

УДК 575:616.379-008.9-056.7-08:574.191:614.357

ЕСТЕСТВЕННЫЙ ОТБОР ОСНОВНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ КОМПОНЕНТОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

С.А. ШТАНДЕЛЬ¹, И.Р. БАРИЛЯК², И.А. СНЕГУРСКАЯ³, Д.К. МИЛОСЛАВСКИЙ³,
О.О. ХИЖНЯК¹, Н.А. КРАВЧУН¹, Т.П. ЛЕВЧЕНКО¹, Т.М. ТИХОНОВА¹,
Е.А. СВЕТЛОВА-КОВАЛЕНКО¹

¹Государственное Учреждение “Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я.Данилевского АМН Украины”

Украина, 61002, г. Харьков, ул. Артема, 10
e-mail: shtandel@mail.ru

² Научный центр радиационной медицины АМН Украины

Украина, 252050, Киев, ул. Мельника, 53

³Институт терапии им. Л.Т.Малой АМН Украины

Украина, 61039, г. Харьков, ул. Постышева, 2а

Проанализированы данные акушерского анамнеза 281 больной эссенциальной гипертензией, 244 женщины с абдоминальным ожирением, 537 пациенток с сахарным диабетом 2 типа и 2106 здоровых жительниц Харьковской области. Проведен анализ дифференциальной плодовитости и дифференциальной смертности потомков, показавший, что больные эссенциальной гипертензией, абдоминальным ожирением и сахарным диабетом 2 типа оставляют больше потомков, чем здоровые женщины, при одинаковой их выживаемости. Положительная направленность отбора является одной из причин, определяющей увеличение распространенности этих заболеваний в популяции.

Ключевые слова: эссенциальная гипертензия, абдоминальное ожирение, сахарный диабет 2 типа, отбор, относительная адаптивность, распространенность в популяции.

Сокращения: АО – абдоминальное ожирение; ЭГ – эссенциальная гипертензия; МС – метаболический синдром; СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа.

Введение. Естественный отбор – процесс, который, будучи наиболее важным фактором эволюции, способствует повышению приспособленности и предотвращает разрушительные последствия всех остальных процессов. Концепция естественного отбора – противоречивая проблема эволюционной генетики человека. Несмотря на популярность гипотезы “нейтральной эволюции”, большинство генетиков считают, что отбор сыграл решающую роль в эволюции видов и сформировал все биологическое разнообразие популяций человека [1]. Ряд трудностей вызывает использование применительно к человеку концепции биологической приспособленности, измеряемой числом жизнеспособных потомков, которая не учитывает специфики социальной организации человеческого общества. Современная медицина позволяет “откорректировать” фенотипические проявления ряда наследственных патологий, создать адаптивную среду для генотипов, которые в более жестких

условиях были бы элиминированы отбором, и тем самым повысить их приспособленность. Этот феномен получил название “дисгенный эффект медицины” [2, 3]. Изменение давления внутригруппового отбора (например, путем успешного лечения мультифакториальных заболеваний) приводит к изменению кривой распределения предрасположенности к данному заболеванию и, следовательно, к увеличению его распространенности. Однако количественная оценка таких изменений затруднена.

В последнем веке 2-го тысячелетия наиболее массовыми видами патологии стали атеросклероз, ЭГ, СД 2 типа, АО. К настоящему времени опубликовано большое количество работ, в которых атеросклероз, СД 2 типа, а также АО и ЭГ рассматриваются как клинические проявления “метаболического синдрома”, имеющего в своей основе гиперинсулинемию и инсулинорезистентность [4, 5]. На сегодня ЭГ, СД 2 типа и АО признаны мультифакториально обусловленными, т.е. их развитие связано как с наследственной предрасположенностью, так и с воздействиями среды [6–8]. Однако массовое распространение этих заболеваний именно в XX веке, в условиях цивилизации, свидетельствует о значительной роли внешней среды в их развитии. Можно полагать, что определенные условия среды могут, как способствовать, так и препятствовать проявлению неблагоприятной наследственности.

Известно, что на ранних этапах развития человека его питание было нерегулярным. В этих условиях возможность депонирования избыточного количества жиров и углеводов в случае их поступления с пищей была важным приспособительным механизмом, позволяющим переживать периоды скудного питания и голодания. При этом большую роль должна была играть спосо-

бность усвоения углеводов и жиров, а также наличие развитой жировой ткани для депонирования энергетических запасов. Указывается [9], что отложение временных энергетических запасов в виде триглицеридов является важнейшей ролью жировой ткани. Существенно также, что на первых этапах развития человеческого сообщества быт человека характеризовался достаточно четким распределением ролей мужчины и женщины. Мужчина шел на охоту, женщина хранила домашний очаг, производила на свет и выкармливала детей. Естественно, при этом мужчине требовались более сильные мышцы, что должно было обусловить преимущественное развитие мышечной ткани. Женщина для кормления потомства должна была в большей степени быть приспособлена откладывать энергетические запасы, т.е. иметь развитую жировую ткань, что служило защитой новорожденных от голода при отсутствии или скудости питания. В более поздние периоды добывание пищи осуществлялось уже не столько охотой, сколько развитием земледелия и скотоводства, также требовавших больших физических затрат. При этом изобилия пищи у большинства людей не было. Поддерживался определенный баланс между калорийностью пищи и энергозатратами. За очень короткий в масштабах эволюции период времени человечество в значительной своей части перешло к обильному питанию без естественных ранее периодов голодания и значительных расходов мышечной энергии, связанных с добыванием пищи и суровыми условиями жизни. Можно полагать, что современный человек, и в первую очередь мужчина, имеющий, обычно, менее развитую, по сравнению с женщиной, жировую ткань, расплачивается ишемической болезнью сердца и инфарктом миокарда за сытость

в сочетании с не востребуемостью своей мышечной энергии [10].

Широкое распространение в популяции какого-либо генотипа имеет место в том случае, когда этот генотип дает его обладателю селективные преимущества перед индивидуумами, не обладающими таким генотипом, например, способность выживать в экстремальных условиях, в частности в условиях голода. Индивидуумы, обладающие такой способностью, могли иметь селективные преимущества, способствующие распространению в популяции генов, определяющих соответствующие особенности. В результате происшедших изменений в балансе между энергетическими затратами и калорийностью пищи к инсулярному аппарату при привычно избыточном питании постоянно предъявляются повышенные требования. В теории J.V. Neel [11] предполагается, что существуют особые гены (гены бережливости – thrifty genes), позволяющие человеку эффективно использовать ограниченные пищевые ресурсы, в условиях изобилия пищи приводят к развитию СД. Эта теория нашла свое подтверждение в работах W. Knowler et. al. [12] и P. Zimmet et.al. [13], продемонстрировавших резкое возрастание частоты СД 2 типа среди коренного населения Северной Америки и Тихоокеанских островов в условиях урбанизации и пищевого изобилия.

На сегодняшний день такие составляющие метаболического синдрома как ЭГ, СД 2 типа и АО не подпадают под действие отбора в силу того, что начинаются они, как правило, в пострепродуктивный период. Кроме того, логично предположить, что резкое увеличение в мире этих составляющих метаболического синдрома должно сопровождаться и увеличением в популяции частот генов предрасположенности к этим заболеваниям. Положительная направленность отбора может служить фактором, увеличивающим частоты соответствующих генов в популяции.

Целью настоящей работы было изучить особенности отбора ЭГ, СД 2 типа и АО в условиях существования “дисгенного эффекта медицины”.

Материалы и методы

Для определения направленности отбора изучен акушерский анамнез женщин в пострепродуктивном периоде (старше 45 лет): 2106 здоровых жительниц Харьковской области, 281 больных ЭГ, 244 АО (индекс массы тела – ИМТ > 30 кг/м²; индекс объема талии/объем бедер – ИОТ/ОБ > 80) и 537 СД 2 типа (табл. 1). Относительная адаптивность (w) и коэффициент отбора (s) рассчитывались согласно [14]. При этом w оценивалась как произведение плодовитости и выживаемости, а s = 1–w. Составляющая плодовитости определялась путем вычисления среднего чис-

Таблица 1. Характеристика обследованных женщин

Показатель	Контроль	ЭГ	АО	СД 2 типа
Количество обследованных	2106	281	244	537
Средний возраст пробанда, ($\bar{x} \pm S_x$)	57,47±0,16	54,11±0,56	53,44±0,58	60,62±0,46
Средний возраст начала заболевания, ($\bar{x} \pm S_x$)	–	41,62±0,56	29,32±1,27	43,51±0,50
ИМТ, кг/м ²	24,08±0,12	30,71±0,40	33,79±0,36	30,64±0,60
ИОТ/ОБ	0,76±0,02	0,86±0,01	0,95±0,01	0,90±0,01

ла потомков, приходящихся на одну женщину для больных и здоровых женщин с последующим делением среднего числа потомков для каждой группы на большее среднее число потомков в сравниваемых группах. Компонента выживаемости определялась вычислением доли потомков, доживших до 25 лет, в сравниваемых группах с последующим делением доли выживших потомков для каждой группы на большую долю выживших потомков в сравниваемых группах. Сведения о динамике распространенности заболеваний и общей численности населения получены из статистических сборников Института эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко АМН Украины за 1989, 2000 – 2004 гг. [15–21].

Результаты и обсуждение

Данные акушерского анамнеза, послужившие основой для вычисления показателей адаптивности, приведены в табл. 2. Сравнимые группы женщин достоверно отличались по количеству родов, спонтанных абортотв и числу женщин, не имеющих детей. При этом больные ЭГ, АО и СД 2 типа женщины оставляют больше потомков, чем здоровые женщины. Показатели беременностей и внематочных

беременностей у больных исследуемыми заболеваниями и в популяции практически не отличались (табл. 2). Однако достоверно большее число спонтанных абортотв у женщин с ЭГ и АО свидетельствует о существовании определенного давления отбора на стадии эмбриогенеза против указанных заболеваний. Для СД 2 типа давления отбора на стадии эмбриогенеза не выявлено.

Анализ выживаемости потомков здоровых женщин и матерей с ЭГ, АО и СД 2 типа не зафиксировал высокой смертности среди потомков пациенток, имеющих указанные патологии, и был несколько ниже такового у детей здоровых женщин. Показатели относительной адаптивности и коэффициентов отбора приведены в табл. 3.

Представленные цифры свидетельствуют о более высокой относительной адаптивности в группе больных метаболическим синдромом по сравнению со здоровым фенотипом. Величина коэффициента отбора в группе ЭГ, АО и СД 2 типа была значительно ниже, чем среди здоровых женщин Харьковской области. Таким образом, проведенное исследование показывает, что больные ЭГ, АО и СД 2 типа оставляют больше потомков,

Таблица 2. Значения плодовитости и выживаемости потомков у здоровых женщин и пациенток, больных МС

Показатели	Здоровые жительницы г. Харькова	Женщины с ЭГ	Женщины с АО	Женщины с СД 2 типа
Беременности, ($\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$)	4,06±0,07	3,93±0,20	3,84±0,22	4,01±0,11
Роды, ($\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$)	1,41±0,02	1,61±0,04*	1,62±0,05*	1,59±0,04*
Спонтанные аборты, ($\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$)	0,08±0,01	0,20±0,04*	0,19±0,04*	0,10±0,02
Внематочные беременности, ($\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$)	0,03±0,01	0,02±0,01	0,02±0,01	0,03±0,01
Женщины, не имеющие детей, (%)	12,35±0,72	6,05±1,42*	6,56±1,58*	10,24±1,31
Дети, дожившие до 25 лет, (доля)	0,972	0,939	0,945	0,966
Дети, умершие до 25 лет (доля)	0,028	0,061	0,055	0,034

Примечание. * – Достоверность различий по сравнению с популяцией ($p < 0,01$).

Таблица 3. Относительная адаптивность и коэффициенты отбора

Заболевание	Сравниваемые группы	Относительная адаптивность (w)			Коэффициент отбора (s)
		Компонента плодovitости	Компонента выживаемости	Суммарная приспособленность	
ЭГ	Здоровые женщины	0,876	1	0,876	0,124
	Пациентки с ЭГ	1	0,966	0,966	0,034*
АО	Здоровые женщины	0,870	1	0,870	0,130
	Пациентки с АО	1	0,972	0,972	0,028*
СД 2 типа	Здоровые женщины	0,887	1	0,887	0,113
	Пациентки с СД 2 типа	1	0,988	0,988	0,012*

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

чем здоровые, при их практически одинаковой выживаемости, что, в свою очередь и ведет к увеличению в популяции частоты генов предрасположенности к исследуемым патологиям.

Полученные данные подтверждаются данными о значительном увеличении распространенности ЭГ, АО и СД 2 типа в популяции Харьковской области за семнадцать лет с 1989–2007 гг. (рисунок).

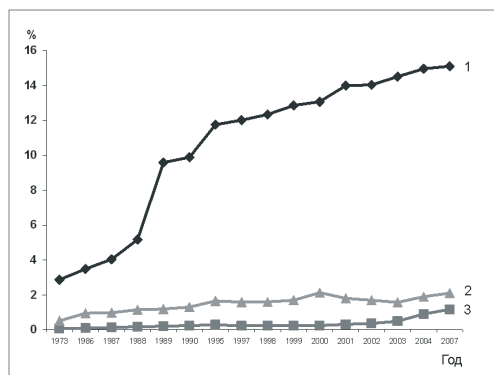


Рисунок. Динамика распространенности составляющих метаболического синдрома в популяции Харьковской области: 1 – ЭГ; 2 – СД 2 типа; 3 – АО

Таким образом, следует отметить, что и в настоящее время сохраняется повышенная адаптивность и отбор в пользу обладателей таких составляющих метаболического синдрома как ЭГ, АО и СД 2 типа, что, приводит к значительному росту этих заболеваний в популяциях.

Выводы

Установлено, что количество родов на одну женщину для всех основных клинических составляющих метаболического синдрома достоверно превышает таковое среди здоровых особ при одинаковой выживаемости потомков. Показатели, характеризующие число беременностей и внематочных беременностей в сравниваемых группах не различались.

Выявлено повышенную относительную адаптивность и положительную направленность отбора для ЭГ, АО и СД 2 типа.

Показано, что положительная направленность отбора является одной из причин, определяющей увеличение распространенности основных клинических компонентов метаболического синдрома в популяции.

Список литературы

1. Алтухов Ю.П. Динамика генофондов при антропогенных воздействиях // Вестник ВОГиС. – 2004. – Т. 8, № 2. – С. 40–59.
2. Bodmer W.F., Cavalli-Sforza L.L. Genetics, Evolution, and Man. – San Francisco: WH Freeman and Company. – 1976. – 965 p.
3. Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека. – М.: Мир, 1990. – Т. 2. – 378 с.
4. Парфенова Н.С. Метаболический синдром // Российский кардиол. журнал. – 1998. – N 2. – С. 42–48.

5. *Reaven J.M.* Banting lecture. Role of insulin resistance in human disease // *Diabetes*. – 1988. – Vol. 37. – P. 1595–1607.
6. *Benyamin B., Sorensen T.I., Schousboe K., Fenger M., Vissecher P.M., Kyvik K.O.* Are there common genetic and environmental factors behind the endophenotypes associated with the metabolic syndrome? // *Diabetologia*. – 2007. – Vol. 50. – № 9, – P. 1880–1888.
7. *Lin H.-F., Boden-Albala B., Juo S.H et al.* Heritabilities of the metabolic syndrome and its components in the Northern Manhattan Family Study // *Diabetologia*. – 2005. – Vol. 48. – № 10. – P. 2006–2012.
8. *Shtandel S., Atramentova L., Karachentsev Yu., Kravchun N., Koval S., Poltorak V., Levchenko T., Snegurskaya I., Miloslavsky D., Bogko V., Reznik L.* Genetic determination of metabolic syndrome base clinical components // *Diabetologia*. – 2004. – Vol. 47. – Suppl. 1. – P.A189.
9. *Jensen M.D.* Diet effects on fatty acid metabolism in lean and obese humans. Review // *Am. J. of clinical nutrition*. – 1998. – Vol. 67. – Suppl. 3. – P. 531S–534S.
10. *Либерман И.С.* Метаболический синдром в свете эволюционно-генетических закономерностей // *Российский кардиологический журнал*. – 2002. – № 1. <http://medi.ru/doc/6620118.htm>
11. *Neel J.V.* Diabetes Mellitus: A “Thrifty” Genotype Rendered Detrimental by “Progress”? // *Am. J. Hum. Genet.* – 1962. – Vol. 14, № 4. – P. 353–362.
12. *Knowler W.C., Pettitt D.J., Bennett P.H., Williams R.C.* Diabetes mellitus in the Pima Indians: Genetic and evolutionary considerations // *Am. J. Phys. Anthropol.* – 1983. – Vol. 62, № 1. – P. 107–114.
13. *Zimmet P., Serjeantson S., King H. et al.* The genetics of diabetes mellitus // *Austr. a. N.Z.J. Med.* – 1986. – № 3. – P. 419–424.
14. *Айала Ф., Кайгер Дж.* Современная генетика. – М.: Мир, 1988. – Т. 3. – 335 с.
15. Основные показатели специализированной эндокринологической помощи населению Украинской ССР в 1989–1990 гг. Киевский Научно-исследовательский институт эндокринологии и обмена веществ. – Киев, 1991. – Табл. 2, 24.
16. *Тронько М.Д., Чернобровий А.Д.* Основні показники діяльності ендокринологічної служби України за 2000 рік. – Київ, 2000. – 30 табл.
17. *Тронько М.Д., Чернобровий А.Д.* Основні показники діяльності ендокринологічної служби України за 2001 рік. – Київ, 2002. – 30 табл.
18. *Тронько М.Д., Чернобровий А.Д.* Основні показники діяльності ендокринологічної служби України за 2002 рік. – Київ, 2003. – 30 табл.
19. *Тронько М.Д., Чернобровий А.Д.* Основні показники діяльності ендокринологічної служби України за 2003 рік. – Київ, 2004. – 30 табл.
20. *Тронько М.Д., Чернобровий А.Д.* Основні показники діяльності ендокринологічної служби України за 2004 рік. – Київ, 2005. – 30 табл.
21. *Основные показатели деятельности лечебно-профилактических учреждений Харьковской области за 1986–1990 гг.* – Харьков, 1991. – Часть 1. – 113 с.

Представлена Л.Л. Лукаш
Поступила 31.08.2008

ПРИРОДНИЙ ДОБІР ОСНОВНИХ КЛІНІЧНИХ КОМПОНЕНТІВ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ У СУЧАСНИХ УМОВАХ

С.А. Штандель¹, І.Р. Бариляк², І.О. Снігурська³, Д.К. Милославський³, О.О. Хижняк¹, Н.О. Кравчун¹, Т.П. Левченко¹, Т.М. Тихонова¹, О.О. Світлова-Коваленко¹

¹Державна Установа “Інститут проблем ендокринологічної патології ім. В.Я.Данилевського АМН України” Україна, 61002, г. Харків, вул. Артема, 10
e-mail: shtandel@mail.ru

²Науковий центр радіаційної медицини АМН України

Україна, 252050, Київ, вул. Мельника, 53

³Інститут терапії ім. Л.Т. Малої АМН України
Україна, 61039, г. Харків, вул. Постишева, 2а

Проаналізовано дані акушерського анамнезу 281 хворої на есенціальну гіпертонію, 244 жінок із абдомінальним ожирінням, 537 пацієн-

ток із цукровим діабетом 2 типу та 2106 здорових жінок Харківської області. Проведено аналіз диференціальної плодючості та диференційної смертності нащадків, який визначив, що хворі на есенціальну гіпертонію, абдомінальне ожиріння та цукровий діабет 2 типу залишають більше нащадків, ніж здорові жінки за однаковою їх живиманістю. Позитивна спрямованість добору є однією з причин, що визначає зростання розповсюженості цих захворювань в популяції.

Ключові слова: есенціальна гіпертонія, абдомінальне ожиріння, цукровий діабет 2 типу, добір, відносна адаптивність, розповсюдженість у популяції

NATURAL SELECTION OF METABOLIC SYNDROME BASIC CLINICAL COMPONENTS IN MODERN CONDITIONS

S.A. Shtandel¹, I.R. Barilyak², I.A. Snegurskaya³, D.K. Miloslavskiy³, O.O. Khizhnyak¹, N.A. Kravchun¹, T.P. Levchenko¹, T.M. Tikhonova¹, H.A. Svetlova-Kovalenko¹

¹Institute of Endocrine Pathology Problems behalf V. Ya. Danylevskyy of AMS of Ukraine
Ukraine, 61002, Kharkov, Artema str., 10

e-mail: shtandel@mail.ru

²Radiation Medicine Scientific Center of AMS of Ukraine

Ukraine, 252050, Kiev, Melnyka str., 53

³Therapy Institute behalf L. T. Malaya of AMS of Ukraine

Ukraine, 61039, Kharkov, Postysheva str., 2a

Differential fertility indexes of 2106 able-bodied women and 281 patients with essential hypertension, 244 with abdominal obesity, 537 type 2 diabetes mellitus were investigated. Differential fertility and differential mortality analysis was carried out. It has been shown, that essential hypertension, abdominal obesity and type 2 diabetes mellitus women leave more offspring with equal survival rate, than healthy ones. Natural selection positive direction may be one of the causes, which define the growth of this diseases prevalence in population.

Key words: essential hypertension, abdominal obesity, type 2 diabetes mellitus, selection, relative adaptability, prevalence in population.