



П.П. Рыжко, В.М. Воронцов

Харьковская медицинская академия
последипломного образования

Харьковский областной клинический
кожно-венерологический диспансер № 1

Генетическое исследование ихтиоза: цитогенетическая характеристика больных

Ключевые слова

Генодерматозы, ихтиоз, цитогенетический анализ, хромосомная нестабильность.

В современной литературе о фенотипических проявлениях хромосомных аномалий различного порядка представлены многочисленные описания поражений кожи у больных, появляющиеся в ходе эмбриогенеза, например, обилие невусов, телеангиэктазии, локальная аплазия кожи, птеригиум, гетеротопическое оволосение, а также вследствие эндокринных, нейротрофических и метаболических расстройств — ладонно-стопный кератоз, ониходистрофии, вялая кожа, гиперэластичная кожа, нарушения пигментации [10].

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

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

При моногенных нарушениях с нестабильностью структуры хромосом дерматромы 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 гиперпигментации

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 редких серебристо-белых волос; синдрома Ниймегена (NBS, OMIM 251260) в виде пятен «кофе с молоком» на коже; порокарозо Мибелли (OMIM 175800) со множественными или единичными поражениями в виде роговых папул, растущих периферически и превращающихся в бляшки с западающей атрофичной центральной зоной, сероватого цвета, различной величины и очертаний, по периферии окруженных роговым гребнем в виде валика. Отмечены дерматромы в виде избыточной кожи у новорожденных при синдроме Лангера — Гидиона и гипопигментации — при синдроме Прадера — Вилли [7].

Множество отдельных работ посвящено моногенным дерматозам с рассмотрением их природы, но без системного анализа и обобщенного подхода.

Ихтиоз обычный, или вульгарный (ichthyosis vulgaris; OMIM 146 700), аутосомно-доминантный [9, 10], с пенетрантностью у гетерозигот более 90 % [28], обусловлен мутациями в гене филагрина (FLG; OMIM 135940), локализованного в регионе 1q21. Вульгарный ихтиоз является одним из наиболее распространенных моногенных заболеваний человека [5] и встречается в различных популяциях с частотой 1 : 2500—1 : 5000 [8, 9, 12].

В зависимости от степени тяжести заболевания различные авторы выделяют ряд клиничес-

ких форм, например, ксеродерму, ихтиоз простой, ихтиоз блестящий, или перламутровый, ихтиоз белый, ихтиоз змеевидный [9, 10]. Описанные формы не являются самостоятельными нозологическими единицами и, по-видимому, 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-м экзоне гена филагтрина: 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 [19, 26, 32, 27].

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 STS-гене (STS; OMIM 300747), локализованном в Xp22.3 или делеции STS-гена или участка X-хромосомы [9].

Для X-сцепленного ихтиоза характерна существенная внутрилокусная гетерогенность, описан ряд мутаций в гене STS: трансверсия 1320T-A (W372R), транзигции 1543G-A (C446Y), 1226C-T (S341L), 1552A-G (H444R), инсерцию размером 19-bp от 1477 нуклеотида и трансверсия G-T сплайс сайта экзон 8/интрон 8 [15].

Valdes-Flores и соавторы 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 [33].

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

Metaxotou соавторы описали случай 14-летнего мальчика с ихтиозом, гипогонадизмом и умственной отсталостью, у которого цитогенетическое исследование показало нулесомию по участку Xp22-pter. Мать мальчика была моносомиком по отсутствующему участку Xp [25]. Ross и соавторы [29] обнаружили у 2 сибсов с X-сцепленным ихтиозом нулесомию по Xpter-Xp22.3, которая явилась следствием транслокации от Xp к Yq: 46, XY, t(x; y) (Xqter-Xp22.3Yq11-Yqter).

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, рас-

положенными на коротком плече X-хромосомы и длинном плече Y-хромосомы. Авторы отметили, что все случаи X/Y-транслокации, включающие ген STS, сопровождались ихтиозом, иногда умственной отсталостью и другими аномалиями [17]. Shapiro и соавторы исследовали вероятные точки для идентификации потенциальных последовательностей для внутрихромосомных или межхромосомных негомологичных рекомбинаций. Большинство из них находятся на близком расстоянии от гена STS [30, 31].

Интерстициальную делецию в Xp22.3 обнаружили Gohlke и соавторы у больных с ихтиозом, эпилепсией и умственной отсталостью монозиготных близнецов-мужчин [20], а также Lesca и соавторы — у 7 мужчин из одной семьи с X-сцепленным рецессивным ихтиозом [23]. 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 [18].

Ихтиоз в сочетании с синдромом Каллмана, точечной хондродисплазией и альбинизмом (contiguous gene syndrome — CGS, синдром сцепленных генов) описан у 9 больных с нулесомией по региону Xp22.3 в результате делеции из 23 обследованных мужчин с ихтиозом в Тайвани [21] и у мальчика с интерстициальной делецией в Xp22.3 в Италии [24].

Всесторонний анализ описанных случаев X-сцепленного ихтиоза позволяет сделать вывод о том, что среди всех генных болезней X-сцепленный ихтиоз, ранее считавшийся классическим моногенным заболеванием, чаще других является результатом структурных перестроек хромосом в виде делеций либо в результате неточного кроссинговера X/Y с транслокациями.

Сегодня в отечественной литературе широко представлены результаты цитогенетического анализа многочисленных хромосомных синдромов, онкозаболеваний (злокачественной лимфомы человека, миелодиспластического синдрома, хронической миелоидной лейкемии и др.) [5, 6], однако цитогенетические аспекты генодерматозов, традиционно считавшихся менделевскими заболеваниями, до сих пор не раскрыты. В связи с этим целью настоящего исследования стало проведение скрининга соматических клеток больных моногенными дерматозами (различными формами ихтиоза и буллезного эпидермолиза), а также их родственников на наличие хромосомных aberrаций и выявление возможных структурных аномалий и хромосомного полиморфизма.

Материалы и методы

Материалом для цитогенетического исследования послужили лимфоциты образцов периферической крови 25 человек: пациентов с генодерматозами, находящихся на диспансерном учете в ХОККВД № 1 и их родственников I степени родства. Все больные и/или их родственники дали информированное согласие на участие в исследовании.

Процедура получения препаратов метафазных хромосом соответствовала стандартным методикам [13], включая культивирование клеток *in vitro*, приготовление хромосомных препаратов с применением рутинного и дифференциальных (G- и C-) методов окрашивания. Анализировали препараты на микроскопе Axioskop при увеличении $\times 1000$. Кариотипирование проводили в соответствии с критериями ISCN 2005 [22]. Цитогенетический анализ включал подсчет aberrантных клеток, хромосом и определение частоты структурных aberrаций хромосом в метафазных пластинках, характеристику типов aberrаций и маркерных хромосом.

Статистический анализ в виде оценки равенства рядов распределения проводили с помощью критерия χ^2 . Статистические гипотезы проверены на уровне значимости 0,01 [1, 16].

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 [3], исследуемые лица разного пола и возраста — 10 женщин и 15 мужчин в возрасте от 15 до 55 лет — были 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 aberrантных клеток (0,0274) наблюдается в 12—1 и 7—8 месяцах и минимум (0,0136) — в 3—4 и 9—10 месяцах [14], забор образцов крови осуществляли в течение одного сезона одного года.

Структура выявленных хромосомных aberrаций была представлена aberrациями хромосомного и хроматидного типов. Среди aberrаций хроматидного типа преобладали одиночные фрагменты, aberrации хромосомного типа составили парные фрагменты, дицентрические хромо-

сомы, ацентрические кольца, терминальные делеции и транслокации.

Распределение исследованных культур по частоте клеток с хромосомными aberrациями отображено в таблице.

Характер рядов распределения частоты aberrаций в группе с генодерматозами и у здоровых лиц показывает статистически значимую разницу ($P < 0,01$) — хромосомная нестабильность в клетках больных выше. Полученные результаты сопоставимы с данными цитогенетического анализа больных факоматозами: синдром Луи-Бар — 16 %, болезнь Штурге — Вебера — 10 %, синдром Клиппеля — Тренона — 7 %, нейрофиброматоз — 6 % [11], в то время как максимальный уровень клеток с хромосомными aberrациями в культуре лимфоцитов человека в норме лежит в пределах от 0 до 3 %, в среднем составляет 1,2 % [2, 4].

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 aberrаций при других патологиях исследователи связывают со снижением активности процессов репарации ДНК. Известно о влиянии формирования хромосомных aberrаций, например дицентрических хромосом, на запуск реакции на повреждение ДНК, опосредованную белком p53. Для синдрома Луи-Бар (атаксии-телеангиэктазии) описаны мутации в гене ATM, ATA, AT1 (OMIM 607585), локализованном в 11q22.3 и контролирующем репарацию ДНК и клеточные циклы. При синдроме Вернера отме-

Таблица. Частота клеток с хромосомными aberrациями у больных с генодерматозами и контрольной группы

Количество aberrантных метафаз, %	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

df = 8, $\chi^2_{ст} = 20,09$, $\chi^2_{ф} = 38,16$, $p < 0,01$

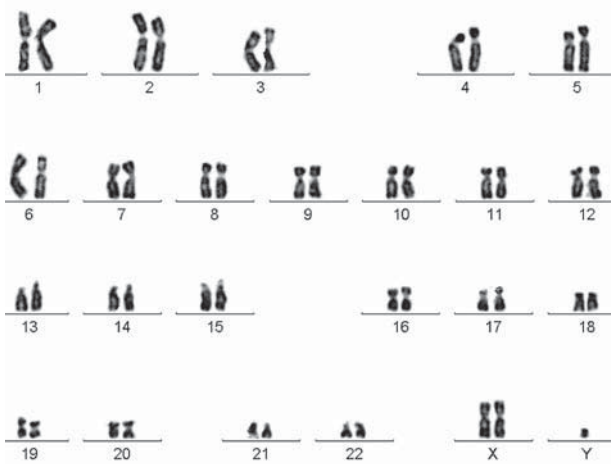


Рис. 1. 47, XX, +mar



Рис. 2. 46, XX, 15ps+

чены мутации в гене WRNIP1 или WHIP (OMIM 608196), локализованном в 6p25.2 и кодирующем ядерный белок, связанный с хеликазами и участвующий в поддержании геномной стабильности и в механизмах апоптоза, а также гомологичным хеликазам, участвующим в процессах репарации и репликации ДНК.

Результаты исследования можно интерпретировать следующим образом. Вульгарный ихтиоз, как отмечено выше, обусловлен мутациями в гене филаггрина. 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 филаггрина должно снижать толерантность клеток к воздействию (в том числе и мутагенному) агентов различной природы, что, свою очередь, может привести к повышению частоты хромосомных aberrаций в клетках. Вероятно, варибельность активности филаггрина у разных больных вследствие внутрилокусной гетерогенности может обуславливать степень хромосомной нестабильности в клетках пациентов с вульгарным ихтиозом. И наоборот, частота хромосомных aberrаций в клетках больного будет показателем степени тяжести мутации в гене филаггрина. Мутации в гене стероидной сульфатазы (арилсульфатазы С), участвующей в экспрессии и гидролизе ряда 3-бета-гидроксистероидных сульфатов — метаболитических 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, корти-

костероидов, на митотический цикл клетки, уменьшение количества клеток, содержащих половой хроматин, структурные изменения хромосом.

Изучение структурных аномалий хромосом выявило у одного пробанда с ихтиозом сверхчисленную минихромосому неизвестного происхождения.

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 вульгарного ихтиоза.

В ходе исследования пациентов с ихтиозом выявлено два носителя вариантов полиморфизма гетерохроматиновых районов акроцентрических хромосом 14 и 15. Для одной больной с аутосомно-доминантным вульгарным ихтиозом отмечен увеличенный спутник по короткому плечу 15-й хромосомы:

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

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. В общей группе из 25 больных генодерматозами и их родственников всего выявлено 4 случая полиморфизма с увеличенными спутниками по 14-й и 15-й хромосомам, 1 маркер, 1 делеция участка большого плеча Y-хромосомы, что в совокупности с результатами о хромосомной нестабильности позволяет заключить следующее: мутации генов, определяющих структурные белки клеток или 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.

Авторы выражают благодарность доценту кафедры генетики и цитологии ХНУ имени В.Н. Каразина А.М. Федоте за постоянное плодотворное сотрудничество.

Список литературы

1. Атраментова Л.О., Утевська О.М. Статистичні методи в біології. — Х., 2007. — 288 с.
2. Багацкая Н.В. Результаты цитогенетического анализа у мальчиков-подростков с ретардацией полового созревания // Сб. тез II Конгресу Української асоціації спеціалістів УЗД в перинатології, генетиці та гінекології — Х., 2000. — С. 233—234.
3. 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.
4. Захарова А.Ф., Беньюш В.А., Кулешов Н.П., Барановская Л.И. Хромосомы человека. — М.: Медицина, 1982. — 264 с.
5. Лозинська М.Р., Виговська Я.І., Томашевська Н.Я., Масляк З.В., Лозинський Р.Ю., Новак В.Л. Особливості спектра цитогенетичних змін при різних варіантах мієлодиспластичного синдрому // Цитологія і генетика. — 2009. — № 1. — С. 69—77.
6. Лук'янова А.С., Пеньковська-Греля Б., Масляк З.В. Комплексні цитогенетичні аномалії при хронічній мієлоїдній лейкемії: опис випадку // Цитологія і генетика. — 2009. — № 3. — С. 48—54.
7. Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике / Под. ред. В.П. Пузырева, А.Б. Масленникова. — Вып. 7. — Новосибирск: Альта Виста, 2005. — 240 с.
8. Наследственные болезни в популяциях человека / Под. ред. Е.К. Гинтера. — М.: Медицина, 2002. — 340 с.
9. Рызько П.П., Федота А.М., Воронцов В.М. Генодерматозы: буллезный эпидермолиз, ихтиоз, псориаз. — Х.: Харьков, 2004. — 330 с.
10. Суворова К. Н., Антоньев А. А. Наследственные дерматозы. — М.: Медицина, 1977. — 232 с.
11. Ткачева Т.М., Христинич А.В., Озерова Л.С., Дворниченко Н.С., Василенко Ю.В. Роль цитогенетических исследований в дифференциальной диагностике врожденной и наследственной патологии // Ультразвуковая перинатальная диагностика. — 2003. — № 16. — С. 82—97.
12. Федота А.М., Козлов А.Н. Исследование уровня генетической безопасности городского населения // Цитология и генетика. — 2005. — Т. 39, № 4. — С. 41—44.
13. Цитогенетичні методи дослідження хромосом людини: Методичні рекомендації. — К., 2003. — 24 с.
14. 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.
15. 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. — N 272. — P. 20756—20763.
16. Armitage P. Statistical Methods in Medical Research. — 3rd ed. / Armitage P., Berry G.-Blackwell Scientific Publications. — 1994.
17. Ballabio A., Parenti G., Carrozzo R., Coppa G., Felici L., Migliori V., Silengo M., Franceschini P., Andria G. 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. — N 34. — P. 31—37.
18. 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.
19. Fallon P.G., Sasaki T., Sandilands A., Campbell L.E., Saunders S.P., Mangan N.E., Callanan J.J., Kawasaki H., Shiohama A., Kubo A., Sundberg J.P., Presland R.B., Fleckman P., Shimizu N., Kudoh J., Irvine A. D., Amagai M. A homozygous frameshift mutation in the mouse Flg gene facilitates enhanced percutaneous allergen priming // Nature Genet. — 2009. — N 41. — P. 602—608.
20. Gohlke B.C., Haug K., Fukami M., Friedl W., Noeker M., Rappold G.A., Haverkamp F. Interstitial deletion in Xp22.3 is associated with X linked ichthyosis, mental retardation, and epilepsy // J. Med. Genet. — 2000. — N 37. — P. 600—602.
21. 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. — N 28 (9). — P. 643—650.
22. ISCN 2005. An International System for Human Cytogenetic Nomenclature / Ed. F. mitelman. — Basel, 2005. — 128 p.
23. Lesca G., Sinilnikova O.M., Theuil G., Blanc J.F., Ebery P. 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. — N 67. — № 367—368.
24. Lonardo F., Parenti G., Luquetti D.V., Annunziata I., Della Monica M., Perone L. 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. — N 50 (4). — P. 301—308.
25. Metaxotou C., Ikkos D., Panagiotopoulou P., Alevizaki M., Mavrou A., Tsenghi C., Matsaniotis N. A familial X/Y translocation in a boy with ichthyosis, hypogonadism and mental retardation // Clin. Genet. — 1983. — N 24. — P. 80—83.
26. Nomura T., Sandilands A., Akiyama M., Liao H., Evans A.T., Sakai K., Ota M., Sugiura H., Yamamoto K., Sato H., Palmer C. N. A. Unique mutations in the filaggrin gene in Japanese patients with ichthyosis vulgaris and atopic dermatitis // J. Allergy Clin. Immun. — N 119. — P. 434—440.
27. Palmer C.N., Irvine A.D., Terson-Kwiatkowski A., Zhao Y., Liao H., Lee S. P., Goudie D.R., Sandilands A. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin

- are a major predisposing factor for atopic dermatitis // *Nat. Genet.* — 2006. — N 38. — P. 441–446.
28. 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. — N 115. — P. 1072–1081.
 29. Ross J.B., Allderdice P.W., Shapiro L.J., Aveling J., Eales B.A., Simms D. Jr. Familial X-linked ichthyosis, steroid sulfatase deficiency, mental retardation, and nullisomy for Xp22.3-pter. // *Arch. Derm.* — 1985. — N 121. — P. 1524–1528.
 30. Shapiro L.J., Yen P., Pomerantz D., Martin E., Rolewic L., Mohandas T. Molecular studies of deletions at the human steroid sulfatase locus // *Proc. Nat. Acad. Sci.* — 1989. — N 86. — P. 8477–8481.
 31. 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.
 32. Smith F.J.D., Irvine A. D., Terron-Kwiatkowski A., Sandilands A., Campbell L.E., Zhao Y., Liao H., Evans A.T., Goudie, D.R., Lewis-Jones S., Arseculeratne G., Munro C.S., Sergeant A., O'Regan G., Bale S.J., Compton J.G., DiGiovanna, J.J., Presland R.B. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris // *Nature Genet.* — 2006. — N 38. — P. 337–342.
 33. 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. — N 102. — P. 146–148.
 34. Wells R.S., Kerr C.B. Genetic classification of ichthyosis // *Arch. Derm.* — 1965. — N 92. — P. 1–6.

П.П. Рижко, В.М. Воронцов

Генетичне дослідження іхтіозу: цитогенетична характеристика хворих

Представлено результати цитогенетичного аналізу 25 хворих та їхніх родичів на моногенні дерматози. В пацієнтів на вульгарний та Х-зчеплений іхтіоз виявлено гетерохроматинові поліморфізми 14ps+, 15ps+, маркер невідомого походження, делецію частки великого плеча Y-хромосоми та високий рівень хромосомної нестабільності (1–17%). Проаналізовано причини загальної геномної нестабільності пацієнтів з моногенними хворобами, які також можна зарахувати до моногенних захворювань із хромосомною нестабільністю.

P.P. Ryzhko, V.M. Vorontsov

Genetic investigation of ichthyosis: cytogenetic characteristic of patients

A result of the cytogenetic analysis of 25 patients and their relatives with monogenic dermatoses are presented in the article. In patients with ichthyosis vulgaris and X-linked ichthyosis found heterochromic polymorphisms such as 14ps+, 15ps+, marker of the unknown origin deletion of the big Y-chromosome arm and high level of chromosomal instability (1–17%). Reasons of the general genomic instability in patients with monogenic diseases that also could be considered as monogenic diseases with a chromosomal instability were analyzed.