

МОНОГЕННЫЕ ДЕРМАТОЗЫ

В ОЦЕНКЕ ФАКТОРОВ ПОПУЛЯЦИОННОЙ ДИНАМИКИ

Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина

(г. Харьков)

Областной клинический кожно-венерологический диспансер №1

(г. Харьков)

Данная работа является фрагментом НИР «Изучение клинко-патогенетических механизмов развития недифференцированной дисплазии соединительной ткани в ремоделировании эластичнотканых структур организма человека», № гос. регистрации 0112U001027.

Вступление. Оценка распространенности моногенных дерматозов как характеристика отягощенности популяций моногенной патологией может выступать индикатором направленности генетических процессов, особенно в сельских популяциях, и имеет существенное значение для генетического мониторинга и генетического прогнозирования, для анализа природы генетического груза, в частности, груза наследственных болезней.

Ихтиоз обычный или вульгарный (ichthyosis vulgaris; OMIM 146700), аутосомно-доминантный [7, 8], с пенетрантностью у гетерозигот более 90% [12,13], обусловлен мутациями в гене филаггрина (FLG; OMIM 135940), локализованного в регионе 1q21. У больных и их родственников в Харьковской области обусловлен мутациями 2282del4 и R501X в гене FLG. Обычный ихтиоз встречается в различных популяциях с частотой 1:2500-1:5000 [7]. Фенотипические характеристики вульгарного ихтиоза в первом приближении близки к описаниям фенотипа при X-сцепленном ихтиозе. X-сцепленный рецессивный ихтиоз (X-linked ichthyosis; OMIM 308100) обусловлен дефицитом стероидной сульфатазы вследствие мутации в STS гене (STS; OMIM 300747), локализованном в Xp22.3, делеции STS гена или участка X-хромосомы [7,14].

Различные формы ихтиоза, как и другие моногенные дерматозы, в первом приближении практически не используются в качестве «сторожевых» или «индикаторных» фенотипов для оценки динамики параметров генетического груза [3,5,9] в силу невысокой распространенности в популяциях, трудностей ее оценки в связи с необходимостью высококвалифицированного подхода при диагностике различных форм этих патологий. Однако авторы данной работы предлагают показать приемлемость использования генодерматозов, при соблюдении вышеописанных условий, при исследовании факторов популяционной динамики, в данном случае величины инбридинга [1], для оценки степени

генетической безопасности населения. Кроме того, обычный и X-сцепленный ихтиоз являются одними из наиболее распространенных моногенных заболеваний человека, проблемы генодерматозов особенно актуальны в социальном отношении и практически не изучены в украинских популяциях.

В связи с вышеизложенным **целью** данного **исследования** стал анализ связи распространенности ихтиоза среди населения харьковской области с факторами популяционной динамики.

Объект и методы исследования. В настоящей работе использованы материалы экспедиций 2008-2011 гг. из 4 районов Харьковской области: Красноградского, Змиевского, Богодуховского и Волчанского. Для изучения распространенности обычного аутосомно-доминантного (OMIM 146700) и X-сцепленного (OMIM 308100) ихтиоза, в результате скрининга населения исследуемых районов Харьковской области, проведен сплошной учет больных, находящихся под наблюдением в ОККВД №1 и диспансерах области. При накоплении первичной информации динамичные осмотры больных и родственников, генеалогический и молекулярно-генетический анализ мутаций 2282del4 и R501X в гене FLG позволили установить формы исследуемого генодерматоза у пробандов и их родственников.

Данные о численности населения, площади и количестве населенных пунктов районов были получены в Главном управлении статистики Харьковской области.

Разница в распространенности обычного ихтиоза в разных популяциях оценивалась с помощью ф-преобразования Фишера путём угловой трансформации. Оценка генетической структуры популяций проведена с помощью величин случайного инбридинга Fst, рассчитанных на основании коэффициентов миграции [1]. Для оценки линейной связи между значениями распространенности ихтиоза и коэффициента случайного инбридинга Fst рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона и Спирмена. Проверку статистических гипотез осуществляли на уровне значимости не менее 0,03 [2,11].

Результаты исследований и их обсуждение. Распространённость ихтиоза в нескольких районах области (табл.) составляет от 1:121 (в с.

Значения коэффициента случайного инбридинга Fst и распространенности ихтиоза в городах и селах Харьковской области

Населенный пункт	Численность населения	Значение Fst	Распространенность ихтиоза	Коэффициент корреляции, r±s
г. Красноград	21431	0,000046	0,00028	N=22 r=0,74 p<0,000064 (по Пирсону) r=0,41 p<0,03 (по Спирмену)
с. Песчанка	5346	0,000213	0,00019	
с. Октябрьское	121	0,003846	0,04800	
с. Владимировка	403	0,001320	0,00250	
с. Лукашовка	164	0,003793	0,01220	
Красногр. р-н	46363	0,000053	0,00024	
г. Змиев	14836	0,000048	0,00020	
с. Зидьки	4701	0,000143	0,00085	
с. Гинеевка	3400	0,000371	0,0003	
п. Комсомольский	15621	0,000046	0,00019	
Змиевской р-н	73400	0,000017	0,00020	
г. Богодухов	21581	0,000035	0,00065	
с. Гуты	1828	0,000384	0,00100	
с. П. Никитовка	964	0,000509	0,00200	
Богодух. р-н	40800	0,000031	0,00039	
Волчанск	21018	0,000052	0,00005	
с. Б. Колодец	4086	0,000254	0,00073	
с. Гонтаровка	667	0,001245	0,00150	
с. Резниково	335	0,002176	0,00300	
с. Рубежное	691	0,000987	0,00145	
с. Юрченково	1078	0,000912	0,00093	
с. Червоноармейское	2508	0,002508	0,00440	
Волчанский р-н	28700	0,000036	0,00024	

Таблица

анализ прямой зависимости отягощенности населения от параметров генетической структуры изученных популяций.

Коэффициент линейной корреляции между распространенностью ихтиоза в селах и городах исследуемых районов и значениями случайного инбридинга Fst, составил 0,41 (по Спирмену, p<0,03) и 0,74 (по Пирсону, p<0,000064), что показывает высокую положительную взаимосвязь исследуемых параметров.

Подобные исследования, характеризующие уровень подразделенности изученных популяций, с помощью оценки величины и территориальных различий в распространенности моногенной патологии, представлены для отдельных российских популяций. Например, для пяти районов Ростовской области коэффициент корреляции между значениями аутосомно-рецессивной наследственной глухоты и случайного инбридинга составил 0,89±0,10 [4,10]. Генодерматозы, применяемые авторами в настоящей работе, представлены в подобном свете впервые.

Выводы. При решении проблем популяционной и личной генетической безопасности населения возможными путями снижения частоты наследственной патологии может быть в первую очередь профилактика снижения частоты асортативных

Октябрьское Красноградского района) до 1:21018 (в Волчанске), что в среднем, в том числе и по Харьковской области в целом, составляет 1:3000, что сопоставимо с показателями для других европейских популяций (p>0,05).

Рассчитаны показатели коэффициента случайного инбридинга в селах, районных центрах и районах области. Значения Fst находятся в пределах от 0,000017 (Змиевской район) до 0,003793, (с. Лукашовка Красноградского района).

Для выявления различий в величинах генетического груза и определения механизма территориального распространения ихтиоза был проведен

родственных браков, а генодерматозы могут использоваться при оценке факторов популяционной динамики как параметры генетического груза.

Перспективы дальнейших исследований. Анализ результатов проведенных исследований позволит разрабатывать меры профилактики угрозы генетической безопасности населения [3,5,6,9]. Кроме того, выявление и территориальной и этнической приуроченности редких моногенных заболеваний имеет существенное значение для генетического мониторинга и генетического прогнозирования для отдельных семей, что решает проблемы личной генетической безопасности.

Литература

- Алтухов Ю. П. Динамика популяционных генофондов при антропогенных воздействиях [Текст] / Ю. П. Алтухов; под ред. Ю. П. Алтухова. – М. : Наука, 2004. – 619 с.
- Атраментова Л. О. Статистичні методи в біології [Текст] / Л. О. Атраментова, О. М. Утевська. – Х. : ХНУ, 2007. – 288 с.
- Загрязнение окружающей среды и проблема генетической безопасности городского населения [Текст] / Б. А. Калабушкин [и др.] // Докл. III-й междунар. конф. «Экополис-2000: экология и устойчивое развитие города» (Москва, 24–25 нояб. 2000 г.). – М. : Изд-во РАМН, 2000. – С. 216–217.
- Зинченко Р. А. Медико-генетическое изучение населения Республики Удмуртии. Сообщение II. Разнообразие наследственной патологии в четырех районах Республики Удмуртии [Текст] / Р. А. Зинченко, Е. В. Осипова, В. А. Галкина // Мед. генетика. – 2005. – Т. 3, № 11. – С. 507–513.

5. Курбатова О. Л. Этнодемографические процессы и экологическая ситуация в Москве в свете проблемы генетической безопасности населения [Текст] / О. Л. Курбатова // Безопасность России: правовые, социально-экономические и научно-технические аспекты. Безопасность и устойчивое развитие крупных городов. – М.: МГФ «Знание», 1998. – С. 311–335.
6. Ревазов А. А. Медико-генетическое изучения населения Костромской области [Текст] / А. А. Ревазов, Г. М. Парадеева, Г. И. Ельчинова // Генетика. – 1988. – Т. 24, № 11. – С. 2035–2041.
7. Рыжко П. П. Генодерматозы: буллезный эпидермолиз [Текст] / П. П. Рыжко, А. М. Федота, В. М. Воронцов. – Х.: Обериг, 2009. – 187 с.
8. Суворова К. Н. Наследственные дерматозы [Текст] / К. Н. Суворова, А. А. Антоньев. – М.: Медицина, 1977. – 232 с.
9. Федота А. М. Исследование уровня генетической безопасности городского населения [Текст] / А. М. Федота, А. Н. Козлов // Цитология и генетика. – 2005. – Т. 39, № 4. – С. 41–44.
10. Шокарев Р. А. Генетико-эпидемиологическое и молекулярно-генетическое изучение наследственной тугоухости в Ростовской области [Текст] / Р. А. Шокарев, С. С. Амелина, Н. В. Кривенцова // Мед. генетика. – 2005. – Т. 4. – № 12. – С. 556–567.
11. Armitage P. Statistical methods in medical research [Text] / P. Armitage, G. Berry. – 3rd ed. – Oxford: Blackwell Sci. Publ., 1994. – 620 pp.
12. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris [Text] / F. J. D. Smith [et al.] // Nature Genet. – 2006. – Vol. 38. – P. 337–342.
13. Loss of normal profilaggrin and filaggrin in flaky tail (ft/ft) mice: an animal model for the filaggrin-deficient skin disease ichthyosis vulgaris [Text] / R. B. Presland [et al.] // J. Invest. Dermatol. – 2000. – Vol. 115. – P. 1072–1081.
14. Molecular studies of deletions at the human steroid sulfatase locus [Text] / L. J. Shapiro [et al.] // Proc. Nat. Acad. Sci. – 1989. – Vol. 86. – P. 8477–8481.

УДК 575. 616. 224. 2

МОНОГЕННЫЕ ДЕРМАТОЗЫ В ОЦЕНКЕ ФАКТОРОВ ПОПУЛЯЦИОННОЙ ДИНАМИКИ

Федота А. М., Рощенюк Л. В., Мовчан Н. В., Рыжко П. П., Воронцов В. М.

Резюме. В статье представлены результаты популяционно-генетического исследования моногенного дерматоза ихтиоза среди населения Харьковской области. Распространённость ихтиоза в районах области составляет от 1:121 до 1:21018, что в среднем, в том числе и по Харьковской области в целом, составляет 1:3000. Коэффициент линейной корреляции между распространённостью ихтиоза в селах и городах исследуемых районов и значениями случайного инбридинга F_{st} , находящихся в пределах от 0,000017 до 0,003793, составил 0,41–0,74, что демонстрирует высокую положительную взаимосвязь исследуемых параметров, а также обусловленность величин и территориальных различий в распространённости патологии уровнем подразделённости субпопуляций. Возможным путем снижения частоты наследственной патологии может быть в первую очередь снижение частоты ассортативных родственных браков, а генодерматозы могут использоваться при оценке факторов популяционной динамики как параметры генетического груза.

Ключевые слова: генодерматозы, инбридинг, популяция, генетическая безопасность.

УДК 575. 616. 224. 2

МОНОГЕННІ ДЕРМАТОЗИ В ОЦІНЦІ ЧИННИКІВ ПОПУЛЯЦІЙНОЇ ДИНАМІКИ

Федота А. М., Рощенюк Л. В., Мовчан Н. В., Рижко П. П., Воронцов В. М.

Резюме. У статті представлені результати популяційно-генетичного дослідження моногенного дерматозу їхтиозу серед населення Харківської області. Поширеність їхтиозу в районах області становить від 1:121 до 1:21018, що в середньому, в тому числі і по Харківській області в цілому, становить 1:3000. Коефіцієнт лінійної кореляції між поширеністю їхтиозу в селах і містах досліджуваних районів і значеннями коефіцієнта випадкового інбридингу F_{st} , що знаходяться в межах від 0,000017 до 0,003793, склав 0,41–0,74, що демонструє високий позитивний взаємозв'язок досліджуваних параметрів, а також обумовленість величин і територіальних відмінностей у поширеності патології рівнем поділу субпопуляцій. Можливим шляхом зниження частоти спадкової патології може бути в першу чергу зниження частоти невідповідних споріднених шлюбів, а генодерматози можуть використовуватися при оцінці факторів популяційної динаміки як параметри генетичного вантажу.

Ключові слова: генодерматози, інбридинг, популяція, генетична безпека.

UDC 575. 616. 224. 2

Monogenic Dermatoses in the Assessment of Factors of Population Dynamics

Fedota A. M., Roshchenyuk L. V., Movchan N. V., Ryzhko P. P., Vorontsov V. M.

Abstract. Introduction. The article presents the results of genetics study of monogenic dermatosis ichthyosis in Kharkiv region population. The authors demonstrate the acceptability of the using of gendodermatosis to assess the degree of genetic safety of the population.

Various forms of ichthyosis, as well as other monogenic dermatoses, in the first approximation are not used as a «guard» or «indicator» phenotypes for the assessment of the parameters of the genetic load due to low prevalence in the population, its evaluation difficulties due to the need of highly skilled approach to diagnosis various forms of

these pathologies. Genodermatosis problems are particularly relevant in social attitude, and they have hardly been studied in Ukrainian populations, both ichthyosis vulgaris and X-linked ichthyosis are among the most common human monogenic diseases. In connection with the foregoing analysis of the relationship among the population prevalence of ichthyosis, Kharkiv region with the factors of population dynamics devoted to this work.

Materials and methods. The research was conducted in four districts of Kharkiv region (Krasnogradsky, Zmi-evskoy, Bohodukhivskiy and Volchanskiy). Genealogical and molecular genetic analysis of mutations 2282del4 and R501X of *FLG* gene allowed to confirm the forms of examined genodermatosis in probands and relatives. The difference in frequency of vulgaris in populations of the region was measured using Fisher's ϕ -conversion. Evaluation of the genetic structure of populations conducted using random values of random inbreeding coefficient F_{st} , calculated on the basis of migration rates. For evaluation of the linear relationship between the values of the prevalence of ichthyosis and random inbreeding coefficient F_{st} the Pearson and Spearman correlation coefficient was calculated.

Results of the study. Prevalence of ichthyosis in the districts was from 1:121 (village Oktyabrskoe Krasnograd district) to 1:21018 (Volchansk) that, on average, including the Kharkiv region in general, is 1:3000, which is comparable to facts of other European populations. To detect differences in the values of the genetic load and determine the mechanism of territorial distribution of ichthyosis the analysis of directly dependent population burdenness from the parameters of genetic structure of the studied populations was made. The indicator of random inbreeding in villages, district centers and districts of the region were calculated. F_{st} values range from 0.000017 (Zmievs-koy district) to 0.003793 (village Lukashovka Krasnograd district). The linear correlation coefficient between the prevalence of ichthyosis in the villages and towns of the studied districts and F_{st} values of the random inbreeding was 0,41-0,74, which demonstrates a positive relationship investigated parameters. Analysis of the results of the research suggests that the magnitude and spatial differences in the prevalence of disease caused be the level of subpopulation units. Identify both of territorial and ethnic confines rare monogenic diseases is essential for genetic monitoring and genetic prediction for individual families, which solves the problem of personal genetic safety.

Conclusion. In solving the problems of population genetic and personal safety of the population possible by reducing the frequency of hereditary pathology may be a reduction in the frequency of assortative consanguineous marriages and genodermatosis can be used to assess factors of population dynamics as a parameters of the genetic load.

Key words: genodermatosis, inbreeding, population, genetic safety.

Рецензент – к. біол. н. Тижненко Т. В.

Стаття надійшла 22. 04. 2014 р.