

ГЕНЕТИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ Х-ЗЧЕПЛЕНОГО РЕЦЕСИВНОГО ІХТІОЗУ НА СХОДІ УКРАЇНИ

О.М. ФЕДОТА¹, Л.В. РОЩЕНЮК^{2,3}, Ю.О. САДОВНИЧЕНКО^{1,3*}, Ю.В. ГОНТАР⁴,
І.М. МЕРЕНКОВА^{3,5}, В.М. ВОРОНЦОВ², П.П. РИЖКО²

¹ Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, пл. Свободи, 4, Харків, 61022 Україна

² КНП «Обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер №1», вул. Благовіщенська, 17, Харків, 61052 Україна

³ Харківський національний медичний університет, пр. Науки, 4, Харків, 61022 Україна

⁴ ТОВ «Медичний центр ІГР», пр. Перемоги, 121Б, Київ, 03115 Україна

⁵ КНП «Міський пологовий будинок №1», вул. Отакара Яроша, 3Б, Харків, 61045 Україна

E-mail: omfedota@karazin.ua, okkvd1@ukr.net, sadovnychenko@gmail.com, genetics-j@yandex.ru, irina.nik.mer@gmail.com

*Х-зчеплений рецесивний іхтіоз (ОМІМ 308100) є однією з форм іхтіозу, що зумовлена порушеннями кератинізації і може призводити до інвалідизації, соціальної дизадаптації та зниження якості життя пацієнтів та їхніх родин. У більшості випадків він спричинений повною чи частковою делецією гена стероїдної сульфатази (STS). Популяційно-генетичні характеристики населення сходу України на прикладі Харківської області оцінено через поширеність Х-зчепленого рецесивного іхтіозу, ступінь випадкового інбридингу F_{ST} та коефіцієнт добору, генеалогічні — через дослідження структури родин з обтяженістю патологією, молекулярно-цитогенетичні — методом флуоресцентної гібридизації *in situ* (FISH) з визначенням делеції гена STS у хворих та їхніх родичів. Поширеність захворювання на сході України склала $1,5 \cdot 10^{-4}$ чоловіків, по районах вона коливається від $4,9 \cdot 10^{-5}$ до $4,9 \cdot 10^{-4}$ чоловіків, а по населених пунктах — від $2,2 \cdot 10^{-4}$ чоловіків у м. Красноград до $3,7 \cdot 10^{-3}$ у селі Балаклійського району. Встановлено позитивний зв'язок між обтяженістю населення Х-зчепленим рецесивним іхтіозом та коефіцієнтами випадкового інбридингу F_{ST} у досліджених районах ($r = 0,976$). За останні десять років коефіцієнт випадкового інбридингу F_{ST} у більшості районів області зріс у 1,8 рази, а поширеність Х-зчепленого рецесивного іхтіозу — у 1,4–4,3 рази. За результатами клініко-генеалогічного аналізу 9 великих родин серед родичів пробандів хворих жіночої статі не встановлено, а в осіб чоловічої статі 1-го ступеня спорідненості іхтіоз визначено в 21,4 % ($n = 14$), 2-го ступеня — в 12,0 % ($n = 25$) осіб. Молекулярно-цитогенетичний аналіз виявив в більшості хворих та їхніх матерів інтерстиційну делецію гена STS *ish del(X)(p22.31p22.31)(STS-)*, делецій гена KAL1 в жодній особі не знайдено. В чоловіків з Х-зчепленим рецесивним іхтіозом середня кількість дітей на особу нижча в*

2,5 рази, ніж в здорових родичів, а у потомстві жіноча стать переважає над чоловічою у співвідношенні 3 : 1. В жінок-облігатних гетерозигот середня кількість дітей на особу становила 2,2, а співвідношення статей у потомстві наближалось до 1 : 1.

Ключові слова: Х-зчеплений рецесивний іхтіоз, поширеність, інбридинг, делеція, ген STS.

Вступ. Іхтіоз включає групу моногенних дерматозів, які пов'язані з порушеннями кератинізації і можуть призводити до інвалідизації, соціальної дизадаптації та зниження якості життя пацієнтів (Mazereeuw-Hautier et al., 2019). Друга за поширеністю форма іхтіозу — Х-зчеплений рецесивний іхтіоз (ОМІМ 308100) — зумовлена делеціями чи точковими мутаціями у гені стероїдної сульфатази (steroid sulfatase) STS (ОМІМ 300747), розташованому у локусі Хр22.3 (Toral-López et al., 2015). Цей ген кодує ензим стероїдну сульфатазу (ЕС 3.1.6.2), що розщеплює сульфатовані попередники стероїдних гормонів та холестерину (Hackl et al., 2012; Mueller et al., 2015). Експресія гена STS відмічена у кератиноцитах, фібробластах, лейкоцитах, кістках, нирках, печінці, ендокринних залозах, головному мозку та у деяких тканинах, що забезпечують репродукційну функцію, зокрема ендометрії, яєчниках, яєчках, простаті і молочній залозі, найвищою вона є у плаценті (Mueller et al., 2015; Toral-López et al., 2015). Клінічна картина Х-зчепленого іхтіозу проявляється з народження чи у перші тижні життя і може включати ураження більшої частини шкірного покриву темно-коричневими ромбоподібними лусками (Elias et al., 2010; Toral-López et al., 2015).

Делеції локусу Хр22.3, окрім гена STS, часто охоплюють гени HDHD1A, PNPLA4, ASS,

© О.М. ФЕДОТА, Л.В. РОЩЕНЮК,
Ю.О. САДОВНИЧЕНКО, Ю.В. ГОНТАР,
І.М. МЕРЕНКОВА, В.М. ВОРОНЦОВ, П.П. РИЖКО,
2021

NLGN4X, *VCH*, *KAL1* (Diociaiuti et al., 2019). У хворих на X-зчеплений іхтіоз можуть спостерігатися коморбідні стани — скелетні аномалії, порушення функцій ендокринної, нервової та сенсорних систем, гіпогонадотропний гіпогонадизм, онкопатології, аутизм, синдром порушення активності та уваги, розумова відсталість, агресія тощо, однак вони не є специфічними лише для цього захворювання (Fernandes et al., 2010; Elias et al., 2014; Toral-López et al., 2015; Dmytruk et al., 2016; Panchenko et al., 2019).

Поширеність захворювання серед чоловіків становить 1 : 6000–1 : 1500, його випадки в жінок є поодинокими (Murtaza et al., 2014; Diociaiuti et al., 2019). Відмічено генетичний поліморфізм та плейотропний ефект мутацій локусу Xp22.3 у хворих на X-зчеплений іхтіоз з різних країн та етнічних груп, але у вітчизняній літературі такі відомості досі не представлені.

Мета дослідження — визначення генетичних особливостей X-зчепленого іхтіозу на сході України на прикладі Харківської області.

Матеріали і методи. Збір первинної інформації проведено методом одичної реєстрації пробанда на базах комунального некомерційного підприємства «Обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер № 1» та шкірно-венерологічних диспансерів Харківської області. Проаналізовано дані про 82 хворих та 1435 їхніх родичів 1–3 ступенів спорідненості. Вибірка для проведення генеалогічного аналізу формувалася з осіб, випадковим чином обраних з різних районів області, і складала 9 великих сімей з родами, які включали до 31 члена 1–3 ступенів спорідненості, усього 169 осіб.

Показники поширеності іхтіозу у району Харківської області розраховані як частка сумарної сукупності випадків захворювання серед населення певної території із застосуванням даних Головного управління статистики у Харківській області, інших державних та місцевих органів влади. Оцінку генетичної структури міських та сільських популяцій здійснено за допомогою коефіцієнту випадкового інбридингу F_{ST} (Cavalli-Sforza, Bodmer, 1971; Altukhov, 2003). Коефіцієнт добору визначено через коефіцієнт пристосованості генотипу (Relethford, 2012).

Молекулярно-цитогенетичний аналіз гена *STS* з застосуванням методу флуоресцентної

гібридизації *in situ* (FISH) проведено на вибірці зразків венозної крові 8 пробандів та 3 їхніх матерів з 9 родин.

Наявність делеції гена *STS* на стадії метафазних хромосом визначали у наступній послідовності. Спочатку культивували клітини периферійної крові: 0,5 мл цільної крові додавали до пробірок, що містили 4,5 мл поживного середовища «РВmax» (Gibco, США). Культивування проводили при температурі +37 °С впродовж 72 год. Для накопичення лімфоцитів на стадії метафазі вводили колхіцин — 50 мкл на один об'єм середовища. По закінченню культивування клітини крові осаджували центрифугуванням, отриманий осад обробляли гіпотонічним розчином 0,075 М хлориду калію протягом 20 хв при температурі +37 °С. Лімфоцити фіксували охолодженою до +4 °С сумішшю етанолу з оцтовою кислотою у співвідношенні 3 : 1, приготованою *ex tempore*. Після остаточного центрифугування суспензію клітин розподіляли на охолоджені вологі скельця і висушували на повітрі (Vorsanova et al., 1999; Zerova-Lyubimova, Gorovenko, 2003).

На зону препарату із метафазними пластинками наносили суміш зондів для синдрому Kallmann (*KAL1*) та стероїдної сульфатази (*STS*) (Cytocell, Великобританія). Зонд *STS* має розмір 282 кб, позначений на рисунках зеленим кольором, охоплює ген *STS* та більшість генів *HDHDA/STS*. Зонд *KAL1* має розмір 334 кб, позначений на рисунках червоним кольором, охоплює весь ген *KAL1* та маркери *DXS278* та *DXS7053*. Він використаний нами для контролю коректності процесу гібридизації флуоресцентних проб, оскільки гени *STS* та *KAL1* знаходяться поряд, а флуоресцентні мітки мають різне забарвлення. Суміш зондів, окрім зазначених, також містить контрольний зонд для центромери X-хромосоми (*DXZ1*), позначений зеленим кольором. Гібридизація тривала від 4 до 12 год. Для видалення залишків проб препарати відмивали у сольових розчинах SSC та розчинах етилового спирту. Детекція флуоресцентних сигналів проводилась згідно зі стандартним протоколом. Мікроскопічний аналіз здійснювався з використанням флуоресцентного мікроскопа, обладнаного відповідним набором фільтрів і програмою автоматичної обробки зображення *ISIS* (MetaSystems, Німеччина) (Lichter, Ried, 1994).

Перевірка даних на відповідність закону нормального розподілу виконана за методами Шапіро-Уїлка та Колмогорова-Смірнова, а статистичних гіпотез — Манна-Уїтні, Стьюдента та Вілкоксона. Дослідження зв'язку між ознаками проведено за допомогою кореляційного аналізу за Пірсоном. Оцінка рядів розподілу виконана за допомогою критерію χ^2 (Armitage et al., 2013).

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

Результати досліджень та їх обговорення. Поширеність X-зчепленого рецесивного іхтіозу серед населення досліджуваного регіону складає $1,5 \cdot 10^{-4}$ чоловіків, що відповідає цьому показнику у країнах Західної Європи — $3,3 \cdot 10^{-4}$ – $5,0 \cdot 10^{-4}$, однак, на порядок перевищує його у східноєвропейських країнах — $1,1$ – $6,4 \cdot 10^{-5}$ (Sukalo et al., 2013; Amelina et al., 2014; Oji, 2017). По районах Харківської області поширеність цієї форми іхтіозу коливається у межах $4,9 \cdot 10^{-5}$ – $4,9 \cdot 10^{-4}$ чоловіків. В останні десять років у більшості досліджуваних районів цей показник статистично значуще підвищився у 1,4–4,3 рази ($p < 0,001$). Найчастіше X-зчеплений іхтіоз зустрічався в одному з сіл Балаклійського району — $3,7 \cdot 10^{-3}$, а найменший показник зафіксовано у м. Красноград — $2,2 \cdot 10^{-4}$ чоловіків. Різниця поширеності захворювання у районах, містах та селах може бути зумовлена особливостями міграційних процесів, структурою шлюбів, ступенем розвиненості транспортної інфраструктури в них та іншими (Craig et al., 2010; Barrett, 2016).

Між показниками поширеності X-зчепленого рецесивного іхтіозу та коефіцієнтами випадкового інбридингу F_{ST} у населених пунктах досліджених районів встановлено позитивний зв'язок ($r = 0,976$, $p < 0,001$). Аналіз динаміки показників випадкового інбридингу у містах та селах цих районів, починаючи з 2008 р., засвідчив його зростання в 1,8 рази ($p = 0,012$), що може бути передумовою для народження жінок-гомозигот.

Клініко-генеалогічний аналіз родин з X-зчепленим іхтіозом не виявив жінок з відповідними клінічними ознаками. Дослідження спадкової обтяженості родин показало, що у пробандів серед родичів матерів чоловічої статі 1-го ступеня спорідненості іхтіоз визначено в 21,4 % ($n = 14$), 2-го ступеня — в 12,0 % ($n = 25$) осіб. Також відмічено 15 хворих родичів 3-го ступеня спорідненості та 5–4-го ступеня. Результати клініко-генеалогічного аналізу є важливим етапом встановлення типу успадкування та диференційної діагностики захворювання, але для остаточного підтвердження форми патології актуальним є проведення молекулярного аналізу.

Молекулярно-цитогенетичний аналіз показав, що в усіх зразках сигнал від локусу KAL1 візуалізувався, тому синдром Каллмана у досліджених родинах у подальшому не розглядали. Інтерстиційну делецію гена *STS* — ish del(X)(p22.31p22.31)(STS-) — виявлено у 7 пробандів та 2 матерів з 8 родин з типовою клінічною картиною X-зчепленого іхтіозу (рис. 1, 2). В родині із чотирма хворими з діагностичними ознаками, подібними до X-зчепленого іхтіозу, не підтверджено делеції гена *STS* та раніше — наявності мутацій R501X та 2282del4 у гені філагрину (*FLG*), каріотип матері двох пробандів — mos45,X[20]/46,XX[80]. Таким чином, X-зчеплений рецесивний іхтіоз зумовлений делецією гена *STS* в 87,5 % досліджених хворих, тоді як, за даними літератури, 85–90 % випадків патології зумовлені делеціями, а решта — точковими мутаціями (Diociaiuti et al., 2019).

Відомо, що локус Xp22.3 є гомологічним псевдогенному локусу Yq11, уникає інактивзації та має підвищену рекомбінаційну здатність (Cañueto et al., 2010). Вважається, що делеції гена *STS* зумовлені наявністю декількох фланкуючих копій родин повторюваних послідовностей G1.3 та CRI-S232, внаслідок чого у жінок може відбуватися нерівна гомологічна рекомбінація, а в чоловіків — внутрішньохромосомна перебудова у X-хромосомі (Total-Lopez et al., 2008; Diociaiuti et al., 2019). Посиленню рекомбінаційних процесів та збільшенню частоти хромосомних аберацій може сприяти обумовлене підвищенням показників інбридингу зростання ступеня гомозиготизації населення (Fedota et al., 2017).

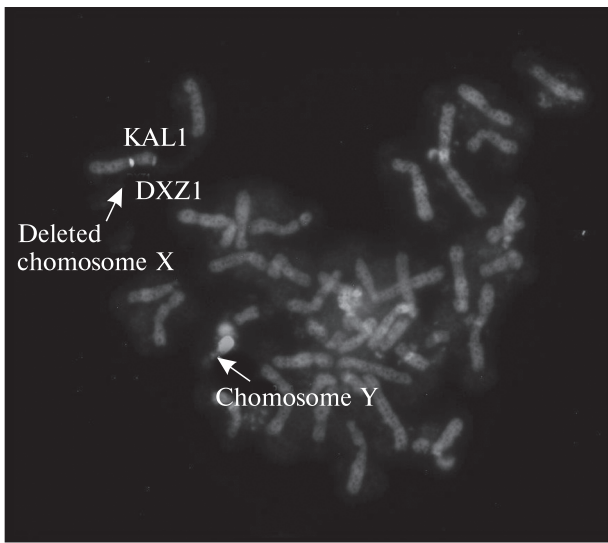


Рис. 1. Чоловічий каріотип з виявленою делецією Х-хромосоми *ish del(X)(p22.31p22.31)(STS-)*, збільшення 10×100 (ориг.)

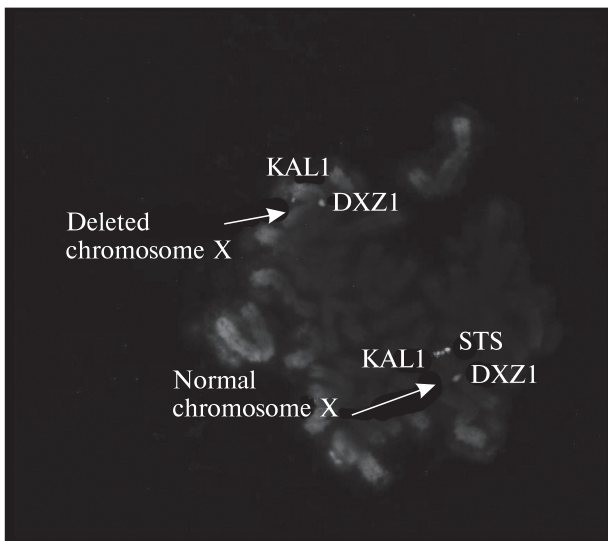


Рис. 2. Жіночий каріотип з виявленою делецією Х-хромосоми *ish del(X)(p22.31p22.31)(STS-)*, збільшення 10×100 (ориг.)

Частота кросинговеру між Х- та Y-хромосомами у сперматогенезі може впливати й на репродукційну функцію, зокрема, через зміну кількості чоловічих статевих клітин (Faisal, Кауррі, 2016).

Аналіз структури родин з підтвердженням Х-зчепленим іхтіозом показав, що в хворих чо-

ловіків середня кількість дітей є нижчою, ніж в здорових родичів – 0,9 у порівнянні з 2,3 ($p = 0,014$) (таблиця). У здорових чоловіків вона становила 1,7; у жінок-облігатних гетерозигот – 2,3, а в жінок з невизначеним генотипом – 2,7.

Відмічено зсув співвідношення чоловічої та жіночої статей серед дітей хворих чоловіків у бік останньої – 4 : 12, або 1 : 3 ($p = 0,045$), тоді як в здорових родичів не зафіксовано відхилення від співвідношення 1 : 1 (таблиця).

У дружин хворих чоловіків не відмічено репродукційних втрат на ранніх термінах вагітності до 7 тижнів, тож є ймовірним гаметичний добір, якщо в результаті кросинговеру знижена життєздатність сперматозоїдів, що несуть відповідну Y-хромосому. Коефіцієнт пристосованості хворих на Х-зчеплений рецесивний іхтіоз склав 0,56, а коефіцієнт добору проти гемізиготного генотипу – 0,44. В той же час в літературі показано, що в хворих чоловіків статевий розвиток та фертильність майже не відхиляються від вікової норми, що, ймовірно, зумовлене наявністю альтернативного метаболічного шляху, який забезпечує в них активацію андрогенів (Fernandes et al., 2010; Idkowiak et al., 2016; Sánchez-Guijo et al., 2016). За даними інших авторів, генетичний поліморфізм захворювання слугує додатковим аргументом на користь дослідження в кожній країні, регіоні, етнічній групі (Craig et al., 2010; Diociaiuti et al., 2019).

Відомо, що, дефіцит стероїдної сульфатази у плаценті жінок, гетерозиготних за мутацією у гені *STS*, спричинює слабку пологову діяльність (Elias et al., 2014), яка, як відомо, асоційована з високим рівнем ускладнень з боку матері та плоду, а також перинатальних втрат (Tatarchuk, 2015). В нашому дослідженні в облігатних гетерозигот середня кількість дітей на жінку становила $2,2 \pm 0,2$, тоді як в середньому по області – $1,4 \pm 0,1$ ($p = 0,011$)¹, тому можна заключити, що рівень фертильності в них не знижений.

Це явище може бути зумовлене описаним в літературі феноменом переваги гетерозигот за рецесивними патологічними алелями (Hedrick, 2012). Відомо, що дефіцит стероїдної сульфатази знижує ймовірність розвитку гормонза-

¹ За даними Державної служби статистики України.

Структура родин з X-зчепленим іхтіозом

Стать потомства	Стать батьків			
	Чоловіки		Жінки	
	хворі, n = 17	здорові, n = 3	облігатні гетерозиготи, n = 18	з невизначеним генотипом, n = 3
Чоловіки				
хворі, n = 20	0	0	20	0
здорові, n = 18	4	3	6	5
Жінки				
облігатні гетерозиготи, n = 17	12	0	5	0
з невизначеним генотипом, n = 15	0	2	10	3
Середня кількість дітей на особу	0,9	1,7	2,3	2,7

лежних пухлин (Rižner, 2016), в тому числі лейоміоми матки, кіст яєчників, раку молочної залози тощо (Radzinskij, Totchiev, 2014), що у свою чергу, забезпечує подовження репродукційного періоду в жінок та тривалості здорового життя. Імовірно, що підвищена адаптивність жінок вказаної групи у соціальній структурі родини може бути аргументом на користь «ефекту бабусі» (grandmothering effect) (Friederike Kachel et al., 2011), який полягає у можливості їхніх доньок народити першу дитину в більш ранньому віці та зменшити інтервал між народженням дітей до одного року.

Висновки. Поширеність X-зчепленого рецесивного іхтіозу серед населення сходу України складає $1,5 \cdot 10^{-4}$ чоловіків, упродовж останніх десяти років вона зросла у 1,4–4,3 рази. Встановлено позитивний зв'язок між показниками обтяженості населення X-зчепленим рецесивним іхтіозом та коефіцієнтами випадкового інбридингу F_{ST} у поселеннях досліджених районів ($r = 0,976$). У хворих на X-зчеплений іхтіоз та їхніх родичів виявлена інтерстиційна делеція гена *STS* ish del(X)(p22.31p22.31)(STS-). Показано, що в хворих чоловіків у потомстві жіноча стать переважає над чоловічою у співвідношенні 3 : 1.

Дотримання етичних стандартів. Ця стаття не містить жодних досліджень із участю тварин або людей, проведених будь-яким із авторів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Фінансування роботи. Робота не виконувалась у рамках жодного гранту.

GENETIC STUDY OF X-LINKED RECESSIVE ICHTHYOSIS IN EASTERN UKRAINE

O.M. Fedota, L.V. Roshcheniuk,
I.O. Sadovnychenko, J.V. Gontar, I.M. Merenkova,
V.M. Vorontsov, P.P. Ryzhko

V.N. Karazin Kharkiv National University,
4 Svobody sq., Kharkiv, 61022 Ukraine
Communal Non-Profit Enterprise «Regional Clinical
Dispensary for Skin and Venereal Diseases No. 1»,
17 Blagovishchenska str., Kharkiv, 61052, Ukraine
Kharkiv National Medical University, 4 Nauky ave.,
Kharkiv, 61022 Ukraine

LLC «Medical Center IGR», 121B Pobedy ave.,
Kyiv, 03115 Ukraine

Communal Non-Profit Enterprise «Kharkiv Municipal
Maternity Hospital No. 1», 3B Otakara Yarosha str.,
Kharkiv, 61045 Ukraine

E-mail: omfedota@karazin.ua, okkvd1@ukr.net,
sadvnychenko@gmail.com, genetics-j@yandex.ru,
irina.nik.mer@gmail.com

X-linked recessive ichthyosis (OMIM 308100) is a form of ichthyosis that is caused by abnormal keratinization and can result in disability, social disadaptation and reduced quality of life of patients and their families. In most cases it is caused by a complete or partial deletion of the steroid sulfatase gene (*STS*). The study estimates the prevalence of X-linked recessive ichthyosis, inbreeding coefficient (or fixation index) F_{ST} and selection coefficient in people of eastern Ukraine (namely, Kharkiv region). Genealogical method was used to assess the genetic structure of families with a history of the disease. Fluorescent *in situ* hybridization (FISH) was performed to detect the deletion of the *STS* gene in patients and their relatives. The prevalence of the disease in eastern Ukraine was $1,5 \cdot 10^{-4}$ males, with the interval between $4,9 \cdot 10^{-5}$ and $4,9 \cdot 10^{-4}$ ma-

les in different districts and between $2,2 \cdot 10^{-4}$ males in the town of Krasnograd and $3,7 \cdot 10^{-3}$ males in a village of Balakliia district. A positive correlation was found between the load of X-linked recessive ichthyosis and the inbreeding coefficient F_{ST} in all the studied districts ($r = 0,976$). For the past ten years, the inbreeding coefficient F_{ST} in most districts of the region increased 1,8 times and the prevalence of X-linked recessive ichthyosis increased 1,4–4,3 times. The clinical genealogical analysis of 9 large families revealed no females with X-linked recessive ichthyosis among relatives of pro-bands, but there were 21,4 % ($n = 14$) among first degree male relatives and 12,0 % ($n = 25$) among second degree male relatives. FISH study detected an interstitial deletion of the *STS* gene $ish\ del(X)(p22.31p22.31)(STS-)$, but not gene *KAL1* deletions in most of patients and their mothers from eastern Ukraine. Males with X-linked recessive ichthyosis had 2,5 times lower mean number of children per person than their healthy relatives, and they had prevalence of female offspring over males one in the ratio 3 : 1. Female obligate heterozygotes had both normal mean number of children per person and sex ratio in the offspring – 2,2 and 1 : 1, respectively.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Altukhov YuP. (2003) Genetic processes in populations. PTC «Academkniga», Moscow (Russian).
- Amelina SS, Vetrova NV, Amelina MA et al. (2014) The load and diversity of hereditary diseases in four raions of Rostov oblast. *Rus. J. Genet.* **50**(1):82–90. doi: 10.1134/S1022795414010025.
- Armitage P, Berry G, Matthews JNS. (2002) Statistical methods in medical research. Blackwell Scientific Publications, Malden. doi: 10.1002/9780470773666.
- Barrett P. (2016) A review of consanguinity in Ireland – estimation of frequency and approaches to mitigate risks. *Ir. J. Med. Sci.* **185**(1):17–28. doi: 10.1007/s11845-015-1370-x.
- Cañueto J, Ciria S, Hernández-Martín A et al. (2010) Analysis of the *STS* gene in 40 patients with recessive X-linked ichthyosis: a high frequency of partial deletions in a Spanish population. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **24**(10):1226–9. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03612.x.
- Cavalli-Sforza LL, Bodmer WF. (1971) The genetics of human populations. Freeman and Comp, San Francisco.
- Craig WY, Robertson M, Palomaki GE et al. (2010) Prevalence of steroid sulfatase deficiency in California according to race and ethnicity. *Prenat. Diagn.* **30**(9):893–8. doi: 10.1002/pd.2588.
- Diociaiuti A, Angioni A, Pisaneschi E et al. (2019) Next Generation Sequencing Uncovers a Rare Case of X-linked Ichthyosis in an Adopted Girl Homozygous for a Novel Nonsense Mutation in the *STS* Gene. *Acta Derm. Venereol.* **99**(9):828–30. doi: 10.2340/00015555-3162.
- Dmytruk IM, Makukh HV, Turkys MY, Kitsera NI. (2016) The polymorphisms of genes involved in DNA methylation in patients with malignancies from West Ukraine. *Biopolym. Cell.* **32**(4):279–88. doi: 10.7124/bc.00092A.
- Elias PM, Williams ML, Choi EH, Feingold KR. (2014) Role of cholesterol sulfate in epidermal structure and function: lessons from X-linked ichthyosis. *Biochim. Biophys. Acta.* **1841**(3):353–61. doi: 10.1016/j.bbali.2013.11.009.
- Elias PM, Williams ML, Crumrine D, Schmuth M. (2010) Inherited Clinical Disorders of Lipid Metabolism. In: Elias PM, Williams ML, Crumrine D, Schmuth M (eds.). *Curr. Probl. Dermatol.* **39**:30–88. doi: 10.1159/000321084.
- Faisal I, Kauppi L. (2016) Sex chromosome recombination failure apoptosis and fertility in male mice. *Chromosoma.* **125**(2):227–35. doi: 10.1007/s00412-015-0542-9.
- Fedota OM, Lysenko NG, Ruban SY et al. (2017) The effects of polymorphisms in growth hormone and growth hormone receptor genes on production and reproduction traits in aberdeen-angus cattle (*Bos taurus* L., 1758). *Cytol. Genet.* **51**(5):38–49. doi: 10.3103/S0095452717050024.
- Fernandes NF, Janniger CK, Schwartz RA. (2010) X-linked ichthyosis: An oculocutaneous genodermatosis. *J. Am. Acad. Dermatol.* **62**(3):480–5. doi: 10.1016/j.jaad.2009.04.028.
- Friederike Kachel A, Premo LS, Hublin J-J. (2011) Grandmothering and natural selection. *Proc. R. Soc. B.* **278**(1704):384–91. doi: 10.1098/rspb.2010.1247.
- Hackl EV, Berest VP, Gatash SV. (2012) Effect of Cholesterol Content on Gramicidin S-Induced Hemolysis of Erythrocytes. *Int. J. Pept. Res. Ther.* **18**(2):163–70. doi: 10.1007/s10989-012-9289-9.
- Hedrick PW. (2012) What is the evidence for heterozygote advantage selection? *Trends Ecol. Evol.* **27**(12):698–704. doi: 10.1016/j.tree.2012.08.012.
- Idkowiak J, Taylor AE, Subtil S et al. (2016) Steroid Sulfatase Deficiency and Androgen Activation Before and After Puberty. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* **101**(6):2545–53. doi: 10.1210/jc.2015-4101.
- Lichter P, Ried T. (1994) Molecular analysis of chromosome aberrations. In situ hybridization. *Meth. Mol. Biol.* **29**:449–78. doi: 10.1385/0-89603-289-2:449.
- Mazereeuw-Hautier J, Hernández-Martín A, O’Toole EA et al. (2019) Management of congenital ichthyoses: European guidelines of care, part two. *Br. J. Dermatol.* **180**(3):484–95. doi: 10.1111/bjd.16882.

- Mueller JW, Gilligan LC, Idkowiak J et al. (2015) The Regulation of Steroid Action by Sulfation and Desulfation. *Endocr. Rev.* **36**(5):526–63. doi: 10.1210/er.2015-1036.
- Murtaza G, Siddiq S, Khan S et al. (2014) Molecular Study of X-linked Ichthyosis: Report of a Novel 2-bp Insertion Mutation in the *STS* and a Very Rare Case of Homozygous Female Patient. *J. Dermatol. Sci.* **74**(2):165–7. doi: 10.1016/j.jdermsci.2013.12.012.
- Oji V. (2017) Ichthyosis vulgaris von X-chromosomal rezessiver Ichthyose unterscheiden. *Hautnah dermatologie.* **33**(5):40–3. doi:10.1007/s15012-017-2523-6.
- Panchenko MV, Shevchenko NS, Demianenko MV et al. (2019) Features of the course and treatment of JIA-associated uveitis. *J. Ophthalmol. (Ukraine).* **2**(487):22–7. doi: 10.31288/pftalmolzh201922227.
- Radzinskij VE, Totchiev GF. (2014) Миома матки: курс на органосохранение Информационный бюллетень. Редакция журнала StatusPraesens, Moscow (Russian).
- Relethford J. (2012) Human population genetics. Wiley-Blackwell, Hoboken (New Jersey).
- Rižner TL. (2016) The Important Roles of Steroid Sulfatase and Sulfotransferases in Gynecological Diseases. *Front Pharmacol.* **7**:30. doi: 10.3389/fphar.2016.00030.
- Sánchez-Guijo A, Neunzig J, Gerber A et al. (2016) Role of steroid sulfatase in steroid homeostasis and characterization of the sulfated steroid pathway: Evidence from steroid sulfatase deficiency. *Mol. Cell Endocrinol.* **5**(437):142–53. doi: 10.1016/j.mce.2016.08.019.
- Sukalo AV, Zhidko LB, Lazar' EA. (2013) Vrozhdenyj ihtioz u detej. Belaruskaya navuka, Minsk (Russian).
- Tatarchuk TF. (2015) Innovative approaches in obstetrics gynecology and reproduction. Review of scientific practical conference. *Health of Woman.* **1**(97):33–5 (Russian).
- Toral-López J, González-Huerta LM, Cuevas-Covarrubias SA. (2008) Segregation analysis in X-linked ichthyosis: paternal transmission of the affected X-chromosome. *Brit. J. Derm.* **158**(4):818–20. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08405.x.
- Toral-López J, González-Huerta LM, Cuevas-Covarrubias SA. (2015) X linked recessive ichthyosis: Current concepts. *World J. Dermatol.* **2**(4(3)):129–34. doi: 10.5314/wjd.v4.i3.129.
- Vorsanova SG, Jurov JuB, Chernyshov VN. (1999) Хромосомные синдромы и аномалии. Классификация и номенклатура. Изд-во РГУ, Ростов-на-Дону (Russian).
- Zerova-Lyubimova TE, Gorovenko NG. (2003) Standartyi analiza preparatov hromosom cheloveka (metodicheskie rekomendatsii). Kiev (Russian).

Надійшла в редакцію 30.06.20
Після доопрацювання 11.08.20
Прийнята до друку 18.01.21