після зміни геополітичної ситуації у Східній Європі, а також останніми подіями на Сході України. Однак, для районів з незначною шлюбною міграцією є характерним високий рівень ендогамії та споріднених шлюбів [208].

У зв'язку з тим, що обоє партнерів могли походити з однієї місцевості й мігрували разом, варто було дослідити їх походження через параметр шлюбної відстані.

Середня шлюбна відстань молодят у 2015 р. у районах дослідження становила $320,40 \pm 28,41$ км — від $263,17 \pm 48,39$ км у Балаклійському районі до $400,12 \pm 79,97$ км у Вовчанському ($p = 0,003$) (табл. 5.5). У містах вона становила $337,53 \pm 47,01$ км, у м. Красноград вона перевищувала таку у м. Балаклія у 1,6 раза ($p = 0,018$). У селах цей показник дорівнював $310,47 \pm 35,68$ км і був найнижчим у Балаклійському районі — $278,46 \pm 63,58$ км, а найвищим — у Красноградському — $374,80 \pm 99,02$ км (табл. 5.5).

Шлюбна відстань статистично значуще зросла від 3,3 до 8,5 раз у м. Красноград та у селах Красноградського району відповідно й знизилася у Балаклійському районі у 1,7 рази ($p < 0,01$) з 2008 р.

Таблиця 5.5

Шлюбна відстань у районах Харківської області

Район	Міські поселення, км	Сільські поселення, км	p	Район у цілому, км
Балаклійський	238,00±73,94	278,46±63,58	0,000327	263,17±48,39
Вовчанський	442,53±138,19	363,41±89,61	0,016730	400,12±79,97
Зміївський	346,23±74,89	286,60±54,27	0,659545	302,24±44,57
Красноградський	378,91±98,20	374,80±99,01	0,241513	376,60±70,22
У цілому	337,53±47,01	310,47±35,68	0,001765	320,40±28,41

Примітка: $\bar{X} \pm m_{\bar{x}}$, де \bar{X} — середнє значення ознаки, $m_{\bar{x}}$ — стандартна похибка; p — рівень значущості.

Широкогеномний аналіз одонуклеотидних поліморфізмів та паттернів гомозиготності у представників двох етнічних груп з Центральної Азії показав відсутність зв'язку між рівнем інбридингу та шлюбною відстанню батьків. Навпаки, виявлено, що нащадки бітків, які мігрували на відстань 4–40 км, були навіть більш інбредними, ніж потомки батьків з ближчих чи дальших місць [208]. Таким чином, реальний рівень інбридингу може перевищувати значення, встановлені із застосуванням квазігенетичних маркерів, унаслідок прихованої спорідненої екзогамії.

5.5 Аналіз показників випадкового інбридингу у досліджуваних районах

Визначення коефіцієнту випадкового інбридингу F_{ST} у 2015 р. у досліджуваних районах показало варіювання цього показника за населеними пунктами: найнижчі показники були характерними для райцентрів —

0,000074 у м. Балаклії, а найвищі — для сільських поселень — 0,008150 у с. Високому Красноградського району (рис. 5.1, табл. 5.6).

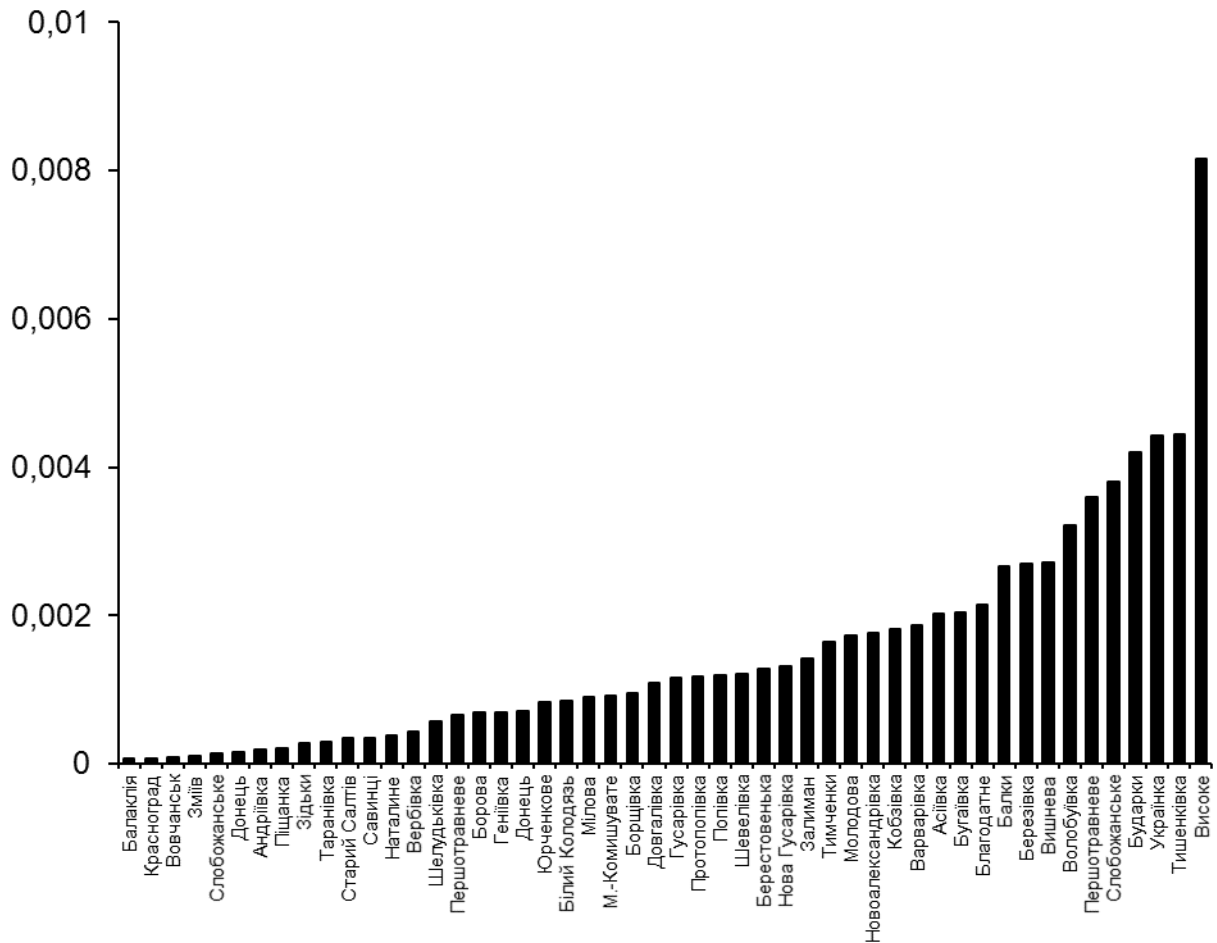


Рис. 5.1. Показники випадкового інбридингу F_{ST} у населених пунктах Харківської області

Таблиця 5.6

**Аналіз коефіцієнтів випадкового інбридингу F_{ST}
у районах Харківської області**

Тип поселень	Балаклійський	Вовчанський	Зміївський	Красноградський
Міські	0,000074	0,000093	0,000105	0,000076
Сільські	0,000159–	0,000340–	0,000131–	0,000209–
	0,003797	0,004198	0,002151	0,008150

У селах рівень інбридингу — $0,001498 \pm 0,000234$ — у 17,2 раза вищий, ніж у містах — $0,000087 \pm 0,000007$ ($p = 0,0012$). Встановлено сильний негативний зв'язок між коефіцієнтом випадкового інбридингу та чисельністю населення у поселенні ($r = -0,773$, $p < 0,001$).

Отримані показники випадкового інбридингу в цілому зіставні з такими у сусідніх з Харківською областю регіонах, однак у невеликих поселеннях вони на порядок перевищують середні показники [185, 336].

Аналіз динаміки показників випадкового інбридингу у містах та селах досліджених районів, починаючи з 2008 р., засвідчив його зростання в 1,8 раза ($p = 0,012$). Ці тенденції зумовлені змінами параметрів, які характеризують структуру шлюбів та дальність міграції. Зокрема, у м. Красноград у 1985 р. F_{ST} становив 0,000020, а у 2001 р. — 0,000030, у селах Красноградського району у 1985 р. він дорівнював 0,000079, а у 2001 р. — 0,000084 [9].

Оскільки підвищення показників інбридингу обумовлює зростання тягара генетичної патології населення, що було доведено в країнах Скандинавії та Близького Сходу [75, 250, 280], доцільним є аналіз популяційних аспектів генетичних хвороб у досліджуваних районах.

5.6 Зв'язок показників випадкового інбридингу та поширеності генетичної патології

Відомо, що у невеликих населених пунктах з високим рівнем інбридингу Х-зчеплений рецесивний іхтіоз зустрічається частіше, ніж у середньому серед населення [64].

Аналіз показників поширеності Х-зчепленого рецесивного іхтіозу та коефіцієнтів випадкового інбридингу F_{ST} у 2015 р. у поселеннях досліджених районів показало наявність позитивного зв'язку між ними ($r = 0,976$, $p < 0,001$). Показане вище зростання у 1,8 раза показників випадкового інбридингу у містах та селах цих районів, може спричинити як подальше

підвищення показників поширеності патології, так і зумовити народження жінок з нею внаслідок гомозиготизації мутацій.

Коефіцієнт кореляції (r) між цими показниками становив 0,867 ($p = 0,002$) (рис. 5.2), що свідчить про наявність сильного зв'язку між цими показниками і є зіставним з даними, отриманими для Харківської області у 2008 році — 0,616 [49].

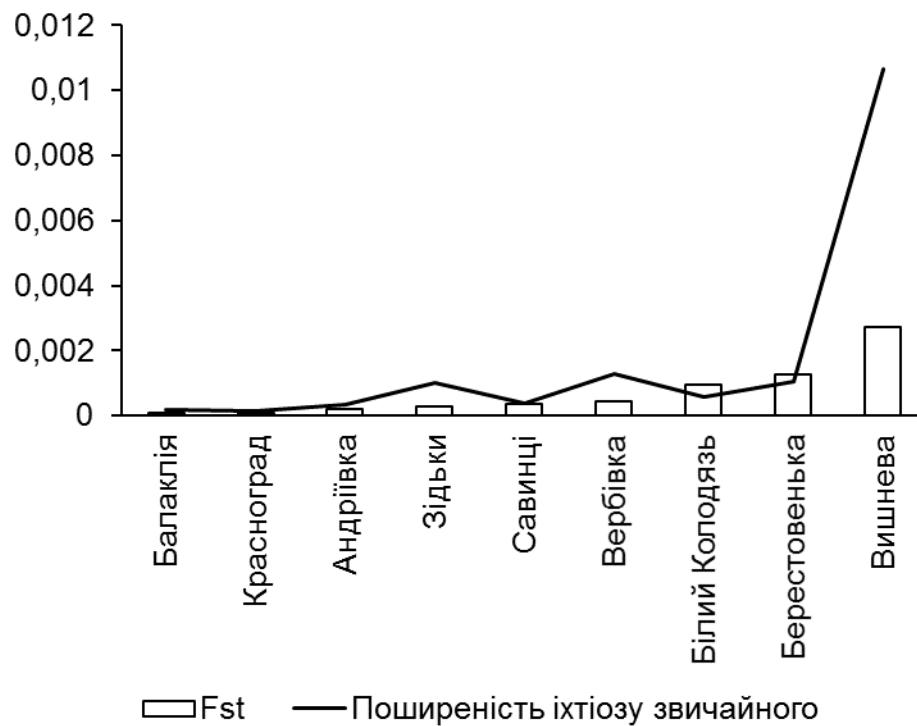


Рис. 5.2. Аналіз зв'язку показників випадкового інбридингу та поширеності звичайного іхтіозу у Харківській області: F_{ST} — коефіцієнт випадкового інбридингу

Задля виявлення асоціації показників генетичного тягаря з іншими популяційно-генетичними характеристиками у досліджених районах було проаналізовано залежність показників поширеності аутосомно-рецесивної патології серед дитячого населення від параметрів генетичної структури вивчених популяцій на прикладі випадкового інбридингу F_{ST} (рис. 5.3).

Визначено позитивний зв'язок між дослідженими показниками поширеності аутосомно-рецесивної патології та коефіцієнту випадкового

інбридингу F_{ST} ($r = 0,818$), що свідчить про те, що інбридинг є фактором ризику накопичення генетичної патології у досліджених поселеннях. Ці дані є зіставними з отриманими раніше для Харківської області та інших популяцій Східної Європи — 0,99 та 0,86, відповідно [52, 335].

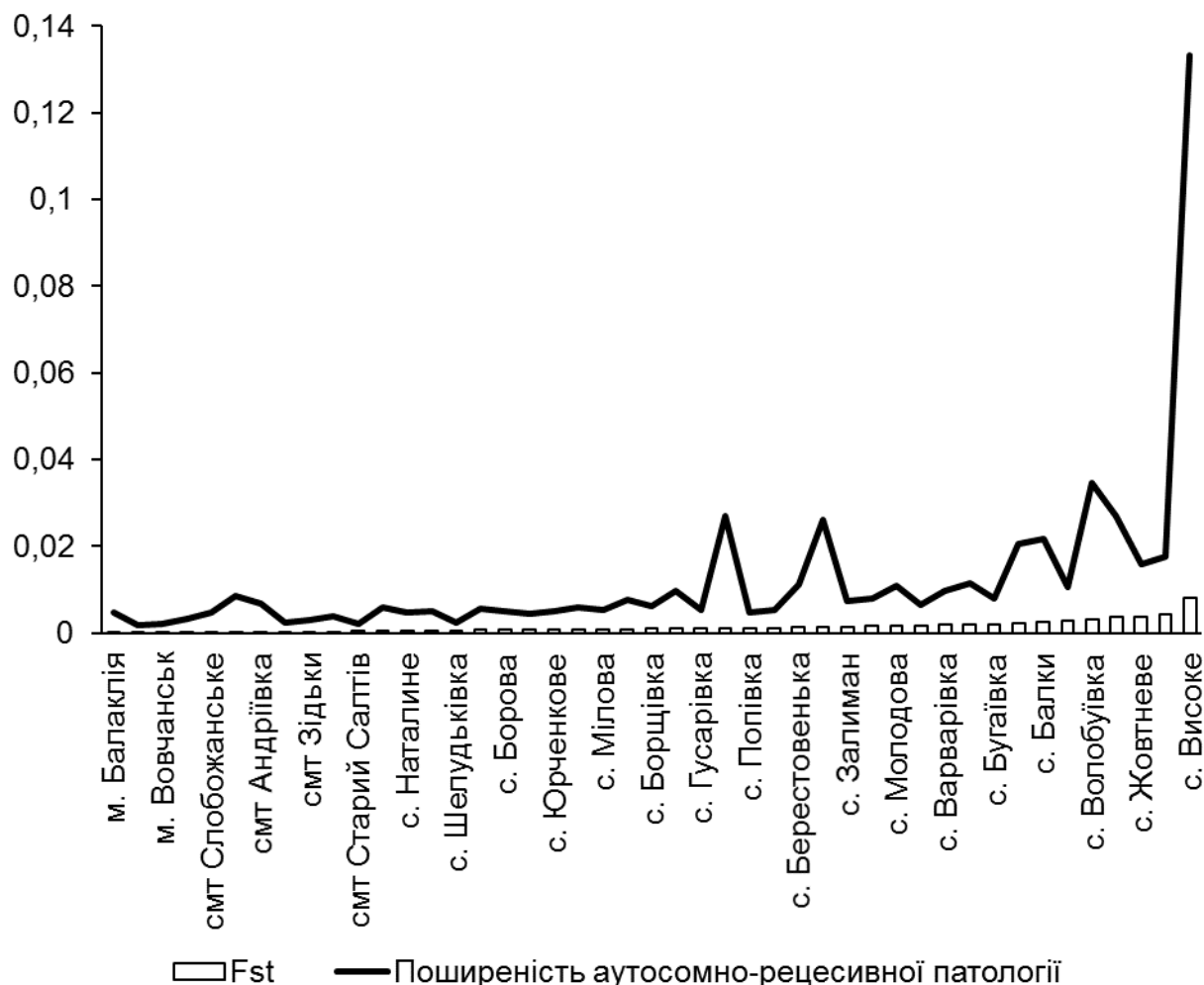


Рис. 5.3. Аналіз зв'язку показників випадкового інбридингу та поширеності аутосомно-рецесивної патології у Харківській області: F_{ST} — коефіцієнт випадкового інбридингу

Зростання рівня інбридингу спряжене з формуванням паттернів гомозиготності (ROH), при цьому довгі паттерни свідчать про споріднені шлюби серед найближчих предків [248]. Показано, що довгі паттерни є характерними для ділянок геному, у яких локалізовані асоційовані з аутосомно-домінантними хворобами гени [248]. Крім того, виявлено, що в

інбредних популяціях довгі паттерни гомозиготності збагачені потенційно шкідливими варіантами генів порівняно з іншими ділянками геному [219]. Отже, підвищення рівня інбридингу є одним з механізмів зростання тягаря моногенної патології.

Відомо, що найбільш поширена моногенна патологія — нейросенсорна втрата слуху двобічна — є одним з індикаторних фенотипів для популяційно-генетичного дослідження [52]. Тому для підтвердження наявності зв'язку показників поширеності аутосомно-рецесивної патології з параметрами шлюбно-міграційної структури населення було проаналізовано асоціацію характеристик нейросенсорної втрати слуху двобічної з коефіцієнтами випадкового інбридингу F_{st} .

Коефіцієнт кореляції (r) між дослідженими показниками випадкового інбридингу та поширеності нейросенсорної втрати слуху двобічної становив 0,848 і був статистично значущим ($p < 0,001$), що свідчить про сильний позитивний зв'язок між цими показниками. Отриманий результат є зіставним з таким семирічної давнини ($r = 0,728$) [52] та результатами досліджень у популяціях з високим рівнем інбридингу, зокрема на Близькому Сході та в Індії [145, 258].

Молекулярні дослідження у Катарі підтвердили наявність зв'язку між довжиною паттернів гомозиготності та часом інбридингу, а також виявили у відповідних родинах вищі показники поширеності нейросенсорної втрати слуху, зумовленої як характерними також для інших країн мутаціями, так і унікальною мутацією гена *BDP1* [145]. Таким чином, інбридинг сприяє як загальному зростанню тягаря генетичної патології, так і накопиченню унікальних мутацій.

У зв'язку з тим, що інбридинг спричиняє гомозиготизацію алелів, можна очікувати підвищення частоти рекомбінації між такими ділянками хромосом, що, своєю чергою, може призводити до збільшення частоти хромосомних аномалій унаслідок нерозходження хромосом.

Дослідження зв'язку між показниками поширеності хромосомної патології та коефіцієнтами випадкового інбридингу F_{ST} у населених пунктах досліджених районів у 2015 р. показало, що між ними існує сильний позитивний зв'язок ($r = 0,904, p < 0,001$) (рис. 5.4).

Останнім часом у літературі з'явилися дані щодо підвищення частоти хромосомної патології у споріднених шлюбах унаслідок як хромосомних, так і геномних мутацій, особливо синдрому Дауна [191, 257, 280], однак молекулярні механізми цього зв'язку досі не запропоновані.

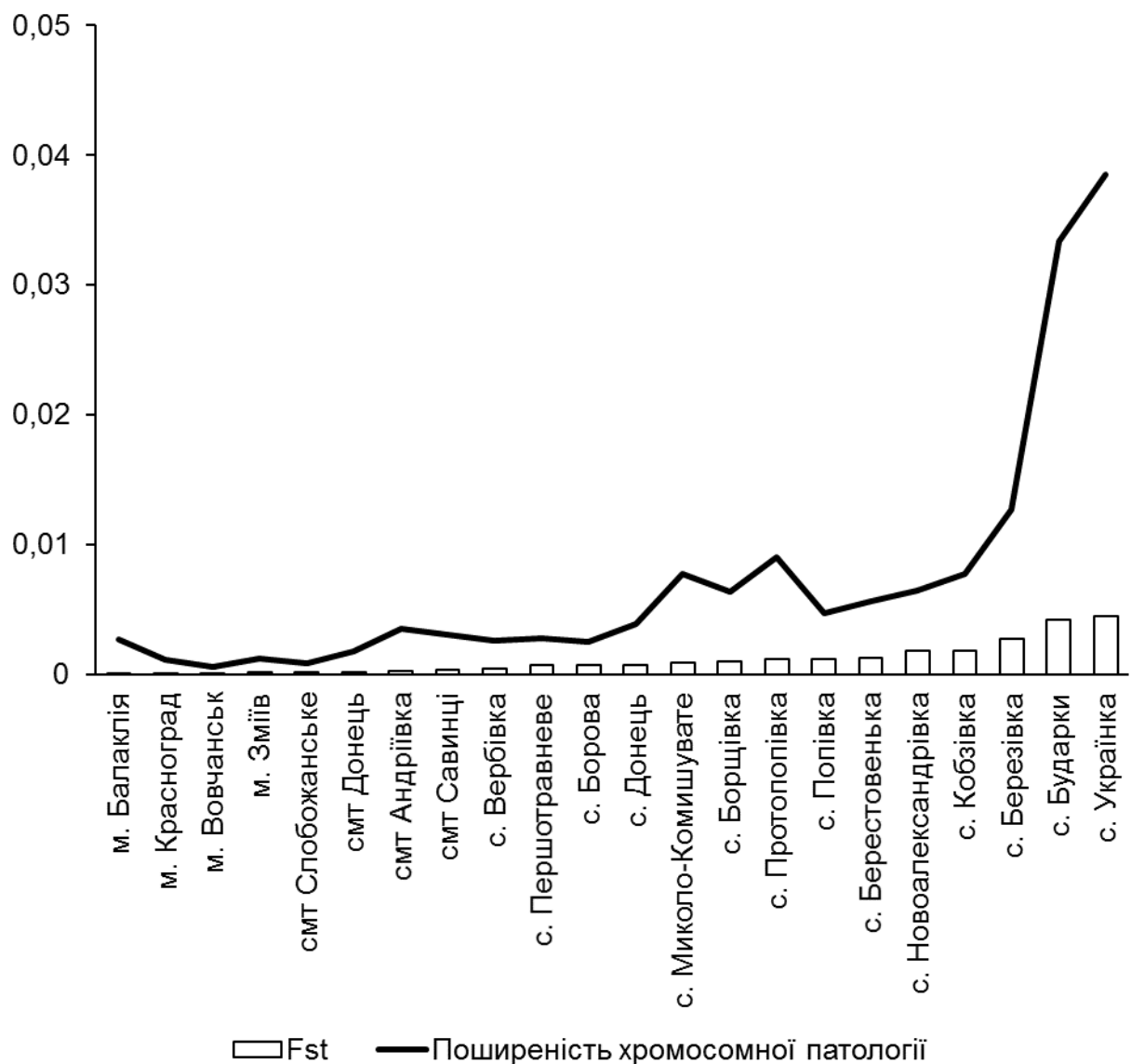


Рис. 5.4. Аналіз зв'язку показників випадкового інбридингу та поширеності хромосомної патології у Харківській області: F_{ST} — коефіцієнт випадкового інбридингу

Відомо, що зростання частоти анеуплоїдій може бути зумовлене зменшенням кількості точок кросинговеру у мейозі під час гаметогенезу як у чоловіків, так і в жінок [156, 167]. В інбредних шлюбах зниження частоти рекомбінації корелює зі збільшенням розмірів паттернів гомозиготності [217], і, отже, може підвищувати ймовірність народження дітей з хромосомною патологією.

Крім того, у споріднених шлюбах може відбуватися в тому числі й гомозиготизація алелів, які спричинюють порушення кросинговеру й мейозу в цілому, як це було показано на прикладі мутації гена *MEI1* [79].

Таким чином, можна припустити, що зростання показників інбридингу сприяє підвищенню тягаря не тільки моногенної патології, а й поширеності хромосомних аномалій серед населення, у тому числі через збільшення рівня гомозиготизації алелів і посилення рекомбінаційних процесів [130].

Таким чином, на підставі наведених даних популяційно-генетичних характеристик іхтіозу та іншої генетичної патології серед населення Харківської області ми дійшли таких висновків:

1. Показник поширеності основних форм іхтіозу на Слобожанщині у 2015 р. дорівнював $2,5 \cdot 10^{-4}$, звичайного іхтіозу — $1,7 \cdot 10^{-4}$, Х-зчепленого рецесивного іхтіозу — $1,5 \cdot 10^{-4}$ чоловіків. У цілому він знизився у 1,6 раза з 2008 р., для звичайного іхтіозу — у 1,9 раза, а для Х-зчепленого зріс у 1,4–4,3 раза ($p < 0,05$).
2. Показник поширеності моногенної патології по районах у 2015 р. дорівнював 0,36%, кількість нозологічних форм — 12–22. Найбільш поширеним моногенним захворюванням в усіх районах була нейросенсорна втрата слуху двобічна — від 1 : 1578 до 1 : 544. У селах поширеність моногенної патології у 4,3 раза більша, ніж у містах — 1,29% та 0,30%.
3. Показник поширеності хромосомної патології по районах у 2015 р. становив 0,08%, кількість нозологічних форм 1–3. Найбільш

- поширеною хромосомною патологією був синдром Дауна — від 1:1995 до 1:863.
4. Визначено, що вік молодят при одруженні в середньому по районах у 2015 р. становив $27,8 \pm 0,1$ року, по містах — $28,2 \pm 0,2$ року, по селах — $27,5 \pm 0,2$ року. Чоловіки брали шлюб у віці на 2,9 року старшому, ніж жінки. Шлюбний вік у Балаклійському районі зріс на 2,3 року, а у селах Зміївського району знизився майже на 2,0 роки з 2008 р. У цілому, вік при одруженні не є суттєвим чинником збільшення генетичного тягаря населення.
 5. Показники дальності міграції у середньому по чотирьох районах у 2015 р. становили $179,03 \pm 14,95$ км, по райцентрах — $191,77 \pm 25,14$ км, по селах — $171,64 \pm 18,59$ км. У більшості районів цей показник для чоловіків перевищував такий для жінок у 1,2–1,6 раза. Вони зросли в усіх районах, окрім Балаклійського, особливо у сільській місцевості, з 2008 р. 74,3% міграцій відбувалися у районах на відстані 0-50 км, цей показник не відрізнявся за типом поселень.
 6. Середня шлюбна відстань молодят у районах дослідження у 2015 р. становила $320,40 \pm 28,41$ км, у містах — $337,53 \pm 47,01$ км, у селах — $310,47 \pm 35,68$ км. Показники шлюбної відстані статистично значуще зросли від 3,3 до 8,5 раза у м. Красноград та у селах Красноградського району відповідно і знизилася у Балаклійському районі у 1,7 раза з 2008 р.
 7. Встановлено зростання майже у 2 рази показників випадкового інбридингу у містах та селах районів Харківської області протягом семи років, яке зумовлене змінами популяційно-генетичних характеристик населення.
 8. Визначено, що коефіцієнти кореляції між показниками випадкового інбридингу F_{ST} та поширеності Х-зчепленого рецесивного іхтіозу ($r = 0,976$), іхтіозу звичайного ($r = 0,867$) та аутосомно-рецесивної патології ($r = 0,818$) зіставні з даними 2008 р.

9. Продемонстровано позитивний зв'язок між показниками випадкового інбридингу F_{ST} та поширеності хромосомної патології ($r = 0,904$).

Результати досліджень за цим розділом наведено у публікаціях:

1. Федота О. М., **Садовниченко Ю. О.**, Руденко М. О., Полікова Л. В., Лисак М. П., Зінов'єв Д. І., Білодід Л. М., Дулич Л. А., Федота Н. М. Тягар моногенної і хромосомної патології дитячого населення південного сходу Харківської області. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2019. Т. 4, № 2 (18). С. 283–290.
2. Федота О. М., **Садовниченко Ю. О.**, Грищенко М. І., Тищенко К. В., Грищенко Я. А. Спектр та поширеність генетичної патології серед дітей та підлітків північних районів Харківської області. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2019. Вип. 3. С. 20–27.
3. Федота О. М., **Садовниченко Ю. О.**, Лисак М. П., Федота Н. М., Рощенко Л. В. Генетико-епідеміологічне дослідження міського та сільського дитячого населення Харківської області на прикладі Зміївського району. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2018. Т. 3, № 4 (13). С. 220–225.
4. Федота О. М., **Садовниченко Ю. О.**, Мовчан Н. В., Колодяжний О. В., Долженкова Р. С., Рощенко Л. В., Касьян І. М. Генетико-епідеміологічне дослідження дитячого населення Красноградського району Харківської області. *Вісник Українського товариства генетиків і селекціонерів*. 2018. Т. 16, № 1. С. 52–60.
5. Федота О. М., **Садовниченко Ю. О.**, Рощенко Л. В., Воронцов В. М., Рижко П. П. Дослідження поширеності різних форм іхтіозу в Харківській області. *Фактори експериментальної еволюції організмів*. 2018. Т. 23. С. 244–248.
6. **Садовниченко Ю. О.**, Федота О. М. Популяційно-генетичне дослідження населення Харківської області. *Актуальні питання сучасної медицини: тези доповідей XVII Міжнародної наукової*

- конференції студентів, молодих вчених та фахівців, яка присвячена 215-річчю заснування медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, 26-27 березня 2020 р., м. Харків, Україна. Харків: ХНУ імені В. Н. Каразіна, 2020. С. 243–244.
7. **Садовниченко Ю. О.**, Лисак М. П., Колодяжний О. В., Федота Н. М., Мовчан Н. В. Динаміка шлюбно-міграційної структури районів Харківської області. *Актуальні питання сучасної медицини: тези доповідей XVII Міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та фахівців, яка присвячена 215-річчю заснування медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, 26-27 березня 2020 р., м. Харків, Україна. Харків: ХНУ імені В. Н. Каразіна, 2020. С. 208–209.*
8. **Садовниченко Ю. О.**, Руденко М. О., Зінов'єв Д. І., Федота О. М. Дослідження обтяженості моногенною патологією дитячого населення Балаклійського та Ізюмського районів Харківської області. *Актуальні питання сучасної медицини: тези доповідей XVI Міжнародної науково-практичної конференції студентів, молодих вчених та фахівців, 28-29 березня 2019 р., м. Харків. Харків: ХНУ імені В. Н. Каразіна, 2019. С. 227-228.*
7. **Садовниченко Ю. О.**, Федота Н. М., Мовчан Н. В., Рощенюк Л. В., Тижненко Т. В. Обтяженість спадковою патологією дитячого населення районів Харківської області. *Актуальні питання сучасної медицини: тези доповідей XV Міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та фахівців, 25-26 квітня 2018 р., м. Харків. Харків: ХНУ імені В. Н. Каразіна, 2018. С. 184.*
8. **Садовниченко Ю. О.**, Мовчан Н. В., Рощенюк Л. В., Воронцов В. М. Аналіз поширеності моногенних дерматозів на прикладі іхтіозу у Харківській області. *Актуальні питання сучасної медицини: тези доповідей XIV Міжнародної наукової конференції студентів, аспірантів, докторантів, молодих вчених та фахівців, 30–31 березня*

- 2017 р., м. Харків, у 2-х томах. Харків: ХНУ імені В. Н. Каразіна, 2017. Т. 2. С. 78–80.
9. Мовчан В. С., **Садовниченко Ю. О.**, Мовчан Н. В., Степаненко Б. О. Генетико-епідеміологічне дослідження двосторонньої нейросенсорної втрати слуху у Харківській області. *Медицина третього тисячоліття: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів, 16-17 січня 2017 р., м. Харків. Харків, 2017. С. 54–55.*
10. Федота О. М., Рощенюк Л. В., Рижко П. П., Воронцов В. М., **Садовниченко Ю. О.** Дослідження поширеності іхтіозу у Харківській області. *Актуальні питання дерматології, венерології, і ВІЛ/СНІД інфекції: Збірник наукових праць. Харків: издательство «Водный спектр», 2016. С. 103–105.*

УЗАГАЛЬНЕННЯ

Досліджено молекулярно-генетичні/цитогенетичні особливості Х-зчепленого іхтіозу та звичайного іхтіозу, параметри нерівноваги за зчепленням, ефекти генів одноуглецевого метаболізму в хворих на звичайний іхтіоз, а також популяційно-генетичні характеристики населення Слобожанщини на прикладі Харківської області.

У хворих на Х-зчеплений рецесивний іхтіоз та їхніх матерів виявлена інтерстиційна делеція гена *STS* ish del (X)(p22.31p22.31)(STS–). Така сама мутація була знайдена в осіб з цим захворюванням у Білорусі, у цілому у 85–90% хворих Х-зчеплений рецесивний іхтіоз спричинений делеціями гена *STS* [58, 300].

Аналіз родин хворих на цю форму іхтіозу показав, що в жінок, гетерозиготних за делецією гена *STS*, фертильність не знижена, що, імовірно, зумовлене перевагою гетерозигот [157]. Натомість у чоловіків з Х-зчепленим іхтіозом кількість нащадків знижена у 2,6 раза порівняно зі здоровими родичами, а жіноча стать переважає у потомстві над чоловічою у співвідношенні 3 : 1. Менша кількість дітей та зсув співвідношення статей серед нащадків у бік жіночої виявлена у хворих чоловіків і, за даними аналізу родоводів родин з цією патологією, наведених у літературі [61, 62, 66, 74, 162, 196, 199, 228, 235, 269, 292, 316, 331]. Такі особливості репродукційної функції в них могли бути пов'язані як зі змінами гаметогенезу в цілому внаслідок порушення частоти рекомбінаційних процесів між хромосомами [128, 262], так і зниженням життєздатності Y-сперматозоїдів.

Задля дослідження зв'язку неповної пенетрантності мутації 2282del4 гена *FLG* у гетерозигот за нею з поліморфними варіантами генів фолатного обміну проаналізовано дані літератури щодо географічних особливостей розподілу частот алелів та генотипів за цими генами у країнах Європи. Знайдено пряму залежність між показниками географічної широти та частотами мутантних алелів 2282del4 та R501X гена *FLG* ($r = 0,755$, $p = 0,012$

та $r = 0,770$, $p = 0,009$ відповідно), а також гетерозигот за ними ($r = 0,733$, $p = 0,016$ та $r = 0,770$, $p = 0,009$ відповідно). Знайдено негативний зв'язок між географічною широтою та частотами алеля 677Т і генотипу 677СТ поліморфного варіанту С677Т за геном *MTHFR* ($r = -0,648$, $p = 0,043$ та $r = -0,721$, $p = 0,010$ відповідно), а також генотипу 66АG за геном *MTRR* ($r = -0,652$, $p = 0,041$). Протилежну широтну зональність мали розподіли частот алеля 2282del4 і генотипу 677СТ ($r = -0,926$, $p < 0,001$), генотипів 2282del4/N і 677СТ ($r = -0,903$, $p < 0,001$), алелів 2282del4 і 677Т ($r = -0,755$, $p = 0,012$), генотипу 2282del4/N і алеля 677Т ($r = -0,673$, $p = 0,033$). Не виключено, що мутації гена *FLG* можуть посилювати дію відбору проти алеля *MTHFR* 677Т та гетерозигот за ним шляхом порушення цілісності шкірного покриву, підвищення її проникності для ультрафіолетового випромінювання, яке спричинює фотодеструкцію фолатів [147, 170].

Визначено частоти алелів та генотипів за поліморфними варіантами С677Т та А1298С гена *MTHFR*, А2756G гена *MTR* та А66G гена *MTRR* у хворих на іхтіоз звичайний та осіб без клінічних ознак іхтіозу, гетерозиготних за мутацією 2282del4 гена *FLG*. В осіб з іхтіозом, гетерозиготних за мутацією 2282del4 гена *FLG*, порівняно з хворими з іншими генотипами за геном *FLG* частота алеля 2756G нижча у 1,8 раза, а алеля 66G вища у 1,3 раза. В осіб з генотипом 2282del4/N без клінічних ознак іхтіозу порівняно з хворими з таким самим генотипом за геном *FLG* частота алелів 1298С, 2756G та 66G у 1,4–1,8 раза вища, а порівняно до показників осіб з генотипами N/N за геном *FLG* без клінічних ознак іхтіозу [59] частота алеля 66G вища у 1,6 раза.

У гетерозигот за мутацією 2282del4, хворих на іхтіоз частота гомозигот за алелем 2756А гена *MTR* та алелем 66G гена *MTRR* вища у 1,4–1,6 раза, ніж у пацієнтів з іншими генотипами за геном *FLG*, частота генотипу 2756АА вища у 1,6 раза, а генотипу 66GG — нижча у 1,8 раза, ніж в осіб з делецією у позиції 2282 без клінічних ознак іхтіозу, частота гомозигот за алелем 2756А гена *MTR* вища у 1,6 раза, ніж у вибірці осіб з генотипами N/N. Різниця у

розподілі частот генотипів та алелів за генами фолатного обміну в гетерозигот за мутацією 2282del4 без клінічних ознак іхтіозу та особами з генотипами N/N без клінічних ознак іхтіозу знайдена за генотипами за поліморфним варіантом С677Т гена *MTHFR*

Для визначення асоціації генотипів за генами одноуглецевого метаболізму з ризиком розвитку іхтіозу у гетерозигот за мутацією 2282del4 гена *FLG* розраховано відношення шансів (*OR*) для моделей, які включали від одного до чотирьох поліморфних варіантів генів фолатного обміну. Найвищий ризик розвитку іхтіозу в гетерозигот за мутацією 2282del4 гена *FLG* виявлено в осіб з генотипом *MTHFR* 677CT/*MTHFR* 1298AA/*MTR* 2756AA/*MTRR* 66AG (*OR* = 11,231; 95% *CI* 2,512–50,209; *p* = 0,002). Таким чином, у розвитку іхтіозу в гетерозигот за мутацією *FLG* 2282del4 найбільшу роль відіграють генотипи 677CT, 1298AA, 2756AA, 2756AG та 66AG.

Ця гіпотеза підтверджується розрахунком теоретично очікуваної поширеності звичайного іхтіозу у Великій Британії як добутку частот генотипів 677CT, 1298AA, 2756AA, 2756AG та 66AG за генами фолатного обміну та генотипу за мутаціями гена *FLG* [95, 141], яка є зіставною з наведеним у літературі показником поширеності іхтіозу у цій країні — 0,012 та 0,013. Таким чином, реалізація мутацій гена *FLG* у патологічний фенотип, імовірно, асоційована з ефектами фолатного метаболізму, зумовленими відповідними генотипами за генами *MTHFR*, *MTR* та *MTRR*.

У 1-й хромосомі в осіб з мутацією 2282del4 визначено два блоки зчеплення у генах *MTHFR* та *FLG*, однак ці блоки зчеплені слабо, імовірно, через їхню віддаленість [259].

Порушень фертильності у хворих на іхтіоз не виявлено, однак в жінок зафіксовано підвищений ризик розвитку гінекологічної та онкопатології, які суттєво звужують вікові межі реалізації репродукційного потенціалу.

Аналіз популяційно-генетичних характеристик іхтіозу показав, що показник поширеності основних форм іхтіозу на Слобожанщині у 2015 р. дорівнював $2,5 \cdot 10^{-4}$, звичайного іхтіозу — $1,7 \cdot 10^{-4}$, Х-зчепленого

рецесивного іхтіозу — $1,5 \cdot 10^{-4}$ чоловіків. У цілому він знизився у 1,6 раза з 2008 р., для звичайного іхтіозу — у 1,9 раза, а для Х-зчепленого зріс у 1,4-4,3 раза, що може пояснюватися природним та міграційним рухом населення.

Іхтіоз є складником тягаря спадкових хвороб населення, і його доцільно розглядати у структурі цієї патології. За результатами дослідження поширеність моногенних захворювань серед дітей та підлітків у 2015 р. становила від 0,25% у Вовчанському районі до 0,41% у Красноградському, кількість нозологічних форм становила від 12 у Вовчанському до 22 у Балаклійському районі. Найбільш поширеним моногенним захворюванням в усіх районах була нейросенсорна втрата слуху двобічна, від 1:1578 у Вовчанському районі до 1:544 у Зміївському.

Поширеність хромосомної патології у 2015 р. дорівнювала від 0,05% у Вовчанському районі до 0,14% у Красноградському, кількість нозологічних форм по районах становила від однієї у Вовчанському і Зміївському до трьох у Балаклійському. Найбільш поширеною хромосомною патологією був синдром Дауна — від 1:1995 у Вовчанському районі до 1:863 у Красноградському.

Поширеність та спектр генетичної патології у Харківській області є зіставними з такими по європейських країнах [68, 246, 308]. Виявлені розбіжності можуть бути зумовлені неоднаковим дизайном дослідження, відмінністю підходів у діагностиці спадкових хвороб, рівнем медичної культури населення та особливостями генетичних процесів у різних місцевостях.

Вивчення генетико-демографічних показників населення досліджених районів у 2015 р. виявило високий ризик випадкового інбридингу, особливо у сільській місцевості (коефіцієнт випадкового інбридингу F_{ST} до 0,008150), що створює передумови для зростання тягаря генетичної патології.

Продемонстровано зростання у 1,8 раза показників випадкового інбридингу у містах та селах районів Харківської області протягом семи років, яке зумовлене змінами генетико-демографічних параметрів населення,

і може у подальшому спричинювати збільшення генетичного тягаря, оскільки інбридинг має відтермінований ефект [84].

Визначено позитивний зв'язок між коефіцієнтами випадкового інбридингу F_{ST} у поселеннях досліджених районів та показниками обтяженості населення Х-зчепленим рецесивним іхтіозом і звичайним іхтіозом ($r = 0,976$ та $r = 0,867$). Знайдено пряму залежність між показниками випадкового інбридингу на прикладі коефіцієнту F_{ST} та поширеності аутосомно-рецесивної патології ($r = 0,818$) та хромосомних хвороб ($r = 0,904$).

Таким чином, можна припустити, що зростання показників інбридингу сприяє підвищенню тягаря не тільки моногенної патології, а й поширеності хромосомних аномалій серед населення, у тому числі через збільшення рівня гомозиготизації алелів і посилення рекомбінаційних процесів [130].

ВИСНОВКИ

У дисертації визначені молекулярно-генетичні особливості та передумови розвитку Х-зчепленого іхтіозу і звичайного іхтіозу на Харківщині, структура генетичної патології населення, проаналізовано зв'язок параметрів поширеності досліджених патологій з іншими популяційно-генетичними показниками.

1. Встановлено наявність інтерстиційної делеції гена *STS* *ish del(X)(p22.31p22.31)(STS-)* у хворих на Х-зчеплений іхтіоз та їхніх родичів.
2. Досліджено частоти алелів та генотипів за поліморфними варіантами генів одноуглецевого метаболізму в хворих на звичайний іхтіоз. У осіб з іхтіозом, гетерозиготних за мутацією 2282del4 гена *FLG*, вони склали: для rs1801133 — 29% : 71% : 0% CC : CT : TT, для rs1801131 — 53% : 47% : 0% AA : AC : CC, для rs1805087 — 70% : 24% : 6% AA : AG : GG; для rs1801394 — 23% : 53% : 24% AA : AG : GG.
3. Визначено, що серед хворих на іхтіоз, гетерозиготних за мутацією 2282del4 гена *FLG*, частота генотипів 2756AA та 66GG у 1,4–1,6 раза вища, ніж в осіб з іншими генотипами за геном *FLG*, частота генотипу 2756AA — у 1,6 раза вища, а генотипу 66GG — у 1,8 раза нижча, ніж у здорових осіб з генотипом 2282del4/N, частота генотипу 2756AA — у 1,6 раза вища, а генотипу 66GG — у 1,6 раза нижча, ніж в осіб з генотипом N/N.
4. Встановлено, що у гетерозигот за мутацією 2282del4 гена *FLG* з генотипами *MTHFR* 1298AA/*MTR* 2756AA/*MTRR* 66AG та *MTHFR* 677CT/*MTR* 2756AA/*MTRR* 66AG ризик розвитку звичайного іхтіозу підвищений у понад 5 разів, з генотипом *MTHFR* 677CT/*MTHFR*

1298AA/*MTRR* 66AG — у понад 7 разів, а з генотипом *MTHFR* 677CT/*MTHFR* 1298AA/*MTR* 2756AA/*MTRR* 66AG — у понад 11 разів.

5. Показник поширеності іхтіозу в цілому склав $2,5 \cdot 10^{-4}$, Х-зчепленого рецесивного іхтіозу — $1,5 \cdot 10^{-4}$, звичайного іхтіозу — $1,7 \cdot 10^{-4}$ у 2015 р. по Харківській області. Коефіцієнти кореляції між показниками випадкового інбридингу F_{ST} та поширеності Х-зчепленого рецесивного іхтіозу ($r = 0,976$) й іхтіозу звичайного ($r = 0,867$) зіставні з даними 2008 р.
6. Встановлено, що показники поширеності моногенної та хромосомної патології серед дітей та підлітків по районах Харківської області у 2015 р. склали 0,36% та 0,08%. У селах поширеність моногенної патології у 4,3 раза більша, ніж у містах — 1,29% та 0,30%. Визначено позитивний зв'язок між показниками випадкового інбридингу F_{ST} та поширеності хромосомної патології ($r = 0,904$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для підтвердження діагнозу X-зчепленого рецесивного іхтіозу у хворих та формування груп ризику в родичів доцільно проводити молекулярно-цитогенетичне дослідження на наявність інтерстиційної делеції гена *STS* *ish del(X)(p22.31p22.31)(STS-)*.
2. Для визначення ризику розвитку звичайного іхтіозу після визначення мутацій гена *FLG* доцільно проводити у родичів хворих молекулярно-генетичне тестування одонуклеотидних поліморфізмів генів фолатного обміну.
3. Для планування родин фахівцям у галузі репродукції людини враховувати молекулярно-генетичні та молекулярно-цитогенетичні особливості іхтіозу.
4. Для визначення динаміки тягаря моногенної та хромосомної патології населення та рівня інбридингу використовувати дані молекулярних та популяційних досліджень звичайного та X-зчепленого рецесивного іхтіозів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Алтухов Ю.П., Салменкова Е.А., Курбатова О.Л., Политов Д.В., Евсюков А.Н., Жукова О.В., Захаров И.А., Моисеева И.Г., Столповский Ю.А., Пухальский В.А., Поморцев А.А., Упелниек В.П., Калабушкин Б.А. Динамика популяционных генофондов при антропогенных воздействиях. Москва: Наука, 2004. 620 с.
2. Атраментова Л.А., Анцупова В.В. Пространственно-географические характеристики брачной миграции в Луганской популяции. *Генетика*. 2007. Т. 43, № 3. С. 393–399.
3. Атраментова Л.О., Утєвська О.М. Статистичні методи в біології: Підручник. Харків: ХНУ імені В.Н. Каразіна, 2007. 288 с.
4. Боринская С.А., Янковский Н.К. Генетика и геномика человека. Популяции и этносы в пространстве и времени: эволюционные и медицинские аспекты. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2013. Т. 17, №4/2. С. 930–942.
5. Бочкарева Н.В., Коломиец Л.А., Кондакова И.В., Мунтян А.Б., Стуканов С.Л. Оценка риска развития рака эндометрия у больных с гиперпластическими процессами эндометрия и миомой матки в различные возрастные периоды. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2009. № 1–2. С. 102–107.
6. Бурдённий А.М., Логинов В.И., Заварыкина Т.М., Брага Э.А., Кубатиев А.А. Молекулярно-генетические нарушения генов фолатного и гомоцистеинового обмена в патогенезе ряда многофакторных заболеваний. *Генетика*. 2017. Т. 53, № 5. С. 526–540.
7. Веропотвелян М.П., Погуляй Ю.С., Журавльова С.А., Шутенко Т.В. Визначення загальної частоти носійства мутації 35delG гена конексину-26 серед новонароджених Дніпропетровської та Запорізької областей. *Современная педиатрия*. 2015. № 1(65). С. 130–134.

8. Веропотвелян Н.П. Эффективность пренатальной диагностики синдрома Дауна в шести областях Центрального и Юго-Восточного регионов Украины. *Здоровье женщины*. 2017. № 4. С. 20–30.
9. Вількер А.Л. Генетико-демографічні процеси в популяціях малих міст та сіл Східної України: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. біол. наук: 03.00.15. Харків, 2001. 14 с.
10. Воробйова Л.І., Жилка Н.Я., Зайкова Т.В. Проблеми патології шийки матки в Україні: аналітичний огляд наукової літератури. *Вісн. соц. гіг. та орг. охор. здор.* України. 2012. № 2. С. 14–15.
11. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Чернышов В.Н. Хромосомные синдромы и аномалии. Классификация и номенклатура. Ростов-на Дону: Молот, 1999. 192 с.
12. Гараева З.Ш. Основные концепции патогенеза и современного течения ихтиозов. *Практическая медицина*. 2013. №1–4(73). С. 17–19.
13. Гинтер Е.К., Зинченко Р.А. Наследственные болезни в российских популяциях. *Вестник ВОГиС*. 2006. Т. 10, № 1. С. 106–125.
14. Державна служба статистики України. URL: <http://ukrstat.gov.ua> (дата звернення: 30.09.2016)
15. Дмитренко С.В. Епідеміологічні аспекти іхтіозу в популяції Вінницької області. *Укр. журн. дерм. венерол. косметол.* 2013. №1 (48). С. 25–27.
16. Дмитрук І.М., Макух Г.В., Тиркус М.Я., Акопян Г.Я. Алельний поліморфізм генів задіяних в процесах метилування ДНК в батьків дітей з de novo мутаціями ахондроплазії чи гіпохондроплазії. *Вісник проблем біології і медицини*. 2016. Вип. 2(3). С. 188–194.
17. Ельчинова Г.И. Методы обработки популяционно-генетических данных: структура брачных миграций. *Медицинская генетика*. 2004. Т. 3, №4. С. 185–192.
18. Ельчинова Г.И., Кривенцова Н.В. Методы обработки популяционно-генетических данных: списки избирателей. *Медицинская генетика*. 2004. Т. 3. №5. С. 220–225.

- 19.Жанатаева Д.Ж., Мещеряков В.В. Принципы мониторинга генетической патологии и врожденных пороков развития у детей. *Вестник СурГУ*. 2019. № 3(41). С. 38–43.
- 20.Животовский Л.А. Популяционная биометрия. Москва: Наука, 1991. 270 с.
- 21.Зерова-Любимова Т.Е., Горовенко Н.Г. Стандарты анализа препаратов хромосом человека: метод. реком. Киев, 2003. 24 с.
- 22.Зинченко Р.А., Осипова Е.В., Ельчинова Г.И., Гинтер Е.К. Факторы популяционной динамики Удмуртской республики, определяющие значения груза в субпопуляциях. *Здоровье, демография, экология финно-угорских народов*. 2012. №1. С. 37–42.
- 23.Зуева М.И., Парфёнова Д.О., Атраментова Л.А. Однонуклеотидный и инсерционно-делеционный полиморфизм гена *FLG* человека при кожных заболеваниях. *Фактори експериментальної еволюції організмів*. 2013. Т. 13. С. 303–306.
- 24.Итоги Всесоюзной переписи населения 1970 г.: в 7 т. Т. 7: Миграция населения, число и состав семей в СССР, союзных и автономных республиках, краях и областях. Москва: Госстатиздат ЦСУ СССР, 1974. 455 с.
- 25.Котвіцька А.А., Черкашина А.В. Дослідження показників поширеності орфанних захворювань в Україні. *Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи*: матеріали наук. симпозіуму у рамках VIII Нац. з'їзду фармацевтів України, м. Харків, 15-16 верес. 2016 р./ Нац. фарм. ун-т. Харків, 2016. С. 29–35.
- 26.Макух Г.В. Алгоритм молекулярно-генетичного аналізу мутацій гена ТРБМ для практичної діагностики муковісцидозу. *Лабораторна діагностика*. 2011. № 2(56). С. 14–19.
- 27.Макух Г.В., Гнатейко З.В. Розробка підходів до характеристики сегрегаційної складової генетичного тягаря у людини, *Фактори експериментальної еволюції організмів*. 2013. Т. 13. С. 319–322.

28. Миома матки: курс на органосохранение. Информационный бюллетень / В.Е. Радзинский, Г.Ф. Тотчиев. Москва: Редакция журнала StatusPraesens, 2014. 24 с.
29. Молчанова О.В. Генітальний ендометріоз як «хвороба цивілізації»: до питання симптоматики патології. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2013. № 1. С. 158–159.
30. Мутевелич-Арсланагич Н. Генодерматозы на территории Республики Боснии и Герцеговины. *Вестн. дерматологии и венерологии*. 1992. Т. 68, № 4. С. 40–42.
31. Назарько І.М., Акоюн Г.Р., Андрєєв Є.В. Перші результати дослідження рівня гомоцистеїну та поліморфних варіантів генів фолатного обміну в українських пацієнтів з ішемічною хворобою серця. *Актуал. пробл. акушерства і гінекології, клін. імунології та мед. генетики*: зб. наук. праць. 2011. Вип. 21. С. 358–366.
32. Наследственные болезни: национальное руководство / под ред. акад. РАМН Н.П. Бочкова, акад. РАМН Е.К. Гинтера, акад. РАМН В.П. Пузырева. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 936 с.
33. Національний класифікатор НК 025:2019 «Класифікатор хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я»: затв. наказом Міністерства України від 13 груд. 2019 р. №677. URL: <https://moz.gov.ua/dokumenty> (дата звернення: 28.08.2020)
34. Осадчук З.В., Гнатейко О.З., Кіцера Н.І., Данилевич Н.Р., Логуш С.Ю. Динаміка виявлення вродженого гіпотиреозу у Західних областях України за 2006-2009 роки. *Жіночий лікар*. 2010. №2. С. 38–40.
35. Основні показники здоров'я населення та діяльності закладів охорони здоров'я Харківської області за 2014-2015 р.р. URL: <http://khomeiac.org/doc/23.04.2016/pokaznyky2015.pdf> (дата звернення: 04.03.2017).
36. Паппа І.В. Роль поліморфізму гена філаггрина в семейной предрасположенности к atopическому дерматиту. *Клиническая дерматология и венерология*. 2014. Т. 12, №2. С. 24–26.

37. Пацкун Е.Й. Аналіз генетичної захворюваності населення Закарпатської області України в інтра регіональному та етнічному аспектах. *Науковий вісник Ужгородського університету. Сер.: Медицина*. 2008. Вип. 34. С. 177–183.
38. Пічкур Н.О., Ольхович Н.В., Горовенко Н.Г. Лізосомні хвороби накопичення в Україні. *Вісник проблем біології і медицини*. 2017. Вип. 4(2). С. 14–19.
39. Рибченко Л.А., Полубень Л.О., Бичкова Г.М., Стефанович Г.В., Клименко С.В. Мутації у генах *BRCA1* та *BRCA2* у жінок, хворих на рак яєчників, які зазнали впливу чинників Чорнобильської катастрофи. *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології*. 2019. Вип. 24. С. 455–464.
40. Россоха З.І., Кир'яченко С.П., Горовенко Н.Г. Роль міжгенної взаємодії *MTHFR*, *MTRR*, *MTR1* у розвитку порушень фолатного обміну у пацієнток із репродуктивними розладами. *Укр. мед. часопис*. 2018. Т. 2, № 3(125). С. 1-5. doi: 10.32471/umj.1680-3051.125.126970
41. Рижко П.П., Федота А.М., Воронцов В.М. Генодерматозы: буллезный эпидермолиз. Харьков: Оберіг, 2009. 184 с.
42. Спосіб виділення ДНК з лейкоцитів периферійної крові: пат. 32044 Україна: МПК G01N33/49 (2006.01). № и 2008 01896; заявл. 14.02.2008; опубл. 25.04.2008, Бюл. №8.
43. Сукало А.В., Жидко Л.Б., Лазарь Е.А. Врожденный ихтиоз у детей. Минск: Беларус. навука, 2013. 70 с.
44. Татарчук Т.Ф. Ведение лейомиомы матки. *Репродуктивная эндокринология*. 2015. № 4. С. 58–69.
45. Татарчук Т.Ф. Инновационные подходы в акушерстве, гинекологии и репродуктологии. Обзор научно-практической конференции. *Здоровье женщины*. 2015. № 1. С. 33–35.
46. Тронько М.Д., Кваченюк А.М., Луценко Л.А., Супрун І.С., Охрімчук О.О. Орфанні захворювання в ендокринології. *Ендокринологія*. 2020. № 25(4). С. 327–342. doi: 10.31793/1680-1466.2020.25-4.327

47. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Катаракта: затв. наказом М-ва охорони здоров'я України від 28 січ. 2015 р. №49. URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_49_ukpmd_katarakta.pdf (дата звернення: 06.04.2018)
48. Федоренко З.П., Гулак Л.О., Михайлович Ю.Й., Горох Є.Л., Рижов А.Ю., Сумкіна О.В., Куценко Л.Б. Рак в Україні, 2014-2015. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. *Бюлетень національного канцер-реєстру України*. 2016. № 17. URL: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_17/index.htm (дата звернення: 04.03.2017)
49. Федота А.М., Гавилей Н.С., Полтавская А.Ю. Генодерматозы как маркеры генетической отягощенности подразделенных популяций с различными показателями инфраструктуры. *Фактори експериментальної еволюції організмів*. 2010. Т. 9. С. 459–463.
50. Федота А.М., Рощенюк Л.В., Садовниченко Ю.А., Меренкова И. Н., Гонтарь Ю. В., Воронцов В. М. Анализ генов одноуглеродного метаболизма и комплекса эпидермальной дифференцировки у больных ихтиозом простым. *Georgian Med. News*. 2017. № 3 (264). С. 90–97.
51. Федота А.М., Рыжко П.П., Воронцов В.М., Касьян И.Н., Олефиренко В.Г., Дмитрук Л.В., Мовчан Н.В. Генетико-эпидемиологическое исследование населения малых городов и сел Харьковской области. *Медицина сьогодні і завтра*. 2010. № 2–3 (47–48). С. 93–98.
52. Федота О.М. Генодерматози в дослідженні проблем генетичної безпеки людини: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра біол. наук.: 03.00.15. Київ, 2012. 40 с.
53. Федота О.М., Садовниченко Ю.О., Грищенко М.І., Тищенко К. В., Грищенко Я. А. Спектр та поширеність генетичної патології серед дітей та підлітків північних районів Харківської області. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2019. Вип. 3. С. 20–27.

54. Федота О.М., Садовниченко Ю.О., Мовчан Н.В., Колодяжний О.В., Долженкова Р.С., Роценюк Л.В., Касьян І.М. Генетико-епідеміологічне дослідження дитячого населення Красноградського району Харківської області. *Вісник Українського товариства генетиків і селекціонерів*. 2018. Т. 16, № 1. С. 52–60.
55. Федота О.М., Садовниченко Ю.О., Руденко М.О., Полікова Л.В., Лисак М.П., Зінов'єв Д.І., Білодід Л.М., Дулич Л.А., Федота Н.М. Тягар моногенної і хромосомної патології дитячого населення південного сходу Харківської області. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2019. Т. 4, № 2 (18). С. 283–290. doi: 10.26693/jmbs04.02.284
56. Федота А.М., Степаненко Б.А., Федота Н.М., Мовчан Н.В., Трифонова Е.Н. Популяционно-генетическое исследование нейросенсорной тугоухости в Харьковской области. *Актульні проблеми акушерства і гінекології, клін. імунології та мед. генетики*. 2011. Т. 21. С. 400–405.
57. Фогель Ф., Мотульські А. Генетика человека: в 3 т. Т. 2. Пер. с англ. Москва: Мир, 1990. 378 с.
58. Хурс О.М., Исакович Л.В., Миронова С.И., Зобикова О.Л., Хмель Р.Д., Квасникова Н.В., Наумчик И.В., Политыко А.Д. Рецессивный X-сцепленный ихтиоз: клиническая характеристика и лабораторная диагностика. *Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. тр. / редкол.: К.У. Вильчук и др. Минск: ГУ РНМБ, 2012. С. 310–315.*
59. Чорна Л.Б., Макух Г.В., Акопян Г.Р., Заставна Д.В., Прокопчук Н.М. Аналіз поліморфних варіантів генів *MTHFR*, *MTR*, *MTRR* та мутацій генів *FV* та *FII* згортання крові серед жінок з навиковим невиношуванням вагітності. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н.Каразіна. Серія: Біологія*. 2011. №947, вип. 13. С. 118–124.
60. Яблоков А.В., Нестеренко В.Б., Нестеренко А.В. Преображенская Н.Е. ЧЕРНОБЫЛЬ: последствия Катастрофы для человека и природы. Москва: Тов-во научн. изд. КМК, 2016. 826 с.

61. Abdel Hamed M.F., Hussein H.A., Helmy N.A. Detection of Steroid Sulfatase Gene Deletion (STS) in Egyptian Males with X-linked Ichthyosis. *Egypt. J. Hum. Genet.* 2007. Vol. 8, No. 2. P. 1192–1196.
62. Afzal S., Ramzan K., Ullah S., Wakil S.M., Jamal A., Basit S, Waqar A.B. A novel nonsense mutation in the STS gene in a Pakistani family with X-linked recessive ichthyosis: including a very rare case of two homozygous female patients. *BMC Medical Genetics.* 2020. Vol. 21. Article 20. doi: 10.1186/s12881-020-0964-y
63. Aho S., Harding C.R., Lee J.-M., Meldrum H. Bosko C.A. Regulatory Role for the Profilaggrin N-Terminal Domain in Epidermal Homeostasis. *J. Invest. Dermatol.* 2012. Vol. 132. P. 2376–2385. doi: 10.1038/jid.2012.174
64. Al-Hamami H.R., Noaimi A.A., Al-Waiz M.A., Al-Kabraty A.S. Frequency of Genodermatoses Among Iraqi Patients. *The Iraqi Postgraduate Medical Journal.* 2010. Vol. 9, No. 1. P. 62–67.
65. Ali A., Syed S.M., Jamaluddin M.F.B., Colino-Sanguino Y., Gallego-Ortega D., Tanwa P.S. Cell Lineage Tracing Identifies Hormone-Regulated and *Wnt*-Responsive Vaginal Epithelial Stem Cells. *Cell Reports.* 2020. Vol. 30, No. 5. P. 1463–1477. doi: 10.1016/j.celrep.2020.01.003
66. Ali R.H., Mahmood S., Raza S.I., Aziz Aa., Irfannulah, Naqvi A.K.-U.-H., Wasif N., Ansar M., Ahmad W., Shah S.H., Khan B.T., Zaman Q., Gul A., Wali A., Ali G., Khan S., Khisroon M., Basit S. Genetic analysis of Xp22.3 micro-deletions in seventeen families segregating isolated form of X-linked ichthyosis. *J. Dermatol. Sci.* 2015. Vol. 80, No. 3. P. 214–217. doi: 10.1016/j.jdermsci.2015.09.007
67. Alvarez G., Quinteiro C., Ceballos F.C. Inbreeding and genetic disorder. *Advances in the Study of Genetic Disorders* / ed. by K. Ikehara. Croatia: InTech, 2011. P. 21–44.
68. Amelina S.S., Vetrova N.V., Amelina M.A., Degtereva E.V., Ponomareva T.I., Elchinova G.I., Michailova L.K., Zinchenko R.A. The load and diversity of hereditary diseases in four raions of Rostov oblast. *Rus. J. Genet.* 2014. Vol. 50, No. 1. P. 82–90. doi: 10.1134/S1022795414010025

69. Arbuzova S., Cohen Falach A., Wiener Y., Nikolenko M., Maymon R., Cuckle H., Sharon R. Down Syndrome Screening: Evidence that Test Results Differ According to Phenotype. *J. Fetal Med.*, 2016. Vol. 3, No. 3. P. 137–141.
70. Armitage P., Berry G., Matthews J.N.S. Statistical methods in medical research. Malden: Blackwell Scientific Publications, 2001. 832 p.
71. Atramentova L.A., Ishchuk M.L., Utevskaia O.M. Genetic Demographic Analysis of Western Ukrainian Populations: The Marriage Structure of Populations from the Khmel'nitskii Oblast with Respect to Ethnicity and Birthplace. *Rus. J. Genet.* 2004. Vol. 40, No. 8. P. 926–931.
72. 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. Vol. 42, No. 5. P. 677–693.
73. Balgir R.S. Contribution of Marital Distance to Community Inbreeding, Homozygosity, and Reproductive Wastage for Recessively Inherited Genetic Disorders in Madhya Pradesh, India. *Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.* 2013. Vol. 5, No. 1. Article e2013063. doi: 10.4084/MJHID.2013.063
74. Ballabio A., Sebastio G., Carrozzo R., Parenti G., Piccirillo A., Persico M.G., Andria G. Deletions of the steroid sulphatase gene in “classical” X-linked ichthyosis and in X-linked ichthyosis associated with Kallmann syndrome. *Hum. Genet.* 1987. Vol. 77, No. 4. P. 338–341.
75. Barrett P. A review of consanguinity in Ireland – estimation of frequency and approaches to mitigate risks. *Ir. J. Med. Sci.* 2016. Vol. 185, No. 1. P. 17–28.
76. Bartels I., Caesar J., Sancken U. Prenatal detection of X-linked ichthyosis by maternal serum screening for Down syndrome. *Prenat. Diagn.* 1994. Vol. 14, No. 3. P. 227–229.
77. Bathum L., von Bornemann Hjelmberg J., Christiansen L., McGue M., Jeune B., Christensen K. Methylenetetrahydrofolate Reductase 677C>T and Methionine Synthase 2756A>G Mutations: No Impact on Survival, Cognitive Functioning, or Cognitive Decline in Nonagenarians. *J. Gerontol.: Series A.* 2007. Vol. 62A, No. 2. P. 196–201. doi: 10.1093/gerona/62.2.196

78. Beaulieu C.L., Majewski J., Schwartzentruber J., Samuels M.E., Fernandez B.A., Bernier F.P., Brudno M., Knoppers B., Marcadier J., Dymont D., Adam S., Bulman D.E., Jones S.J.M., Avard D., Nguyen M.T., Rousseau F., Marshall C., Wintle R.F., Shen Y., Scherer S.W., FORGE Canada Consortium, Fiedman J.M., Michaud J.L., Boycott K.M. FORGE Canada Consortium: Outcomes of a 2-Year National Rare-Disease Gene-Discovery Project. *Am. J. Hum. Gen.* 2014. Vol. 94, No. 6. P. 809–817. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.05.003
79. Ben Khelifa M., Ghieh F., Boudjenah R., Hue C., Fauvert D., Dard R., Garchon H.J., Vialard F. A MEI1 homozygous missense mutation associated with meiotic arrest in a consanguineous family. *Hum. Reprod.* 2018. Vol. 33, No. 6. P. 1034–1037. doi: 10.1093/humrep/dey073
80. Bethke L., Webb E., Murray A., Schoemaker M., Feychting M., Lönn S., Ahlbom A., Malmer B., Henriksson R., Auvinen A., Kiuru A., Salminen T., Johansen C., Collatz Christensen H., Muir K., McKinney P., Hepworth S., Dimitropoulou P., Lophatananon A., Swerdlow A., Houlston R. Functional Polymorphisms in Folate Metabolism Genes Influence the Risk of Meningioma and Glioma. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2008. Vol. 17, No. 5. P. 1195-1202. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-07-2733
81. Bewley S., Davies M., Braude P. Which career first? The most secure age for childbearing remains 20–35. *Br. Med. J.* 2005. Vol. 331, No. 7517. P. 588–589.
82. Bin L., Leung D.Y.M. Genetic and epigenetic studies of atopic dermatitis. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2016. Vol. 12. Article 52. doi: 10.1186/s13223-016-0158-5
83. Bittles A.H. Consanguinity, genetic drift and genetic diseases in populations with reduced numbers of founders. *Human Genetics – Principles and Approaches* / ed. by M. Speicher, S.E. Antonarakis, A.G. Motulsky. Heidelberg: Springer, 2010. P. 507–528.
84. Bittles A.H., Egerbladh I. The Influence of Past Endogamy and Consanguinity on Genetic Disorders in Northern Sweden. *Ann. Hum. Genet.* 2005. Vol. 69, Pt. 5. P. 549–558. doi: 10.1046/j.1529-8817.2005.00179.x

85. Bhatia G., Patterson N., Sankararaman S., Price A.L. Estimating and interpreting F_{ST} : The impact of rare variants. *Genome Res.* 2013. Vol. 23, No. 9. P. 1514–1521. doi: 10.1101/gr.154831.113
86. Blair L.M., Feldman M.W. The role of climate and out-of-Africa migration in the frequencies of risk alleles for 21 human diseases. *BMC Genet.* 2015. Vol. 16. Article 81. doi: 10.1186/s12863-015-0239-3
87. Blencowe H., Moorthie S., Petrou M., Hamamy H., Povey S., Bittles A., Gibbons S., Darlison M., Modell B., Congenital Disorders Expert Group. Rare single gene disorders: estimating baseline prevalence and outcomes worldwide. *J Community Genet.* 2018. Vol. 9, No. 4. P. 397–406.
88. Borowczyk K., Suliburska J., Jakubowski H. Demethylation of methionine and keratin damage in human hair. *Amino Acids.* 2018. Vol. 50, No. 5. P. 537–546. doi: 10.1007/s00726-018-2545-3
89. Borowczyk K., Wróblewski J., Suliburska J., Akahoshi N., Ishii I., Jakubowski H. Mutations in Homocysteine Metabolism Genes Increase Keratin N-Homocysteinylation and Damage in Mice. *Int. J. Genomics.* 2018. Vol. 2018. Article 7570850. doi: 10.1155/2018/7570850
90. Botto L.D., Yang Q. 5,10-Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene Variants and Congenital Anomalies: A HuGE Review. *Am. J. Epidemiol.* 2000. Vol. 151, No. 9. P. 862–877. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a010290
91. Brcic L., Underwood J.F.G., Kendall K.M., Caseras X., Kirov G., Davies W. Medical and neurobehavioural phenotypes in carriers of X-linked ichthyosis-associated genetic deletions in the UK Biobank. *J. Med. Genet.* 2020. Vol. 57, No. 10. P. 1–7. doi: 10.1136/jmedgenet-2019-106676
92. Brown S.J., Kroboth K., Sandilands A., Campbell L.E., Pohler E., Kezic S., Cordell H.J., McLean W.H.I., Irvine A.D. Intragenic Copy Number Variation within Filaggrin Contributes to the Risk of Atopic Dermatitis with a Dose-Dependent Effect. *J. Invest. Dermatol.* 2012. Vol. 132, No. 1. P. 98-104. doi: 10.1038/jid.2011.342
93. Brown S.J., McLean W.H.I. One remarkable molecule: filaggrin. *J. Invest. Dermatol.* 2012. Vol. 132, No. 3, Pt. 2. P. 751–762. doi: 10.1038/jid.2011.393

94. Brown S.J., Relton C.L., Liao H., Zhao Y., Sandilands A., McLean W.H.I., Cordell H.J., Reynolds N.J. Filaggrin haploinsufficiency is highly penetrant and is associated with increased severity of eczema: further delineation of the skin phenotype in a prospective epidemiological study of 792 school children. *Brit. J. Dermatol.* 2009. Vol. 161, No. 4. P. 884–889.
95. Brown S.J., Relton C.L., Liao H., Zhao Y., Sandilands A., Wilson I.J., Burn J., Reynolds N.J., McLean W.H.I., Cordell H.J. Filaggrin null mutations and childhood atopic eczema: a population-based case-control study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008. Vol. 121, No. 4. P. 940–946. doi: 10.1016/j.jaci.2008.01.013
96. Busch A., Hoffjan S., Bergmann F., Hartung B., Jung H., Hanel D., Tzschach A., Kadar J., von Kodolitsch Y, Germer C.-T., Trobisch H., Strasser E., Wildenauer R. Vascular type Ehlers-Danlos syndrome is associated with platelet dysfunction and low vitamin D serum concentration. *Orphanet J. Rare Dis.* 2016. Vol. 11, No. 1. Article 111. doi: 10.1186/s13023-016-0491-2
97. Byars S.G., Ewbank D., Govindaraju D.R., Stearns S.C. Natural selection in a contemporary human population. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010. Vol. 107, suppl. 1. P. 1787–1792. doi: 10.1073/pnas.0906199106
98. Cañueto J., Ciria S., Hernández-Martín A., Unamuno P., González-Sarmiento R. Analysis of the STS gene in 40 patients with recessive X-linked ichthyosis: a high frequency of partial deletions in a Spanish population. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2010. Vol. 24, No. 10. P. 1226–1229. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03612.x
99. Carlsen B.C., Meldgaard M., Johansen J.D., Thyssen J.P., Menné T., Szecsi P.B., Stender S. Filaggrin compound heterozygous patients carry mutations in trans position. *Exp. Dermatol.* 2013. Vol. 22, No. 9. P. 572–575. doi: 10.1111/exd.12199
100. Cascella R., Cuzzola V.F., Lepre T., Galli E., Moschese V., Chini L., Mazzanti C., Fortugno P., Novelli G., Giardina E. Full sequencing of the *FLG* gene in Italian patients with atopic eczema: evidence of new mutations, but lack of an association. *J. Invest. Dermatol.* 2011. Vol. 131, No. 4. P. 982–984.

101. Cavalli-Sforza L.L., Bodmer W.F. *The Genetics of Human Populations*. Mineola, New York: Dover Publications, inc., 2013. 965 p.
102. Cavenagh A., Chatterjee S., Davies W. Behavioural and psychiatric phenotypes in female carriers of genetic mutations associated with X-linked ichthyosis. *PLoS ONE*. 2019. Vol. 14, No. 2. Article e0212330. doi: 10.1371/journal.pone.0212330
103. Ceballos F.C., Joshi P.K., Clark D.W., Ramsay M., Wilson J.F. Runs of homozygosity: windows into population history and trait architecture. *Nat. Rev. Genet.* 2018. Vol. 19. P. 220–234. doi: 10.1038/nrg.2017.109
104. Chen H., Ho J.C.C., Sandilands A., Chan Y.C., Giam C., Evans A.T., Lane B., McLean W.H.I. Unique and Recurrent Mutations in the Filaggrin Gene in Singaporean Chinese Patients with Ichthyosis Vulgaris. *J. Invest. Dermatol.* 2008. Vol. 128, No. 7. P. 1669–1675. doi: 10.1038/sj.jid.2008.2
105. Chen L., Liu L., Hong K., Hu J., Cheng X. Three genetic polymorphisms of homocysteine-metabolizing enzymes and risk of coronary heart disease: a meta-analysis based on 23 case-control studies. *DNA Cell Biol.* 2012. Vol. 31, No. 2. P. 238–249. doi: 10.1089/dna.2011.1281
106. Chen M.A., Weinstein D.A. Glycogen storage diseases: Diagnosis, treatment and outcome. *Transl. Sci. Rare Dis.* 2016. Vol. 1, No. 1. P. 45–72. doi: 10.3233/TRD-160006
107. Chernushyn S.Yu., Livshits L.A. Analysis of *CYP21A2* Gene Mutations in Patients from Ukraine with Congenital Adrenal Hyperplasia. *Cytol. Genetics.* 2016. Vol 50, No. 3. P. 183–186. doi: 10.3103/S0095452716030026
108. Chisholm J.S., Bittles A.H. Consanguinity and the Developmental Origins of Health and Disease. *J. Evol. Medicine.* 2015. Vol. 3. Article 235909. doi: 10.4303/jem/235909
109. Collins F.S., Doudna J.A., Lander E.S., Rotimi C.N. Human Molecular Genetics and Genomics — Important Advances and Exciting Possibilities. *N. Engl. J. Med.* 2021. Vol. 384, No. 1. P. 1–4. doi: 10.1056/NEJMp2030694
110. Craig R.W., Jabs E.W., Zhou P., Kozopas K.M., Hawkins A.L., Rochelle J.M., Seldin M.F., Griffin C.A. Human and mouse chromosomal mapping of

- the myeloid cell leukemia-1 gene: MCL1 maps to human chromosome 1q21, a region that is frequently altered in preneoplastic and neoplastic disease. *Genomics*. 1994. Vol. 23, No. 2. P. 457–463. doi: 10.1006/geno.1994.1523
111. Craig W.Y., Robertson M., Palomaki G.E., Shackelson C.H.L., Marcos J., Haddow J.E. Prevalence of steroid sulfatase deficiency in California according to race and ethnicity. *Prenat. Diagn.* 2010. Vol. 30, No. 9. P. 893–898.
112. Crider K.S., Yang T.P., Berry R.J., Bailey L.B. Folate and DNA methylation: a review of molecular mechanisms and the evidence for folate's role. *Adv. Nutr.* 2012. Vol. 3, No. 1. P. 21–38. doi: 10.3945/an.111.000992
113. Czeizel A. Population surveillance of sentinel anomalies. *Mutation Research*. 1989. No. 212. P. 3–9.
114. Dawson P.A. The biological roles of steroid sulfonation. *Steroids—From Physiology to Clinical Medicine* / ed. by S.M. Ostojic. Rijeka: Intech, 2012. P. 45–64.
115. De Benedetto A., Qualia C.M., Baroody F.M., Beck L.A. Filaggrin Expression in Oral, Nasal, and Esophageal Mucosa. *J. Invest. Dermatol.* 2008. Vol. 128, No. 6. P. 1594–1597. doi: 10.1038/sj.jid.5701208
116. De Meeûs T. Revisiting F_{IS} , F_{ST} , Wahlund Effects, and Null Alleles. *J. Hered.* 2018. Vol. 109, No. 4. P. 446–456. doi: 10.1093/jhered/esx106
117. de Unamuno P., Martin-Pascual A., Garcia-Perez A. X-linked ichthyosis. *Br. J. Dermatol.* 1977. Vol. 97, No. 1. P. 53–58.
118. de Vries B.B.A., Eussen B.H.J., van Diggelen O.P., van der Heide A., Deelen W.H., Govaerts L.C.P., Lindhout D., Wouters C.H., Van Hemel J.O. Submicroscopic Xpter Deletion in a Boy With Growth and Mental Retardation Caused by a Familial t(X;14). *Am. J. Med. Genet.* 1999. Vol. 87, No. 2. P. 189–194.
119. Dhonukshe-Rutten R.A.M., de Vries J.H.M., de Bree A., van der Put N., van Staveren W.A., de Groot L.C.P.G.M. Dietary intake and status of folate and vitamin B12 and their association with homocysteine and cardiovascular disease in European populations. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2009. Vol. 63, No. 1. P. 18–30. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602897

120. Di Iorgi N., Napoli F., Allegri A.E.M., Olivieri I., Bertelli E., Gallizia A., Rossi A., Maghnie M. Diabetes Insipidus – Diagnosis and Management. *Horm. Res. Paediatr.* 2012. Vol. 77, No. 2. P. 69–84. doi: 10.1159/000336333
121. Diociaiuti A., Angioni A., Pisaneschi E., Alesi V., Zambruno G., Novelli A., El Hachem M. X-linked ichthyosis: Clinical and molecular findings in 35 Italian patients. *Exp. Dermatol.* 2019. Vol. 28, No. 10. P. 1156–1163. doi: 10.1111/exd.13667
122. Dreyer F.-E., Abdulrahman G.O., Waring G., Hinshaw K. Placental steroid sulphatase deficiency: an approach to antenatal care and delivery. *Ann. Saudi Med.* 2018. Vol. 38, No. 6. P. 445–449. doi: 10.5144/0256-4947.2018.445
123. Elias M.S., Long H.A., Newman C.F., Wilson P.A., West A., McGill P.J., Wu K.C., Donaldson M.J., Reynolds N.J. Proteomic analysis of filaggrin deficiency identifies molecular signatures characteristic of atopic eczema. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017. Vol. 140, No. 5. P. 1299–1309.
124. Elias P.M., Williams M.L., Choi E.H., Feingold K.R. Role of cholesterol sulfate in epidermal structure and function: lessons from X-linked ichthyosis. *Biochim. Biophys. Acta.* 2014. Vol. 1841, No. 3. P. 353–361.
125. Elias P.M., Williams M.L., Crumrine D., Schmuth M. Inherited Clinical Disorders of Lipid Metabolism. *Curr. Probl. Dermatol.* 2010. Vol. 39. P. 30-88. doi: 10.1159/000321084
126. Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics and Genomics Foundations/ ed. by R.E. Pyeritz, B.R. Korf, W.W. Grody. London-San Diego-Cambridge-Oxford: Academic Press, 2019. 572 p.
127. Esparza-Gordillo J., Matanovic A., Marenholz I., Bauerfeind A., Rohde K., Nemat K., Lee-Kirsch M.-E., Nordenskjöld M., Winge M.C.G., Keil T., Krüger R., Lau S., Beyer K., Kalb B., Niggemann B., Hübner N., Cordell H.J., Bradley M., Lee Y.-A. Maternal Filaggrin Mutations Increase the Risk of Atopic Dermatitis in Children: An Effect Independent of Mutation Inheritance. *PLoS Genet.* 2015. Vol. 11, No. 3. Article e1005076. doi: 10.1371/journal.pgen.1005076

128. Faisal I., Kauppi L. Sex chromosome recombination failure apoptosis and fertility in male mice. *Chromosoma*. 2016. Vol. 125, No. 2. P. 227–235. doi: 10.1007/s00412-015-0542-9
129. Farrell P.M. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. *J. Cyst. Fibros.* 2008. Vol. 7, No. 5. P. 450–453. doi: 10.1016/j.jcf.2008.03.007
130. Fedota O.M., Lysenko N.G., Ruban S.Y., Kolinyk O.I., Goraychuk L.V. The effects of polymorphisms in growth hormone and growth hormone receptor genes on production and reproduction traits in aberdeen-angus cattle (*Bos taurus* L., 1758). *Cytol. Genetics*. 2017. Vol. 51, No. 5. P. 38–49.
131. Feix A., Winkelmayr W.C., Eberle C., Sunder-Plassmann G., Födinger M. Methionine synthase reductase MTRR 66A>G has no effect on total homocysteine, folate, and Vitamin B12 concentrations in renal transplant patients. *Atherosclerosis*. 2004. Vol. 174, No. 1. P. 43–48.
132. Fernandes N.F., Janniger C.K., Schwartz R.A. X-linked ichthyosis: An oculocutaneous genodermatosis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2010. Vol. 62, No. 3. P. 480–495. doi: 10.1016/j.jaad.2009.04.028
133. Filaggrin: Basic science, epidemiology, clinical aspects and management / ed. by J.P. Thyssen, H.I. Maibach. Heidelberg: Springer, 2014. 373 p.
134. Födinger M., Buchmayer H., Heinz G., Papagiannopoulos M., Kletzmayer J., Rasoul-Rockenschaub S., Hörl W.H., Sunder-Plasman G. Effect of *MTHFR* 1298A→C and *MTHFR* 677C→T genotypes on total homocysteine, folate, and vitamin B12 plasma concentrations in kidney graft recipients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2000. Vol. 11, No. 10. P. 1918–1925. doi: 10.1681/ASN.V11101918
135. Friederike Kachel A., Premo L.S., Hublin J.-J. Grandmothering and natural selection. *Proc. R. Soc. B.* 2011. No. 278(1704). C. 384–391. doi: 10.1098/rspb.2010.1247
136. Froese D.S., Wu X., Zhang J., Dumas R., Schoel W.M., Amrein M., Gravel R.A. Restricted role for methionine synthase reductase defined by subcellular localization. *Mol. Genet. Metab.* 2008. Vol. 94, No. 1. P. 68–77. doi: 10.1016/j.ymgme.2007.11.019

137. Frosst P., Blom H.J., Milos R., Goyette P., Sheppard C.A., Matthews R.G., Boers G.J.H., den Heijer M., Kluitmans L.A.J., van der Heuve L.P., Rozen R. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat. Genet.* 1995. Vol. 10, No. 1. P. 111-113. doi: 10.1038/ng0595-111
138. Furue M. Regulation of Filaggrin, Loricrin, and Involucrin by IL-4, IL-13, IL-17A, IL-22, AHR, and NRF2: Pathogenic Implications in Atopic Dermatitis. *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21. Article 5382. doi: 10.3390/ijms21155382
139. Garbasz W.G., Jiang M., Xie W. Sex-Dependent Role of Estrogen Sulfotransferase and Steroid Sulfatase in Metabolic Homeostasis. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017. No. 1043. P. 455–469. doi: 10.1007/978-3-319-70178-3_21
140. Gast A., Bermejo J.L., Flohr T., Stanulla M., Burwinkel B., Schrappe M., Bartram C.R., Hemminki K., Kumar R. Folate metabolic gene polymorphisms and childhood acute lymphoblastic leukemia: a case–control study. *Leukemia.* 2007. Vol. 21, No. 2. P. 320–325. doi: 10.1038/sj.leu.2404474
141. Gaughan D.J., Kluijtmans L.A.J., Barbaux S., McMaster D., Young I.S., Yarnell J.W.G., Evans A., Whitehead A.S. The methionine synthase reductase (*MTRR*) A66G polymorphism is a novel genetic determinant of plasma homocysteine concentrations. *Atherosclerosis.* 2001. Vol. 157, No. 2. 451–456. doi: 10.1016/s0021-9150(00)00739-5
142. Gazal S., Sahbatou M., Perdry H., Letort S., Génin E., Leutenegger A.-L. Inbreeding Coefficient Estimation with Dense SNP Data: Comparison of Strategies and Application to HapMap III. *Hum. Hered.* 2014. Vol. 77, No. 1–4. P. 49–62. doi: 10.1159/000358224
143. Geyer J., Bakhaus K., Bernhardt R., Blaschka C., Dezhkam Y., Fietz D., Grosser G., Hartmann K., Hartmann M.F., Neunzig J., Papadopoulos D., Sánchez-Guijo A., Scheiner-Bobis G., Schuler G., Shihan M., Wrenzycki C., Wudy S.A., Bergmann M. The role of sulfated steroid hormones in reproductive processes. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2017. Vol. 172. P. 207–221. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.07.002

144. Ginter E.K., Zinchenko R.A. Epidemiology of Hereditary Diseases in the European Sector of Russia. *Genomics And Health In The Developing World/* ed. by D. Kumar. New York: Oxford University Press, 2012. P. 1281–1314.
145. Girotto G., Mezzavilla M., Abdulhadi K., Vuckovic D., Vozzi D., Alkowari M.K., Gasparini P., Badii R. Consanguinity and Hereditary Hearing Loss in Qatar. *Hum. Hered.* 2014. Vol. 77, No. 1–4. P. 175–182. doi: 10.1159/000360475
146. Giusti B., Saracini C., Bolli P., Magi A., Martinelli I., Peyvandi F., Rasura M., Volpe M., Lotta L.A., Rubattu S., Mannuccio Mannucci P., Abbate R. Early-onset ischaemic stroke: Analysis of 58 polymorphisms in 17 genes involved in methionine metabolism. *Thromb Haemost.* 2010. Vol. 104, No. 2. P. 231–242. doi: 10.1160/TH09-11-0748
147. Greenberg J.A., Bell S.J., Guaan J., Yu Y.-H. Folic Acid Supplementation and Pregnancy: More Than Just Neural Tube Defect Prevention. *Rev. Obstet. Gynecol.* 2011. Vol. 4, No. 2. P. 52–59.
148. Groth K.A., Skakkebaek A., Høst C., Gravholt C.H., Bojesen A. Klinefelter Syndrome – A Clinical Update. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2013. Vol. 98, No. 1. P. 20–30. doi: 10.1210/jc.2012-2382
149. Gruber R., Elias P.M., Crumrine D., Lin T.K., Brandner J.M., Hachem J.P., Presland R.B., Fleckman P., Janecke A.R., Sandilands A., McLean W.H.I., Fritsch P.O., Mildner M., Tschachler E., Schmuth M. Filaggrin genotype in ichthyosis vulgaris predicts abnormalities in epidermal structure and function. *Am. J. Pathol.* 2011. Vol. 178, No. 5. P. 2252–2263. doi: 10.1016/j.ajpath.2011.01.053
150. Gruber R., Janecke A.R., Fauth C., Utermann G., Fritsch P.O. Schmuth M. Filaggrin mutations p.R501X and c.2282del4 in ichthyosis vulgaris. *Eur. J. Hum. Genet.* 2007. Vol. 15, No. 2. P. 179–184. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201742
151. Gruber R., Janecke A.R., Grabher D., Horak E., Schmuth M., Lercher P. Lower prevalence of common filaggrin mutations in a community sample of atopic eczema: is disease severity important? *Wien. Klin. Wochenschr.* 2010. Vol. 122, No. 19–20. P. 551–557. doi: 10.1007/s00508-010-1449-3

152. Gruber R., Janecke A.R., Grabher D., Sandilands A., Fauth C. Schmuth M. Evidence for genetic modifiers other than filaggrin mutations in X-linked ichthyosis. *J. Dermatol. Sci.* 2010. Vol. 58, No. 1. P. 72–82. doi: 10.1016/j.jdermsci.2010.01.002
153. Gustafson P., Fransson U. Age Differences Between Spouses: Sociodemographic Variation and Selection. *Marriage & Family Review.* 2015. Vol. 51. No. 7. P. 610–632. doi: 10.1080/01494929.2015.1060289
154. Hahn M.W. Molecular population genetics. New York: Oxford University Press; Sunderland: Sinauer Associates, 2018. 352 p.
155. Hanyu O., Nakae H., Miida T., Higashi Y., Fuda H., Endo M., Kohjitani A., Sone H., Strott C.A. Cholesterol sulfate induces expression of the skin barrier protein filaggrin in normal human epidermal keratinocytes through induction of RORalpha. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2012. Vol. 428, No. 1. P. 99–104. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.10.013
156. Hassold T., Hunt P. To err (meiotically) is human: the genesis of human aneuploidy. *Nat. Rev. Genet.* 2001. Vol. 2, No. 4. P. 280–291. doi: 10.1038/35066065
157. Hedrick P.W. What is the evidence for heterozygote advantage selection? *Trends Ecol. Evol.* 2012. Vol. 27, No. 12. P. 698–704. doi: 10.1016/j.tree.2012.08.012
158. Holsinger K.E., Weir B.S. Genetics in geographically structured populations: defining, estimating and interpreting F_{ST} . *Nat. Rev. Genet.* 2009. Vol. 10, No. 9. P. 639–650. doi: 10.1038/nrg2611
159. Hosseini M. Role of polymorphism of methyltetrahydrofolatehomocysteine methyltransferase (*MTR*) A2756G and breast cancer risk. *Pol. J. Pathol.* 2013. Vol. 64, No. 3. P. 191–195. doi: 10.5114/pjp.2013.38138
160. Hozyasz K.K., Mostowska A., Szaflarska-Poplawska A., Lianeri M., Jagodzinski P.P. Polymorphic variants of genes involved in homocysteine metabolism in celiac disease. *Mol. Biol. Rep.* 2012. Vol. 39, No. 3. P. 3123-3130. doi: 10.1007/s11033-011-1077-7

161. Huang J.T., Mallon K., Hamill S., Ohlms L.A., Liang M.G. Frequency of Ear Symptoms and Hearing Loss in Ichthyosis: A Pilot Survey Study. *Pediatric Dermatology*. 2014. Vol. 31, No. 3. P. 276–280. doi: 10.1111/pde.12292
162. Huang J.-W., Tang N., Li W.-G., Li Z.-T., Luo S.-Q., Li J.-W., Huang J., Yan T.-Z. Identification of gene mutation and prenatal diagnosis in a family with X-linked ichthyosis. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2016. Vol. 18, No. 11. P. 1136–1140. doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2016.11.016
163. Husemoen L.L.N., Toft U., Fenger M., Jørgensen T., Johansen N., Linneberg A. The association between atopy and factors influencing folate metabolism: is low folate status causally related to the development of atopy? *Int. J. Epidemiol.* 2006. Vol. 35, No. 4. P. 954–961. doi: 10.1093/ije/dyl094
164. Idkowiak J., Taylor A.E., Subtil S., O’Neil D.M., Vijzelaar R., Dias R.P., Amin R., Barrett T.G., Shackleton C.H.L., Kirk J.M.W., Moss C., Arlt W. Steroid Sulfatase Deficiency and Androgen Activation Before and After Puberty. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016. Vol. 101, No. 6. P. 2545–2553. doi: 10.1210/jc.2015-4101
165. Igawa S., Kishibe M., Honmaa M., Murakami M., Mizuno Y., Suga Y., Seishima M., Ohguchi Y., Akiyama M., Hirose K., Ishida-Yamamoto A., Iizuka H. Aberrant distribution patterns of corneodesmosomal components of tape-stripped corneocytes in atopic dermatitis and related skin conditions (ichthyosis vulgaris, Netherton syndrome and peeling skin syndrome type B). *J. Dermatol. Sci.* 2013. Vol. 72, No. 1. P. 54–60. doi: 10.1016/j.jdermsci.2013.05.004
166. Ingordo V., D’Andria G., Gentile C., Decuzzi M., Mascia E., Naldi L. Frequency of X-Linked Ichthyosis in Coastal Southern Italy: A Study on a Representative Sample of a Young Male Population. *Dermatology*. 2003. Vol. 207, No. 2. P. 148–150. doi: 10.1159/000071784
167. Ioannou D., Fortun J., Tempest H.G. Meiotic nondisjunction and sperm aneuploidy in humans. *Reproduction*. 2019. Vo. 157, No. 1. P. R15-R31. doi: 10.1530/REP-18-0318

168. Irvine A.D., McLean W.H.I., Leung D.Y.M. Filaggrin Mutations Associated with Skin and Allergic Diseases. *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 365, No. 14. P. 1315–1327. doi: 10.1056/NEJMra1011040
169. Izmirli M. A literature review of *MTHFR* (C677T and A1298C polymorphisms) and cancer risk. *Mol. Biol. Rep.* 2013. Vol. 40, No. 1. P. 625-637. doi: 10.1007/s11033-012-2101-2
170. Jablonski N.G., Chaplin G. Human skin pigmentation as an adaptation to UV radiation. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2010. Vol. 107, Suppl. 2. P. 8962-8968. doi: 10.1073/pnas.0914628107
171. Jett K., Friedman J.M. Clinical and genetic aspects of neurofibromatosis 1. *Genet. Med.* 2010. Vol. 12, No. 1. P. 1–11. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181bf15e3
172. Jiang Y., Xia X., Wang W., Lin L., Xu C., Caa Z., Zheng B., Pei J., Shen S., Xia B. Hyperhomocysteinemia and related genetic polymorphisms correlate with ulcerative colitis in Chinese Han population in Central China. *Cell Biochem. Biophys.* 2012. Vol. 62, No. 1. P. 203–210. doi: 10.1007/s12013-011-9283-4
173. Joachim E., Goldenberg N.A., Bernard T.J., Armstrong-Wells J., Stabler S., Manco-Johnson M.J. The methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism (*MTHFR* c.677C>T) and elevated plasma homocysteine levels in a U.S. pediatric population with incident thromboembolism. *Thromb. Res.* 2013. Vol. 132, No. 2. P. 170-174. doi: 10.1016/j.thromres.2013.06.005
174. Joensen U.N., Jørgensen N., Meldgaard M., Frederiksen H., Andersson A.M., Menné T., Johansen J.D., Carlsen B.C., Stender S., Szecsi P.B., Skakkebak N.E., Rajpert-De Meyts E., Thyssen J.P. Associations of filaggrin gene loss-of-function variants with urinary phthalate metabolites and testicular function in young Danish men. *Environ. Health Perspect.* 2014. Vol. 122, No. 4. P. 345–350. doi: 10.1289/ehp.1306720
175. Jokić M., Brčić-Kostić K., Stefulj J., Catela Ivković T., Božo L., Gamulin M., Kapitanović S. Association of *MTHFR*, *MTR*, *MTRR*, *RFC1*, and

- DHFR* Gene Polymorphisms with Susceptibility to Sporadic Colon Cancer. *DNA Cell Biol.* 2011. Vol. 30, No. 10. P. 771–776. doi: 10.1089/dna.2010.1189
176. Jones C., Oskoui M., Zielinski D., Vinikoor L., Farwell W. Systematic review of incidence and prevalence of spinal muscular atrophy (SMA). *Eur. J. Paediatr. Neuro.* 2015. Vol. 19, Suppl. 1. P. S64–S65. doi: 10.1016/S1090-3798(15)30213-0
177. Kardos M., Luikart G., Allendorf F.W. Measuring individual inbreeding in the age of genomics: marker-based measures are better than pedigrees. *Heredity.* 2015. Vol. 115, No. 1. P. 63–72. doi: 10.1038/hdy.2015.17
178. Kezic S., Kemperman P.M.J.H., Koster E.S., de Jongh C.M., Thio H.B., Campbell L.E., Irvine A.D., McLean I.W.H., Puppels G.J., Caspers P.J. Loss-of-Function Mutations in the Filaggrin Gene Lead to Reduced Level of Natural Moisturizing Factor in the Stratum Corneum. *J. Invest. Dermatol.* 2008. Vol. 128, No. 8. P. 2117–2119. doi: 10.1038/jid.2008.29
179. Khaligi K., Cheng G., Mirabbasi S., Khaligi B., Wu B., Fan W. Opposite impact of methylene tetrahydrofolate reductase C677T and methylene tetrahydrofolate reductase A1298C gene polymorphisms on systemic inflammation. *J. Clin. Lab. Anal.* 2018. Vol. 32, No. 5. Article e22401. doi: 10.1002/jcla.22401
180. Kloss M., Wiest T., Hyrenbach S., Werner I., Arnold M.-L., Lichy C., Grond-Ginsbach C. *MTHFR* 677TT genotype increases the risk for cervical artery dissections. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2006. Vol. 77, No. 3. P. 951–952. doi: 10.1136/jnnp.2006.089730
181. Koch E., Ristroph M., Kirkpatrick M. Long range linkage disequilibrium across the human genome. *PLoS One.* 2013. Vol. 8, No. 12. Article e80754. doi: 10.1371/journal.pone.0080754
182. Kokotas H., Grigoriadou M., Mikkelsen M., Giannoulia-Karantana A., Petersen M.B. Investigating the impact of the Down syndrome related common *MTHFR* 677C>T polymorphism in the Danish population. *Dis. Markers.* 2009. Vol. 27, No. 6. P. 279–285. doi: 10.3233/DMA-2009-0673
183. Kono M., Nomura T., Ohguchi Y., Mizuno O., Suzuki S., Tsujiuchi H., Hamajima N., McLean W.H.I., Shimizu H., Akiyama M. Comprehensive

- screening for a complete set of Japanese-population-specific filaggrin gene mutations. *Allergy*. 2014. Vol. 69, No. 4. P. 537–540. doi: 10.1111/all.12369
184. Kravchenko S.A., Nechyporenko M.V., Livshits L.A. Origin of Dystrophin Gene Deletions in Duchenne and Becker Muscular Dystrophy Patients from Ukraine. *Cytol. Genetics*. 2017. Vol. 51. No. 3. P. 185-191. doi: 10.3103/S0095452717030057
185. Kriventsova N.V., El'chinova G.I., Amelina S.S., Zinchenko R.A. The Marriage Migration Characteristics of the Rostov Oblast Population. *Rus. J. Genet*. 2005 Vol. 41, No. 7. P. 801–804.
186. Kulas Søborg M.-L., Leganger J., Quitzau Mortensen L., Rosenberg J., Burcharth J. Establishment and baseline characteristics of a nationwide Danish cohort of patients with Ehlers-Danlos syndrome. *Rheumatology*. 2017. Vol. 56, No. 5. P. 763–767. doi: 10.1093/rheumatology/kew478
187. Kumudini N., Uma A., Naushad S.M., Mridula R., Borgohain R., Kutala V.K. Association of seven functional polymorphisms of one-carbon metabolic pathway with total plasma homocysteine levels and susceptibility to Parkinson's disease among South Indians. *Neurosci. Lett*. 2014. No. 568. P. 1-5. doi: 10.1016/j.neulet.2014.03.044
188. Küry S., Buecher B., Robiou-du-Pont S., Scoul C., Colman H., Neel T.L., Houérou C.L., Faroux R., Ollivry J., Lafraisse B., Chupin L.-D., Sébille V., Bézieau S. Low-penetrance alleles predisposing to sporadic colorectal cancers: a French case-controlled genetic association study. *BMC Cancer*. 2008. Vol. 8. Article 326. doi: 10.1186/1471-2407-8-326
189. Kurzwelly D., Knop S., Guenther M., Loeffler J., Korfel A., Thiel E., Hebart H., Simon M., Weller M., Linnebank M., Herrlinger U. Genetic variants of folate and methionine metabolism and PCNSL incidence in a German patient population. *J. Neurooncol*. 2010. Vol. 100, No. 2. P. 187–192. doi: 10.1007/s11060-010-0154-4
190. Kypriotou M., Huber M., Hohl D. The human epidermal differentiation complex: cornified envelope precursors, S100 proteins and the 'fused genes' family. *Exp. Dermatol*. 2012. Vol. 21, No. 9. P. 643–649. doi: 10.1111/j.1600-0625.2012.01472.x

191. Lakshmi Prabha Subhash R., Anupama D., Jayarama S. Kadandale, Meenakshi Bhat, Harshal K.L., Khizer Hussain Afroze M. Consanguinity and chromosomal abnormalities. *Int. J. Anat. Res.* 2017. Vol. 5. No. 4.1. P. 4531-4537. doi: 10.16965/ijar.2017.393
192. Langlois P.H., Moffitt K.B., Scheuerle A.E. A Modified Panel of Sentinel Congenital Anomalies for Potential Use in Mutation Epidemiology Based on Birth Defects Registry Data. *Am. J. Med. Genet. A.* 2014. Vol. 164A. No. 9. P. 2187–2199. doi: 10.1002/ajmg.a.36623
193. Lee A.-Y. The Role of MicroRNAs in Epidermal Barrier. *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21, No. 16. Article 5781. doi: 10.3390/ijms21165781
194. Lee J., Jang A., Seo S.J., Myung S.C. Epigenetic Regulation of Filaggrin Gene Expression in Human Epidermal Keratinocytes. *Ann. Dermatol.* 2020. Vol. 32, No. 2. P. 122–129. doi: 10.5021/ad.2020.32.2.122
195. Lesiak A., Przybyłowska K., Zakrewski M., Stelmach I., Kunas P., van Geel M., Sysa-Jędrzejowska A., Narbutt J. Mutacje R501X i 2282del4 w genie filagryny a atopowe zapalenie skóry. *Alergia Astma Immunologia.* 2010. Vol. 15, No. 3. 162–169.
196. Liaugaudienė O., Benušienė E., Domarkienė I., Ambrozaitytė L., Kučinskas V. X-linked ichthyosis: Differential diagnosis of low maternal oestriol level. *J. Obstet. Gynaecol.* 2014. Vol. 34, No. 8. P. 737–739. doi: 10.3109/01443615.2014.925857
197. Lichter P., Ried T. Molecular analysis of chromosome aberrations. In situ hybridization. *Methods Mol. Biol.* 1994. Vol. 29. P. 449–478. doi: 10.1385/0-89603-289-2:449
198. Liew S.-C., Gupta E.D. Methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) C677T polymorphism: Epidemiology, metabolism and the associated diseases. *Eur. J. Med. Genet.* 2015. Vol. 58, No. 1. P. 1–10. doi: 10.1016/j.ejmg.2014.10.004
199. Liu A., Xiao S., Tan S., Lei X., Zhang J., Jiao T., Liu Y. *STS* gene in a pedigree with X-linked ichthyosis. *J. Huazhong. Univ. Sci. Technolog. Med. Sci.* 2005. Vol. 25, No. 4. P. 468–469. doi: 10.1007/BF02828226

200. Loane M., Morris J.K., Addor M.C., Arriola L., Budd J., Doray B., Garne E., Gatt M., Haeusler M., Khoshnood B., Klungsøyr Melve K., Latos-Bielenska A., McDonnell B., Mullaney C., O'Mahony M., Queißer-Wahrendorf A., Rankin J., Rissmann A., Rounding C., Salvador J., Tucker D., Wellesley D., Yevtushok L., Dolk H. Twenty-year trends in the prevalence of Down syndrome and other trisomies in Europe: impact of maternal age and prenatal screening. *Eur. J. Hum. Genet.* 2013. Vol. 21, No. 1. P. 27–33. doi: 10.1038/ejhg.2012.94
201. Lovricevic I., Franjic B.D., Tomicic M., Vrkcic N., De Syo D., Hudorovic N., Sonicki Z., Lončar R. 5, 10-Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) 677 C→T Genetic Polymorphism in 228 Croatian Volunteers. *Coll. Antropol.* 2004. Vol. 28, No. 2. P. 647–654.
202. Lupi-Herrera E., Soto-López M.E., Lugo-Dimas A.J., Núñez-Martínez M.E., Gamboa R., Huesca-Gómez C., Sierra-Galán L.M., Guarner-Lans V. Polymorphisms C677T and A1298C of MTHFR gene: Homocysteine levels and prothrombotic biomarkers in coronary and pulmonary thromboembolic disease. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2019. Vol. 25. Article 1076029618780344. doi: 10.1177/1076029618780344
203. Lynch S.A., Crushell E., Lambert D.M., Byrne N., Gorman K., King M.D., Green A., O'Sullivan S., Brown F., Hughes J., Knerr I., Monavari A.A., Cotter M., McConnell V.P.M.M., Kerr B., Jones S.A., Keenan C., Murphy N., Cody D., Ennis S., Turner J., Irvine A.D., Casey J. Catalogue of inherited disorders found among the Irish Traveller population. *J. Med. Genet.* 2018. Vol. 55, No. 4. P. 233–239. doi: 10.1136/jmedgenet-2017-104974
204. Ma L.M., Yang H.P., Yang X.W., Ruan L.H. Methionine synthase A2756G polymorphism influences pediatric acute lymphoblastic leukemia risk: A meta-analysis. *Biosci. Rep.* 2019. Vol. 39, No. 1. Article BSR20181770. doi: 10.1042/BSR20181770
205. Ma W., Mao J., Wang X., Duan L., Song Y., Lian X., Zheng J., Liu Z., Wu X. Novel Microdeletion in the X Chromosome Leads to Kallmann Syndrome, Ichthyosis, Obesity, and Strabismus. *Front. Genet.* 2020. Vol. 11. Article 596. doi: 10.3389/fgene.2020.00596

206. Mahmud N., Molloy A., McPartlin J., Orbally R.C., Whitehead A.S., Scott J.M., Wei D.G. Increased prevalence of methylenetetrahydrofolate reductase C677T variant in patients with inflammatory bowel disease, and its clinical implications. *Gut*. 1999. Vol. 45. P. 389–394. doi: 10.1136/gut.45.3.389
207. Mamrack M.D., Klein-Szanto A.J., Reiners J.J., Slaga T.J. Alteration in the distribution of the epidermal protein filaggrin during two-stage chemical carcinogenesis in the SENCAR mouse skin. *Cancer Research*. 1984. Vol. 44, No. 6. P. 2634–2641.
208. Marchi N., Menecier P., Georges M., Lafosse S., Hegay T., Dorzhu C., Chichlo B., Ségurel L., Heyer E. Close inbreeding and low genetic diversity in Inner Asian human populations despite geographical exogamy. *Sci. Rep.* 2018. Vol. 8. Article 9397. doi: 10.1038/s41598-018-27047-3
209. Marenholz I., Kerscher T., Bauerfeind A., Esparza-Gordillo J., Nickel R., Keil T., Lau S., Rohde K., Wahn U., Lee Y.-A. An interaction between filaggrin mutations and early food sensitization improves the prediction of childhood asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009. Vol. 123, No. 4. P. 911-916. doi: 10.1016/j.jaci.2009.01.051
210. Margolis D.J., Mitra N., Wubbenhorst B. Nathanson K. Filaggrin sequencing and bioinformatics tools. *Arch. Dermatol. Res.* 2020. Vol. 312, No. 2. P. 155–158. doi: 10.1007/s00403-019-01956-3
211. Marini N.J., Gin J., Ziegle J., Hunkapiller K.H., Ginzinger D., Gilbert D.A., Rine J. The prevalence of folate-remedial *MTHFR* enzyme variants in humans. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2008. Vol. 105, No. 23. P. 8055–8060. doi: 10.1073/pnas.0802813105
212. Martin Y.N., Salavaggione O.E., Eckloff B.W., Wieben E.D., Schaid D.J., Weinshilboum R.M. Human methylenetetrahydrofolate reductase pharmacogenomics: gene resequencing and functional genomics. *Pharmacogenet. Genomics*. 2006. Vol. 16, No. 4. P. 265–277. doi: 10.1097/01.fpc.0000194423.20393.08
213. Matsumoto J., Ariyoshi N., Ishii I., Kitada M. Functional characterization of seven single-nucleotide polymorphisms of the steroid sulfatase gene found in a

- Japanese population. *J. Hum. Genet.* 2013. Vol. 58, No. 5. P. 267–272. doi: 10.1038/jhg.2013.12
214. Matsuo K., Suzuki R., Hamajima N., Ogura M., Kagami Y., Taji H., Kondoh E., Maeda S., Asakura S., Kaba S., Nakamura S., Seto M., Morishima Y., Tajima K. Association between polymorphisms of folate — and methionine — metabolizing enzymes and susceptibility to malignant lymphoma. *Blood.* 2001. Vol. 97, No. 10. P. 3205–3209. doi: 10.1182/blood.v97.10.3205
215. Mayne B.T., Bianco-Miotto T., Buckberry S., Breen J., Clifton V., Shoubridge C., Roberts C.T. Large Scale Gene Expression Meta-Analysis Reveals Tissue-Specific, Sex-Biased Gene Expression in Humans. *Front. Genet.* 2016. Vol. 7. Article 183. doi: 10.3389/fgene.2016.00183
216. Mazereeuw-Hautieri J., Hernández-Martíni A., O’Toole E.A., Bygum A., Amaro C., Aldwin M., Audouze A., Bodemer C., Bourrat E., Diociaiuti A., Dolenc-Voljc M., Dreyfus I., El Hachem M., Fischer J., Ganemo A., Gouveia C., Gruber R., Hadj-Rabia S., Hohl D., Jonca N., Ezzedine K., Maier D., Malhotra R., Rodriguez M., Ott H., Paige D.G., Pietrzak A., Poot F., Schmuth M., Sitek J.C., Steijlen P., Wehr G., Moreen M., Vahlquist A., Traupe H., Oji V. Management of congenital ichthyoses: European guidelines of care, part two. *Br. J. Dermatol.* 2019. Vol. 180, No. 3. P. 484-495. doi: 10.1111/bjd.16882
217. McQuillan R., Leutenegger A.-L., Abdel-Rahman R., Franklin C.-S., Pericic M., Barac-Lauc L., Smolej-Narancic N., Janicijevic B., Polasek O., Tenesa A., MacLeod A.K., Farrington S.M., Rudan P., Hayward C., Vitart V., Rudan I., Wild S.H., Dunlop M.G., Wright A.F., Campbell H., Wilson J.F. Runs of Homozygosity in European Populations. *Am. J. Hum. Genet.* 2008. Vol. 83, No. 3. P. 359–372. doi: 10.1016/j.ajhg.2008.08.007
218. Mentch S.J., Locasale J.W. One-carbon metabolism and epigenetics: understanding the specificity. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2016. Vol. 363, No. 1. P. 91–98. doi: 10.1111/nyas.12956
219. Mezzavilla M., Vozzi D., Badii R., Khalifa Alkowari M., Abdulhadi K., Giroto G., Gasparini P. Increased Rate of Deleterious Variants in Long Runs of

- Homozygosity of an Inbred Population from Qatar. *Hum. Hered.* 2015. Vol. 79, No. 1. P. 14–19. doi: 10.1159/000371387
220. Mildner M., Jin J., Eckhart L., Kezic S., Gruber F., Barresi C., Stremnitzer C., Buchberger M., Mlitz V., Ballaun C., Sterniczky B., Födinger D., Tschachler E. Knockdown of Filaggrin Impairs Diffusion Barrier Function and Increases UV Sensitivity in a Human Skin Model. *J. Invest. Dermatol.* 2010. Vol. 130, No. 9. P. 2286–2294. doi: 10.1038/jid.2010.115
221. Mills J.L., Molloy A.M., Parle-McDermott A., Troendle J.F., Brody L.C., Conley M.R., Cox C., Pangilinan F., Orr D.J.A., Earley M., McKiernan E., Lynn E.C., Doyle A., Scott J.M., Kirke P.N. Folate-Related Gene Polymorphisms as Risk Factors for Cleft Lip and Cleft Palate. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* 2008. Vol. 82, No. 9. P. 636–643. doi: 10.1002/bdra.20491
222. Mlitz V., Latreille J., Gardinier S., Jdid R., Drouault Y., Hufnagl P., Eckhart L., Guinot C., Tschachler E. Impact of filaggrin mutations on Raman spectra and biophysical properties of the stratum corneum in mild to moderate atopic dermatitis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2012. Vol. 26, No. 8. P. 983–990. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04198.x
223. Moorthie S., Blencowe H., Darlison, M.W., Gibbons S., Lawn J.E., Mastroiacovo P., Morris J.K., Modell B., Congenital Disorders Expert Group. Chromosomal disorders: estimating baseline birth prevalence and pregnancy outcomes worldwide. *J. Community Genet.* 2018. Vol. 9, No. 4. P. 377–386. doi: 10.1007/s12687-017-0336-2
224. Motti C., Gnasso A., Bernardini S., Massoud R., Pastore A., Rampa P., Federici G., Cortese C. Common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. Correlation with homocysteine and other risk factors for vascular disease. *Atherosclerosis.* 1998. Vol. 139, No. 2. P. 377–383. doi: 10.1016/s0021-9150(98)00079-3
225. Mueller J.C. Linkage disequilibrium for different scales and applications. *Brief Bioinform.* 2004. Vol. 5, No. 4. P. 355–364. doi: 10.1093/bib/5.4.355

226. Mueller J.W., Gilligan L.C., Idkowiak J., Aarldt W., Foster P.A. The Regulation of Steroid Action by Sulfation and Desulfation. *Endocr. Rev.* 2015. Vol. 36, No. 5. P. 526–563. doi: 10.1210/er.2015-1036
227. Mullis K.B. The unusual origin of the polymerase chain reaction. *Scientific American.* 1990. Vol. 262, No. 4. P. 56–61, 64–65. doi: 10.1038/scientificamerican0490-56
228. Murtaza G., Siddiq S., Khan S., Hussain S., Naeem M. Molecular Study of X-linked Ichthyosis: Report of a Novel 2-bp Insertion Mutation in the *STS* and a Very Rare Case of Homozygous Female Patient. *J. Dermatol. Sci.*, 2014. Vol. 74, No. 2. P. 165–167. doi: 10.1016/j.jdermsci.2013.12.012
229. Nagtzaam I.F., Stegmann A.P.A., Steijlen P.M., Herbergs J., Van Lent-Albrechts J.A., Van Geel M., Van Steensel M.A.M. Clinically manifest X-linked recessive ichthyosis in a female due to a homozygous interstitial 1·6-Mb deletion of Xp22.31. *Br. J. Dermatol.* 2012. Vol 166, No. 4. P. 905-907. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10685.x
230. Nascimento G.B., Savegnago R.P., Ventura R.V., Ledur M.C., Munari D.P. The Effect of Inbreeding on Linkage Disequilibrium. *10th World Congress of Genetics Applied to Livestock Production: proc.*, Vancouver, 17-22 Aug. 2014. Vancouver, 2014. P. 851. URL: <https://asas.confex.com/asas/WCGALP14/webprogram/Paper3931.html> (дата звернення: 30.09.2020)
231. Naushad S.M., Pavani A., Rupasree Y., Divyya S., Deepti S., Digumarti R.R., Gottumukkaala S.R., Prayagaa A., Kutalaa V.K. Association of aberrations in one-carbon metabolism with molecular phenotype and grade of breast cancer. *Mol. Carcinog.* 2012. Vol. 51, Suppl. 1. P. E32–E41. doi: 10.1002/mc.21830
232. Nazki F.H., Sameer A.S., Ganaie B.A. Folate: metabolism, genes, polymorphisms and the associated diseases. *Gene.* 2014. Vol. 533, No. 1. P. 11–20. doi: 10.1016/j.gene.2013.09.063
233. Nedoszytko B., Reszka E., Gutowska-Owsiak D., Trzeciak M., Lange M., Jarczak J., Niedozytko M., Jablonska E., Romantowski J., Strapagiel D., Skokowski J., Siekierzycka A., Nowicki R.J., Dobrucki I.T., Zaryczńska A.,

- Kalinowski L. Genetic and Epigenetic Aspects of Atopic Dermatitis. *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21, No. 18. Article 6484. doi: 10.3390/ijms21186484
234. Niclot S., Pruvot Q., Besson C., Savoy D., Macintyre E., Salles G., Brousse N., Varet B., Landais P., Taupin P., Junien C., Baudry-Bluteau D. Implication of the folate-methionine metabolism pathways in susceptibility to follicular lymphomas. *Blood.* 2006. Vol. 108, No. 1. P. 278–285. doi: 10.1182/blood-2005-04-1567
235. Nomura K., Nakano H., Umeki K., Harada K., Kon A., Tamai K., Sawamura D., Hashimoto I. A Study of the Steroid Sulfatase Gene in Families with X-linked Ichthyosis Using Polymerase Chain Reaction. *Acta Derm. Venereol.* 1995. Vol. 75, No. 5. P. 340–342. doi: 10.2340/0001555575340342
236. Nowak I., Bylińska A., Wilczyńska K., Wiśniewski A., Malinowski A., Wilczyński J.R., Radwan P., Radwan M., Barcz E., Płoski R., Motak-Pochrzęst H., Banasik M., Sobczyński M., Kuśnierczyk P. The methylenetetrahydrofolate reductase c.c.677C>T and c.c.1298A>C polymorphisms in reproductive failures: Experience from an RSA and RIF study on a Polish population. *PLoS ONE.* 2017. Vol. 12, No. 10. Article e0186022. doi: 10.1371/journal.pone.0186022
237. O’Leary V.B., Mills J.L., Pangilinan F., Kirke P.N., Cox C., Conley M., Weiler A., Peng K., Shane B., Scott J.M., Parle-McDermott A., Molloy A.M., Brody L.C., Members of the Birth Defects Research Group. Analysis of methionine synthase reductase polymorphisms for neural tube defects risk association. *Mol. Genet. Metab.* 2005. Vol. 85, No. 3. P. 220–227. doi: 10.1016/j.ymgme.2005.02.003
238. Õiglane-Shlik E., Talvik T., Žordania R., Põder H., Kahre T., Raukas E., Ilus T., Tasa G., Bartsch O., Väisänen M.-L., Õunap K. Prevalence of Angelman Syndrome and Prader–Willi Syndrome in Estonian Children: Sister Syndromes Not Equally Represented. *Am. J. Hum. Genet.* 2006. Vol. 140, No. 18. P. 1936–1943. doi: 10.1002/ajmg.a.31423
239. Oji V. Ichthyosis vulgaris von X-chromosomal rezessiver Ichthyose unterscheiden. *Hautnah dermatologie.* 2017. Vol. 33, No. 5. P. 40–43. doi: 10.1007/s15012-017-2523-6

240. Oji V., Preil M.-L., Kleinow B., Wehr G., Fischer J., Hennies H.C., Hausser I., Breitzkreutz D., Aufenvenne K., Stieler K., Tantche-va-Poór I., Weidinger S., Emmert S., Hamm H., Perusquia-Ortiz A.M., Zaraeva I., Diem A., Giehl K., Fölster-Holst R., Kiekbusch K., Höger P., Ott H., Traupe H. S1 guidelines for the diagnosis and treatment of ichthyoses – update. *J. Dtsch. Dermatol. Gesel.* 2017. Vol. 15, No. 10. P. 1053–1065. doi: 10.1111/ddg.13340
241. Oji V., Tadini G., Akiyama M., Blanchet Bardon C., Bodemer C., Bourrat E., Coudiere P., DiGiovanna J.J., Elias P., Fischer J., Fleckman P., Gina M., Harper J., Hashimoto T., Hausser I., Hennies H.C., Hohl D., Hovnanian A., Ishida-Yamamoto A., Jacyk W.K., Leachman S., Leigh I., Mazereeuw-Hautier J., Milstone L., Morice-Picard F., Paller A.S., Richard G., Schmuth M., Shimizu H., Sprecher E., Van Steensel M., Taieb A., Toro J.R., Vabres P., Vahlquist A., Williams M., Traupe H. Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Soreze 2009. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2010. Vol. 63, No. 4. P. 607–641. doi: 10.1016/j.jaad.2009.11.020
242. Olivieri A. Epidemiology of Congenital Hypothyroidism. *Thyroid Diseases in Childhood* / ed. by G. Bona, F. De Luca, A. Monzani. Cham: Springer; 2015. P. 53–63. doi: 10.1007/978-3-319-19213-0_6
243. Pakholchuk O.P. Impact of genetically predisposed skin barrier function abnormalities on the onset and course of food allergy in children. *Здоровье ребенка.* 2015. №2(61). С. 19–22.
244. Palmer C.N., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A., Zhao Y., Liao H., Lee S.P., Goudie D.R., Sandilands A., Campbell L.E., Smith F.J.D., O'Regan G.M., Watson R.M., Cecil J.E., Bale S.J., Compton J.G., DiGiovanna J.J., Fleckman P., Lewis-Jones S., Arseculeratne G., Sergeant A., Munro C.S., El Houate B., McElreavey K., Halkjaer L.B., Bisgaard H., Mukhopadhyay S., McLean W.H.I. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat. Genet.* 2006. Vol. 38, No. 4. P. 441–446. doi: 10.1038/ng1767
245. Pangilinan F., Molloy A.M., Mills J.L., Troendle J.F., Parle-McDermott A., Signore C., O'Leary V.B., Chines P., Seay J.M., Geiler-Samerotte K.,

- Mitchell A., VanderMeer J.E., Krebs K.M., Sanchez A., Cornman-Homonoff J., Stone N., Conley M., Kirke P.N., Shane B., Scott J.M., Brody L.C. Evaluation of common genetic variants in 82 candidate genes as risk factors for neural tube defects. *BMC Med. Genet.* 2012. Vol. 13. Article 62. doi: 10.1186/1471-2350-13-62
246. Passarge E. *Color Atlas of Genetics*. New York, Stuttgart: Thieme Publishers, 2018. 474 p.
247. Pavlyk O., Iemets O., Stroy D., Volosovets O., Kryvopustov S., Dosenko V. Single-nucleotide polymorphism (rs11204981) in filaggrin gene and its functional significance for asthma among children with eczema. *Фізіол. журн.* 2016. Т. 62, No. 3. С. 3–8. doi: 10.15407/fz62.03.003
248. Pemberton T.J., Absher D., Feldman M.W., Myers R.M., Rosenberg N.A., Li J.Z. Genomic Patterns of Homozygosity in Worldwide Human Populations. *Am. J. Hum. Genet.* 2012. Vol. 91, No. 2. P. 275–292. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.06.014
249. Perusquía-Ortiz A.M., Oji V., Sauerland M.C., Tarinski T., Zaraeva I., Seller N., Metzger D., Aufenvenne K., Hausser I., Traupe H. Complete filaggrin deficiency in ichthyosis vulgaris is associated with only moderate changes in epidermal permeability barrier function profile. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2013. Vol. 27, No. 12. P. 1552–1558. doi: 10.1111/jdv.12079
250. Polvi A., Linturi H., Varilo T., Anttonen A.K., Byrne M., Fokkema I.F.A.C., Amusa H., Metzidis A., Avela K., Aula P., Kestilä M., Muilu J. The Finnish disease heritage database (FinDis) update – a database for the genes mutated in the Finnish disease heritage brought to the next-generation sequencing era. *Hum. Mutat.* 2013. Vol. 34, No. 11. P. 1458–1466. doi: 10.1002/humu.22389
251. Popa C.-E., Ghiorghiță G. Frequency of congenital malformations and chromosomal disorders in Bacau and Vaslui counties (Romania). *J. Genet.* 2015. Vol. 94, No. 4. P. 661–668. doi: 10.1007/s12041-015-0579-9
252. Postma E., Mertini L., Martini P. Inbred women in a small and isolated Swiss village have fewer children. *J. Evol. Biol.* 2010. Vol. 23. P. 1468-1474. doi: 10.1111/j.1420-9101.2010.02013.x

253. Qanbari S. On the Extent of Linkage Disequilibrium in the Genome of Farm Animals. *Front. Genet.* 2020. Vol. 10. Article 1304. 10.3389/fgene.2019.01304
254. Ramasamy R., Chiba K., Butler P., Lamb D.J. Male biological clock: a critical analysis of advanced paternal age. *Fertil. Steril.* 2015. Vol. 103, No. 6. P. 1402–1406. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.03.011
255. Ramesh R., Chen H., Kukula A., Wakeling E.L., Rustin M.H.A., McLean W.H.I. Exacerbation of X-linked ichthyosis phenotype in a female by inheritance of filaggrin and steroid sulfatase mutations. *J. Dermatol. Sci.* 2011. Vol 64, No. 3. P. 159–162. doi: 10.1016/j.jdermsci.2011.07.006
256. Rastogi M.V., LaFranchi S.H. Congenital hypothyroidism. *Orphanet J. Rare Dis.* 2010. Vol. 5. Article 17. doi: 10.1186/1750-1172-5-17
257. Ray A., Oliver T.R., Halder P., Pal U., Sarkar S., Dutta S., Ghosh S. Risk of Down syndrome birth: Consanguineous marriage is associated with maternal meiosis-II nondisjunction at younger age and without any detectable recombination error. *Am. J. Med. Genet. Part A.* 2018. Vo. 176, No. 11. P. 2342–2349. doi: 10.1002/ajmg.a.40511
258. Razdan S., Raina S.K., Pandita K.K., Razdan S., Nanda R., Kaul R., Dogra S. Inbreeding as a cause for deafness: Dadhkai study. *Indian J. Hum. Genet.* 2012. Vol. 18, No. 1. P. 71–74. doi: 10.4103/0971-6866.96655
259. Reich D.E., Cargill M., Bolk S., Ireland J., Sabeti P.C., Richter D.J., Lavery T., Kouyoumjian R., Farhadian S.F., Ward R., Lander E.S. Linkage disequilibrium in the human genome. *Nature.* 2001. Vol. 411, No. 6834. P. 199–204. doi: 10.1038/35075590
260. Relethford J. Human population genetics. Hoboken (New Jersey): Wiley-Blackwell, 2012. 296 p.
261. Relton C.L., Wilding C.S., Laffling A.J., Jonas P.A., Lynch S.A., Tawn E.J., Burn J. Gene–gene interaction in folate-related genes and risk of neural tube defects in a UK population. *Med. Genet.* 2004. Vol. 41, No. 4. P. 256–260. doi: 10.1136/jmg.2003.010694
262. Ren H., Ferguson K., Kirkpatrick G., Vinning T., Chow V., Ma S. Altered Crossover Distribution and Frequency in Spermatocytes of Infertile Men with

- Azoospermia. *PLoS One*. 2016. Vol. 11, No. 6. Article e0156817. doi: 10.1371/journal.pone.0156817
263. Ren Z.J., Zhang Y.P., Ren P.W., Yang B., Deng S., Peng Z.F., Liu L.-R., Wei W.R., Dong Q. Contribution of MTR A2756G polymorphism and MTRR A66G polymorphism to the risk of idiopathic male infertility. *Medicine*. 2019. Vol. 98, No. 51. Article e18273. doi: 10.1097/MD.00000000000018273
264. Riordan J.D., Nadeau J.H. From Peas to Disease: Modifier Genes, Network Resilience, and the Genetics of Health. *J. Hum. Genet.* 2017. Vol. 101, No. 2. P. 177–191. doi: 10.1016/j.ajhg.2017.06.004
265. Rižner T.L. The Important Roles of Steroid Sulfatase and Sulfotransferases in Gynecological Diseases. *Front. Pharmacol.* 2016. Vol. 7. Article 30. doi: 10.3389/fphar.2016.00030
266. Rodrigo-Nicolás B., Bueno-Martínez E., Martín-Santiago A., Cañueto J., Vicente A., Torrelo A., Noguera-Morel L., Duat-Rodríguez A., Jorge-Finnigan C., Palacios-Álvarez I., García-Hernández J.L., Sebaratnam D.F., González-Sarmiento R., Hernández-Martín A. Evidence of the high prevalence of neurological disorders in nonsyndromic X-linked recessive ichthyosis: a retrospective case series. *Br. J. Dermatol.* 2018. Vol. 179, No. 4. P. 933–939. doi: 10.1111/bjd.16826
267. Romdhane L., Mezzi N., Hamdi Y., El-Kamah G., Barakat A., Abdelhak S. Consanguinity and Inbreeding in Health and Disease in North African Populations. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2019. Vol. 20. P. 155–179. doi: 10.1146/annurev-genom-083118-014954
268. Romeo G., Bittles A.H. Consanguinity in the Contemporary World. *Hum. Hered.* 2014. Vol. 77, No. 1–4. P. 6–9. doi: 10.1159/000363352
269. Ross J.B., Allderice P.W., Shapiro L.J., Aveling J., Eales B.A., Simms D. Familial X-linked Ichthyosis, Steroid Sulfatase Deficiency, Mental Retardation, and Nullisomy for Xp223-pter. *Arch. Dermatol.* 1985. Vol. 121, No. 12. P. 1524–1528.
270. Sabolić Pipinić I., Varnai V.M., Turk R., Breljak D., Kezić S., Macan J. Low frequency of filaggrin null mutations in Croatia and their relation with allergic

- diseases. *Int. J. Immunogenet.* 2013. Vol. 40, No. 3. P. 192-198. doi: 10.1111/iji.12006
271. Saccucci P., Compagnone E., Verrotti A., Galasso C., Curatolo P. Lack of association between *MTHFR* C677T and *MTHFR* A1298C genetic polymorphisms and mental retardation. *Nutritional Neuroscience.* 2008. Vol. 11, No. 5. P. 241–242. doi: 10.1179/147683008X301595
272. Saeb A.T.M., Al-Naqeb D. The Impact of Evolutionary Driving Forces on Human Complex Diseases: A Population Genetics Approach. *Scientifica.* 2016. Vol. 2016. Article 2079704. doi: 10.1155/2016/2079704
273. Sampaolesi R., Zarate J., Sampaolesi J.R. The Glaucomas. Vol. I. Pediatric Glaucomas. Berlin, Heidelberg: Springer; 2009. 486 p.
274. Sánchez-Guijo A., Neunzig J., Gerber A., Oji V., Hartmann M.F., Schuppe H.-C., Traupe H., Bernhardt R., Wudy S.A. Role of steroid sulfatase in steroid homeostasis and characterization of the sulfated steroid pathway: Evidence from steroid sulfatase deficiency. *Mol. Cell Endocrinol.* 2016. Vol. 437. P. 142–153. doi: 10.1016/j.mce.2016.08.019
275. Sandilands A., Sutherland C., Irvine A.D., McLean W.H.I. Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease. *J. Cell Sci.* 2009. Vol. 122, No. 9. P. 1285–1294. doi: 10.1242/jcs.033969
276. Sandilands A., Terron-Kwiatkowski A., Hull P.R., O'Regan G.M., Clayton T.H., Watson R.M., Carrick T., Evans A.T., Liao H., Zhao Y., Campbell L.E., Schmuth M., Gruber R., Janecke A.R., Elias P.M., van Steensel M.A.M., Nagtzaam I., van Geel M., Steijlen P.M., Munro C.S., Bradley D.G., Palmer C.N.A., Smith F.J.D., McLean W.H.I., Irvine A.D. Comprehensive analysis of the gene encoding filaggrin uncovers prevalent and rare mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema. *Nature Genet.* 2007. Vol. 39, No. 5. P. 650–654. doi: 10.1038/ng2020
277. Schweizer R., Blumenstock G., Mangelsdorf K., Ehehalt S., Rössner L., Dorn T., Binder G., Ranke M.B. Prevalence and incidence of endocrine disorders in children: results of a survey in Baden-Wuerttemberg and Bavaria (EndoPrIn BB) 2000–2001. *Klin. Padiatr.* 2010. Vol. 222, No. 2. P. 67–72. doi: 10.1055/s-0029-1241868

278. Seremak-Mrozikiewicz A., Barlik M., Borowczak P., Kurzawińska G., Kraśnik W., Nowocień G., Drews K. The frequency of 677C>T polymorphism of *MTHFR* gene in the Polish population. *Arch. Perinat. Med.* 2013. Vol. 19, No. 1. P. 12–18.
279. Seremak-Mrozikiewicz A., Bogacz A., Deka-Pawlik A., Klejewski A., Wolski H., Drews K., Karasiewicz M., Czerny B. The polymorphisms of methionine synthase (*MTR*) and methionine synthase reductase (*MTRR*) genes in pathogenesis of preeclampsia. *J. Maternal-Fetal & Neonatal Med.* 2017. Vol. 30, No. 20. P. 1–17. doi: 10.1080/14767058.2016.1254183
280. Shawky R.M., Elsayed S.M., Zaki M.E., Nour El-Din S.M., Kamal F.M. Consanguinity and its relevance to clinical genetics. *Egypt. J. Med. Hum. Genet.* 2013. Vol. 14, No. 2. P. 157–164. doi: 10.1016/j.ejmhg.2013.01.002
281. Sheeladevi S., Lawrenson J.G., Fielder A.R., Suttle C.M. Global prevalence of childhood cataract: a systematic review. *Eye.* 2016. Vol. 30, No. 9. P. 1160–1169. doi: 10.1038/eye.2016.156
282. Skaaby T., Husemoen L.L.N., Jørgensen T., Johansen J.D., Menné T., Szecsi P., Stender S., Bager P., Thyssen J.P., Linneberg A. Associations of filaggrin gene loss-of-function variants and human papillomavirus-related cancer and pre-cancer in Danish adults. *Plos ONE.* 2014. Vol. 9, No. 6. Article e99437. doi: 10.1371/journal.pone.0099437
283. Smith F.J.D., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A., Sandilands A., Campbell L.E., Zhao Y., Liao H., Evans A.T., Goudie D.R., Lewis-Jones S., Arseculeratne G., Munro C.S., Sergeant A., O'Regan G., Bale S.J., Compton J.G., DiGiovanna J.J., Presland R.B., Fleckman P., McLean W.H.I. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nat. Genet.* 2006. Vol. 38, No. 3. P. 337–342. doi: 10.1038/ng1743
284. Stevenson A.C. The load of hereditary defects in human populations. *Radiation Res.* 1959. Suppl. 1. P. 306–325. doi: 10.2307/3583647
285. Stevenson R.E., Schwartz C.E., Rogers R.C. Atlas of X-Linked Intellectual Disability Syndromes. Oxford: Oxford University Press, 2012. 368 p.

286. Stover P.J. Polymorphisms in 1-carbon metabolism, epigenetics and folate-related pathologies. *J. Nutrigenet. Nutrigenomics*. 2011. Vol. 4, No. 5. P. 293-305. doi: 10.1159/000334586
287. Sun X., Fernando R., Dekkers J. Contributions of linkage disequilibrium and co-segregation information to the accuracy of genomic prediction. *Genet. Sel. Evol.* 2016. Vol. 48, No. 1. Article 77. doi: 10.1186/s12711-016-0255-4
288. Suh B.-Y., Jung J.-J., Park N., Seong C.-H., Im H.-J., Kwon Y., Kim D., Chun Y.-J. Induction of steroid sulfatase expression by tumor necrosis factor- α through phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling pathway in PC-3 human prostate cancer cells. *Exp. Mol. Med.* 2011. Vol. 43, No. 11. P. 646–652. doi: 10.3858/emm.2011.43.11.073
289. Süßmuth K., Gruber R., Rodriguez E., Traupe H., Amler S., Sánchez-Guijo A., Valentin F., Tarinski T., Straub N., Metze D., Schneider S.W., Hausser I., Baurecht H., Weidinger S., Oji V. Increased prevalence of filaggrin deficiency in 51 patients with recessive X-linked ichthyosis presenting for dermatological examination. *J. Invest. Dermatol.* 2018. Vol. 138, No. 3. P. 709–711. doi: 10.1016/j.jid.2017.08.047
290. Takeichi T., Akiyama M. Inherited ichthyosis: Non-syndromic forms. *J. Dermatol.* 2016. Vol. 43, No. 3. P. 242–251. doi: 10.1111/1346-8138.13243
291. Tansek M.Z., Groselj U., Angelkova N., Anton D., Baric I., Djordjevic M., Grimci L., Ivanova M., Kadam A., Kotori V., Maksic H., Marginean O., Margineanu O., Miljanovic O., Moldovanu F., Muresan M., Nanu M., Samardzic M., Sarnavka V., Savov A., Stojiljkovic M., Suzic B., Tincheva R., Tahirovic H., Toromanovic A., Usurelu N., Battelino T. Phenylketonuria screening and management in southeastern Europe – survey results from 11 countries. *Orphanet J. Rare Dis.* 2015. Vol. 10. Article 68. doi: 10.1186/s13023-015-0283-0
292. Thauvin-Robinet C., Lambert D., Vaillant G., Caillier P., Donzel A., Cusin V., Huet F., Teyssier J.-R., Mugneret F., Faivre L. X-linked recessive ichthyosis in a girl: strategy for identifying the causal mechanism. *Br. J. Dermatol.* 2005. Vol. 152, No. 1. P. 191–193. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06367.x

293. Theodoratou E., Farrington S.M., Tenesa A., McNeill G., Cetnarskyj R., Barnetson R.A., Porteous M.E., Dunlop M.G., Campbell H. Dietary Vitamin B6 Intake and the Risk of Colorectal Cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2008. Vol. 17, No. 1. P. 171–182. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-07-0621
294. Theodorou K., Couvet D. Genetic load in subdivided populations: interactions between the migration rate, the size and the number of subpopulations. *Heredity.* 2006. Vol. 96, No. 1. P. 69–78. doi: 10.1038/sj.hdy.6800762
295. Thomas M.P., Potter B.V. The structural biology of oestrogen metabolism. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2013. Vol. 137. P. 27–49. doi: 10.1016/j.jsbmb.2012.12.014
296. Thyssen J.P., Johansen J.D., Linneberg A., Menné T., Nielsen N.H., Meldgaard M., Szecsi P.B., Stender S., Carlsen B.C. The association between null mutations in the filaggrin gene and contact sensitization to nickel and other chemicals in the general population. *Br. J. Dermatol.* 2010. Vol. 162, No. 6. P. 1278–1285. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09708.x
297. Thyssen J.P., Kezic S. Causes of epidermal filaggrin reduction and their role in the pathogenesis of atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014. Vol. 134, No. 4. P. 792–799. doi: 10.1016/j.jaci.2014.06.014
298. Tkach I.R., Huleyuk N.L, Zastavna D.V., Weise A., Liehr T., Ciszkowicz E., Tyrka M. Chromosomal aberrations in spontaneously aborted products of conception from Ukraine. *Biopolymers and Cell.* 2017. Vol. 33. No. 6. P. 424-433. doi: 10.1007/s10815-017-1069-1
299. Toral-Lopez J., González-Huerta L.M., Cuevas-Covarrubias S.A. Segregation analysis in X-linked ichthyosis: paternal transmission of the affected X-chromosome. *Brit. J. Derm.* 2008. Vol. 158, No. 4. P. 818–820. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08405.x
300. Toral-López J., González-Huerta L.M., Cuevas-Covarrubias S.A. X linked recessive ichthyosis: Current concepts. *World J. Dermatol.* 2015. Vol. 4, No. 3. P. 129–134. doi: 10.5314/wjd.v4.i3.129
301. Traupe H. Revealing the mysteries of X-linked recessive ichthyosis. *Br. J. Dermatol.* 2018. Vol. 179, No. 4. P. 821–822. doi: 10.1111/bjd.16821

302. Traupe H., Fisher J., Oji V. Nonsyndromic types of ichthyoses – an update. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2014. Vol. 12, No. 2. P. 109–121. doi: 10.1111/ddg.12229
303. Trifonova E.A., Eremina E.R., Urnov F.D., Stepanov V.A. The Genetic Diversity and Structure of Linkage Disequilibrium of the *MTHFR* Gene in Populations of Northern Eurasia. *Acta Naturae*. 2012. Vol. 4, No. 1. P. 53–69.
304. Trzeciak W.H., Koczorowski R. Molecular basis of hypohidrotic ectodermal dysplasia: an update. *J. Appl. Genetics*. 2016. Vol. 57, No. 1. P. 51–61. doi: 10.1007/s13353-015-0307-4
305. Uhlén M., Fagerberg L., Hallström B.M., Lindskog C., Oksvold P., Mardinoglu A., Sivertsson Å., Kampf C., Sjöstedt E., Asplund A., Olsson I., Edlund K., Lundberg E., Navani S., Szigartyo C.A., Odeberg J., Djureinovic D., Takanen J.O., Hober S., Alm T., Edqvist P.H., Berling H., Tegel H., Mulder J., Rockberg J., Nilsson P., Schwenk J.M., Hamsten M., von Feilitzen K., Forsberg M., Persson L., Johansson F., Zwahlen M., von Heijne G., Nielsen J., Pontén F. Tissue-based map of the human proteome. *Science*. 2015. No. 347(6220). Article 1260419. doi: 10.1126/science.1260419
306. Uusitalo E., Leppävirta J., Koffert A., Suominen S., Vahtera J., Vahlberg T., Pöyhönen M., Peltonen J., Peltonen S. Incidence and mortality of neurofibromatosis: A total population study in Finland. *J. Invest. Dermatol.* 2015. Vol. 135, No. 3. P. 904–906. doi: 10.1038/jid.2014.465
307. Vahlquist A., Fischer J., Törmä H. Inherited Nonsyndromic Ichthyoses: An Update on Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2018. Vol. 19, No. 1. P. 51–66. doi: 10.1007/s40257-017-0313-x
308. Valent F., Deroma L., Moro A., Ciana G., Martina P., De Martin F., Michelesio E., Da Riolo M.R., Macor D., Bembi B., the Rare Disease Network of the Friuli Venezia Giulia Region. Value of the Rare Disease Registry of the Italian Region Friuli Venezia Giulia. *Value in Health*. 2019. Vol. 22, No. 9. P. 1003–1011. doi: 10.1016/j.jval.2019.04.1917
309. van der Put N.M., Gabreëls F., Stevens E.M., Smeitink J.A., Trijbels F.J., Eskes T.K., van der Heuvel L.P., Blom H.J. A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: an additional risk factor for neural

- tube defects? *Am. J. Hum. Genet.* 1998. Vol. 62, No. 5. P. 1044–1051. doi: 10.1086/301825
310. van der Valk R.J., Kiefte-de Jong J.C., Sonnenschein-van der Voort A.M.M., Duijts L., Hafkamp-de Groen E., Moll H.A., Tiemeier H., Steegers E.A.P., Hofman A., Jaddoe V.W.V., de Jongte J.C. Neonatal folate, homocysteine, vitamin B12 levels and methylenetetrahydrofolate reductase variants in childhood asthma and eczema. *Allergy.* 2013. Vol. 68, No. 6. P. 788–795. doi: 10.1111/all.12146
311. van Limbergen J., Russell R.K., Nimmo E.R., Zhao Y., Liao H., Drummond H.E., Davies G., Gillett P.M., Bisset W.M., Mahdi G., Wilson D.C., Brown S.J., McLean W.H.I., Satsangi J. Filaggrin loss-of-function variants are associated with atopic comorbidity in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2009. Vol. 15, No. 10. P. 1492–1498. doi: 10.1002/ibd.20926
312. Vasku V., Bienertova-Vasku J., Necas M., Vasku A. *MTHFR* (methylenetetrahydrofolate reductase) C677T polymorphism and psoriasis. *Clin. Exp. Med.* 2009. Vol. 9, No. 4. P. 327–331. doi: 10.1007/s10238-009-0054-0
313. Vávrová K., Henkes K., Strüver K., Sochorová M., Školová B., Witting M.Y., Friess W., Schreml S., Meier R.J., Schäfer-Korting M., Fluhr J.W., Kuchler S.J. Filaggrin Deficiency Leads to Impaired Lipid Profile and Altered Acidification Pathways in a 3D Skin Construct. *J. Invest. Dermatol.* 2014. Vol. 134, No. 3. P. 746–753. doi: 10.1038/jid.2013.402
314. Verma I.C., Puri R.D. Global burden of genetic disease and the role of genetic screening. *Semin. Fetal. Neonat. M.* 2015. Vol. 20, No. 5. P. 354–363. doi: 10.1016/j.siny.2015.07.002
315. Wan L., Li Y., Zhang Z., Sun Z., He Y., Li R. Methylenetetrahydrofolate reductase and psychiatric diseases. *Transl. Psychiatry.* 2018. Vol. 8. Article 242. doi: 10.1038/s41398-018-0276-6
316. Wang N., An K., Liu H., Fu X., Yu G., Yu Y., Tian H., Zhang F. Detection of the STS gene in a family with X-linked recessive ichthyosis. *Indian J.*

- Dermatol. Venereol. Leprol.* 2013. Vol. 79, No. 2. Article 268. doi: 10.4103/0378-6323.107669
317. Wang W., Jiao X.H., Wang X.P., Sun X.Y., Dong C. MTR, MTRR, and MTHFR gene polymorphisms and susceptibility to nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. *Genet. Test Mol. Biomarkers.* 2016. Vol. 20, No. 6. P. 297–303. doi: 10.1089/gtmb.2015.0186
318. Wellesley D., Dolk H., Boyd P.A., Greenlees R., Haeusler M., Nelen V., Garne E., Khoshnood B., Doray B., Rissmann A., Mullaney C., Calzolari E., Bakker M., Salvador J., Addor M.-C., Draper E., Rankin J., Tucker D. Rare chromosome abnormalities, prevalence and prenatal diagnosis rates from population-based congenital anomaly registers in Europe. *Eur. J. Hum. Genet.* 2012. Vol. 20, No. 5. P. 521–526. doi: 10.1038/ejhg.2011.246
319. Wells R.S., Kerr C.B. Clinical Features of Autosomal Dominant and Sex-linked Ichthyosis in an English Population. *Br. Med. J.* 1966. No. 1(5493). P. 947–950. doi: 10.1136/bmj.1.5493.947
320. Williams Gynecology/ ed. by B.L. Hoffman, J.O. Schorge, J.I. Schaffer, L.M. Halvorson, K.D. Bradshaw, F.G. Cunningham. New York: McGraw-Hill, 2012. 1401 p.
321. Wilson A., Platt R., Wu Q., Leclerc D., Christensen B., Yang H., Gravel R.A., Rozen R. A common variant in methionine synthase reductase combined with low cobalamin (vitamin B12) increases risk for spina bifida. *Mol. Genet. Metab.* 1999. Vol. 67, No. 4. P. 317–323. doi: 10.1006/mgme.1999.2879
322. Wilson R.C., Nimkarn S., Dumic M., Obeid J., Razzaghy Azar M., Najmabadi H., Saffari F., New M.I. Ethnic-specific distribution of mutations in 716 patients with congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. *Mol. Genet. Metab.* 2007. Vol. 90, No. 4. P. 414–421. doi: 10.1016/j.ymgme.2006.12.005
323. Winge M.C.G., Hoppe T., Berne B., Vahlquist A., Nordenskjöld M, Bradley M., Törmä H. Filaggrin Genotype Determines Functional and Molecular Alterations in Skin of Patients with Atopic Dermatitis and Ichthyosis

- Vulgaris. *PLoS ONE*. 2012. Vol. 6, No. 12. Article e28254. doi: 10.1371/journal.pone.0028254
324. Wu P., Yang W., Ma J., Zhang J., Liao J., Xu L., Xu M., Yu L. Mutant-allele tumor heterogeneity in malignant glioma effectively predicts neoplastic recurrence. *Oncol. Lett.* 2019. Vol. 18, No. 6. P. 6108–6116. doi: 10.3892/ol.2019.10978
325. Yamamoto-Tanaka M., Makino T., Motoyama A., Miyai M., Tsuboi R., Hibino T. Multiple pathways are involved in DNA degradation during keratinocyte terminal differentiation. *Cell Death Dis.* 2014. Vol. 5, No. 4. Article e1181. doi: 10.1038/cddis.2014.145
326. Yang C.S., Pomerantz H., Mannava K.A., Corwin J., Weinstock M.A., Fleckman P., DiGiovanna J.J., Robinson-Bostom L. Comparing histopathology from patients with X-linked recessive ichthyosis and autosomal recessive congenital ichthyosis with transglutaminase 1 mutation: A report from the National Registry for Ichthyosis and Related Skin Disorders. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2016. Vol. 74, No. 5. P. 1008–1010.E2. doi: 10.1016/j.jaad.2015.12.027
327. Yu L., Li T., Robertson Z., Dean J., Gu N.F., Feng G.Y., Yates P., Sinclair M., Crombie D.A., Walker N., He L., St. Clair D. No association between polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase gene and schizophrenia in both Chinese and Scottish populations. *Mol. Psychiatry*. 2004. Vol. 9, No. 12. P. 1063–1065. doi: 10.1038/sj.mp.4001566
328. Zahnert T. The Differential Diagnosis of Hearing Loss. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2011. Vol. 108, No. 25. P. 433–444. doi: 10.3238/arztebl.2011.0433
329. Zara-Lopes T., Galbiatti-Dias A.L., Castanhole-Nunes M.M., Padovani-Júnior J.A., Maniglia J.V., Pavarino E.C., Goloni-Bertollo E.M. Polymorphisms in MTHFR, MTR, RFC1 and CBS genes involved in folate metabolism and thyroid cancer: A case-control study. *Arch. Med. Sci.* 2019. Vol. 15, No. 2. P. 522–530. doi: 10.5114/aoms.2018.73091
330. Zelinska N., Shevchenko I., Globa E. Nationwide Study of Turner Syndrome in Ukrainian Children: Prevalence, Genetic Variants and Phenotypic Features.

- J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2018. Vol. 10, No. 3. P. 256–263. doi: 10.4274/jcrpe.5119
331. Zhang X., Liu J., Shao X., Cai J., Gao S., Lin X., Yuan Y., Li Z., Li B., Xu Y. Detection of the deletion of the *STS* gene and flanking sequences using polymerase chain reaction in a Chinese pedigree: the first case report of X-linked ichthyosis associated with testicular microlithiasis. *Eur. J. Dermatol.* 2013. Vol. 23, No. 5. P. 731–733. doi: 10.1684/ejd.2013.2121
332. Zhang Y., Zhan W., Du Q., Wu L., Ding H., Liu F., Yin A. Variants c.677 C>T, c.1298 A>C in MTHFR, and c.66 A>G in MTRR affect the occurrence of recurrent pregnancy loss in chinese women. *Genet. Test. Mol. Biomarkers.* 2020. Vol. 24, No. 11. P. 717–722. doi: 10.1089/gtmb.2020.0106
333. Zhi X., Yang B., Fan S., Li Y., He M., Wang D., Wang Y., Wei J., Zheng Q., Sun G. Additive interaction of MTHFR C677T and MTRR A66G polymorphisms with being overweight/obesity on the risk of Type 2 diabetes. *Int. J. Environ. Res. Public. Health.* 2016. Vol. 13, No. 12. Article 1243. doi: 10.3390/ijerph13121243
334. Zilberman U., Bibi H. The Effect of Multiple Sulfatase Deficiency (MSD) on Dental Development: Can We Use the Teeth as an Early Diagnostic Tool? *JIMD Rep.* 2016. Vol. 30. P. 95–101. doi: 10.1007/8904_2015_523
335. Zinchenko R.A., Elchinova G.I., Gavrilina S.G., Ginter E.K. Analysis of Diversity of Autosomal Recessive Diseases in Populations of Russia. *Rus. J. Genet.* 2001. Vol. 37, No. 11. P. 1312–1322.
336. Zinchenko R.A., Elchinova G.I., Rudenskaia G.E., Galkina V.A., Larina T.Yu., Kozlova S.I., Izhevsky P.V., Ginter E.K. Integrated Population Genetic and Medical Genetic Study of Two Raions of the Tver Oblast. *Rus. J. Genet.* 2004. Vol. 40, No. 5. P. 537–545.
337. Ziyab A.H., Karmaus W., Holloway J.W., Zhang H., Ewart S., Arshad S.H. DNA methylation of the filaggrin gene adds to the risk of eczema associated with loss-of-function variants. *EADV.* 2013. Vol. 27, No. 3. P. e420-e423. doi: 10.1111/jdv.12000

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті:

1. Fedota O. M., Roshcheniuk L. V., **Sadovnychenko I. O.**, Gontar J. V., Merenkova I. M., Vorontsov V. M., Ryzhko P. P. Genetic Study of X-Linked Recessive Ichthyosis in Eastern Ukraine. *Cytol. Genet.* 2021. Vol. 55, No. 1. P. 47–52. doi: 10.3103/S0095452721010072 (*Особистий внесок здобувача: участь у дослідженні, обговоренні та інтерпретації результатів, написання статті*).
2. Fedota O., **Sadovnychenko I.**, Chorna L., Roshchenyuk L., Vorontsov V., Ryzhko P., Haybonyuk I., Belyaev S., Belozorov I., Makukh H. The effects of polymorphisms in one-carbon metabolism genes on manifestation of ichthyosis vulgaris. *Open Access Maced. J. Med. Sci.* 2021. Vol. 9(A). P. 291–297. doi: 10.3889/oamjms.2021.6004 (*Особистий внесок здобувача: участь у дослідженні, обговоренні та інтерпретації результатів, написання статті*).
3. Федота О. М., **Садовниченко Ю. О.**, Руденко М.О., Полікова Л.В., Лисак М.П., Зінов'єв Д. І., Білодід Л. М., Дулич Л. А., Федота Н. М. Тягар моногенної і хромосомної патології дитячого населення південного сходу Харківської області. *Український журнал медицини, біології та спорту.* 2019. Т. 4, № 2 (18). С. 284-290. doi: 10.26693/jmbs04.02.284 (*Особистий внесок здобувача: участь у дослідженні, обговоренні та інтерпретації результатів, написання статті*).
4. Федота О. М., **Садовниченко Ю. О.**, Грищенко М. І., Тищенко К. В., Грищенко Я. А. Спектр та поширеність генетичної патології серед дітей та підлітків північних районів Харківської області. *Актуальні проблеми сучасної медицини.* 2019. Вип. 3. С. 20–27. doi: 10.26565/2617-409X-2019-

3-03 (*Особистий внесок здобувача: участь у дослідженні, обговоренні та інтерпретації результатів, написання статті*)

5. Федота О. М., **Садовниченко Ю. О.**, Лисак М. П., Федота Н. М., Рощенко Л. В. Генетико-епідеміологічне дослідження міського та сільського дитячого населення Харківської області на прикладі Зміївського району. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2018. Т. 3, № 4 (13). С. 220–225. doi: 10.26693/jmbs03.04.220 (*Особистий внесок здобувача: участь у дослідженні, обговоренні та інтерпретації результатів, написання статті*).
6. Федота О. М., **Садовниченко Ю. О.**, Рощенко Л. В., Воронцов В. М., Рижко П. П. Дослідження поширеності різних форм іхтіозу в Харківській області. *Фактори експериментальної еволюції організмів*. 2018. Т. 23. С. 244–248. doi: 10.7124/FEEO.v23.1022 (*Особистий внесок здобувача: участь у дослідженні, обговоренні та інтерпретації результатів, написання статті*).
7. Федота О. М., **Садовниченко Ю. О.**, Мовчан Н. В., Колодяжний О. В., Долженкова Р. С., Рощенко Л. В., Касьян І. М. Генетико-епідеміологічне дослідження дитячого населення Красноградського району Харківської області. *Вісник Українського товариства генетиків і селекціонерів*. 2018. Т. 16, № 1. С. 52–60. (*Особистий внесок здобувача: участь у дослідженні, обговоренні та інтерпретації результатів, написання статті*).
8. Федота А. М., Рощенко Л. В., **Садовниченко Ю. А.**, Меренкова І. Н., Гонтарь Ю. В., Воронцов В. М. Анализ генов одноуглеродного метаболизма и комплекса эпидермальной дифференцировки у больных ихтиозом простым. *Georgian Medical News*. 2017. № 3 (264). С. 90–97. (*Особистий внесок здобувача: участь у дослідженні, обговоренні та інтерпретації результатів, написання статті*).

Тези:

9. **Садовниченко Ю. О.** Особливості поліморфізму генів одноуглецевого метаболізму серед населення Європи. *Актуальні питання сучасної*

медицини: тези доповідей XVIII Міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та фахівців, яка присвячена 25-річчю заснування кафедри загальної та клінічної патології медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, 22–23 квітня 2021 р., м. Харків, Україна. Харків: ХНУ імені В. Н. Каразіна, 2021. С. 141–142. (*Форма участі: усна доповідь*)

10. Федота О. М., Рощенюк Л. В., **Садовниченко Ю. О.**, Гонтар Ю. В., Меренкова І. М., Воронцов В. М., Рижко П. П. Репродукційні особливості у родинах з X-зчепленим іхтіозом. *Актуальні питання сучасної медицини*: тези доповідей XVIII Міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та фахівців, яка присвячена 25-річчю заснування кафедри загальної та клінічної патології медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, 22–23 квітня 2021 р., м. Харків, Україна. Харків: ХНУ імені В. Н. Каразіна, 2021. С. 166–167. (*Форма участі: публікація тез*)

11. **Садовниченко Ю. О.**, Федота О. М. Популяційно-генетичне дослідження населення Харківської області. *Актуальні питання сучасної медицини*: тези доповідей XVII Міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та фахівців, яка присвячена 215-річчю заснування медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, 26-27 березня 2020 р., м. Харків, Україна. Харків: ХНУ імені В. Н. Каразіна, 2020. С. 243–244. (*Форма участі: публікація тез*)

12. **Садовниченко Ю. О.**, Лисак М. П., Колодяжний О. В., Федота Н. М., Мовчан Н. В. Динаміка шлюбно-міграційної структури районів Харківської області. *Актуальні питання сучасної медицини*: тези доповідей XVII Міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та фахівців, яка присвячена 215-річчю заснування медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, 26-27 березня 2020 р., м. Харків, Україна. Харків: ХНУ імені В. Н. Каразіна, 2020. С. 208–209. (*Форма участі: усна доповідь*)

13. **Садовниченко Ю. О.**, Руденко М. О., Зінов'єв Д. І., Федота О. М. Дослідження обтяженості моногенною патологією дитячого населення Балаклійського та Ізюмського районів Харківської області. *Актуальні питання сучасної медицини: тези доповідей XVI Міжнародної науково-практичної конференції студентів, молодих вчених та фахівців, 28-29 березня 2019 р., м. Харків. Харків: ХНУ імені В. Н. Каразіна, 2019. С. 227-228. (Форма участі: усна доповідь)*
14. Fedota O. M., Roshenyuk L. V., Gontar Y. V., Lysenko N. G., Babalian V. O., Tyzhnenko T. V., **Sadovnychenko Y. A.**, Vorontsov V. M., Ryzhko P. P., Gerilovych A. P. Effects of inbreeding on linkage disequilibrium for SNPs of *MTHFR*, *MTR*, *F5*, *LCT* and *VDR3* genes in Ukrainian population. *European Journal of Human Genetics*. 2019. Vol. 27. P18.43С. (Форма участі: публікація тез)
15. **Садовниченко Ю. О.**, Федота Н. М., Мовчан Н. В., Рощенко Л. В., Тиженко Т. В. Обтяженість спадковою патологією дитячого населення районів Харківської області. *Актуальні питання сучасної медицини: тези доповідей XV Міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та фахівців, 25-26 квітня 2018 р., м. Харків. Харків: ХНУ імені В. Н. Каразіна, 2018. С. 184. (Форма участі: усна доповідь)*
16. Мовчан В. С., **Садовниченко Ю. О.**, Мовчан Н. В., Степаненко Б. О. Генетико-епідеміологічне дослідження двосторонньої нейросенсорної втрати слуху у Харківській області. *Медицина третього тисячоліття: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів, 16-17 січня 2017 р., м. Харків. Харків, 2017. С. 54–55. (Форма участі: публікація тез)*
17. **Садовниченко Ю. О.**, Мовчан Н. В., Рощенко Л. В., Воронцов В. М. Аналіз поширеності моногенних дерматозів на прикладі іхтіозу у Харківській області. *Актуальні питання сучасної медицини: тези доповідей XIV Міжнародної наукової конференції студентів, аспірантів, докторантів, молодих вчених та фахівців, 30–31 березня 2017 р., м. Харків,*

- у 2-х томах. Х.: ХНУ імені В. Н. Каразіна, 2017. Т. 2. С. 78–80. (Форма участі: усна доповідь)
18. Федота О. М., Рощенюк Л. В., Рижко П. П., Воронцов В. М., Меренкова І. М., **Садовниченко Ю. О.** Біоетичні аспекти при генетичних дослідженнях дерматозів. *Біоетика та біобезпека: мультидисциплінарні аспекти*: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 105-річчю пам'яті В. К. Висковича, 23–24 травня 2017 р., м. Харків. Харків, 2017. С. 155-156. (Форма участі: публікація тез)
19. Рощенюк Л. В., Рижко П. П., Воронцов В. М., Меренкова І. М., **Садовниченко Ю. О.**, Гонтар Ю. В., Федота О. М. Дослідження асоціації мутацій гена *FLG* з розвитком іхтіозу звичайного та гінекологічними захворюваннями. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*: тези III (X) з'їзду Української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів, 22–23 листопада 2017 р., м. Львів. 2017. № 4. С. 84–85. (Форма участі: публікація тез)
20. Федота О. М., Рощенюк Л. В., Рижко П. П., Воронцов В. М., **Садовниченко Ю. О.** Дослідження поширеності іхтіозу у Харківській області. *Актуальні питання дерматології, венерології, і ВІЛ/СНІД інфекції*: збірник наукових праць. Х.: видавництво «Водный спектр», 2016. С. 103–105. (Форма участі: публікація тез)
21. Рощенюк Л. В., Федота А. М., Гонтар Ю. В., Ильин И. Е., Воронцов В. М., **Садовниченко Ю. А.** Молекулярно-цитогенетическое исследование X-сцепленного ихтиоза. *Дерматология та венерология: труды научно-практической конференции с участием международных специалистов «Инновационные технологии в дерматовенерологии. Междисциплинарные связи»*, 13–14 ноября 2015 года, г. Харьков. 2015. №3. С. 88–89. (Форма участі: публікація тез)

ДОДАТОК Б

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

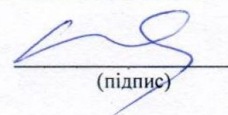
 Проректор
 з науково-педагогічної роботи
 Харківського національного
 медичного університету
 проф. В.Д. Марковський
 «21» «12» 2020 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.) доповнення змісту навчальної дисципліни «Медична біологія» матеріалами щодо генетичних особливостей звичайного та Х-зчепленого рецесивного іхтіозів у Харківській області, поширеності генетичної патології та характеристик генетико-демографічних процесів у регіоні
2. Ким і коли запропонований старший викладач кафедри медичної біології Садовниченко Юрій Олександрович, 31 серпня 2018 р.
3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конференції, семінари та ін.) Дисертація «Генетичне дослідження іхтіозу у Харківській області»
4. Де і коли впроваджено кафедра медичної біології ХНМУ, з вересня 2018 р.
5. Результати застосування методу за період з 09.2018 р. по 06.2020 рр. поглиблення знань здобувачів вищої освіти другого (магістерського) рівня спеціальності «Медицина» щодо молекулярно-генетичних механізмів патогенезу спадкових захворювань на прикладі іхтіозу, способів їх діагностики та прогнозування, епідеміології та зв'язку з популяційно-генетичними характеристиками населення
6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3) покращення сприйняття тем розділів «Молекулярні та цитологічні основи життєдіяльності людини» та «Організмний рівень організації життя. Основи генетики людини» 76,5% здобувачів
7. Зауваження, пропозиції доповнити матеріал курсу кейсами та завданнями для самостійної роботи здобувачів з використанням матеріалів дисертації

Відповідальний(і) за впровадження старший викладач
кафедри медичної біології Садовниченко Ю.О.

21.12.2020р.
 (дата)


 (підпис)