

УДК 575:591.14.147.1-616.441-038.61

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ УЗЛОВОГО ЗОБА

С.А. ШТАНДЕЛЬ, Ю.И. КАРАЧЕНЦЕВ, В.В. ХАЗИЕВ, В.Н. ДУБОВИК,
Е.А. СВЕТЛОВА-КОВАЛЕНКО

Институт проблем эндокринной патологии
им. В.Я. Данилевского АМН Украины,
Украина, 61002, г. Харьков, ул. Артема, 10

На клинико-генеалогических данных о 111 больных узловым зобом (УЗ), и их родственниках 1 степени родства проведено исследование генетической детерминации заболевания. Результаты генетического анализа выявили соответствие наследования УЗ параметрам полигенной пороговой модели D. Falconer'a. Результаты компонентного разложения показали значимость генетических факторов в детерминации заболевания и позволили предположить наличие межлокусного взаимодействия в системе его генетического контроля.

Ключевые слова: узловой зоб, наследственная предрасположенность, пороговая модель D. Falconer'a.

ВВЕДЕНИЕ. Узловой (многоузловой) эутиреоидный зоб – клиническое понятие, объединяющее все пальпируемые образования в щитовидной железе, имеющие разные морфологические характеристики и протекающие на фоне нормальной тиреоидной функции [1, 2]. Уз чаще встречается у женщин и у лиц пожилого возраста и к нему прослеживается некоторая генетическая предрасположенность [3]. В последние годы развивается научная концепция многофакторной природы Уз, в развитии которой принимают участие не только средовые (природные), но и генетические факторы. Многими эпидемиологическими и близнецовыми исследованиями установлена вероятность генетической предрасположенности к Уз. Конкретные генетические дефекты, обуславливающие подобную семейную предрасположенность, еще предстоит открывать в будущем, но уже к настоящему времени выдвинута гипотеза о генах-кандидатах. Генетические факторы оказывают существенное влияние на распространенность и клинический полиморфизм заболевания, а также влияют на чувствительность пациентов с Уз к проводимой прогормональной терапии [4]. В настоящее

время на основе близнецовых исследований показано сильное влияние наследственных факторов на формирование УЗ [5]. Показано существование ассоциаций между генами TG, TPO, NIS или рецептора TSH и УЗ [6].

Однако до настоящего времени не проводилось генетического анализа наследственной предрасположенности к УЗ.

Целью настоящего исследования было изучение наследственной предрасположенности к УЗ.

Материалы и методы

Сбор генеалогического материала проводился методом единичной регистрации, согласно требованиям Комитета экспертов ВОЗ [7]. Были обследованы 111 пробандов с УЗ, находившихся на лечении в клинике Института проблем эндокринной патологии. Характеристики обследованных больных представлены в табл. 1. Фенотипы родственников устанавли-

вались путем анкетирования и обследования врачами клиники. Накопленная популяционная частота УЗ в Харьковской области рассчитывалась согласно [8] на основании сведений о возрасте начала заболевания и возрасте пробанда, содержащихся в 289 историях болезни, имеющихся в районных поликлиниках, а также сведений об общей численности населения области [9]. Выборка формировалась по первичному обращению в период 2006 г. Генетический анализ проводился при помощи последовательного тестирования моногенной менделевской [10] и полигенной с пороговым эффектом (D. Falconer'a) моделей наследования [11–13].

Результаты и обсуждение

Исходные данные, послужившие основой для генетического анализа представлены в табл. 2. Частоты больных среди родственников первой и второй степени родства указывают на

Таблица 1. Характеристика обследованных больных

Количество обследованных больных			Средний возраст начала заболевания			Средний возраст пробанда		
мужчины	женщины	всего	мужчины	женщины	всего	мужчины	женщины	всего
14	97	111	48,58± ±3,15	44,55± ±1,38	44,98± ±1,28	50,91± ±2,78	51,37± ±1,38	51,32± ±1,12

Таблица 2. Частота УЗ среди родственников пробандов и в популяции

Группа родственников	Общее число	Больные	
		абс	%
Сibsы	161	1	0,62±0,62
Родители	220	9	4,09±1,34
Дети	162	0	0,00±0,61
Родители + дети	382	9	2,36±0,78
Дяди (бабки)	164	3	1,83±1,05
Дяди (тетки)	298	8	2,68±0,94
Популяция			0,29%

Таблица 3. Сегрегационный анализ заболевания

Тип брака родителей	Число семей	Сегрегационная частота		Стандартное отклонение	Достоверность различий (P)
		ожидаемая	наблюдаемая		
З х З	75	0,25	0,007	0,011	<0,001
З х Б	7	0,5	0,000	0,000	<0,001

Примечание. З – здоровый, Б – больной.

семейное накопление УЗ. Тестирование моногенной менделевской модели наследования показало несоответствие фактического распределения больных среди sibсов при всех типах браков теоретически ожидаемому ($p < 0,001$) для моногенной аутосомно-рецессивной модели наследования для всех изучаемых патологий (табл. 3). Аутосомно-доминантная модель отвергалась из-за наличия больных потомков у здоровых родителей. В связи с этим определение значимости генетических и средовых факторов в детерминации УЗ было проведено по методу D. Falconer'a для полигенной пороговой модели наследования. В рамках этой модели из всех возможных решений в качестве адекватного принимался вариант решения, в котором присутствовала аддитивная компонента, и отсутствовали отрицательные значения других компонент.

Для расчета коэффициентов корреляции между родственниками нами были получены по возрастные оценки популяционной частоты (таблица 4). Накопленная популяционная частота УЗ в Харьковской области составила 0,29%.

Для разложения общей фенотипической дисперсии подверженности заболеванию были получены коэффициенты корреляции между родственниками (табл. 5). Коэффициент корреляции в парах "пробанд-родитель" были выше, чем соответствующие

показатели в sibсовых парах. Это может формально свидетельствовать либо об отсутствии нелинейных межallelных взаимодействий для рассматриваемых заболеваний, либо о наличии некоего дополнительного фактора негенетической природы. Учитывая, что УЗ является возрастзависимым заболеванием, можно предположить, что возраст является фактором, влияющим на ковариации между

Таблица 4. Популяционная частота УЗ в разных возрастных группах в популяции Харьковской области

Возрастная группа годы	Популяционная частота, %
0-9	0,0078
10-19	0,0168
20-29	0,0392
30-39	0,0662
40-49	0,1390
50-59	0,2198
60-69	0,2559
70-79	0,2575
80 и ст.	0,2892

Таблица 5. Коэффициенты корреляции между родственниками

Класс родственников	Коэффициент корреляции
Sibсы	0,087±0,116
Родители	0,370±0,051
Родители + дети	0,272±0,046

родственниками. Подход к изучению признаков с растянутым возрастом манифестации состоит в учете влияния возрастного фактора при разложении общей (для всей популяции) фенотипической дисперсии подверженности при составлении набора исходных данных по классам родственников, являющихся основой для разложения и интерпретации получаемых результатов. При этом необходимо учитывать способность систематического влияния возрастного фактора на ковариации между родственниками: завышать их при рассмотрении старших родственников пробанда и занижать при рассмотрении младших. В связи с этим целесообразно включать в набор исходных данных классы родственников, идентичных с генетической точки зрения, но различных по возрасту, элиминируя таким образом систематичность влияния возраста на ковариацию. Полученные результаты показывают, что 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" (таблица 5). При проведении компонентного анализа использованы данные о сибсах и родителях, что давало примерно одинаковое завышение всех

коэффициентов корреляции и позволяло в определенной степени скорректировать искажения, вызванные влиянием возраста.

Были получены оценки наследуемости "в узком смысле", свидетельствующие о существенном влиянии генетических факторов в формировании УЗ (табл. 6). Для уточнения характера взаимодействия участвующих в генетической детерминации факторов помимо аддитивной компоненты G_A , был проведена оценка генетической доминантной компоненты G_D , соответствующей эффектам доминирования, также средовой составляющей E .

При разложении общей фенотипической дисперсии подверженности УЗ с использованием данных о родителях и сибсах подходящим оказалось решение, включающее оценку G_A (74,0+10,2)%. Оценка G_A в данном решении могла быть теоретически завышена за счет входящих в нее 1/2 оценки эпистатической генетической компоненты и удвоенной оценки систематической средовой компоненты "общего дома". Оценка доминантной компоненты принимала отрицательные значения, что, однако, не дает возможности полностью отрицать наличие эффектов доминирования в детерминации УЗ, ввиду возможного препятствия возрастного фактора их выявлению. Для элиминирования возрастного фактора была сделана

Таблица 6. Компонентное разложение фенотипической дисперсии

Показатель	% ± m%
Коэффициент наследуемости (G_A)	74,0±10,2
Доминантная компонента (G_D)	
Генетическая составляющая (G)	74,0
Средовая составляющая (E)	26,0

попытка оценить распределение больных УЗ родителей и sibсов в группе больных, которым на момент обследования было больше 55 лет, а их sibсы были не моложе 50 лет. Выбор этого возрастного периода был обусловлен тем, что в возрастном периоде свыше 60 лет заболевает всего около 8,0% от всех заболевших УЗ. Такой подход позволил минимизировать действие возрастного фактора и определить, действительно ли возраст является причиной, определяющей отсутствие G_{p} . Положительные значения генетической доминантной компоненты возможны в случаях, если коэффициенты корреляции в парах "пробанд-родитель" меньше, чем соответствующие показатели в sibсовых парах. Исходя из того, что для расчета коэффициентов корреляции используют показатели популяционной частоты и частоты пораженных родственников, то соотношение между процентами пораженных sibсов и родителей в конечном итоге *определяет преобладание коэффициента корреляции в парах sibсов и "пробанд-родитель"*. Анализ семейного накопления УЗ в усеченной выборке из 50 пробандов в возрасте старше 55 лет на момент обследования с sibсами старше 60 лет не показал преобладание больных УЗ родителей над пораженными sibсами - (1,00±1,00) и (1,19±1,19)%, соответственно. Следовательно, отсутствие доминантной генетической компоненты в вариантах решения разложения фенотипической дисперсии вызвано возрастным фактором, и вопрос о существовании межallelных взаимодействий остается открытым. Полученные результаты позволяют предположить наличие нелинейных генетических эффектов, в частности и эффектов взаимодействия генов

(завыщенная за счет 1/2 оценки эпистатической генетической компоненты аддитивная компонента), что можно рассматривать как указание на отклонение от аддитивного взаимодействия факторов и вероятном влиянии ограниченного числа генов с выраженным эффектом в детерминации УЗ. Полученные данные о полигенном наследовании заболевания согласуются с уже имеющимися в литературе сведениями о генах, участвующих в системе генетического контроля УЗ [14, 15].

Выводы

Проведенный генетический анализ показал соответствие наследования УЗ параметрам полигенной пороговой модели D. Falconer'a, выявил существенную роль генетических факторов в формировании заболевания (генетическая составляющая -- 74%), позволил предположить наличие нелинейных генетических эффектов в его детерминации.

Список литературы

1. Анциферов М.Б., Плавунев Н.Ф., Степанова В.В. Организация помощи больным с заболеваниями щитовидной железы в г. Москва. — В кн.: Лечение и профилактика аутиреоидного зоба. М — 1997. С. 3-7.
2. Ветшев П.С., Шкроб О.С., Чилини Ари ди К.Е., Кузнецов Н.С., Ванушко В.Э., Габидзе Д.И. Возможности преоперационной морфологической верификации при узловых аутиреоидных образованиях щитовидной железы // Хирургия. — 1998. — № 2. С. 4-8.
3. Лаурберг П., Ольборг М. Многоузловой зоб. http://www.rusmedserv.com/thyroid/th_spec/thyroidet-1-4.htm.
4. Шурин Д.Е. Эндемический зоб у детей и подростков Российской Федерации: диагностика, лечение и профилактика в условиях дефицита йода // Болезни щитовидной железы. — 2005 — Т 7,

- № 2 – http://www.consilium-medicum.com/media/pediatric/05_02/59.shtml.
- The genetics of euthyroid familial goiter // *Y. Botticher, M. Eszlinger, A. Turjes, R. Paschke // Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2005. Vol. 16. № 9. – P 314–319.
 - Neumann S., Bayer Y., Roske A. et al. Further indications for genetic heterogeneity of euthyroid familial goiter // *Journal of Molecular Medicine*. – 2003. – Vol. 81, № 11. – P 736–745.
 - Методология семейных исследований генетических факторов. // Доклад научной группы ВОЗ. Серия техн. докл. ВОЗ № 466. 1972. – С. 5–11.
 - Курасна Г.Л., Сергеев А.С., Мазовецкий А.Г., Королева А.Г. Медико-генетическое консультирование родственников больных сахарным диабетом I типа // *Проблемы эндокринологии*. 1991. Т. 37. № 2. – С. 14–17.
 - Тронько М.Д., Чернобровий А.Д. Основні показники діяльності ендокринологічної служби України за 2004 рік. Київ, 2005. 30 табл.
 - Wald J. Статистические методы, применяемые в генетике человека / Проблемы медицинской генетики. – М.: Медицина, 1970. – С. 130–154.
 - Белеваленская Л.И., Финогонова С.А., Алексеева Л.И. и др. Исследование генетической детерминации ревматоидного артрита // *Генетика*. – 1991. – Т. 27. № 2. – С. 335–339.
 - Фальконер Д.С. Введение в генетику количественных признаков. – М.: Агропромиздат, 1985. – 486 с.
 - Керими Н.Б., Сергеев А.С., Мазовецкий А.Г. и др. Генетический анализ структуры предрасположенности к сахарному диабету. Сообщение II. Распространенность, заболеваемость и наследуемость сахарного диабета // *Генетика*. – 1984. – Т. 20. № 1. С. 166–176.
 - Bignoll G.R., Canzian F., Shayeghi M. et al. Familial Nontoxic Multinodular Thyroid Goiter Locus Maps to Chromosome 14q but Does Not Account for Familial Nontoxic Multinodular Thyroid Cancer // *The American Journal of Human Genetics*. – 1997. – Vol. 61 – P 1123–1130.
 - Krohn K., Fuhrer D., Bayer Y. et al. Molecular Pathogenesis of Euthyroid at Toxic Multinodular Goiter // *Endocrine Reviews*. Vol. 26. № 4. – P. 504–524
- Представлено І.Р. Бариляк
Надійшло 16.10.2007
- ## ГЕНЕТИЧНИЙ АНАЛІЗ ВУЗЛОВОГО ЗОБА
- С.А. Штандель, Ю.І. Караченцов, В.В. Хазяк,
В.М. Дубовик, О.О. Світлова-Коваленко
- Інститут проблем ендокринної патології
ім. В.Я. Данилевського АМН України,
Україна, 61002, м. Харків, вул. Артема, 10
- На клініко-генеалогічних даних про 111 хворих на вузловий зоб (ВЗ), та їхніх родичів I ступеня споріднення проведено дослідження генетичної детермінації захворювання. Результати генетичного аналізу визначили відповідність успадкування ВЗ параметрам полігенної моделі D. Falconer'a. Результати компонентного аналізу показали значущість генетичних чинників у детермінації захворювання та дозволили припустити наявність міжлокусної взаємодії у системі його генетичного контролю.
Ключові слова: вузловий зоб, спадкова схильність, порогова модель D. Falconer'a
- ## NODAL GOITER GENETIC ANALYSIS
- S.A. Shtandei, Yu.I. Karachentsev, V.V. Khazjak,
V.N. Dubovik, Ye.A. Svetlova-Kovalenko
- Danilevsky Institute of Endocrine Pathology
Problems AMS of Ukraine,
Ukraine, 61002, Kharkov, Artyoma Str., 10
- On the genealogical data about 111 nodal goiter (NG) patients and their Ist degree relatives NG the genetic determination study was done. It has been shown, that the NG distribution in the population and families may well be described by means of a variants polygene model with essential influence of the major genes.
Key words: nodal goiter, heredity predisposition, D. Falconer's threshold model.