

DOI: 10.26693/jmbs07.05.082

УДК 575.222.5:616-056.7-078:57.088.7(477.54)

Федота О. М.¹, Садовниченко Ю. О.², Дорофєєва В. Р.¹,Мовчан Н. В.³, Данильченко С. І.⁴

ЕФЕКТИ ІНБРИДИНГУ НА ПОШИРЕНІСТЬ ХРОСОМОНИХ ПОРУШЕНЬ СЕРЕД НАСЕЛЕННЯ СЛОБОЖАНЩИНИ

¹Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна²Харківський національний медичний університет, Харків, Україна³КНП «Красноградська центральна районна лікарня», Красноград, Україна⁴Херсонський державний університет, Херсон, Україна

Збільшення показників інбридингу та віку батьків при народженні дітей є факторами підвищення ризику появи нащадків зі структурними та числовими хромосомними аномаліями через зміни рекомбінаційних процесів та поведінки хромосом під час мейозу. Відомості щодо ефектів інбридингу на хромосомні та геномні мутації людини у літературі обмежені.

Мета – оцінка впливу показників інбридингу на поширеність хромосомної патології у районах Харківської області.

Матеріали і методи дослідження. Дослідження проведене у чотирьох районах Харківської області – Балаклійському, Вовчанському, Зміївському та Красноградському (адміністративно-територіальний устрій наведено за станом на 01.07.2020 р.). За даними про 1582 шлюби, укладені мешканцями цих районів, визначено середній вік осіб, шлюбну відстань, коефіцієнт випадкового інбридингу F_{ST} . За інформацією щодо 654 осіб у віці 0–17 років, 39 з яких мали хромосомними порушення, розраховано поширеність хромосомної патології.

Результати дослідження. Середній вік укладання шлюбу серед мешканців досліджених районів становив $27,8 \pm 0,1$ року, середня шлюбна відстань – $320,4 \pm 28,4$ км, а коефіцієнт випадкового інбридингу F_{ST} – 0,001292. Поширеність хромосомної патології складала 0,08%. У досліджених районах на обліку перебували пацієнти з чотирма синдромами, – Дауна, Клайнфельтера, Тернера та Прадера-Віллі, найчастішою нозологічною одиницею був синдром Дауна. Коефіцієнт випадкового інбридингу F_{ST} у сільських поселеннях був у 17,2 рази вищим, ніж у міських, а показник поширеності хромосомної патології – у 2,6 рази вищим. Встановлено сильний позитивний зв'язок між коефіцієнтами випадкового інбридингу F_{ST} та показниками поширеності хромосомної патології у досліджених районах ($r = 0,904$).

Висновки. Зростання ступеня інбридингу у досліджених районах майже у 2 рази протягом останніх років може сприяти збільшенню тягаря хромосомної патології населення через існування позитивного зв'язку між дослідженими популяційними показниками.

Ключові слова: коефіцієнт випадкового інбридингу, хромосомна патологія, поширеність генетичної патології.

Зв'язок роботи з науковими темами. Дослідження проведене у рамках науково-дослідної роботи ХНУ імені В.Н. Каразіна «Генетичні передумови розвитку та корекції спадкової патології на різних етапах онтогенезу людини та тварин» (2016–2022 рр.), №№ держ. реєстрації 0116U005341, 0119U102493.

Вступ. Хромосомні патології, зумовлені хромосомними та геномними мутаціями, є одними з провідних чинників пре- та перинатальної смертності, з поширеністю серед новонароджених у середньому по 16 європейських країнах майже 0,5% [1]. За даними літератури, вказаний показник збільшився у Великій Британії та Китаї протягом десятиріччя майже удвічі [2]. У Франції ці патології відмічаються утричі частіше у порівнянні з Бельгією та Північною Ірландією [3]. В Україні станом на 2015 рік поширеність хромосомної патології серед животно-мертвонароджених становила близько 0,1% [4].

Зазвичай підвищення поширеності хромосомної патології у країнах з високим рівнем життя окремими авторами обґрунтовується відповідним зростанням питомої ваги батьків у віці понад 35 років [2, 5], та у якості основного фактора збільшення ризику народження дітей з хромосомними аномаліями в батьків старшого віку розглядається порушення процесів рекомбінації та розходження хромосом під час мейозу [6, 7].

Рівень інбридингу може впливати на перебіг подій у мейозі. Оскільки його зростання опосередковано зумовлює зміни рекомбінаційних процесів [8], моніторинг показників поширеності хромосомних аномалій серед населення доцільно проводити з урахуванням впливу факторів популяційної динаміки, що широко досліджується на модельних об'єктах [9].

Можна очікувати, що наслідки зростання показників інбридингу спостерігатимуться протягом кількох поколінь, оскільки, наприклад, не усі хромосомні аномалії, зокрема збалансовані трансло-

кації, діагностуються у носіїв через відсутність фенотипових проявів. Носійство хромосомних перестроєнь, у свою чергу, зумовлює підвищений ризик народження нащадків з чисельними змінами у хромосомному наборі внаслідок загального інтерхромосомного ефекту, коли в родині носіїв транслокацій спостерігається висока частка ембріонів з кількісними аномаліями за хромосомами, які не беруть участь у перебудові [10–16].

Гомозиготизація певних алелів через зростання показників інбридингу може спричинювати збільшення тягаря генетичної патології населення як безпосередньо через сегрегацію моногенних захворювань, так і внаслідок формування генотипів, асоційованих з розвитком, зокрема хромосомних аномалій [17].

В той же час відомості щодо зв'язку показників інбридингу з ризиком народження дітей з хромосомною патологією у літературі нечисленні та суперечливі. J. Zlotogora та S.A. Shalev наведено приклад арабського села у Ізраїлі, де 70–80% шлюбів були спорідненими, а поширеність синдрому Дауна у 2,4 рази перевищувала таку серед мусульманського населення країни в цілому, тоді як середній вік матерів при народженні дитини не відрізнявся від загальнопопуляційного [18]. Ці показники зіставні з даними досліджень, проведених у Кувейті, які показали підвищення частоти народження дітей з синдромом Дауна у споріднених шлюбах у порівнянні з неспорідненими, а у Єгипті подібні результати були отримані для синдромів котячого крику та Прадера-Віллі [17]. Однак зв'язок між поширеністю хромосомних захворювань в цілому та окремих їх форм зі спорідненими шлюбами доведено не в усіх випадках [17], що може бути зумовлене, у тому числі, відсутністю аналізу показників інбридингу.

У роботі N. Marchi та ін. за результатами молекулярно-генетичного аналізу показано, що нащадки від екзогамних шлюбів, які укладалися між особами з різних населених пунктів на відстані до 40 км були більш інбредними, ніж нащадки від ендогамних шлюбів, проте це є характерним лише для тюрко-монголів з Середньої Азії [19].

Аналіз популяційно-генетичних характеристик населення, зокрема, України, у теперішній час уявляється особливо актуальним через зростання міграційних потоків, оскільки такі дані можуть бути використані задля моніторингу тягаря генетичної патології жителів кожного регіону, формування основ демографічної й соціальної політики на державному та місцевому рівнях, розробки програм медичної та економічної допомоги населенню, а також забезпечення трансграничної взаємодії з країнами ЄС у гуманітарній сфері.

Мета роботи – оцінка впливу показників інбридингу на поширеність хромосомної патології у районах Харківської області.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження проведене у історичному ядрі Слобожанщини – Балаклійському, Вовчанському, Зміївському та Красноградському районах Харківської області (адміністративно-територіальний устрій наведено за станом на 01.07.2020 р., **табл. 1**).

Таблиця 1 – Характеристика районів дослідження [20]

Параметр	Район			
	Балаклійський	Вовчанський	Зміївський	Красноградський
Площа, км ²	1986	1888	1365	985
Чисельність постійного населення	81922	47084	71766	44699
Чисельність населення у віці 0–17 років	13636	7767	11957	7981

Дані щодо 1582 шлюбів, укладених у 2015 р., отримано у державних органах та органах місцевого самоврядування. Інформацію щодо 654 осіб у віці 0–17 років вивчено в установах охорони здоров'я районів й області протягом 2016–2020 рр. задля забезпечення повноти відомостей щодо стану здоров'я населення вказаних районів. Серед них виявлено 39 осіб з хромосомними порушеннями, зокрема з анеуплоїдіями – синдромами Дауна, Тернера, Клайнфельтера – та мікроделеційними порушеннями – синдромом Прадера-Віллі. У 35 хворих діагностовано повні форми синдромів, у двох – транслокаційні форми синдрому Дауна, у двох – мозаїчні форми синдрому Дауна та Прадера-Віллі.

Визначено наступні популяційні показники: середній вік осіб, шлюбну відстань, коефіцієнт випадкового інбридингу F_{ST} [21] та поширеність хромосомної патології серед дітей та підлітків.

Статистичний аналіз проведено за допомогою програмного забезпечення Statistica Basic Academic (version 13.3, TIBCO Software Inc., Palo Alto, CA, USA). Перевірку даних на відповідність закономірностям нормального розподілу проведено за критеріями Шапіро-Уїлка та Колмогорова-Смірнова, а середніх арифметичних у попарних порівняннях – за критеріями Манна-Уїтні та Стьюдента, у множинних – за критерієм Краскела-Уолліса. Різницю частот оцінено за допомогою ϕ -перетворення Фішера шляхом кутової трансформації. Зв'язок між показниками визначено за допомогою кореляційного аналізу за Спірменом [22].

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

Результати дослідження та їх обговорення. У якості факторів, що впливають на величину тягаря генетичної патології людини, ми дослідили вік дітонородження та ступінь інбридингу [2, 23]. У зв'язку з тим, що за віком укладання шлюбу можна прогнозувати вік батьків при народженні першої дитини, нами було вивчено вікові характеристики шлюбів у досліджуваних районах.

Визначено, що середній вік укладання шлюбу по досліджених районах становив $27,8 \pm 0,1$ року – від $27,0 \pm 0,3$ року у Вовчанському районі до $28,5 \pm 0,2$ року у Зміївському ($P < 0,001$) (табл. 2). Серед міського населення цей показник дорівнював $28,2 \pm 0,2$ року і статистично значуще перевищував такий серед сільського ($27,5 \pm 0,2$ року) на 0,7 року ($P = 0,006$) (табл. 2). Жінки при одруженні були молодшими за чоловіків на 2,9 роки ($P < 0,001$). Таким чином, середній вік матері при народженні дитини у досліджених районах зівставний з таким при народженні першої дитини чи дитини в цілому в Україні – 25,1 та 27,4 року відповідно [20], а також з рекомендованим для дітонородження віком матерів у країнах ЄС – 20–35 років [24].

Для оцінки показників інбридингу ми визначили шлюбно-міграційні характеристики населення.

Таблиця 2 – Середній вік осіб, які взяли шлюб, по районах Харківської області

Район	Міські поселення, років*	Сільські поселення, років*	P	Район у цілому, років*
Балаклійський	$28,1 \pm 0,4$	$27,5 \pm 0,3$	0,187	$27,7 \pm 0,2$
Вовчанський	$27,7 \pm 0,5$	$26,4 \pm 0,4$	0,014	$27,0 \pm 0,3$
Зміївський	$28,8 \pm 0,4$	$28,4 \pm 0,3$	0,219	$28,5 \pm 0,2$
Красноградський	$28,0 \pm 0,4$	$26,6 \pm 0,3$	0,017	$27,2 \pm 0,3$
У цілому	$28,2 \pm 0,2$	$27,5 \pm 0,2$	0,006	$27,8 \pm 0,1$

Примітки: $\bar{X} \pm m_{\bar{x}}$, де \bar{X} – середнє значення ознаки, $m_{\bar{x}}$ – стандартна похибка; P – рівень значущості

Таблиця 4 – Коефіцієнти випадкового інбридингу F_{ST} у районах Харківської області

Тип поселень	Балаклійський	Вовчанський	Зміївський	Красноградський
Міські	0,000074	0,000093	0,000105	0,000076
Сільські	0,000159–0,003797	0,000340–0,004198	0,000131–0,002151	0,000209–0,008150

Середня шлюбна відстань у районах дослідження становила $320,4 \pm 28,4$ км – від $263,2 \pm 48,4$ км у Балаклійському районі до $400,1 \pm 80,0$ км у Вовчанському ($P = 0,003$) (табл. 3). Серед міського населення цей показник дорівнював $337,5 \pm 47,0$ км, а серед сільського – $310,5 \pm 35,7$ км (табл. 3).

Таблиця 3 – Шлюбна відстань у районах Харківської області

Район	Міські поселення, км*	Сільські поселення, км*	P	Район у цілому, км*
Балаклійський	$238,0 \pm 73,9$	$278,5 \pm 63,6$	$< 0,001$	$263,2 \pm 48,4$
Вовчанський	$442,5 \pm 138,2$	$363,4 \pm 89,6$	0,017	$400,1 \pm 80,0$
Зміївський	$346,2 \pm 74,9$	$286,6 \pm 54,3$	0,660	$302,2 \pm 44,6$
Красноградський	$378,9 \pm 98,2$	$374,8 \pm 99,0$	0,242	$376,6 \pm 70,2$
У цілому	$337,5 \pm 47,0$	$310,5 \pm 35,7$	0,002	$320,4 \pm 28,4$

Примітки: $\bar{X} \pm m_{\bar{x}}$, де \bar{X} – середнє значення ознаки, $m_{\bar{x}}$ – стандартна похибка; P – рівень значущості

Розрахований за шлюбно-міграційними характеристиками населення коефіцієнт випадкового інбридингу F_{ST} у досліджуваних районах становив 0,001292 – від 0,000074 у м. Балаклії до 0,008150 в одному з сіл Красноградського району (табл. 4). Рівень інбридингу у сільських поселеннях був у 17,2 рази вищим, ніж у міських – $0,001498 \pm 0,000234$ та $0,000087 \pm 0,000007$ відповідно ($P = 0,0012$). З 2008 р. цей показник у містах та селах досліджених районів зріс у 1,8 рази ($P = 0,012$).

Поширеність хромосомної патології по досліджених районах становила 0,08% – від 0,05% у Вовчанському районі до 0,14% у Красноградському, що не відрізняється від раніше отриманих нами показників по інших районах області – від 0,06% у Богодухівському до 0,09% в Ізюмському ($P > 0,05$), але є нижчим за цей показник у європейських країнах – 0,49% ($P < 0,001$) [1]. У якості аргументу на користь цієї різниці можна навести охоплення населення програмами скринінгу 1 та 2 триместрів вагітності та ранньої діагностики хромосомних порушень в Україні.

У досліджених районах на обліку перебували пацієнти з чотирма синдромами, зумовленими

хромосомними порушеннями, – Дауна, Клайнфельтера, Тернера та Прадера-Віллі (табл. 5). Найбільшу кількість нозологічних форм патологій цієї групи відмічено у Балаклійському районі, а найменше – у Вовчанському та Зміївському.

Таблиця 5 – Хромосомна патологія у районах Харківської області

Район	Кількість хворих				
	Синдром Дауна	Синдром Клайнфельтера	Синдром Тернера	Синдром Прадера-Віллі	Усього
Балаклійський	10	1	1	–	12
Вовчанський	4	–	–	–	4
Зміївський	8	–	–	–	8
Красноградський	9	–	–	2	11
Усього	31	1	1	2	35

Найпоширенішою хромосомною хворобою був синдром Дауна – 1:1334 – від 1:1995 у Вовчанському районі до 1:863 у Красноградському (табл. 5), що не відрізняється від показників по інших районах області – від 1:1724 у Богодухівському до 1:1070 – в Ізюмському ($P > 0,05$). По Україні цей показник становить 1:1164 ($P > 0,05$) [25], а по європейських країнах може сягати 1:461 ($P < 0,001$) [26].

Синдроми Клайнфельтера та Тернера зафіксовані лише у Балаклійському районі, їх поширеність становила 1:6991 хлопчиків та 1:6645 дівчаток (табл. 5). По Україні цей показник для синдрому Тернера у середньому складає 1:1290 [27], тоді як, наприклад, у Данії – 1:1754 ($P < 0,05$) та 1:1695 ($P > 0,05$) відповідно [28].

Хворі з синдромом Прадера-Віллі виявлені лише у Красноградському районі – 1:3884 (табл. 5), що є зіставним з цим показником у Естонії – 1:13217 ($P > 0,05$) [29].

Аналіз показників коефіцієнтів випадкового інбридингу F_{ST} та поширеності хромосомної патології по окремих населених пунктах досліджених районів виявив сильний позитивний зв'язок між ними ($r = 0,904$, $P < 0,001$) (табл. 6). Вищий у 2,6 разів показник поширеності досліджуваних аномалій у сільських поселеннях, ніж у міських ($P < 0,01$), ймовірно, зумовлений вищим у 17,2 рази рівнем інбридингу у них.

Ілюстрацією асоціації показників інбридингу з поширеністю хромосомних порушень є результати дослідження мікрodelейного синдрому – Х-зчепленого

рецесивного іхтіозу, що здебільшого спричинений делеціями гена *STS*, розташованого у локусі Хр22.3 [30]. Поширеність Х-зчепленого рецесивного іхтіозу серед чоловіків Харківської області становила $1,5 \cdot 10^{-4}$, що не відрізняється від цього показника у країнах Західної Європи – $1,6 \cdot 10^{-4}$ – $2,5 \cdot 10^{-4}$ [31]. Найнижчим він був у Красноградському районі – $4,7 \cdot 10^{-5}$ чоловіків, а найвищим – у Дворічанському – $4,9 \cdot 10^{-4}$ чоловіків [32].

Аналіз коефіцієнтів випадкового інбридингу F_{ST} та показників поширеності Х-зчепленого рецесивного іхтіозу у населених пунктах досліджених районів показав наявність позитивного зв'язку між ними ($r = 0,976$, $p < 0,001$) [32]. Встановлена асоціація може бути зумовлена посиленням рекомбінаційних процесів, особливо у «гарячих точках» кросинговеру, до яких належить локус Хр22.3, та відповідного зростання частоти хромосомних аберацій на тлі збільшення рівня гомозиготизації населення за підвищенні ступеня інбридингу [8, 33].

Таблиця 6 – Випадковий інбридинг та поширеність хромосомної патології у районах Харківської області

Населений пункт	F_{ST}	Поширеність хромосомної патології	Населений пункт	F_{ST}	Поширеність хромосомної патології
м. Балаклія	0,000074	0,002630	сmt Слобожанське	0,000131	0,000835
сmt Андріївка	0,000197	0,003460	с. Борова	0,000686	0,002477
сmt Донець	0,000159	0,001730	с. Донець	0,000713	0,003831
сmt Савинці	0,000345	0,003021	с. Першотравневе	0,000658	0,002747
с. Борщівка	0,000951	0,006329	м. Красноград	0,000076	0,001094
с. Вербівка	0,000430	0,002577	с. Березівка	0,002693	0,012658
с. Протопопівка	0,001184	0,009009	с. Берестовенька	0,001278	0,005587
м. Вовчанськ	0,000092	0,000585	с. Кобзівка	0,001807	0,007752
с. Бударки	0,004198	0,033333	с. Микола-Комишувате	0,000908	0,007722
с. Новоалександрівка	0,001758	0,006452	с. Попівка	0,001188	0,004673
м. Зміїв	0,000105	0,001207	с. Українка	0,004421	0,038462
Статистики			$r = 0,904$, $P < 0,001$		

Примітка: F_{ST} – коефіцієнт випадкового інбридингу.

Зазвичай аналіз популяційних аспектів та прогнозування ризиків щодо хромосомної патології ускладнено втратою 50–60% вагітностей у разі хромосомних порушень ембріону та плоду [34], особливо за умов підвищеного рівня інбридингу. Випадки появи гомозиготних за внутрішньохромосомними перебудовами нащадків хоча і є поодинокими, однак частіше трапляються у споріднених шлюбах [35]. У дослідженні А. Рау та ін. встановлено, що у жінок незалежно від вікової категорії у споріднених шлюбах підвищується частота нерозходження хромосом у мейозі II овогенезу, отже зростає ймовірність народження дітей з синдромом Дауна [36]. Зокрема, S.A. Campbell та ін. наведений приклад родини, у якій чоловік та жінка були носіями міжхромосомних транслокацій і мали кількох дітей-носіїв таких мутацій та чисельні спонтанні аборти в анамнезі [37]. Водночас у літературі зустрічаються припущення, що деякі хромосомні перебудови можуть підлягати дії позитивного добору в процесі еволюції, зокрема довгий інверсійний поліморфізм у локусі 17q21.31 може зумовлювати більшу пристосованість жінок-носіїв, які мають більше дітей та вищий рівень рекомбінації у порівнянні з жінками без цієї інверсії [38].

У якості основних механізмів підвищення ризику порушення розходження хромосом внаслідок зростання ступеня інбридингу можуть розглядатися утворення у геномі батьків паттернів гомозиготності (runs of homozygosity, ROH); формування певних генотипів, зокрема, за поліморфними варіантами генів одновуглецевого метаболізму *MTHFR*, *MTR*, *MTRR*, які пов'язані з епігенетичною

регуляцією експресії генів, у тому числі з метилуванням ДНК; гомозиготизація мутантних алелів, які спричинюють зміни кросинговеру й мейозу безпосередньо, зокрема мутацій генів *MEI1*, *CNTD1*, *PRR19* [8, 39–43]. Отже, підвищення показників інбридингу може опосередковано бути драйвером тягаря хромосомної патології населення.

Висновки. Зростання ступеня інбридингу у досліджених районах майже у 2 рази протягом останніх років може сприяти збільшенню тягаря хромосомної патології населення через існування позитивного зв'язку між дослідженими популяційними показниками.

Перспективи подальших досліджень. Отримані дані можуть бути використані для аналізу результатів молекулярних досліджень рівня інбридингу та моніторингу генетичної патології у різних регіонах України.

Подяки. Автори висловлюють подяку за сприяння та допомогу у збиранні первинної інформації для дослідження протягом 2016–2020 рр. директору КНП Балаклійської міської ради Харківської області «Балаклійська клінічна багатопрофільна лікарня інтенсивного лікування» Руденко М.О. та заступнику директора Білодід Л.М., директору КНП «Вовчанська центральна районна лікарня» Вовчанської міської ради Тищенку К.В., директору КНП «Зміївська центральна районна лікарня» Зміївської міської ради Лисаку М.П. та заступнику директора Федоті Н.М., лікарям КНП «Красноградська центральна районна лікарня» Колодяжному О.В. та Долженковій Р.С.

References

1. Moorthie S, Blencowe H, Darlison MW, Gibbons S, Lawn JE, Mastroiacovo P, et al. Chromosomal disorders: estimating baseline birth prevalence and pregnancy outcomes worldwide. *J Community Genet.* 2018 Oct;9(4):377–386. PMID: 28948513. PMCID: PMC6167258. doi: 10.1007/s12687-017-0336-2
2. Zhang XH, Qiu LQ, Ye YH, Xu J. Chromosomal abnormalities: subgroup analysis by maternal age and perinatal features in Zhejiang province of China, 2011–2015. *Ital J Pediatr.* 2017 May 12;43(1):47. PMID: 28499441. PMCID: PMC5429550. doi: 10.1186/s13052-017-0363-y
3. Wellesley D, Dolk H, Boyd PA, Greenlees R, Haeusler M, Nelen V, et al. Rare chromosome abnormalities, prevalence and prenatal diagnosis rates from population-based congenital anomaly registers in Europe. *Eur J Hum Genet.* 2012 May;20(5):521–526. PMID: 22234154. PMCID: PMC3330224. doi: 10.1038/ejhg.2011.246
4. Protsyuk OV, Lynchak OV, Pokanevich TM. Prevalence of chromosomal abnormalities among live births and stillbirths in Ukraine. *Obstetrics. Gynecology. Genetics.* 2017;3:37–41. [Ukrainian]
5. Peters BA, Kermani BG, Alferov O, Agarwal MR, McElwain MA, Gulbahce N, et al. Detection and phasing of single base de novo mutations in biopsies from human in vitro fertilized embryos by advanced whole-genome sequencing. *Genome Res.* 2015 Mar;25(3):426–434. PMID: 25672852. PMCID: PMC4352880. doi: 10.1101/gr.181255.114
6. Liu L, Lu Y, Zhang P, Sun Y, Li Y, Ma C, et al. The Risk of Advanced Maternal Age: Causes and Overview. *J Gynecol Res Obstet.* 2020 May 5;6(2):019–023. doi: 10.17352/jgro.000080
7. Yatsenko AN, Turek PJ. Reproductive genetics and the aging male. *J Assist Reprod Genet.* 2018 Jun;35(6):933–941. PMID: 29524155. PMCID: PMC6030011. doi: 10.1007/s10815-018-1148-y
8. Fedota OM, Lysenko NG, Ruban SY, Kolisnyk OI, Goraychuk IV. The effects of polymorphisms in growth hormone and growth hormone receptor genes on production and reproduction traits in aberdeen-angus cattle (*Bos taurus* L., 1758). *Cytol Genet.* 2017 Oct 1;51(5):38–49. doi:10.3103/S0095452717050024

9. Curik I, Ferenčaković M, Sölkner J. Genomic dissection of inbreeding depression: a gate to new opportunities. *R Bras Zootec.* 2017 Sep;46(9):773–782. doi: 10.1590/S1806-92902017000900010
10. Mateu-Brull E, Rodrigo L, Peinado V, Mercader A, Campos-Galindo I, Bronet F, et al. Interchromosomal effect in carriers of translocations and inversions assessed by preimplantation genetic testing for structural rearrangements (PGT-SR). *J Assist Reprod Genet.* 2019 Dec;36(12):2547–2555. PMID: 31696386. PMCID: PMC6911137. doi: 10.1007/s10815-019-01593-9
11. Aristidou C, Koufaris C, Theodosiou A, Bak M, Mehrjouy MM, Behjati F, et al. Accurate breakpoint mapping in apparently balanced translocation families with discordant phenotypes using whole genome mate-pair sequencing. *PLoS One.* 2017 Jan 19;12(1):e0169935. PMID: 28072833. PMCID: PMC5225008. doi: 10.1371/journal.pone.0169935
12. Wilch ES, Morton CC. Historical and clinical perspectives on chromosomal translocations. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1044:1–14. PMID: 29956287. doi: 10.1007/978-981-13-0593-1_1
13. Zhang H, Wang R, Li L, Jiang Y, Zhang H, Liu R. Clinical feature of infertile men carrying balanced translocations involving chromosome 10: Case series and a review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2018 Apr;97(15):e0452. PMID: 29642220. PMCID: PMC5908604. doi: 10.1097/MD.00000000000010452
14. Tšuiiko O, Dmitrijeva T, Kask K, Tammur P, Tõnisson N, Salumets A, et al. Detection of a balanced translocation carrier through trophoctoderm biopsy analysis: a case report. *Mol Cytogenet.* 2019 Jun 18;12:28. PMID: 31244893. PMCID: PMC6582470. doi: 10.1186/s13039-019-0444-2
15. ESHRE PGT Consortium Steering Committee, Carvalho F, Coonen E, Goossens V, Kokkali G, Rubio C, et al. ESHRE PGT Consortium good practice 136 recommendations for the organisation of PGT. *Hum Reprod Open.* 2020 May 29;2020(3):hoaa021. PMID: 32524036. PMCID: PMC7257038. doi: 10.1093/hropen/hoaa021
16. De Rycke M, Berckmoes V. Preimplantation Genetic Testing for Monogenic Disorders. *Genes (Basel).* 2020 Jul 31;11(8):871. PMID: 32752000. PMCID: PMC7463885. doi: 10.3390/genes11080871
17. Shawky RM, Elsayed SM, Zaki ME, Nour El-Din SM, Kamal FM. Consanguinity and its relevance to clinical genetics. *Egypt J Med Hum Genet.* 2013 Apr;14(2):157–164. doi: 10.1016/j.ejmhg.2013.01.002
18. Zlotogora J, Shalev SA. The consequences of consanguinity on the rates of malformations and major medical conditions at birth and in early childhood in inbred populations. *Am J Med Genet A.* 2010 Aug;152A(8):2023–2028. PMID: 20635393. doi: 10.1002/ajmg.a.33537
19. Marchi N, Menecier P, Georges M, Lafosse S, Hegay T, Dorzhu C, et al. Close inbreeding and low genetic diversity in Inner Asian human populations despite geographical exogamy. *Sci Rep.* 2018 Jun 20;8(1):9397. PMID: 29925873. PMCID: PMC6010435. doi: 10.1038/s41598-018-27047-3
20. State Statistics Service of Ukraine [internet]. Available from: <http://ukrstat.gov.ua>
21. Cavalli-Sforza LL, Bodmer WF. *The Genetics of Human Populations.* Mineola, New York, USA: Dover Publications; 2013.
22. Atramentova LO, Utevska OM. *Statistical methods in biology.* Kharkiv: VN Karazin Kharkiv National University; 2007. [Ukrainian]
23. Fareed M, Afzal M. Genetics of consanguinity and inbreeding in health and disease. *Ann Hum Biol.* 2017 Mar;44(2):99–107. PMID: 27892699. doi: 10.1080/03014460.2016.1265148
24. Bewley S, Davies M, Braude P. Which career first? The most secure age for childbearing remains 20–35. *BMJ.* 2005 Sep 17;331(7517):588–589. PMID: 16166111. PMCID: PMC1215541. doi: 10.1136/bmj.331.7517.588
25. Mykytenko DO, Lynchak OV, Tymchenko OI. Genetic load in ukrainian population: congenital and hereditary disorders. *Health of Woman.* 2012;10(76):17–21. [Ukrainian]
26. de Graaf G, Buckley F, Skotko BJ. Estimation of the number of people with Down syndrome in Europe. *Eur J Hum Genet.* 2021 Mar;29(3):402–410. PMID: 33130823. PMCID: PMC7940428. doi: 10.1038/s41431-020-00748-y
27. Zelińska N, Shevchenko I, Globa E. Nationwide Study of Turner Syndrome in Ukrainian Children: Prevalence, Genetic Variants and Phenotypic Features. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2018 Jul 31;10(3):256–263. PMID: 29537378. PMCID: PMC6083464. doi: 10.4274/jcrpe.5119
28. Berglund A, Stochholm K, Gravholt CH. The epidemiology of sex chromosome abnormalities. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2020 Jun;184(2):202–215. PMID: 32506765. doi: 10.1002/ajmg.c.31805.
29. Yakoreva M, Kahre T, Žordania R, Reinson K, Teek R, Tillmann V, et al. A retrospective analysis of the prevalence of imprinting disorders in Estonia from 1998 to 2016. *Eur J Hum Genet.* 2019 Nov;27(11): 1649–1658. PMID: 31186545. PMCID: PMC6871525. doi: 10.1038/s41431-019-0446-x
30. Toral-López J, González-Huerta LM, Cuevas-Covarrubias SA. X linked recessive ichthyosis: Current concepts. *World J Dermatol.* 2015 Aug 2;4(3):129–134. doi: 10.5314/wjd.v4.i3.129
31. Traupe H, Fisher J, Oji V. Nonsyndromic types of ichthyoses – an update. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2014 Feb;12(2):109–121. PMID: 24119255. doi: 10.1111/ddg.12229

32. Fedota OM, Roshcheniuk LV, Sadovnychenko IO, Gontar JV, Merenkova IM, Vorontsov VM, Ryzhko PP. Genetic Study of X-Linked Recessive Ichthyosis in Eastern Ukraine. *Cytol Genet.* 2021 Feb 5;55(1):47–52. doi: 10.3103/S0095452721010072
33. Cañueto J, Ciria S, Hernández-Martín A, Unamuno P, González-Sarmiento R. Analysis of the STS gene in 40 patients with recessive X-linked ichthyosis: a high frequency of partial deletions in a Spanish population. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010 Oct;24(10):1226–1229. PMID: 20236202. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03612.x
34. Sahoo T, Dzidic N, Strecker MN, Commander S, Travis MK, Doherty C, et al. Comprehensive genetic analysis of pregnancy loss by chromosomal microarrays: outcomes, benefits, and challenges. *Genet Med.* 2017 Jan;19(1):83–89. PMID: 27337029. doi:10.1038/gim.2016.69
35. O'Neill ID. Homozygosity for constitutional chromosomal rearrangements: a systematic review with reference to origin, ascertainment and phenotype. *J Hum Genet.* 2010 Sep;55(9):559–564. PMID: 20574425. doi: 10.1038/jhg.2010.80
36. Ray A, Oliver TR, Halder P, Pal U, Sarkar S, Dutta S, et al. Risk of Down syndrome birth: Consanguineous marriage is associated with maternal meiosis-II nondisjunction at younger age and without any detectable recombination error. *Am J Med Genet A.* 2018 Nov;176(11):2342–2349. PMID: 30240118. doi: 10.1002/ajmg.a.40511
37. Campbell SA, Uhlmann WR, Duquette D, Johnson MP, Evans MI. Pregnancy outcome when both members of a couple have balanced translocations. *Obstet Gynecol.* 1995 May;85(5pt2):844–846. PMID: 7724133. doi: 10.1016/0029-7844(94)00246-a
38. Stefansson H, Helgason A, Thorleifsson G, Steinthorsdottir V, Masson G, Barnard J, et al. A common inversion under selection in Europeans. *Nat Genet.* 2005 Feb;37(2):129–137. PMID: 15654335. doi: 10.1038/ng1508
39. Nakka P, Smith SP, O'Donnell-Luria AH, McManus KF, 23andMe Research Team, Mountain JL, et al. Characterization of Prevalence and Health Consequences of Uniparental Disomy in Four Million Individuals from the General Population. *Am J Hum Genet.* 2019 Nov;105(5):921–932. PMID: 31607426. PMCID: PMC6848996. doi: 10.1016/j.ajhg.2019.09.016
40. Halder P, Pal U, Ganguly A, Ghosh P, Ray A, Sarkar S, et al. Understanding etiology of chromosome 21 non-disjunction from gene × environment models. *Sci Rep.* 2021 Nov 17;11(1):22390. PMID: 34789805. PMCID: PMC8599692. doi: 10.1038/s41598-021-01672-x
41. Ben Khelifa M, Ghieh F, Boudjenah R, Hue C, Fauvert D, Dard R, et al. A *MEI1* homozygous missense mutation associated with meiotic arrest in a consanguineous family. *Hum Reprod.* 2018 Jun 1;33(6):1034–1037. PMID: 29659827. doi: 10.1093/humrep/dey073
42. Husquin LT, Rotival M, Fagny M, Quach H, Zidane N, McEwen LM, et al. Exploring the genetic basis of human population differences in DNA methylation and their causal impact on immune gene regulation. *Genome Biol.* Dec 18;19(1):222. PMID: 30563547. PMCID: PMC6299574. doi: 10.1186/s13059-018-1601-3
43. Bondarieva A, Raveendran K, Telychko V, Rao HBDP, Ravindranathan R, Zorzompokou C, et al. Proline-rich protein PRR19 functions with cyclin-like CNTD1 to promote meiotic crossing over in mouse. *Nat Commun.* 2020 Jun 18;11(1):3101. PMID: 32555348. PMCID: PMC7303132. doi: 10.1038/s41467-020-16885-3

UDC 575.222.5:616-056.7-078:57.088.7(477.54)

Effects of Inbreeding on the Prevalence of Chromosomal Disorders among the Population of Sloboda Ukraine

Fedota O. M., Sadovnychenko Yu. O., Dorofieieva V. R., Movchan N. V., Danylchenko S. I.

Abstract. An increase in inbreeding level and advanced parental age are factors that increase the risk of having children with structural and numerical chromosomal abnormalities due to altered frequency of recombination and impaired behavior of chromosomes in meiosis. There is limited information on the effects of inbreeding on human chromosomal and genomic mutations.

The purpose of the study was to assess the effect of inbreeding on the prevalence of chromosomal abnormalities in the districts of the Kharkiv region.

Materials and methods. The study was conducted in four districts of the Kharkiv region – Balakliia, Vovchansk, Zmiiv, and Krasnograd (administrative and territorial structure is given as of July 1, 2020). Based on the data of analysis of 1,582 marriages between opposite-sex couples mean age at marriage, marital distance, and the random inbreeding coefficient (F_{ST}) were estimated. Of 654 children (aged 0–17 years) included in the study, 39 had chromosomal disorders that was the basis for the calculation of the prevalence of chromosomal abnormalities.

Results and discussion. In four districts, the mean age at marriage for local residents was 27.8 ± 0.1 years. Men were 2.9 years older than women at marriage. The marital distance was 320.4 ± 28.4 km, varying from 263.17 ± 48.39 km in the Balakliia district to 400.12 ± 79.97 km in the Vovchansk district. The random

inbreeding coefficient F_{ST} was 0.001292. In rural settlements, the random inbreeding coefficient F_{ST} was by 17.2 times higher than in urban settlements. The index rose by 80 percent over the last seven years. The prevalence of chromosomal pathology among children and adolescents was 0.08%, ranging from 0.05% in the Vovchansk district to 0.14% in the Krasnograd district. Among the cases included, there were patients with Down syndrome, Klinefelter syndrome, Turner syndrome, and Prader-Willi syndrome. The most common nosological entity was Down syndrome. The prevalence of chromosomal abnormalities in villages was by 2.6 times higher than in towns. A strong positive relationship was established between the random inbreeding coefficients F_{ST} and the prevalence of chromosomal disorders in the study area ($r = 0.904$).

Conclusion. Almost two-fold increase in the inbreeding rate in the mentioned districts in just past seven years may contribute to accumulation of burden of chromosomal disorders of the population due to the presence of a positive correlation between the study population indicators.

Keywords: random inbreeding coefficient, chromosomal abnormality, prevalence of genetic disorders.

ORCID and contributionship:

Olena M. Fedota : 0000-0001-9659-383X^{A,D,E,F}

Iurii O. Sadovnychenko : 0000-0003-2453-9863^{A,B,C,D,E}

Valeriia R. Dorofieieva : 0000-0003-3463-7352^{C,D}

Natalia V. Movchan : 0000-0003-0559-8091^{B,D}

Svitlana I. Danylchenko : 0000-0001-5312-0231^{D,E,F}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Iurii O. Sadovnychenko

Kharkiv National Medical University,

Department of Medical Biology

4, Nauky Ave., Kharkiv 61022, Ukraine

tel: +380504026708, e-mail: yo.sadovnychenko@knmu.edu.ua

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 17.08.2022 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування