

С.А. ШТАНДЕЛЬ, И.В. ГОПКАЛОВА, В.В. ХАЗИЕВ,
В.Н. ДУБОВИК, Е.А. СВЕТЛОВА-КОВАЛЕНКО
Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского
АМН Украины, Харьков
E-mail: admin@ipep.com.ua

ОСОБЕННОСТИ НАСЛЕДОВАНИЯ И ВЛИЯНИЕ ОТБОРА НА РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ДИФFUЗНО-ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА В ПОПУЛЯЦИИ



На клиничко-генеалогических данных о 242 больных диффузно-токсическим зобом (ДТЗ), показателях акушерского анамнеза 2105 здоровых и 369 больных ДТЗ женщин изучены особенности генетической детерминации и естественного отбора заболевания. Результаты генетического анализа выявили соответствие наследования ДТЗ параметрам альтернативной модели. Пенетрантность гомозигот в рамках этой модели составила 78,8 %, гетерозигот – 17,3 %. За одно поколение в популяции Харьковской области частота гена предрасположенности к ДТЗ увеличивается на 0,8 %.

© С.А. ШТАНДЕЛЬ, И.В. ГОПКАЛОВА, В.В. ХАЗИЕВ,
В.Н. ДУБОВИК, Е.А. СВЕТЛОВА-КОВАЛЕНКО, 2009

Введение. ДТЗ – наиболее часто встречающаяся форма тиреотоксикоза, которая характеризуется стойким патологическим повышением продукции тиреоидных гормонов на фоне диффузно увеличенной щитовидной железы с проявлениями нарушений функционального состояния различных органов и систем, в первую очередь сердечно-сосудистой и центральной нервной систем [1]. В литературе встречается предположение о возможном полигенном характере наследования этого признака [2–5], при этом авторы опираются на данные о близнецовых исследованиях, которые продемонстрировали влияние как генетического, так и средового фактора в наследственной предрасположенности к заболеванию [2, 4, 5], а также на результаты молекулярно-генетических исследований [3, 5, 6]. Однако в основном предположение о полигенном характере наследования ДТЗ базируется на имеющихся данных о несоответствии этого заболевания менделевскому наследованию [4]. Существует также множество работ, посвященных поиску генетических маркеров предрасположенности к ДТЗ. Найдена ассоциация ДТЗ с полиморфными микросателлитными маркерами D6S2414 и D6S1271, расположенными на хромосоме 6 среди генов главного комплекса гистосовместимости (локус МНС); с полиморфным маркером Ala17Thr гена сериновой эстеразы цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA4) [3] и гаплотипом Gm иммуноглобулинового гена [7]. Но все проводимые до настоящего времени исследования четко не определили тип наследования этого заболевания. Особенности генетической детерминации ДТЗ до сих пор не изучены, поэтому решение этих вопросов остается весьма актуальным.

Широкое распространение практики планирования семьи и успехи медицины привели к нивелированию межсемейных различий по числу потомков и снижению давления отбора (так называемый «дисгенный эффект медицины»). Важным предсказуемым последствием этого явился рост генетического груза популяции. Достижения современной медицины позволяют создать адаптивную среду для генотипов, которые в более жестких условиях были бы элиминированы отбором, и тем самым повысить их приспособленность [8, 9]. Изменение давления отбора (например, путем успешного лечения зависимых от возраста болезней) при-

водит к увеличению распространенности этих патологий. До настоящего времени влияние отбора на изменение распространенности ДТЗ в популяциях практически не изучалось.

Целью настоящего исследования было изучить генетическую детерминацию ДТЗ, оценить относительную приспособленность и рассмотреть влияние отбора на распространенность этого заболевания среди населения.

Материалы и методы. Согласно требованиям Комитета экспертов ВОЗ сбор генеалогического материала проводился методом единичной регистрации [10]. Обследованы 242 пробанда с ДТЗ, находившиеся на лечении в клинике Института проблем эндокринной патологии. Характеристики обследованных больных представлены в табл. 1. Фенотипы родственников устанавливали путем анкетирования и обследования врачами клиники. Накопленную популяционную частоту ДТЗ в Харьковской области рассчитывали согласно [11] на основании сведений о возрасте начала заболевания и возрасте пробанда, содержащихся в 541 истории болезни, которые имелись в районных поликлиниках, а также сведений об общей численности населения области [12]. Выборку формировали по первичному обращению в период 2005 г. Генетический анализ осуществляли при помощи последовательного тестирования моногенной менделевской [13], полигенной с пороговым эффектом (D. Falconer'a) [14] и альтернативной моделей наследования [15]. Для определения направленности отбора был изучен акушерский анамнез женщин в пострепродуктивном периоде (старше 45 лет): 2106 здоровых жительниц г. Харькова и 369 больных ДТЗ. Относительную адаптивность (w), коэффициент отбора (s) и модель отбора по локусу предрасположенности к ДТЗ рассчитывали согласно рекомендациям [16]. Динамику распространенности ДТЗ в популяции Харьковской об-

ласти за период 1972–2004 гг. оценивали по данным официальных статистических сборников «Основні показники діяльності ендокринологічної служби України» за 1972, 1973, 1989, 1990, 1995, 1997–2004 гг.

Результаты исследований и их обсуждение. Исходные данные, послужившие основой для генетического анализа, представлены в табл. 2. Распространенность больных ДТЗ среди родственников первой и второй степени родства значительно превышает распространенность этого заболевания в популяции, что указывает на семейное накопление ДТЗ и значимость наследственной предрасположенности в этиопатогенезе заболевания. Тестирование моногенной менделевской модели наследования показало несоответствие фактического распределения больных теоретически ожидаемому среди sibсов при всех типах браков ($t < 0,001$) для моногенной аутосомно-рецессивной модели наследования ДТЗ, которая отвергалась из-за наличия больных потомков у здоровых родителей. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о наличии более сложных, нежели простые альтернативные модели, генетических механизмов детерминации ДТЗ. В связи с этим определение значимости генетических и средовых факторов в детерминации ДТЗ было проведено по методу D. Falconer'a для полигенной пороговой модели наследования. Модель D. Falconer'a постулирует нормальное распределение подверженности в популяции и среди родственников первой степени родства, равенство дисперсий, наличие порога, разделяющего индивидов на больных и здоровых, а также аддитивный характер взаимодействия генов [14]. Для разложения общей фенотипической дисперсии подверженности заболеванию были получены коэффициенты корреляции между родственниками (табл. 3). Для ДТЗ коэффициенты корреляции в парах «пробанд –

Таблица 1

Характеристика обследованных больных

Количество обследованных больных			Средний возраст начала заболевания			Средний возраст пробанда		
Мужчины	Женщины	Всего	Мужчины	Женщины	Всего	Мужчины	Женщины	Всего
58	185	243	34,81 ± 1,65	36,23 ± 0,94	35,88 ± 0,81	38,41 ± 1,771	42,52 ± 0,95	41,59 ± 0,84

родитель» были выше, чем соответствующие показатели в сибсовых парах. Это может формально свидетельствовать либо об отсутствии нелинейных межжалельных взаимодействий для рассматриваемых заболеваний, либо о наличии некоего дополнительного фактора негенетической природы. Учитывая, что ДТЗ является зависимой от возраста патологией, можно предположить, что возраст и является фактором, влияющим на ковариации между родственниками. При наборе исходных данных о классах родственников, идентичных с генетической точки зрения (родители и дети пробандов), возрастной фактор почти вдвое уменьшает ковариации в объединенной группе «пробанд – родители + дети» по сравнению с группами «пробанд – родитель» (табл. 2). При проведении компонентного анализа использовали данные о сибсах и родителях, что давало примерно одинаковое завышение всех коэффициентов корреляции и позволяло в определенной степени скорректировать искажения, вызванные влиянием возраста. Тестирование модели D. Falconer'a позволяет определить вклад в формирование признака как генетических, так и средовых факторов. V_g (генетическая составляющая) и V_E (средовая составляющая) фенотипической дисперсии позволяют приближенно судить о преобладающей роли генетических или средовых факторов в детерминации исследуемого признака [17]. При этом значения фенотипической дисперсии не могут превышать единицы (100 %). Полученные нами данные показывают несоответствие наследования ДТЗ параметрам полигенной модели – коэффициенты корреляции в парах «пробанд – родитель» больше 50 % (табл. 3) и соответственно генетическая составляющая превышает единицу (табл. 4), а выраженность признака не может быть больше 100 % и родитель не может передать детям больше, чем половину своих генов.

Таким образом, можно предположить, что наследование ДТЗ может быть описано параметрами модели одного аутосомного двухаллельного локуса с неполной пенетрантностью, поэтому следующим шагом генетического анализа было тестирование альтернативной модели наследования. Параметры наследования ДТЗ в рамках альтернативной модели представлены в табл. 4.

Таблица 2
Распространенность ДТЗ среди родственников пробандов и в популяции

Группа родственников	Общее количество	Больные	
		абс. число	%
Сибсы	376	11	2,93 ± 0,87
Родители	482	20	4,15 ± 0,91
Дети	313	2	0,64 ± 0,45
Родители + дети	795	22	2,77 ± 0,58
Деды (бабки)	775	6	0,77 ± 0,31
Дяди (тетки)	998	11	1,10 ± 0,33
Популяция		0,050 %	

Таблица 3
Коэффициенты корреляции между родственниками 1-й степени родства

Группа	Квазинепрерывная пороговая модель D. Falconer'a	Альтернативная модель
Пробанд – сибсы	0,371 ± 0,057	0,029 ± 0,009
Пробанд – родители	0,501 ± 0,029	0,041 ± 0,002

Таблица 4
Компонентное разложение фенотипической дисперсии

Показатели	Квазинепрерывная пороговая модель D. Falconer'a	Альтернативная модель
Коэффициент наследуемости (G_A)	1,002 ± 0,058	0,082 ± 0,004
Доминантная компонента (G_D)	–	–
Генетическая составляющая (V_g)	1,002	0,082
Средовая составляющая (V_E)	–	0,918
Пенетрантность гетерозигот (Π_1)	–	0,173
Пенетрантность гомозигот (Π_2)	–	0,788
Частота гена в популяции (p)	–	0,068

При разложении общей фенотипической дисперсии в рамках альтернативной модели подверженности к ДТЗ с использованием данных о родителях и сибсах подходящим оказа-

Таблица 5
Накопленная заболеваемость в разных возрастных группах в популяции Харьковской области

Возрастная группа, годы	Накопленная заболеваемость, %
0–9	0,0012
10–19	0,0190
20–29	0,0362
30–39	0,0604
40–49	0,0920
50–59	0,1125
60–69	0,1379
70–79	0,1595
80 и старше	0,1776

Таблица 6
Значения плодовитости и выживаемости потомков

Показатели	Популяция	ДТЗ
Беременности $\bar{x} \pm S_x$	4,06 ± 0,07	4,21 ± 0,18
Роды, $\bar{x} \pm S_x$	1,41 ± 0,02	1,62 ± 0,05 *
Спонтанные аборт, $\bar{x} \pm S_x$	0,08 ± 0,01	0,07 ± 0,02
Внематочные беременности, $\bar{x} \pm S_x$	0,03 ± 0,01	0,03 ± 0,01
Женщины, не имеющие детей, %	12,35 ± 0,72	9,76 ± 1,55
Дети, дожившие до 25 лет, доля	0,972	0,960
Дети, умершие до 25 лет, доля	0,028	0,0399
Относительная адаптивность (w) компонента плодовитости	0,870	1
компонента выживаемости	1	0,988
суммарная приспособленность	0,870	0,988 *
Коэффициент отбора (s)	0,13	0,012 *

* Достоверность различий по сравнению с популяцией ($p < 0,001$).

лось решение, включающее оценку $G_A = 8,2 \pm 0,4$ %. Оценка доминантной компоненты принимала отрицательные значения, что, однако, не дает возможности полностью отрицать наличие эффектов доминирования в детерминации ДТЗ ввиду возможного препятствия возрастного фактора их выявлению. Для элиминирования возрастного фактора мы предприняли попытку оценить распределение больных

ДТЗ родителей и сибсов в группе больных, которым на момент обследования было больше 55 лет, а их сибсы были не моложе 50 лет. Выбор этого возрастного периода обусловлен тем, что после 50 лет заболевают всего около 10 % от всех заболевших ДТЗ. Такой подход позволил минимизировать действие возрастного фактора и определить, действительно ли возраст является причиной, определяющей отсутствие G_D . Положительные значения генетической доминантной компоненты возможны в случаях, если коэффициенты корреляции в парах «пробанд – родитель» меньше, чем соответствующие показатели в сибсовых парах.

Исходя из того, что для расчета коэффициентов корреляции используют показатели популяционной частоты и частоты пораженных родственников, соотношение между процентами пораженных сибсов и родителей в конечном счете определяет преобладание коэффициента корреляции в парах сибсов и «пробанд – родитель». Анализ семейного накопления ДТЗ в усеченной выборке из 65 пробандов в возрасте старше 55 лет на момент обследования с сибсами старше 50 лет показал преобладание больных ДТЗ родителей над пораженными сибсами – $3,91 \pm 1,72$ и $2,75 \pm 1,57$ % соответственно. При этом процент больных ДТЗ сибсов в усеченной выборке практически был таким же, как в целом по выборке – $2,93 \pm 0,87$ %. Следовательно, отсутствие доминантной генетической компоненты в вариантах решения разложения фенотипической дисперсии вызвано отсутствием нелинейных межallelных взаимодействий.

Таким образом, тестирование альтернативной модели показало соответствие распределения больных ДТЗ родственников и в популяции варианту моногенного наследования со следующими параметрами: частота аллеля предрасположенности к ДТЗ в популяции Харьковской области – 6,8 %, его пенетрантность у гомозигот – 78,8 %, у гетерозигот – 17,3 %.

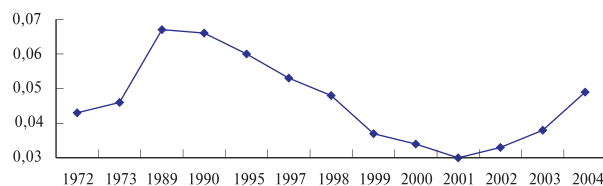
Для проверки параметров наследования провели сравнение полученных и наблюдаемых (исходных) данных. Теоретическая (расчетная) распространенность ДТЗ в популяции Харьковской области согласно параметрам модели должна была бы составить 0,21 %, что превышает наблюдаемую распространенность ДТЗ – 0,05 %.

Учитывая то, что ДТЗ является зависимым от возраста заболеванием и на его распространенность в популяции влияет возраст ее жителей, нами была рассчитана накопленная популяционная частота в Харьковской области, показывающая частоту заболевания в популяции, если возраст всех жителей составляет максимально возможный для человека (табл. 5). Показатель накопленной популяционной частоты ДТЗ в Харьковской области составил 0,18 % и сопоставим с рассчитанной частотой ДТЗ 0,21 %.

Кроме того, не очень высокая пенетрантность гомозигот по мутантному аллелю (78,8 %), наличие, по терминологии Мортон, спорадических случаев, невысокий вклад в изменчивость главного гена в альтернативной модели (8,2 %) позволяют предположить существование и других генетических систем, модифицирующих влияние главного гена предрасположенности к ДТЗ.

Существующий в последние десятилетия «дисгенный эффект медицины» делает актуальным изучение влияния отбора на динамику распространенности ДТЗ. Исходя из того, что женщины, больные ДТЗ, получают адекватную терапию, позволяющую компенсировать заболевание и сохранять репродуктивную функцию, необходимо исследовать, как происходящее может повлиять на динамику распространенности заболевания.

Для выявления направленности отбора нами были проанализированы показатели акушерского анамнеза у здоровых и больных ДТЗ женщин (табл. 5). Сравнимые группы женщин не отличались по количеству беременностей,



Распространенность ДТЗ (по вертикали, %) в популяции Харьковской области за 1972–2004 гг.

спонтанных аборт и внематочных беременностей. Это свидетельствует об отсутствии отбора против ДТЗ на стадии эмбриогенеза. Достоверные отличия наблюдались только по среднему числу родов. Женщины, больные ДТЗ, оставляют потомства больше, чем здоровые жительницы г. Харькова, при примерно одинаковой выживаемости потомков. Показатели относительной адаптивности и коэффициентов отбора, рассчитанные на основе данных о компоненте плодовитости и выживаемости, приведены в табл. 5.

Представленные цифры свидетельствуют о повышении относительной адаптивности в группе больных ДТЗ и отбор в пользу носителей указанного признака. Полученные параметры главного гена предрасположенности к ДТЗ позволили рассчитать возможное увеличение частоты гена предрасположенности к ДТЗ за одно поколение в популяции Харьковской области (табл. 6). Согласно полученным данным за одно поколение частота гена предрасположенности к ДТЗ в популяции Харьковской области может увеличиться на 0,80 %. Такое увеличение частоты гена в популяции не может способствовать резкому возрастанию распространенности заболевания.

Таблица 7

Модель отбора по локусу предрасположенности к ДТЗ

Показатель	Генотип		Всего	Частота A_2	
	Здоровые (A_1A_2)	ДТЗ			
		(A_2A_1)			(A_2A_2)
Исходная частота зигот	$q^2 = 0,8686$	$2pq = 0,1268$		1	0,068
Приспособленность	$w_1 = 0,870$	$w_2 = 0,988$			
Вклад генотипа в следующее поколение	0,756	0,125		$\bar{w} = 0,887$	
Нормализованная частота	0,852	0,141		1	0,076
Изменение частоты аллеля		$\Delta p = 0,008$			

Для проверки соответствия полученных данных динамике распространенности ДТЗ за одно поколение (25 лет) были проанализированы официальные данные о распространенности ДТЗ в популяции Харьковской области с 1972 по 2004 г. (рисунок). За эти 32 года (в среднем чуть больше одного поколения) показатели распространенности ДТЗ в популяции Харьковской области колебались в пределах от 0,03 до 0,07 %. По всей видимости, эти изменения распространенности ДТЗ могут быть обусловлены средовыми факторами (в рамках альтернативной модели наследования ДТЗ на средовую составляющую приходится 91,8 %), увеличением среднего возраста популяции [18], повышающего вероятность манифестации заболевания, миграцией населения, тогда как вклад отбора в изменение распространенности ДТЗ не очень значим.

Выводы. Наследование ДТЗ описывается параметрами модели одного аутосомного двухаллельного локуса с неполной пенетрантностью, при этом отсутствуют нелинейные межаллельные взаимодействия по отношению к гену предрасположенности к этому заболеванию (табл. 7).

В рамках упомянутой модели частота гена предрасположенности к ДТЗ в популяции Харьковской области составляет 6,8 %, его пенетрантность у гомозигот – 78,8 %, а у гетерозигот – 17,3 %. Установлено, что количество родов на одну женщину составляет $1,41 \pm 0,02$ среди здоровых особ и $1,62 \pm 0,05$ среди больных ДТЗ ($p < 0,001$).

Показатели, характеризующие число беременностей, спонтанных аборт, внематочных беременностей, случаев бесплодия, долю выживших детей, в сравниваемых группах достоверно не различались. Рассчитано, что суммарная приспособленность здоровых женщин составляла 0,870 по сравнению с 0,988 у больных ДТЗ ($p < 0,001$), а коэффициент отбора – 0,13 по сравнению с 0,012 соответственно ($p < 0,001$). Согласно полученным данным за одно поколение частота гена предрасположенности к ДТЗ в популяции Харьковской области может увеличиться на 0,8 %, что свидетельствует о невысокой значимости вклада отбора в изменение распространенности ДТЗ в популяции.

S.A. Shtandel, I.V. Gopkalova, V.V. Khaziev,
V.N. Dubovik, Ye.A. Svetlova-Kovalenko

GRAVE'S DISEASE: HEREDITY PECULIARITIES AND SELECTION IMPACT ON ITS PREVALENCE IN POPULATION

On genealogic data about 242 Gravers disease patients, fertility parameters of 2105 healthy and 369 Grave's disease women peculiarities of genetic determination and natural selection of disease were studied. Results of the genetic analysis have revealed conformity of Grave's disease inheritance to alternative model parameters. Homozygote penetrance within the framework of this model was 78,8 %, heterozygote – 17,3 %. For one generation in the Kharkov area population frequency of a gene to Grave's disease pre-disposition increases 0,8 %.

С.А. Штандель, И.В. Гопкалова, В.В. Хазиев,
В.Н. Дубовик, О.О. Світлова-Коваленко

ОСОБЛИВОСТІ УСПАДКУВАННЯ ТА ВПЛИВ ДОБОРУ НА РОЗПОВСЮДЖЕНІСТЬ ДИФУЗНО-ТОКСИЧНОГО ЗОБУ В ПОПУЛЯЦІЇ

За допомогою клініко-генеалогічних даних щодо 242 хворих на дифузно-токсичний зоб (ДТЗ), а також показників акушерського анамнезу 2105 здорових та 369 хворих на ДТЗ жінок було вивчено особливості генетичної детермінації та природного добору захворювання. Результати генетичного аналізу визначили відповідність успадкування ДТЗ параметрам альтернативної моделі. Пенетрантність гомозигот в рамках цієї моделі складала 78,8 %, гетерозигот – 17,3 %. За одне покоління в популяції Харківської області частота гена схильності до ДТЗ збільшується на 0,8 %.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Старкова Н.Т. Клиническая эндокринология. – М.: Медицина, 1996. – 512 с.
2. Brix T.H., Kyvik K.O., Christensen K., Hegedus L. Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: a population-based study of two Danish twin cohorts // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2001. – **86**, № 2. – P. 930–934.
3. Савостьянов К.В., Чистяков Д.А., Петунина Н.А., Трухина Л.В., Балаболкин М.И., Носиков В.В. Генетическая предрасположенность к развитию диффузного токсического зоба в популяции Москвы // Пробл. эндокринологии. – 2004. – № 6. – С. 10.
4. Hegedus L., Brix T.H. Heredity and environment in the etiology of Graves' disease // Hot Thyroidology. – 2001. – www.hotthyroidology.com.
5. Davies T.F. Autoimmune thyroid disease genes come in many styles and colors // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1998. – **83**, № 10. – P. 3391–3393.
6. Kula D., Bednarczyk T., Jurecka-Lubieniecka B. et al. Interaction of HLA-DRB1 alleles with CTLA-4 in the

- predisposition to Graves' disease : The impact of DRB1*07 // Thyroid. — 2006. — 16, № 5. — P. 447–453.
7. *Малышев В.А.* Аутоиммунные эндокринопатии // Здоров'я України. — 2002. — № 8.
 8. *Курбатова О.Л.* Демографическая генетика мегапопуляций: изменчивость параметров отбора // Экология и демография человека в прошлом и настоящем : Материалы III антропологических чтений к 75-летию со дня рождения академика В.П. Алексеева. — М., 2004. — С. 259–262.
 9. *Bodmer W.F., Cavalli-Sforza L.L.* Genetics, Evolution, and Man. — San Francisco : WH Freeman and Company, 1976. — 965 p.
 10. *Методология* семейных исследований генетических факторов : Доклад научной группы ВОЗ // Серия техн. докл. ВОЗ № 466, 1972. — С. 5–11.
 11. *Кураева Т.Л., Сергеев А.С., Мазовецкий А.Г., Королева А.Г.* Медико-генетическое консультирование родственников больных сахарным диабетом I типа // Пробл. эндокринологии. — 1991. — 37, № 2. — С. 14.
 12. *Тронько М.Д., Чернобровий А.Д.* Основні показники діяльності ендокринологічної служби України за 2003 рік. — Київ, 2004.
 13. *Wald J.* Статистические методы, применяемые в генетике человека // Проблемы медицинской генетики. — М.: Медицина, 1970. — С. 130–154.
 14. *Беневоленская Л.И., Мякоткин В.А., Ондрашик М., Гемер Б.* Клинико-генетические аспекты ревматических болезней. — М.: Медицина, 1989. — 224 с.
 15. *Лильин Е.Т., Трубников В.И., Ванюков М.М.* Введение в современную фармакогенетику. — М., 1984. — 162 с.
 16. *Айала Ф., Кайгер Дж.* Современная генетика. — М.: Мир, 1988. — Т. 3. — 335 с.
 17. *Гиндилис В.М., Финогорова С.А., Животовский Л.А.* Некоторые аспекты генетического анализа полигенных признаков человека на основе семейных корреляций // Проблемы генетики психофизиологии. — М., 1978. — С. 196–221.
 18. *Про кількість та склад населення України за підсумками Всеукраїнського перепису населення 2001 року* // Урядовий кур'єр. — 2002. — № 244. — С. 11–12.

Поступила 11.02.08