

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В ПОПУЛЯЦИИ И РЕАЛИЗАЦИЯ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К СОСТАВЛЯЮЩИМ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

С.А.Шгандель, И.Р.Барияк, И.А.Снегурская,  
Д.К.Милославский

*Институт проблем эндокринной патологии  
им. В.Я.Данилевского (Харьков)  
Научный центр радиационной медицины (Киев)  
Институт терапии им. Л.Т.Малой (Харьков)*

### Введение

Известно, что структура популяции влияет на распространенность наследственных заболеваний [1, 2]. Во многом благодаря увеличению "генетического груза популяции" возрастает и распространенность множества хронических заболеваний человека [3]. Это то, чем популяция платит за адаптацию к окружающей среде. Генетический груз состоит из двух компонент. Одна из них - мутационный груз, открытый Г.Меллсром. Вторая компонента - так называемый сегрегационный груз (от лат. segregation - расщепление) - связан с полиморфизмом генов. При оптимальной среде разные генотипы не отличаются по жизнеспособности по полиморфной части генома (они как бы равновелики). При субоптимальной, стрессирующей среде разные генотипы начинают вести себя по-разному. Гетерозиготы, у которых ген представлен разными аллелями, лучше приспособляются к изменениям окружающей среды, чем гомозиготы, поэтому гетерозиготность популяции возрастает, сегрегационный груз накапливается. И этот груз может быть ощутимо велик. Сегрегационный груз способствует увеличению распространенности хронических заболеваний и, таким образом влияет на изменения смертности в популяции [1]. К факторам, изменяющим генные частоты в популяции относят наряду с вновь возникающими мутациями и отбором мигра-

цию, изоляцию и аутбридинг [4]. Под аутбридингом в современных популяциях человека подразумевается расширение круга брачных связей (увеличение среднего расстояния между местами рождения мужа и жены), широкое распространение межнациональных браков [5]. Генетическим параметром, отражающим степень генетических различий между брачными партнерами, а, следовательно, и уровень аутбридинга, является расстояние между местами рождения супругов. Наиболее наглядный показатель аутбридинга - увеличение доли межнациональных браков [5]. В популяционной генетике миграция рассматривается как один из основных факторов популяционной динамики, изменяющих уровень генетического разнообразия популяций [4]. Миграционные потоки могут изменять частоты генов, предрасполагающих к развитию заболеваний, наследующихся полигенно [2].

Метаболический синдром (МС) - мультифакториальное клиническое явление, обусловленное комплексом генетических, гормональных факторов и особенностями способа жизни человека [6, 7]. МС состоит из таких основных клинических компонентов как сахарный диабет (СД) 2 типа, эссенциальная гипертензия (ЭГ), абдоминальное ожирение (АО) и дислипидемия. Наличие всех составляющих МС у одного человека встречается не очень часто, однако, согласно решению большинства экспертов ВОЗ [7], для определения МС достаточно трех его основных компонентов. Распространенность МС в современных популяциях очень высока, а заболеваемость такими его составляющими как СД 2 типа, ЭГ и АО принимает характер пандемии [8]. Наследование основных клинических составляющих МС, таких как АО, ЭГ и СД 2 типа описывается параметрами пороговой полигенной модели [9-15]. В настоящее время в основном изучались изолированные популяции с высокой степенью инбридинга и составляющие МС [16]. Однако действие факторов популяционной динамики в урбанизированных популяциях, характеризующихся аутбридингом, проводилось недостаточно. Логично предположить, что дальность миграции пробанда, степень его аутбридинга и брачное расстояние родителей способствуют изменению гетерозиготности популяции и могут

влиять и на подверженность составляющих МС.

**Целью** настоящей работы было изучить влияние факторов популяционной динамики, таких как дальность миграции (ДМ), брачное расстояние родителей (БРР) и степень метизации пробанда на подверженность АО, ЭГ и СД 2 типа.

#### Материалы и методы исследования

Сбор генеалогического материала проводился методом единой регистрации, согласно требованиям Комитета экспертов ВОЗ [17]. Были обследованы 498 больных ЭГ, 263 индивида с АО и 513 пробандов с СД 2 типа. Изучалось распределение больных и здоровых родственников 1 и 2 степени родства в родословной пациента (родители, сибсы, деды и бабки, дяди и тети). Больные были разделены на четыре группы по степени метизации согласно сведениям о месте рождения и национальности родителей и прауродителей. Первую группу составили индивиды, родители которых были одной национальности и происходили из одного небольшого населенного пункта (села). Во второй группе родители пробандов были одной национальности, но родились в разных населенных пунктах, либо одном большом городе. Третью группу составили лица, родители которых были разных, но этнически близких национальностей (русские и украинцы). В четвертую группу вошли больные, родители и прауродители которых были разных этнически отдаленных национальностей (например, русские и казахи). У больных СД 1 типа определялись ДМ (расстояние между местом рождения и местом постоянного проживания пробанда) и БРР (расстояние между местами рождения родителей). По ДМ и БРР больные были разделены на пять групп: 0 км (индивиды, проживавшие в том же месте, где родились; при оценке БРР - родители родились в одном населенном пункте), 1-49 км, 50-99 км, 100-399 км и свыше 400 км. Оценка влияния изучаемых факторов на подверженность СД 2 типа оценивалась при помощи однофакторного дисперсионного анализа [18].

#### Полученные результаты и их обсуждение

Проведенные исследования показали достоверное влияние степени метизации на подверженность только СД 2 типа, на подверженность ЭГ и СД такого влияния выявлено не было (табл.1).

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

Таблица 1

#### Результаты однофакторного дисперсионного анализа взаимосвязи степени метизации пробанда и количества родственников, больных СД 2 типа

Патология	Разнообразие	Дисперсия С	Число степеней свободы v	Вариансы $\delta^2$	$\eta^2_k = 0,0033 \pm 0,0005$ F=6,23 $F_{\alpha} = \{2,6-3,78\}$ p<0,001
СД 2 типа	Факториальное	1,15	3	0,384	
	Случайное	349,00	5655	0,019	
	Общее	350,15	5659	0,062	
ЭГ	Факториальное	0,44	3	0,35	F=1,03 $F_{\alpha} = \{2,6-3,78\}$ p>0,05
	Случайное	734,26	5207	0,13	
	Общее	734,70	5211	0,14	
АО	Факториальное	0,56	3	0,19	F=2,48 $F_{\alpha} = \{2,6-3,78\}$ p>0,05
	Случайное	209,53	2769	0,08	
	Общее	209,09	2773	0,07	

**Примечание:**  $\eta^2_k$  - сила влияния, F - критерий Фишера,  $F_{\alpha}$  - стандартные значения критерия Фишера для данных степеней свободы, p - достоверность различий в сравниваемых группах.

Увеличение метизации пробанда как среди потомков однонациональных так и межнациональных браков сопровождалось повышением доли больных СД 2 типа. Таким образом, выходцы из небольших населенных пунктов и потомки этнически близких национальностей наиболее подвержены развитию СД 2 типа. Исходя из того, что подверженность СД 2 типа зависит от степени метизации, оценка влияния БРР на подверженность СД 2 типа проводилась путем однофакторного дисперсионного анализа с учетом степени метизации пробанда (табл.2).

Таблица 2

#### Результаты однофакторного дисперсионного анализа взаимосвязи БРР и количества родственников, больных СД 2 типа у пробандов разной метизации

Степень метизации пробанда	Разнообразие	Дисперсия С	Число степеней свободы v	Вариансы $\delta^2$	Сила влияния факторов
2	Факториальное	0,520	4	0,130	F=1,78 $F_{\alpha} = \{2,37-3,32\}$ p>0,05
	Случайное	155,013	2117	0,073	
	Общее	155,534	2121	0,073	
3	Факториальное	0,052	4	0,130	F=2,27 $F_{\alpha} = \{2,37-3,32\}$ p>0,05
	Случайное	53,912	939	0,058	
	Общее	54,433	943	0,058	
4	Факториальное	0,699	4	0,175	$\eta^2_k = 0,0176 \pm 0,0$ 0,71 F=2,48 $F_{\alpha} = \{2,37-3,32\}$ p<0,05
	Случайное	38,981	553	0,071	
	Общее	39,680	557	0,071	

Екологічні аспекти сучасної біології та медичної генетики

Показана, достоверная взаимосвязь между количеством больных СД 2 типа родственников и БРР только у потомков этнически отдаленных браков (4-я степень метизации). При этом наиболее низкая подверженность к развитию СД 2 типа свойственна пробандам 4 степени метизации, расстояние между местами рождения родителей которых, составляет от 1 до 99 км (табл.3).

Таблица 3

**Распределение родственников, больных СД 2 типа в зависимости от БРР у пациентов с СД 2 типа 4 степени метизации, ( $\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$ ) %**

Величина БРР у пробандов 4 степени метизации	Родственники, больных СД 2 типа
0 км	7,59±3,00
1-49 км	1,54±1,54
50-99 км	0,00±4,17
100-399 км	12,66±3,77
свыше 400 км	7,34±1,39

Видимо, имеет место суммарный эффект этнически отдаленных национальностей и расширения брачных связей. Это подтверждает положение, что высокая гетерозиготность повышает устойчивость организма к заболеванию. Анализ взаимосвязи ДМ и подверженности СД 2 типа показал взаимосвязь между расстоянием миграции и числом больных СД 2 типа родственников только у пробандов 2 степени метизации (табл.4).

Таблица 4

**Результаты однофакторного дисперсионного анализа взаимосвязи ДМ и количества родственников, больных СД 2 типа у пробандов разной метизации**

Степень метизации пробанда	Разнообразие	Дисперсия С	Число степеней свободы v	Вариансы $\sigma^2$	Сила влияния факторов
1	Факториальное	0,104	4	0,026	F~0,589
	Случайное	66,662	1510	0,044	F <sub>к</sub> {2,37-3,32}
	Общее	66,766	1515	0,044	p>0,05
2	Факториальное	0,833	4	0,208	$\eta^2_{\text{с}}=0,0049$ ; 0,0017
	Случайное	169,441	2320	0,073	F-2,85
	Общее	170,273	2324	0,073	F <sub>к</sub> {2,37-3,32}
3	Факториальное	0,511	4	0,128	p<0,05
	Случайное	54,951	980	0,056	F-2,28
	Общее	55,462	984	0,056	F <sub>к</sub> {2,37-3,32}
4	Факториальное	0,227	4	0,057	p>0,05
	Случайное	43,029	586	0,074	F-0,77
	Общее	43,256	590	0,073	F <sub>к</sub> {2,37-3,32}

В остальных группах влияния ДМ пробанда и подверженностью СД 2 типа выявлено не было. Самой низкой подверженностью характеризовались потомки однонациональных браков при миграции от 50 до 99 км (табл.5).

Таблица 5

**Распределение родственников, больных СД 2 типа в зависимости от ДМ пациентов с СД 2 типа потомков однонациональных браков (2 степень метизации), ( $\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$ ), %**

Величина ДМ пробандов 2 степени метизации	Родственники, больных СД 2 типа
0 км	8,43±0,99
1-49 км	9,16±1,82
50-99 км	3,13±1,17
100-399 км	6,05±1,05
свыше 400 км	7,84±1,00

Полученные данные свидетельствуют о том, что наиболее значимый вклад в изменение подверженности к СД 2 типа, а, следовательно, и в компоненту сегрегационного груза популяции вносит аутбридинг, вклад брачного радиуса родителей в эту компоненту значительно меньше.

Известно, что миграция меняет частоты генов в популяции. Однако в нашем исследовании при сравнении числа родственников, больных СД 2 типа в группе лиц, проживавших в месте своего рождения и у индивидов, изменивших свое место проживания для всех четырех степеней метизации, не было найдено достоверных отличий. Следовательно, миграция, изменяя частоты генов предрасположенности к СД 2 типа на уровне популяции, не является фактором, способствующим реализации наследственной предрасположенности к заболеванию для пробанда. Однако дальность миграции может быть взаимосвязана с изменениями подверженности к СД 2 типа у потомков однонациональных браков.

Влияния БР на подверженность АО и ЭГ выявлено не было (таблица 6).

Таблица 6

Результаты однофакторного дисперсионного анализа взаимосвязи БРР и количества больных родственников у пациентов с АО и ЭГ

Патология	Разнообразие	Дисперсия С	Число степеней свободы v	Вариансы $\delta^2$	Сила влияния факторов
ЭГ	Факториальное	1,22	4	0,31	F=2,21
	Случайное	568,53	4115	0,14	$F_{\alpha}=\{2,37-3,32\}$
	Общее	569,75	4119	0,138	p>0,05
АО	Факториальное	0,18	4	0,05	F=0,63
	Случайное	157,53	2196	0,07	$F_{\alpha}=\{2,37-3,32\}$
	Общее	157,71	2200	0,07	p>0,05

Для таких клинических составляющих МС как АО и ЭГ было показано влияние только ДМ на подверженность к этим составляющим МС (табл. 7).

Таблица 7

Результаты однофакторного дисперсионного анализа взаимосвязи ДМ и количества больных родственников у пациентов с АО и ЭГ

Патология	Разнообразие	Дисперсия С	Число степеней свободы v	Вариансы $\delta^2$	Сила влияния факторов
ЭГ	Факториальное	1,39	4	0,35	$\eta^2_x=0,0024\pm 0,0009$
	Случайное	588,65	4345	0,14	F=2,57
	Общее	590,04	4349	0,14	$F_{\alpha}=\{2,37-3,32\}$ p<0,05
АО	Факториальное	0,79	4	0,20	$\eta^2_x=0,0045\pm 0,0017$
	Случайное	174,06	2378	0,07	F=2,69
	Общее	174,05	2382	0,07	$F_{\alpha}=\{2,37-3,32\}$ p<0,05

Наиболее подвержены ЭГ были лица, мигрировавшие на расстояние от 50 до 100 км, а среди больных АО наиболее подверженными развитию заболевания были лица, мигрировавшие на расстояние от 100 до 400 км (таблица 8).

Таблица 8

Распределение больных родственников у пациентов с ЭГ и АО в зависимости от ДМ,  $(\bar{x} \pm S_{\bar{x}})\%$

Величина ДМ пробандов 2 степени метизации	Больные родственники у пациентов с ЭГ	Больные родственники у пациентов с АО
0 км	18,12±0,99	8,26±0,88
1-49 км	16,09±1,45	11,65±1,83
50-99 км	12,70±1,50	7,82±1,57
100-399 км	16,49±1,27	5,00±1,10
свыше 400 км	14,59±1,21	7,54±1,32

Следует отметить, что сам факт миграции влияет только на подверженность к ЭГ. Миграция является фактором риска развития ЭГ, так как среди мигрантов процент больных родственников достоверно выше такового у коренных жителей - (15,17±0,67 и 18,11±0,99), соответственно ( $\chi^2=6,102$ , p=0,014). Для АО такой закономерности выявлено не было.

#### Выводы

1. Степень метизации влияет на подверженность только СД 2 типа, на подверженность ЭГ и АО такого влияния выявлено не было. При этом пробанды одной национальности выходцы из небольших населенных пунктов и потомки этнически близких национальностей наиболее подвержены развитию СД 2 типа.
2. Фактор брачного расстояния родителей оказывается значимым для подверженности СД 2 типа только при разных этнически отдаленных национальностях родителей и прародителей пробанда. Низкая подверженность к развитию СД 2 типа свойственна потомкам родителей этнически отдаленных национальностей, расстояние между местами рождения которых, составляет от 1 до 99 км.
3. Для потомков умеренно эндогамных браков (2 степень метизации) дальность миграции пробанда влияет на подверженность СД 2 типа. Низкая подверженность свойственна пробандам 2 степени метизации при дальности миграции от 50 до 99 км.
4. Не выявлено влияние брачного радиуса родителей на подверженность ЭГ и АО.
5. Показано, что дальность миграции влияет на подверженность АО и ЭГ, при этом сам факт миграции увеличивает риск развития ЭГ.

## Литература

1. Алтухов Ю.П. Генетические процессы в популяциях / Ю.П.Алтухов. - М.: Академкнига, 2003. - 431 с.
2. Гинтер Е.К. Влияние урбанизации на груз наследственных болезней в популяциях / Е.К.Гинтер, А.А.Ревазов, А.Н.Петрин//Наследственность человека и окружающая среда / под ред. Ю.П. Алтухова. - М.: Наука, 1992. - Вып. 2. - С. 22-35.
3. Курбатова О.Л. Демографическая генетика мегапопуляций: изменчивость параметров отбора / О.Л.Курбатова// Экология и демография человека в прошлом и настоящем" : материалы Третьих антропологических чтений к 75-летию со дня рождения академика В.П.Алексеева (Москва, 15-17 ноября 2004 г.). - М., 2004. - С. 259-262.
4. Фогель Ф. Генетика человека. Т. 2 / Ф.Фогель, А.Мотульски. - М.: Мир, 1990. - 378 с.
5. Курбатова О.Л. Городские популяции: возможности генетической демографии (миграция, подразделенность, аутбридинг) / О.Л. Курбатова, Е.Ю. Победоносцева//Вестник ВОГиС. - 2006. - Т. 10, № 1. - С.155-188.
6. Halmos T. Metabolic syndrome-X at the turn of the millennium (Theoretical aspects with practical consequences) T. Halmos, G. Jermendy//Orv. Hetil. - 2000. - Vol. 50, № 10. - P. 2701-2709.
7. Hauner H. Insulin resistance and the metabolic syndrome-a challenge of the new millennium / H.Hauner// Europ. J. Clin. Nutr. - 2002. - Vol. 56, Suppl. 1, № 3. - P. 25-29.
8. The Prevalence of Metabolic Syndrome in Various Populations / G. D. Kolovou, K. K Anagnostopoulou, K. D. Salpea, D. P. Mikhailidis//Am. J. Med. Sci. - 2007. - Vol. 333, № 6. - P. 362-371.
9. Froguel Ph. Genetics of non insulin-dependent diabetes mellitus: from genes to the disease / Ph.Froguel, N.Vionnet //Advances in Nephrology. - 1994. - Vol. 24. - P. 157-163.
10. Carthy M. Mc: The genetics of non-insulindependent diabetes mellitus: tools and aims / M.I. Mc. Carthy, Ph.Froguel, G.A.Hitman//Diabetologia. - 1994. - Vol. 37. - P. 959-968.

11. Генетический анализ эндокринных заболеваний щитовидной и поджелудочной желез / С.А.Штандель, Л.А.Атраментова, С.А.Финогорова, А.Р.Геворкян// Цитология и генетика. - 2000. - Т. 34, № 3. - С.34-42.
12. Genetic determination of metabolic syndrome base clinical components / S.Shtandel, L.Atramentova, Yu.Karachentsev [e.a]//Diabetologia. - 2004. - Vol. 47, Suppl. 1. - P.A189.
13. Graaf De. Metabolic pathogenesis of familial combined hyperlipidaemia with emphasis on insulin resistance, adipose tissue metabolism and free fatty acids / De Graaf, M. Veerkamp, A. Stalenhoef // J. of the Roy. Soc. of Med. - 2002. - Vol. 95, Suppl. 42. - P. 46-51.
14. Heritabilities of the metabolic syndrome and its components in the Northern Manhattan Family Study / H.-F. Lin, B.Boden-Albala, S.H.Juo [e.a]// Diabetologia. - 2005. - Vol. 48, № 10. - P. 2006-2012.
15. Groop Leif. Genetics of the metabolic syndrome / Leif Groop// British Journal of Nutrition. - 2000. - Vol. 83, Suppl. 1. - P. 39-48.
16. Разыков А.А. Популяционно-генетическое исследование сахарного диабета среди населения Андижанской области : Автореф. дис. ... канд. мед. наук 03.00.15 / А.А. Разыков - М., 1983. - 15 с.
17. Методология семейных исследований генетических факторов : доклад научной группы ВОЗ // Серия техн. докл. ВОЗ. - № 466.-1972.-С.5-11.
18. Плохинский Н.А. Биометрия /Н.А. Плохинский. - М.: Изд-во МГУ. - 1970. - 468 с.

## Резюме

**Штандель С.А., Барияк И.Р., Снегурская И.А., Милославский Д.К.** Генетические процессы в популяции и реализация наследственной предрасположенности к составляющим метаболического синдрома.

Изучена взаимосвязь степени метизации, брачного расстояния родителей, дальности миграции пробанда и особенностей семейного накопления эссенциальной гипертензии, абдоминального ожирения и сахарного диабета 2 типа у родственников 1 и 2 степени родства 513 больных сахарным диабетом 2 типа, 391 пациента с эссенциальной гипертензией и 208 лиц с абдоминальным ожирением. Показано влия-

ние степени метизации только на подверженность сахарного диабета 2 типа, значимость брачного расстояния родителей и миграции для подверженности к диабету у потомков этнически отдаленных браков, выявлено влияние дальности миграции на подверженность абдоминальному ожирению и эссенциальной гипертонии.

**Ключевые слова:** эссенциальная гипертония, абдоминальное ожирение, сахарный диабет, метаболический синдром, наследственная предрасположенность.

#### Резюме

**Штандель С.А., Барияк І.Р., Снігурська І.О., Мілославський Д.К.** *Генетичні процеси в популяції та реалізація спадкової схильності до складових метаболічного синдрому.*

Досліджено взаємозв'язок ступеня метизації, шлюбної відстані батьків, дальності міграції пробанда та особливостей родинного накопичення есенціальній гіпертонії, абдоминального ожиріння та цукрового діабету 2 типу у родичів 1 та 2 ступеня спорідненості 513 хворих на цукровий діабет 2 типу, 391 пацієнта із есенціальній гіпертонією та 208 осіб із абдоминальним ожирінням. Показано вплив ступеня метизації лише на схильність до цукрового діабету 2 типу, значущість шлюбної відстані батьків та дальності міграції на схильність до діабету у нащадків етнічно віддалених шлюбів, визначено вплив дальності міграції на схильність до абдоминального ожиріння та есенціальній гіпертонії.

**Ключові слова:** есенціальна гіпертонія, абдоминальне ожиріння, цукровий діабет, метаболічний синдром, спадкова схильність.

#### Summary

**Shtandel S.A., Barilyak I.R., Snegurskaya I.A., Miloslavskiy D.K.** *Genetic population processes and heredity predisposition realization of metabolic syndrome base clinical components.*

The interrelation between the proband's crossbreeding degree, parent's marriage distance, migration distance and peculiarities of essential hypertension, abdominal obesity and type 2 diabetes mellitus family accumulation at 1 and 2 degree relatives of 513 type 2 diabetes patients, 391 patients with essential hypertension and 208 individuals with abdominal obesity were studied. It has been shown the crossbreeding degree influence only on the susceptibility to type 2 diabetes mellitus, the importance of parent's marriage distance of ethnically remote marriages offspring for susceptibility to the pathology, migration distance influence on the type 2 diabetes mellitus development for the one-national marriages offspring. It has been shown the migration distance influence on the abdominal obesity and essential hypertension susceptibility.

**Key words:** essential hypertension, abdominal obesity, diabetes mellitus, metabolic syndrome, heredity predisposition.

*Рецензент: д.мед.н., проф Г.Р. Акоюн*

# ЕКОЛОГІЧНА І КЛІНІЧНА ІМУНОЛОГІЯ ТА ІМУНОРЕАБІЛІТАЦІЯ