
МЕДИЧНА ГЕНЕТИКА

© Багацкая Н. В., Глотка Л. И.

УДК 575.1:616.89-008.44-053.2/.5

^{1,2}Багацкая Н. В., ¹Глотка Л. И.

ВКЛАД НАСЛЕДСТВЕННОСТИ В ФОРМИРОВАНИЕ ТРЕВОЖНО-ФОБИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

¹ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины»

(г. Харьков)

²Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина

(г. Харьков)

nv_bagatska@ukr.net

Данная работа выполняется в рамках НИР «Изучить возрастные особенности механизмов формирования тревожно-фобических расстройств у детей (2016-2018 гг.), № государственной регистрации 01164003036, шифр НАМН 89/16.

Вступление. В настоящее время тревожно-фобические расстройства (ТФР) являются одной из наиболее частых патологий (3,7-5,1%) среди всех психических расстройств [6,8]. Широко обсуждаются вопросы о роли различных факторов в возникновении тревожных расстройств [3]. В отдельных работах [19] показана связь с семейными случаями социальной и тревожной фобии [7,15], причём у пробандов с социально-фобическим расстройством (СФР) больные родственники I степени родства составляют 15% [9,10,19]. У потомков лиц с СФР риск развития данного расстройства и других тревожных расстройств возрастает в несколько раз [11]. У монозиготных близнецов с СФР установлены низкие показатели конкордантности, что может свидетельствовать о незначительном вкладе факторов наследственности в возникновение этого расстройства [2]. В исследованиях, проведённых R. R. Crowe [13], доказано, что генетические факторы являются важной детерминантой развития поведенческих и эмоциональных проблем у детей и подростков, так как они обуславливают стабильность эмоциональных и поведенческих проблем. Сочетанные симптомы тревоги и депрессии, а также агрессивности и делинквентности определяются общим набором генов [14]. Следует отметить, что доказаны негативные последствия СФР, в частности дисфункциональные отношения со сверстниками и семьей, формирование суицидального поведения, снижение уровня качества жизни, развитие психопатологических расстройств у взрослых [4,5]. В настоящее время изучаются генетические связи панического и обсессивно-компульсивного расстройств [16-18]. Особый интерес вызывают исследования, проведённые с использованием методов молекулярной генетики для поиска генов, ответственных за изменение некоторых нейротрансмиссивных систем при СФР, в частности переносчиков серотонина, а

также дофаминовых рецепторов с их различными подвидами [12]. Установлена связь между конкретными генами и поведенческими характеристиками, такими как избегание неприятных ситуаций и поиск новых впечатлений, то есть признаками, имеющими отношение к фенотипу СФР [13].

По-прежнему нерешёнными остаются вопросы о семейном накоплении мультифакторных болезней и вкладе наследственности в возникновение ТФР.

Цель работы – выявление семейного накопления мультифакторной патологии в родословных больных с ТФР; определение вклада наследственной и средовой компонент в формирование ТФР.

Объект и методы исследования. Анализ родословных проведён в 50 семьях детей и подростков 7-17 лет с ТФР, жителей г. Харькова и Харьковской области. Группу сравнения составили родословные 75 семей условно здоровых сверстников, не имеющих тяжелой мультифакторной патологии, проживающих в аналогичных условиях. Сбор генеалогического материала проведён по П. Харперу. Семейное накопление мультифакторных болезней изучали у родственников трёх степеней родства: I степень – матери, отцы, родные братья и сестры; II степень – бабушки и дедушки, дяди и тети; III степень – прабабушки и прадедушки, двоюродные братья и сестры.

Рассчитывали наследуемость подверженности заболеванию в узком смысле (h^2). Корреляция между родителями и детьми оценивалась как корреляция качественных признаков в связанных выборках по таблице сопряженности «2 x 2». Математические расчеты выполнялись с использованием прикладного пакета статистических программ *Excel* и *SPSS Statistics 17,0* [1].

Результаты исследований и их обсуждение. Анализ родословных показал, что 70,0% семей больных имели наследственную отягощённость по психическим заболеваниям (ПЗ), а 32,0% – по ТФР. Среди мультифакторной патологии у родственников I степени родства частота психических и неврологических заболеваний регистрировалась достоверно чаще, чем у родственников II и III степеней родства. Патология желудочно-кишечного тракта

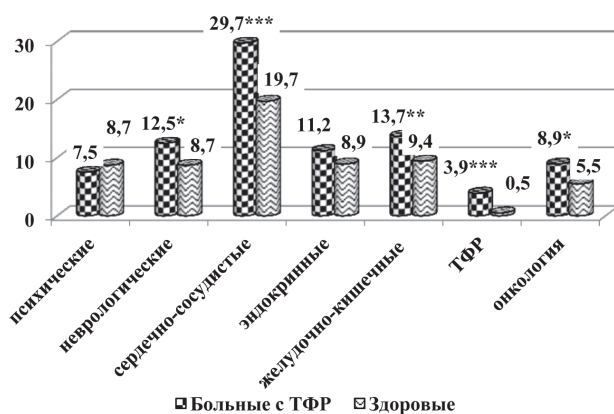
Сравнение частоты мультифакторной патологии у родственников трех степеней родства пробандов с ТФР, %

Патология, регистрируемая у родственников пробандов	Степень родства с пробандом			Достоверность различий	
	I	II	III	P ₁	P ₂
	число родственников				
	n=123	n=314	n=226		
ТФР	14,6	2,2	0,4	< 0,001	< 0,001
Другие психические заболевания	26,8	4,1	1,8	< 0,001	< 0,001
Неврологическая патология	33,3	9,9	4,9	< 0,001	< 0,001
Сердечно-сосудистые заболевания	32,5	34,1	17,7	> 0,05	< 0,01
Эндокринные болезни	17,9	11,8	6,6	> 0,05	< 0,01
Онкопатология	2,4	8,9	12,4	< 0,001	< 0,001
Заболевания ЖКТ	24,4	16,9	3,5	> 0,05	< 0,001

Примечание. P₁ – достоверность различий между родственниками I и II степеней родства с пробандом; P₂ – между родственниками I и III степеней родства.

(ЖКТ), сердечно-сосудистые и эндокринные заболевания преобладали у родственников I степени родства в сравнении с родственниками III степени родства. Онкологические заболевания чаще регистрировались у родственников II и III степеней родства в сравнении с родственниками I степени родства (табл.).

При сравнении частоты различных мультифакторных заболеваний у членов семей больных пробандов в сравнении с частотой этих заболеваний у родственников трех степеней родства здоровых сверстников, мы выявили семейное накопление ТФР, неврологических, сердечно-сосудистых и он-



Примечание. Достоверность различий: * – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001.

Рис. 1. Сравнение частоты мультифакторной патологии в родословных больных с ТФР и здоровых сверстников, %.

Таблица. кологических заболеваний, а также патологии ЖКТ (рис. 1).

У родственников больных всех трёх степеней родства превалировала патология ЖКТ в сравнении с частотой этой патологии у родственников здоровых детей (рис. 2 а, б, в).

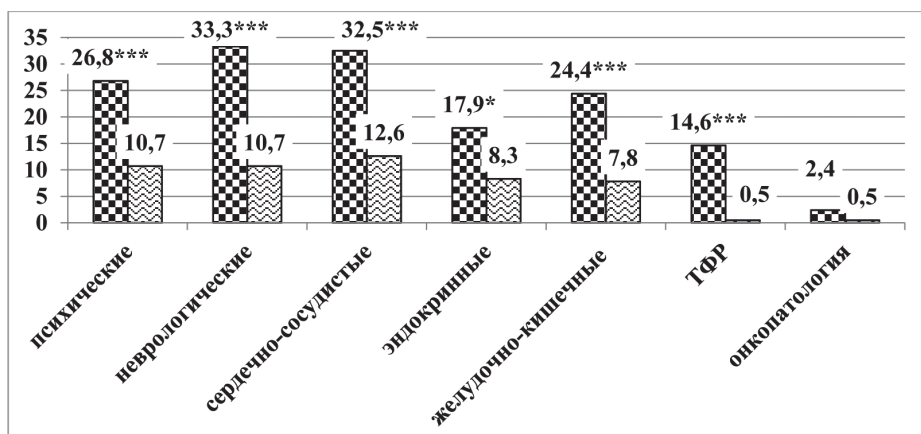
У родственников I степени родства превалировали ТФР, психические, сердечно-сосудистые, неврологические и эндокринные заболевания; у родственников II степени родства – сердечно-сосудистые, а у родственников III степени родства – онкологические заболевания в сравнении с частотой этих болезней у родственников здоровых детей.

Вместе с тем, в семьях здоровых детей у родственников II и III степеней родства чаще регистрировались ПЗ, а у родственников III степени родства – патология ЖКТ в сравнении с частотой этих болезней у родственников больных пробандов; с одинаковой частотой регистрировались ТФР, неврологические и эндокринные болезни.

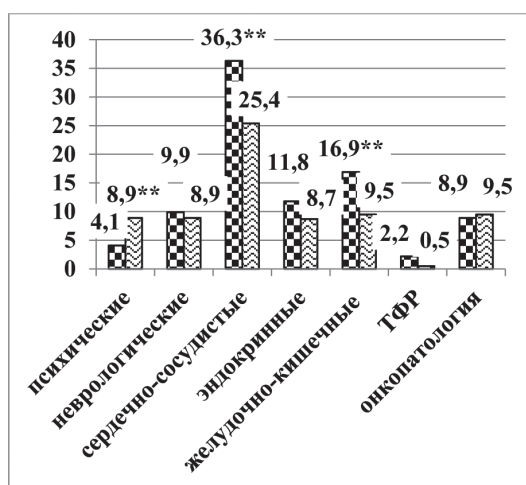
Для определения вклада наследственной компоненты в формирование ТФР рассчитывали фенотипическую корреляцию между родителем и пробандом, что позволило определить значение показателя наследуемости в узком смысле, который составил $h^2 = 0,23$, то есть вклад наследственной компоненты соответствовал 23,2%, а средовой компоненты соответственно 76,8%.

Выводы. Выявлено семейное накопление мультифакторных заболеваний, в том числе психических, неврологических, сердечно-сосудистых, онкологических, патологии ЖКТ в родословных больных детей и подростков с ТФР. Установлено, что 70,0% семей имели наследственную отягощённость по ПЗ, а 30,0% – по ТФР. Вклад наследственной компоненты в подверженность ТФР составил 23,2%, а средовой – 76,8%.

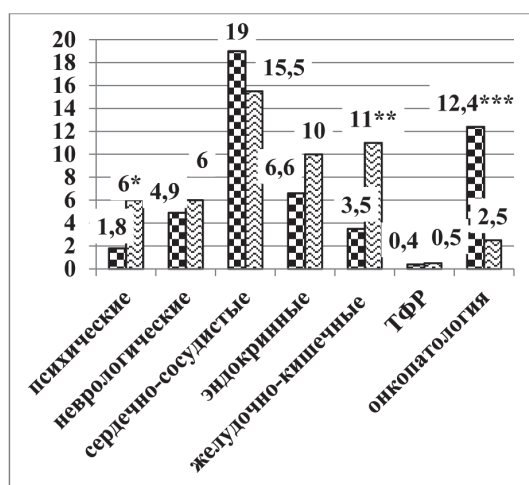
Перспективы дальнейших исследований. Продолжить изучение семейной агрегации мультифакторных заболеваний в семьях больных обоего пола с ТФР и рассчитать рекуррентный риск заболевания.



а)



б)



в)

☒ – больные, ☒ — здоровые.

Примечание. Достоверность различий: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Рис. 2. Сравнение частоты мультифакторной патологии у родственников I (а), II (б) и III (в) степеней родства больных с ТФР и здоровых сверстников, %.

Литература

1. Атраментова Л.А. Статистические методы в биологии / Л.А. Атраментова, О.М. Утевская. – Горловка, 2008. – 247 с.
2. Гиндина Е.Д. Генетические и средовые факторы поведенческих и эмоциональных трудностей у близнецов подросткового возраста / Е.Д. Гиндина, С.Б. Малых, М.М. Лобаскова // Психологический журнал. – 2006. – Т. 27, № 5. – С. 60-74.
3. Головина А.Г. Социальные факторы и патоморфоз фобических нарушений в подростковом возрасте / А.Г. Головина // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – Т. 111, № 9. – С. 9-14.
4. Марута Н.О. Суїцидальна поведінка у хворих на тривожні розлади (клініко-психопатологічна характеристика та принципи профілактики) / Н.О. Марута, Ю.В. Ніканорова // Укр. вісник психоневрології. – 2014. – Т. 22, Вип. 2 (79). – С. 10-15.
5. Михайлова Е.А. Депрессия у детей и подростков / Е.А. Михайлова, Т.Ю. Проскурина. – Х.: Стиль-Издат, 2016. – 626 с.
6. Проскурина Т.Ю. Тревожно-фобическое расстройство у подростков / Т.Ю. Проскурина // Укр. вісник психоневрології. – 2010. – Т. 18, Вип. 3 (64). – С. 51-54.
7. Психофизиологические особенности панического и генерализованного тревожного расстройства / С.А. Гордеев [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – № 5. – С. 11-14.
8. Савостьянова О.Л. Тревожно-фобические расстройства в детском возрасте (клиника, типология, патогенез): автореф. дисс.... канд. мед. наук / О.Л. Савостьянова. – М., 2001. – 24 с.
9. A direct-interview family study of social phobia / A.J. Fyer [et al.] // Arch. Gen. Psychiatry. – 1993. – Vol. 50. – P. 286-293.
10. A direct-interview family study of generalized social phobia / M.B. Stein [et al.] // Am. J. Psychiatry. – 1998. – № 155. – P. 90-97.
11. A high-risk pilot study of the children of adults with social phobia / C. Mancini [et al.] // J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry. – 1996. – Vol. 35. – P. 1511-1517.

12. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region / K.P. Lesch [et al.] // Science. – 1996. – Vol. 274. – P. 1527-153.
13. Crowe R.R. Molecular genetics of anxiety disorders, in Neurobiology of Mental Illness / edited by D.S. Charney, E.J. Nestler, B.S. Bunney. – New York, Oxford University Press, 1999. – P. 451-462.
14. Eley T.C. Using genetic analyses to clarify the distinction between depressive and anxious symptoms in children / T.C. Eley, J. Stevenson // J. of Abnormal Child Psychology. – 1999. – Vol. 27. – P. 105-114.
15. Generalized social phobia: reliability and validity / S. Mannuzza [et al.] // Arch Gen Psychiatry. – 1995. – Vol. 52. – P. 230-237.
16. Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised / J.M. Gorman [et al.] // Am. J. Psychiatry. – 2000. – Vol. 157. – P. 493-505.
17. Results of a genome-wide genetic screen for panic disorder / J.A. Knowles [et al.] // American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics). – 1998. – Vol. 81. – P. 139-147.
18. Serotonin transporter and seasonal variation in blood serotonin in families with obsessive compulsive disorder / G.L. Hanna [et al.] // Neuropsychopharmacology. – 1998. – Vol. 18. – P. 102-111.
19. Specificity in familial aggregation of phobic disorders / A.J. Fyer [et al.] // Arch. Gen. Psychiatry. – 1995. – Vol. 52. – P. 564-573.

УДК: 575.1:616.89-008.44-053.2/.5

ВКЛАД СПАДКОВОСТІ У ФОРМУВАННЯ ТРИВОЖНО-ФОБІЧНИХ РОЗЛАДІВ У ДІТЕЙ І ПІДЛІТКІВ

Багацька Н. В., Глотка Л. І.

Резюме. Визначено сімейне накопичення мультифакторних хвороб, в тому числі психічних, неврологічних, серцево-судинних, онкологічних, патології шлунково-кишкового тракту в родовах дітей та підлітків із тривожно-фобічними розладами (ТФР). Встановлено, що 70,0% сімей мали спадкову обтяженість до психічних хвороб, а 31% – до ТФР. Внесок спадкової компоненти в схильність до ТФР склав 23,2%, а середовища – 76,8%.

Ключові слова: мультифакторні хвороби, родоводи, діти, підлітки, спадковість.

УДК: 575.1:616.89-008.44-053.2/.5

ВКЛАД НАСЛЕДСТВЕННОСТИ В ФОРМИРОВАНИЕ ТРЕВОЖНО-ФОБИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Багацкая Н. В., Глотка Л. И.

Резюме. Выявлено семейное накопление неинфекционных заболеваний, в том числе психических, неврологических, сердечно-сосудистых, онкологических, патологии ЖКТ в родословных больных детей и подростков с ТФР. Установлено, что 70,0% семей имели наследственную отягощённость по психическим заболеваниям, 32,0% – по ТФР. Вклад наследственной компоненты в подверженность ТФР составил 23,2%, а средовой – 76,8%.

Ключевые слова: мультифакторные болезни, родословные, дети, подростки, наследственность.

UDC: 575.1:616.89-008.44-053.2/.5

CONTRIBUTION OF HEREDITY TO FORMATION OF PHOBIC ANXIETY DISORDERS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

Bagatska N. V., Glotka L. I.

Abstract. In the modern view, phobic anxiety disorders (PAD) belong to the group of neurotic, stress-related and somatoform disorders. At present, PADs are one of the most frequent pathologies among all mental disorders and are revealed in 3.7 to 5.1% of cases. Therefore, the need for this research will allow to reveal not only the accumulation of multifactor pathology in families of children and adolescents with disorders, but also to assess the contribution of hereditary and environmental components to PAD formation.

Genealogy analysis has been carried out in 50 families of children and adolescents of 7 to 17 years old with PAD inhabitants of the city of Kharkov and Kharkov region of Ukraine. The comparison group comprised of genealogies of 75 families of conventionally healthy boys and girls, without severe multifactor pathologies living in similar conditions. Collection of genealogical material has been held as per P. Harper in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki, the Convention on Human Rights and Biomedicine of the Council of Europe and the applicable laws of Ukraine. The genealogies have been studied with regard to family accumulation of multifactor disorders among relatives of three degrees of kinship: degree I – mothers, fathers, brothers and sisters of probands; degree II – grandmothers and grandfathers, uncles and aunts; degree III – a great-grandmother and great-grandfathers, cousins. In order to determine the contribution of hereditary and environmental components to PAD formation, the heritability of disorder susceptibility in the restricted sense (h^2) and environmental components (E) have been calculated. The correlation between parents and children was assessed as the correlation of qualitative characters in the related samples as per the fourfold table. Mathematical calculations have been carried out using the application program package of *Excel* and *SPSS Statistics 17.0*.

A genealogical study of the families of children with PAD examined in SI «Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine» has been carried out. It has been found that 70.0% of the families had history of mental disorders; in 32.0% of cases, it was the phobic anxiety disorder. By studying the incidence of multifactor pathology among various categories of relatives in the families of patients with PAD, we have revealed that the incidence of mental and neurological disorders in relatives of degree I of kinship with the probands was observed conclusively more often than in relatives of degrees II and III of kinship ($p < 0.001$). Pathologies of gastrointestinal tract, cardiovascular and endocrine diseases prevailed in relatives of degree I compared to relatives of degree III

of kinship ($p < 0.001$). Oncology diseases have been found more often in relatives of degrees II and III of kinship compared to relatives of degree I ($p < 0.001$). It is necessary to outline that as a result of comparing the incidence of various multifactor disorders in family members of ill probands with the incidence of these disorders in relatives of degrees I, II, III of kinship with healthy probands, we have revealed family accumulation of PAD, neurological, cardiovascular and endocrine diseases, as well as diseases of the gastrointestinal tract.

Conclusions. Based on the genealogy analysis, we have found family accumulation of noncontagious diseases, including mental, neurological, cardiovascular, oncology disorders, pathologies of gastrointestinal tract in genealogies of ill children and adolescents with PAD. It has been revealed that 70.0% of the families had history of mental disorders; in 30.0% of cases it was PAD. The contribution of hereditary components to susceptibility of PAD has constituted 23.2% and the contribution of environmental components – 76.8%.

Keywords: multifactor disorders, children and adolescents, hereditary.

Рецензент – проф. Скрипніков А. М.

Стаття надійшла 08.10.2016 року