

А. И. Безродная, Э. М. Ходош, П. И. Потейко ОСОБЕННОСТИ МАНИФЕСТАЦИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Украинский институт клинической генетики ХНМУ, г. Харьков
Харьковский специализированный медико-генетический центр
Харьковский национальный университет им. В. Н. Каразина
Харьковская медицинская академия последипломного образования

Таблица 1

Коэффициенты корреляции между родственниками по возрасту манифестации БА

Родственные пары	n	$r \pm s_r$	t	P	$r' \pm s_{r'}$	t	P
Мать-потомок	27	0,58±0,18	2,7	<0,01	0,73±0,16	4,1	<0,001
Отец-потомок	43	0,35±0,20	1,9	>0,05	0,36±0,13	2,4	<0,05
Родитель-дочь	28	0,38±0,18	2,0	>0,05	0,39±0,15	2,5	<0,05
Родитель-сын	42	0,55±0,21	2,6	<0,01	0,61±0,11	4,4	<0,001
Родитель-потомок	70	0,46±0,19	2,4	<0,05	0,54±0,10	5,4	<0,001

Примечание. n — число пар, $r \pm s_r$ — коэффициент корреляции, вычисленный как среднее из соответствующих пар и его статистическая ошибка, $r' \pm s_{r'}$ — коэффициент корреляции, вычисленный прямым путем и его статистическая ошибка, t — критерий Стьюдента, P — уровень значимости.

Для болезней полигенной природы возраст манифестации имеет диагностическое и прогностическое значение [8, 18]. Так, ранний или поздний дебют патологии коррелирует с манифестацией заболевания у потомства [1, 5, 6, 10, 11, 13, 14], в частности, при бронхиальной астме (БА) [3, 4, 15, 22, 24, 29], вследствие чего возникает антиципация [7, 19, 23]: у потомка болезнь начинается в более раннем возрасте, чем у родителя. Знание точных количественных характеристик возрастного проявления болезни может использоваться в генетическом прогнозировании и задавать ориентиры при планировании профилактических мероприятий, которые до и после возрастной манифестации болезни имеют разное клиничко-генетическое содержание.

Цель работы — оценить коэффициент корреляции между возрастом манифестации БА у родителей и потомков.

Материалы и методы

Генеалогическая информация о 269 больных БА (165 женщин и 104 мужчины), собрана на базе I-го и II-го пульмонологических отделений городской клинической больницы № 13 г. Харькова. Возраст женщин — от 18 до 85 лет, возраст мужчин — от 19 до 80 лет. В 70 родословных имелись данные о возрасте манифестации заболевания у пробанда и родителя. Распределение возраста манифестации заболевания во всех группах соответствовало нормальному закону распределения Гауса. Вычислен коэффициент корреляции Пирсона (r) и его статистическая ошибка (s_r). Проверка статистических гипотез о равенстве коэффициентов корреляции в парах родственников проведена с помощью критерия t Стьюдента [20].

Результаты и обсуждение

Между возрастом манифестации БА у родителей и потомков в изученной выборке имеется прямая связь (таблица 1). Величина коэффициента корреляции для пар родитель-потомок составляет 0,54 ($p < 0,001$). Наблюдается вариация коэффициентов корреляции в зависимости от пола больных.

В случае идеальной популяции количество матерей, отцов, дочерей и сыновей соответствует распределению 1:1:1:1. Поскольку выборка, отображающая истинную популяцию представлена такими родственными парами: «мать-дочь» ($n=8$): «мать-сын» ($n=19$): «отец-дочь» ($n=20$): «отец-сын» ($n=23$), то коэффициент корреляции в парах типа «родитель-потомок» смещён в сторону тех пар, число которых преобладает.

Самая сильная коррелятивная связь была обнаружена в парах «мать-потомок» ($r=0,73$). В парах «отец-потомок» этот показатель в два раза меньше ($r=0,36$). При сравнении этих показателей между собой для достижения порогового значения уровня значимости $p=0,05$ (5%) мощности критерия не хватило. Однако полученный результат ($t_{\text{фактическое}}=1,8$) показывает, что наблюдается тенденция большего сходства потомка с матерью, чем с отцом. Более высокая степень сходства потомков с родителем женского пола, по сравнению с родителем мужского пола, хорошо известна в генетике и получила название «материнский эффект» [8].

В данном случае материнский эффект может быть обусловлен действием митохондриальных (мт) генов, одинаковых у матерей и потомков [2, 5, 8, 9, 12]. Поскольку доля отцовских мтДНК в зиготе составляет от 1 до 4 митохондрий, а материнских — 25000, к тому же не исключается, что после оплодотворения репликация отцовских митохондрий блокируется, тогда очевидно более сильная зависимость фенотипа потомка от матери.

Известно, что мтДНК состоит всего из 16 569 пар оснований (п.о.) и содержит 37 генов, которые кодируют синтез двух видов рРНК (12S и 16S), 22-х видов тРНК (необходимых для синтеза белка в митохондриях), а также 13-ти белков дыхательной цепи митохондрий [8, 12, 25–28]. Мутационные нарушения мтДНК вызывают такие заболевания как атрофия зрительных нервов Лебера, миопатия, глухота, вызванная применением аминогликозидов; болезнь Лея [17]; неспецифическая энцефаломиопатия; прогрессирующая наружная офтальмоплегия; нейросенсорная глухота и др. Поскольку гены митохондрий кодируют неспецифические белки и несут в

себе інформацію, необхідну для реалізації процесів життєдіяльності клітки в нормі, то не виключено, що мутації мтДНК проявляються при мультифакторіальних захворюваннях, в частині БА.

Другою причиною, викликовою материнський ефект, може бути вплив материнського організму на потомка в пренатальному періоді розвитку [8]. В разі гормонального дисбалансу змінюється транспорт іонів через мітохондріальні мембрани, порушуються процеси клітинного дихання і фосфорилляції, що влечёт за собою порушення біосинтезу нормального білка і розвитку патологічного фенотипу. Другою, не менш негативною впливаючою фактор — це інфекції, особливо передаються статевим шляхом, в т.ч. групи TORCH. Характер інфекційного пошкодження геному плоду залежить від періоду гестації. Слід відзначити ще один фактор, впливаючий на генотип потомка — це екстрагенітальна патологія, поширеність якої серед жінок репродуктивного віку в Україні досить велика. За даними різних авторів, пороки серця спостерігаються у 2–5 % вагітних, гіпертонічна хвороба — у 1,5–2,5 %, захворювання нирок — у 5–6 %, діабет — у 1–2 %, захворювання шлунково-кишкового тракту і гепатобіліарної системи — у 1–3 % і т.д. За найменш скромними підрахунками, екстрагенітальна патологія діагностується у 15–20 % вагітних. За даними звіту акушерських стаціонарів, 70 % має екстрагенітальну патологію і тільки 30 % — абсолютно здорові жінки [14, 16].

Всі наведені свідчать, що при оцінці генетичного ефекту ядерних генів, тобто спадковості в її класичному сенсі, має значення коефіцієнт кореляції в парах «отець-потомок».

При порівнянні коефіцієнтів кореляції в родических парах з урахуванням статі потомка відзначається тенденція, що вираженість признаку у дочок ($r=0,39$) в меншій ступені, ніж у синів ($r=0,61$), пов'язана з його проявом у батьків. Ця тенденція зберігається і при аналізі диференційованих пар за статтю і батьків («мати-дочка», «мати-син», «отець-дочка», «отець-син»), однак із-за зменшення кількості пар не вистачає потужності критерію, хоча деякі показники близькі до значимих. При наступному наборі матеріалу, можливо, виявлені закономірності отриматимуть статистичне доказання.

В якості обговорення можна передбачити, що причиною цього може бути особливість передачі статевих хромосом від батьків до потомків різної статі і нерівномірне функціонування Х-хромосоми в чоловічому і жіночому організмі. По-видимому, певну роль тут грає мозаїцизм (мозаїчність по Х-хромосомі) жінок за генами, зв'язаними зі статтю, який обумовлений лайонізацією Х-хромосоми (случайна інактивация однієї з двох Х-хромосом в жіночій соматичній клітині), а також впливом Y-хромосоми. На наш погляд, в цьому лежить причина ще одного явища, відзначеного нами в даному дослідженні — кількість пар «мати-дочка» ($n=8$) виявилася в 2,3 рази менше, ніж пар «мати-син» ($n=19$), хоча теоретично їх кількість повинна бути приблизно однаковою. Очевидно, ми маємо справу з недоурахуванням половини

пар «мати-дочка», не потрапивши в вибірку із-за того, що в половині випадків у дочок хворих БА матерів, внаслідок інактивации однієї з Х-хромосом захворювання не проявилось. Вероятність Х-хромосоми, що інактивована у матері, становить 50 %, що добре відтворюється в спостережуваних відмінностях кількості пар.

Для перевірки цього передбачення розглянемо коефіцієнти кореляції з урахуванням статі батька і потомка. Значення коефіцієнта кореляції найбільше в парі «мати-син» ($r=0,73$), а значення в парі «мати-дочка» — $r=0,44$. Що робить фенотип дочки, порівняно з фенотипом сина, який менш «вільний» від фенотипу матері? По-видимому, причиною цього знаходиться в особливостях функціонування Х-хромосоми. І мати, і дочка мозаїчні по Х-хромосомі. Оскільки інактивация другої Х-хромосоми — процес випадковий, мати і дочка можуть не збігатися за мозаїцизмом. Відповідно, функціонування генів системи контролю БА, локалізованих на Х-хромосомі, у матері можуть не збігатися, що послаблює схожість фенотипів матері і дочки. У синів функціонально активна єдина Х-хромосома, отримана від матері. Тому експресія генів у синів може мати половинне схожість з матір'ю, в той час як у дочок тільки на чверть. Ці відмінності вносять внесок в величину коефіцієнта кореляції. Різниця в коефіцієнтах кореляції за віком прояви БА в парах «отець-син» ($r=0,37$) і «отець-дочка» ($r=0,33$) несуттєва. Ні синів, ні дочок від батька не отримують цитоплазматичних генів, організм батька не впливає на їх розвиток. Єдиним, чим відрізняються синів і дочок в даному випадку — це Х або Y хромосома, яку вони успадкують, однак це відмінність суттєвим чином не відображається на вираженості аналізованого признаку.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вельтищев, Ю. Е. Прогрес генетики та його значення для педіатрії [Текст] / Ю. Е. Вельтищев, А. Д. Царегородцев, Л. З. Казанцева // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2002. — № 2. — С. 4–11.
2. Виллемс, Р. Поліморфізм мітохондріальної ДНК [Текст] / Р. Виллемс, В. А. Гусар // Медицина третього тисячоліття: тези доповідей Конференції молодих вчених ХДМУ, 17–18 січня 2002. — Харків. — 2002. — С. 179.
3. Возрастные аспекты эпидемиологии бронхиальной астмы у детей Новосибирска [Текст] / Е. Г. Кондюрина, Т. Н. Елкина, Т. А. Филатова, С. М. Гавалов // Пульмонология. — 1998. — № 1. — С. 38–43.
4. Генетические показатели аллергических заболеваний в Харьковской популяции [Текст] / Э. М. Ходош [и др.] // Сборник трудов конгресса. XX Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под ред. акад. А. Г. Чучалина. — Москва: ДизайнПресс, 2010. — С. 78.
5. Гречанина, Ю. Б. Клинические «маски» митохондриопатий [Текст] / Ю. Б. Гречанина, О. В. Васильева // Медицина третьего тысячелетия: сб. тез. — Харків, 2007. — С. 80.
6. Киселёв, Л. Л. Геном человека и биология XXI века [Текст] / Л. Л. Киселёв // Вестник РАМН. — 2000. — № 70. — С. 412–424.
7. Клинико-генетические аспекты меланомы кожи. I. Распространенность, семейное изучение, генетическая гетерогенность [Текст] / Р. Ф. Гарькавцева [и др.] // Генетика. — 1995. — Т. 31, № 11. — С. 1557–1561.
8. Медицинская генетика: учебник [Текст] / Под ред. Е. Я. Гречаниной, Р. В. Богатыревой, А. П. Волосовца. — К.: ВСИ «Медицина», 2010. — 552 с.
9. Митохондріальні хвороби: проблеми діагностики, лікування та профілактики [Текст] / Ю. Б. Гречанина, В. А. Гусар, А. І. Мінков, С. М. Григоров // Ультразвукова перинатальна діагностика. — 2002. — № 15. — С. 44–71.

10. *Наследственные нарушения обмена серосодержащих аминокислот* [Текст] / Е. Я. Гречанина [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2009. — № 1. — С. 53–61.
11. *Об определении политики в области здравоохранения в Европе* [Текст] // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. — 1995. — № 1. — С. 51–52.
12. *Пат. № 23577 Україна. Спосіб діагностики мітохондропатій* [Текст] / Гречанина О. Я., Гречанина Ю. Б., Гусар В. А., Здибська О. П., Васильева О. В. (Україна) Оубл. 25.05.2007, Бюл. № 7.
13. *Полиморфизм некоторых генов, связанных с общераспространенными заболеваниями, в трех восточно-славянских популяциях* [Текст] / Ж. М. Кожекбаева [и др.] // Проблемы клинической генетики: Тези І Українського Конгресу з клінічної генетики з міжнародною участю. — Харків, 2003. — С. 209–210.
14. *Пономаренко, В. М. Методика формування систематизованого набору показників для аналізу та комплексної оцінки обсягів, якості та ефективності діяльності сімейного лікаря з надання акушерсько-гінекологічної допомоги* [Текст] / В. М. Пономаренко, С. Г. Лесовська, Г. В. Курчатова // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. — 2005. — № 4. — С. 39–47.
15. *Предрасположенность к бронхиальной астме детей с различными генотипами NAT2 изменяется с возрастом и зависит от пола* [Текст] / С. И. Макарова, В. А. Вавилин, В. В. Ляхович, С. М. Гавалов // Бюлл. Экспер. Биол. Мед. — 2002. — Прил. 1. — С. 68–70.
16. *Репродуктивне здоров'я українських жінок* [Текст] / О. О. Дудіна, Р. О. Моїсеєнко, Т. К. Іркіна, С. Г. Лесовська // Стан репродуктивного здоров'я в Україні та шляхи його покращення: Зб. наук. пр.— К., 2002. — С. 124–128.
17. *Случай синдрома Ли, вызванный экспрессией мутации митохондриальной ДНК* [Текст] / С. И. Жаданов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. — 2008. — № 5. — С. 80–83.
18. *Экогенетический аспект полифакторных заболеваний* [Текст] / В. В. Ляхович, В. А. Вавилин, С. И. Макарова, А. Ю. Гришанова // Информационный вестник ВОГиС. — 2006. — Т. 10, № 3. — С. 514–519.
19. *Analysis of telomere dynamics in peripheral blood cells from patients with lynch syndrome* [Text] / C. Bozzao [et al.] // Cancer. — 2011. — Vol. 8. — P. 26.
20. *Armitage, P. Statistical methods in medical research* [Text] / P. Armitage, G. Berry. — 3rd ed. Blackwell Scientific Publications, 1994. — 620 p.
21. *Clinical mitochondrial genetics* [Text] / P. F. Chinnery, N. Howell, R. M. Andrews, D. M. Turnbull // J. Med. Genet. — 1999. — № 36. — P. 425–436.
22. *Genetic Susceptibility to Asthma: Bronchial Hyperresponsiveness Coinherited with a Major Gene for Atopy* [Text] / D. S. Postma [et al.] // New Engl. J. Med. — 1995. — Vol. 333. — P. 894–900.
23. *Finnish familial Meniere disease is not linked to chromosome 12p12.3, and anticipation and cosegregation with migraine are not common findings.* [Text] / E. Hietikko [et al.] // Genet Med. — 2011 Feb 21.
24. *Interleukin 9: A Candidate Gene for Asthma* [Text] / N. C. Nicolaidis [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1997. — Vol. 94. — P. 13175–13180.
25. *Mitochondrial DNA analysis: polymorphism and pathogenicity* [Text] / P. F. Chinnery, N. Howell, R. M. Andrews, D. M. Turnbull // J. Med. Genet. — 1999. — № 36. — P. 505–510.
26. *Mitochondrial genetics'98: Is the bottleneck cracked?* [Text] / J. Poulton [et al.] // Am. J. Hum. Genet. — 1998. — № 62. — P. 752–757.
27. *Schoffner, J. M. Mitochondrial genetics: principles and practice* [Text] / J. M. Schoffner, D. C. Wallace // Am. J. Hum. Genet. — 1992. — № 51. — P. 1179–1186.
28. *Schon, E. A. Mitochondrial diseases* [Text] / E. A. Schon, S. DiMauro // KargerGazette. — 1994. — № 58. — P. 2–4.
29. *Wilkinson, J. Candidate Loci and Random Marker Approach to Studying the Genetics of Asthma, Genetics of Asthma and Atopy* [Text] / J. Wilkinson, S. T. Holgate // Hall. I.P., Ed., Basel; Karger. — 1996. — P. 109–124.

ОСОБЛИВОСТІ МАНІФЕСТАЦІЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

А. І. Безродна, Е. М. Ходош, П. І. Потейко

Резюме

Ранній або пізній дебют бронхіальної астми у батьків корелює з маніфестацією захворювання у нащадка. Існує ефект антиципації: у нащадків хвороба починається в більш ранньому віці, ніж у батьків. Розрахований коефіцієнт кореляції Пірсона r , який складає для пар батьки-нащадки 0,54 ($p < 0,001$). Характерна варіація коефіцієнтів кореляції в залежності від статі хворих.

PECULIARITIES OF CLINICAL COURSE OF BRONCHIAL ASTHMA

A. I. Bezrodnaja, E. M. Hodosh, P. I. Potejko

Summary

The early or late debut of a bronchial asthma in parents correlates with the course of disease in posterity. There is an effect of anticipation in descendants the illness begins at earlier age, than in parent. We calculated Pearson's correlation coefficient which for parent-descendant pairs was 0,54 ($p < 0,001$). The variation of correlation coefficients was typical and depended on age of the patients.