

© Федота О. М., Рощенюк Л. В., Меренкова І. М., Воронцов В. М., Садовниченко Ю. О., Гонтар Ю. В.

УДК 616.5-003.871:575.224.22:575.174.015.3:618.14

Федота О. М., *Рощенюк Л. В., **Меренкова І. М., *Воронцов В. М.,

Садовниченко Ю. О., *Гонтар Ю. В.

АНАЛІЗ АСОЦІАЦІЇ ГЕНУ КОМПЛЕКСУ ЕПІДЕРМАЛЬНОГО ДИФЕРЕНЦІЮВАННЯ З ДЕРМАТОЛОГІЧНИМИ ТА ГІНЕКОЛОГІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна (м. Харків)

*Обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер № 1 (м. Харків)

**КЗОЗ «Харківський міський пологовий будинок № 1» (м. Харків)

***Харківський національний медичний університет (м. Харків)

****ТОВ «Медичний центр ІГР» (м. Київ)

sadovnychenko@mail.ru

Дослідження є фрагментом НДР «Генетичні передумови розвитку та корекції спадкової патології на різних етапах онтогенезу людини та тварин» (№ державної реєстрації 0116U005341).

Вступ. Іхтіоз є найбільш поширеним моногенним генодерматозом, для якого описано понад 30 клінічних форм [8,12,31]. До 80-95% випадків цього захворювання припадає на іхтіоз звичайний [31].

Іхтіоз звичайний (Q 80.1.0, OMIM 146700) [10,28] має аутосомно-домінантний тип успадкування з неповною пенетрантністю до 80% [23,33] та зумовлений мутаціями гена епідермального білка філагрину (FLG, OMIM 135940) [23,28]. Знайдено понад 40 мутацій цього гена — R501X, 2282del4, 3321delA, Q2417X, E2422X та ін., сумарна частота яких у європейських популяціях сягає 7-10%, у азійських — 3,0% [22,23].

Відомо, що мутації гена *FLG* можуть підвищувати ризик розвитку атопії, харчової алергії, захворювань шлунково-кишкового тракту, раку шкіри, цукрового діабету, деяких вірусних хвороб тощо [22,23,34]. За деяких форм іхтіозу можуть спостерігатися гінекологічні порушення, в тому числі цервікальна інтраепітеліальна неоплазія та рак шийки матки (РШМ) [21,26]. Однак у світовій літературі бракує відомостей про асоціацію мутацій гена *FLG* з обома захворюваннями [23]. Аналіз асоціації іхтіозу та мутації гена *FLG* з РШМ є ускладненим через впровадження скринінгових програм щодо РШМ, особливо у країнах Європи, що суттєво знизило частку цього виду раку у структурі онкологічних захворювань. Так, у Великій Британії за 15 років захворюваність на РШМ знизилася на 42%, смертність — на 60% [13]. У Швеції, Фінляндії, Швейцарії, Словенії частота РШМ знижується на 15-30% кожні п'ять років [13], але в Україні за останні десять років показник захворюваності на РШМ зріс на 11%, у 2002 р. — 18,6 на 100 тис. населення, у 2011 р. — 21,8, а смертність — до 8,9 випадків на 100 тис. жіночого населення [15]. Тому поширеність та важкість перебігу цих та інших гінекологічних захворювань — лейоміоми матки, ендометріозу та новоутворень репродуктивної системи — зумовлює актуальність пошуку кандидатних генів

шляхом аналізу асоціацій цих патологій з іншими, для яких визначені генні мережі.

Відомо, що ендометріоз уражує 15-50% жінок репродуктивного віку, 30-40% хворих на ендометріоз є неплідними [3]. До генної мережі ендометріозу в теперішній час відносять гени системи детоксикації ксенобіотиків, гени, відповідальні за імунний статус, ендокринні функції, гени міжклітинних взаємодій і проонкогени [6]. Саме ця складна генетична природа ендометріозу є підставою для розвитку всебічних досліджень цієї патології.

Лейоміома (фіброма, фіброміома) матки є доброякісним новоутворенням, що виникає внаслідок аномального поділу міогенних клітин. Поширеність лейоміоми у жінок може сягати 77%, особливо у пізньому репродуктивному та пременопаузальному віці. До факторів ризику міоми матки належать вік 40-50 років, гінекологічні захворювання, що пов'язані з гормональним дисбалансом (у т. ч. ендометріоз), нереалізоване або пізнє дітонародження та інші. Рання маніфестація захворювання може бути зумовлена мультифакторіальною природою патології та хромосомними аномаліями [19,24].

За даними літератури рак ендометрію є однією з найбільш розповсюджених форм онкопатології органів малого тазу в жінок. Ризик розвитку захворювання зростає на тлі гіперплазії ендометрію, бездітності та інших факторів. Розвивається він зазвичай у постменопаузі, у віці 50-70 років. Для цього виду раку встановлено асоціацію з низкою генів, зокрема, PTEN, CTNNB1, PIK3CA, ARID1A, KRAS та ін. [24,30].

У зв'язку з викладеним вище **метою дослідження** було визначення асоціації дерматологічної та гінекологічної патології з алельним поліморфізмом гена *FLG*.

Об'єкт і методи дослідження. Збір та аналіз клініко-генеалогічної інформації проводилися методом одиничної реєстрації пробанда на базі ОКШВД № 1 та шкірно-венерологічних диспансерів Харківської області. Діагноз та форма дерматозу встановлені на основі аналізу клініко-генеалогічних даних та результатів лабораторних досліджень відповідно до МКБ-10: іхтіоз звичайний (Q 80.1.0). Проаналізова-

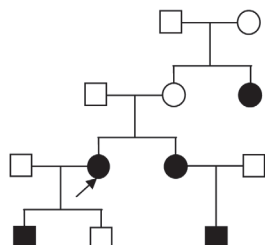
но інформацію про 38 родин, до яких належали 18 жінок та 20 чоловіків у віці від 26 до 76 років, хворих на іхтіоз звичайний. У якості показника репродукційної здатності хворих на іхтіоз визначали середню кількість дітей у родині. Перевірка даних на відповідність закону нормального розподілу виконана за методами Шапіро-Уїлка та Колмогорова-Смірнова [20]. Дослідження зв'язку між ознаками проводилося за допомогою кореляційного аналізу за Пірсоном та Спірменом. Перевірка статистичних гіпотез про асоціацію вивчених алелів та генотипів та оцінка рядів розподілу проведена за допомогою критерію χ^2 [1].

Результати досліджень та їх обговорення. Аналіз хворих на іхтіоз жінок (n=18, 47,4%) та чоловіків (n=20, 52,6%) репродуктивного та пострепродуктивного віку (26-76 років) з 38 родин показав, що середній вік жінок склав $47,8 \pm 3,1$ (31-70) років, чоловіків — $52,4 \pm 3,1$ (26-76) років.

Серед 58 дітей у родинах хворих на іхтіоз співвідношення осіб чоловічої та жіночої статі склало 33:25 (1,32:1, $p=0,294$). Воно дорівнювало 1:1 серед потомства хворих на іхтіоз жінок (16:15; $p=0,857$) та чоловіків (18:9; $p=0,083$).

Дослідження розподілу кількості дітей у жінок, хворих на іхтіоз, що народжували дітей у Харківській області протягом чотирьох десятиріч (1968-2007 рр.), показало, що середня кількість дітей у досліджених родинах пацієнтів з іхтіозом склала $1,5 \pm 0,1$ (0-4 дитини): у чоловіків з іхтіозом — $1,4 \pm 0,1$ (0-2 дитини), у жінок — $1,7 \pm 0,2$ (0-4 дитини). Динаміка розподілу в цілому відповідала динаміці цього показника репродукції в Україні та у Харківській області (табл.) [2, 7, 18], значущої різниці між показниками не знайдено ($p=0,954$).

Середній вік дітонородження у жінок с іхтіозом склав $24,1 \pm 1,2$ роки, що свідчить про можливість реалізувати свій репродукційний потенціал тільки у молодому віці, до початку розвитку гінекологічних захворювань, що спричинюють непліддя. У той же час середній вік маніфестації ендометріозу у жінок в Україні — $38,5 \pm 8,2$ роки [11], поширеність лейоміоми сягає максимуму у 40-річних жінок [17], а пік захворюваності РШМ припадає на вікову категорію 35-59 років [5], на рак ендометрію — на 40,6-60,5 років [4].



■, ● — особи з генотипом 2282del4/N за геном *FLG*.

Рис. Родовід родини з іхтіозом звичайним. У пробанда діагностовано міому матки, гіперплазію ендометрію (з 27-ми років), мастопатію, а в її сестри — рак ендометрію (з 29-ти років).

Обидві сестри мають потомство.

Таблиця.

Середня кількість дітей у хворих на іхтіоз жінок, що проживають у Харківській області у 1968-2007 роках

Роки	Жінки, хворі на іхтіоз звичайний	Контроль
1968-1972	$1,5 \pm 0,5$	$1,7 \pm 0,0^*$
1973-1977	$1,7 \pm 0,7$	
1978-1982	$1,0 \pm 0,0$	$1,8 \pm 0,0^*$
1983-1987	$1,5 \pm 0,5$	
1988-1992	$1,0 \pm 0,0$	$1,5 \pm 0,1^{**}$
1993-1997	$1,3 \pm 0,3$	$1,1 \pm 0,0^{**}$
1998-2002	$1,0 \pm 0,0$	$0,9 \pm 0,0^{**}$
2003-2007	$1,3 \pm 0,3$	$1,0 \pm 0,0^{**}$

Примітки: *дані по Україні; **дані по Харківській області.

Серед семи всебічно обстежених жінок репродуктивного віку, хворих на іхтіоз звичайний, 42,86% (n=3) мали гінекологічні захворювання (рис.). За статистичними даними, у Харківській області у 2015 році захворюваність на ендометріоз склала 292,81 на 100000 населення або 1:341 (0,29%) [14], а захворюваність на рак ендометрію — 35,4 на 100 тис. жіночого населення або 1:2825 (0,35%) [16]. Таким чином, частота гінекологічних патологій в жінок, хворих на іхтіоз, статистично значуще перевищує цей показник серед жіночого населення Харківської області ($p < 0,05$).

Відомо, що ендометріоз зумовлений проникненням клітин ендометрію до інших тканин та органів, де у ендометріальних клітинах відбуваються процеси, подібні до таких у нормальному ендометрії [27]. У клітинах ендометрію експресується ген *FLG*. Мутації цього гена зумовлюють зниження концентрації білка профілагрину в зернистому шарі епідермісу, майже повне зникнення цього шару і витончення шипуватого шару, зменшення вмісту гігроскопічних амінокислот натурального зволожуючого фактора (NMF) і підвищення трансепідермальної втрати води [9,25,29]. Його мутації також сприяють порушенню щільності епітелію та підвищенню його проникності для збудників інфекційних захворювань, зокрема папіломавірусу людини, який спричинює рак шийки матки, самої матки, піхви, статевого члена, шиї та голови [32]. Зміни, що відбуваються у епітелії за наявності мутацій гена *FLG* та аномального філагрину, дозволяють припустити їх можливий внесок у генез ендометріозу.

Таким чином, наявність мутації гена *FLG* дозволяє прогнозувати розвиток гінекологічних та онкологічних захворювань у пацієнтів з іхтіозом звичайним, запропонувати заходи профілактики захворювань репродуктивної сфери та онкопатології та сформулювати сучасні синтетичні концепції етіології та патогенезу досліджених захворювань.

Висновки. Дослідження репродуктивних характеристик хворих на іхтіоз, які проживають у Харківській області, показало, що середній вік жінок з іхтіозом склав $47,8 \pm 3,1$ років. Середня кількість дітей у жінок з іхтіозом — $1,7 \pm 0,2$, що не відрізняється від середнього показника серед населення Харківської

області. Середній вік дітонародження у жінок с іхтіозом склав $24,1 \pm 1,2$ роки, що є нижчим, ніж середній вік маніфестації гінекологічних захворювань. Частота гінекологічних патологій у жінок, хворих на іхтіоз, статистично значуще перевищує цей показник серед жіночого населення Харківської області. Встановлено асоціацію між гетерозиготністю за делецією

2282del4 гена *FLG* та гінекологічними порушеннями, зокрема ендометріозом, раком ендометрію та лейоміомою матки.

Перспективи подальших досліджень. Розширити уявлення про асоціацію алельного поліморфізму гена *FLG* з порушеннями репродукції та онкопатологіями серед українського населення.

Література

1. Атраментова Л.О. Статистичні методи в біології: Підручник / Л.О. Атраментова, О.М. Утевська. — Х.: ХНУ імені В.Н. Каразіна, 2007. — 288 с.
2. Банк даних статистичної служби України [Електронний ресурс]. — URL: <http://database.ukrcensus.gov.ua/Mult/Dialog/Saveshow.asp> (дата звернення 30.09.2016).
3. Бенюк В.А. Современный взгляд на лечение эндометриоза / В.А. Бенюк, И.А. Усевич // Медицинские аспекты здоровья женщины. — 2007. — № 1 (4). — С. 28-31.
4. Бочкарева Н.В. Оценка риска развития рака эндометрия у больных с гиперпластическими процессами эндометрия и миомой матки в различные возрастные периоды / Н.В. Бочкарева, Л.А. Коломиец, И.В. Кондакова [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2009. — № 1-2. — С. 102-107.
5. Воробйова Л.І. Проблеми патології шийки матки в Україні: аналітичний огляд наукової літератури / Л.І. Воробйова, Н.Я. Жилка, Т.В. Зайкова // Вісн. соц. гіг. та орг. охор. здор. України. — 2012. — № 2. — С. 14-15.
6. Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины / Под ред. В.С. Баранова. — СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. — 528 с.
7. Итоги Всесоюзной переписи населения 1970 г. Т. 7: Миграция населения, число и состав семей в СССР, союзных и автономных республиках, краях и областях. — Москва: Госстатиздат ЦСУ СССР, 1974. — 455 с.
8. Мавров И.И. Основы диагностики и лечения в дерматологии и венерологии / И.И. Мавров, Л.А. Болотная, И.М. Сербина. — Х.: Факт, 2007. — 792 с.
9. Максимов В.Н. Делеция 2282del4 в гене филаггрина в популяции жителей Новосибирска и у больных вульгарным ихтиозом / В.Н. Максимов, И.В. Куликов, С.Е. Семаев [и др.] // Мед. генетика. — 2007. — № 8. — С. 21-23.
10. МКБ-10. Міжнародна статистична класифікація хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я. — Десятий перегляд. — К.: Здоров'я, 2001. — Т. 3. — 817 с.
11. Молчанова О.В. Генітальний ендометріоз як «хвороба цивілізації»: до питання симптоматики патології / О.В. Молчанова // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. — 2013. — № 1. — С. 158-159.
12. Мордовцев В.Н. Заболевания кожи с наследственным предрасположением / В.Н. Мордовцев, П.М. Алиева, А.С. Сергеев. — М.: ДНЦ РАН, 2002. — 260 с.
13. Новик В.И. Скрининг рака шейки матки / В.И. Новик // Практическая онкология. — 2010. — Т. 11, № 1-2. — С. 66-73.
14. Основні показники здоров'я населення та діяльності закладів охорони здоров'я Харківської області за 2014-2015 р.р. [Електронний ресурс]. — Харків, 2015. — URL: <http://khomeiac.org/doc/23.04.2016/pokaznyky2015.pdf> (дата звернення 30.09.2016).
15. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при дисплазії та раку шийки матки: Наказ МОЗ України від 02.04.2014 № 236. — URL: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20140402_0236.html (дата звернення 30.09.2016).
16. Рак в Україні, 2014-2015. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / З.П. Федоренко, Л.О. Гулак, Ю.Й. Михайлович [та ін.] // Бюлетень національного канцер-реєстру України. — К., 2016. — № 17. — 144 с.
17. Татарчук Т.Ф. Ведение лейомиомы матки / Т.Ф. Татарчук // Репродуктивная эндокринология. — 2015. — № 4. — С. 58-69.
18. Численность и состав населения СССР: По данным Всесоюзной переписи населения 1979 года. — М.: Финансы и статистика, 1984. — 366 с.
19. Штох Е.А. Миома матки. Современное представление о патогенезе и факторах риска / Е.А. Штох, В.Б. Цхай // Сибирское медицинское обозрение. — 2015. — Вып. 1 (91). — С. 22-27.
20. Armitage P. Statistical methods in medical research (4rd ed.) / P. Armitage, G. Berry, J.N.S. Matthews. — Malden: Blackwell Scientific Publications, 2002. — 832 p.
21. Bewtra C. Ichthyosis uteri: a case report and review of literature / C. Bewtra, Q.M. Xie, W.J. Hunter, W. Jurgensen // Arch. Pathol. Lab. Med. — 2005. — Vol. 129, № 5. — P. 124-125.
22. Brown S.J. One remarkable molecule: filaggrin / S.J. Brown, W.H. McLean // J. Invest. Dermatol. — 2012. — Vol. 132, № 3, Pt. 2. — P. 751-762.
23. Filaggrin: Basic science, epidemiology, clinical aspects and management / Eds. J.P. Thyssen, H.I. Maibach. — Heidelberg: Springer, 2014. — 373 p.
24. Hoffman B.L. Williams Gynecology (2nd ed.) / B.L. Hoffman, J.O. Schorge, J.I. Schaffer [et al.]. — New York: McGraw-Hill, 2012. — P. 817-838.
25. Kezic S. Loss-of-function mutations in the filaggrin gene lead to reduced level of natural moisturizing factor in the stratum corneum / S. Kezic, P.M.J.H. Kemperman, E.S. Koster [et al.] // J. Invest. Dermatol. — 2008. — Vol. 128, № 8. — P. 2117-2119.
26. Lara C. Immunohistochemical localization of filaggrin in benign, premalignant and malignant cervical tissue / C. Lara, V. Serra, C. Marzo [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. — 1994. — Vol. 255, № 2. — P. 73-79.
27. Lobo R.A. Endometriosis: etiology, pathology, diagnosis, management / R.A. Lobo. — Comprehensive Gynecology (6th ed.). — Philadelphia: Mosby, 2012. — P. 433-451.

28. OMIM®. Online Mendelian Inheritance in Man®: an online catalog of human genes and genetic disorders [Електронний ресурс]. — 1996-2015. — URL: omim.org (дата звернення 30.09.2016).
29. Rawlings A.V. Stratum corneum moisturization at the molecular level: an update in relation to dry skin cycle / A.V. Rawlings, P.J. Matts // J. Invest. Dermatol. — 2005. — Vol. 124, № 6. — P. 1099-1110.
30. Saso S. Endometrial cancer / S. Saso, J. Chatterjee, E. Georgiou [et al.] // BMJ. — 2011. — Vol. 343. — P. 3954.
31. Schmuth M. Inherited ichthyoses/generalized Mendelian disorders of cornification / M. Schmuth, V. Martinz, A.R. Janecke [et al.] // Eur. J. Hum. Gen. — 2013. — Vol. 21, № 2. — P. 123-133.
32. Skaaby T. Associations of filaggrin gene loss-of-function variants and human papillomavirus-related cancer and pre-cancer in Danish adults / T. Skaaby, L.L.N. Husemoen, T. Jørgensen [et al.] // Plos one. — 2014. — Vol. 9, № 6. — P. 99437.
33. Smith F.J.D. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris / F.J.D. Smith, A.D. Irvine, A. Terron-Kwiatkowski [et al.] // Nat. Genet. — 2006. — Vol. 38, № 3. — P. 337-342.
34. Weidinger S. Filaggrin mutations, atopic eczema, hay fever, and asthma in children / S. Weidinger, M. O'Sullivan, T. Illig [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. — 2008. — Vol. 121, № 5. — P. 1203-1209.

УДК 616.5-003.871:575.224.22:575.174.015.3:618.14

АНАЛІЗ АСОЦІАЦІЇ ГЕНУ КОМПЛЕКСУ ЕПІДЕРМАЛЬНОГО ДИФЕРЕНЦІЮВАННЯ З ДЕРМАТОЛОГІЧНИМИ ТА ГІНЕКОЛОГІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

Федота О. М., Рощенюк Л. В., Меренкова І. М., Воронцов В. М., Садовниченко Ю. О., Гонтар Ю. В.

Резюме. У роботі досліджено репродуктивні характеристики хворих на іхтіоз, що проживають у Харківській області. Середній вік жінок склав $47,8 \pm 3,1$ (31-70) років, чоловіків — $52,4 \pm 3,1$ (26-76) років. Середня кількість дітей у досліджених родинах пацієнтів з іхтіозом склала $1,5 \pm 0,1$ (0-4 дитини), у тому числі у чоловіків з іхтіозом — $1,4 \pm 0,1$ (0-2 дитини), а у жінок — $1,7 \pm 0,2$ (0-4 дитини), що не відрізняється від середнього показника серед населення Харківської області. Середній вік дітонародження у жінок з іхтіозом склав $24,1 \pm 1,2$ роки, що є нижчим, ніж середній вік маніфестації гінекологічних захворювань. Частота гінекологічних патологій у жінок, хворих на іхтіоз, статистично значуще перевищує цей показник серед жіночого населення Харківської області. Встановлено асоціацію між гетерозиготністю за делецією 2282del4 гена *FLG* та гінекологічною патологією у жінок зі звичайним іхтіозом.

Ключові слова: іхтіоз звичайний, філаггрин, мутації гена *FLG*, репродукція, гінекологічні захворювання.

УДК 616.5-003.871:575.224.22:575.174.015.3:618.14

АНАЛИЗ АССОЦИАЦИИ ГЕНА КОМПЛЕКСА ЭПИДЕРМАЛЬНОЙ ДИФЕРЕНЦИРОВКИ С ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИМИ И ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Федота А. М., Рощенюк Л. В., Меренкова И. Н., Воронцов В. М., Садовниченко Ю. А., Гонтарь Ю. В.

Резюме. В работе исследованы репродуктивные характеристики больных ихтиозом обыкновенным, которые проживают в Харьковской области. Средний возраст женщин составил $47,8 \pm 3,1$ (31-70) года, мужчин — $52,4 \pm 3,1$ (26-76) года. Среднее количество детей в исследованных семьях составило $1,5 \pm 0,1$ (0-4) ребенка, в том числе у мужчин с ихтиозом — $1,4 \pm 0,1$ (0-2) ребенка, а у женщин — $1,7 \pm 0,2$ (0-4) ребенка, что не отличается от среднего показателя среди населения Харьковской области. Средний возраст деторождения у женщин с ихтиозом составил $24,1 \pm 1,2$ года, что ниже среднего возраста манифестации гинекологических заболеваний. Частота гинекологических патологий у женщин, больных ихтиозом, статистически значимо превышает этот показатель среди женского населения Харьковской области. Установлена ассоциация между гетерозиготностью по делеции 2282del4 гена *FLG* и гинекологической патологией у женщин с ихтиозом обыкновенным.

Ключевые слова: ихтиоз обыкновенный, филлаггрин, мутации гена *FLG*, репродукция, гинекологические заболевания.

UDC 616.5-003.871:575.224.22:575.174.015.3:618.14

ANALYSIS OF ASSOCIATION OF A GENE OF EPIDERMAL DIFFERENTIATION COMPLEX WITH DERMATOLOGIC AND GYNECOLOGICAL DISEASES

Fedota O. M., Roshcheniuk L. V., Merenkova I. N., Vorontsov V. M., Sadovnychenko I. A., Gontar J. V.

Abstract. Ichthyosis is a heterogeneous group of scaling disorders that are classified on the basis of clinical presentation, histopathologic change, and pattern of inheritance. Accounting to more than 95% of ichthyosis cases, the most common form of disease is autosomal dominant ichthyosis vulgaris (IV; OMIM #146700). Loss-of-function mutations in a gene coding for filaggrin protein (FLG) are strongly associated with IV and disrupt the skin barrier. More than 40 FLG gene mutations have been discovered, all leading to loss of filaggrin expression. Two most common mutations in European populations (R501X and 2282del4) have been reported to cause the skin abnormalities in IV. As it was previously described these mutations are inherited in semidominant pattern where heterozygotes manifest a moderate phenotype with 80-100% penetrance while homozygotes and compound heterozygotes manifest a severe phenotype. A few studies demonstrated effects of *FLG* loss-of-functions mutations on the risk of HPV infection, cervical intraepithelial neoplasia and cancer, but the association between mutations in the *FLG* gene and the risk of endometriosis, endometrial cancer, and uterine myoma was not yet proven.

These findings prompted us to investigate an association of dermatologic and gynaecological pathologies with allelic polymorphism of *FLG* gene.

The reproductive characteristics of 38 patients with IV from the Kharkiv region, Ukraine, were studied. Each patient was genotyped for the two most prevalent *FLG* null mutations (R501X and 2282del4) by PCR-RFLP. The presence of *FLG* mutations in all IV patients was revealed.

The average age was 47.8 ± 3.1 (31-70) years for affected women and 52.4 ± 3.1 (26-76) years for affected men. The number of children was 1.5 ± 0.1 (0-4) in the examined families. There was an average of 1.4 ± 0.1 (0-2) children per affected man and 1.7 ± 0.2 (0-4) children per affected woman. These results did not differ from the population of the Kharkiv region. The average age of childbirth (24.1 ± 1.2) in the affected mothers was less than the average age of onset of gynecological diseases. Women with ichthyosis had consistently higher prevalence rates of gynecological disorders than the general female population of the Kharkiv region. An association of heterozygous deletion 2282del4 of the *FLG* gene with gynecological diseases in female suffering from ichthyosis vulgaris was established.

Keywords: ichthyosis vulgaris, filaggrin, *FLG* mutations, reproduction, gynecological diseases.

Рецензент – проф. Дудченко М. О.

Стаття надійшла 08.10.2016 року