

Ю.О. Садовниченко<sup>1,2</sup>, Н.М. Федота<sup>3</sup>, М.П. Лисак<sup>3</sup>, О.М. Федота<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

<sup>2</sup>Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, м. Харків, Україна

<sup>3</sup>КНП «Зміївська центральна районна лікарня», м. Зміїв, Україна

## ПОПУЛЯЦІЙНО-ГЕНЕТИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ МОНОГЕННОЇ ТА ХРОМОСОМНОЇ ПАТОЛОГІЇ СЕРЕД ДИТЯЧОГО НАСЕЛЕННЯ ХАРКІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ НА ПРИКЛАДІ ЗМІЇВСЬКОГО РАЙОНУ

### Резюме.

Генетико-демографічні характеристики населення обумовлюють показники поширеності та спектр генетичної патології, які мають відмінності у різних групах населення та етносах. Для визначення територіальної приуроченості генетичних захворювань, оптимізації медико-генетичної допомоги населенню доцільним є проведення популяційно-генетичних досліджень у регіонах кожної країни.

**Мета роботи:** дослідження популяційно-генетичних особливостей моногенної та хромосомної патології серед дитячого населення Зміївського району Харківської області.

**Матеріали та методи:** у дослідженні проаналізовано інформацію про 458 шлюбів, укладених у районі у 2015 р.

**Результати.** Показано, що середній вік вступу до шлюбу в жінок у м. Зміїв склав  $27,93 \pm 0,63$  років, у сільських населених пунктах району –  $27,49 \pm 0,40$  років, у чоловіків –  $30,66 \pm 0,70$  років та  $30,10 \pm 0,43$  років відповідно. Дальність міграції жінок з м. Зміїв становила  $214,96 \pm 63,98$  км, жінок з сільської місцевості –  $114,03 \pm 18,74$  км, чоловіків –  $285,28 \pm 81,10$  км та  $199,99 \pm 51,41$  км, та відмічене збільшення досліджених показників за останні десять років. Визначено, що рівень поширеності моногенної рецесивної та хромосомної патології прямо залежить від показників рівня випадкового інбридингу  $F_{st}$ . Коефіцієнти кореляції між означеними параметрами склали 0,890 та 0,879.

**Висновки:** В цілому, характеристики моногенної патології у Зміївському районі Харківської області як за спектром, так і за поширеністю виявилися співставними з такими у більшості східноєвропейських країн.

**Ключові слова:** інбридинг; поширеність; моногенна патологія; хромосомна патологія.

### ВСТУП

Поступове зростання чисельності населення, міграційні процеси, широка панміксія значною мірою обумовили розпад традиційних громад людини та зміну генетичного ландшафту регіонів планети [1]. Історично характерні для країн Близького Сходу, Північної Африки, Південної Азії та Північної Європи тенденції до ендемії та генетичної ізоляції є однією з причин гомозиготизації населення за багатьма локусами та зростання захворюваності на аутосомно-рецесивні патології [2, 3, 4]. Наприклад, рівень інбридингу населення у Саудівській Аравії складає до 67%, у Йорданії та Кувейті – до 64%, у Пакистані – до 62%, в Іраку – до 60%, в Об'єднаних Арабських Еміратах – 54% [5]. Висока поширеність у Саудівській Аравії таких генетичних захворювань, як серповидноклітинна анемія, таласемія, вроджена глаукома, синдром Барде-Бідля та інших, а у сільської місцевості на півдні Фінляндії – «фінських спадкових хвороб», зокрема синдрому Меккеля, Ушера та Коена, гліцинової енцефалопатії тощо,

розглядається як наслідок генетико-демографічних особливостей населення [2, 6]. В Україні в умовах порушення відтворення населення та розвитку тенденцій до генетичної ізоляції у окремих місцевостях, популяційно-генетичні дослідження набувають особливої актуальності [7, 8].

В Україні з початку 90-х рр. ХХ ст. вивчаються генетико-демографічні процеси у Харківській, Полтавській, Херсонській, Хмельницькій, Донецькій, Луганській областях та Автономній Республіці Крим [7-16]. Досліджуються також епідеміологія й особливості розподілу алелів і генотипів за генами, які зумовлюють розвиток нервово-м'язових, сполучнотканинних, імунних, ендокринних, мітохондріальних, метаболічних хвороб, генодерматозів, хромосомних патологій [17-32]. У Закарпатській та Харківській областях було схарактеризовано поширеність патологій багатьох систем й окремих захворювань, таких як вроджена катаракта, нейрофіброматоз, незавершений остеогенез, синдром Марфана, іхтіоз звичайний, нейросенсорна втрата слуху тощо, а також їх зв'язок з показниками інбридингу [22-25, 31, 32].

Враховуючи світовий досвід, для визначення територіальної приуроченості генетичних захворювань, оптимізації медико-генетичної допомоги населенню і забезпечення його генетичної безпеки в цілому уявляється доцільним проводити популяційно-генетичні дослідження у більшості регіонів країни. Ми розглянули типовий за природно-кліматичними умовами, демографічною структурою і особливостями розселення населення та соціально-економічним розвитком Зміївський район Харківської області.

**Мета роботи:** дослідження популяційно-генетичних особливостей моногенної та хромосомної патології серед дитячого населення досліджуваного району.

**Матеріали і методи досліджень.** Збір первинної інформації проведено у Головному управлінні статистики у Харківській області, органах місцевого самоврядування Зміївського району, обласних та районних медичних установах, а також методом анонімного анкетування молодят. Зібрано інформацію про 458 шлюбів, укладених у районі у 2015 р. Оцінювання генетичної структури міських та сільських популяцій здійснено за допомогою коефіцієнту випадкового інбридингу  $F_{st}$  [33, 34]. Для перевірки даних на відповідність законам нормального розподілу використано критерій Шапіро-Уїлка та Колмогорова-Смірнова, а статистичних гіпотез – критерій Манна-Уїтні. Дослідження зв'язку між показниками здійс-

нено за допомогою кореляційного аналізу за Пірсоном та Спірменом.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Відомо, що вік батьків може впливати на підвищення ризику народження дітей з моногенними, а також хромосомними та мультифакторіальними захворюваннями [35, 36], що, у свою чергу, обумовлює зростання тягаря генетичної патології серед населення зі значною кількістю немолодих подружніх пар.

При аналітичних дослідженнях вік дітонародження може бути спрогнозований за віком укладання шлюбів, тому нами вивчено цей віковий показник серед молодят у Зміївському районі Харківської області. Середній вік вступу до шлюбу в жінок у м. Зміїв склав  $27,93 \pm 0,63$  років, у сільських населених пунктів району –  $27,49 \pm 0,40$  років, у чоловіків –  $30,66 \pm 0,70$  років та  $30,10 \pm 0,43$  років відповідно, а середній вік –  $27,61 \pm 0,34$  років та  $30,25 \pm 0,37$  років відповідно (табл. 1).

Різниця між віком укладання шлюбу в чоловіків та жінок є статистично значущою як у м. Зміїв, так і у сільських поселеннях, при цьому вік чоловіків перевищує вік жінок, що є традиційним для більшості народів [37]. Вивчені показники не відрізнялися в осіб однієї статі за типом поселень і не показали значущих змін та останнє десятиліття: у жінок у м. Зміїв –  $28,40 \pm 0,76$  років, у інших населених пунктах –  $28,01 \pm 0,49$  років, у чоловіків –  $31,49 \pm 0,84$  років та  $32,52 \pm 0,45$  років відповідно [16].

Таблиця 1

**Середній вік вступу до шлюбу чоловіків та жінок у Зміївському районі у 2015 р.,  $\bar{X} \pm m_{\bar{x}}$**

Стать	м. Зміїв		Сільські населені пункти		p	Зміївський район	
	n	вік, років	n	вік, років		n	вік, років
Жіноча	121	$27,93 \pm 0,63$	337	$27,49 \pm 0,40$	0,555746	458	$27,61 \pm 0,34$
Чоловіча	121	$30,66 \pm 0,70$	337	$30,10 \pm 0,43$	0,495800	458	$30,25 \pm 0,37$
p	–	0,004094	–	0,000435	–	–	<0,00001
Усього	242	$29,30 \pm 0,48$	674	$28,80 \pm 0,30$	0,377290	916	$28,93 \pm 0,25$

*Примітки:* n – кількість осіб;  $\bar{X} \pm m_{\bar{x}}$ , де  $\bar{X}$  – середнє значення ознаки,  $m_{\bar{x}}$  – стандартна похибка; p – рівень значущості.

Оптимальним віком дітонародження в жінок в Європі вважається вік 25-34 роки, в Україні середній вік матері при народженні дитини у 2015 р. становив 27,4 року, а середній вік матері при народженні першої дитини – 25,1 року [38, 39]. Середній вік жінки при укладанні шлюбу у Зміївському районі в цілому відповідає зазначеним показникам і, таким чином, не може бути розглянутий як фактор ризику збільшення обтяженості населення спадковими хворобами.

Численними дослідженнями доведено, що ендогамія підвищує ризик народження дітей з

генетичними патологіями [2, 3, 40, 41]. Одним з її індикаторів вважається зменшення відстані між місцями народження батьків, однак дані літератури свідчать, що у окремих країнах – Киргизстані, Таджикистані, Монголії та інших країнах Азії 37% потомків батьків, які походять з географічно різних місць, все одно мають високий ступінь спорідненості [41].

Аналіз дальності міграцій молодят, які проживають у населених пунктах Зміївського району, показав, що для жінок з м. Зміїв вона становила  $214,96 \pm 63,98$  км, для жінок з

сільської місцевості – 114,03±18,74 км, для чоловіків – 285,28±81,10 км та 199,99±51,41 км відповідно (табл. 2). Отримані показники свідчать про міграції населення у межах сусідніх областей, частіше – області чи, навіть, сусідніх районів та населених пунктів. При цьому тільки у сільських поселеннях дальність міграції жінок статистично значущо перевищувала таку у чоловіків. За останнє десятиріччя у сільських

населених пунктах досліджуваного району дальність міграції зросла у жінок у 7,1 разів ( $p < 0,05$ ), а в чоловіків – у 10,8 рази ( $p < 0,05$ ), тоді як розбіжностей за цим показником в представників обох статей з м. Зміїв не було знайдено [15]. Збільшення дальності міграцій, можливо, є наслідком зміни соціально-економічної ситуації в Україні та потребує подальших досліджень.

Таблиця 2

Дальність міграції у Зміївському районі,  $\bar{X} \pm m_x$

Стать	м. Зміїв		Сільські населені пункти		p	Зміївський район	
	n	відстань, км	n	відстань, км		n	відстань, км
Жіноча	121	214,96±63,98	337	114,03±18,74	0,130741	458	140,69±21,87
Чоловіча	121	285,28±81,10	337	199,99±51,41	0,374884	458	222,52±43,47
p	–	0,496693	–	0,116670	–	–	0,092985
Усього	242	250,12±51,58	674	157,01±27,30	0,111212	916	181,61±24,35

Відомо, що регіони, де дальність міграції є незначною, характеризуються високим рівнем ендегамії та імовірністю укладання споріднених шлюбів, показником чого є коефіцієнт випадкового інбридингу  $F_{st}$  [33, 34]. Значення коефіцієнту інбридингу пов'язані з рівнем обтяженості населення генетичною патологією [24]. Від генетико-демографічних характеристик населення залежать показники поширеності генетичної патології, її спектр, та вони мають відмінності у різних країнах та етносах, що було доведено дослідженнями у Норвегії, Фінляндії, Єгипті, Палестині, серед ірландських іммігрантів тощо [2, 3, 4]. Саме тому доцільно вивчати означені параметри населення у кожному конкретному регіоні та країні.

Для виявлення зв'язку між генетико-демографічними показниками та територіальною приуроченістю моногенних хвороб нами було проведено аналіз залежності обтяженості населення Зміївського району моногенною та хромосомною патологією від параметрів рівня інбридингу.

Вивчення поширеності генетичної патології у Зміївському районі показало, що серед населення у віці 0-17 років її тягар становить 0,37%, при цьому 0,30% дітей цієї вікової категорії мають моногенну патологію, а 0,07% – хромосомну.

Усього виявлено 17 нозологічних форм моногенної патології з різним типом успадкування у мешканців 13 населених пунктів, показники поширеності варіювали від 0,00121 до 0,00855.

До аутомно-домінантних хвороб належали іхтіоз звичайний, нейрофіброматоз, пароксизмальна міоплегія та церебральний гігантизм, до аутомно-рецесивних – нейросенсорна втрата слуху двобічна, гіпофізарний нанізм,

вроджена глаукома, хвороба Коновалова-Вільсона, синдром Елерса-Данлоса, муковісцидоз, а до Х-зчеплених – м'язова дистрофія Дюшена, гемофілія А тощо [22].

Встановлено позитивний зв'язок між коефіцієнтом випадкового інбридингу  $F_{st}$  та показниками поширеності аутомно-рецесивної патології (табл. 3). Отриманий показник зв'язку співставний з результатами попередніх досліджень. Майже десять років тому було визначено залежність поширеності аутомно-рецесивної патології від рівня інбридингу у сільських та міських населених пунктах Харківської області –  $r=0,99$  [24].

У структурі моногенної патології у районі найбільш поширеним захворюванням виявилася нейросенсорна втрата слуху двобічна – 41,6% [22]. У європейських країнах нейросенсорна втрата слуху успадковується здебільшого за аутомно-рецесивним типом. У Зміївському районі Харківської області її поширеність у 2015 р. склала 0,00125, у Красноградському у 2015 р. – 0,00077, у 2008 р. – 0,00161, по Харківській області у 2010 р. – 0,00155 [23-25]. У розташованих неподалік Дніпропетровській та Запорізькій областях очікувана частота гомозигот за характерною для східного регіону мутацією 35delG гену *GJB2* – 0,00005 [42]. Цей показник є співставним з таким у європейських країнах, зокрема у ФРН – 0,00120 [43].

Високий рівень поширеності несиндромальної нейросенсорної втрати слуху є медико-соціальною проблемою, особливо в дитячому віці, оскільки запізня діагностика та корекція глибокої туговухості призводить до порушення формування мовленнєвої функції та інвалідації хворих, тому вчасна реабілітація залежить головним чином від знання етіологічних і

## МОНОГЕННІ ХВОРОБИ

патогенетичних факторів патології у кожному конкретному випадку. У цьому сенсі генетична допомога населенню для профілактики і адекватної корекції нейросенсорної втрати слуху має першорядне значення.

Нами визначено позитивний зв'язок між коефіцієнтом випадкового інбридингу  $F_{st}$  та по-

казниками поширеності нейросенсорної втрати слуху (табл. 4). Отримані дані також узгоджуються з результатами попередніх досліджень щодо залежності поширеності ознаки від структури шлюбів, отриманих у 2010 році для сільського та міського населення Харківської області –  $r=0,57-0,61$  [25].

Таблиця 3

**Випадковий інбридинг та поширеність аутомно-рецесивної патології у Зміївському районі**

Населений пункт	Населення	$F_{st}$	Поширеність моногенної патології	Коефіцієнт кореляції, $r$
м. Зміїв	14889	0,000104	0,00121	$r = 0,890,$ $p = 0,003$
смт Зідьки	3907	0,000282	0,00307	
смт Слобожанське	14357	0,000131	0,00334	
с. Геніївка	2620	0,000732	0,00457	
с. Першотравневе	2137	0,000658	0,00561	
с. Таранівка	4743	0,000288	0,00268	
с. Тимченки	775	0,001555	0,00773	
с. Шелудьківка	2434	0,000578	0,00246	

Таблиця 4

**Випадковий інбридинг та поширеність нейросенсорної втрати слуху у Зміївському районі**

Населений пункт	Населення	$F_{st}$	Поширеність нейросенсорної втрати слуху	Коефіцієнт кореляції, $r$
смт Зідьки	3907	0,000282	0,001534	$r_s = 0,857,$ $p = 0,014$
смт Слобожанське	14357	0,000131	0,002087	
с. Геніївка	2620	0,000732	0,004574	
с. Першотравневе	2137	0,000658	0,002804	
с. Таранівка	4743	0,000288	0,001263	
с. Тимченки	775	0,001555	0,007732	
с. Шелудьківка	2434	0,000578	0,002462	

*Примітка:*  $F_{st}$  – коефіцієнт випадкового інбридингу

В цілому, характеристики моногенної патології у Зміївському районі Харківської області як за спектром, так і за поширеністю виявилися співставними з такими у більшості східноєвропейських країн [44].

Дослідження структури хромосомної патології у Зміївському районі показало наявність лише однієї її нозологічної форми – синдрому Дауна. Пацієнти стоять на обліку у п'яти населених пунктах району, показники поширеності цієї патології склали 0,00083-0,00359, в цілому по району – 0,00067, що не відрізняється від середньоєвропейського показника – 0,00112 [45]. Визначено високе значення показника зв'язку між параметрами поширеності хромосомної патології та коефіцієнтами випадкового інбридингу  $F_{st}$  у населених пунктах Зміївського району ( $r=0,879$ ,  $p=0,049841$ ).

### ВИСНОВКИ

Дослідження популяційно-генетичних характеристик населення Зміївського району показало,

що середній вік вступу до шлюбу в жінок у Зміївському районі склав –  $27,93 \pm 0,63$  років, у чоловіків –  $30,66 \pm 0,70$  років. Дальність міграцій жінок у районі склала –  $140,69 \pm 21,87$  км, чоловіків –  $222,52 \pm 43,47$  км, та відмічене збільшення досліджених показників за останні десять років. Визначено, що рівень поширеності моногенної рецесивної та хромосомної патологій прямо залежить від показників рівня випадкового інбридингу  $F_{st}$ . Коефіцієнти кореляції між означеними параметрами склали 0,890 та 0,857. В цілому характеристики моногенної патології у Зміївському районі Харківської області як за спектром, так і за поширеністю виявилися співставними з такими у більшості східноєвропейських країн.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Campbell H, Rudan I, Bittles AH, Wright AF. Human population structure, genome autozygosity and human health. *Genome Med.* 2009 Sep;1(9):91. doi: 10.1186/gm91. PubMed Central PMCID: PMC2768998

2. Polvi A, Linturi H, Varilo T, Anttonen AK, Byrne M, Fokkema IF, et al. 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 Nov;34(11):1458-66. doi: 10.1002/humu.22389. PubMed PMID: 23904198.
3. Shawky RM, Elsayed SM, Zaki ME, Nour El-Din SM, Kamal FM. Consanguinity and its relevance to clinical genetics. *Egypt J Med Hum Genet.* 2013 Apr;14(2):157-64. doi: 10.106/j.ejmhg.2013.01.002.
4. Barrett P. A review of consanguinity in Ireland – estimation of frequency and approaches to mitigate risks. *Ir J Med Sci.* 2016 Feb;185(1):17-28. doi: 10.1007/s11845-015-1370-x. PubMed PMID: 26486324
5. Khan AFZ, Mazhar SB. Current trends of consanguineous marriages and its association with socio-demographic variables in Pakistan. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2018 May;7(5):1699-1705. doi: 10.18203/2320-1770.ijrcog20181898.
6. Alkuraya FS. Genetics and genomic medicine in Saudi Arabia. *Mol Genet Genomic Med* 2014 Sep;2(5):369-378. doi: 10.1002/mgg3.97. PubMed Central PMCID: PMC4190871. PubMed PMID: 25333061.
7. Атраментова ЛА, Филипцова ОВ, Осипенко СЮ. Генетико-демографические процессы в городских популяциях Украины в 90-х годах. *Генетика.* 2002;38(7): 972-9.
8. Lanovenko E. Structural organization of the Kherson region population system and its transformation under influence of marriage migration. *Природничий альманах. Серія: Біологічні науки.* 2017;24:73-80.
9. Атраментова ЛА, Филипцова ОВ. Генетико-демографические процессы в городских популяциях Украины в 90-х годах. *Брачная структура харьковской популяции.* *Генетика.* 1998;34(8):1120-6.
10. Атраментова ЛА, Филипцова ОВ. Генетико-демографические процессы в городских популяциях Украины в 90-х годах. *Брачная структура полтавской популяции.* *Генетика.* 1999;35(12):1699-1705.
11. Атраментова ЛА, Мухин ВН, Филипцова ОВ. Генетико-демографические процессы в городских популяциях Украины в 90-х годах. *Брачная структура донецкой популяции.* *Генетика.* 2000;36(1):93-9.
12. Атраментова ЛА, Ищук МЛ, Утевская ОМ. Генетико-демографический анализ популяции Западной Украины. *Брачная структура популяции Хмельницкой области по национальности и месту рождения.* *Генетика.* 2004; 40(8);1131-7.
13. Atramentova LA, Meshcheryakova IP, Filiptsova OV. Characteristics of migration in the population of Yevpatoria (Crimea). *Rus J Genet.* 2014;50(9):994–1002. doi: 10.1134/S1022795414090026. PubMed PMID: 25735144.
14. Анцупова В.В. Динаміка генетико-демографічної структури луганської популяції та обтяженість вродженою та спадковою патологією [автореферат дисертації]. Київ: ДУ «Інститут гігієни та медичної екології ім. О.М. Марзєєва АМН України», 2007. 21 с.
15. Федота АМ. Анализ динамики параметров брачно-миграционной структуры населения малых городов и сел Харьковской области. *Експериментальна і клінічна медицина.* 2014;4(65):107-10.
16. Федота АМ. Анализ динамики половозрастных параметров семейной структуры населения малых городов и сел Харьковской области. *Медицина сьогодні і завтра.* 2014;2-3(63-64):57-61.
17. Пічкур НО, Ольхович НВ, Горovenko НГ. Лізосомні хвороби накопичення в Україні. *Вісник проблем біології і медицини.* 2017;4(2):14-9.
18. Chernushyn SYu, Livshits LA. Analysis of CYP21A2 Gene Mutations in Patients from Ukraine with Congenital Adrenal Hyperplasia. *Cytol Genet.* 2016;50(3):183-6. doi: 10.3103/S0095452716030026. PubMed PMID: 30480408.
19. Tkach IR, Huleyuk NL, Zastavna DV, Weise A, Liehr T, Ciszkowicz E, Tyrka M. Chromosomal aberrations in spontaneously aborted products of conception from Ukraine. *Biopolymers Cell.* 2017;33(6):424-33. doi: http://dx.doi.org/10.7124/bc.000966.
20. Шурп ТДж, Гречанина ЮБ, Гусар ВА, Гречанина ЕЯ, Жаданов СИ. Митохондриальные болезни в Украине: роль мтДНК при сложных клинических синдромах и нейродегенеративных болезнях. *Журнал НАМН України.* 2012;18(1):55-67.
21. Grechanina EYa, Grechanina YuB, Zdybska OP, Kaniuka MV, Molodan LV, Senatorova GS. Effectiveness of qualifying diagnostics of hereditary metabolic diseases with the use of gas chromatography/mass spectrometry by the example of the HHH syndrome. *Br J Sci Educ Cult.* 2014;1(5):245-56.
22. Федота ОМ, Садовниченко ЮО, Лисак МП, Федота НМ, Рощенюк ЛВ. Генетико-епідеміологічне дослідження міського та сільського дитячого населення Харківської області на прикладі Зміївського району. *Український журнал медицини, біології та спорту.* 2018;3(4):220-5. doi: 10.26693/jmbs 03. 04.220.
23. Федота ОМ, Садовниченко ЮО, Мовчан НВ, Колодяжний ОВ, Долженкова РС, Рощенюк ЛВ, Касьян ІМ. Генетико-епідеміоло-

- гічне дослідження дитячого населення Красноградського району Харківської області. Вісн Укр тов-ва генетиків і селекціонерів. 2018;16(1):52-60.
24. Федота ОМ. Генодерматози в дослідженні проблем генетичної безпеки людини [автореферат дисертації]. К.: ДУ «Наук. центр радіаційної медицини НАМН України», 2012. 40с.
  25. Федота АМ, Степаненко БА, Федота НМ, Мовчан НВ, Трифонова ЕН. Популяционно-генетическое исследование нейросенсорной тугоухости в Харьковской области. Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики. 2011;21:400-5.
  26. Хлевная ЛА, Арбузова СБ, Николенко МИ, Митусова ЛИ. Цитогенетический полиморфизм синдрома Дауна. Клінічна генетика і перинатальна діагностика. 2013;1:69-73.
  27. Макух ГВ, Гнатейко ОЗ. Розробка підходів для характеристики сегрегаційної складової генетичного тягаря у людини. Фактори експериментальної еволюції організмів. 2013;13:319-22.
  28. Осадчук ЗВ, Акоюн ГР, Макух ГВ, Ковалів ІБ, Кіцера НІ, Чайковська ГС. Сучасна діагностика спадкового гемохроматозу. Сучас. гастроентерологія. 2013;5:49-54.
  29. Дмитрук ІМ, Макух ГВ, Тиркус МЯ, Шуварська ВІ, Маркевич НВ, Лялюк ОВ. Молекулярно-генетична діагностика мутацій гена FGFR3 при ахондроплазії та гіпохондроплазії. Фактори експериментальної еволюції організмів. 2015;16:197-200.
  30. Третяк Бі. Спектр мутацій при спадкових нервово-м'язових хворобах людини на прикладі популяції Західної України [автореферат дисертації]. К.: ДУ «Нац. наук. центр радіац. медицини НАМН України», 2014. 20 с.
  31. Федота АМ, Рыжко ПП, Воронцов ВМ, Касьян ИН, Олефиренко ВГ, Дмитрук ЛВ, Мовчан НВ. Генетико-эпидемиологическое исследование населения малых городов и сел Харьковской области. Медицина сьогодні і завтра. 2010;2-3(47648):93-8.
  32. Пацкун ЕЙ. Частота і структура вродженої та спадкової патології в Закарпатській популяції [автореферат дисертації]. Харків: Укр. ін-т клініч. генетики Харк. нац. мед. унту, 2010. 20 с.
  33. Алтухов ЮП. Генетические процессы в популяциях. М.: МКЦ «Академкнига», 2003. 431 с.
  34. Cavalli-Sforza LL., Bodmer WF. The genetics of human populations. San Fransisco: Freeman and Comp., 1971. 965 p.
  35. Moorthie S, Blencowe H, Darlison MW, Gibbons S, Lawn JE, Mastroiacovo P, et al. Chromosomal disorders: estimating baseline birth prevalence and pregnancy outcomes worldwide. J Community Genet. 2018 Oct;9(4):377-386. doi: 10.1007/s12687-017-0336-2. PubMed Central PMCID: PMC6167258. PubMed PMID: 28948513.
  36. Ramasamy R, Chiba K, Butler P, Lamb DJ. Male biological clock: a critical analysis of advanced paternal age. Fertil Steril. 2015 Jun;103(6):1402-6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.03.011. PubMed Central PMCID: PMC4955707. PubMed PMID: 25881878.
  37. Gustafson P, Fransson U. Age Differences Between Spouses: Sociodemographic Variation and Selection. Marriage & Family Review. 2015;51(7):610-632. doi: 10.1080/01494929.2015.1060289.
  38. Myrskylä M, Fenelon A. Maternal Age and Offspring Adult Health: Evidence From the Health and Retirement Study. Demography. 2012 Nov;49(4):1231-57. doi:10.1007/s13524-012-0132-x. PubMed Central PMCID: PMC3881604. PubMed PMID: 22926440
  39. Демографічна ситуація в Україні у 2015 році [Електронний ресурс]: [http://database.ukrcensus.gov.ua/PXWEB2007/ukr/publ\\_new1/2016/dem\\_2015.pdf](http://database.ukrcensus.gov.ua/PXWEB2007/ukr/publ_new1/2016/dem_2015.pdf) (дата звернення: 15.04.2019 р.)
  40. Balgir RS. 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 Nov;5(1):e2013063. 5p. doi: 10.4084/MJHID.2013.063. PubMed Central PMCID: PMC3867230. PubMed PMID: 24363878.
  41. Marchi N, Menecier P, Georges M, Lafosse S, Hegay T, Dorzhu C, et al. Close inbreeding and low genetic diversity in Inner Asian human populations despite geographical exogamy. Scientific Reports. 2018 Jun;8:9397. 10 p. doi:10.1038/s41598-018-27047-3.
  42. Веропотвелян МП, Погуляй ЮС, Журавльова СА, Шутенко ТВ. Визначення загальної частоти носійства мутації 35delG гена конексину-26 серед новонароджених Дніпропетровської та Запорізької областей. Современная педиатрия. 2015;1:130-135.
  43. Zahnert T. The Differential Diagnosis of Hearing Loss. Dtsch. Arztebl. Int. 2011 Jun;108(25):433-444. doi: 10.3238/arztebl.2011.0433. PubMed Central PMCID: PMC3139416. PubMed PMID: 21776317.
  44. Амелина СС, Ветрова НВ, Амелина МА., Дегтерева ЕВ, Пономарева ТИ, Ельчинова ГИ., и др. Отягощенность и разнообразие наследственной патологии в четырех районах Ростовской области. Генетика. 2014;50(1)91-99. doi: 10.7868/S0016675814010020.

45. Loane M, Morris JK, Addor MC, Arriola L, Budd J, Doray B, et al. Twenty-year trends in the prevalence of Down syndrome and other trisomies in Europe: impact of maternal age and prenatal screening. *Eur J Human Genet.* 2013;21(1):27-33. doi: 10.1038/ejhg.2012.94. PubMed Central PMCID: PMC3522199. PubMed PMID: 22713804.

Ю.А. Садовниченко, Н.М. Федота, М.П. Лысак, А.М. Федота

**ПОПУЛЯЦИОННО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МОНОГЕННОЙ И ХРОМОСОМНОЙ ПАТОЛОГИИ СРЕДИ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ ХАРЬКОВСКОЙ ОБЛАСТИ НА ПРИМЕРЕ ЗМИЕВСКОГО РАЙОНА**

**Резюме.** Генетико-демографические характеристики населения обуславливают показатели распространенности и спектр генетической патологии, которые различаются у разных групп населения и этносов. Для определения территориальной приуроченности генетических заболеваний, оптимизации медико-генетической помощи населению целесообразно проведение популяционно-генетических исследований в регионах каждой страны.

**Цель работы:** исследование популяционно-генетических особенностей моногенной и хромосомной патологии среди детского населения Змиевского района Харьковской области.

**Материалы и методы:** в исследовании проанализирована информация о 458 браках, заключенных в районе в 2015 г.

**Результаты.** Показано, что средний возраст вступления в брак у женщин в г. Змиев составил  $27,93 \pm 0,63$  года, в сельских населенных пунктах района –  $27,49 \pm 0,40$  года, у мужчин –  $30,66 \pm 0,70$  года и  $30,10 \pm 0,43$  года соответственно. Дальность миграции женщин из г. Змиев составляла  $214,96 \pm 63,98$  км, женщин из сельской местности –  $114,03 \pm 18,74$  км, мужчин –  $285,28 \pm 81,10$  км и  $199,99 \pm 51,41$  км, и отмечено увеличение исследованных показателей за последние десять лет. Определено, что уровень распространенности моногенной рецессивной и хромосомной патологии напрямую зависит от показателей уровня случайного инбридинга  $F_{st}$ . Коэффициенты корреляции между обозначенными параметрами составили 0,890 и 0,879.

**Выводы:** В целом, характеристики моногенной патологии в Змиевском районе Харьковской области, как по спектру, так и по распространенности оказались сопоставимыми с таковыми у большинства восточноевропейских стран.

**Ключевые слова:** инбридинг; распространенность; моногенная патология; хромосомная патология.

Yu.O. Sadovnychenko, N.M. Fedota, M.P. Lysak, O.M. Fedota

**POPULATION-GENETIC STUDY OF SINGLE-GENE AND CHROMOSOME PATHOLOGIES IN THE PEDIATRIC POPULATION IN KHARKOV REGION THROUGH THE EXAMPLE OF ZMIIV DISTRICT**

**Resume.** Genetic and demographic characteristics of population determine the prevalence and the spectrum of genetic pathology, which differ in diverse groups of population and ethnic groups. To determine the territorial distribution of genetic diseases and to optimize the medical and genetic care to the population, it is expedient to conduct the population genetic researches in the regions of each country.

**Purpose:** to study the population-genetic features of single-gene and chromosome pathology among the children of Zmiiv district of the Kharkiv region (Ukraine).

**Materials and methods:** the data on of 458 marriages registered in the district in 2015.

**Results.** In women, the mean age of marriage was  $27.93 \pm 0.63$  years in the city of Zmiiv, and  $27.49 \pm 0.40$  in rural settlements of the district. In men, the mean age was  $30.66 \pm 0.70$  years and  $30.10 \pm 0.43$  years respectively. The marriage distance was  $214.96 \pm 63.98$  km for women from the city of Zmiiv and  $114.03 \pm 18.74$  km for women from the countryside. For men, it was  $285.28 \pm 81.10$  km and  $199.99 \pm 51.41$  km respectively.

There has also been an increase in the indicators over the past ten years. The prevalence of single-gene recessive and chromosome pathologies is directly dependent on the value of inbreeding coefficient  $F_{st}$ . The correlation coefficients between these parameters were 0.890 and 0.879.

**Conclusions:** In general, the characteristics of single-gene pathology in Zmiiv district of the Kharkiv region, both in terms of spectrum and in terms of prevalence, were comparable to those in most of the Eastern European countries.

**Key words:** inbreeding; prevalence; monogenic pathology; chromosomal pathology.

Надійшло до редакції 01.03.2019 р.

Підписано до друку 24.05.2019 р.