



УДК 575:599.9

DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-2-0-2

С.С. Амелина¹,
Е.В. Дегтерева¹,
Р.А. Зинченко²

Эпидемиология наследственных заболеваний кожи у населения
Ростовской области

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет», пер. Нахичеванский, д. 29, г. Ростов-на-Дону, 344022, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр», ул. Москворечье, д. 1, г. Москва, 115522, Российская Федерация
Автор для переписки: Р.А. Зинченко (*renazinchenko@mail.ru*)

Аннотация

Актуальность: Наследственные заболевания кожи (НЗК) – группа заболеваний, обусловленных мутациями в генах, ответственных за формирование и функционирование кожного покрова. Данные литературы о распространенности НЗК в различных регионах показали, что значения распространенности НЗК варьируют в широких пределах и трудно сопоставимы между собой. Использование генетико-эпидемиологического метода для оценки груза и нозологического спектра НЗК у населения в Ростовской области является актуальным. **Цель исследования:** Определить значения груза и нозологический спектр НЗК у населения в 12 районах Ростовской области. **Материалы и методы:** Проведено комплексное генетико-эпидемиологическое обследование населения. Молекулярно-генетическое исследование – для расчёта частоты мутации 2282del4 в гене FLG у больных вульгарным ихтиозом. **Результаты:** Анализ полученных результатов показал, что значения суммарного груза НЗК у «сельского» населения в два раза выше, чем у «городского»: $7,87 \pm 0,51$ (1:1270) и $2,78 \pm 0,37$ (1:3595), соответственно. Значения груза НЗК у населения РО составили: с аутосомно-доминантным (АД) типом наследования – $5,15 \pm 0,32$ (1:1943), аутосомно-рецессивным (АР) – $0,28 \pm 0,08$ (1:35533), Х-сцепленным – $0,84 \pm 0,18$ (1:23689) и суммарного – $5,85 \pm 0,34$ (1:1709). Корреляционный анализ выявил значимую роль генетической подразделенности и генетического дрейфа на формирование показателей груза НЗК у населения Ростовской области. Разнообразие НЗК обеспечено за счет 20 нозологических форм, из них 13 с АД типом наследования, 5 с АР типом наследования и 2 с Х-сцепленным. «Ядро» нозологического спектра НЗК у населения в Ростовской области сформировано 7 заболеваниями, из них 5 с аутосомно-доминантным АД типом наследования – вульгарный ихтиоз (1:5025), нейрофиброматоз, тип I (1:8577), ладонно-подошвенная кератодермия (1:13818), множественный липоматоз (1:31091) и туберозный склероз (1:33164) и 2 с Х-сцепленным – ихтиоз Х-сцепленный (1:15546), эктодермальная дисплазия, ангидротическая форма (1:49746). **Заключение:** Таким образом, в данной работе, определены значения груза и нозологический спектр НЗК у населения Ростовской области, выявленные различия в значениях груза НЗК «сельского» и «городского» населения обусловлены влиянием генетического дрейфа и подразделенностью субпопуляций. **Ключевые слова:** наследственные заболевания кожи; эпидемиология; груз и спектр

Благодарности: Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, проект № 18-015-00090, и в рамках государственного задания ФАНО России.

Для цитирования: Амелина СС, Дегтерева ЕВ, Зинченко РА. Эпидемиология наследственных заболеваний кожи у населения Ростовской области. Научные результаты биомедицинских исследований. 2019;5(2):7-21. DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-2-0-2

Svetlana S. Amelina¹,
Elena V. Degtereva¹,
Rena A. Zinchenko²

Epidemiology of hereditary skin diseases in the population of the Rostov region

¹ Rostov State Medical University,
29 Nakhichevsky Ln., Rostov-on-Don, 344022, Russia

² Research Centre for Medical Genetics,
1 Moskvorechye St., Moscow, 115522, Russia
Corresponding author: Rena A. Zinchenko (renazinchenko@mail.ru)

Abstract

Background: Hereditary skin diseases (HSD) – a group of diseases, mediated by mutations in the genes, responsible for the formation and function of the skin. Literature data on the spread of HSD in different regions showed that the prevalence of HSD varies in wide ranges and is hardly comparable to each other. The use of the genetic and epidemiological method for assessing the burden and nosological spectrum of the HSD in population in the Rostov region is important. **The aim of the study:** To determine the values of the burden and the nosological spectrum of HSD in population in 12 districts of the Rostov region. **Materials and methods:** A complex genetic and epidemiological survey of the population was conducted. Molecular genetic study – for calculating the frequency of 2282del4 mutation in the FLG gene in patients with viral ichthyosis. **Results:** The analysis of the results obtained showed that the values of the total burden of HSD in the "rural" population are twice as high as those of the "urban" population: 7.87±0.51 (1:1270) and 2.78±0.37 (1:3595) respectively. The values of the HSD burden in the population of the Rostov region were: with the autosomal dominant (AD) type of inheritance – 5.15±0.32 (1:1943), autosomal recessive (AR) – 0.28±0.08 (1:35533), X-linked – 0.84±0.18 (1:23689), and the average – 5.85±0.34 (1:1709). Correlation analysis revealed a significant role of genetic subdivision and genetic drift on the formation of prevalence indicators of HSD in the population of the Rostov region. A variety of HSD is provided due to 20 nosological forms, including 13 with AD type of inheritance, 5 with AR type of inheritance, and 2 with X-linked inheritance. The "nucleus" of the nosological spectrum of HSD of the population in the Rostov region is formed by 7 diseases, including 5 with autosomal dominant type of inheritance – vinyar ichthyosis (1:5025), neurofibromatosis, type I (1:8577), palmar-plantar keratoderma (1:13818), multiple lipomatosis (1:31091) and tiberic sclerosis (1:33164), and 2 with X-linked inheritance – X-linked ichthyosis (1:15546), ectodermal dysplasia, and an anhydrite form (1:49746). **Conclusion:** Thus, in this work, the values of the burden and the nosological spectrum of HSD in the population of the Rostov region were determined, the differences in the values of the HSD burden of "rural" and "urban" populations were determined by the influence of the genetic drift and the subdivision of the syposypes.

Keywords: hereditary skin diseases; epidemiology; prevalence rate

Acknowledgements: The work was supported by the Russian Foundation for Basic Research, project No. 18-015-00090, and as part of the state task of the Federal Agency for Scientific Organizations of Russia.

For citation: Amelina SS, Degtereva EV, Zinchenko RA. Epidemiology of hereditary skin diseases in the population of the Rostov region. Research Results in Biomedicine. 2019;5(2):7-21. (In Russian) DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-2-0-2

Введение. Наследственные заболевания кожи (НЗК) – группа заболеваний, обусловленных мутациями в генах, приводящих к морфо-функциональным нарушениям кожи и проявляющихся нарушением процессов ороговения, пигментации и др. В большинстве случаев НЗК имеют благоприятное, стабильное течение, но оказывают существенное влияние на качество жизни пациентов, приводя к социальной дезадаптации. Редкие нозологические формы НЗК имеют тяжелое прогрессирующее течение, с высоким риском инвалидизации и ранней смертности [1-4]. В настоящее время описано большое число разнообразных нозологических форм НЗК, для которых характерны генетическая гетерогенность и клинический полиморфизм.

Данные литературы о распространенности НЗК в различных регионах варьируют в широких пределах и трудно сопоставимы между собой вследствие существенных различий в методах получения и оценки данных. Одним из первых проведено исследование по изучению распространенности ихтиоза в Англии, частота ихтиоза составила 1:3665, в том числе вульгарного ихтиоза – 1:5300, X-сцепленного – 1:6190 мужского населения, аутосомно-рецессивных форм ихтиоза – 1:300000 [5]. Наибольшее число исследований в мире по изучению распространенности отдельных или относительно немногих форм НЗК проведено с применением госпитальных регистров [6-11].

Комплексный подход или «обзорный» метод является наиболее полноценным методом проведения генетико-эпидемиологических исследований. Данный метод, разработанный в ФГБНУ «МГНЦ» (научный руководитель: академик РАН, д.м.н., профессор Гинтер Е.К.), позволяет оценить показатели груза и провести анализ нозологического спектра наследственных заболеваний,

охарактеризовать частые формы заболеваний и определить роль факторов популяционной динамики и популяционно-генетической структуры в распространении наследственных болезней в регионе [12, 13].

Изучение груза и спектра наследственных болезней у населения (обследовано более 3000000 человек в 11 регионах Европейской части России) с использованием «обзорного» метода показало, что чаще выявляются аутосомно-доминантные формы НЗК. Значения груза аутосомно-доминантных НЗК (на 100000 населения) составили – ладонно-подошвенная кератодермия (6,38), вульгарный ихтиоз (22,32), нейрофиброматоз тип I (5,12), аутосомно-рецессивных (на 100 000 населения) – ихтиозиформная эритродермия (2,75) и глазкокожный альбинизм (1,4), распространенность X-сцепленного ихтиоза (на 100 000 мужского населения) – 6,6. Популяционно-генетические исследования в этих же регионах выявили отличия генетической структуры популяций в регионах, что обусловило выявление территориальных особенностей в значениях груза и разнообразии наследственной патологии, а также в спектре мутаций в генах, ответственных за появление частых заболеваний [12, 14, 15].

Изучение показателей груза НЗК, нозологического спектра и распространенности отдельных форм НЗК, определение зависимости показателей груза НЗК от популяционно-генетической структуры и факторов популяционной динамики с использованием методов генетической эпидемиологии в Ростовской области и России не осуществлялось, поэтому данное исследование является актуальным.

Цель исследования: определить показатели груза, нозологический спектр и распространенность наследственных заболеваний,

ний кожи у населения в 12 районах Ростовской области.

Материалы и методы исследования.

В Ростовской области в период 2001-2015гг. с целью изучения показателей груза и спектра наследственных болезней проведено комплексное медико- и популяционно-

генетическое обследование населения 12 районов Ростовской области (табл. 1), общая численность обследованного населения – 497460 человек (11,72% от общей численности населения РО), в том числе городского 197740 (39,75%) и сельского 299720 (60,25%).

Таблица 1

Численность обследованного населения и взаимное расположение 12 районов Ростовской области

Table 1

The size of the population surveyed and the relative location of 12 districts of the Rostov Region

№	Название районов	всего
Северные		
1	Миллеровский	75201
2	Тарасовский	33319
Западные		
3	Красносулийский	77847
4	Матвеево-Курганский	45575
5	Родионово-Несветайский	23542
6	Мясниковский	37432
Южные		
7	Егорлыкский	37600
8	Целинский	38830
Восточные		
9	Цимлянский	36098
10	Волгодонской	30760
11	Дубовский	23185
12	Зимовниковский	38071
	Всего по РО	497460

При проведении исследования в общей сложности осмотрен 7541 больной из 5574 семей, из которых выявлено с моногенной наследственной патологией 1481 пациент из 1008 семей. Из общей группы выявленных больных с моногенными наследственными заболеваниями отобран 291 пациент из 156 семей с НЗК, что составило от общего числа 19,65% и 15,48% соответственно, из них в «городах» обследованных районов проживает значительно меньшее число больных (55 (18,90%) из 33 семей), чем в «селах» (239 больных (81,10%) из 123 семей). Средний возраст больных составил 32,46±9,7, средний возраст больных женского пола выше мужского и составляет 35,86±8,3 и 29,20±5,5, соответственно. Гендерное соотношение больных Ж:М с НЗК составило

1:0,89, что соответствует данным по области в целом 1:0,86. Этнический состав населения Ростовской области по данным Всероссийской переписи населения 2010 года, представлен в основном русскими – 90,34% (www.miacrost.ru/), в исследуемой выборке русские составили 88,32%, другие национальности представлены единичными больными [16].

В качестве объектов исследования выбраны следующие группы моногенных НЗК: наследственные нарушения кератинизации (ихтиоз, ладонно-подошвенная кератодермия); наследственный буллезный эпидермолиз; эктодермальные дисплазии (ангидротические); наследственные болезни волос и ногтей (монилетрикс, пахионихия); наследственные расстройства пигментации (аль-

бинизм,); наследственные метаболические болезни кожи (энтеропатический акродерматит); факоматозы (нейрофиброматоз, туберозный склероз, синдром Гиппеля-Линдау); прочие [17, 18, 19].

В ходе исследования для решения поставленных задач использовались следующие методы: генетико-эпидемиологический, молекулярно-генетический и статистические методы.

Сбор материала проводился в соответствии с протоколом комплексного генетико-эпидемиологического изучения отягощенности населения наследственными заболеваниями в регионе, разработанным в лаборатории генетической эпидемиологии ФГБНУ «МГНЦ» под руководством академика Е.К. Гинтера более 40 лет назад. Использование данного подхода позволяет проводить сравнительный анализ показателей груза, полученных в различных популяциях. Оригинальный протокол обследования изучаемой популяции описан в большом числе публикаций [13].

Молекулярно-генетические исследования выполнены в лаборатории генетической эпидемиологии ФГБУ «МГНЦ» (зав. лабораторией д.м.н, проф. Зинченко Р.А.) для двух заболеваний: монилетрикс – проведен поиск мутаций в генах *KRT86* и *KRT81* с целью идентификации гена ответственного за развитие заболевания у выявленных больных; вульгарный ихтиоз – анализ мутаций R501X и 2282del4 в гене *FLG*, с целью оценки частоты встречаемости мутаций R501X и 2282del4 в гене *FLG* у больных и в популяции РО.

Для определения популяционной частоты мутаций R501X и 2282del4 в гене *FLG* в Ростовской области проведен скрининг здоровых неродственных индивидов из районов РО с использованием ранее созданной базы ДНК, полученной в ходе генетико-эпидемиологического исследования [20]. Группа здоровых индивидов в основном представлена старшеклассниками общеобразовательных школ и колледжей (88%) и взрослыми донорами крови (12%), которые выбраны с учетом проживания на территории района не менее 3-х поколений. При обследовании, все пациенты подписали пись-

менное информированное согласие (в случае несовершеннолетних детей информированное согласие получено у их родителей). Материалом для молекулярно-генетического исследования служили бланки с кровью или венозная кровь.

Сегрегационный анализ, отягощенных НЗК семей, проводился для подтверждения наследственного характера заболевания, отдельно для семей с предположительно аутосомно-рецессивным и аутосомно-доминантным типами наследования.

Показатели груза НЗК рассчитывались для аутосомной патологии на 10000 населения и X-сцепленными формами на 10000 мужского населения как для «городского» и «сельского» населения каждого района, так и для районов и области в целом. Сравнение полученных результатов проводилось с использованием метода χ -квадрат и t-критерия Стьюдента [21].

Корреляционный анализ проведен с использованием данных, полученных при изучении генетической структуры популяций в Ростовской области: значения случайной составляющей коэффициента инбридинга F_{ST} (рассчитанный через частоты встречаемости фамилий), индекса эндогамии ИЭ (рассчитанный по брачным записям бюро ЗАГС) [20, 22, 23].

Все необходимые вычисления выполнены с использованием пакета программ Statistica 10 for Windows 10.0, программа Excel. Все применяемые статистические методы представлены в современной литературе [24].

Настоящее исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

Результаты и их обсуждение. Проведенный сегрегационный анализ показал, что значения сегрегационных частот соответствует ожидаемым (0,25 и 0,5, соответственно), в семьях с предположительно аутосомно-рецессивной патологией ($p_0=0,27\pm 0,02$) и аутосомно-доминантной ($p_0=0,50\pm 0,05$).

Показатели груза НЗК с различными типами наследования у населения в 12 районах РО для «городского», «сельского» населения, средневзвешенные значения гру-

за, а также суммарные значения НЗК у населения в изученных районах и в Ростов-

ской области в целом представлены в таблице 2.

Таблица 2

Показатели груза НЗК у населения в 12 районах РО (на 10000)

Table 2

Indicators of the HSD burden in the population in 12 districts of the Rostov Region (per 10000)

Обследованная территория	НЗК по типу наследования			Все НЗК	
	АД	АР	Х-сц.	Суммарные значения	Распространенность
«Сельское» население					
Волгодонской	3,90±1,13	0,33±0,33	0	4,23±1,17	1: 2366
Дубовский	14,67±3,12	0	2,67±1,89	16,00±3,26	1:625
Егорлыкский	8,41±2,10	0	0	8,41±2,10	1:1188
Зимовниковский	1,97±0,99	0	0	1,97±0,99	1:5074
Красносулийский	3,15±0,95	0,29±0,29	0	3,44±0,99	1:2909
Матвеево-Курганский	6,74±1,47	0,32±0,32	0,64±0,64	7,38±1,54	1:1355
Миллеровский	12,39±1,85	0,83±0,48	1,10±0,78	13,76±1,95	1:727
Мясниковский	10,58±2,16	0,88±0,62	0	11,46±2,25	1:873
Родионово-Несветайский	3,46±1,41	0	8,08±3,05	7,50±2,08	1:1333
Тарасовский	11,05±2,12	0,82±0,58	0,82±0,82	12,27±2,24	1:815
Целинский	6,30±1,53	0,74±0,52	0	7,04±1,62	1:1420
Цимлянский	2,88±1,18	0	0	2,88±1,18	1:3467
Средневзвешенные значения	7,04±0,48	0,40±0,12	0,87±0,24	7,87±0,51	1:1270
«Городское» население					
с. Дубовское	2,44±1,73	0	0	2,44±1,73	1:4093
ст. Егорлыкская	3,23±1,32	0	0	3,23±1,32	1:3098
п. Зимовники	0,56±0,56	0	0	0,56±0,56	1:17776
г. Красный Сулин	1,16±0,52	0	0	1,16±0,52	1:8587
п. Матвеев Курган	2,08±1,20	0	0	2,08±1,20	1:4803
г. Миллерово	3,60±0,96	0,26±0,26	1,54±0,89	4,63±1,09	1:2160
с. Чалтырь	2,04±1,18	0	4,07±2,35	4,07±1,66	1:2456
сл. Родионово-Несветайская	0	0	0	0	0
п. Тарасовский	3,38±1,95	0	0	3,38±1,95	1:2959
п. Целина	5,06±2,07	0,84±0,84	3,38±2,39	7,59±2,53	1:1317
г. Цимлянск	1,31±0,92	0	0	1,31±0,92	1:7649
Средневзвешенные значения	2,28±0,34	0,10±0,07	0,81±0,29	2,78±0,37	1:3595
Суммарный груз					
Волгодонской	3,90±1,13	0,33±0,33	0	4,23±1,17	1:2366
Дубовский	10,35±2,11	0	1,73±1,22	11,21±2,20	1:892
Егорлыкский	5,85±1,25	0	0	5,85±1,25	1:1709
Зимовниковский	1,31±0,59	0	0	1,31±0,59	1:7614
Красносулийский	2,06±0,51	0,13±0,13	0	2,18±0,53	1:4579
Матвеево-Курганский	5,27±1,07	0,22±0,22	0,44±0,44	5,70±1,12	1:1753
Миллеровский	7,85±1,02	0,53±0,27	1,33±0,59	9,04±1,10	1:1106
Мясниковский	7,21±1,39	0,53±0,38	1,60±0,93	8,55±1,51	1:1170

Обследованная территория	НЗК по типу наследования			Все НЗК	
	АД	АР	Х-сц.	Суммарные значения	Распространенность
Род-Несветайский	2,55±1,04	0	5,95±2,25	5,52±1,53	1:1811
Тарасовский	9,00±1,64	0,60±0,42	0,60±0,60	9,90±1,72	1:1010
Целинский	5,92±1,23	0,77±0,45	1,03±0,73	7,21±1,36	1:1387
Цимлянский	2,22±0,78	0	0	2,22±0,78	1:4512
Средневзвешенные значения	5,15±0,32	0,28±0,08	0,84±0,18	5,85±0,34	1:1709

Анализ полученных результатов выявил существенные вариации значений груза НЗК с различными типами наследования у «сельского» и «городского» населения как внутри района, так и между обследованными районами РО. Значения груза НЗК с АД типом наследования у «сельского» населения в три раза выше, чем у «городского» и составляют $7,04 \pm 0,48$ и $2,28 \pm 0,34$, соответственно, различия достоверны ($t=8,21$; $p<0,001$; $\chi^2=52,52$; $p<0,05$, D.f.=1). Показатели груза АР НЗК у «сельского» населения в четыре раза превышает показатели у «городского» и составляют $0,40 \pm 0,12$ и $0,10 \pm 0,07$, соответственно, различия достоверны ($t=2,14$, $p<0,05$). Значения груза Х-сцепленных НЗК у «сельского» и «городского» населения сопоставимы и составили $0,87 \pm 0,24$ и $0,81 \pm 0,29$, соответственно, выявленные различия не достоверны ($t=0,16$, $p>0,05$; $\chi^2=0,02$; $p>0,05$, D.f.=1). Суммарный груз НЗК у «сельского» населения – $7,87 \pm 0,51$ (1:1270) и в два раза превышает показатели у «городского» $2,78 \pm 0,37$ (1:3595), выявленные различия высоко достоверны ($t=8,0$, $p<0,001$). Достоверность различий показателей суммарной отягощенности НЗК между «сельским» и «городским» населением обследованных районов РО также доказана с использованием критерия χ^2 ($\chi^2=9,24$; $p<0,05$, D.f.=11).

Средневзвешенные значения суммарного груза НЗК у населения РО составили: с АД типом наследования – $5,15 \pm 0,32$ (1:1943), АР типом наследования – $0,28 \pm 0,08$ (1:35533), Х-сцепленным – $0,84 \pm 0,18$ (1:23689) и суммарного $5,85 \pm 0,34$ (1:1709). Анализ показал, что в большинстве обследованных районов РО суммарная отя-

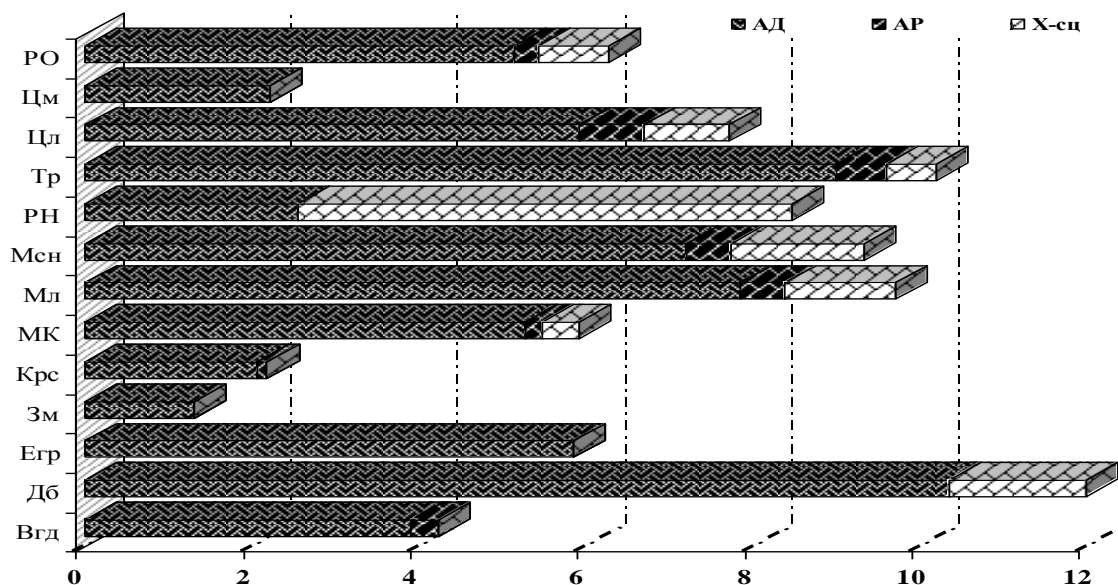
гощенность НЗК обеспечена за счет ауто-сомно-доминантных форм. Диаграмма отчетливо показывает вклад заболеваний с различными типами наследования в суммарную отягощенность НЗК и выраженные отличия значений суммарного груза НЗК между районами (рис. 1).

Высокие показатели отягощенности НЗК с ауто-сомно-доминантным типом наследования обусловлены как высокой распространенностью, так и относительно доброкачественным течением заболеваний, которые в большинстве случаев не приводят к нарушению репродуктивной функции и их приспособленность стремится к 1. В то время как болезни с ауто-сомно-рецессивным и Х-сцепленным типом наследования встречаются значительно реже и имеют более тяжелое течение [8, 13, 25].

Корреляционный анализ проведен с целью оценки влияния факторов популяционной динамики, таких как коэффициент случайного инбридинга и индекс эндогамии, на дифференциацию груза наследственных болезней кожи по субпопуляциям (табл. 3).

Получены высокие коэффициенты корреляции при сопоставлении показателей суммарного груза НЗК и болезней кожи с АД типом наследования с показателем случайного инбридинга ($r=0,76 \pm 0,16$ и $r=0,75 \pm 0,16$, соответственно). Коэффициенты корреляции между показателями суммарной отягощенности населения НЗК и заболеваниями кожи с АД типом наследования с индексом эндогамии составили $r=0,63 \pm 0,19$ и $r=0,62 \pm 0,19$ соответственно. Корреляционный анализ между значениями случайного инбридинга F_{ST} и отягощенностью населения НЗК с АР типом наследова-

ния не проводился в виду малочисленности выборки.



Примечание: Ад и Ар – аутосомно-доминантная и аутосомно-рецессивная патология, X-сц. – X-сцепленная патология.

Note: Ад and Ар – autosomal dominant and autosomal recessive pathology, X-сц. – X-linked pathology.

Рис. 1. Суммарный груз НЗК с различными типами наследования у населения в 12 районах РО
Fig. 1. Total burden of HSD with different types of inheritance in the population in 12 districts of the Rostov Region

Таблица 3

Значения случайной составляющей инбридинга (F_{st}), индекса эндогамии и отягощенности НЗК у населения Ростовской области

Table 3

The values of the random component of inbreeding (F_{st}), the endogamy index, and the HSD burden in the population of the Rostov Region

Субпопуляция	Численность	F_{st}	ИЭ	Отягощенность (на 10 000)	
				АД	суммарная
Волгодонской	30760	0,00045	0,16	3,90	4,23
Дубовский	15000	0,00139	0,35	14,67	16,00
Егорлыкский	19014	0,00125	0,38	8,41	8,41
Зимовниковский	20295	0,00104	0,43	1,97	1,97
Матвеево-Курганский	31167	0,00092	0,36	6,74	7,38
Миллеровский	36327	0,00130	0,49	12,39	13,76
Родионово-Несветайский	17330	0,00121	0,35	3,46	7,50
Тарасовский	24441	0,00104	0,34	11,05	12,27
Целинский	26980	0,00102	0,38	6,30	7,04
Цимлянский	20800	0,00057	0,31	2,88	2,88
с. Дубовское	8185	0,00039	0,15	2,44	2,44
ст. Егорлыкская	18586	0,00020	0,25	3,23	3,23
п. Зимовники	17776	0,00022	0,28	0,56	0,56
п. Матвеево-Курган	14408	0,00023	0,16	2,08	2,08

Субпопуляция	Численность	F _{ST}	ИЭ	Отягощенность (на 10 000)	
				АД	суммарная
г. Миллерово	38874	0,00023	0,29	3,38	3,38
сл. Родионово-Несветайская	6212	0,00042	0,1	0,00	0,00
п. Тарасовский	8878	0,00036	0,21	3,60	4,63
п. Целина	11850	0,00027	0,21	5,06	7,59
г. Цимлянск	15298	0,00016	0,13	1,31	1,31

Полученные результаты свидетельствуют о значимой роли генетической подразделенности и генетического дрейфа на формирование показателей груза НЗК у населения Ростовской области. Индекс эндогамии, демонстрирующий уровень миграции, в меньшей степени определяет значения груза НЗК, но тоже весьма значим.

Для сравнительного анализа показателей отягощенности НЗК у населения РО с другими ранее обследованными регионами Европейской части России рассчитаны показатели груза и распространённость отдельных форм НЗК по данным лаборатории генетической эпидемиологии ФГБУ «МГНЦ», полученных в ходе комплексных генетико-эпидемиологических исследований (области: Архангельская, Брянская, Кировская, Костромская, Тверская, Краснодарский край, Республики: Адыгея, Башкортостан, Марий Эл, Татарстан, Удмуртская, Чувашская) [13, 14], общая численность обследованного населения составляет 3 млн. человек.

В большинстве регионов России так же, как и в Ростовской области, показатели суммарной отягощенности НЗК сформированы за счет существенного преобладания АД форм заболеваний (рис. 2). Показатели груза НЗК с АР типом наследования в Ростовской области достоверно ниже, чем в большинстве регионов и России. Значения груза НЗК с Х-сцепленным типом наследования в Ростовской области существенно не отличаются от таковых в большинстве регионов. Однако в Ростовской области получены достоверные различия между значениями суммарного груза НЗК с Х-сцепленным и АР типом наследования.

Сравнительный анализ груза НЗК в РО с таковыми в других популяциях европейской части РФ показал, что вклад заболевания с различными типами менделевского наследования в структуру груза НЗК в регионах неоднозначен, что можно объяснить, как особенностями генетической структуры, влиянием различных факторов популяционной динамики на формирование груза в определенном регионе, так и различным вкладом в структуру груза НЗК заболеваний с различным типом наследования в различных регионах России.

Проведен анализ нозологического спектра и территориального распределения отдельных нозологических форм НЗК, выявленных у населения в 12 районах Ростовской области. Разнообразие НЗК обеспечено за счет 20 нозологических форм, из них 13 с АД типом наследования, 5 с АР типом наследования и 2 с Х-сцепленным.

В публикациях по результатам генетико-эпидемиологических обследований регионов России отмечено, что заболевания распространённость которых составляет 1:50000 и чаще, образуют «ядро» нозологического спектра заболеваний в обследуемом регионе [13, 14]. «Ядро» нозологического спектра НЗК у населения в Ростовской области сформировано 7 заболеваниями, из них 5 с аутосомно-доминантным типом наследования – ладонно-подошвенная кератодермия (1:13818), вульгарный ихтиоз (1:5025), нейрофиброматоз, тип I (1:8577), множественный липоматоз (1:31091) и туберозный склероз (1:33164) и 2 с Х-сцепленным – эктодермальная дисплазия, ангидротическая форма (1:49746), ихтиоз Х-сцепленный (1:15546).

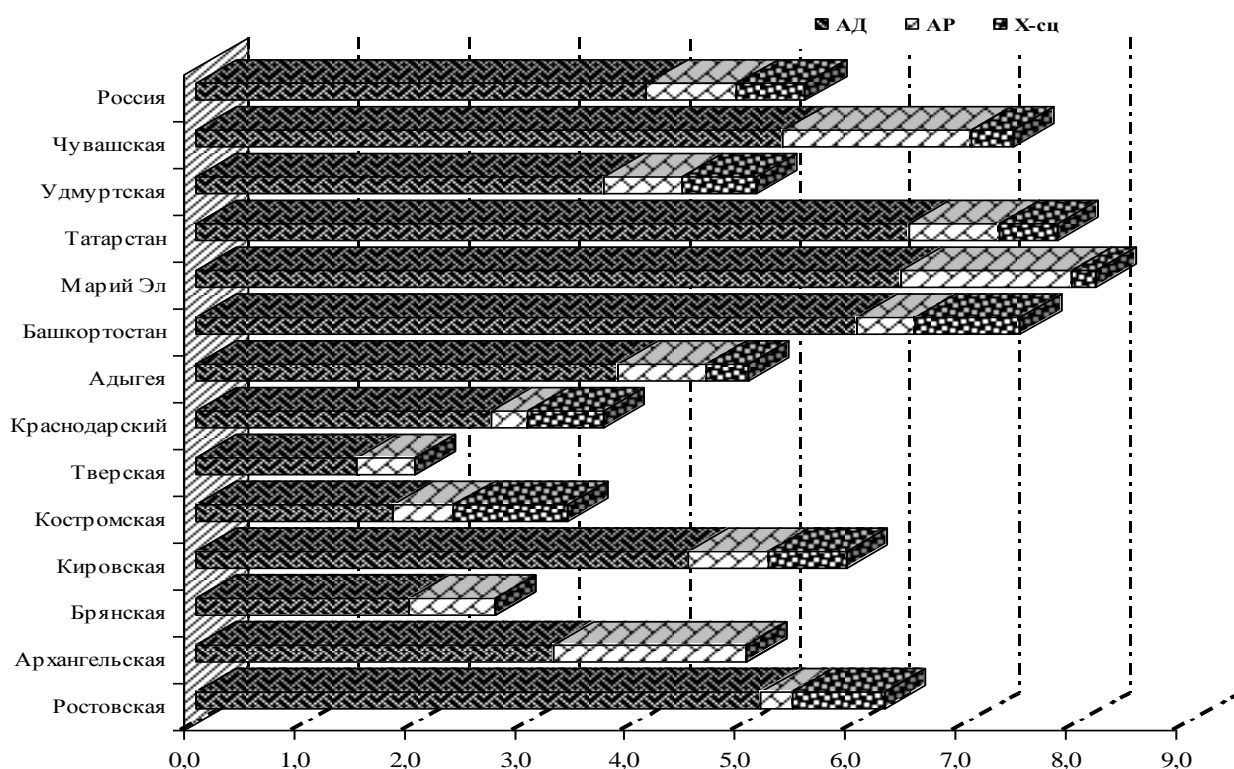


Рис. 2. Груз НЗК с различными типами наследования у населения в обследованных популяциях России

Fig. 2. The HSD burden with different types of inheritance in the population in the surveyed populations of Russia

Группу умеренно частых (1:50001-1:100000) составили 5 нозологических форм: ихтиозиформная эритродермия, буллезная форма аутосомно-доминантный тип наследования (1:55273), гипотрихоз врожденный (1:62183), буллезный эпидермолиз, тип Кобнера (1:99492), монилетрикс (1:99492) и ихтиозиформная эритродермия, аутосомно-рецессивный тип (1:99492).

Редкие НЗК (1:100001-1:200000) представлены единственной формой – альбинизм глазо-кожный (1:124365).

Очень редкие НЗК (1:200001 и реже) выявлены у единичных больных: АД формы – альбинизм глазо-кожный (1:248730), алопеция (1:497460), пахионихия (1:497460), синдром Гиппель-Линдау (1:497460), AP формы – алопеция (1:248730), кератодермия ладонно-подошвенная (1:248730) и энтеропатический акродерматит (1:497460).

Анализ равномерности распределения отдельных форм НЗК у населения в 12 районах Ростовской области, с использованием F-распределения, уровень значимости $\alpha < 0,001$ [21], выявил очаги накопления

вульгарного ихтиоза в Целинском и Миллеровском районах (F-распределение – 2,56 и 2,44, соответственно, $\alpha < 0,001$). В Родионово-Несветайском районе выявленная семья с 7 пораженными X-сцепленным ихтиозом обусловила высокую отягощенность X-сцепленной патологией и очаг локального накопления данного заболевания в районе (F=8,70; $\alpha < 0,001$). В Дубовском и Тарасовском районах выявлены очаги накопления нейрофиброматоза тип I (F-распределения – 3,90 и 3,52, соответственно, $\alpha < 0,001$).

Сравнительный анализ нозологического спектра и распространенности отдельных форм НЗК позволил определить частые нозологические формы НЗК в регионах и России в целом (табл. 4), оценить распространенность отдельных нозологических форм НЗК у населения в различных регионах России. Анализ показал, что «ядро» частых нозологических форм НЗК в РО схоже с большинством популяций европейской части России, однако характеризуется отличиями в частоте встречаемости.

Таблица 4

Распространенность частых НЗК, выявленных у населения в обследованных регионах России (1:на)

Table 4

The prevalence of frequent HSD, detected in the population in the surveyed regions of Russia (1:to)

№	Регион РФ	Рост. обл.	Арх. обл.	Брян. обл.	Киров. обл.	Костр. обл.	Тверс. обл.	Красн. край	Адыгея	Башк.	Марий Эл	Татарс.	Удмур.	Чуваш.	Россия
	Диагноз														
	Численность	497460	40000	88210	286616	444476	76000	426700	101800	250000	276900	268894	267655	264490	2791741
<i>Аутосомно-доминантные</i>															
1	Ихтиоз вульгарный	5025	6667	88210	3675	8386	12667	8534	5358	6944	2130	7469	6225	3149	5151
2	Ладонно-подошвенная кератодермия	13818	20000	29403	47769	74079	38000	42670	33933	3425	18460	4636	12745	13921	12806
3	Нейрофиброматоз, тип I	8577	10000	88210	16860	44448		28447	11311	22727	12039	15817	24332	11500	19800
4	Множественный липоматоз	31091		22053	35827	222238	76000	16412	12725	35714		33612	24332	66123	35338
	<i>Среднее значение</i>	1943	3077	5189	2239	5626	6909	3743	2610	1667	1564	1545	2704	1876	2445
<i>Аутосомно-рецессивные</i>															
1	Ихтиозиформная эритродермия	99492	8000	29403	28662	27780	25333	35558	50900	250000	25173	268894	267655	20345	35792
2	Альбинизм глазокожный	124365	40000	22053	47769	88895	76000	426700	16967	62500	30767	15817	22305	37784	38243
	<i>Среднее значение</i>	35533	5714	12601	13648	17779	19000	30479	12725	19231	6440	12222	14087	5878	12244
<i>X-сцепленные</i>															
1	Ихтиоз	15546			11024		3800	9276	25450	10417	46150	22408	19118	26449	17233
	<i>Среднее значение</i>	11844	0	0	9554	0	3800	9276	25450	10417	46150	19207	14870	26449	16231
	<i>Суммарная</i>	1709	2000	3675	1748	4274	3040	2826	2078	1429	1242	1325	2108	1385	1917

Сокращения: Рост.обл. – Ростовская область, Арх.обл. – Архангельская область, Брян.обл. – Брянская область, Киров. обл. – Кировская область, Костр. обл. – Костромская область, Тверс. обл. – Тверская область, Краснод. край – Краснодарский край, Адыгея – Республика Адыгея, Башк. – Республика Башкортостан, Марий Эл – Республика Марий Эл, Татарс. – Республика Татарстан, Удмур. – Удмуртская Республика, Чуваш. – Чувашская Республика.
Abbreviations: Рост.обл. – Rostov region, Арх.обл. – Arkhangelsk region, Брян.обл. – Bryansk region, Киров. обл. – Kirov region, Костр. обл. – Kostroma region, Тверс. обл. – Tver region, Краснод. край – Krasnodar Territory, Адыгея – Adygea Republic, Башк. – Bashkortostan Republic, Марий Эл – Mari El Republic, Татарс. – Tatarstan Republic, Удмур. – Udmurt Republic, Чуваш. – Chuvash Republic.

В большинстве регионов и в России в целом «ядро» составляют 4 заболевания с АД типом наследования (вульгарный ихтиоз, ладонно-подошвенная кератодермия, нейрофиброматоз, тип I, множественный липоматоз), 2 заболевания с AP типом наследования (ихтиозиформная эритродермия, альбинизм глазо-кожный) и 1 заболевание с X-сцепленным типом (X-сцепленный ихтиоз).

Анализ распространенности НЗК в Ростовской области при сравнении с ранее обследованными регионами Европейской части России показал накопление ($\alpha < 0,001$) ряда нозологических форм с АД типом наследования (различия достоверны): нейрофиброматоз I типа (в РО 1:8577, средняя по РФ 1:19800; $F=2,29$); туберозный склероз (в РО 1:33164, средняя по РФ 1:93058; $F=1,83$); врожденный гипотрихоз (в РО 1:62183, средняя по РФ 1:2791741; $F=19,5$); монилетрикс (в РО 1:99492, средняя по РФ 1:1395871; $F=4,01$); ихтиозиформная эритродермия, буллезная форма АД (в РО 1:55273, средняя по РФ 1:2791741; $F=18,5$); буллезный эпидермолиз, тип Кобнера (в РО 1:99492, средняя по РФ 1:1395871; $F=4,01$).

При проведении данного исследования впервые выявлены у больных в РО следующие формы НЗК: с аутосомно-доминантным типом наследования – гипотрихоз врожденный, пахионихия, синдром Гиппель-Линдау, с аутосомно-рецессивным типом наследования – алопеция универсальная врожденная, ладонно-подошвенная кератодермия.

Молекулярно-генетические исследования, выполненные больным вульгарным ихтиозом, показали, что частота встречаемости мутации 2282del4 в гене *FLG* в гетерозиготном состоянии составила 48,28%, мутация R501X не выявлена. При обследовании популяционной группы частота встречаемости мутации 2282del4 в гене *FLG* в гетерозиготном состоянии составила 1,56%, мутация R501X также не выявлена. Частота мутации 2282del4 в гене *FLG* у больных, доверительный интервал которой составил $0,36892 < 0,48276 < 0,59797$ и частоту в популяции – доверительный интервал

$0,00281 < 0,01575 < 0,04874$, различия $P=99,9\%$, что соответствуют европейским и российским данным [26, 27, 28].

Выводы:

Показатели груза НЗК у населения Ростовской области составили: с аутосомно-доминантным типом наследования – $5,15 \pm 0,32$ (1:1 943), аутосомно-рецессивным – $0,28 \pm 0,08$ (1:35 533), X-сцепленным – $0,84 \pm 0,18$ (1:23 689) и суммарный – $5,85 \pm 0,34$ (1:1 709). В структуре груза больные НЗК с аутосомно-доминантным типом наследования составили наибольший процент (87,97%), по сравнению с аутосомно-рецессивным (4,81%) и с X-сцепленным (7,22%).

Различия в значениях груза НЗК «сельского» и «городского» населения обусловлены влиянием генетического дрейфа и подразделенностью субпопуляций. Коэффициенты корреляции между показателями суммарного груза НЗК и с аутосомно-доминантным типом наследования и значениями случайного инбридинга F_{st} и индексом эндогамии составили ($r=0,76 \pm 0,16$ и $r=0,75 \pm 0,16$) и ($r=0,63 \pm 0,19$ и $r=0,62 \pm 0,19$), соответственно.

Нозологический спектр НЗК у населения в Ростовской области включает 20 нозологических форм, из них 13 с АД типом наследования, 5 с AP типом наследования и 2 с X-сцепленным. «Ядро» нозологического спектра НЗК сформировано 7 заболеваниями: вульгарный ихтиоз (1:5 025), нейрофиброматоз, тип I (1:8 577), ладонно-подошвенная кератодермия (1:13 818), множественный липоматоз (1:31 091) и туберозный склероз (1:33 164), ихтиоз X-сцепленный (1:15 546), эктодермальная дисплазия, ангидротическая форма (1:49 746). «Ядро» частых нозологических форм НЗК в РО схоже с большинством популяций европейской части России.

Анализ распространенности НЗК в Ростовской области при сравнении с ранее обследованными регионами Европейской части России показал накопление ($\alpha < 0,001$) ряда нозологических форм с АД типом наследования: нейрофиброматоз I типа ($F=2,29$); туберозный склероз ($F=1,83$); врожденный гипотрихоз ($F=19,5$); мониле-

трикс (F=4,01); ихтиозиформная эритродермия, буллезная форма АД (F=18,5); буллезный эпидермолиз, тип Кобнера (F=4,01).

В отношении данной статьи не было зарегистрировано конфликта интересов.

Список литературы

1. Суворова К.Н., Антоньев А.А., Гребенников В.А. Генетически обусловленная патология кожи. Ростов-на-Дону: Издательство Рост. ун-та, 1990. 336 с.

2. Суворова К.Н., Куклин В.Т., Рукавишников В.М. Детская дерматовенерология. Казань, 1996. 441 с.

3. Суколин Г.И. Клиника наследственных дерматозов. Атлас-справочник. Москва, 2014. 311 с.

4. Spectrum of Autosomal Recessive Congenital Ichthyosis in Scandinavia: Clinical Characteristics and Novel and Recurrent Mutations in 132 Patients / M.H. Pigg [et al.] // Acta Dermato Venereologica. 2016. Vol. 96(7). P. 932-937. DOI: <https://doi.org/10.2340/00015555-2418>

5. Wells R.S., Kerr C.B. Clinical features of autosomal dominant and sex-linked ichthyosis in an English population // British Medical Journal. 1966. Vol. 1(5493). P. 947-950.

6. Вульгарный ихтиоз и другие ихтиозиформные генодерматозы, распространённость, патофизиологические особенности, трудности в диагностике / Ю.В. Максимова [и др.] // Сибирский журнал дерматологии и венерологии. 2001. N 1. С. 16-18.

7. Карасев Е.А. Оценка роли некоторых экзогенных и эндогенных факторов в формировании моногенных дерматозов в условиях индустриального мегаполиса: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2006. 24 с.

8. Ляшенко Н.В. Клинико-эпидемиологические особенности генодерматозов в Удмуртской Республике: дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2010. 120 с.

9. Максимова Ю.В. Патофизиологические особенности и структура наследственных заболеваний с кожными проявлениями в Новосибирске: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 1998. 20 с.

10. Burden of inherited ichthyosis: A French national survey / I. Dreyfus [et al.] // Acta Dermato Venereologica. 2015. Vol. 95(3). P. 326-368.

11. Prevalence of inherited ichthyosis in France: a study using capture-recapture method / I. Dreyfus [et al.] // Orphanet Journal of Rare Diseases. 2014. Vol. 9. P. 1. DOI: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-9-1>

12. Гинтер Е.К. Наследственные болезни в Российских популяциях // Российские медицинские вести. 2009. Т. 14, N 1. С. 89-90.

13. Зинченко Р.А., Гинтер Е.К. Наследственные болезни в популяциях человека. «Национальное руководство. Наследственные болезни» / под. ред. Н.П. Бочков, Е.К. Гинтер, В.П. Пузырев. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. С. 661-703.

14. Зинченко Р.А., Ельчинова Г.И., Гинтер Е.К. Факторы, определяющие распространение наследственных болезней в российских популяциях // Медицинская генетика. 2009. Т. 8, N 12. С. 7-23.

15. Суколин Г.И. Эпидемиология, клинический полиморфизм наследственных и наиболее распространенных дерматозов в различных климатогеографических зонах: дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 1986. 268 с.

16. Национальный состав населения области [http://rostov.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_ts/rostov/ru/] / Территориальный орган Федеральной службы государственной статистики по Ростовской области. [Электронный ресурс]. URL: http://rostov.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_ts/rostov/ru/statistics/population/ (дата обращения 01.12.2017).

17. Бутов Ю.С. Дерматовенерология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Ю.С. Бутова, Ю.К. Скрипкина, О.Л. Иванова. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 896 с.

18. Куклин В.Т., Суворова К.Н. Моногенные дерматозы: Учебное пособие. Йошкар-Ола: Всерос. учеб.-науч. метод. центр по непрерыв. мед. и фармацевт. образованию, 1993. 158 с.

19. Мордовцев В.Н., Мордовцева В.В. Наследственные болезни и пороки развития кожи. Атлас. Москва: Наука, 2004. 174 с.

20. Амелина С.С. Эпидемиология моногенной наследственной патологии и врожденных пороков развития у населения Ростовской области: дисс. ... док. мед. наук. Москва, 2006. 270 с.

21. Животовский Л.А. Популяционная биометрия. Москва: Наука, 1991. 271 с.

22. Анализ популяционно-генетической структуры десяти районов Ростовской области через расширение изонимного метода, предложенное Барраи с коллегами / Г.И. Ельчинова [и др.] // Генетика. 2007. Т.43, N 12. С. 1690-1693.

23. Ельчинова Г.И., Кривенцова Н.В. Распределение фамилий в Ростовской области // Антропология. 2009. N 2. С. 51-64.

24. Герасимов А.Н. Медицинская статистика: учебное пособие. Москва: МИА, 2007. 480 с.

25. Осипова Е.В. Медико- и популяционно-генетическое изучение населения Республики Удмуртия: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2006. 24 с.

26. Делеция 2282del4 в гене филаггрина в популяции жителей Новосибирска и у больных вульгарным ихтиозом / В.Н. Максимов [и др.] // Медицинская генетика. 2007. N 8. С. 21-24.

27. Мутации в гене филаггрина у больных с вульгарным ихтиозом в популяции Новосибирска / В.Н. Максимов [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. 2008. N 1. С. 172-175.

28. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris / F.J.D. Smith [et al.] // Nature Genetics. 2006. Vol. 38(3). P. 337-342. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng1743>

References

1. Suvorova KN, Antonyev AA, Grebennikov VA. [Genetically determined skin pathology]. Rostov-na-Donu: Izdatelstvo Rost. un-ta; 1990. Russian.

2. Suvorova KN, Kuklin VT, Rukavishnikova VM. [Children's dermatovenereology]. Kazan; 1996. Russian.

3. Sukolin GI. Klinika nasledstvennykh dermatozov. [Clinic of hereditary dermatoses. Atlas-reference book]. Moscow; 2014. Russian.

4. Pigg MH, Bygum A, Ganemo A, et al. Spectrum of Autosomal Recessive Congenital Ichthyosis in Scandinavia: Clinical Characteristics and Novel and Recurrent Mutations in 132 Patients. Acta Dermato Venereologica. 2016;96(7):932-937. DOI: <https://doi.org/10.2340/00015555-2418>

5. Wells RS, Kerr CB. Clinical features of autosomal dominant and sex-linked ichthyosis in an English population. British Medical Journal. 1966;1(5493):947-950.

6. Maksimova YuV, Efremov AV, Lykova SG, et al. [Vulgar ichthyosis and other ichthyosiform genodermatosis, prevalence, pathophysiological features, difficulties in diagnosis]. Sibirskiy zhurnal dermatologii i venerologii. 2001;1:16-18. Russian.

7. Karasev EA. [Evaluation of the role of some exogenous and endogenous factors in the formation of monogenic dermatoses in the conditions of an industrial megalopolis] [dissertation]. Moscow; 2006. Russian.

8. Lyashenko NV. [Clinical and epidemiological features of genodermatosis in the Udmurt Republic]. Moscow; 2010. Russian.

9. Maksimova YuV. [Pathophysiological features and structure of hereditary diseases with cutaneous manifestations in Novosibirsk]. Novosibirsk; 1998. Russian.

10. Dreyfus I, Pauwels C, Bourrat E, et al. Burden of inherited ichthyosis: A French national survey. Acta Dermato Venereologica. 2015;95(3):326-368.

11. Dreyfus I, Chouquet C, Ezzedine K, et al. Prevalence of inherited ichthyosis in France: a study using capture-recapture method. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2014;9:1. DOI: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-9-1>

12. Ginter E.K. [Hereditary diseases in Russian populations]. Rossiyskiye meditsinskiye vesti. 2009;14(1):89-90. Russian.

13. Zinchenko RA, Ginter EK. [Hereditary diseases in human populations]. In: Bochkov NP, Ginter EK, Puzyrev VP, editors. [National leadership. Hereditary diseases]. Moscow: GEOTAR-Media; 2013:661-703. Russian.

14. Zinchenko RA, Elchinova GI, Ginter EK. [Factors determining the spread of hereditary diseases in Russian populations]. Meditsinskaya genetika. 2009;8(12):7-23. Russian.

15. Sukolin GI. [Epidemiology, clinical polymorphism of hereditary and most common dermatoses in various climatogeographical zones] [dissertation]. Moscow; 1986. Russian.

16. [National composition of the population of the region [http://rostov.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_ts/rostov/ru/] / [The territorial body of the Federal State Statistics Service for the Rostov Region] [Internet] [Accessed 01 December 2017]. Available from: http://rostov.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_ts/rostov/ru/statistics/population/ Russian.

17. Butov YuS. [Dermatovenereology. National leadership. Short edition] / Butova YuS, Skripkina YuK, Ivanova OL, editors. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. Russian.

18. Kuklin VT, Suvorova KN. [Monogenic dermatoses: a textbook]. Yoshkar-Ola: Vseros. ucheb.-nauch. metod. tsentr po nepreryv. med. i farmatsevt. obrazovaniyu; 1993. Russian.

19. Mordovtsev VN, Mordovtseva VV. [Hereditary diseases and malformations of the skin. Atlas]. Moscow: Nauka; 2004. Russian.

20. Amelina SS. [Epidemiology of monogenic hereditary pathology and congenital malformations in the population of the Rostov region] [dissertation]. Moscow; 2006. Russian.

21. Zhivotovskiy L.A. [Populyatsionnaya biometriya]. Moscow: Nauka; 1991. Russian.

22. Elchinova GI, Kriventsova NV, Terekhovskaya IG, et al. [Analysis of the population-genetic structure of ten districts of the Rostov Region through the extension of the isonymic method proposed by Barraï and colleagues]. *Genetics*. 2007;43(12):1690-1693. Russian.

23. Elchinova GI, Kriventsova NV. [Distribution of family names in the Rostov region]. *Antropologiya*. 2009;2:51-64. Russian.

24. Gerasimov AN. [Medical Statistics: a textbook]. Moscow: MIA; 2007. Russian.

25. Osipova EV. [Medico-and population-genetic study of the population of the Republic of Udmurtia] [dissertation]. Moscow; 2006. Russian.

26. Maksimov VN, Kulikov IV, Semaev SE, et al. [Deletion of 2282del4 in the filaggrin gene in the population of Novosibirsk residents and in patients with vulgar ichthyosis]. *Meditinskaya genetika*. 2007;8:21-24. Russian.

27. Maksimov VN, Kulikov IV, Semaev SE, et al. [Mutations in the filaggrin gene in patients with vulgar ichthyosis in the Novosibirsk population]. *Byulleten sibirskoy meditsiny*. 2008;1:172-175. Russian.

28. Smith FJD, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nature Genetics*. 2006;38(3):337-342. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng1743>

Информация об авторах

Светлана Сергеевна Амелина, доктор медицинских наук, профессор кафедры гематологии и трансфузиологии ФПК и ППС с курсом клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет».

Елена Владимировна Дегтерева, ассистент кафедры гематологии и трансфузиологии ФПК и ППС с курсом клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет».

Рена Абульфазована Зинченко, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры молекулярной и клеточной генетики, заместитель директора по научно-клинической работе, заведующая лабораторией генетической эпидемиологии, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», E-mail: renazinchenko@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3586-3458, Researcher ID (WoS): A-9554-2016, Author ID (SCOPUS): 6603422100, Author ID (РИНЦ): 93625.

Information about the authors

Svetlana S. Amelina, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Hematology and Transfusiology of ATF and HETP with the course of clinical laboratory diagnostics, genetics and laboratory genetics, Rostov State Medical University.

Elena V. Degtereva, Assistance Lecturer of the Department of Hematology and Transfusiology of ATF and HETP with the course of clinical laboratory diagnostics, genetics and laboratory genetics, Rostov State Medical University.

Rena A. Zinchenko, Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Molecular and Cell Genetics, Deputy Director for Scientific Clinical Work, Head of the Laboratory of Genetic Epidemiology, Research Centre for Medical Genetics, E-mail: renazinchenko@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3586-3458, Researcher ID (WoS): A-9554-2016, Author ID (SCOPUS): 6603422100, Author ID (РИНЦ): 93625.

Статья поступила в редакцию 20 ноября 2018 г.
Receipt date 2018 November 20.

Статья принята к публикации 25 февраля 2019 г.
Accepted for publication 2019 February 25.