

ГЕНЕТИКА ЛЮДИНИ ТА МЕДИЧНА ГЕНЕТИКА

УДК 575.17

АТРАМЕНТОВА Л.А., ГОРПИНЧЕНКО М.Ю.

Харьковской национальный университет имени В.Н. Каразина,
Украина, 61022, г. Харьков, пл. Свободы, 4, e-mail: gelios-01@mail.ru

О ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ УКРАИНСКИХ ФАМИЛИЙ ДЛЯ ОЦЕНКИ УРОВНЯ ИНБРИДИНГА

Одним из видов маркёров, позволяющих осуществлять масштабные популяционно-генетические исследования при невысоких финансовых затратах, являются фамилии. Фамилии обычно передаются от отца к потомкам. По мужской линии они повторяют наследование Y-хромосомы и потому называются квазигенетическими маркёрами. Частоты фамилий в населении аналогичных частотам аллелей в популяции одного локуса, вследствие чего к их анализу применимы методы популяционной генетики. Методику использования фамилий в качестве аналога генетических маркёров предложили Дж. Кроу и А. Мэндж в 1965 году [1]. С тех пор фамилии применялись для изучения генофондов многих европейских популяций [2–5], в том числе и российских [6–11]. Одной из важнейших характеристик популяционной структуры является уровень инбридинга. Показателем степени отклонения популяции от панмиксного состояния является коэффициент инбридинга. Значение коэффициента инбридинга показывает, насколько распределение генотипов в популяции отклоняется от теоретически ожидаемого равновесия Харди-Вайнберга. Коэффициент инбридинга используют при исследовании адаптивности популяции, оценивании рисков эпидемий, обусловленных наследственными причинами, прогнозировании частоты заболеваний моногенно-рецессивной природы, а также полигенных патологических состояний, в системе генетического контроля которых присутствуют рецессивные гены. Коэффициент инбридинга используют при расчёте риска при индивидуальном прогнозировании [12, 13]. Вопрос о том, в какой мере оценивание уровня инбридинга по фамилиям соответствует оценке инбридинга по классическим и ДНК-маркёрам до сих пор остаётся открытым.

Цель данного исследования – выяснить

возможность использования украинских фамилий для оценки инбридинга в населении Украины на примере двух районов Харьковской области.

Материалы и методы

Материалом исследования служили фамилии всех жителей Валковского и Коломакского районов. База данных была предоставлена Е.В.Балановской в соответствии с Договором о научном сотрудничестве между ХНУ имени В.Н.Каразина и МГНЦ РАМН. Площадь Валковского района составляет 1011 км², численность населения на 2006 г. 35 тыс. человек. В районе 102 населённых пункта. Площадь Коломакского района 330 км². В 2006 г. в 34 населённых пунктах района проживало 7,7 тыс. человек. Районы исследованы по разнообразию фамилий тотально. Суммарно в районах проанализированы фамилии 51475 человек (9040 фамилий). Для генетического анализа отобраны фамилии 30320 жителей Валковского района (4154 фамилии) и 7930 жителей Коломакского района (1084 фамилии). Для исключения случайных и недавних мигрантов в исследование использованы фамилии, частота которых в райцентре была не ниже пяти, в сёлах с населением более 250 человек – не ниже трёх, малые сёла обследованы полностью. Популяцией считался один населённый пункт. Все фамилии были приведены к единому стандарту – женские формы фамилий были заменены на мужские. Для расчёта частоты фамилий в каждой популяции использовалась программа Microsoft Office Excel 2007. Расчёт случайного инбридинга для каждого населённого пункта проводился по частотам фамилий в его населении с использованием методики Дж. Кроу и А. Мэндж [1]. Для проверки распределения данных коэффициентов корреляции и данных о численности населённых пунктов на

соответствие закону Гаусса был использован критерий W Шапиро-Уилка. Связь между показателем инбридинга и численностью жителей в населённом пункте оценивалась с помощью коэффициентов корреляции Пирсона и Спирмена [14].

Результаты и обсуждение

Численность населения, как известно, является структурообразующим фактором популяции [15]. Существуют различные методы оценки уровня инбридинга в человеческих популяциях [13]. Для малочисленных человеческих популяций характерны более высокие показатели [12]. В данном исследовании предстояло выяснить, соответствует ли показатели уровня инбридинга, рассчитанные с использованием украинских фамилий, коррелирует с численностью населения. Показатели инбридинга рассчитаны по фамилиям для каждого населённого пункта. Случайная составляющая f_z коэффициента изонимии, предложенного Crow и Mange [1], оценивает ожидаемую частоту однофамильных браков в предположении полной панмиксии. При этом все составляющие коэффициента изонимии связаны так же, как и F -статистики Райта [16]:

$$1 - f_t = (1 - f_n)(1 - f_r)$$

где f_t – тотальный инбридинг, определяемый соотношением случайного и неслучайного инбридинга (соответствует F_{IT} -Райта); f_n – неслучайный инбридинг, связанный с положительной или же отрицательной брачной ассортативностью (соответствует F_{IS}); f_r – случайный инбридинг (соответствует F_{ST}), связанный с подразделённостью тотальной популяции, оценивает вклад j -той субпопуляции в дифференциацию тотального генофонда.

Для любой популяции (j) величина случайного инбридинга по частотам фамилий рассчитывается следующим образом:

$$f_{r(j)} = \frac{I}{4}$$

где I – ожидаемая частота изонимных (однофамильных) браков в j -той популяции, т.е.

$$I = \sum_j^2 P$$

где P – частота j -той фамилии в j -той

субпопуляции, а коэффициент $1/4$ учитывает передачу фамилий лишь по мужской линии.

$$f_{r(j)} = \frac{\sum P_j^2}{4}$$

Рассчитанные с использованием украинских фамилий показатели инбридинга в населённых пунктах изученных районов приведены в табл. 1. Показатели инбридинга в изученных населённых пунктах распределялись в соответствии с нормальным законом, при этом распределение численности жителей в населённых пунктах было асимметричным. В связи с этим для оценки связи между этими переменными рассчитан коэффициент корреляции Спирмена, который показал обратную зависимость показателя инбридинга от численности населения. Коэффициент Спирмена для Валковского района составил $r_s = -0,788$ ($p = 0,01$), для Коломакского района $r_s = -0,891$ ($p = 0,01$). Для расчёта параметрического коэффициент корреляции Пирсона распределение численности жителей нормализовали путём логарифмирования.

Коэффициент корреляции Пирсона между численностью населения и коэффициентом инбридинга также оказался отрицательным и составил для Валковского района $r = -0,684$ ($p = 0,01$), для Коломакского – $r = -0,795$ ($p = 0,01$). Применение двух видов статистики – непараметрической и параметрической – выявило сильную обратную связь между количеством жителей в населённом пункте и коэффициентом случайного инбридинга, рассчитанного с использованием фамилий. Оба коэффициента корреляции оказались статистически высоко значимыми. При этом коэффициент корреляции Спирмена превосходил аналогичные значения коэффициента корреляции Пирсона. Это свидетельствует, что непараметрический анализ в подобного рода исследованиях обладает большей статистической мощностью, чем параметрический. Важным итогом проделанной работы является вывод о пригодности украинских фамилий в качестве квазигенетических маркёров в популяционно-генетических исследованиях украинского населения.

Таблица. Коэффициент случайного инбридинга в изучаемых населенных пунктах

Населенный пункт	Население		Количество фамилий	Коэффициент случайного инбридинга
	1	2		
Валковский район				
Валки		8807	629	0,00049
Ков'яги		3330	400	0,00126
Старий Мерчик		2173	323	0,00101
Високопілля		1665	197	0,00214
Сніжків		1491	224	0,00127
Шарівка		1219	177	0,002
Огульці		1206	172	0,00204
Баранове		997	121	0,00335
Гонтів Яр		798	135	0,002
Новий Мерчик		782	130	0,00183
Мельникове		769	82	0,00581
Сидоренкове		701	125	0,00171
Серпневе		688	135	0,00135
Черемушна		538	75	0,00399
Олександрівка		523	80	0,00292
Заміське		516	72	0,00348
Минківка		494	81	0,00289
Перекіп		444	74	0,00258

1	2	3	4
Благодатне	431	76	0,00319
Костів	423	82	0,00159
Привокзальне	333	32	0,00123
Кобзарівка	286	53	0,0036
Очеретове	279	32	0,00498
Добропілля	260	35	0,00555
Хворостове	208	72	0,01431
Литвинівка	203	76	0,00635
Вишневе	161	64	0,00589
Велика Губщина	153	73	0,00665
Рідкодуб	123	54	0,01115
Коломакський район			
Коломак	3460	282	0,00078
Шелестове	1967	248	0,00147
Різуненкове	983	129	0,00238
Покровка	370	55	0,00405
Шляхове	255	41	0,0047
Мирошниківка	251	40	0,00366
Жовтневе	232	124	0,00338
Андрусівка	190	79	0,006
Дмитрівка	119	45	0,01019
Пашенівка	103	43	0,01435

Выводы

1. Уровень инбридинга, рассчитанный по данным о распределении фамилий в населённых пунктах Валковского и Коломакского районов Харьковской области, варьирует в пределах $(0,49-14,35) \times 10^{-3}$.

2. Между уровнем инбридинга и количеством жителей в населённых пунктах имеется обратная связь, описываемая коэффициентом корреляции Спирмена (Валковский район $r_s = -0,788$, Коломакский район $r_s = -0,891$) и коэффициентом корреляции

Пирсона (Валковский район $r = -0,684$, Коломакский район $r = -0,795$).

3. Важным итогом проделанной работы является вывод о пригодности украинских фамилий в качестве квазигенетических маркеров в популяционно-генетических исследованиях украинского населения.

Авторы выражают благодарность проф. Е.В. Балановской за предоставленный материал для исследования и методологическую помощь.

Литература

1. Crow J.F., Mance A.P. Measurement of inbreeding from the frequency of marriages between persons of the same surname // *Eugen. Quart.* – 1965. – 12. – P. 199–203.
2. Barraï I., Rodriguer-Larralde A., Mamolini E., Scapoli C. Isonymy and isolation by distance in Italy // *Ann. Human Biol.* – 1999. – 71, N 6. – P. 947–961.
3. Lasker G.W., Mascie-Taylor C.G.N. Surnames in the five English villades: relationship to each other, to surrounding areas and to England and Wales // *J. Biosoc. Sci.* – 1983. – 5. – P. 25–34.
4. Rodriguer-Larralde A., Gonzales-Martin A., Scapoli C., Barraï I. The names of Spain: a study of the isonymy structure of Spain // *Am. J. Phys. Antropol.* – 2003. – 121, N 3. – P. 280–292.
5. Rodriguer-Larralde A., Barraï I., Nesti C. et al. Isonymy and isolation by distance in Germany // *Ann. Human Biol.* – 1998. – 70, N 6. – P. 1041–1056.
6. Балановская Е.В., Балановский О.П. Русь фамильная // *Химия и жизнь.* – 2007. – № 7.
7. Сорокина И.Н., Лепендина И.Н., Рудых Н.А., Верзилина А.В., Чурносоев М.И. Фамилии как квазигенетические маркеры при популяционно-генетических исследованиях // *Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация.* – 2010. – № 22, вып. 12. – С. 72–79.
8. Сорокина И.Н., Балановская Е.В., Чурносоев М.И. Генофонд населения Белгородской области. I. Дифференциация всех районных популяций по данным антропоники // *Генетика.* – 2007. – 43, № 6. – С. 418–449.
9. Сорокина И.Н., Чурносоев М.И., Балановская Е.В. Генофонд населения Белгородской области. II. «Фамильные портреты» в группах районов с разным уровнем подразделенности и роль миграций в их формировании // *Генетика.* – 2007. – 43, № 8. – С. 1120–1128
10. Ельчинова Г.И., Зинченко Р.А. Допустимость использования татарских фамилий в качестве квазигенетического маркера в популяционно-генетических исследованиях // *Вестник Московского Университета. Серия XXIII. Антропология.* – 2010. – № 2. – С. 55–61
11. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г., Резванцев М.В. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. – СПб, 2011.
12. Cavalli-Sforza L.L., Bodmer W.F. The Genetics of Human populations // San Francisco: Ed. W.H. Freeman and Company, 1971. – 965 p.
13. Наследственные болезни в популяциях человека / ред. Е.К. Гинтер. – М.: Медицина. – 2002. – 304 с.
14. Ли Ч. Введение в популяционную генетику. – М.: Мир, 1978. – 555 с.
15. Балановская Е.В., Почешхова Э.А., Балановский О.П., Гинтер Е.К. Геногеографический анализ подразделенной популяции II. География случайного инбридинга (по частотам фамилий у адыгов) // *Генетика.* – 2000. – 36, № 8. – С. 1126–1139.
16. Ельчинова Г.И., Вафина З.И., Порядина О.А., Зинченко Р.А. Распределение фамилий в Татарстане // *Вестник Московского Университета. Серия XXIII. Антропология.* – 2012. – № 2. – С. 76–86.

ATRAMENTOVA L.A., GORPINCHENKO M.Y.

V.N. Karazin National University of Kharkiv,

Ukraine, 61022, Kharkov, Svoboda sq., 4, e-mail: gelios-01@mail.ru

ABOUT THE USE OF UKRAINIAN SURNAMES TO ESTIMATE THE LEVEL OF INBREEDING IN THE COMMUNITIES WITH VARIOUS POPULATION SIZE

Aims. To investigate the possibility of using Ukrainian surnames to estimate inbreeding in the population of Ukraine. **Methods.** 30320 persons were analysed in Valkovsky area (4154 surnames) and 7930 persons in

Kolomak area (1084 surnames). Calculation of random inbreeding for each community was conducted over the frequencies of surnames in its population using *Crow & Mange* method. **Results.** The level of inbreeding was calculated from the data on the distribution of the surnames in the Valkovsky and Kolomak district; it varies $(0.49-14.35) \times 10^{-3}$. *Spearman correlation* coefficient between the level of inbreeding and the number of inhabitants in Valkovsky area reaches -0.788, in Kolomak area reaches -0.891. *Pearson correlation* coefficient between the level of inbreeding and the number of inhabitants reaches -0.684 in the Valkovsky area and reaches -0.795 in Kolomak area. **Conclusions.** Ukrainian surnames can be used as a marker for quasigenetic study of population structure. In the studied areas between the level of inbreeding and the number of inhabitants we registered a strong feedback.

Key words: Surname, quasigenetic markers, inbreeding.

УДК 616.89-008.454-053.6:576.316

БАГАЦКАЯ Н.В.

Государственное учреждение «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», Украина, 61153, м. Харьков, пр. 50-летия ВЛКСМ, 52-А, e-mail: iozdp@iozdp.org.ua

ЧАСТОТА СПОНТАННОГО И ИНДУЦИРОВАННОГО МУТАГЕНЕЗА В ЛИМФОЦИТАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ДЕТЕЙ С ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Депрессивные состояния и ассоциированные с ними тревожные, фобические, обсессивные и соматоформные расстройства являются одной из важных проблем психического здоровья детей и подростков во всем мире, в том числе и в Украине [1–3]. Согласно результатам молекулярно-генетических исследований, доказано, что у носителей генов *CYP2D6* и *CYP2C19* повышаются метаболические процессы в организме, что приводит к возникновению депрессивных расстройств (ДР). Выявлено, что в формировании депрессий существенная роль принадлежит генам *HTR2A*, *MTHFR*, *SLC6A4* и др. [4]. Есть отдельные работы, посвященные исследованию хромосомного аппарата у больных с ДР, причем преимущественно у взрослых лиц. Установлено, что в хромосоме 3p25-26 локализован метаболитический рецептор глутамата 7, который также вовлечен в возникновение депрессий [5]. Другие исследователи полагают, что в возникновении ДР принимают участие гены, которые локализованы в хромосоме 15q25.5-26.2 [6]. В работах некоторых ученых установлены мутации в хромосомах 2p11-q14 и 13q21-33 [7], 2, 8, 4p16, 12q23-24, 16p13, 17, 21q22, Xq24-26, [8] и других [9], что свидетельствует о неоднозначности полученных результатов и подтверждают необходимость проведения дальнейших исследований.

Целью настоящего исследования явилась оценка спонтанного и индуцированного мутагенеза у детей и подростков с ДР.

Материалы и методы

Цитогенетический анализ проведен у 24 больных обоего пола с ДР до и после воздействия митомицином С и 24 здоровых сверстников в возрасте от 7 до 17 лет, обследованных в ГУ «ИОЗДП НАМН Украины».

Культивирование лимфоцитов периферической крови проводилось по стандартной схеме [10]. Материалом для цитогенетического анализа служили препараты хромосом, полученные из культуры лимфоцитов периферической крови (ЛПК). Для оценки влияния мутагена на стабильность хромосомного аппарата у пробандов на 67-м часе инкубации в культуральную смесь вносили митомицин С в конечной концентрации 3 мкг/мл. За 3 часа до фиксации в культуру клеток добавляли колхицин в конечной концентрации 7,5 мкг/мл. Культивирование ЛПК для оценки стабильности генома проводится в течение 48 часов, однако митомицин С являясь противоопухолевым антибиотиком, обладает сильным цитотоксическим эффектом, поэтому первые митозы после воздействия данным мутагеном могут появляться только на 72 часе культивирования лимфоцитов, в связи с чем культивирование ЛПК проводилось в течение 72 часов. Окраска препаратов хромосом: гомогенная и GTG с использованием красителя Гимза.

Анализировали от 50 до 100 метафаз без тестирующего влияния и с дополнительной мутагенной обработкой культуры *in vitro*.