

## ... ГЕНЕТИКА ...

УДК: 575.17:616.834(477.54)

### ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ОСТЕОХОНДРОЗУ В ХАРЬКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Л.А.Атраментова, Т.В.Тыжненко

*Харьковский национальный университет имени В.Н.Каразина (Харьков, Украина)*

Проанализирована генеалогическая информация 102 мужчин и 98 женщин в возрасте от 20 до 85 лет, больных остеохондрозом, а также информация о 945 их родственниках первой степени и 1425 родственниках второй степени родства. Частота остеохондроза в харьковской популяции составляет 0,14, в том числе 0,16 среди мужчин и 0,12 среди женщин. Наследуемость остеохондроза составляет 43,6%.

Ключевые слова: *остеохондроз, популяционная частота, сегрегационный анализ, наследуемость.*

#### **Введение**

Остеохондроз - тяжёлое поражение позвоночника, в основе которого лежит дегенерация межпозвоночных дисков (Юмашев, 1989). Это заболевание с варьирующим возрастом манифестации, развивается в результате функциональной недостаточности соединительной ткани и протекает как системное заболевание (Антонов, 1985; Шмидт, 1992; Stary, 1955; Попелянский, 1992). Считается, что это заболевание – расплата человека за вертикальное положение тела, которое приводит к преждевременному изнашиванию дисков (Попелянский, 1989). Для своевременной профилактики остеохондроза необходимо знать его причины, а они до сих пор точно не установлены. Несмотря на то, что диагностика и лечение остеохондроза постоянно совершенствуются (Гальперин, 1998), число больных неуклонно растёт (Попелянский, 2000). Такая ситуация наводит на мысль о причинах заболевания в широком смысле. С точки зрения генетики развитие любого признака, как нормального, так и патологического, находится под контролем двух групп факторов – наследственных и средовых. Медицинские мероприятия являются средовым фактором. Отсутствие ожидаемого эффекта в отношении частоты болезни побуждает искать причины болезни в другой сфере – в наследственности. Повышение частоты заболевания в населении свидетельствует об изменениях на уровне популяции. Целью данной работы является генетическое изучение остеохондроза в населении Харьковской области.

#### **Материалы и методы**

Генеалогический материал собран в 23 отделении Харьковской городской клинической психиатрической больницы №15. Методом единичной регистрации собраны сведения о 200 больных (102 мужчин и 98 женщин) в возрасте от 20 до 85 лет. Сведения о пробандах и их 945 родственниках первой степени родства и о 1425 родственниках второй степени родства были получены при изучении медицинской документации и перекрёстного опроса. Для вычисления популяционной частоты использованы данные о половозрастной структуре населения (Склад населения, 2000). Популяционную частоту рассчитывали (Украинцева, Сергеев, 2000), используя информацию о количестве заболевших остеохондрозом в разных возрастных группах и численности населения в Харькове. Полученная в результате расчётов величина  $Q_p=0,14$  была использована в генетическом анализе. Семейное накопление сравнивали с популяционной частотой, накопленной к соответствующей возрасту родственников. Сегрегационные частоты и их статистические ошибки вычислены по формулам для единичной регистрации семей (Cavalli-Sforza, 1971). Компонентный анализ выполнен с использованием коэффициентов корреляции между родственниками (Falconer, 1965). Генетический риск рассчитан по методу N.Morton (1969). Статистический анализ данных выполнен с использованием критериев  $t$ ,  $F$ ,  $\chi^2$  (Лакин, 1990).

#### **Результаты и обсуждение**

Популяционная частота заболеваний с варьирующим возрастом манифестации представляет собой вероятность заболеть к концу жизни (Украинцева, Сергеев, 2000). Эта величиной является отвлечённой характеристикой генофонда и используется как отправная точка в генетическом

анализе. В харьковской популяции вероятность мужчины к 80 годам заболеть остеохондрозом составляет 0,16, для женщины 0,12. Поскольку вероятность заболеть для мужчин на 30% ( $p < 0,01$ ) выше, чем для женщин, мужской пол в изученной популяции может считаться фактором повышенного риска по остеохондрозу. Если считать, что гены предрасположенности к остеохондрозу равномерно распределены среди мужской и женской части населения, логично считать, что больная женщина имеет больше генов предрасположенности, чем больной мужчина. Отсюда следует, что потомки больных женщин будут заболевать чаще, чем потомки поражённых мужчин, так как первая передаёт им больше генов подверженности, чем второй. Таким образом, фактором повышенного риска по остеохондрозу является мужской пол, и наличие среди родственников больной женщины.

Таблица 1.

## Семейная отягощённость по остеохондрозу

Родственники	Родственники больных мужчин		Родственники больных женщин		Средний %
	N	%	N	%	
<i>Родители</i>	204	20,6	196	21,9	21,3
Отцы	102	14,7	98	6,1	10,4
Матери	102	26,5	98	37,8	32,2
<i>Сибсы</i>	147	19,1	115	8,7	13,9
Братья	70	20,0	54	14,8	17,4
Сестры	77	18,2	61	3,3	10,8
<i>Потомки</i>	148	10,8	135	17,8	14,3
Сыновья	70	5,7	57	5,3	5,5
Дочери	78	15,4	78	26,9	19,0
<i>Прародители</i>	408	2,7	388	3,1	2,9
Деды	204	0,9	194	2,1	1,5
Бабки	204	4,4	194	4,1	4,3
<i>Сибсы родителей</i>	385	2,1	244	2,9	2,5
Дядья	173	1,2	116	0,0	0,6
Тётки	212	2,8	128	5,5	4,2
<i>Кузены</i>	127	2,4	59	3,3	2,9
Племянники	65	1,5	26	0,0	0,8
Племянницы	62	3,2	33	6,1	4,7

При анализе родословных было выявлено семейное накопление (табл.1). 21% родителей пробандов больны остеохондрозом, причём матери (32%) поражены в три раза чаще, чем отцы (10%,  $P < 0,01$ ). Соотношение полов среди поражённых родителей неодинаково у пробандов-мужчин и пробандов-женщин: у первых соотношение поражённых мать:отец примерно 2:1 (27 и 15%,  $P < 0,05$ ), у вторых – 6:1 (38 и 6%,  $P < 0,001$ ). Преобладание среди родителей больных женского пола находится в противоречии с ожидаемым соотношением, поскольку в популяции более поражаемым полом является мужской. Это расхождение можно объяснить смещением выборки, причиной которого может быть неодинаковая обращаемость больных за медицинской помощью. Вполне логичным является допущение, что большей вероятностью заболеть обладают индивиды с более высокой наследственной подверженностью. Таковыми являются индивиды, имеющие больных матерей. Именно они чаще и попадают в выборку, которая формируется по обращению больных в лечебное учреждение. Продолжая эти рассуждения, приходим к выводу, что в таких семьях должно быть также больше поражённых сыновей (братьев пробанда), чем дочерей (сестёр пробанда). И это

подтверждают данные таблицы 1. В среднем доля поражённых братьев (17%) в три раза превышает долю поражённых сестёр – 6% ( $P < 0,01$ ). При этом у пробандов-мужчин соотношение сестры:братья среди поражённых составляет примерно 1:1 (20 и 18%), а у пробандов-женщин 5:1 (15 и 3%). Меньший процент поражённых сибсов по сравнению с поражёнными родителями может быть связан с недоучётом из-за того, что часть братьев и сестёр ещё не дожила до возраста, в котором развивается заболевание.

С помощью сегрегационного анализа выясняют, является ли причиной изучаемого заболевания мутация одного гена или этиология этого заболевания другая (Гинтер, 2003). На основании результатов сегрегационного анализа была отвергнута моногенная модель наследования остеохондроза. В целом результаты сегрегационного анализа оказались неадекватными закономерностям наследования, согласно которым сегрегационная частота должна быть максимальной в семьях, где оба родителя поражены, а минимальной – в семьях, где оба родителя здоровы. В нашем случае различия в сегрегационных частотах не превышают статистических ошибок (табл.2). Это можно объяснить смещением выборки и эффектами, связанными как с малочисленностью семей, так и варьирующим возрастом манифестации болезни.

Для оценки генетического риска используют таблицы, составленные на основе сегрегационных частот (Morton, 1969), которые используются в медико-генетическом консультировании. Полученные нами сегрегационные частоты в силу их неадекватности не могут быть использованы для составления таблиц рекуррентного риска.

Таблица 2.

## Сегрегационные частоты для остеохондроза в семьях пробандов

Родители	$N$	$T$	$A$	$SF$	$m_{SF}$	$SF_r$	$SF_d$	$t_r$	$t_d$	$P$
Оба здоровы	111	250	134	0,17	0,03	0,25	0	2,70	5,6	<0,05
Один поражён	82	200	97	0,13	0,03	0,50	0,50	12,16	12,33	<0,001
Оба поражены	4	9	5	0,20	0,18	1	1	4,47	4,44	<0,05

Примечание.  $N$  - число семей,  $T$  – общее число потомков,  $A$  – число поражённых потомков,  $SF$  – фактическая сегрегационная частота,  $m_{SF}$  - ошибка сегрегационной частоты,  $SF_r$  и  $SF_d$  – теоретически ожидаемые сегрегационные частоты при моногенно-рецессивном и моногенно-доминантном наследовании,  $t_d$  - критерий достоверности для моногенно-доминантной и  $t_r$  - моногенно-рецессивной модели наследования,  $P$  – уровень значимости.

Результаты анализа остеохондроза как полигенного признака представлены в таблице 3. Коэффициенты корреляции между родственниками были использованы для разложения фенотипической дисперсии подверженности к проявлению заболевания на генетические и средовые компоненты, т.е. для оценки соотносительного влияния генетических и средовых факторов на межличностное разнообразие по подверженности к заболеванию. Наличие зависимости между средой и фенотипом, а также генотипом и фенотипом очевидны, потому в генетических исследованиях имеются предпосылки для трактовки корреляционных связей как причинно-следственных. В данной работе рассматривалась корреляция между родителями – детьми ( $R_p$ ) и сибсами ( $R_{sb}$ ). Высокие значения коэффициентов корреляции между родственниками (для первой степени родства  $\sim 0,5$ ), когда показатель наследуемости стремится к 1, можно говорить о существовании главного гена и тестировать альтернативную модель наследования. Оценка параметров полигенной модели наследования показала, что этот показатель в харьковской популяции равен 0,4360. Такая величина показателя наследуемости укладывается в значения для полигенной модели наследования болезни.

Распространённые хронические заболевания – это болезни, с которыми семейные врачи сталкиваются повседневно. Одна из задач семейного врача – проводить профилактику заболеваний. Нет, пожалуй, ни одной семьи, в которой не было бы хронических длительно текущих болезней. В настоящее время уже не вызывает сомнения, что в этиологии этих болезней имеется как генетический, так и средовый компонент. Наличие этих компонентов указывает на пути профилактики заболевания. Наличие средового компонента порождает надежду, означая, что заболевание можно предупредить специальными мерами, и чем больше средовая составляющая, тем выше оптимизм. Наличие генетической составляющей в этиологии заболевания ориентирует на поиск лиц, относящихся к группе повышенного риска – будущим объектам профилактических мероприятий. Что

касается остеохондроза, то сигнальным признаком для семейного врача является больная женщина, которая формирует высокий риск заболевания для сына.

Таблица 3.

**Параметры полигенной модели наследования остеохондроза**

Показатели	Значение
$R_p \pm s_{Rp}$	0,2180±0,0209
$R_{sb} \pm s_{Rsb}$	0,0228±0,0229
$G_a \pm s_{Ga}$	0,4360±0,0419
$G_d \pm s_{Gd}$	0,0000±0,1242
$G$	0,4360
$E$	0,5640

**Примечание:**

Коэффициенты корреляции и их статистические ошибки:  $R_p \pm s_{Rp}$  родители-потомки,  $R_{sb} \pm s_{Rsb}$  – сибсы; компоненты генетической дисперсии и их статистические ошибки:  $G_a \pm s_{Ga}$  – аддитивная,  $G_d \pm s_{Gd}$  – доминантная;

$G$  – генетический и  $E$  – средовый компоненты фенотипической дисперсии.

**Список литературы**

- Антонов И.П. Классификация заболеваний периферической нервной системы и формулировка диагноза // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1985. – Т.85, №4. – С. 481-487.
- Гальперин С.Н. Лечебные механизмы мануальной терапии и акупунктуры при дискогенных поясничных радикулопатиях. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1998. – 19с.
- Гинтер Е.К. Медицинская генетика. – М.: Медицина, 2003. – 448с.
- Лакин Г. Ф. Биометрия. - М.: Высш. шк., 1990. – 352с.
- Попелянский Я.Ю. Болезни периферической нервной системы. - М., Медицина, 1989. - 464с.
- Попелянский Я.Ю. Неврозы и остеохондрозы - самые распространенные мультифакториальные болезни человека // Вертеброневрология. – 1992. - №2. – С. 22-26.
- Попелянский Я.Ю. О вертеброневрологическом и биологическом аспектах остеохондроза // Неврологический вестник. – 1999. – Т.XXXI, вып. 1–4. – С. 5-9.
- Попелянский Я.Ю. Позвоночный остеохондроз - болезнь антигравитационного приспособления взрослого (постхордального) человека // Журнал неврологии и психиатрии. – 2000. - №7. – С. 65–66.
- Склад населення України за статтю та віком / Державний комітет статистики України. – К., 2000. – 416с.
- Трубников В.И. Прикладная генетика психических болезней. – М., 1992. – 328с.
- Украинцева С. В., Сергеев А. С. Анализ генетической гетерогенности бронхиальной астмы в связи с возрастом начала заболевания // Генетика. – 2000. – Т.36, №2. – С. 266–270.
- Шмидт И.Р. Возрастные аспекты появляемости остеохондроза в популяции, в семейных и спорадических случаях // Вопросы медицинской генетики. - Новосибирск, 1975. - С. 132-138
- Шмидт И.Р. Остеохондроз позвоночника. Этиология и профилактика. – Новосибирск: Наука, 1992. – 324с.
- Юмашев Г.С., Фурман М.Е. Остеохондрозы позвоночника. - М.: Медицина, 1989.- 432с.
- Cavalli-Sforza L. L., Bodmer W. F. The genetics of human population. – San Francisco: Freeman and Comp., 1971. – 965p.
- Falconer D.S. The inheritance of liability to certain diseases, estimated from the incidence among relatives // Ann. Clin. Genet. – 1965. - №29. – P. 51–71.
- James J.W. Frequency in relatives for all-or-none trait // Ann. Hum. Genet. – 1971. - №35. – P. 47–54.
- Morton N. E. Segregation analysis // Computer application in genetics. – Honolulu, 1969. – P. 129–139.
- Stary O. Патолофизиология мышцы при остром дискогенном синдроме // Журн. невропатол. и психиатр. – 1955. – Т.55, №10. – С. 728-733.

**ГЕНЕТИЧНИЙ АНАЛІЗ СХИЛЬНОСТІ ДО ОСТЕОХОНДРОЗУ В ХАРКІВСЬКІЙ ОБЛАСТІ****Л.О.Атраментова, Т.В.Тижненко**

Проаналізована генеалогічна інформація про 102 чоловіків і 98 жінок у віці від 20 до 85 років, хворих на остеохондроз, а також інформація про 945 їх родичів першого ступеня і 1425 родичів другого ступеня спорідненості. Частота остеохондрозу в харківській популяції складає 0,14, у тому числі 0,16 серед чоловіків і 0,12 серед жінок. Успадковуваність остеохондрозу складає 43,6%.

Ключові слова: *остеохондроз, популяційна частота, сегрегаційний аналіз, успадковуваність.*

**GENETIC ANALYSIS OF PREDISPOSITION TO OSTEONCHONDROSIS IN KHARKOV REGION****L.A.Atramentova, T.V.Tyzhnenko**

Genealogical information of 102 men and 98 women are analysed in age from 20 to 85 years patient with osteochondrosis, and also information about 945 their relatives of the first degree and 1425 relatives of the second degree of cognation. Frequency of osteochondrosis in Kharkov population makes 0,14, including 0,16 among men and 0,12 among women. Heritability of a osteochondrosis makes 43,6%.

Key words: *osteochondrosis, population frequency, segregation analysis, heritability.*

---

**Представлено В.А.Фєдосєєвим**

**Рекомендовано до друку Л.І.Воробйовою**