

УДК: 616.575

Цитогенетический анализ ихтиоза

А.М.Федота¹, Т.М.Ткачова²

¹Харьковский национальный университет имени В.Н.Каразина (Харьков, Украина)

²Харьковский специализированный медико-генетический центр (Харьков, Украина)
afedota@mail.ru

В статье представлены результаты цитогенетического анализа 25 больных с моногенными дерматозами и их родственников I степени родства. У пациентов с простым и X-сцепленным ихтиозом и у родственников обнаружены гетерохроматиновые полиморфизмы 14ps+, 15ps+, сверхчисленная минихромосома неизвестного происхождения, делеция участка большого плеча Y-хромосомы. Отмечен высокий уровень хромосомной нестабильности (1–17%). Анализируются причины общей геномной нестабильности больных с различными формами ихтиоза, который можно отнести к моногенным заболеваниям с хромосомной нестабильностью.

Ключевые слова: генодерматозы, ихтиоз, цитогенетический анализ, хромосомная нестабильность.

Цитогенетичний аналіз іхтіозу

О.М.Федота, Т.М.Ткачова

Представлені результати цитогенетичного аналізу 25 хворих на моногенні дерматози та їхніх родичів. У пацієнтів з вульгарним та X-зчепленим іхтіозом знайдено гетерохроматинові поліморфізми 14ps+, 15ps+, надчисельну мініхромосому невідомого походження, делецію частки великого плеча Y-хромосоми та високий рівень хромосомної нестабільності (1–17%). Аналізуються причини загальної геномної нестабільності хворих з різними формами іхтіозу, який можна віднести до моногенних захворювань з хромосомною нестабільністю.

Ключові слова: генодерматози, іхтіоз, цитогенетичний аналіз, хромосомна нестабільність.

Cytogenetic analysis of ichthyosis

А.М.Fedota, Т.М.Tkacheva

The results of cytogenetic analysis of 25 patients and relatives with monogenic dermatoses are presented. Our studies of patients with ichthyosis vulgaris and X-linked ichthyosis allowed us to identify polymorphisms such as 14ps+, 15ps+, to determine the presence of +mar and gh- and find a high level of chromosome instability (1–17%). The reasons of total genome instability of patients with different forms of ichthyosis, which is referred to monogenic diseases with chromosome instability, are analyzed.

Key words: genodermatoses, ichthyosis, cytogenetic analysis, chromosome instability.

Введение

К настоящему времени в отечественной литературе широко представлены результаты цитогенетического анализа многочисленных хромосомных синдромов, онкозаболеваний (злокачественной лимфомы человека, миелодиспластического синдрома, хронической миелоидной лейкемии и др.) (Лозинська та ін., 2009; Лук'янова та ін., 2009), однако цитогенетические аспекты моногенных генодерматозов, традиционно считавшихся менделевскими заболеваниями, до сих пор оставались не раскрытыми.

В современных источниках о фенотипических проявлениях хромосомных аномалий различного порядка приведены многочисленные описания поражений кожи у больных, появляющихся в ходе эмбриогенеза, например, обилие невусов, телеангиэктазии, локальная аплазия кожи, птеригиум, гетеротопическое оволосение, а также вследствие эндокринных, нейротрофических и метаболических расстройств, например, ладонно-подошвенный кератоз, ониходистрофии, вялая кожа, гиперэластичная кожа, нарушения пигментации (Суворова, Антоньев, 1977).

Аномалии кожных покровов, наряду с умственной отсталостью, неврологическими расстройствами, врожденными пороками развития, иммунодефицитными состояниями, повышенной склонностью к злокачественным новообразованиям, сопровождают и моногенные заболевания, проявляющиеся хромосомной нестабильностью, характеризующейся увеличением частоты хромосомных aberrаций и сестринских хроматидных обменов.

К моногенным дефектам с нестабильностью числа хромосом относят синдром Ротмунда-Томсона (OMIM 268400) с дерматомами в виде телеангиэктазии и гиперпигментации кожи различных оттенков, а также мозаичную анеуплоидию с микроцефалией (OMIM 257300).

При моногенных нарушениях с нестабильностью структуры хромосом дерматомы описаны для синдрома Блюма (OMIM 210900) в виде телеангиэктатической эритемы в форме бабочки; синдрома Луи-Бар (OMIM 208900) в виде телеангиэктазий на конъюнктиве, открытых участках тела и слизистых оболочках твердого и мягкого неба; анемии Фанкони – как гиперпигментация кожи в паховой и подмышечной областях; синдрома Вернера (OMIM 277700); синдрома преждевременного старения кожи, в виде преждевременного поседения и облысения, атрофии подкожной жировой клетчатки, склеродермии; синдрома Робертса (OMIM 268300) – как редкие серебристо-белые волосы; синдрома Ниймегена (NBS, OMIM 251260) в виде пятен «кофе с молоком» на коже; пороkerатоза Мибелли (OMIM 175800) с множественными или единичными поражениями в виде роговых папул, обнаруживающих периферический рост и превращающихся в бляшки с западающей атрофичной центральной зоной, сероватого цвета, различной величины и очертаний, по периферии окруженных роговым гребнем в виде валика. Отмечены дерматомы в виде избыточной кожи у новорожденных при синдроме Лангера-Гидиона и гипопигментации – при синдроме Прадера-Вилли (Молекулярно-биологические технологии, 2005).

В то же время множество отдельных работ посвящено моногенным дерматозам, с рассмотрением их природы, однако без системного анализа и обобщенного подхода.

Ихтиоз обычный или вульгарный (*ichthyosis vulgaris*; OMIM 146700), аутосомно-доминантный (Суворова, Антоньев, 1977; Рыжко и др., 2004), с пенетрантностью у гетерозигот более 90% (Presland et al., 2000), обусловлен мутациями в гене филагрина (*FLG*; OMIM 135940), локализованного в регионе 1q21. Вульгарный ихтиоз является одним из наиболее распространенных моногенных заболеваний человека и встречается в различных популяциях с частотой 1:2500–1:5000 (Рыжко и др., 2004; Федота, Козлов, 2005; Наследственные болезни ..., 2002).

В зависимости от степени тяжести заболевания различные авторы выделяют ряд клинических форм, например, ксеродерму, ихтиоз простой, ихтиоз блестящий, или перламутровый, ихтиоз белый, ихтиоз змеевидный (Суворова, Антоньев, 1977; Рыжко и др., 2004). Описанные формы не являются самостоятельными нозологическими единицами и, видимо, могут объясняться вариабельной экспрессивностью одного и того же дефектного гена в пределах одной семьи или особенностями фенотипических проявлений внутрилокусной гетерогенности данного гена. Так, в настоящее время описан ряд мутаций в 3 экзоне гена филагрина: у неродственных больных в Ирландии, Шотландии, Германии, США – транзигция 1501C-to-T (R501X) и делеция 2282del4, в Японии – трансверсия 7661C-G (S2554X) и делеция 3321delA (Smith et al., 2006; Palmer et al., 2006; Nomura et al., 2007; Fallon et al., 2009).

Фенотипические характеристики вульгарного ихтиоза в первом приближении близки к описаниям фенотипа при X-сцепленном ихтиозе. X-сцепленный рецессивный ихтиоз (X-linked ichthyosis; OMIM 308100) обусловлен дефицитом стероидной сульфатазы вследствие мутации в гене стероидной сульфатазы (*STS*; OMIM 300747), локализованном в Xp22.3, или делеции *STS* гена или участка X-хромосомы (Рыжко и др., 2004).

Для X-сцепленного ихтиоза характерна существенная внутрилокусная гетерогенность, описан ряд мутаций в гене *STS*: трансверсия 1320T-A (W372R), транзигция 1543G-A (C446Y), 1226C-T (S341L), 1552A-G (H444R), инсерция размером 19 bp от 1477 нуклеотида и трансверсия G-T сплайс-сайта экзон 8/интрон 8 (Alperin, Shapiro, 1997).

Valdes-Flores и соавт. оценили 12 единичных, предположительно, спорадических случаев X-сцепленного ихтиоза у мужчин. Исследование активности стероидной сульфатазы и FISH-гибридизация у матерей показали, что 9 из 12 являлись облигатными гетерозиготами по гену *STS* (Valdes-Flores et al., 2001).

По данным ряда авторов, большинство пациентов с X-сцепленным ихтиозом имеют различного рода делеции X-хромосомы.

Metaxotou и соавторы описали 14-летнего мальчика с ихтиозом, гипогонадизмом и умственной отсталостью, у которого цитогенетическое исследование показало нулисомию по участку Xp22-pter. Мать мальчика была моносомиком по отсутствующему участку Xp (Metaxotou et al., 1983). Ross и соавторы обнаружили у 2 сибсов с X-сцепленным ихтиозом нулисомию по Xpter-Xp22.3, которая явилась следствием транслокации от Xp к Yq: 46, XY,t(x;y)(Xqter-Xp22.3Yq11-Yqter) (Ross et al., 1985).

Ballabio и соавторы, описавшие 2 сибсов с кариотипом 46,XY,der(X)t(X;Y)(p22;q11) с ихтиозом, точечной хондродисплазией и умственной отсталостью, предположили, что X/Y транслокации, возможно, являются результатом рекомбинации между гомологичными регионами, расположенными

на коротком плече X-хромосомы и длинном плече Y-хромосомы. Они отметили, что все случаи X/Y транслокации, включающие ген *STS*, сопровождались ихтиозом, иногда умственной отсталостью и другими аномалиями (Ballabio et al., 1988). Shapiro и соавторы исследовали вероятные точки для идентификации потенциальных последовательностей для внутривхромосомных или межхромосомных негомологичных рекомбинаций. Большинство из них находятся на близком расстоянии от гена *STS* (Shapiro et al., 1989, 1987).

Подобный aberrантный обмен между X и Y хромосомами может объяснять, по предположению исследователей (Shapiro et al., 1987), высокую частоту X-сцепленного ихтиоза, приблизительно 1:5000, во многих популяциях или населенных пунктах.

Интерстициальную делецию в Xp22.3 обнаружили Gohlke и соавторы у больных с ихтиозом, эпилепсией и умственной отсталостью монозиготных близнецов-мужчин (Gohlke et al., 2000) и Lesca и соавторы у 7 мужчин из одной семьи с X-сцепленным рецессивным ихтиозом (Lesca et al., 2005). Две различные делеции по участку Xp, включая *STS*-локус, выявили Cuevas-Covarrubias и Gonzalez-Huerta (2008) среди 80 пациентов с изолированным X-сцепленным ихтиозом и нормальным интеллектом в Мексике (Cuevas-Covarrubias, Gonzalez-Huerta, 2008).

Ихтиоз в сочетании с синдромом Каллмана, точечной хондродисплазией и альбинизмом (contiguous gene syndrome – CGS, синдром сцепленных генов) описан у 9 больных с нулисомией по региону Xp22.3 в результате делеции из 23 обследованных больных ихтиозом мужчин в Тайвани (Hou, 2005) и у мальчика с интерстициальной делецией в Xp22.3 в Италии (Lopardo et al., 2007).

Всесторонний анализ описанных случаев X-сцепленного ихтиоза позволяет заключить, что X-сцепленный ихтиоз, ранее считавшийся классическим моногенным заболеванием, достаточно часто является результатом структурных перестроек хромосом в виде делеций либо транслокаций в результате неточного кроссинговера X/Y.

В связи с этим целью данного исследования стало проведение скрининга соматических клеток больных моногенными дерматозами (различными формами ихтиоза и буллезного эпидермолиза) и их родственников на наличие хромосомных aberrаций и выявление возможных структурных аномалий и хромосомного полиморфизма.

Материалы и методы исследования

Материалом для цитогенетического исследования послужили лимфоциты образцов периферической крови 25 человек – больных с моногенными генодерматозами: простым и X-сцепленным ихтиозом, простым и дистрофическим буллезным эпидермолизом, находящихся на диспансерном учете в ХОККВД №1 и их родственников I степени родства, составляющих в целом основную группу. От всех больных и/или их родственников было получено информированное согласие на участие в данном исследовании.

Процедура получения препаратов метафазных хромосом проводилась по стандартным методикам (Цитогенетичні методи ..., 2003), включая культивирование клеток *in vitro*, приготовление хромосомных препаратов с применением рутинного и дифференциальных (G- и C-) методов окрашивания. Анализ препаратов проводился при помощи микроскопа Axioskop при увеличении $\times 1000$. Кариотипирование проводили в соответствии критериям ISCN (2005). Цитогенетический анализ включал подсчет числа aberrантных клеток, хромосом и частоты структурных aberrаций хромосом в метафазных пластинках, характеристику типов aberrаций и маркерных хромосом. Проанализировано не менее 100 метафазных пластинок каждого пациента.

При проведении статистического анализа оценку равенства рядов распределения проводили с помощью критерия χ^2 . Разница частот различных типов aberrаций оценивалась с помощью преобразования Фишера путём угловой трансформации. Проверку статистических гипотез осуществляли на уровне значимости 0,05 и 0,01 (Armitage, Berry, 1994; Атраментова, Утевська, 2007).

Результаты и обсуждение

В ходе цитогенетического исследования проведен скрининг культур лимфоцитов периферической крови 25 больных с генодерматозами и их родственников на наличие хромосомных aberrаций. Поскольку данные ряда авторов свидетельствуют о том, что нет различий между полами как по общей частоте хромосомных aberrаций, так и для всех типов aberrаций, а также не выявлено изменения общей частоты хромосомных aberrаций в зависимости от возраста (Бочков и др., 2001), исследуемые лица разного пола и возраста, 10 женщин и 15 мужчин в возрасте от 15 до 55 лет, объединены в одну выборку.

Поскольку в литературе представлены данные о временной и сезонной изменчивости колебаний уровня хромосомных aberrаций в культуре лимфоцитов периферической крови здоровых

людей, а именно – максимум частоты аберрантных клеток (0,0274) наблюдается в 12–1 и 7–8 месяцах и минимум (0,0136) – в 3–4 и 9–10 месяцах (Чеботарев и др., 2001), заборы образцов крови осуществлялись в течение одного сезона одного года.

Таблица 1.

Частота клеток с хромосомными аберрациями у больных с генодерматозами и контрольной группы

Количество аберрантных метафаз, %	Количество наблюдений, n	
	Больные с генодерматозами и родственники, n=25	Контрольная группа, n=527
0	0	160
1	15	201
2	5	105
3	1	44
4	1	11
5	0	2
6	1	3
7	1	1
17	1	0
Статистики	df=8, χ^2 ст.=20,09, χ^2 ф.=38,16, p<0,01	

Характер рядов распределения частоты аберраций в группе с генодерматозами и у здоровых лиц показывает статистически значимую разницу ($p<0,01$) – хромосомная нестабильность в клетках больных выше (табл. 1). Полученные результаты сопоставимы с данными цитогенетического анализа больных факоматозами: синдром Луи-Бар – 16%, болезнь Штурге-Вебера – 10%, синдром Клиппеля-Тренона – 7%, нейрофиброматоз – 6% (Ткачева и др., 2003), в то время как максимальный уровень клеток с хромосомными аберрациями в культуре лимфоцитов человека в норме лежит в пределах от 0 до 3%, в среднем составляет 1,2% (Захарова и др., 1982; Багацкая, 2000; Талько та ін., 2007).

Структура выявленных хромосомных аберраций у больных простым и X-сцепленным ихтиозом и их родственников была представлена аберрациями хромосомного и хроматидного типа. Среди аберраций хроматидного типа преобладали одиночные фрагменты, аберрации хромосомного типа составили дицентрические хромосомы, ацентрические кольца, парные фрагменты, терминальные делеции и транслокации. В табл. 2 приведены частоты различных типов аберраций в выборке больных ихтиозом и их родственников и показатели среднепопуляционной нормы по данным российских и украинских авторов (Бочков и др., 2001; Талько та ін., 2007), рассчитанные как отношение общего числа определенного типа аберраций к числу проанализированных метафаз. У больных и родственников отмечается статистически значимая более высокая частота ряда аберраций по сравнению со средненепопуляционными показателями жителей России, что может свидетельствовать о более высокой нестабильности хромосом в основной группе. В то же время не отмечено разницы по сравнению с некоторыми средними показателями жителей Украины.

Нестабильность структуры хромосом при моногенных генодерматозах, не описанная ранее, и механизмы, лежащие в ее основе, очевидно, также взаимосвязаны с дерегуляцией экспрессии генов, и, таким образом, с нарушениями деления и роста, дифференцировки и нормального функционирования клеток. Повышение частоты хромосомных аберраций при других патологиях исследователи связывают со снижением активности процессов репарации ДНК. Для синдрома Луи-Бар (атаксии-телеангиэктазии), например, описаны мутации в гене *ATM*, *ATA*, *AT1* (OMIM 607585), локализованном в 11q22.3 и контролирующем репарацию ДНК и клеточные циклы (Savitsky et al., 1995). При синдроме Вернера отмечены мутации в гене *WRNIP1* или *WHIP* (OMIM 608196), локализованном в 6p25.2 и кодирующем ядерный белок, связанный с хеликазами, участвующий в поддержании геномной стабильности и в механизмах апоптоза и гомологичный хеликазам, участвующим в процессах репарации и репликации ДНК (Kawabe et al., 2001).

Таблица 2.
Структура выявленных хромосомных aberrаций у больных ихтиозом и их родственников

Показатель	Кол-во наблюдений, n	Частота в основной группе, %	Среднепопуляционная норма, % (Бочков и др., 2001)	t	p	Среднепопуляционная норма, % (Талько та ін., 2007)	t	p
Метафазы	2000							
Хроматидные обмены	4	0,20	0,052	2,24	<0,05	-		
Одиночные фрагменты	17	0,85	-			1,38	1,56	>0,05
Парные фрагменты	15	0,75	0,473	1,96	<0,05	1,00	0,31	>0,05
Ацентрические кольца	5	0,25	0,048	3,07	<0,01			
Дицентрики	2	0,10	0,024	1,98	<0,01	0,17	0,16	>0,01
Эндоредупликации	2	0,10	-			-		
Разрыв центромеры	5	0,25	-			-		
Транслокации	1	0,05	-			0,11	0,37	>0,01
Делеции	1	0,05	-					

Результаты данного исследования можно интерпретировать следующим образом. Обычный ихтиоз, как отмечено выше, обусловлен мутациями в гене филагрина. Филаггрин, главный белковый компонент кератогиалиновых гранул эпидермиса млекопитающих, играет ключевую роль в эпидермальной дифференцировке и поддержании барьерных функций при защите клетки от различных аллергенов и инфекционных агентов. Снижение активности или полное отсутствие филагрина должно снижать толерантность клеток к воздействию, в том числе и мутагенному, агентов различной природы, что в свою очередь может привести к повышению частоты хромосомных aberrаций в клетках. Вероятно, вариабельность активности филагрина у разных больных, вследствие внутривокусовой гетерогенности, может обуславливать степень хромосомной нестабильности в клетках больных вульгарным ихтиозом. И наоборот, частота хромосомных aberrаций в клетках больного будет показателем степени тяжести мутации в гене филагрина. Мутации в гене стероидной сульфатазы (арилсульфатазы С), участвующей в экспрессии и гидролизе ряда 3-бета-гидроксистероидных сульфатов – метаболических предшественников эстрогенов, андрогенов, холестерина, оказывают влияние на метаболизм и гормональный статус больных X-сцепленным рецессивным ихтиозом, что позволяет провести параллели с общеизвестными данными о выраженном влиянии гормонов, например, кортикостероидов, на митотический цикл клетки, снижение числа клеток, содержащих половой хроматин, структурные изменения хромосом.

Изучение структурных аномалий хромосом выявило у одного пробанда с ихтиозом сверхчисленную минихромосому неизвестного происхождения (рис. 1).

Генеалогический анализ показал отсутствие больных родственников первой степени родства у пробанда. Родители и дочь пробанда ихтиоза не имеют. Клиническая картина демонстрирует симптомы, характерные для аутосомно-доминантного обычного ихтиоза.

У одного из пробандов выявлена делеция гетерохроматинового района большого плеча Y-хромосомы (рис. 2).

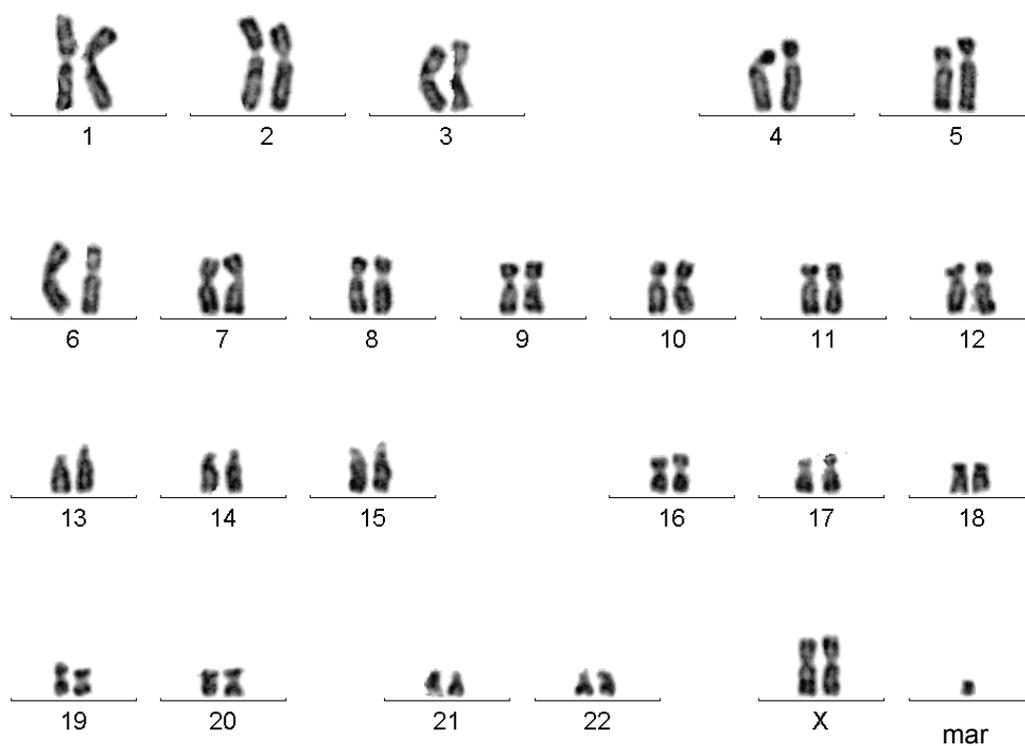


Рис. 1. 47, XX, +mar

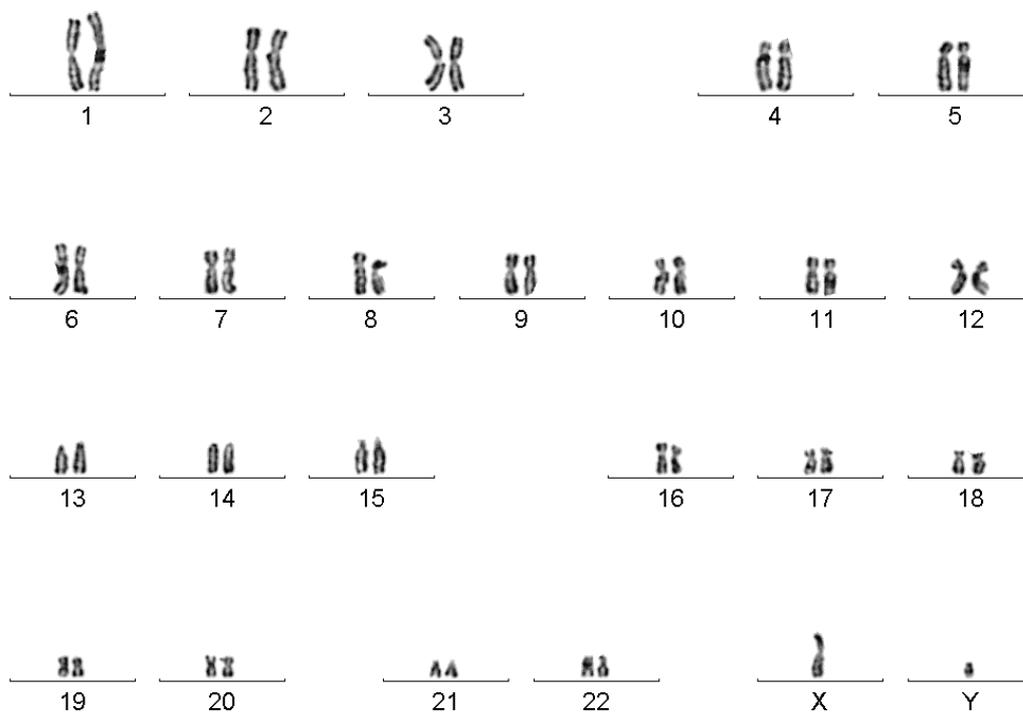


Рис. 2. 46, XY, gh-

В ходе исследования больных ихтиозом выявлено два носителя вариантов полиморфизма гетерохроматиновых районов акроцентрических хромосом 14 и 15. Для одного больного с аутосомно-

доминантным обычным ихтиозом отмечен увеличенный спутник по короткому плечу 15 хромосомы (рис. 3).

У матери (XX, 14 ps+) двух пробандов с X-сцепленным рецессивным ихтиозом выявлен увеличенный спутник по короткому плечу 14 хромосомы.

Увеличение гетерохроматиновых районов отдельных хромосом может быть безопасным до определенного состояния и, в зависимости от генного окружения, может сопровождать патологические процессы, с фенотипическими проявлениями в виде умственной отсталости, спонтанных аборт и других нарушений, хотя взаимосвязь увеличения спутников акроцентрических хромосом с различными патологиями остается малоизученной и требует дальнейших исследований.

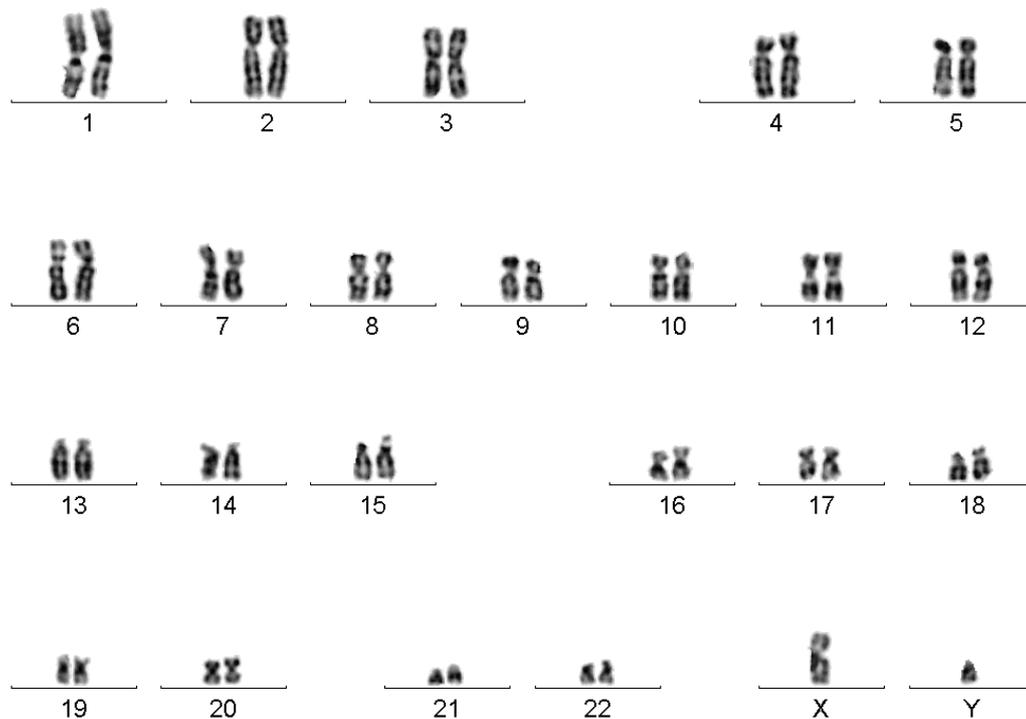


Рис. 3. 46, XY, 15ps+

Известно, однако, что частота гетероморфизма по выявленным особенностям составляет примерно 1:30 человек. Маркерные хромосомы отмечаются при кариотипировании лиц в украинских популяциях с частотой 1 : 500 человек (Ткачева и др., 2003). В общей группе из 25 больных генодерматозами и их родственников всего выявлено 4 случая полиморфизма с увеличенными спутниками по 14 и 15 хромосомам, 1 маркер, 1 делеция участка большого плеча Y-хромосомы, что в совокупности с результатами о хромосомной нестабильности позволяет сделать следующее заключение: мутации генов, определяющих структурные белки клеток, или мутации, вызывающие системные изменения регуляции процессов в клетке и приводящие к нарушению митотической активности клеток, структуры, процесса расхождения хромосом при генодерматозах, могут быть причиной общей геномной нестабильности при рассмотренных моногенных дерматозах, на примере ихтиоза, а больные формируют группу риска по моногенным заболеваниям, проявляющимся хромосомной нестабильностью.

Благодарности

Авторы выражают огромную признательность главному врачу ХОККВД №1 проф. П.П.Рыжко и врачу-дерматологу ХОККВД №1, к.м.н. В.М.Воронцову за плодотворное сотрудничество.

Список литературы

- Атраментова Л.О., Утевська О.М. Статистичні методи в біології. – Харків, 2007. – 288с.
Багацкая Н.В. Результаты цитогенетического анализа у мальчиков-подростков с ретардацией полового созревания // Сб. тез II Конгрессу Української асоціації спеціалістів УЗД в перинатології, генетиці та гінекології. – Харків, 2000. – С. 233–234.

- Бочков Н.П., Чеботарев А.Н., Катосова Л.Д., Платонова В.И. База данных для количественных характеристик частоты хромосомных aberrаций в культуре лимфоцитов периферической крови человека // Генетика. – 2001. – Т.37, №4. – С. 549–557.
- Захарова А.Ф., Бенюш В.А., Кулешов Н.П., Барановская Л.И. Хромосомы человека. – М.: Медицина, 1982. – 264с.
- Лозинська М.Р., Виговська Я.І., Томашевська Н.Я. та ін. Особливості спектра цитогенетичних змін при різних варіантах мієлодиспластичного синдрому // Цитология и генетика. – 2009. – №1. – С. 69–77.
- Лук'янова А.С., Пеньковська-Греля Б., Масляк З.В. Комплексні цитогенетичні аномалії при хронічній мієлоїдній лейкемії: опис випадку // Цитология и генетика. – 2009. – №3. – С. 48–54.
- Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике / Под. ред. В.П.Пузырева, А.Б.Масленникова. – Вып.7. – Новосибирск: Альта Виста, 2005. – 240с.
- Наследственные болезни в популяциях человека / Под. ред. Е.К.Гинтера. – М.: Медицина, 2002. – 340с.
- Рыжко П.П., Федота А.М., Воронцов В.М. Генодерматозы: буллезный эпидермолиз, икhtiоз, псориаз. – Харьков: Харьков, 2004. – 330с.
- Суворова К.Н., Антоньев А.А. Наследственные дерматозы. – М.: Медицина, 1977. – 232с.
- Талько В.В., Пілінська М.А., Коваленко О.М. та ін. Цитогенетичний ефект в групі осіб з дисліпопротеїнеміями, перехворівшими на гостру променеvu хворобу внаслідок чорнобильської аварії // 36. наук. праць «Досягнення і проблеми генетики, селекції та біотехнології». – 2007. – Т.1. – С. 525–529.
- Ткачева Т.М., Христин А.В., Озерова Л.С. и др. Роль цитогенетических исследований в дифференциальной диагностике врожденной и наследственной патологии // Ультразвуковая перинатальная диагностика. – 2003. – №16. – С. 82–97.
- Федота А.М., Козлов А.Н. Исследование уровня генетической безопасности городского населения // Цитология и генетика. – 2005. – Т.39, №4. – С. 41–44.
- Цитогенетичні методи дослідження хромосом людини: Метод. реком. – Київ, 2003. – 24с.
- Чеботарев А.Н., Бочков Н.П., Катосова Л.Д., Платонова В.И. Временные колебания спонтанного уровня хромосомных aberrаций в культуре лимфоцитов периферической крови человека // Генетика. – 2001. – Т.37, №6. – С. 848–853.
- Alperin E.S., Shapiro L.J. Characterization of point mutations with X-linked ichthyosis: effects on the structure and function of the steroid sulfatase protein // J. Biol. Chem. – 1997. – №272. – P. 20756–20763.
- Armitage P., Berry G. Statistical methods in medical research. 3rd ed. – Blackwell Scientific Publications, 1994. – 620p.
- Ballabio A., Parenti G., Carozzo R. et al. X/Y translocation in a family with X-linked ichthyosis, chondrodysplasia punctata, and mental retardation: DNA analysis reveals deletion of the steroid sulphatase gene and translocation of its Y pseudogene // Clin. Genet. – 1988. – №34. – P. 31–37.
- Cuevas-Covarrubias S.A., Gonzalez-Huerta L.M. Analysis of the VCX3A, VCX2 and VCX3B genes shows that VCX3A gene deletion is not sufficient to result in mental retardation in X-linked ichthyosis // Brit. J. Derm. – 2008. – №158. – P. 483–486.
- Fallon P.G., Sasaki T., Sandilands A. et al. A homozygous frameshift mutation in the mouse Flg gene facilitates enhanced percutaneous allergen priming // Nature Genet. – 2009. – №41. – P. 602–608.
- Gohlke B.C., Haug K., Fukami M. et al. Interstitial deletion in Xp22.3 is associated with X linked ichthyosis, mental retardation, and epilepsy // J. Med. Genet. – 2000. – №37. – P. 600–602.
- Hou J.W. Detection of gene deletions in children with chondrodysplasia punctata, ichthyosis, Kallmann syndrome, and ocular albinism by FISH studies // C. G. Med. J. – 2005. – №28 (9). – P. 643–650.
- ISCN 2005. An international system for human cytogenetic nomenclature / Ed. F.Mitelman. – Basel, 2005. – 128p.
- Kawabe Y., Branzei D., Hayashi T. et al. A novel protein interacts with the Werner's syndrome gene product physically and functionally // J. Biol. Chem. – 2001. – №276. – P. 20364–20369.
- Lesca G., Sinilnikova O. M., Theuil G. et al. Xp22.3 microdeletion including VCX-A and VCX-B1 genes in an X-linked ichthyosis family: no difference in deletion size for patients with and without mental retardation (Letter) // Clin. Genet. – 2005. – №67. – № 367–368.
- Lonardo F., Parenti G., Luquetti D.V. et al. Contiguous gene syndrome due to an interstitial deletion in Xp22.3 in a boy with ichthyosis, chondrodysplasia punctata, mental retardation and ADHD // Eur. J. Med. Genet. – 2007. – №50 (4). – P. 301–308.
- Metaxotou C., Ikkos D., Panagiotopoulou P. et al. A familial X/Y translocation in a boy with ichthyosis, hypogonadism and mental retardation // Clin. Genet. – 1983. – №24. – P. 380–383.

-
- Nomura T., Sandilands A., Akiyama M. et al. Unique mutations in the filaggrin gene in Japanese patients with ichthyosis vulgaris and atopic dermatitis // J. Allergy Clin. Immun. – 2007. – №119. – P. 434–440.
- Palmer C.N., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A. et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis // Nature Genet. – 2006. – №38. – P. 441–446.
- Presland R.B., Boggess D., Lewis S.P., Hull C. Loss of normal profilaggrin and filaggrin in flaky tail (ft/ft) mice: an animal model for the filaggrin-deficient skin disease ichthyosis vulgaris // J. Invest. Derm. – 2000. – №115. – P. 1072–1081.
- Ross J.B., Allderdice P.W., Shapiro L.J. et al. Familial X-linked ichthyosis, steroid sulfatase deficiency, mental retardation, and nullisomy for Xp22.3-pter // Arch. Derm. – 1985. – №121. – P. 1524–1528.
- Savitsky K., Bar-Shira A., Gilad S. et al. A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase // Science. – 1995. – №23. – P. 1749–1753.
- Shapiro L.J., Yen P., Pomerantz D. et al. Molecular studies of deletions at the human steroid sulfatase locus // Proc. Nat. Acad. Sci. – 1989. – №86. – P. 8477–8481.
- Shapiro L.J., Yen P.H., Marsh B., Mohandas T. Frequent deletions at the steroid sulfatase (STS) locus // Am. J. Hum. Genet. – 1987. – №41. – P.238.
- Smith F.J.D., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A. et al. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris // Nature Genet. – 2006. – №38. – P. 337–342.
- Valdes-Flores M., Kofman-Alfaro S.H., Jimenez-Vaca A.L., Cuevas-Covarrubias S.A. Carrier identification by FISH analysis in isolated cases of X-linked ichthyosis // Am. J. Med. Genet. – 2001. – №102. – P. 146–148.

Представлено: Л.В.Беляєвою / Presented by: L.V.Belyayeva

Рекомендовано до друку: А.В.Некрасовою / Recommended for publishing by: A.V.Nekrasova

Подано до редакції / Received: 10.02.2010.

© О.М.Федота, Т.М.Ткачова, 2010

© A.M.Fedota, T.M.Tkacheva, 2010