

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

No 3 (264) March 2017

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 3 (264) 2017

Published in cooperation with and under the patronage
of the Tbilisi State Medical University

Издается в сотрудничестве и под патронажем
Тбилисского государственного медицинского университета

გამოიცემა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტთან
თანამშრომლობითა და მისი პატრონაჟით

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ
ТБИЛИСИ - НЬЮ-ЙОРК

GMN: Georgian Medical News is peer-reviewed, published monthly journal committed to promoting the science and art of medicine and the betterment of public health, published by the GMN Editorial Board and The International Academy of Sciences, Education, Industry and Arts (U.S.A.) since 1994. **GMN** carries original scientific articles on medicine, biology and pharmacy, which are of experimental, theoretical and practical character; publishes original research, reviews, commentaries, editorials, essays, medical news, and correspondence in English and Russian.

GMN is indexed in MEDLINE, SCOPUS, PubMed and VINITI Russian Academy of Sciences. The full text content is available through EBSCO databases.

GMN: Медицинские новости Грузии - ежемесячный рецензируемый научный журнал, издаётся Редакционной коллегией и Международной академией наук, образования, искусств и естествознания (IASEIA) США с 1994 года на русском и английском языках в целях поддержки медицинской науки и улучшения здравоохранения. В журнале публикуются оригинальные научные статьи в области медицины, биологии и фармации, статьи обзорного характера, рецензии, научные сообщения, новости медицины и здравоохранения.

Журнал индексируется в MEDLINE, отражён в базе данных SCOPUS, PubMed и ВИНТИ РАН. Полнотекстовые статьи журнала доступны через БД EBSCO.

GMN: Georgian Medical News – საქართველოს სამედიცინო სიახლენი – არის ყოველთვიური სამეცნიერო სამედიცინო რეცენზირებადი ჟურნალი, გამოიცემა 1994 წლიდან, წარმოადგენს სარედაქციო კოლეგიისა და აშშ-ის მეცნიერების, განათლების, ინდუსტრიის, ხელოვნებისა და ბუნებისმეტყველების საერთაშორისო აკადემიის ერთობლივ გამოცემას. GMN-ში რუსულ და ინგლისურ ენებზე ქვეყნდება ექსპერიმენტული, თეორიული და პრაქტიკული ხასიათის ორიგინალური სამეცნიერო სტატიები მედიცინის, ბიოლოგიისა და ფარმაციის სფეროში, მიმოხილვითი ხასიათის სტატიები, რეცენზიები.

ჟურნალი ინდექსირებულია MEDLINE-ის საერთაშორისო სისტემაში, ასახულია SCOPUS-ის, PubMed-ის და ВИНТИ РАН-ის მონაცემთა ბაზებში. სტატიების სრული ტექსტი ხელმისაწვდომია EBSCO-ს მონაცემთა ბაზებიდან.

МЕДИЦИНСКИЕ НОВОСТИ ГРУЗИИ

Ежемесячный совместный грузино-американский научный электронно-печатный журнал
Агентства медицинской информации Ассоциации деловой прессы Грузии,
Академии медицинских наук Грузии, Международной академии наук, индустрии,
образования и искусств США.
Издается с 1994 г., распространяется в СНГ, ЕС и США

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Лаури Манагадзе

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Нино Микаберидзе

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Зураб Вадачкориа - председатель Научно-редакционного совета

Михаил Бахмутский (США), Александр Геннинг (Германия), Амиран Гамкрелидзе (Грузия),
Константин Кипиани (Грузия), Георгий Кавтарадзе (Грузия), Георгий Камкамидзе (Грузия),
Паата Куртанидзе (Грузия), Вахтанг Масхулия (Грузия), Тамара Микаберидзе (Грузия),
Тенгиз Ризнис (США), Реваз Сепиашвили (Грузия), Дэвид Элуа (США)

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Лаури Манагадзе - председатель Научно-редакционной коллегии

Архимандрит Адам - Вахтанг Ахаладзе, Амиран Антадзе, Нелли Антелава, Тенгиз Асатиани,
Рима Бериашвили, Лео Бокерия, Отар Герзмава, Лиана Гогиашвили, Нодар Гогебашвили,
Николай Гонгадзе, Манана Жвания, Ирина Квачадзе, Нана Квирквелия, Зураб Кеванишвили,
Гурам Кикнадзе, Палико Кинтраиа, Теймураз Лежава, Джанлуиджи Мелотти, Караман Пагава,
Николай Пирцхалаишвили, Мамука Пирцхалаишвили, Фридон Тодуа,
Кеннет Уолкер, Рамаз Хецуриани, Рудольф Хохенфеллнер, Кахабер Челидзе,
Тинатин Чиковани, Арчил Чхотуа, Рамаз Шенгелия

Website:

www.geomednews.org

The International Academy of Sciences, Education, Industry & Arts. P.O.Box 390177,
Mountain View, CA, 94039-0177, USA. Tel/Fax: (650) 967-4733

Версия: печатная. **Цена:** свободная.

Условия подписки: подписка принимается на 6 и 12 месяцев.

По вопросам подписки обращаться по тел.: 293 66 78.

Контактный адрес: Грузия, 0177, Тбилиси, ул. Асатиани 7, III этаж, комната 313
тел.: 995(32) 254 24 91, 995(32) 222 54 18, 995(32) 253 70 58

Fax: +995(32) 253 70 58, e-mail: ninomikaber@hotmail.com; nikopir@dgmholding.com

По вопросам размещения рекламы обращаться по тел.: 5(99) 97 95 93

© 2001. Ассоциация деловой прессы Грузии

© 2001. The International Academy of Sciences,
Education, Industry & Arts (USA)

GEORGIAN MEDICAL NEWS

Monthly Georgia-US joint scientific journal published both in electronic and paper formats of the Agency of Medical Information of the Georgian Association of Business Press; Georgian Academy of Medical Sciences; International Academy of Sciences, Education, Industry and Arts (USA).

Published since 1994. Distributed in NIS, EU and USA.

SCIENTIFIC EDITOR

Lauri Managadze

EDITOR IN CHIEF

Nino Mikaberidze

SCIENTIFIC EDITORIAL COUNCIL

Zurab Vadachkoria - Head of Editorial council

Michael Bakhmutsy (USA), Alexander Gënning (Germany), Amiran Gamkrelidze (Georgia), David Elua (USA), Konstantin Kipiani (Georgia), Giorgi Kavtaradze (Georgia), Giorgi Kamkamidze (Georgia), Paata Kurtanidze (Georgia), Vakhtang Maskhulia (Georgia), Tamara Mikaberidze (Georgia), Tengiz Riznis (USA), Revaz Sepiashvili (Georgia)

SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD

Lauri Managadze - Head of Editorial board

Archimandrite Adam - Vakhtang Akhaladze, Amiran Antadze, Nelly Antelava, Tengiz Asatiani, Rima Beriashvili, Leo Bokeria, Kakhaber Chelidze, Tinatin Chikovani, Archil Chkhotua, Otar Gerzmava, Liana Gogiashvili, Nodar Gogebashvili, Nicholas Gongadze, Rudolf Hohenfellner, Zurab Kevanishvili, Ramaz Khetsuriani, Guram Kiknadze, Paliko Kintraia, Irina Kvachadze, Nana Kvirkevelia, Teymuraz Lezhava, Gianluigi Melotti, Kharaman Pagava, Nicholas Pirtskhalaishvili, Mamuka Pirtskhalaishvili, Ramaz Shengelia, Pridon Todua, Kenneth Walker, Manana Zhvania

CONTACT ADDRESS IN TBILISI

GMN Editorial Board
7 Asatiani Street, 3th Floor
Tbilisi, Georgia 0177

Phone: 995 (32) 254-24-91
995 (32) 222-54-18
995 (32) 253-70-58
Fax: 995 (32) 253-70-58

CONTACT ADDRESS IN NEW YORK

NINITEX INTERNATIONAL, INC.
3 PINE DRIVE SOUTH
ROSLYN, NY 11576 U.S.A.

Phone: +1 (917) 327-7732

WEBSITE

www.geomednews.org

Содержание:

Wollina U., Chokoeva A., Verma Sh., Tchernev G., Handjani F. APLASIA CUTIS CONGENITA TYPE I – A CASE SERIES	7
Fomenko Y., Sirota V., Omarova I., Kabildina N., Amanov A. NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY FOR LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER.....	11
Sheveleva N., Minbayeva L., Belyayeva Y. DINAMICS OF KNEE JOINT SPACE ASYMMETRY ON X-RAY AS A MARKER OF KNEE OSTEOARTHRITIS REHABILITATION EFFICACY	16
Morchiladze N., Tkeshelashvili B., Gagua T., Gagua D. PROGNOSTIC RISK OF OBSTETRIC AND PERINATAL COMPLICATIONS IN PREGNANT WOMEN WITH THYROID DYSFUNCTION	21
Бачева И.В., Умбеталина Н.С., Брегдадзе-Табгари Н.С., Шалыгина А.А., Байдильдина Б.Н. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, СТРУКТУРА И АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ	25
Chincharadze S., Vadachkoria Z., Mchedlishvili I. RISK FACTORS OF CLEFT LIP AND PALATE IN GEORGIA.....	31
Galich L.V., Kuroedova V., Lakhtin Yu., Galich L.B., Moskalenko P. DEPENDENCE OF MORPHOMETRIC PARAMETERS OF THE DENTAL OCCLUSION ON THE TYPE OF THE LOWER JAW GROWTH IN CHILDREN WITH CLASS II ₁ DENTOFACIAL ANOMALIES WHO LIVE IN THE NORTHERN UKRAINE	35
Zharmagambetova A., Tuleutayeva S., Akhmetova S., Zharmagambetov A. MICROBIOLOGICAL ASPECTS OF THE ORTHODONTIC TREATMENT	39
Chkhaidze I., Zirakishvili D. ACUTE VIRAL BRONCHIOLITIS IN INFANTS (REVIEW).....	43
Khundadze M., Geladze N., Kapanadze N. IMPACT OF INTERNET GAMBLING ON MENTAL AND PSYCHOLOGICAL HEALTH OF CHILDREN OF VARIOUS AGES.....	50
Mirzikashvili N., Baramidze L. THE ROLE OF PRIMARY HEALTH CARE IN ASSESSING AND PREVENTING HEALTH RISK FACTORS OF ADOLESCENTS IN GEORGIA	53
Karatieieva S., Plesh I., Yurkiv O., Semenenko S., Kozlovskaya I. NEW METHOD OF TREATMENT OF PYOINFLAMMATORY SOFT TISSUE COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS.....	58
Сыпало А.О., Кравчун П.Г., Кадыкова О.И. ВЛИЯНИЕ ОДНО- И МНОГОСОСУДИСТЫХ ПОРАЖЕНИЙ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ НА ТЕЧЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА.....	61
Азаракш А.Х., Иванов Г.Г., Буланова Н.А., Стажадзе Л.Л., Николаева М.В., Востриков В.А. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ СУБКЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ	66
Beridze M., Khizanishvili N., Mdivani M., Samushia O., Gogokhia N. UNUSUAL MANIFESTATION OF NEUROBORELIOIS (CASE REPORT).....	72
Abramidze T., Gotua M., Chikhelidze N., Cheishvili T., Gamkrelidze A. PLANT AEROALLERGENS IN TWO MAJOR CITIES OF GEORGIA – TBILISI AND KUTAISI.....	75

Dolmazashvili E., Karchava M., Abutidze A., Sharvadze L., Tsertsvadze T. COMPARATIVE STUDY OF FIB-4 INDEX AND TRANSIENT ELASTOGRAPHY AMONG PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C VIRUS INFECTION IN GEORGIA	81
Vashakidze E., Imnadze T. COMBINED ANTIVIRAL TREATMENT OF HEPATITIS C VIRUS INFECTION WITH PEGYLATED INTERFERON (PEG-IFN) α -2A (PEGFERON) AND RIBAVIRIN (COPEGUS) IN INMATES	86
Федота А.М., Рощенюк Л.В., Садовниченко Ю.А., Меренкова И.Н., Гонтарь Ю.В., Воронцов В.М. АНАЛИЗ ГЕНОВ ОДНОУГЛЕРОДНОГО МЕТАБОЛИЗМА И КОМПЛЕКСА ЭПИДЕРМАЛЬНОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ У БОЛЬНЫХ ИХТИОЗОМ ПРОСТЫМ.....	90
Kajaia T., Maskhulia L., Chelidze K., Akhalkatsi V., Kakhabrshvili Z. THE EFFECTS OF NON-FUNCTIONAL OVERREACHING AND OVERTRAINING ON AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM FUNCTION IN HIGHLY TRAINED GEORGIAN ATHLETES	97
Кайрханова Ы.О., Чайжунусова Н.Ж., Уразалин М.М., Степаненко В.Ф., Хоши М. ИССЛЕДОВАНИЕ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА КРЫС ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ВНУТРЕННЕГО И ВНЕШНЕГО ОБЛУЧЕНИЯ	103
Sivsivadze K., Jokhadze M., Tushurashvili P., Murtazashvili T., Imnadze N. DEVELOPMENT OF THE GC-MS/MS METHOD FOR QUALITATIVE AND QUANTITATIVE DETERMINATION OF CLOZAPINE IN HUMAN BLOOD.....	109
Kovach I., Kravchenko L., Khotimska Yu., Nazaryan R., Gargin V. INFLUENCE OF OZONE THERAPY ON ORAL TISSUE IN MODELING OF CHRONIC RECURRENT APHTHOUS STOMATITIS	115
Bikashvili T., Lordkipanidze T., Gogichaishvili N., Pochkhidze N. EFFECT OF ARSENIC EXPOSURE ON BEHAVIOR OF RATS OF VARIOUS AGE GROUPS.....	119
Гогитидзе Н. М., Мушкиашвили Н.И., Гедеванишвили М.Д., Табатадзе Н.А., Деканосидзе Г.Е. ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЙ ЭКСТРАКТ КОРНЕЙ ГОЛОВЧАТКИ ГИГАНТСКОЙ (<i>CEPHALARIA GIGANTEA</i>)	127
Sulaberidze G., Okujava M., Liluashvili K., Tughushi M., Abramashvili M. IMPACT OF FOOD ENRICHED WITH DIETARY FIBER ON PATIENTS WITH CONSTIPATION PREDOMINANT IRRITABLE BOWEL SYNDROME.....	132
Verulava T., Jincharadze N., Jorbenadze R. ROLE OF PRIMARY HEALTH CARE IN RE-HOSPITALIZATION OF PATIENTS WITH HEART FAILURE	135
Баймагамбетова А.А., Кулов Д.Б., Цай А.Е., Кайырбекова К.К., Сакенова М.Н. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВНЕДРЕНИЯ ИНФОРМАЦИОННОЙ СИСТЕМЫ 1С: ПРЕДПРИЯТИЕ В СТАЦИОНАРЕ	139
Хунашвили Н.Г., Цимакурдидзе Мар.П., Бакрадзе Л.Ш., Хачапуридзе Н.А., Цимакурдидзе Майя П. УСЛОВИЯ ТРУДА И СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ РАБОТНИКОВ ТБИЛИССКОГО МЕТРОПОЛИТЕНА	143

III ჯგუფის პაციენტებში სწრაფი ვირუსული პასუხი უარყოფითი იყო 100%-ში, ადრეული ვირუსული პასუხი უარყოფითი იყო 94%-ში, მკურნალობის ბოლოს პასუხი უარყოფითი იყო 94%-ში, მყარი ვირუსული პასუხი უარყოფითი იყო 93%-ში.

დადგენილია, რომ HCV ინფექცია ფართოდაა გავრცელებული სასჯელადსრულების დაწესებულებებში. ჩატარებული ანტივირუსული მკურნალობის საბოლოო შედეგები,

მკურნალობის მსვლელობაში განვითარებული გვერდითი მოვლენები და მათი მართვა მიუხედავად განსხვავებული ფსიქოლოგიური პირობებისა, რომლებსაც ადგილი აქვს ამ ტიპის დაწესებულებებში, მნიშვნელოვნად არ განსხვავდება თავისუფლებაში მყოფი ამავე დაავადებით პაციენტების მკურნალობის ანტივირუსული მკურნალობის შედეგებისაგან. პროგრამა წარმატებით მიმდინარეობს; მიღებული შედეგები მიუთითებს მისი გაგრძელების მიზანშეწონილობაზე.

АНАЛИЗ ГЕНОВ ОДНОУГЛЕРОДНОГО МЕТАБОЛИЗМА И КОМПЛЕКСА ЭПИДЕРМАЛЬНОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ У БОЛЬНЫХ ИХТИОЗОМ ПРОСТЫМ

¹Федота А.М., ²Рощенко Л.В., ³Садовниченко Ю.А., ⁴Меренкова И.Н., ⁵Гонтарь Ю.В., ²Воронцов В.М.

¹Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина, кафедра акушерства и гинекологии; ²КУЗ «Областной клинический кожно-венерологический диспансер №1», Харьков; ³Харьковский национальный медицинский университет, кафедра медицинской биологии; ⁴КУЗ «Харьковский городской родильный дом №1»; ⁵ООО «Медицинский центр ИГР», Киев, Украина

Ихтиоз является наиболее распространенным моногенным генодерматозом, клиническими проявлениями которого являются гиперкератоз и/или чрезмерное шелушение кожи различной степени тяжести в результате нарушения процессов ороговения эпидермиса [8,10,48]. Распространенность ихтиоза в Харьковской области составляет 1:2557 [17]. В настоящее время описано более 30 клинических форм заболевания, однако 80-95% случаев приходится на ихтиоз простой [10].

Ихтиоз простой (Q 80.1.0, OMIM 146700) имеет аутосомно-доминантный тип наследования с неполной пенетрантностью и обусловлен мутациями в гене эпидермального белка филагтрина (*FLG*, OMIM 135940) [54]. Обнаружено более 40 мутаций в этом гене, среди них R501X, 2282del4, 3321delA, Q2417X, E2422X, суммарная частота которых в европейских популяциях составляет 7-10%, в азиатских — 3,0% [24,53,54]. Эти мутации вызывают снижение концентрации белка профилагтрина в зернистом слое эпидермиса, почти полное исчезновение этого слоя и истончение шиповатого слоя, уменьшение содержания гироскопических аминокислот натурального увлажняющего фактора (NMF) и повышение трансэпидермальной потери воды [28, 54]. Мутации в гене *FLG* также могут повышать риск развития атопии, пищевой аллергии, заболеваний желудочно-кишечного тракта, рака кожи, сахарного диабета, некоторых вирусных заболеваний [25,26,31,42,44,46,54,60]. На роль гена-модификатора, усиливающего фенотипическое проявление мутаций гена *FLG* у гетерозигот, предложен один из генов одноуглеродного метаболизма *MTHFR* [17].

Ген *MTHFR* (OMIM 607093) кодирует фермент метилентетрагидрофолатредуктазу. Дефицит или снижение активности этого фермента способствует гипометилированию ДНК, которое приводит к нарушению расхождения хромосом и клеточного цикла вплоть до гибели клеток, а также к гипергомоцистеинемии, что является фактором риска развития нарушений с широким спектром клинических симптомов. Из более чем 20 описанных вариантов однонуклеотидных

полиморфизмов гена *MTHFR* наиболее изученной является транзигция C677T. Для этого полиморфного варианта установлена связь с развитием такого генодерматоза, как псориаз [17,57], доказаны ассоциации с сердечно-сосудистыми и неврологическими заболеваниями, предраковыми и раковыми состояниями различных органов [37,40], акушерской патологией — невынашиванием беременности и ее осложнениями, тромбофилией, гестозом [23,27,40,62].

Поскольку в литературе представлены данные о ряде аллергических заболеваний, в частности, атопическом дерматите и экземе, в развитии которых полиморфизм генов как одноуглеродного метаболизма, так и комплекса эпидермальной дифференцировки играет существенную роль [33,55], можно ожидать совместного плейотропного эффекта указанных генов, а также развития и других заболеваний.

При некоторых формах ихтиоза могут наблюдаться гинекологические нарушения, в том числе цервикальная интраэпителиальная неоплазия и рак шейки матки [22]. Однако в мировой литературе не хватает сведений об ассоциации мутаций в гене *FLG* с обоими заболеваниями [54]. Анализ ассоциации ихтиоза и мутаций в гене *FLG* с раком шейки матки становится сложен, так как развитие скрининговых программ по раку шейки матки, особенно в странах Европы, существенно снизило долю этого вида рака в структуре онкологической заболеваемости. Так, в Великобритании за 15 лет заболеваемость раком шейки матки снизилась на 42%, а в Швеции, Швейцарии, Словении снижается на 15-30% каждые пять лет [13].

Сложная генетическая природа этих и других тяжелых гинекологических заболеваний — эндометриоза, миомы матки и новообразований репродуктивной системы — является основанием для развития всесторонних исследований этих патологий.

Эндометриоз встречается у 15-50% женщин репродуктивного возраста [4,12,32]. Каждая из существующих теорий

эндометриоза — эмбриональная, трансплантационная, метапластическая и другие, объясняет происхождение отдельных форм заболевания [4]. Согласно генетической теории, эндометриоз является мультифакториальным заболеванием, в основе развития которого лежит взаимодействие факторов среды и ряда генов, которые также взаимодействуют между собой. К генной сети эндометриоза в настоящее время относят гены системы детоксикации ксенобиотиков — *CYP1A1*, *CYP2E1*, *CYP17A1*, *CYP19A1*, *EPHX1*, *GSTM1*, *GSTT1* и *NAT2*, иммунного ответа — *IL4*, *IL4R*, *IL6*, *TGFB1*, *TNFA*, эндокринных функций — *ERα*, *ERβ* и *PR*, межклеточных взаимодействий *HLA-DQB1*, *HLA-DRB1* и проонкогены *TP53*, *RASK* [3].

Распространенность миомы (фибромы, фибромиомы) матки у женщин может достигать 77%, начиная с 40-50 лет, что обусловлено мультифакториальной природой патологии и хромосомными аномалиями [19].

Рак эндометрия является одной из наиболее распространенных онкопатологий органов малого таза у женщин, развивается в возрасте 50-70 лет. Для этого вида рака установлена ассоциация с рядом генов, например *PTEN*, *CTNBN1*, *PIK3CA*, *ARID1A* [32,47].

Распространенность и тяжесть течения указанных заболеваний обуславливает актуальность поиска кандидатных генов путем анализа ассоциаций этих патологий с другими, для которых определены генные сети. Исходя из вышеизложенного, целью исследования было оценка эффекта аллельного полиморфизма генов *FLG* и *MTHFR* и их ассоциаций у больных простым ихтиозом с гинекологическими заболеваниями.

Материал и методы. Сбор и анализ клинико-генеалогической информации проводились методом единичной регистрации пробанда на базе ОККВД №1 и кожно-венерологических диспансеров Харьковской области. Диагноз и форма дерматоза установлены на основе анализа клинико-генеалогических данных и результатов лабораторных исследований в соответствии с МКБ-10: ихтиоз простой (Q 80.1.0). Проанализирована информация о 38 семьях, к которым принадлежали 18 женщин и 20 мужчин в возрасте от 26 до 76 лет, больных ихтиозом простым. В качестве показателя репродуктивной способности

больных ихтиозом определяли среднее количество детей в семье. Проверка данных на соответствие закону нормального распределения выполнена по методам Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова [20]. Исследование связи между признаками проводилось с помощью корреляционного анализа по Пирсону и Спирмену. Проверка статистических гипотез об ассоциации изученных аллелей и генотипов и оценка рядов распределения проведена с помощью критерия χ^2 [1].

Результаты и их обсуждение. Анализ географического распределения частот мутантных аллелей гена *FLG* и соответствующих генотипов среди населения стран Европы по литературным данным показал, что частота аллелей R501X и 2282del4, а также гетерозигот по гену *FLG* в целом снижалась с севера на юг (таблица 1) в северном полушарии, от Шотландии до Италии (таблица 1). Следует отметить, что в некоторых странах исследовались только две вышеупомянутые мутации.

Установлена статистически значимая прямая связь частот мутантных аллелей и гетерозиготных генотипов по гену *FLG* с географической широтой. Коэффициенты корреляции представлены в таблице 2.

По мнению J.P. Thyssen с соавт. [52,54], рост частоты мутаций в гене *FLG* от экватора до Северного полюса имеет адаптивное значение, поскольку оно повышает проницаемость кожи для ультрафиолетового излучения, что может способствовать повышению уровня витамина D в плазме крови, особенно в странах с низкой интенсивностью инсоляции.

В связи с тем, что мутации в гене филагтрина обуславливают развитие ихтиоза простого, описанного как аутосомно-доминантный дерматоз с неполной пенетрантностью, мы сравнили полученные нами ранее данные с данными других авторов. По результатам наших исследований [17], пенетрантность гомозигот по мутации 2282del4 в гене *FLG*, также, как и дигетерозигот по мутациям R501X и 2282del4, составила 100%. Для гетерозигот по мутации R501X характерна полная пенетрантность 100%, а для гетерозигот по мутации 2282del4 — неполная (84,2%). В исследованиях ирландских, шотландских и американских семей европейского происхождения с ихтиозом, проведенных C.N.A. Palmer с соавт. [44] и F.J.D. Smith с соавт. [51], установлена также полная пенетрантность гомозигот по

Таблица 1. Показатели частоты аллелей и генотипов по гену *FLG* среди населения стран Европы

Страна	Геогр. широта	R501X			2282del4			Сумма частот мутаций	Источник
		Частота			Частота				
		генотипа		аллеля	генотипа		аллеля		
		Aa	AA	A	Aa	AA	A		
Великобритания (Шотландия)	55°52'–57°09'	5,32	0,20	2,86	5,47	0,00	2,73	5,59	[56]
Дания	55°41'	3,36	0,09	1,77	4,59	0,12	2,41	4,18	[53]
Великобритания (Англия)	54°55'	5,98	0,00	2,99	4,83	0,00	2,41	7,39	[25]
Ирландия	53°20'	6,35	0,00	3,17	2,15	0,00	1,08	4,25	[44]
Польша	51°47'	1,96	0,00	0,98	4,41	0,00	2,21	3,19	[39]
ФРГ	47°59'–52°31'	4,13	0,00	2,07	4,82	0,00	2,41	4,82	[42]
Франция	48°50'	3,03	0,00	1,52	1,01	0,00	0,51	2,03	[43]
Австрия	47°16'	2,82	0,00	1,41	2,26	0,00	1,13	2,54	[31]
Хорватия	45°48'	0,24	0,00	0,12	2,36	0,00	1,18	1,30	[46]
Италия	41°54'	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,50	4,8	[26]

Таблица 2. Показатели связи между параметрами географической широты, частотами аллелей и генотипов по генам *FLG* и *MTHFR*

Показатели	Коэффициент корреляции, r	Уровень значимости, p
Широта – частота аллеля 2282del4	0,755	0,012
Широта – частота генотипа N/2282del4	0,733	0,016
Широта – частота аллеля R501X	0,770	0,009
Широта – частота генотипа N/R501X	0,770	0,009
Широта – сумма частот аллелей <i>FLG</i>	0,539	0,108
Широта – частота аллеля T	-0,648	0,043
Широта – частота генотипа CT	-0,721	0,019
Широта – частота генотипа TT	-0,345	0,328
Частота генотипа N/2282del4 – частота генотипа CT	-0,903	0,0003
Частота генотипа N/2282del4 – частота генотипа TT	-0,212	0,556
Частота аллеля 2282del4 – частота генотипа CT	-0,926	0,00012
Частота аллеля 2282del4 – частота генотипа TT	-0,288	0,419
Частота генотипа N/2282del4 – частота аллеля T	-0,673	0,033
Частота аллеля 2282del4 – частота аллеля T	-0,755	0,012
Частота генотипа N/R501X – частота генотипа CT	-0,552	0,098
Частота генотипа N/R501X – частота генотипа TT	0,067	0,855
Частота генотипа N/R501X – частота аллеля T	-0,224	0,533
Частота аллеля R501X – частота генотипа CT	-0,552	0,098
Частота аллеля R501X – частота генотипа TT	0,067	0,855
Частота аллеля R501X – частота аллеля T	-0,224	0,533
Сумма частот мутантных аллелей <i>FLG</i> – частота генотипа CT	-0,552	0,098
Сумма частот мутантных аллелей <i>FLG</i> – частота генотипа TT	0,442	0,200
Сумма частот мутантных аллелей <i>FLG</i> – частота аллеля T	-0,091	0,803

Таблица 3. Показатели частоты аллелей и генотипов по полиморфному варианту С677Т гена *MTHFR* среди населения стран Европы

Страна	Геогр. широта	Частота генотипа			Частота аллеля		Источник
		CC	CT	TT	C	T	
Великобритания (Шотландия)	55°57' – 57°09'	48,72	41,40	9,87	69,43	30,57	[61]
Дания	55°41'	50,28	41,42	8,30	70,99	29,01	[38]
Великобритания (Англия)	54°55'	46,19	42,73	11,07	67,56	32,44	[45]
Ирландия	53°20'	46,41	43,61	9,99	68,21	31,79	[23]
Польша	52°20'	49,47	42,76	7,77	70,85	29,15	[49]
ФРГ	49°24' – 53°04'	48,65	40,78	10,57	69,04	30,96	[37]
Франция	48°50' – 49°29'	37,59	52,63	9,77	63,91	36,09	[23]
Австрия	48°13'	42,98	43,53	13,50	64,74	35,26	[29]
Хорватия	45°48'	46,05	44,74	9,21	68,42	31,58	[41]
Италия	41°54'	29,03	54,84	16,13	56,45	43,55	[23]

мутации 2282del4 в гене *FLG* и компаундов. Пенетрантность гетерозигот по мутации 2282del4, согласно данным литературы, варьирует в пределах от 80% [44] до 100% [51], тогда как пенетрантность гетерозигот по транзиции R501X в наших исследованиях выше, чем в других и составляет 100% [30,44,51]. Таким образом, данные, полученные нами для восточноукраинской популяции, существенно не отличаются от общеевропейских показателей.

Неполная пенетрантность и переменная экспрессивность делеции 2282del4 в гене *FLG* может быть обусловлена наличием или отсутствием в генотипе определенных генов-модификаторов, влияющих на фенотипическое проявление мутантного аллеля. На роль гена-модификатора мутаций в гене *FLG* нами был предложен ген *MTHFR*. Генотип CT по полиморфному варианту С677Т приводит к снижению активности метилентетрагидрофолатредуктазы и гипергомоцистеинемии [11,29,58].

Избыток гомоцистеина в организме корректируется путем его превращения в метионин или цистеин, который входит в состав α-кератинов - основных белков ногтей, кожи и волос. Очевидно, гетерозиготность по этому однонуклеотидному полиморфизму гена *MTHFR* является общим или неспецифическим предиктором для многих дерматозов, обусловленных нарушениями кератинизации, в том числе ихтиоза.

Анализ распределения частот аллелей и генотипов по полиморфному варианту С677Т гена *MTHFR* показал, что от экватора на север частота аллеля T снижается (таблица 3), и демонстрирует статистически значимую обратную связь с географической широтой (таблица 2).

Установлено, что в районе экватора у местного населения генотип TT отсутствует, а в странах Средиземноморья и Ближнего Востока его частота достигает 30% [23]. Снижение интенсивности ультрафиолетового излучения по градиенту

широты обуславливает ослабление фотодеструкции фолатов [35]. Действие отбора против аллеля *T* в этих регионах также ослабевает ввиду того, что природные источники фолатов традиционно представляют пищевую культуру их населения. По данным ряда авторов, коррекция нарушений фолатного обмена, обусловленных аллельным полиморфизмом гена *MTHFR*, с помощью витаминов и фолатов существенно снижает риск врожденных пороков развития и расщелины губы и неба, репродуктивных нарушений и потерь [21,36,59].

Частота гетерозигот *CT* по полиморфному варианту *S677T* гена *MTHFR* снижается в том же направлении и демонстрирует статистически значимую обратную связь с показателями географической широты ($r=-0,721$) (таблица 2).

Исследование ассоциации между частотами гетерозигот *N/2282del4* по гену *FLG* и *CT* по гену *MTHFR* в Европе показало существование значимой обратной связи между этими показателями (таблица 2). Распределение частот указанных генотипов имеет противоположную широтную зональность: частота гетерозигот по гену *FLG* растет в направлении от экватора к полюсу, а по гену *MTHFR*, наоборот, уменьшается. Вероятно, наличие мутаций в гене *FLG* усиливает действие отбора против гетерозигот по гену *MTHFR*, поскольку нарушает целостность кожи, повышает ее проницаемость для ультрафиолета и способствует фотодеструкции фолатов.

Установленная связь позволяет прогнозировать развитие у пациентов-гетерозигот по обоим генам *N/2282del4* и *CT* ряда заболеваний различных систем органов. В свете сохранения здоровья нации наибольшее внимание привлекают репродуктивные нарушения, онкологические заболевания, дерматозы и их ассоциации. Поэтому нами был проведен анализ показателей репродукции у пробандов с ихтиозом и их родственников.

У женщин ($n=18, 47,4\%$) и мужчин ($n=20, 52,6\%$) репродуктивного и пострепродуктивного возраста (26-76 лет) с ихтиозом простым из 38 семей средний возраст на момент исследования составил $47,8\pm 3,1$ (31-70) и $52,4\pm 3,1$ (26-76) лет, соответственно.

Среди 58 детей в семьях больных ихтиозом соотношение лиц мужского и женского пола составило 25:33 (1:1,32, $p=0,294$), 1:1 среди потомства больных ихтиозом женщин 15:16 (1:1,07, $p=0,857$) и мужчин 9:18 (1:2, $p=0,083$).

У больных ихтиозом в Харьковской области в течение четырех десятилетий (1968-2007 гг.) среднее количество детей в семьях составило $1,5\pm 0,1$ (0-4 ребенка): у женщин — $1,7\pm 0,2$ (0-4) ребенка, у мужчин — $1,4\pm 0,1$ (0-2) детей. Динамика этого показателя репродукции у больных соответствовала таковой в Украине и в Харьковской области (рис.) [2,7,18], значимой разницы между показателями не обнаружено ($p=0,954$).

Средний возраст деторождения у женщин с ихтиозом составил $24,1\pm 1,2$ года, что свидетельствует о возможности реализовать свой репродуктивный потенциал только в молодом возрасте, до начала развития гинекологических заболеваний, которые вызывают бесплодие. В то же время средний возраст манифестации эндометриоза у женщин в Украине — $38,5\pm 8,2$ года [9], распространенность миомы достигает максимума у 40-летних женщин [15], а пик заболеваемости раком шейки матки приходится на возрастную категорию 35-59 лет [6], рака эндометрия — на 40,6-60,5 лет [5].

Среди шести всесторонне обследованных женщин репродуктивного возраста с ихтиозом простым, с генотипами *N/2282del4* и *CT*, 33,3% ($n=2$) имели гинекологические заболевания, в том числе фиброму матки, эндометриоз и рак эндометрия, которые были диагностированы в возрасте 27-29 лет. По Харьковской области в 2015 г. заболеваемость эндометриозом составила 292,81 на 100000 женщин, что составляет 1:341 (0,29%) [14], а заболеваемость раком эндометрия - 35,4 на 100 тыс. женского населения или 1:2825 (0,35%) [16]. Таким образом, распространенность гинекологической патологии у женщин с ихтиозом статистически значимо выше, чем среди женского населения Харьковской области ($p<0,05$).

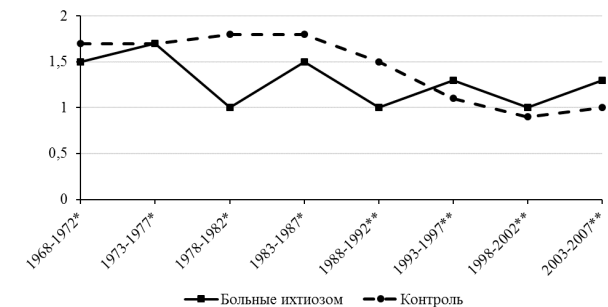


Рис. Распределение количества детей, родившихся в 1968-2007 гг. у женщин с простым ихтиозом в Харьковской области

примечания: *статистические данные за 1968-1987 гг. представлены по Украине; **статистические данные за 1988-2007 гг. — по Харьковской области

Известно, что эндометриоз обусловлен проникновением клеток эндометрия в другие ткани и органы, в эндометриальных клетках которых происходят процессы как в нормальном эндометрии [32]. В связи с тем, что ген *FLG* экспрессируется и в клетках эндометрия, его мутации способствуют нарушению плотности эпителия и повышению его проницаемости для возбудителей инфекционных заболеваний, например, папилломавируса человека, вызывающего рак шейки матки, самой матки, влагалища, полового члена, шеи и головы [50]. Изменения, происходящие в эпителии при наличии мутаций гена *FLG* и аномального филагрина, позволяют предположить возможный вклад последних в генез эндометриоза. Анализ эффекта полиморфного варианта *S677T* гена *MTHFR* у больных ихтиозом показал, что для гетерозигот *CT* вероятность развития ихтиоза почти в 4 раза ($OR=3,71, 95\% CI 1,62-8,46, p<0,05$) выше, чем в среднем в популяции. Для носителей мутаций в гене *FLG* гетерозиготность *CT* по полиморфизму *S677T* увеличивает вероятность развития клинических проявлений ихтиоза почти в 7 раз ($OR=6,5, 95\% CI 1,09-38,63, p<0,05$), по сравнению с носителями мутаций *R501X* и *2282del4* без ихтиоза [17].

Таким образом, наличие у больных ихтиозом простым определенных комбинаций аллелей и генотипов по генам *FLG* и *MTHFR* позволяет прогнозировать развитие гинекологических и онкологических заболеваний у этих пациентов, предложить концепции профилактики заболеваний репродуктивной сферы и онкопатологии и сформировать современные синтетические концепции этиологии и патогенеза исследованных заболеваний.

Заключение. Обнаружена прямая корреляция между географической широтой и частотами мутантных аллелей гена

FLG, а также между географической широтой и частотой гетерозиготных носителей этих мутаций. Частоты аллеля *T* и генотипа *CT* по полиморфному варианту *C677T* гена *MTHFR* демонстрируют обратную связь с показателями географической широты. Противоположную широтную зональность имеют распределения частот аллеля *2282del4* и генотипа *CT*, генотипов *N/2282del4* и *CT*, аллелей *2282del4* и *T*, генотипа *N/2282del4* и аллеля *T*. Установленные связи позволили прогнозировать развитие гинекологических патологий у женщин с простым ихтиозом. В Харьковской области у пациенток с простым ихтиозом распространенность эндометриоза и рака эндометрия составила 33,3%, тогда как средний показатель среди женского населения региона — 0,29-0,35%. Количество детей у женщин с простым ихтиозом не отличалось от регионального показателя.

ЛИТЕРАТУРА

1. Атраментова Л.О., Утевська О.М. Статистичні методи в біології: Підручник. Харків: ХНУ імені В.Н. Каразіна; 2007.
2. Банк даних статистичної служби України. Електронний ресурс. Режим доступу: <http://database.ukrcensus.gov.ua/Mult/Dialog/Saveshow.asp>.
3. Баранов В.С., ред. Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины. СПб.: Изд-во Н-Л; 2009.
4. Бенюк В.А., Усевич И.А. Современный взгляд на лечение эндометриоза. Медицинские аспекты здоровья женщины 2007; 1(4): 28-31.
5. Бочкарева Н.В., Коломиец Л.А., Кондакова И.В., Мунтян А.Б., Стуканов С.Л. Оценка риска развития рака эндометрия у больных с гиперпластическими процессами эндометрия и миомой матки в различные возрастные периоды. Опухоли женской репродуктивной системы 2009; 1-2; 102-107.
6. Воробйова Л.І., Жилка Н.Я., Зайкова Т.В. Проблеми патології шийки матки в Україні: аналітичний огляд наукової літератури. Вісн соц гіг та орг охор здор України 2012; 2: 14-15.
7. Итоги Всесоюзной переписи населения 1970 г. Т. 7: Миграция населения, число и состав семей в СССР, союзных и автономных республиках, краях и областях. Москва: Госстатиздат ЦСУ СССР; 1974.
8. Мавров И.И., Болотная Л.А. Основы диагностики и лечения в дерматологии и венерологии. Харьков: Факт; 2007.
9. Молчанова О.В. Генітальний ендометріоз як «хвороба цивілізації»: до питання симптоматики патології. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології 2013; 1: 158-159.
10. Мордовцев В.Н., Алиева П.М., Сергеев А.С. Заболевания кожи с наследственным предрасположением. М.: Изд-во Даг научн центра РАН; 2002.
11. Назарько І.М., Акоюн Г.Р., Андреев С.В. Перші результати дослідження рівня гомоцистеїну та поліморфних варіантів генів фолатного обміну в українських пацієнтів з ішемічною хворобою серця. Актуал пробл акушерства і гінекології, клін імунології та мед генетики 2011; 358-366.
12. Наказ МОЗ України № 236 від 02.04.2014 р. Електронний ресурс. Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20140402_0236.html.
13. Новик В.И. Скрининг рака шейки матки. Практическая онкология 2010; 11 (1-2): 66-73.
14. Основні показники здоров'я населення та діяльності закладів охорони здоров'я Харківської області за 2014-2015 р.р. Електронний ресурс. Режим доступу: <http://khomiac.org/doc/23.04.2016/pokaznyky2015.pdf>.
15. Татарчук Т.Ф. Ведение лейомиомы матки. Репродуктивная эндокринология 2015; 4: 58-69.
16. Федоренко З.П., Гулак Л.О., Михайлович Ю.Й., Горох Є.Л., Куценко Л.Б. Рак в Україні, 2014-2015. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень національного канцер-реєстру України. Київ, 2016; 17.
17. Федота О.М. Генодерматози в дослідженні проблем генетичної безпеки людини [автореф. дисертації]. Київ: ДУ «Нац. центр радіац. медицини Нац. акад. мед. наук України»; 2012.
18. Численность и состав населения СССР: По данным Всесоюзной переписи населения 1979 года. Москва: Финансы и статистика; 1984.
19. Штох Е.А., Цхай В.Б. Миома матки. Современное представление о патогенезе и факторах риска. Сибирское медицинское обозрение 2015; 1 (91): 22-27.
20. Armitage P., Berry G., Statistical methods in medical research. 4th ed. Malden: Blackwell Scientific Publications; 2002.
21. Bagheri M., Abdi Rad I. Frequency of the methylenetetrahydrofolate reductase 677CT and 1298AC mutations in an Iranian Turkish female population. Maedica (Buchar.) 2010; 5(3): 171-177.
22. Bewtra C., Xie Q.M., Hunter W.J., Jurgensen W. Ichthyosis uteri: a case report and review of literature. Arch Pathol Lab Med 2005; 129(5): e124-125.
23. Botto L.D., Yang Q. 5,10-Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene Variants and Congenital Anomalies: A HuGE Review. Am J Epidemiol 2000; 151(9): 862-877.
24. Brown S.J., McLean W.H. One remarkable molecule: filaggrin. J Invest Dermatol 2012; 132(3 Pt 2): 751-762.
25. Brown S.J., Relton C.L., Liao H., Zhao Y., Sandilands A., Wilson I.J., et al. Filaggrin null mutations and childhood atopic eczema: a population-based case-control study. J Allergy Clin Immunol 2008; 121(4): 940-946.
26. Cascella R., Cuzzola V.F., Lepre T., Galli E., Moschese V., Chini L., et al. Full sequencing of the *FLG* gene in Italian patients with atopic eczema: evidence of new mutations, but lack of an association. J Invest Dermatol 2011; 131(4): 982-984.
27. Doolin M.-T., Barbaux S., McDonnell M., Hoess K., Whitehead A.S., Mitchell L.E. Maternal genetic effects, exerted by genes involved in homocysteine remethylation, influence the risk of spina bifida. Am J Hum Genet 2002; 71(3): 1222-1226.
28. Fleckman P., Brumbaugh S. Absence of the granular layer and keratohyalin define a morphologically distinct subset of individuals with ichthyosis vulgaris. Exp Dermatol 2002; 11(4): 327-336.
29. Födinger M., Buchmayer H., Heinz G., Papagiannopoulos M., Kletzmayer J., Rasoul-Rockenschaub S., et al. Effect of *MTHFR* 1298A→C and *MTHFR* 677C→T genotypes on total homocysteine, folate, and vitamin B₁₂ plasma concentrations in kidney graft recipients. J Am Soc Nephrol 2000; 11(10): 1918-1925.
30. Gruber R., Janecke A.R., Fauth C., Utermann G., Fritsch P.O., Schmuth M. Filaggrin mutations p.R501X and c.2282del4 in ichthyosis vulgaris. Eur J Hum Genet 2007; 15(2): 179-184.
31. Gruber R., Janecke A.R., Grabher D., Horak E., Schmuth M., Lercher P. Lower prevalence of common filaggrin mutations in a community sample of atopic eczema: is disease severity important? Wien Klin Wochenschr 2010; 122(19-20): 551-557.
32. Hoffman B.L., Schorge J.O., Schaffer J.I., Halvorson L.M., Bradshaw K.D., Cunningham F.G., editors. Williams Gynecology. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2012.
33. Husemoen L.L.N., Toft U., Fenger M., Jørgensen T., Johansen N., Linneberg A. The association between atopy and factors influencing folate metabolism: is low folate status causally related to the development of atopy? Int J Epidemiol 2006; 35(4): 954-961.
34. Irvine A.D., McLean W.H. Breaking the (un)sound barrier: filaggrin is a major gene for atopic dermatitis. J Invest Dermatol 2006; 126(6): 1200-1202.

35. Jablonski N.G., Chaplin G. Human skin pigmentation as an adaptation to UV radiation. *PNAS* 2010; 107 Suppl 2: 8962-8968.
36. Johnson C.Y. Folate intake, markers of folate status and oral clefts: is the evidence converging? *Int J Epidemiol* 2008; 37(5): 1041-1058.
37. Kloss M., Wiest T., Hyrenbach S., Werner I., Arnold M.-L., Lichy C., Grond-Ginsbach C. MTHFR 677TT genotype increases the risk for cervical artery dissections. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77(3): 951-952.
38. Kokotas H., Grigoriadou M., Mikkelsen M., Giannoulia-Karantana A., Petersen M.B. Investigating the impact of the Down syndrome related common MTHFR 677C>T polymorphism in the Danish population. *Disease Markers* 2009; 27(6): 279-285.
39. Lesiak A., Przybyłowska K., Zakrewski M., Kunas P., van Geels M., et al. Mutacje R501X i 2282del4 w genie filagryny a atopowe zapalenie skóry. *Alergia Astma Immunologia* 2010; 15(3): 162-169.
40. Liew S.-C., Gupta E.D. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: Epidemiology, metabolism and the associated diseases. *Eur J Med Genet* 2015; 58(1): 1-10.
41. Lovricevic I., Franjic B.D., Tomicic M., Vrkic N., De Syo D., Hudorovic N., et al. 5, 10-Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) 677 C→T Genetic Polymorphism in 228 Croatian Volunteers. *Coll Antropol* 2004; 28(2): 647-654.
42. Marenholz I., Kerscher T., Bauerfeind A., Esparza-Gordillo J., Nickel R., Keil T., et al. An interaction between filaggrin mutations and early food sensitization improves the prediction of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123(4): 911-916.
43. Mlitz V., Latreille J., Gardinier S., Jdid R., Drouault Y., Hufnagl P., et al. Impact of filaggrin mutations on Raman spectra and biophysical properties of the stratum corneum in mild to moderate atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26(8): 983-990.
44. Palmer C.N., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A., Zhao Y., Liao H., Lee S.P., et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2006; 38(4): 441-446.
45. Relton C.L., Wilding C.S., Laffling A.J., Jonas P.A., Burgess T., Binks K., et al. Low erythrocyte folate status and polymorphic variation in folate-related genes are associated with risk of neural tube defect pregnancy. *Mol Genet Metab* 2004; 81(4): 273-281.
46. Sabolić Pipinić I., Varnai V.M., Turk R., Kezić S., Macan J. Low frequency of filaggrin null mutations in Croatia and their relation with allergic diseases. *Int J Immunogenet* 2013; 40(3): 192-198.
47. Saso S., Chatterjee J., Georgiou E., Ditre A.M., Smith J.R., Ghaem-Maghami S. Endometrial cancer. *BMJ* 2011; 343: 3954.
48. Schmuth M., Martinz V., Janecke A.R., Fauth C., Schossig A., Zschocke J., Gruber R. Inherited ichthyoses/generalized Mendelian disorders of cornification. *Eur J Hum Gen* 2013; 21(2): 123-133.
49. Seremak-Mrozikiewicz A., Barlik M., Borowczak P., Kurzawińska G., Kraśnik W., Nowocień G., Drews K. The frequency of 677C>T polymorphism of MTHFR gene in the Polish population. *Arch Perinat Med* 2013; 19(1): 12-18.
50. Skaaby T., Husemoen L.L.N., Jørgensen T., Johansen J.D., Menné T., Szecsi P., et al. Associations of filaggrin gene loss-of-function variants and human papillomavirus-related cancer and pre-cancer in Danish adults. *PLOS ONE* 2014; 9(6): e99437.
51. Smith F.J.D., Irvine A.D., Sandilands A., Campbell L.E., Zhao Y., et al. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nat Genet* 2006; 38(3): 337-42.
52. Thyssen J.P., Bikle D.D., Elias P.M. Evidence that loss-of-function filaggrin gene mutations evolved in Northern Europeans to favor intracutaneous vitamin D3 production. *Evol Biol* 2014; 41(3): 388-396.
53. Thyssen J.P., Johansen J.D., Linneberg A., Menné T., Nielsen N.H., Meldgaard M., et al. The association between null mutations in the filaggrin gene and contact sensitization to nickel and other chemicals in the general population. *Br J Dermatol* 2010; 162(6): 1278-1285.
54. Thyssen J.P., Maibach H.I., editors. *Filaggrin: Basic science, epidemiology, clinical aspects and management*. Heidelberg: Springer; 2014.
55. van der Valk R.J., Kieffe-de Jong J.C., Sonnenschein-van der Voort A.M.M., Duijts L., Hafkamp-de Groen E., Moll H.A., et al. Neonatal folate, homocysteine, vitamin B12 levels and methylenetetrahydrofolate reductase variants in childhood asthma and eczema. *Allergy* 2013; 68(6): 788-795.
56. van Limbergen J., Russell R.K., Nimmo E.R., Zhao Y., Liao H., Drummond H.E., et al. Filaggrin loss-of-function variants are associated with atopic comorbidity in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15(10): 1492-1498.
57. Vasku V., Bienertova-Vasku J., Necas M., Vasku A. MTHFR (methylenetetrahydrofolate reductase) C677T polymorphism and psoriasis. *Clin Exp Med* 2009; 9(4): 327-331.
58. Ventura P., Venturelli G., Marcacci M., Fiorini M., Marchini S., Cuoghi C., Pietrangelo A. Hyperhomocysteinemia and MTHFR C677T polymorphism in patients with portal vein thrombosis complicating liver cirrhosis. *Thromb Res* 2016; 141: 189-195.
59. Wehby G.L., Murray J.C. Folic acid and orofacial clefts: a review of the evidence. *Oral Dis* 2010; 16(1): 11-19.
60. Weidinger S., O'Sullivan M., Baurecht H., Depner M., Rodriguez E., et al. Filaggrin mutations, atopic eczema, hay fever, and asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121(5): 1203-1209.
61. Yu L., Li T., Robertson Z., Dean J., Gu N.F., Feng G.Y., et al. No association between polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase gene and schizophrenia in both Chinese and Scottish populations. *Mol Psychiatry* 2004; 9(12): 1063-1065.
62. Zetterberg H., Zafiroopoulos A., Spandidos D.A., Rymo L., Blennow K. Gene-gene interaction between fetal MTHFR 677C>T and transcobalamin 776C>G polymorphisms in human spontaneous abortion. *Human Reproduction* 2003; 18(9): 1948-1950.

SUMMARY

ANALYSIS OF ONE-CARBON METABOLISM GENES AND EPIDERMAL DIFFERENTIATION COMPLEX IN PATIENTS WITH ICHTHYOSIS VULGARIS

¹Fedota O., ²Roshchenyuk L., ^{1,3}Sadovnychenko I., ⁴Merenkova I., ⁵Gontar I., ²Vorontsov V.

¹V.N. Karazin Kharkiv National University, Department of Obstetrics and Gynecology; ²Communal Enterprise of Health Care «Regional Clinical Dispensary for Skin and Venereal Diseases», Kharkiv; ³Kharkiv National Medical University, Department of Medical Biology; ⁴Communal Enterprise of Health Care «Kharkiv Municipal Maternity Hospital No. 1»; ⁵LLC «Medical Center IGR», Kyiv, Ukraine

The aim of the study was to evaluate the effects of allelic polymorphism of the *FLG* and *MTHFR* genes and their associations in gynecological patients with ichthyosis vulgaris. Gynecological disorders are observed in presence of some forms of ichthyosis. From the prospective of improving nation's healthcare, the greatest attention is drawn to reproductive disorders. Based on this, the research was also tasked with studying of the genetic nature of gynecological diseases, as well as the influence of geographical latitude on the frequencies of mutagenic alleles of the *FLG* gene and heterogeneous carriers of these mutations. The collection of clinical-gynecological history was carried out by the method of single registration

of the proband on the basis of the Regional Clinical Dermatological and Venereological Health Center No. 1 and the Dermatovenereological Health Centers of the Kharkiv Region. The diagnosis and form of dermatosis is established on the basis of the analysis of clinical and gynecological data and the results of laboratory tests in accordance with ICD-10: ichthyosis vulgaris (Q 80.1.0, OMIM 146700). The data on 18 women and 20 men from 3 families, aged 26 to 76 years old, suffering from ichthyosis, were analyzed. As a result of the study, a direct correlation was determined between the latitude and frequencies of mutant alleles of the *FLG* gene, as well as between the geographical latitude and frequency of heterozygous carriers of these mutations. The frequencies of the T allele and the CT genotype according to polymorphic variant C677T of the *MTHFR* gene demonstrate feedback with the latitude indicators. The frequency distributions of the 2282del4 allele and the CT genotype, the N/2282del4 and CT genotypes, the 2282del4 and T alleles, the N/2282del4 genotype and the T allele have opposite latitudinal zonation. The established connections made it possible to predict the development of gynecological pathologies in women with ichthyosis vulgaris. The prevalence of endometriosis and endometrial cancer in women with ichthyosis vulgaris in the Kharkiv region was 33.3%, while the average for the female population in the region was 0.29-0.35%. The number of children born to women with ichthyosis vulgaris did not differ from the regional index.

Keywords: ichthyosis vulgaris, filaggrin, 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase, geographic distribution, gynecological disorders.

РЕЗЮМЕ

АНАЛИЗ ГЕНОВ ОДНОУГЛЕРОДНОГО МЕТАБОЛИЗМА И КОМПЛЕКСА ЭПИДЕРМАЛЬНОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ У БОЛЬНЫХ ИХТИОЗОМ ПРОСТЫМ

¹Федота А.М., ²Рощенюк Л.В., ³Садовниченко Ю.А.,
⁴Меренкова И.Н., ⁵Гонтарь Ю.В., ²Воронцов В.М.

¹Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина, кафедра акушерства и гинекологии; ²КУЗ «Областной клинический кожно-венерологический диспансер №1», Харьков; ³Харьковский национальный медицинский университет, кафедра медицинской биологии; ⁴КУЗ «Харьковский городской родильный дом №1»; ⁵ООО «Медицинский центр ИГР», Киев, Украина

Целью исследования явилась оценка эффектов аллельного полиморфизма генов *FLG* и *MTHFR* и их ассоциаций с гинекологическими заболеваниями у больных простым ихтиозом. При некоторых формах ихтиоза наблюдаются гинекологические нарушения. В свете сохранения здоровья нации наибольшее внимание привлекают репродуктивные нарушения. Исходя из этого задачу исследования составляет также изучение генетической природы гинекологических заболеваний, а также влияния географической широты на частоты мутагенных аллелей гена *FLG* и гетерогенных носителей этих мутаций. Сбор и анамнез клинико-гинекологической информации проведен методом единичной регистрации пробандов на базе Областного клинического кожно-венерологического диспансера №1 и Кожно-венерологических диспансеров Харьковской области. Диагноз и форма дерматоза установлены на основе анализа клинико-гинекологических данных и результатов лабораторных исследований в соответствии с МКБ-10: ихтиоз простой (Q 80.1.0, OMIM 146700). Проанализирована информация о 38 семьях, к которым принадлежали 18 женщин и 20 мужчин в возрасте от 26 до 76 лет, больных ихтиозом простым. В результате

проведенного исследования обнаружена прямая корреляция между географической широтой и частотами мутантных аллелей гена *FLG*, а также между географической широтой и частотой гетерозиготных носителей этих мутаций. Частоты аллеля T и генотипа CT по полиморфному варианту C677T гена *MTHFR* демонстрируют обратную связь с показателями географической широты. Противоположную широтную зональность имеют распределения частот аллеля 2282del4 и генотипа CT, генотипов N/2282del4 и CT, аллелей 2282del4 и T, генотипа N/2282del4 и аллеля T. Установленные связи позволили прогнозировать развитие гинекологических патологий у женщин с простым ихтиозом. В Харьковской области у пациенток с простым ихтиозом распространенность эндометриоза и рака эндометрия составила 33,3%, тогда как средний региональный показатель среди женской популяции - 0,29-0,35%. Количество детей у женщин с простым ихтиозом не отличалось от регионального показателя.

რეზიუმე

ერთნახშირბადიანი გენების მეტაბოლიზმის და ეპიდემოლოგიური დიფერენცირების კომპლექსის ანალიზი მარტივი იხტიოზით ავადმყოფებში

¹ა. ფედოტა, ²ლ. როშენიუკი, ³ი. სადონიჩენკო,
⁴ი. მერენკოვა, ⁵ი. გონტარი, ²ვ. ვორონცოვი

¹ხარკოვის ვ.მ.კარაზინის სახელობის ეროვნული უნივერსიტეტი, მეანობისა და გინეკოლოგიის კათედრა; ²საოლქო კლინიკური დერმატოვენეროლოგიური დისპანსერი №1, ხარკოვი; ³ხარკოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, სამედიცინო ბიოლოგიის კათედრა; ⁴ხარკოვის საქალაქო სამშობიარო სახლი №1; ⁵კიევის სამედიცინო ცენტრი, უკრაინა

კვლევის მიზანს შეადგენდა *FLG* და *MTHFR* გენების ალელური პოლიმორფიზმის ეფექტების და გინეკოლოგიურ დაავადებებთან მათი ასოციაციის შეფასება მარტივი იხტიოზით ავადმყოფებში. იხტიოზის ზოგიერთი ფორმის დროს აღინიშნება გინეკოლოგიური დარღვევები. ერის ჯანმრთელობის შენარჩუნების თვალსაზრისით, რეპროდუქციული დარღვევების შესწავლა უდიდეს მნიშვნელობას იძენს. აქედან გამომდინარე, კვლევის ამოცანას შეადგენდა გინეკოლოგიური დაავადებების გენეტიკური მხარის და გეოგრაფიული განედის გაკვლევის შესწავლა *FLG* და *MTHFR* გენების ალელური მუტაციების სისშირეებსა და ამ მუტაციების ჰეტეროზიგოზულ მტარებლებზე. კლინიკურ-გინეკოლოგიური ანამნეზი და ინფორმაცია შეგროვილია პრობანდების ერთხელობრივი რეგისტრაციის მეთოდით ხარკოვის ოლქის კლინიკური დერმატოვენეროლოგიური №1 დისპანსერისა და დერმატოვენეროლოგიური დისპანსერების ბაზებზე. დერმატოზის დიაგნოზი და ფორმა დადგენილია კლინიკურ-გინეკოლოგიური მონაცემების და ლაბორატორიული კვლევების შედეგების ანალიზის საფუძველზე - მარტივი იხტიოზი (Q 80.1.0, OMIM 146700). გაანალიზებულია 38 ოჯახის მონაცემები, რომელსაც მიეკუთვნებოდა მარტივი იხტიოზით დაავადებული 26-76 წლის ასაკის 18 ქალი და 20 მამაკაცი.

ჩატარებული კვლევის შედეგად დადგენილია პირდაპირი კორელაცია გეოგრაფიულ განედსა და *FLG* გენის მუტაციური ალელების სისშირეებს, ასევე გეოგრაფიულ განედსა და ამ მუტაციების ჰეტეროზიგოზულ მტარებლებს შორის. T ალელის და T გენოტიპის სისშირეები

MTHFR გენის C677T პოლიმორფული ვარიანტის მიხედვით გეოგრაფიულ განედის მანვენებლებთან უკუკავშირს აღლენს. საწინააღმდეგო განედური ზონალობა აქვს 2282del4 ალელისა და CT გენოტიპის, გენოტიპების N/2282del4 და CT, ალელების 2282del4 და T, N/2282del4 გენოტიპი ა და T ალელის სიხშირეების განაწილებას. დადგენილი კავშირები იძლევა გინეკოლოგიური პათოლოგიების განვითარების პროგნოზირების საშუალებას მარტივი იხტიოზით დაავადებულ ქალებში. ხარკოვის ოლქში მარტივი იხტიოზით დაავადებულ პაციენტ ქალებს შორის ენდომეტრიოზისა და ენდომეტრიუმის კიბოს გავრცელებამ შეადგინა 33.3%, მაშინ, როდესაც საშუალო რეგიონული მანვენებელი ქალთა პოპულაციაში 0,29-0,35%-ია. შეიღების რაოდენობა მარტივი იხტიოზით დაავადებულ ქალებში რეგიონული მანვენებლისაგან არ განსხვავდებოდა.

აღებს მარტივი იხტიოზით დაავადებულ ქალებში. ხარკოვის ოლქში მარტივი იხტიოზით დაავადებულ პაციენტ ქალებს შორის ენდომეტრიოზისა და ენდომეტრიუმის კიბოს გავრცელებამ შეადგინა 33.3%, მაშინ, როდესაც საშუალო რეგიონული მანვენებელი ქალთა პოპულაციაში 0,29-0,35%-ია. შეიღების რაოდენობა მარტივი იხტიოზით დაავადებულ ქალებში რეგიონული მანვენებლისაგან არ განსხვავდებოდა.

THE EFFECTS OF NON-FUNCTIONAL OVERREACHING AND OVERTRAINING ON AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM FUNCTION IN HIGHLY TRAINED GEORGIAN ATHLETES

Kajaia T., Maskhulia L., Chelidze K., Akhalkatsi V., Kakhabrishvili Z.

Tbilisi State Medical University, Georgia

The modern sports training program commonly comprises a component of repetitive overloading to initiate structural and functional changes in an attempt to achieve favorable adaptation to the workouts and enhance athlete's sports performance. Intensified training can result in a decline in performance. However, when appropriate periods of recovery are provided, a "supercompensation" effect may occur with the athlete exhibiting an enhanced performance compared to baseline levels and "functional overreaching" (FO) can be achieved. In this situation, the physiological responses will compensate for the training-related stress [4,19]. When this intensified training continues, the athletes can evolve into a state of extreme overreaching or "non-functional overreaching" (NFO). As it is possible to recover from short-term or 'functional' overreaching within a period of 2 weeks, the recovery from the NFO state may lead to a stagnation or decrease in performance which will not resume for several weeks or months. However, if overreaching is extreme and prolonged excessive training takes place concurrent with an additional stressor and insufficient recovery, overtraining syndrome (OTS) may result [15]. The OTS is characterized by chronic maladaptations and a sports-specific decrease in performance together with disturbances in mood state and persistent fatigue [5, 10]. Athletes who suffer from OTS may need months or even years to completely recover, leading frequently to cessation of a sports career [11,14,17]. Many researchers consider overreaching and overtraining as a continuum [7,15], others suggest that NFO precedes OTS [13,16,22]. This is in line with findings on the "sympathetic versus parasympathetic OTS" regarding different resting cortisol levels and exercise-induced changes in free plasma catecholamines, and recent neuroendocrine findings using a double-exercise test [9,15]. Early detection of NFO is very important in terms of prevention of overtraining, as well as for interruption of NFO/OTS progression.

Besides other physiological, biochemical, immunological, psychological and performance markers [5], heart rate (HR) and its modulations are intensively investigated as a practical and reliable sign of overtraining. Advancements in technology made it easy to assess the beat-to-beat variation in resting pulse rates, i.e. heart rate variability (HRV) [6,12,15,18]. Heart rate fluctuation may be considered an output variable of a feedback network that is continuously monitored and regulated by the autonomic nervous system (ANS). HRV analysis is used as a measure of cardiac autonomic balance (sympathetic vs. parasympathetic), with an increase in HRV indicating an increase in vagal tone relative to sympathetic activity. Autonomic nervous system, also as well as endocrine system, plays an important role from the point of view of physiologic reactions and adaptation to the physical training, and influences recovery phase [2,3,10]. In overtraining the ANS can show an excessive shift in the balance, either in the direction of parasympathetic or sympathetic [1].

Aim of the study was to compare the autonomic nervous system functioning, as measured by HRV, in athletes with non-functional overreaching and overtraining and athletes without NFO/OTS.

Material and methods. On the initial stage of the study conducted in the Clinical Center of Sports Medicine and Rehabilitation of Tbilisi State Medical University physical condition and health state of 348 high level athletes (aged 22±4,7y.o.) were examined and 43 subjects with NFO/OTS were revealed, among them 37(10,6%) athletes with non-functional overreaching and 6 (1,7%) athletes with overtraining of different severity and duration (Table 1) [9].

Diagnosis of OTS was based on the checklist provided by the consensus statement of the European College of Sports Science

Table 1. Distribution of non-functional overreaching and overtraining in sports disciplines

Sport Discipline	Athletes with NFO, n (%)	Athletes with OTS, n (%)
Cycling, n=6	0	
Basketball, n=32	2 (6,25)	
Boxing, n=15	1 (6,7)	
Rugby, n=38	2 (5,3)	
Football, n=114	9 (7,9)	2 (1,8)
Weightlifting, n=10	1 (10,0)	
Water-polo, n= 29	3 (10,3)	
Wrestling, n=104	19 (18,3)	4 (3,8)