

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ВУЛЬГАРНОГО ИХТИОЗА И ЧАСТОТА МУТАЦИЙ R501X И 2282DEL4 В ГЕНЕ *FLG* В РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ

С. С. Амелина<sup>1</sup>, Е. В. Дегтерева<sup>1</sup>, Н. В. Петрова<sup>2</sup>, А. В. Марахонов<sup>2,3</sup>, В. Е. Темников<sup>1</sup>, Н. Е. Петрина<sup>2</sup>, М. А. Амелина<sup>4</sup>, Н. В. Ветрова<sup>5</sup>, Т. И. Пономарева<sup>1</sup>, Р. А. Зинченко<sup>2,6</sup> ✉

<sup>1</sup> Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

<sup>2</sup> Медико-генетический научный центр, Москва

<sup>3</sup> Московский физико-технический институт (государственный университет), Долгопрудный

<sup>4</sup> Академия биологии и биотехнологии им. Д. И. Ивановского, Южный Федеральный Университет, Ростов-на-Дону

<sup>5</sup> Центр генетики и репродуктивной медицины «Генетико», Москва

<sup>6</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва

Вульгарный ихтиоз (ВИ) — серьезное поражение кожного покрова, передающееся по наследству и активно изучающееся специалистами всего мира. Целью работы стала оценка распространенности ВИ и частот мутаций R501X и 2282del4 в гене *FLG* у населения Ростовской области. Проведено генетико-эпидемиологическое исследование широкого круга моногенной наследственной патологии у населения в 12 районах. Изучена частота мутаций R501X и 2282del4 в гене *FLG* у больных ВИ и в контрольной группе (здоровой популяции). Суммарная численность обследованных составила 497 460 чел. Выявлено 230 нозологических форм. Рассчитана распространенность ВИ в каждом районе и по области в целом, проведен сравнительный анализ с ранее обследованными популяциями. Средняя распространенность ВИ в области составила 1:5025 и соответствует среднему значению по России, равному 1:5151. Определено накопление ВИ в Целинском (1:1942) и Миллеровском районах (1:2032). Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов изучена частота мутаций R501X и 2282del4 в гене *FLG* у больных ВИ (58 пациентов) и в контрольной группе (127 здоровых неродственных индивидов). Частота мутации 2282del4 в гене *FLG* среди пациентов с ВИ составила 48,28% (соответствует данным по Европе), в контрольной группе 1,58%. Сравнительный анализ частоты мутации 2282del4 в гене *FLG* в двух группах показал, что среди пациентов с ВИ частота мутации (48,28%) 2282del4 в гене *FLG* в 30 раз превышает частоту в контрольной группе (1,58%), что косвенно подтверждает патогенное действие мутации в группе больных ВИ. Мутация R501X не выявлена у больных ВИ и в контрольной группе.

**Ключевые слова:** вульгарный ихтиоз, мутации R501X и 2282del4, ген *FLG*, генетико-эпидемиологическое исследование, Ростовская область

**Финансирование:** исследование выполнено при частичной финансовой поддержке гранта РФФИ 17-15-01051.

✉ **Для корреспонденции:** Рена Абульфазовна Зинченко  
ул. Москворечье, д. 1, г. Москва, 115478; renazinchenko@mail.ru

**Статья получена:** 17.11.2017 **Статья принята к печати:** 10.02.2018

**DOI:** 10.24075/vrgmu.2018.009

## PREVALENCE OF ICHTHYOSIS VULGARIS AND FREQUENCY OF *FLG* R501X AND 2282DEL4 MUTATIONS IN THE POPULATION OF THE ROSTOV REGION

Amelina SS<sup>1</sup>, Degtereva EV<sup>1</sup>, Petrova NV<sup>2</sup>, Marakhonov AV<sup>2,3</sup>, Temnikov VE<sup>1</sup>, Petrina NE<sup>2</sup>, Amelina MA<sup>4</sup>, Vetrova NV<sup>5</sup>, Ponomareva TI<sup>1</sup>, Zinchenko RA<sup>2,6</sup> ✉

<sup>1</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

<sup>2</sup>Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny, Russia

<sup>4</sup>Ivanovsky Biology and Biotechnology Academy, Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia

<sup>5</sup>Regenerative and Genetic Medical Center Genetico, Moscow, Russia

<sup>6</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Ichthyosis vulgaris (IV), a serious skin condition that runs in families, is actively studied worldwide. In this work we aimed to evaluate the prevalence of IV and frequency of two *FLG* mutations R501X and 2282del4 in the population of the Rostov region. Our genetic epidemiology study of hereditary monogenic disorders covered a total of 497,460 residents of 12 districts to identify 230 separate nosological entities. In the course of the analysis, we calculated the prevalence of IV per district and in the entire region and compared our findings with the results of earlier studies. The average prevalence of IV in the Rostov region was 1:5,025, which is consistent with the average prevalence of the disease across Russia (1:5,151). Tselinsky and Millerovsky districts demonstrated the highest prevalence rates (1:1,942 and 1:2,032, respectively). To evaluate the frequency of two *FLG* mutations R501X and 2282del4, we assayed the samples of 58 patients with IV and 127 healthy unrelated controls by PCR followed by the restriction fragment length polymorphism analysis. In patients with IV, the frequency of the 2282del4 mutation was 48.28%, which is in line with European figures and also 30 times higher than in the controls (1.58%), suggesting the pathogenicity of the mutation. The R501X mutation was not identified both in patients with IV and healthy controls.

**Keywords:** ichthyosis vulgaris, mutations R501X and 2282del4, *FLG* gene, prevalence rates, Rostov region

**Funding:** this study was partially supported by the Russian Science Foundation (Grant 17-15-01051).

✉ **Correspondence should be addressed:** Rena Zinchenko  
ul. Moskvorechie 1, Moscow, 115478; renazinchenko@mail.ru

**Received:** 17.11.2017 **Accepted:** 10.02.2018

**DOI:** 10.24075/brsmu.2018.009

Вульгарный ихтиоз (OMIM #146700, *ichthyosis simplex*) — наиболее распространенная и относительно мягкая форма из всей группы наследственных несиндромальных ихтиозов. Клинические симптомы ВИ обычно появляются на втором месяце жизни и включают сухость и шелушение кожи, наличие мелкопластинчатых и/или отрубевидных чешуек светло-серого цвета, наиболее выраженных на животе, груди и разгибательных поверхностях конечностей, фолликулярный кератоз и гиперлинейность кожи ладоней и стоп [1, 2].

Заболевание обусловлено наличием мутаций в гене филаггрина (OMIM \*135940, *filaggrin (FLG)*). Ген *FLG* локализуется в кластере генов комплекса эпидермальной дифференцировки на коротком плече 1-й хромосомы (1q21) и состоит из трех экзонов и двух интронов, за синтез белка отвечает третий экзон [2].

По результатам классического исследования, проведенного в Англии, показано, что частота всех форм ихтиоза составляет 1:3665, вульгарного ихтиоза — 1:5300, X-сцепленного — 1:6190 (мужского населения), аутосомно-рецессивных форм ихтиоза — 1:300 000. Вместе с тем отмечается, что фактическая частота значительно выше, так как было выявлено 24 больных аутосомно-доминантным ихтиозом из 6051 школьников и частота соответственно составила 1:250 [3].

Результаты проведенных в разных регионах Европы ДНК-исследований по изучению мутаций у больных ВИ показали, что частыми в гене *FLG* являются мутации R510X и 2282del4, их частота варьирует по данным разных авторов от 30,0% до 67,3% [4]. Показано незначительное колебание частот мутаций R510X и 2282del4 в гене *FLG* в ирландских (4,1% и 0,5% соответственно), шотландских (2,1% и 1,2%) и американских популяциях (2,4% и 1,1%) [5]. В то же время при обследовании шотландских школьников сообщалось о более высоких частотах мутаций R510X и 2282del4 (2,9% и 1,9% соответственно) [6]. По результатам исследования, проведенного в западной Австрии, частоты для каждой мутации составили 1,4% [7]. Возможно такая дифференциация обусловлена различными подходами к выявлению и обследованию пациентов.

В Юго-Восточной Азии молекулярно-генетическое обследование больных ВИ позволило описать другие мутации в гене *FLG*: 3321delA, S2554X, 441delA, 1249insG, 7945delA, Q2147X, E2422X и R4307X. Частота мутации 3321delA в гене *FLG* составила 52,31% у больных ВИ и 4% — в контрольной группе здоровых индивидов. Мутации, описанные в европейских популяциях, в Азии встречаются редко [8]. Аллельная гетерогенность в различных популяциях описана для многих наследственных заболеваний.

В России частота мутации 2282del4 в гене *FLG* в популяционной выборке Новосибирска составила 3,8% [9], в Республике Башкортостан гетерозиготными носителями мутации 2282del4 являлись 3,86% контрольной группы индивидов [10]. На Украине частота мутаций R510X и 2282del4 составила 2,1% и 1,0% соответственно [11].

В настоящее время принято считать, что вульгарный ихтиоз является заболеванием с неполным доминированием [1, 5]. Показано, что пациенты имели мягкие проявления вульгарного ихтиоза при гетерозиготном носительстве одной из мутаций в гене *FLG*, в то время как гомозиготные носители мутации R510X и компаунд-гетерозиготные носители R510X/2282del4 имели более тяжелые клинические симптомы заболевания [5]. Рядом авторов отмечено, что наличие мутаций в гене *FLG* имеет доза-зависимый эффект [6].

Целью настоящего исследования явилась оценка распространенности вульгарного ихтиоза и частоты мутаций R510X и 2282del4 в гене *FLG* у населения Ростовской области.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведено генетико-эпидемиологическое исследование в 12 районах Ростовской области (Волгодонского, Дубовского, Егорлыкского, Зимовниковского, Красносулинского, Матвеево-Курганского, Миллеровского, Мясниковского, Родионово-Несветайского, Тарасовского, Целинского, Цимлянского). Численность обследованных составила 497 460 человек [12]. Обследование населения проведено по протоколу генетико-эпидемиологических исследований в период 2000–2017 гг. [13, 14]. Протокол генетико-эпидемиологических исследований разработан в ФГБНУ «МГНЦ» и применяется более 30 лет во всех исследованиях по данному направлению в РФ. Протокол включает тотальное обследование населения через медицинские учреждения региона, с последующим осмотром всех зарегистрированных пациентов врачами различного профиля (генетиком, педиатром, дерматологом, окулистом, невропатологом, психиатром и др.). В процессе экспедиционных полевых исследований при помощи протокола предусматривается выявление максимально возможного числа нозологических форм моногенной наследственной патологии (до 4000–5000).

Расчет распространенности ВИ проведен исходя из соотношения численности обследованных и числа больных. При проведении сравнительного анализа распространенности ВИ использованы данные генетико-эпидемиологических исследований ФГБНУ «МГНЦ» [13, 14]. Это обусловлено несопоставимостью данных литературы о распространенности ВИ в различных регионах вследствие существенных различий в методах получения материала.

Накопление ВИ в обследованных районах определено с использованием F-распределения (уровень значимости  $\alpha < 0,001$ ) [15].

Молекулярно-генетическое исследование по выявлению мутаций R510X и 2282del4 в гене филаггрина *FLG* выполнено в лаборатории генетической эпидемиологии ФГБНУ «МГНЦ».

С целью определения частоты мутаций 2282del4 и R510X в гене *FLG* обследовано две группы. Первая группа — больные с ВИ (58 пациентов), выявленные при проведении генетико-эпидемиологического исследования в 12 районах Ростовской области. Вторая группа (контрольная) представлена 127 здоровыми неродственными индивидами, которые на протяжении не менее трех поколений проживают на указанной территории: Миллеровского района (71 человек) и Волгодонского (56). При обследовании, все пациенты подписали письменное информированное согласие (в случае несовершеннолетних детей информированное согласие получено у их родителей): на добровольное участие в исследовании, на осмотр, забор биологического материала (кровь), публикацию в печати. У части семей (по просьбе больных) исследование проведено не для всех пораженных членов. Настоящее исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ «МГНЦ» (протокол №5 от 20.12.2010).

Выделение геномной ДНК из лейкоцитов периферической крови пациентов выполнено с использованием набора реактивов для выделения ДНК DNAPrep100 (DIAtom)

в соответствии с протоколом производителя. Для анализа мутаций (с.2282del4 и R501X) в гене *FLG* использован метод ПЦР с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. Сравнительный анализ частот мутаций среди больных и здоровых индивидов проведен при помощи точного критерия Фишера [15].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе проведения генетико-эпидемиологического исследования в 12 районах Ростовской области выявлено 230 нозологических форм моногенной наследственной патологии. В настоящей публикации анализируется распространенность и молекулярные причины одной из них — вульгарного ихтиоза. В общей совокупности выявлено 99 больных с ВИ из 49 ядерных семей.

Проведен расчет показателей распространенности ВИ для каждого района и по области в целом (табл. 1). Анализ показал, что наибольшее число больных ВИ зарегистрировано в Миллеровском (37) и в Целинском (20) районах, в то время как в Тарасовском, Родионово-Несветайском и Красносулинском районах больных не зарегистрировано.

Максимальные значения распространенности ВИ получены в Целинском (1:1942) и Миллеровском (1:2032)

районах. Значения распространенности ВИ в обследованных регионах Европейской части России приведены в табл. 2.

Как видно из представленных данных, показатель распространенности в области соответствует среднему значению по Европейской части России, равному 1:5151. Наименьшие значения распространенности выявлены в Брянской области 1:88 210, наибольшая распространенность отмечена в Республике Марий Эл и составляет 1:2130 [13, 14]. В Миллеровском и Целинском районах выявлено достоверное накопление ВИ (уровень значимости  $\alpha < 0,001$ ) по сравнению со средними значениями как по Ростовской области, так и по России.

Из общего числа обследованных больных с ВИ 58 больных из 38 семей согласились принять участие в подтверждающей ДНК-диагностике. При обследовании у 28 больных подтверждено наличие мутации 2282del4 в гене *FLG* в гетерозиготном состоянии, что составило 48,28% от всех обследованных неродственных пациентов, мутация R501X не выявлена. При обследовании популяционной группы здоровых индивидов у двух человек обнаружена мутация 2282del4 в гене *FLG* в гетерозиготном состоянии, что составило 1,58%. Необходимо отметить, что мутация выявлена у здоровых индивидов, проживающих в Миллеровском районе. Мутация R501X также не выявлена.

Таблица 1. Распространенность вульгарного ихтиоза у населения в 12 районах Ростовской области

Название района	Численность населения	Число больных	Распространенность
Волгодонской	23 542	5	1:4708
Дубовский	23 185	4	1:5796
Егорлыкский	36 098	13	1:2777
Зимовниковский	38 071	2	1:19 036
Красносулинский	77 847	0	0
Матвеево-Курганский	37 600	11	1:3418
Миллеровский	75 201	37	1:2032
Мясниковский	37 432	5	1:7486
Родионово-Несветайский	30 760	0	0
Тарасовский	45 575	0	0
Целинский	38 830	20	1:1942
Цимлянский	33 319	2	1:16 660
Итого	497 460	99	1:5025

Таблица 2. Распространенность вульгарного ихтиоза в обследованных регионах европейской части РФ

Регион РФ: Область/край/Республика	Численность населения	Распространенность
Ростовская	497 460	1:5025
Архангельская	40 000	1:6667
Брянская	88 210	1:88 210
Кировская	286 616	1:3675
Костромская	444 476	1:8386
Тверская	76 000	1:12 667
Краснодарский	426 700	1:8534
Адыгея	101 800	1:5358
Башкортостан	250 000	1:6944
Марий Эл	276 900	1:2130
Татарстан	268 894	1:7469
Удмуртская	267 655	1:6225
Чувашская	264 490	1:3149
Россия (среднее)	2 791 741	1:5151

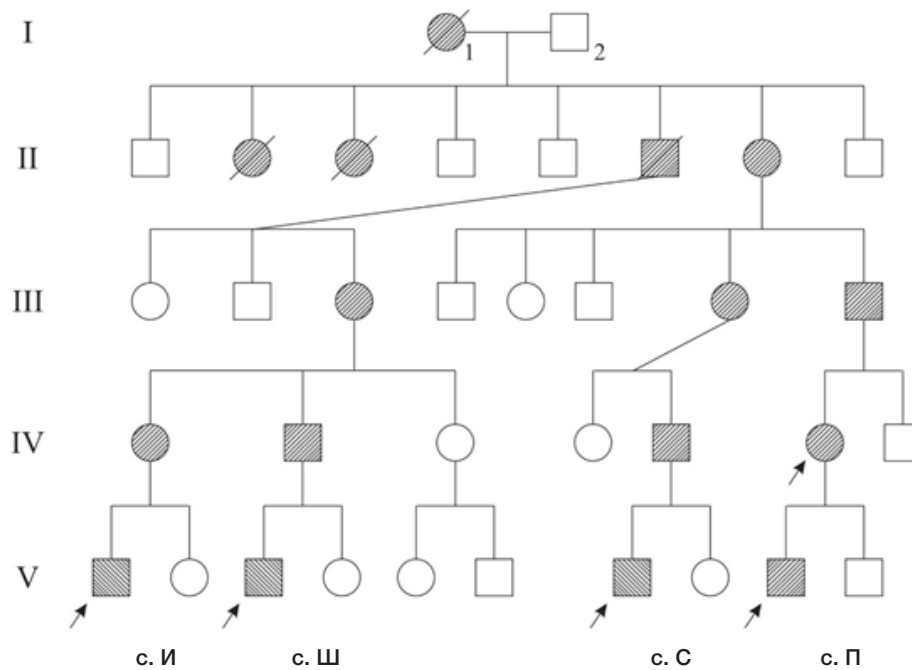


Рис. 1. Родословная семьи с вульгарным ихтиозом

#### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

При проведении клинико-эпидемиологического анализа отмечен выраженный полиморфизм клинических проявлений (от легких форм до тяжелых) не только между различными семьями, но и внутрисемейный. Заболевание у всех пациентов проявлялось с рождения. Отмечены сухость слизистых, кожных покровов и волос, «исчерченность» кожи ладоней и стоп. Отмечено шелушение кожи от редких до обширных поражений в виде мелкопластинчатых или крупнопластинчатых чешуек светло-серого цвета, локализованных у большинства пациентов на животе и голенях. У части пациентов наиболее выраженное шелушение наблюдалось на груди и разгибательных поверхностях конечностей, отмечен фолликулярный кератоз. Чешуйки распространялись также по краю роста волос, по границе красной каймы губ.

При анализе мест рождения и происхождения пациентов с ихтиозом, выявленных в Ростовской области отмечено, что около половины всех больных проживают в Миллеровском районе, либо родом оттуда (37 больных из 16 семей). По национальности все больные — русские, по происхождению — коренные жители района (коренными считали жителей и их семьи, проживающие на территории области не менее трех поколений). Истинное число больных ВИ в выявленных семьях составило 50 (4 умерло, 7 проживают за пределами района), т. е. прослеживается эффект основателя. Генеалогический анализ позволил установить родственные связи для части семей, так 5 из

16 семей (16 больных) родом (в третьем-четвертом поколении) из хутора Грай-Воронец и происходят от одного предка, родившегося в конце 19 в. (1896 г.). Родословная этих семей представлена на рис. 1.

Анализ показал, что частота мутаций 2282del4 в гене *FLG* ниже, чем в Европе, но соответствует результатам, полученным в Новосибирске [7, 9].

Выявлены различия в частоте мутации 2282del4 в гене *FLG* у больных ВИ — 0,483 (28/58) и в контрольной выборке — 0,016 (2/127), что подтверждает наличие значимых различий (значение точного критерия Фишера  $p < 0,00001$ ).

#### ВЫВОДЫ

Распространенность ВИ в Ростовской области составила 1:5025 обследованных, с вариацией по районам от 0 (в Тарасовском, Родионово-Несветайском и Красносулинском) до 1:1942 в Целинском и в 1:2032 Миллеровском районах. Показатель распространенности ВИ у жителей данной территории соответствует среднему значению по России 1:5151 [13, 14]. Анализ происхождения пациентов показал, что для большей части семей в области прослеживается эффект основателя. Сравнительный анализ частоты мутации 2282del4 в гене *FLG* в двух группах показал, что среди пациентов с ВИ частота мутации (48,28%) 2282del4 в гене *FLG* в 30 раз превышает частоту в контрольной группе (1,58%), что косвенно подтверждает патогенное действие мутации в группе больных ВИ. Мутация R501X не выявлена как у больных ВИ, так и в контрольной группе.

#### Литература

- Oji V, Tadani G, Akiyama M, Blanchet Bardon C, Bodemer C, Bourrat E et al. Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Sorèze 2009. *J Am Acad Dermatol.* 2010; 63 (4): 607–41.
- Traupe H, Fischer J, Oji V. Nonsyndromic types of ichthyoses - an update. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2014; 12 (2): 109–21.
- Wells RS, Kerr CB. Clinical features of autosomal dominant and sex-linked ichthyosis in an English population. *Br Med J.* 1966; 1 (5493): 947–50.

4. Oji V, Traupe H. Ichthyoses: differential diagnosis and molecular genetics. *Eur J Dermatol*. 2006; 16 (4): 349–59.
5. Smith FJ, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Sandilands A, Campbell LE, Zhao Y et al. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nat Genet*. 2006; 38 (3): 337–42.
6. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP 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): 441–6.
7. Gruber R, Janecke AR, Fauth C, Utermann G, Fritsch PO, Schmuth M. Filaggrin mutations p.R501X and c.2282del4 in ichthyosis vulgaris. *Eur J Hum Genet*. 2007; 15 (2): 179–84.
8. Meng L, Wang L, Tang H, Tang X, Jiang X, Zhao J et al. Filaggrin gene mutation c.3321delA is associated with various clinical features of atopic dermatitis in the Chinese Han population. *PLoS One*. 2014; 9 (5): e98235.
9. Максимов В. Н., Куликов И. В., Семаев С. Е., Максимова Ю. В., Простякова Е. М., Малютина С. К. и др. Делеция 2282del4 в гене филаггрина в популяции жителей Новосибирска и у больных вульгарным ихтиозом. *Медицинская генетика*. 2007; 6 (8): 21–4.
10. Карунас А. С. Молекулярно-генетическое исследование аллергических заболеваний [диссертация]. Уфа: 2012.
11. Зуева М. И. Мутации R501X и 2282del4 гена FLG у больных аллергодерматозами. *Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія: Біологія*. 2011; 947 (13): 93–7.
12. Амелина С. С., Ветрова Н. В., Пономарева Т. И., Амелина М. А., Ельчинова Г. И., Петрин А. Н. и др. Популяционная генетика наследственных болезней в 12 районах Ростовской области. *Нозологический спектр моногенных наследственных болезней*. Валеология. 2014; (2): 35–42.
13. Зинченко Р. А., Гинтер Е. К. Особенности медико-генетического консультирования в различных популяциях и этнических группах. *Медицинская генетика*. 2008; 7 (10): 20–9.
14. Зинченко Р. А., Ельчинова Г. И., Гинтер Е. К. Факторы, определяющие распространение наследственных болезней в российских популяциях. *Медицинская генетика*. 2009; 8 (12): 7–23.
15. Животовский Л. А. Популяционная биометрия. М.: Изд-во «Наука»; 1991. 271 с.

## References

1. Oji V, Tadini G, Akiyama M, Blanchet Bardon C, Bodemer C, Bourrat E et al. Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Sorèze 2009. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 63 (4): 607–41.
2. Traupe H, Fischer J, Oji V. Nonsyndromic types of ichthyoses - an update. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2014; 12 (2): 109–21.
3. Wells RS, Kerr CB. Clinical features of autosomal dominant and sex-linked ichthyosis in an English population. *Br Med J*. 1966; 1 (5493): 947–50.
4. Oji V, Traupe H. Ichthyoses: differential diagnosis and molecular genetics. *Eur J Dermatol*. 2006; 16 (4): 349–59.
5. Smith FJ, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Sandilands A, Campbell LE, Zhao Y et al. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nat Genet*. 2006; 38 (3): 337–42.
6. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP 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): 441–6.
7. Gruber R, Janecke AR, Fauth C, Utermann G, Fritsch PO, Schmuth M. Filaggrin mutations p.R501X and c.2282del4 in ichthyosis vulgaris. *Eur J Hum Genet*. 2007; 15 (2): 179–84.
8. Meng L, Wang L, Tang H, Tang X, Jiang X, Zhao J et al. Filaggrin gene mutation c.3321delA is associated with various clinical features of atopic dermatitis in the Chinese Han population. *PLoS One*. 2014; 9 (5): e98235.
9. Maksimov VN, Kulikov IV, Semaev SE, Maksimova YuV, Prostyakova EM, Maljutina SK et al. Deletsiya 2282del4 v gene filaggrina v populyatsii zhiteley No-vosibirskaya i u bol'nykh vul'garnym ikhtiozom. *Meditsinskaya genetika*. 2007; 6 (8): 21–4.
10. Karunas AS. Molekulyarno-geneticheskoe issledovanie allergicheskikh zabolevaniy [dissertatsiya]. Ufa: 2012.
11. Zueva MI. Mutatsii R501X i 2282del4 gena FLG u bol'nykh allergodermatozami. *Visnik Kharkivs'kogo natsional'nogo universitetu imeni V. N. Karazina. Seriya: Biologiya*. 2011; 947 (13): 93–7.
12. Amelina SS, Vetrova NV, Ponomareva TI, Amelina MA, El'chinova GI, Petrin AN et al. Populyatsionnaya genetika nasledstvennykh bolezney v 12 rayonakh Rostovskoy oblasti. *Nozologicheskij spektr monogennykh nasledstvennykh bolezney*. Valeologiya. 2014; (2): 35–42.
13. Zinchenko RA, Ginter EK. Osobennosti mediko-geneticheskogo konsult'irovaniya v razlichnykh populyatsiyakh i etnicheskikh gruppakh. *Meditsinskaya genetika*. 2008; 7 (10): 20–9.
14. Zinchenko RA, El'chinova GI, Ginter E. K. Faktory, opredelyayushchie rasprostranenie nasledstvennykh bolezney v rossiyskikh populyatsiyakh. *Meditsinskaya genetika*. 2009; 8 (12): 7–23.
15. Zhivotovskiy LA. Populyatsionnaya biometriya. M.: Izd-vo «Наука»; 1991. 271 p.