

DOI: 10.26693/jmbs04.02.284

УДК 616-056.7-053.2-036.22(477.54-25)

Федота О. М.¹, Садовниченко Ю. О.^{1,2}, Руденко М. О.³,
Полікова Л. В.⁴, Лисак М. П.⁵, Зінов'єв Д. І.⁶,
Білодід Л. М.³, Дулич Л. А.⁴, Федота Н. М.⁵

ТЯГАР МОНОГЕННОЇ І ХРОМОСОМНОЇ ПАТОЛОГІЇ ДИТЯЧОГО НАСЕЛЕННЯ ПІВДЕННОГО СХОДУ ХАРКІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ

¹Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

²Харківський національний медичний університет, Україна

³КНП «Балаклійська центральна клінічна районна лікарня», Балаклія, Україна

⁴КП «Близнюківська центральна районна лікарня», Близнюки, Україна

⁵КНП «Зміївська центральна районна лікарня», Зміїв, Україна

⁶Ізюмська центральна міська лікарня, Ізюм, Україна

sadovnychenko@gmail.com

Вивчення поширеності генетичних патологій в окремих регіонах є важливим етапом в дослідженнях генетики людини, що може підвищити генетичну безпеку населення і державну політику в медичному секторі в цілому.

Метою дослідження стало вивчення генетико-епідеміологічних характеристик дитячого населення чотирьох районів Південного Сходу Харківської області – Балаклійського, Близнюківського, Зміївського та Ізюмського.

Представлено результати дослідження тягара генетичної патології у чотирьох районах Південного Сходу Харківської області. Загальна обтяженість дитячого населення цих районів моногенними і хромосомними захворюваннями у Балаклійському районі становить 0,47%, у Близнюківському – 0,47%, у Зміївському – 0,37%, а у Ізюмському – 0,36%. Виявлено 36 нозологічних форм моногенних патологій з різними типами успадкування та 3 хромосомних. Серед моногенних захворювань у всіх районах зареєстровано нейросенсорну втрату слуху двосторонню (1:1331), гіпофізарний нанізм (1:3629) та іхтіоз звичайний (1:3629), а серед хромосомних – синдром Дауна (1:1331). Співставні або нижчі за європейські показники обтяженості населення хромосомною патологією можуть бути зумовлені високою ефективністю профілактичних заходів у районах, в тому числі реалізацією скринінгових програм та ранньої діагностики цих захворювань, а також підвищенням рівня обізнаності населення завдяки просвітницькій роботі.

Проведене генетико-епідеміологічне дослідження показало співставність нозологічного спектру та показників поширеності моногенних і хромо-

сомних захворювань у чотирьох районах Харківської області з такими у східноєвропейських популяціях. Отримані дані можуть бути використані для покращення багатопланових популяційно-генетичних досліджень, а також удосконалення регіональної політики у медичній галузі.

Ключові слова: генетична патологія, поширеність, моногенні захворювання, хромосомні порушення, Харківська область.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження проводилося в рамках науково-дослідної роботи ХНУ імені В. Н. Каразіна «Генетичні передумови розвитку та корекції спадкової патології на різних етапах онтогенезу людини та тварин», № держ. реєстрації 0116U005341.

Вступ. Значний прогрес у боротьбі людства з інфекційними захворюваннями та покращення методів діагностики генетичної патології призвели до суттєвого зростання питомої ваги останньої у структурі смертності та захворюваності [5, 21]. До чверті дитячого населення має спадкові захворювання, в тому числі 4–5% – моногенні, а 0,6% – хромосомні, натомість у віці 25 років сумарна частота генетичної патології оцінюється близько 5% [9, 43]. У зв'язку з тим, що генофонд популяції визначається факторами популяційної динаміки, спектр і поширеність спадкових захворювань має суттєві відмінності у різних країнах, проте, зазначені розбіжності не стираються навіть внаслідок глобальних міграційних процесів [4]. Дослідження поширеності певних патологій в окремих регіонах, особливо у аспекті популяційної динаміки, є важливою ланкою

у розробці заходів підвищення генетичної безпеки населення та державної політики у медичній галузі в цілому, тому в деяких країнах, зокрема, у Канаді, Фінляндії, серед ірландських мігрантів тощо було проведено масштабні дослідження тягаря спадкових захворювань [2, 3, 23, 32]. Проте в Україні проекти щодо вивчення обтяженості населення генетичною патологією [12, 30] потребують подальшого розвитку.

Метою дослідження було вивчення генетико-епідеміологічних характеристик дитячого населення чотирьох районів Південного Сходу Харківської області – Балаклійського, Близнюківського, Зміївського та Ізюмського.

Матеріали і методи дослідження. У Балаклійському районі Харківської області чисельність дітей та підлітків у віці 0–17 років на 01.01.2016 р. склала 13636 чоловік, з них дівчаток – 6645, хлопчиків – 6991, у Близнюківському – 3623, 1799 та 1824, у Зміївському – 11957, 5763 та 6194, у Ізюмському – 10701, 5239 та 5462 відповідно. Збір первинного матеріалу проводили у 2016–2018 рр. у Головному управлінні статистики у Харківській області, КЗОЗ «Харківський обласний інформаційно-аналітичний центр медичної статистики» та медичних установах районів області. Проаналізовано медичні карти 561 дитини та підлітка, які перебувають на диспансерному обліку, внесені до списків дітей-інвалідів та реєстрів орфанних захворювань. Предметом дослідження були випадки моногенної та хромосомної патології. Дані щодо моногенної патології було проаналізовано з використанням бази даних OMIM. Статистичний аналіз проводили за допомогою критерію χ^2 . Перевірку статистичних гіпотез здійснювали на рівні значущості 0,05 та 0,01.

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

Результати дослідження та їх обговорення. Серед населення Балаклійського району у віці 0–17 років виявлено 22 нозологічні форми моногенних патологій з різними типами успадкування, Близнюківського – 9, Зміївського – 17, Ізюмського – 12. Зафіксовані у досліджених районах захворювання є типовими для усіх регіонів України та європейських країн в цілому.

Поширеність моногенної патології у Балаклійському районі склала 0,38%, у Близнюківському – 0,39%, у Зміївському – 0,30%, у Ізюмському – 0,27%. У середньому по світі цей показник оціню-

ється від 0,55 до 5,32%, тоді як у Східній Європі, за наявними літературними даними, він становить 0,26% [1, 43]. Варіювання показників поширеності моногенної патології серед населення досліджених районів, імовірно, зумовлене перебігом низки захворювань у стертії субклінічній формі, недостатньою частотою звернень пацієнтів, обмеженістю можливостей установ охорони здоров'я у встановленні діагнозів тощо.

Найпоширенішими моногенними патологіями виявилися нейросенсорна втрата слуху двобічна, гіпофізарний нанізм, іхтіоз звичайний та вроджений гіпотиреоз (**табл.**), проте лише перші три з них зустрічалися у всіх чотирьох районах.

У Харківській області поширеність нейросенсорної втрати слуху варіювала від 1:1189 у Ізюмському районі до 1:797 у Зміївському (**табл.**), середнє значення по чотирьох районах становило 1:1331, що співставно з таким у Красноградському районі Харківської області – 1:1295 ($p > 0,05$), по Харківській області в цілому – 1:645 ($p > 0,05$), а також по європейських країнах, зокрема, ФРН – 1:833 [13, 16, 44]. Це підтверджується й результатами медико-генетичних досліджень серед новонароджених у Дніпропетровській та Запорізькій областях, згідно з якими поширеність тільки гомозигот за характерною для східного регіону мутацією 35delG гену *GJB2* повинна складати 1:1923 [42].

Поширеність гіпофізарного нанізму у Балаклійському районі дорівнює 1:13636, у Близнюківському – 1:1812, у Зміївському – 1:2989, у Ізюмському – 1:3567, середнє значення по досліджених районах становило 1:3629 (**табл.**). У Красноградському районі цей показник визначений як 1:7767, а середньосвітовий оцінюється у 1:3000–1:10000 [16, 19].

Іншим загальним спадковим захворюванням був іхтіоз звичайний. Його поширеність у Балаклійському районі складала 1:4568, у Близнюківському – 1:2403, у Зміївському – 1:11999, у Ізюмському – 1:6763 [14], середнє значення по чотирьох районах – 1:5740. У Білорусі цей показник дорівнює 1:15500, у Ростовській області Російської Федерації – 1:22067, а у Боснії й Герцеговині – 1:129870, в Англії – 1:80–1:250 [1, 7, 26, 40].

Вроджений гіпотиреоз був встановлений у пацієнтів у трьох з чотирьох районів, при цьому його поширеність складала 1:3409 у Балаклійському районі, 1:1812 – у Близнюківському, 1:3567 – у Ізюмському (**табл.**). У Красноградському районі Харківської області у 2008 році вона становила 1:2483, а у 2015 році – 1:3884 [16]. Одержане у нашому дослідженні значення показника співставне й з такими для різних регіонів України, зокрема, у Західному регіоні він коливається від 1:16095 у Закарпатській області до 1:3907 у Чернівецькій

Таблиця – Поширеність основних моногенних захворювань дітей та підлітків Південного Сходу Харківської області

Патологія	ОМІМ	Район				Європейські популяції	Література
		Балаклійський	Близнюківський	Зміївський	Ізюмський		
Нейросенсорна втрата слуху	220290	1:974	1:906	1:797	1:1189	1:833	[44]
Гіпофізарний нанізм	173100, 262400*	1:13636	1:1812	1:2989	1:3567	1:3000–1:10000	[19]
Вроджений гіпотиреоз	218700, 274900*	1:3409	1:1812	–	1:3567	1:1660–1:2828	[28]
Муковісцидоз	219700	1:13636	–	1:11957	1:10701	1:2500	[10]
Целіакія	212750	1:13636	1:3623	–	1:5351	1:100	[25]
Спинальна м'язова атрофія	253300, 313200*	1:3409	–	1:5979	–	1:6000–1:19608	[18]
М'язова дистрофія Дюшена	310200	1:6991**	–	1:6194**	–	1:3500	[20]
Нейрофіброматоз, I тип	162200	–	1:3623	1:11957	1:3567	1:2000–1:6000	[41]
Вроджена катаракта	115665, 612968*	1:6818	1:3623	1:11957	–	1:7874	[38]
Вроджена глаукома	231300, 600975*	1:13636	1:3623	1:11957	–	1:5000–1:22000	[35]
Гемофілія А	306700	–	–	1:6194**	1:2731**	1:10000	[19]

Примітка: * – номер за ОМІМ не уточнений через гетерогенність захворювання; ** – показник розраховувався лише на осіб чоловічої статі.

($p > 0,05$), в цілому серед населення інших країн – 1:1660–1:2828, хоча найвищим у світі він є серед греків-кіпріотів – 1:800 [28, 29, 33].

Поширеність муковісцидозу була співставною в трьох районах області – 1:13636–1:10701 (**табл.**), тоді як у західному регіоні України цей показник очікується на рівні 1:3364, а у сусідніх з Україною європейських країнах – 1:2500 [10, 24]. Відмінності у значеннях поширеності цього захворювання зумовлені не лише особливостями генетико-демографічних процесів у тому чи іншому регіоні країни, а й неповною пенетрантністю та варіабельною експресивністю мутацій гену трансмембранного регуляторного білка муковісцидозу *TRPM* (*CFTR*), тим більше що в пацієнтів в Україні виявлено 23 його алелі та 39 різних генотипів з понад 1800 відомих мутацій цього гена [24, 37].

Поширеність спинальної м'язової аміотрофії дорівнює 1:3409 у Балаклійському та 1:5979 у Зміївському районах (**табл.**), що в цілому відповідає встановленій для європейських країн – 1:6024–1:19608 [18].

Нейрофіброматоз I типу є характерним для трьох районів, при цьому його поширеність у Близнюківському районі становить 1:3623, у Зміївському – 1:11957, у Ізюмському – 1:3567 (**табл.**). У європейських країнах цей показник коливається від

1:2000 до 1:6000, а у Ростовській області Російської Федерації визначений як 1:8024 [1, 41].

Поширеність вродженої катаракти у вивчених районах варіює від 1:11957 у Зміївському до 1:3623 у Близнюківському (**табл.**), в цілому по Україні цей показник становить 1:16892, а у Європі він складає 1:7874, зокрема, у Великій Британії – 1:4348, а у Франції – 1:3663 [27, 38].

Серед дитячого населення двох районів – Зміївського та Ізюмського – є 3 пацієнти з гемофілією А, тож поширеність цього захворювання у цих районах була визначена як 1:6194 та 1:2731 чоловічого населення відповідно (**табл.**), при цьому по Україні цей показник становить 1:6858, у Білорусі – 1:7752, у Росії – 1:4386, у Європі вона складає від 1:2591 у Ісландії до 1:18182 у Боснії та Герцеговині, а середньосвітовий показник оцінюється як 1:10000 [8, 19, 39].

У кожному районі Харківської області було виявлено моногенні патології, які не було зафіксовано у інших районах. Так, у Балаклійському районі на обліку перебувають пацієнти зі спадковими порушеннями обміну речовин, очей, травної системи та іншими патологіями.

До порушень обміну речовин належали фенілкетонурія та мукополісахаридоз (тип IIIA). Поширеність фенілкетонурії серед дітей та підлітків

Балаклійського району визначена як 1:3409. По Україні цей показник оцінюється у 1:4500–1:10000, а найвищим у світі він є у Турції та Ірландії – 1:2600 та 1:4500 відповідно [19].

Мукополісахаридоз (тип IIIA) належить до лізосомних хвороб накопичення. Він спричинений мутаціями гену сульфамідази, внаслідок чого у лізосомах накопичується один тип глікозаміногліканів – гепарансульфат [11]. У Балаклійському районі поширеність мукополісахаридозу становила 1:13636. В цілому по Україні цей показник оцінюється як 1:312500, у Чеській Республіці – 1:212766, у Нідерландах – 1:86207 [31].

У Близнюківському районі також зафіксовано пацієнтів з хворобою Дежеріна-Сотта – 1:3623, хворобою Кушинга – 1:3623.

У Зміївському районі є пацієнти з порушеннями обміну речовин – хворобою Коновалова-Вільсона (1:11957), патологіями сполучної тканини – екзостозною хондродисплазією (1:11957) та синдромом Елерса-Данлоса (1:11957), нервово-м'язовою патологією – пароксизмальною міоплегією (1:5979) тощо [15].

Для Ізюмського району виявилися характерними такі захворювання як хвороба Гіршпрунга (1:5351), первинний вроджений імунodefіцит (1:5462), вроджена аплазія зорового аналізатора (1:10701), синдром Туретта (1:10701) тощо.

Виявлені відмінності розподілу моногенної патології серед дитячого населення досліджених районів потребують подальшого вивчення, з урахуванням генетико-демографічних показників, які, за літературними даними, мають суттєвий вплив на формування генофонду населення у різних регіонах [6, 34].

Тягар хромосомної патології становить 0,09% у Балаклійському районі, 0,08% у Близнюківському, 0,07% у Зміївському, 0,09% у Ізюмському. Виявлено 3 нозологічні форми хромосомної патології: синдроми Дауна, Клайнфельтера та Шерешевського-

Тернера. При цьому усі три форми було зафіксовано лише у Балаклійському районі, тоді як у інших – лише синдром Дауна.

Поширеність синдрому Дауна у Балаклійському районі становила 1:1364, у Близнюківському – 1:1208, у Зміївському – 1:1495, у Ізюмському – 1:1070, тоді як середньоевропейський показник оцінюється як 1:893 [22].

Синдром Клайнфельтера у Балаклійському районі був визначений в 1 хлопчика на 6991, тоді як у Данії поширеність цієї патології сягає 1:658 серед новонароджених хлопчиків, а у Австралії – 1:448 [17]. Синдром Шерешевського-Тернера мав поширеність 1:6645 дівчаток. В цілому по Україні цей показник становить 1:1290 дівчаток, у Німеччині – 1:2300, у Данії – 1:2500 новонароджених [36, 45].

Співставні або нижчі за європейські показники обтяженості населення хромосомною патологією можуть бути зумовлені високою ефективністю профілактичних заходів у районах, в тому числі реалізацією скринінгових програм та ранньої діагностики цих захворювань, а також підвищенням рівня обізнаності населення завдяки просвітницькій роботі.

Таким чином, тягар генетичної патології у Балаклійському районі склав 0,47%, у Близнюківському – 0,47%, у Зміївському – 0,37%, а у Ізюмському – 0,36%.

Висновки. Проведене генетико-епідеміологічне дослідження показало співставність нозологічного спектру та показників поширеності моногенних і хромосомних захворювань у чотирьох районах Харківської області з такими у східноєвропейських популяціях.

Перспективи подальших досліджень. Отримані дані можуть бути використані для покращення багатопланових популяційно-генетичних досліджень, а також удосконалення регіональної політики у медичній галузі. Планується подовжити генетико-епідеміологічні дослідження для інших районів та областей України.

References

1. Amelina SS, Vetrova NV, Amelina MA, Degtereva EV, Ponomareva TI, Elchinova GI, et al. The load and diversity of hereditary diseases in four raions of Rostov oblast. *Rus J Genet.* 2014; 50(1): 82–90. PMID: 25711016. doi: 10.1134/S1022795414010025
2. Baird PA, Anderson TW, Newcombe HB., Lowry RB. Genetic Disorders in Children and Young Adults: A Population Study. *Am J Hum Genet.* 1988; 42(5): 677–93. PMID: 3358420. PMID: PMC1715177
3. Beaulieu CL, Majewski J, Schwartzentruber J, Samuels ME, Fernandez BA, Bernier FP, et al. FORGE Canada Consortium, Friedman JM, Michaud JL, Boycott KM. FORGE Canada Consortium: Outcomes of a 2-Year National Rare-Disease Gene-Discovery Project. *Am J Hum Gen.* 2014; 94(6): 809–17. PMID: 24906018. PMID: PMC4121481. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.05.003
4. Blair LM, Feldman MW. The role of climate and out-of-Africa migration in the frequencies of risk alleles for 21 human diseases. *BMC Genet.* 2015; 16; 81. PMID: 26170196. PMID: PMC4501093. doi: 10.1186/s12863-015-0239-3
5. Blencowe H, Moorthie S, Petrou M, Hamamy H, Povey S, Bittles A, et al. Congenital Disorders Expert Group. Rare single gene disorders: estimating baseline prevalence and outcomes worldwide. *J Community Genet.* 2018; 9(4): 397–406. PMID: 30109643. PMID: PMC6167259. doi: 10.1007/s12687-018-0376-2

6. Borinskaya SA, Yankovsky NK. Genetics and human genomics. Populations and ethnic groups in space and time: evolutionary and medical aspects. *Vavilovskii zhurnal genetiki i selektsii*. 2013; 17(4/2): 930–42. [Russian]
7. Brown SJ, Relton CL, Liao H, Zhao Y, Sandilands A, McLean WHI, et al. 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; 161(4): 884–9. PMID: 19681860. PMCID: PMC2883069. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09339.x
8. Dashkevich E, Alkhavik Yu, Rudz M, Valabueva V, Mikhailouskaya A. The analysis of prevalence of hemophilia in Belarus. *Meditsinskie novosti*. 2014; 9: 29–30. [Russian]
9. Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics and Genomics Foundations. Eds by RE Pyeritz, BR Korf, WW Grody. London-San Diego-Cambridge-Oxford: Academic Press; 2019. 572 p.
10. Farrell PM. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. *J Cyst Fibros*. 2008; 7(5): 450–3. PMID: 18442953. doi: 10.1016/j.jcf.2008.03.007
11. Fedele AO. Sanfilippo syndrome: causes, consequences, and treatments. *Appl Clin Genet*. 2015; 8: 269–81. PMID: 26648750. PMCID: PMC4664539. doi: 10.2147/TACG.S57672
12. Fedota AM, Ryzhko PP, Vorontsov VM, Kasyan IN, Olefirenko VG, Dmitruk LV, et al. Genetic-epidemiological study of small urban and rural populations in Kharkov region. *Medytsyna sohodni i zavtra*. 2010; 2–3(47–48): 93–8. [Russian]
13. Fedota AM, Stepanenko BA, Fedota NM, Movchan NV, Trifonova EN. Genetic-population study of deafness in Kharkov region. *Aktualni problemy akusherstva i hinekologii, klin imunologii ta med henetyky*. 2011; 21: 400–5. [Russian]
14. Fedota OM, Sadovnychenko IO, Roshchenyuk LV, Vorontsov VM, Ryzhko PP. Study of prevalence of different forms of ichthyosis in Kharkiv region. *Factors in experimental evolution of organisms*. 2018; 23: 244–8. [Ukrainian]
15. Fedota OM, Sadovnychenko YO, Lysak MP, Fedota NM, Roshchenyuk LV. Genetic-Epidemiological Study of Urban and Rural Pediatric Populations in Kharkov Region through the Example of Zmiiv District. *JMBS*. 2018; 3(4): 220–5. [Ukrainian] doi: 10.26693/jmbs03.04.220
16. Fedota OM, Sadovnychenko YO, Movchan NV, Kolodiaznyi OV, Dolzhenkova RS, Roshcheniuk LV, et al. Genetic-epidemiological study of pediatric population of Krasnohrad district of Kharkiv region. *The Bulletin of Vavilov society of Geneticists and Breeders of Ukraine*. 2018; 16(1): 52–60. [Ukrainian]
17. Groth KA, Skakkebaek A, Høst C, Gravholt CH, Bojesen A. Klinefelter Syndrome – A Clinical Update. *J Clin Endocr Metab*. 2013; 98(1): 20–30. PMID: 23118429. doi: 10.1210/jc.2012-2382
18. 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; 19(S1): S64–5. doi: 10.1016/S1090-3798(15)30213-0
19. Kotvitska AA, Cherkashyna AV. Research of the prevalence indicators of orphan diseases in Ukraine. *Sotsialna farmatsiia: stan, problem ta perspektyvy: materialy nauk. sympoziumu u ramkakh VIII Nats. z'izdu farmatsevtiv Ukrainy, Kharkiv, 15-16 veresnya 2016*. Kharkiv, 2016: 29–35. [Ukrainian]
20. Kravchenko SA, Nechyporenko MV, Livshits LA. Origin of Dystrophin Gene Deletions in Duchenne and Becker Muscular Dystrophy Patients from Ukraine. *Cytol Genet*. 2017; 51(3): 185–91. doi: 10.3103/S0095452717030057
21. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet*. 2016; 388(10063): 3027–35. PMID: 27839855. PMCID: PMC5161777. doi: 10.1016/S0140-6736(3016)31593-31598
22. 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 Hum Genet*. 2013; 21(1): 27–33. PMCID: PMC3522199. PMID: 22713804. doi: 10.1038/ejhg.2012.94
23. Lynch SA, Crushell E, Lambert DM, Byrne N, Gorman K, King MD, et al. Catalogue of inherited disorders found among the Irish Traveller population. *J Med Genet*. 2018; 55(4): 233–9. PMID: 29358271. doi: 10.1136/jmedgenet-2017-104974
24. Makukh HV. Algorithm of CFTR gene mutations molecular-genetic analysis for cystic fibrosis practical diagnosis. *Laboratory diagnostics*. 2011; 2(56): 14–9. [Ukrainian]
25. Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, Fabiani E, Heier M, McMillan S, et al; Coeliac EU Cluster, Project Epidemiology. The prevalence of celiac disease in Europe: Results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med*. 2010; 42(8): 587–95. PMID: 21070098. doi: 10.3109/07853890.2010.505931
26. Mutevelich-Arslanagich N. Genodermatozy na territorii Respubliki Bosnii i Gercegoviny. *Vestn dermatol venerol*. 1992; 4: 40–2. [Russian]
27. *Nakaz MOZ Ukrainy vid 28.01.2016 №49*. Unifikovanyi klinichniy protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi), tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy. Katarakta. [Ukrainian]
28. Olivieri A. Epidemiology of Congenital Hypothyroidism. *Thyroid Diseases in Childhood*. Eds by G Bona, F De Luca, A Monzani. Cham: Springer; 2015. p. 53–63. doi: 10.1007/978-3-319-19213-0_6
29. Osadchuk ZV, Hnateiko OZ, Kitsera NI, Danylevych NR, Logush SY. Dynamika vyavleniia vrodzhenoho hipotyreozy u Zakhidnykh oblastiakh Ukrainy za 2006–2009 roky. *Zhinochyi likar*. 2010; 2: 38–40. [Ukrainian]

30. Patskun EY. *The Frequency and Structure of Congenital and Hereditary Pathology in the Transcarpathian population*. Abstr. PhDr. (Med.). Kharkiv; 2010. 19 p. [Ukrainian]
31. Pichkur NA, Olkhovich NV, Gorovenko NG. Lysosomal storage disease in Ukraine. *Bulletin of problems in Biology and Medicine*. 2017; 4(2): 14–9. [Ukrainian]
32. 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; 34(11): 1458–66. PMID: 23904198. doi: 10.1002/humu.22389
33. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. *Orphanet J. Rare Dis*. 2010; 5(17). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2903524/pdf/1750-1172-5-17.pdf> (Last assessed 09.03.2018). doi: 10.1186/1750-1172-5-17
34. Saeb ATM, Al-Naqeb D. The Impact of Evolutionary Driving Forces on Human Complex Diseases: A Population Genetics Approach. *Scientifica*. 2016; 2016: 2079704. PMCID: PMC4904122. PMID: 27313952. doi: 10.1155/2016/2079704
35. Sampaolesi R, Zarate J, Sampaolesi JR. *The Glaucomas (Volume I). Pediatric Glaucomas*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2009. 486 p. doi: 10.1007/978-3-540-69146-4
36. Schweizer R, Blumenstock G, Mangelsdorf K, Ehehalt S, Rössner L, Dorn T, et al. Prevalence and incidence of endocrine disorders in children: results of a survey in Baden-Wuerttemberg and Bavaria (EndoPrIn BB) 2000–2001. *Klin Padiatr*. 2010; 222(2): 67–72. PMID: 20148377. doi: 10.1055/s-0029-1241868
37. Shawky RM. Reduced penetrance in human inherited disease. *Egypt J Med Hum Genet*. 2014; 15(2): 103–11. doi: 10.1016/j.ejmhg.2014.01.03
38. Sheeladevi S, Lawrenson JG, Fielder AR, Suttle CM. Global prevalence of childhood cataract: a systematic review. *Eye*. 2016; 30(9): 1160–9. PMID: 27518543. PMCID: PMC5023808. doi: 10.1038/eye.2016.156
39. Stonebraker JS, Bolton-Maggs PHB, Soucie JM, Walker I, Brooker M. A study of variation in the reported hemophilia A prevalence around the world. *Haemophilia*. 2010; 16(1): 20–32. PMID: 19845775. doi: 10.1111/j.1365-2516.2009.02127.x
40. Sukalo AV, Zhidko LB, Lazar EA. *Vrozhdennyj ihtioz u detej*. Minsk: Belarus navuka; 2013. 70 s. [Russian]
41. Uusitalo E, Leppävirta J, Koffert A, Suominen S, Vahtera J, Vahlberg T, et al. Incidence and mortality of neurofibromatosis: A total population study in Finland. *J Invest Dermatol*. 2015; 135: 904–6. PMID: 25354145. doi: 10.1038/jid.2014.465
42. Veropotvelyan NP, Pogulyai YS, Zhuravleva SA, Shutenko TV. Determination of total carrier frequency of mutation of 35delG gene in the connexin_26 gene among newborns of Dnipropetrovsk and Zaporizhzhia regions. *Sovremennaya pediatriya*. 2015; 1(65): 130–4. doi: 10.15574/SP.2015.65.130
43. Verma IC, Puri RD. Global burden of genetic disease and the role of genetic screening. *Semin Fetal Neonat M*. 2015; 20(5): 354–63. PMID: 26251359. doi: 10.1016/j.siny.2015.07.002
44. Zahnert T. The Differential Diagnosis of Hearing Loss. *Dtsch Arztebl Int*. 2011; 108(25): 433–44. PMCID: PMC3139416. PMID: 21776317. doi: 10.3238/arztebl.2011.0433
45. Zelinska N, Shevchenko I, Globa E, Pogadaeva N. Turner syndrome in children in Ukraine: analysis of incidence, age of diagnosis and genetic variants. *Clinical endocrinology and endocrine surgery*. 2015; 1(49): 49–54. [Ukrainian]

УДК 616-056.7-053.2-036.22(477.54-25)

ГРУЗ МОНОГЕННОЙ И ХРОМОСОМНОЙ ПАТОЛОГИИ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ ЮГО-ВОСТОКА ХАРЬКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

**Федота А. М., Садовниченко Ю. А., Руденко М. А., Поликова Л. В.,
Лысак М. П., Зиновьев Д. И., Белодед Л. М., Дулич Л. А., Федота Н. М.**

Резюме. Изучение распространенности генетических патологий в отдельных регионах является важным этапом в исследованиях генетики человека, что может повысить генетическую безопасность населения и государственную политику в медицинском секторе в целом.

Целью исследования стало изучение генетико-эпидемиологических характеристик детского населения четырех районов Юго-Востока Харьковской области - Балаклейского, Близнюковского, Змиевского и Изюмского.

Представлены результаты исследования груза генетической патологии в четырех районах Юго-Востока Харьковской области. Общая отягощенность детского населения этих районов моногенными и хромосомными заболеваниями в Балаклейском районе составила 0,47%, в Близнюковском – 0,47%, в Змиевском – 0,37%, а в Изюмском – 0,36%. Выявлено 36 нозологических форм моногенных патологий с различными типами наследования и 3 хромосомных. Среди моногенных заболеваний во всех районах зарегистрированы нейросенсорная тугоухость двусторонняя (1: 1331), гипофизарный нанизм (1:3629) и ихтиоз обыкновенный (1:3629), а среди хромосомных – синдром Дауна (1:1331). Сопоставимые или ниже

европейских показатели отягощенности населения хромосомной патологией могут быть обусловлены высокой эффективностью профилактических мероприятий в районах, в том числе реализацией скрининговых программ и ранней диагностики этих заболеваний, а также повышением уровня осведомленности населения благодаря просветительской работе.

Проведенное генетико-эпидемиологическое исследование показало сопоставимость нозологического спектра и показателей распространенности моногенных и хромосомных заболеваний в четырех районах Харьковской области с таковыми в восточноевропейских популяциях. Полученные данные могут быть использованы для улучшения многоплановых популяционно-генетических исследований, а также совершенствование региональной политики в медицинской отрасли.

Ключевые слова: генетическая патология, распространенность, моногенные заболевания, хромосомные нарушения, Харьковская область.

UDC 616-056.7-053.2-036.22(477.54-25)

Genetic Burden of Single-gene and Chromosomal Pathology in Pediatric Population of the South-East of Kharkiv Region

Fedota O. M., Sadovnychenko Y. O., Rudenko M. O., Polikova L. V., Lysak M. P., Zinoviev D. I., Bilodid L. M., Dulych L. A., Fedota N. M.

Abstract. The genetic disorders burden varies widely among different countries and ethnic groups. Therefore, the study of prevalence of certain pathologies in selected regions is an important stage in human genetics research, which may increase genetic safety of the population and state policy in the medical sector in general.

The purpose of the study was to assess genetic and epidemiological characteristics of the pediatric population of four districts of south-east of the Kharkiv region: Balakliia, Blyzniuky, Zmiiv and Izium.

Material and methods. Total number of children aged 0–17 was 13636 in Balakliia district, 3623 children were in Blyzniuky district, 11957 children were in Zmiiv district and 10701 children were in Izium district. The medical information on 561 patients of target groups was analyzed in medical institutions of all four districts and the city of Kharkiv. The only single-gene and chromosome disorders were analyzed during the medical genetic survey. The genetic disorders prevalence was calculated as the ratio of the patients with certain inherited disease to the total number of population studied. The prevalence of X-linked diseases was calculated per male individuals.

Results and discussion. The burden of genetic disorders in pediatric population was 0.47% in Balakliia district, 0.47% in Blyzniuky district, 0.37% in Zmiiv district, and 0.36% in Izium district. The spectrum and prevalence of single-gene diseases were determined. The prevalence of single-gene disorders in the districts was 0.38%, 0.39%, 0.30%, and 0.27%, respectively. There were 22 nosological forms of monogenic disorders with different types of inheritance in pediatric population of Balakliia district, 9 forms were in Blyzniuky district, 17 forms were in Zmiiv district, and 12 forms were in Izium district. The most frequent genetic diseases were sensorineural hearing loss (1:1331), hypopituitarism (1:3629), and ichthyosis vulgaris (1:3629). The burden of chromosomal disorders in pediatric population was 0.09% in Balakliia district, 0.08% was in Blyzniuky district, 0.07% was in Zmiiv district, and 0.09% was in Izium district. There were 3 nosological forms of chromosomal disorders in the population studied, but only Down syndrome was a common disease for all four districts (1:1331).

Conclusions. The obtained results showed that the characteristics of genetic pathology in the South-east of the Kharkiv region were comparable to those in most of the Eastern European population both in their spectrum and prevalence.

Keywords: genetic disease, prevalence, single-gene disorders, chromosome disorders, Kharkiv region.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 17.01.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування