

... ГЕНЕТИКА ...

УДК: 575.17: 616.831-005.1:616.834

ЭФФЕКТ АНТИЦИПАЦИИ ПРИ РАСПРОСТРАНЁННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ (НА ПРИМЕРЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА И ОСТЕОХОНДРОЗА)

Л.А.Атраментова, Т.В.Тыжненко

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

Проанализирована генеалогическая информация о 350 больных ишемическим инсультом и остеохондрозом. Возраст манифестации заболеваний проанализирован в 280 ядерных семьях (117 с ишемическим инсультом и 163 с остеохондрозом). Коэффициент корреляции по возрасту манифестации между родителями и потомками при ишемическом инсульте $r=0,23$, при остеохондрозе – $r=0,41$. Корреляция по возрасту начала заболевания у сибсов при остеохондрозе $r=0,79$, при ишемическом инсульте $r=0,54$. Рассчитан показатель антиципации, обнаружено снижение среднего возраста манифестации заболевания по всей нисходящей линии родства.

Ключевые слова: *возраст манифестации, антиципация, ишемический инсульт, остеохондроз.*

Введение

При анализе родословных, в которых встречаются заболевания с генетическим компонентом, нередко обнаруживается эффект, получивший название антиципация, или упреждение. Антиципация проявляется в том, что у потомков заболевание начинается раньше, чем у родителей, и сопровождается более тяжёлой симптоматикой (Штерн, 1965). Феномен генетической антиципации хорошо изучен на нейродегенеративных заболеваниях – хорее Гентингтона и миотонической дистрофии (Andrew et al., 1993; Асанов, 2003). Её наблюдали и при других наследственных заболеваниях нервной системы: болезни Фридрейха, синдроме фрагильной X-хромосомы, миотонической дистрофии, бульбоспинальной амиотрофии Кеннеди, спинно-мозжечковой атаксии (Illarioshkin et al., 1994; Mandel, 1994; Campuzano et al., 1996). Антиципация отмечена при онкопатологиях: меланоме кожи, раке молочной железы (Казубская, Гарькавцева, 1995), толстого кишечника и рака лёгкого (McInnis Melvin, 1996; Атраментова, Беляева, 2003), лимфоме Ходжкина (Shugart, 1998), при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы, ревматоидном артрите, неспецифическом язвенном колите (Brix, Hegedus, 2000). Долгое время антиципация воспринималась как статистический артефакт, и только тщательно спланированные обширные клинико-генетические исследования доказали её реальность (Гинтер, 2003). Молекулярно-генетическими исследованиями показано, что возможной причиной антиципации являются динамические мутации, происходящие в гаметогенезе (Reik, 1989; Hall, 1990; Paterson et al., 1996). Эффект генетической антиципации связывают также с экспансией триплетных повторов и точковыми мутациями (Сиянова, Миркин, 2001). Учёт антиципации важен в прогностическом смысле, так как позволяет при медико-генетическом консультировании оценивать возраст возможной манифестации заболевания, и, следовательно, своевременно проводить целенаправленную профилактику. Цель данной работы – изучить эффект антиципации при распространённых заболеваниях с неврологическими проявлениями на примере ишемического инсульта и остеохондроза.

Материалы и методы

Сбор генеалогической информации проводился в случайном порядке во время приема у врачей-невропатологов 23-го отделения Харьковской городской клинической психиатрической больницы №15 по специально разработанной анкете. Вопросы анкеты позволяют регистрировать наследственные заболевания, среди которых заметное место занимают неврологические проявления заболеваний сосудов головного мозга и заболеваний позвоночника. Получена информация о возрасте манифестации заболеваний у 350 больных. У 150 больных в возрасте от 34 до 86 лет диагностирован ишемический инсульт, у 200 больных в возрасте от 18 до 85 лет – остеохондроз. Изучена информация о 827 родственниках первой и 1433 родственниках второй степени пробандов с ишемическим инсультом. У пробандов с остеохондрозом изучена информация о 945 родственниках

первой и 1425 родственниках второй степени. Возраст манифестации заболеваний с неврологическими проявлениями проанализирован в 280 ядерных семьях (117 с ишемическим инсультом и 163 с остеохондрозом). Рассчитан коэффициент корреляции r между родственниками по возрасту начала заболевания. Вычислен средний показатель антиципации (B), который рассчитывался как отношение разницы возраста манифестации заболевания родителя и потомка к возрасту манифестации заболевания у родителя. Для проверки нулевых гипотез использованы критерии t , F , χ^2 (Лакин, 1990).

Результаты и обсуждение

Возраст манифестации изученных заболеваний у пробандов сильно варьирует. Самый ранний ишемический инсульт у мужчины случился в 34 года, самый поздний – в 86 лет, остеохондроз, соответственно, – 18 и 85 лет. Самый ранний инсульт у женщины произошёл в 40 лет, самый поздний – в 83 года, манифестация остеохондроза соответственно приходится на 21 и 81 год. Распределение больных по возрасту манифестации заболевания (табл. 1) свидетельствует о большей подверженности мужчин.

Таблица 1.

Распределение больных по возрасту манифестации заболевания, %

Возраст	Ишемический инсульт		Остеохондроз	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
15–19	0,00	0,00	0,98	0
20–24	0,00	0,00	6,86	6,12
25–29	0,00	0,00	7,84	3,06
30–34	2,17	0,00	1,96	12,24
35–39	4,35	0,00	7,84	8,16
40–44	7,61	8,77	17,65	22,45
45–49	12,90	10,52	9,80	11,22
50–54	12,90	22,81	12,75	9,18
55–59	10,75	14,05	7,84	7,14
60–64	9,67	5,26	6,86	4,08
65–69	4,35	8,77	6,86	6,12
70–74	13,98	8,77	4,90	8,16
75–79	18,27	14,05	5,88	2,04
80>	4,35	7,01	1,96	1,02

У 117 пробандов с ишемическим инсультом (78%) и у 163 пробандов с остеохондрозом (72%) один из родителей имел то же самое заболевание. Между возрастом манифестации одноимённых заболеваний у родственников имеется прямая зависимость. Коэффициент корреляции по этому признаку между родителями и потомками (табл. 2) при ишемическом инсульте $r=0,23$, при остеохондрозе почти в два раза выше – $r=0,41$ ($p<0,05$). Корреляция по возрасту начала заболевания у сибсов значительно сильнее: при остеохондрозе $r=0,79$, при ишемическом инсульте $r=0,54$ ($p<0,05$). Сильная корреляция между возрастом начала заболевания у родителей и детей, а также между сибсами, позволяет предположить, что в пределах семьи этот признак определяется одинаковыми генетическими и/или средовыми факторами (Штерн, 1965). Причина более сильной корреляции по возрасту манифестации у сибсов, по сравнению с парами родители-потомки, может быть как средовой, так и генетической. Сибсы, в отличие от родителей и потомков, являются представителями одного поколения и имеют общую семейную среду. Генетической причиной более высокого сходства сибсов, по сравнению с родителями и потомками, является доминантная составляющая генетического компонента общей фенотипической дисперсии (Falconer, 1965).

Таблица 2.

Коэффициенты корреляции r по возрасту манифестации заболевания

Родственные пары	Ишемический инсульт	Остеохондроз
Родитель-потомок	0,23*	0,41**
Сибсы	0,54**	0,79***

Примечание. Уровень значимости: * $p\leq 0,05$ ** $p\leq 0,01$ *** $p\leq 0,001$.

У большинства потомков манифестация заболевания происходит раньше, чем у больного родителя. Остеохондроз у потомков (в среднем в 44 года) проявляется на 14 лет раньше, чем у родителей (в среднем в 55 лет, $p < 0,001$). Ишемический инсульт у потомков случается на 10 лет раньше (в среднем в 60 лет), чем у родителей (в среднем в 70 лет, $p < 0,001$), (табл. 3).

Таблица 3.

Средний возраст манифестации ишемического инсульта и остеохондроза и показатель степени антиципации (%) для возраста манифестации заболевания у родителей и потомков

Родственные пары	n		Средний возраст манифестации заболевания ($\bar{X} \pm s_{\bar{X}}$)				$\bar{A} \pm s_{\bar{A}}$	
			Ишемический инсульт		Остеохондроз			
	ИИ	ОХЗ	Родитель	Потомок	Родитель	Потомок	ИИ	ОХЗ
Родитель-потомок	153	74	68,9±0,8	60,9±0,9	56,6±1,2	42,2±1,6	9,7±0,02	25,9±0,02
Родитель-дочь	74	59	69,4±1,3	61,3±1,2	57,9±1,4	42,8±1,7	9,6±0,19	26,3±0,02
Родитель-сын	79	15	68,5±1,1	60,5±1,4	51,6±2,2	39,8±4,4	9,9±0,23	24,2±0,07
Мать-дочь	50	49	69,1±1,5	61,5±1,3	59,4±1,5	43,8±1,9	9,4±0,18	26,8±0,02
Мать-сын	47	12	69,5±1,8	62,4±2,4	52,6±2,6	41,2±5,4	9,1±0,22	23,3±0,09
Отец-дочь	24	10	70,1±2,5	60,9±2,5	50,8±2,4	38,3±3,5	10,0±0,03	24,0±0,08
Отец-сын	32	3	66,9±1,5	57,7±1,7	47,6±2,9	34,3±3,8	11,1±0,03	28,8±0,07
Мать-потомок	97	61	69,3±1,1	61,9±1,1	58,1±1,4	43,3±1,8	9,2±0,18	26,1±0,03
Отец-потомок	56	13	68,3±1,5	59,1±1,7	50,1±1,9	37,4±2,8	10,6±0,04	24,7±0,06

Примечание: ИИ – ишемический инсульт; ОХЗ – остеохондроз; n – число пар; $\bar{X} \pm s_{\bar{X}}$ – средний возраст манифестации заболевания и его статистическая ошибка; $\bar{A} \pm s_{\bar{A}}$ – средний показатель антиципации и его статистическая ошибка.

Из всего массива родословных были отобраны те, в которых одноименное заболевание присутствовало в трёх и большем числе поколений. При расчёте показателя антиципации, во избежание артефакта, связанного с недоучётом больных, поколение детей пробандов было исключено из анализа как не полностью дожившее до возраста манифестации заболевания. Таких родословных с остеохондрозом оказалось 31, с инсультом – 72. Снижение среднего возраста манифестации заболевания, как и в предыдущей выборке, прослеживается по всей нисходящей линии родства. В старшем поколении остеохондроз манифестируется у мужчин в среднем в 61, у женщин в 63 года. В среднем поколении заболевание проявляется примерно на 12 лет раньше (у мужчин в 50 лет, у женщин в 51 год, $p < 0,05$). В младшем поколении возраст манифестации снижен ещё на 15 лет ($p < 0,05$) и составляет и у мужчин, и у женщин в среднем 35 лет. Эта же закономерность проявляется и при инсульте. Первый ишемический инсульт у представителей старшего поколения случался в среднем в 71 год, во втором – в 65 лет ($p < 0,05$), в третьем – в 56 лет (рис. 1)

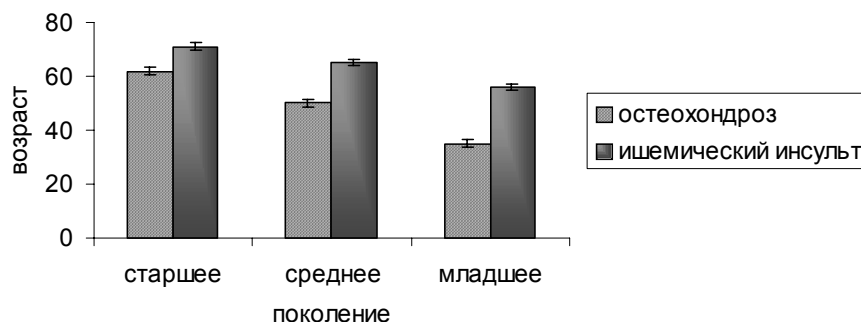


Рис. 1. Средний возраст начала заболевания в разных поколениях

Антиципация, в зависимости от вызывающей её причины, может быть генетической и не генетической. Некоторые генетические события, приводящие к антиципации, изучены на молекулярном уровне (Пузырёв, Степанов, 1997). Возраст манифестации заболевания формально можно отнести к полигенным признакам. В отношении многих признаков у человека существует положительная брачная ассортативность (Cavalli-Sforza, Bodmer, 1971). Можно допустить, что такая ассортативность существует и по признакам, сопряжённым с наследственным предрасположением к заболеваниям с неврологическими проявлениями. Рассмотрение брачной структуры с позиций популяционной генетики приводит к выводу о том, что такая особенность брачной структуры повышает уровень гомозиготности потомков по генам соответствующих патологий, что может обуславливать у них как более раннее начало заболевания, так и большую прогрессивность.

Не генетическую причину стоит поискать в особенностях окружающей человека среды. По мере развития цивилизации окружающая среда обитания человека среда всё более отличается от той, в которой проходила вся прежняя эволюция нашего вида (Назарова и др., 2000). С усилением урбанизации увеличиваются физические и психические нагрузки, происходит химическое загрязнение окружающей среды (Курбатова, Победоносцева, 1992). В ситуации всё возрастающего стресса в реагирование по типу развития патологии вовлекаются индивиды с более низкой генетической подверженностью к заболеванию. Выяснить, как соотносятся эти причины, – задача будущих исследований.

Авторы выражают искреннюю благодарность председателю Харьковской противоэпилептической лиги д.м.н. А.Е.Дубенко и сотрудникам отделения сосудистой патологии головного мозга Харьковской городской клинической психиатрической больницы №15 за содействие в проведении исследования.

Список литературы

- Асанов А.Ю. Основы генетики и наследственные нарушения развития у детей. – М.: Академия, 2003. – 224с.
- Атраментова Л.А., Беляева Л.В. Корреляция между родственниками по возрасту манифестации рака легкого и рака толстого кишечника // Генетика. – 2003. – Т.39, №12. – С. 1702–1709.
- Гарькавцева Р.Ф., Ситникова Т.С., Казубская Т.П. и др. Клинико-генетические аспекты меланомы кожи. I. Распространенность, семейное изучение, генетическая гетерогенность // Генетика. – 1995. – Т.35, №11. – С. 1557–1561.
- Гинтер Е.К. Медицинская генетика. – М.: Медицина, 2003. – 448с.
- Казубская Т.П., Гарькавцева Р.Ф. Генетический анализ и разработка принципов прогнозирования злокачественных опухолей в семьях больных раком желудка и первично-множественными злокачественными новообразованиями // Генетика. – 1995. – Т.31, №3. – С. 410–414.
- Курбатова О.Л., Победоносцева Е.Ю. Генетико-демографические процессы при урбанизации: миграции аутбридинг и брачная ассортативность // Наследственность человека и окружающая среда. – М.: Наука, 1992. – С. 7–22.
- Лакин Г.Ф. Биометрия. – М.: Высш. шк., 1990. – 352с.
- Назарова А.Ф., Алтухов С.М., Машуров А.М. Эволюция человеческих популяций. – М.: Лип. Изд-во, 2000. – 328с.
- Пузырёв В.П., Степанов В.А. Патологическая анатомия генома человека. – Новосибирск: Наука, 1997. – 224с.
- Сиянова Е.Ю., Миркин С.М. Экспансия тринуклеотидных повторов // Молекулярная биология. – 2001. – Т.35, №2. – С. 208–233.
- Штерн К. Основы генетики человека. – М.: Медицина, 1965. – 660с.
- Andrew S. E., Goldberg Y. P., Kremer B. et al. The relationship between trinucleotide (CAG) repeat length and clinical features of Huntington's disease // Nature Genet. – 1993. – Vol.4. – P. 398–403.
- Brix T., Hegedus L. Genetic and environmental factors in the aetiology of simple goiter // Ann. Med. – 2000. – Vol.32, №3. – P. 153–156.
- Campuzano V., Monterini L., Molto M. D. et al. Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion // Science. – 1996. – Vol.271. – P. 1423–1427.
- Cavalli-Sforza L.L., Bodmer W.F. The genetics of human populations. – San Francisco: Freeman, 1971. – 962p.
- Falconer D.S. The inheritance of liability to certain diseases, estimated from the incidence among relatives // Ann. Clin. Genet. – 1965. – Vol.29. – P. 51–71.
- Hall J. Genomic imprinting: review and relevance to human diseases // Amer. J. Hum. Genet. – 1990. – №46. – P. 857–873.
- Illarioshkin S.N., Tgarashi S., Onodera O. et al. Trinucleotide repeat length and rate of progression of Huntington's disease // Ann. Neurol. – 1994. – Vol.36. – P. 630–635.

Mandel J.L. Questions of expansion // Nature Genet. – 1994. – Vol.4. – P. 8–9.

McInnis Melvin G. Anticipation: An old idea in new genes // Amer.J.Hum.Genet. – 1996. – Vol.59, №5. – P. 973–979.

Paterson A.D., Kennedy J.L., Petronis A. Evidence for genetic anticipation in non-mendelian diseases // Amer. J. Hum. Genet. – 1996. – Vol.59, №1. – P. 264–268.

Reik W. Genomic imprinting and genetic disorders in man // Trends Genet. – 1989. – №5 (10). – P. 331–336.

Shugart Y. Genetic anticipation in familial Hodgkin's disease // Ann. Hum. Genet. – 1998. – Vol.62, №5. – P. 461–462.

ЕФЕКТ АНТИЦИПАЦІЇ ПРИ ПОШИРЕНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ (НА ПРИКЛАДІ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ ТА ОСТЕОХОНДРОЗУ)

Л.А.Атраментова, Т.В.Тижненко

Проаналізована генеалогічна інформація про 350 хворих на ішемічний інсульт і остеохондроз. Вік маніфестації захворювань проаналізований у 280 ядерних сім'ях (117 з ішемічним інсультом і 163 з остеохондрозом). Коефіцієнт кореляції по віку маніфестації між батьками і нащадками при ішемічному інсульті $r=0,23$, при остеохондрозі – $r=0,41$. Кореляція по віку початку захворювання у сибсів при остеохондрозі $r=0,79$, при ішемічному інсульті $r=0,54$. Розрахований показник антиципації, знайдено зниження середнього віку маніфестації захворювання по всій низхідній лінії спорідненості.

Ключові слова: *вік маніфестації, антиципація, ішемічний інсульт, остеохондроз.*

THE EFFECT OF ANTICIPATION AT WIDESPREAD DISEASES (AS AN EXAMPLE THE ISHEMIC STROKE AND THE OSTEONHONDROSIS)

L.A.Atramentova, T.V.Tyzhnenko

Genealogical information of 350 patients with an ischemic stroke and osteohondrosis is analysed. Age of manifestation of diseases is analysed in 280 nuclear families (117 with an ischemic stroke and 163 with osteohondrosis). The coefficient of correlation on age of manifestation between parents and descendants at the ischemic stroke of $r=0,23$, at osteohondrosis – $r=0,41$. The correlation on age of beginning of disease at sibs at osteohondrosis of $r=0,79$, at the ischemic stroke $r=0,54$. The index of anticipation is calculated, the decline of middle ages of manifestation of disease on all descending line of cognation is found out.

Key words: *age of manifestation, anticipation, ischemic stroke, osteohondrosis.*

Матеріали наукової конференції біологічного факультету Харківського національного університету імені В.Н.Каразіна, присвяченої 100-річчю з дня народження Г.І.Семененка
Рекомендовано до друку Є.Е.Перським