

8. *Cooper K.F., Fisher R.B., Tyler-Smith C.* Structure of the sequences adjacent to the centromeric alphoid satellite DNA array on the human Y chromosome // *J. Mol. Biol.*— 1993.— Vol.230, N3.— P. 787–799.

9. *Ten Hagen K.G., Gilbert D.M., Willard H.F., Cohen S.N.* Replication timing of DNA sequences associated with human centromeres and telomeres // *Mol. Cell. Biol.*— 1990.— Vol.10, N12.— P. 6348–6355.

10. *Швачко Л.П., Бух И.Г., Степаненко А.П., Гульчий Н.В., Цымбалюк С.Н., Процик В.С., Кыкоть В.А., Климяк Г.И.* Способ ранней диагностики злокачественных опухолей // Декларационный патент Украины на изобретение, 2007, UA 64533.

Резюме

Показано, на уровне лимфоцитов периферической крови при солидной онкопатологии, что принципиальным фактором в индукции центромерной нестабильности — появлении преждевременного разделения центромер сестринских хроматид на стадии метафазы, является потеря эпигенетического метилирования сателлитной ДНК и связанной с этим деконденсации и декомпактизации центромер при онкологическом процессе. Преждевременное разделение центромер рассматривается как механизм канцер-ассоциированных анеуплоидий.

The centromeric heterochromatin can be identified by associated with high DNA methylation of centromeric satellite DNA and its highly condensed. On the level of somatic peripheral blood lymphocytes from the patients with some certain solid cancers have been commonly shown that crucial centromeric satellite DNA demethylation causal linked with centromere decondensation and decompactization resulting in the centromeric instability as the premature centromere division of the metaphase chromosomes as early predisposition to cancer aneuploidy.

ШТАНДЕЛЬ С.А.

ГУ “Институт проблем эндокринной патологии

им. В.Я.Данилевского АМН Украины”,

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

ЕСТЕСТВЕННЫЙ ОТБОР И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ГЕТЕРОГЕННОСТЬ

Естественный отбор — процесс, который, будучи наиболее важным фактором эволюции, способствует повышению приспособленности и предотвращает разрушительные последствия всех остальных процессов [1]. При рассмотрении больших популяций человека различают следующие типы отбора: 1) внутригрупповой, основанный на межиндивидуальных различиях в приспособленности (дифференциальное размножение генотипов) и 2) межгрупповой, принимающий во внимание различия в средней приспособленности популяций (дифференциальный естественный прирост отдельных групп) [2–4]. Изменение давления внутригруппового отбора путем успеш-

ного лечения мультифакториальных заболеваний приводит к изменению кривой распределения предрасположенности к данному заболеванию и, следовательно, к увеличению его распространенности. Однако количественная оценка таких изменений затруднена. Сахарный диабет (СД) 2 типа является полигенным признаком [5–7]. Это заболевание, согласно гипотезе J. V. Neel [8–10] возник в результате существования особых генов бережливости, позволяющих человеку эффективно использовать ограниченные пищевые ресурсы, которые в условиях изобилия пищи приводят к развитию диабета. В настоящее время во всем мире отмечается бурный рост распространенности СД 2 типа [11]. Для возникновения такого увеличения частоты СД 2 типа в популяциях помимо факторов внешней среды, способствующих росту распространенности этого заболевания, по всей видимости, необходимо и увеличение популяционной частоты генных комплексов предрасположенности к этому типу диабета. Кроме того, следует отметить и повсеместное распространение тяжелого варианта течения СД 2 типа с развитием абсолютной инсулиновой недостаточности (АИН), вызванную истощением остаточной секреторной функции β -клеток поджелудочной железы и их последующим апоптозом [12, 13]. Результаты исследований свидетельствуют и о повышенном семейном накоплении СД 2 типа у больных СД 2 типа с развившейся АИН [14].

Целью настоящей работы было изучить взаимосвязь направленности отбора на динамику распространенности СД 2 типа и структуру гетерогенности его клинических форм.

Материалы и методы

Был изучен акушерский анамнез у женщин в пострепродуктивном периоде (старше 45 лет): 2106 здоровых жительниц г. Харькова и 537 больных СД 2 типа. Сведения о родственниках 1-й и 2-й степени родства изучены у 45 больных СД 2 типа с длительной инсулинонезависимостью (ДИНЗ) с длительностью заболевания более 20-ти лет и 160 пациентов с СД 2 типа и АИН. Динамика распространенности СД оценивалась по данным официальной статистики [15–17]. “Накопленная” заболеваемость рассчитывалась на основании данных о возрасте начала заболевания согласно 532 историй болезни лиц, находившихся на лечении в ГУ “Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского АМН Украины” [18]. Выборка формировалась по первичному обращению в период 2007 г. Показатели “накопленной” заболеваемости СД 2 типа за 1973 г. оценивались по данным о возрасте начала заболевания согласно сведениям из 402 историй болезни за 1973 г., структура клинических вариантов течения СД 2 типа в определялась по данным историй болезни, полученных из архива противозобного диспансера г. Харькова и ГУ “Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского АМН Украины”. Рассчитывались относительная адаптивность (w) и коэффициент отбора (s) [19]. Анализ генетического взаимодействия двух вариантов течения СД 2 типа — стабильной инсулинозависимости (ДИНЗ) и формы с развитием АИН проводился путем тестирования

моделей T. Reich'a [20, 21]. Статистическая оценка достоверности различий в сравниваемых группах проводилась при помощи критерия χ^2 [22].

Результаты и обсуждение

Данные, акушерского анамнеза, показатели относительной адаптивности и коэффициентов отбора приведены в таблице 1. Сравнимые группы здоровых и больных СД 2 типа женщин достоверно отличались по количеству родов. Анализ выживаемости потомков здоровых женщин и матерей с СД 2 типа не зафиксировал высокой смертности среди потомков, и был несколько ниже такового у детей здоровых женщин. Представленные в табл. 1 данные указывают на более высокую относительную адаптивность больных СД 2 типа по сравнению со здоровым фенотипом.

Величина коэффициента отбора в группе СД 2 типа была значительно ниже, чем среди здоровых женщин Харьковской области. Таким образом, проведенное исследование показывает, что имеет место положительная направленность отбора СД 2 типа — больные СД 2 типа оставляют больше потомков, чем здоровые, при их практически одинаковой выживаемости, что, в свою очередь и ведет к увеличению в популяции частоты генов предрасположенности к этому типу заболевания.

Для оценки динамики вероятности заболеть на протяжении жизни СД в популяции Харьковской области были рассчитаны показатели “накопленной” заболеваемости в 1973, 1995 и 2007 гг. Повозрастные показатели “накопленной заболеваемости” СД 2 типа среди населения Харьковской области представлены в табл. 2. Увеличение заболеваемости СД 2 типа в равной мере затронуло все возрастные группы. Это свидетельствует о том, что в развитии эффекта участвуют как изменение давления отбора, так и улучшение доступа к медицинской помощи и ее качества. Полученные

Таблица 1

Значения плодовитости ($\bar{x} \pm S_x$) и выживаемости потомков

| Показатели | | Популяция | СД 2 типа |
|------------------------------------|-----------------------------|------------|------------|
| Беременности | | 4,06±0,07 | 4,01±0,11 |
| Роды | | 1,41±0,02 | 1,59±0,04* |
| Спонтанные аборты | | 0,08±0,01 | 0,10±0,02 |
| Внематочные беременности | | 0,03±0,01 | 0,03±0,01 |
| Женщины, не имеющие детей (%) | | 12,35±0,72 | 10,24±1,31 |
| Дети, дожившие до 25 лет (p_s) | | 0,972 | 0,966 |
| Дети, умершие до 25 лет (p_d) | | 0,028 | 0,034 |
| Относительная адаптивность (w) | Компонента плодовитости | 0,887 | 1 |
| | Компонента выживаемости | 1 | 0,988 |
| | Суммарная приспособленность | 0,887 | 0,988 |
| Коэффициент отбора (s) | | 0,113 | 0,012* |

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

Таблица 2

Повозрастные показатели “накопленной” заболеваемости СД 2 типа среди населения Харьковской области, %

| Возрастная группа, годы | 1973 год | 2007 год |
|-------------------------|----------|----------|
| 0-9 лет | 0,019 | 0,023 |
| 10-19 лет | 0,027 | 0,029 |
| 20-29 лет | 0,044 | 0,137 |
| 30-39 лет | 0,102 | 0,638 |
| 40-49 лет | 0,221 | 1,641 |
| 50-59 лет | 0,432 | 2,255 |
| 60-69 лет | 0,900 | 2,564 |
| 70-79 лет | 1,100 | 2,940 |
| 80 лет и старше | — | 3,03 |

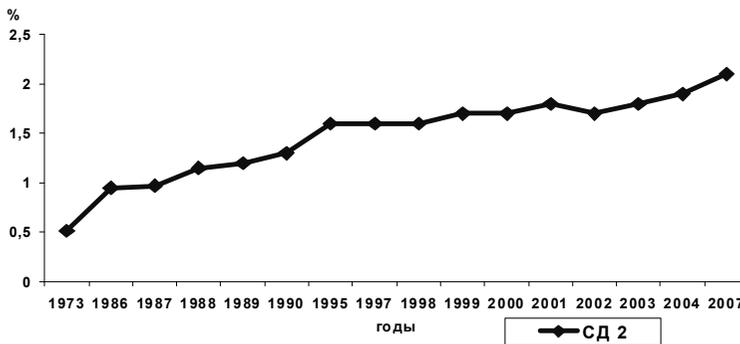


Рис. 1 Динамика распространенности СД 2 типа в популяции Харьковской области

данные подтверждаются сведениями о значительном увеличении распространенности СД 2 типа в популяции Харьковской области за тридцать четыре года с 1973–2007 гг. (рис. 1 и табл. 2). Следовательно, отбор в пользу СД 2 типа позволяет прогнозировать дальнейший рост распространенности этого заболевания в популяциях и с точки зрения генетики объясняет причины резкого роста распространенности этого типа СД в мире.

Увеличение в популяции частоты генов предрасположенности к СД 2 типа, вызванное положительной направленностью отбора, может также быть причиной, обуславливающей клиническую гетерогенность СД 2 типа и вызывающей изменение соотношения вариантов течения заболевания среди всех его случаев на протяжении ряда лет. Для исследования этого аспекта действия отбора рассмотрим особенности генетической гетероген-

Таблица 3

Семейное накопление СД у больных СД 2 типа при наличии и отсутствии АИН

| Заболевание у родственников | Класс родственников | Обследуемые больные | | | | | |
|-----------------------------|---------------------|---------------------|---------|-----------|-----------------|---------|------------|
| | | СД 2 типа со ДИНЗ | | | СД 2 типа с АИН | | |
| | | всего | больные | % | всего | больные | % |
| СД 2 типа | Родители | 88 | 8 | 9,09±3,08 | 319 | 45 | 14,11±1,95 |
| | Сибсы | 86 | 6 | 6,98±2,76 | 299 | 26 | 8,70±1,63 |
| | Деды (бабки) | 116 | 0 | 0,00±0,85 | 492 | 8 | 1,63±0,57 |
| | Дяди (тети) | 200 | 2 | 1,00±0,71 | 863 | 41 | 4,75±0,72* |
| | Всего | 490 | 16 | 3,27±0,80 | 1973 | 120 | 6,08±0,54* |
| СД 1 типа | Родители | 88 | 2 | 2,27±1,60 | 319 | 9 | 2,82±0,93 |
| | Сибсы | 86 | 1 | 1,16±1,16 | 299 | 4 | 1,34±0,67 |
| | Деды (бабки) | 116 | 0 | 0,00±0,85 | 492 | 4 | 0,81±0,40 |
| | Дяди (тети) | 200 | 3 | 1,50±0,86 | 863 | 12 | 1,39±0,40 |
| | Всего | 490 | 6 | 1,22±0,50 | 1973 | 29 | 1,47±0,27 |
| СД 2 типа с АИН | Родители | 88 | 0 | 0,00±1,12 | 319 | 7 | 2,19±0,82 |
| | Сибсы | 86 | 0 | 0,00±1,15 | 299 | 8 | 2,68±0,58 |
| | Деды (бабки) | 116 | 0 | 0,00±0,85 | 492 | 0 | 0,00±0,20 |
| | Дяди (тети) | 200 | 0 | 0,00±0,50 | 863 | 4 | 0,46±0,23 |
| | Всего | 490 | 0 | 0,00±0,20 | 1973 | 19 | 0,96±0,22 |

* — достоверность различий ($p < 0,02$) по сравнению с больными СД 2 типа со ДИНЗ.

ности СД 2 типа и динамику структуры клинических форм среди всех случаев СД 2 типа.

В последнее время отмечен рост удельного веса варианта течения заболевания с развитием АИН среди всех больных СД 2 типа. Так, если в 1984 г. процент больных с АИН среди всех больных СД 2 типа составлял 22,65%, то в 2007 г. этот показатель вырос до 33,48 % ($\chi^2=10,729$; $p=0,001$). Данные семейного накопления клинических форм СД среди больных с АИН и ДИНЗ (табл. 3) свидетельствуют о большей доле родственников больных СД 2 типа при АИН по сравнению с больными с ДИНЗ. Так как наследование СД 2 типа соответствует параметрам пороговой полигенной модели наследования [5, 6], то необходима проверка возможности существования различных с генетической точки зрения форм патологии, в данном случае ДИНЗ и АИН.

При тестировании вариантов модели Т. Reich'a (табл. 4) соответствие исходным данным показала изокорреляционная модель ($r_g=0,771\pm 0,680$), предполагающая, что из двух изучаемых форм одна является более отягощенной. Согласно исходным данным в качестве "менее отягощенной" можно формально рассматривать форму ДИНЗ, а "более отягощенной" — СД 2 типа

Таблица 4

Анализ взаимосвязи между подверженностями к различным клиническим формам СД 2 типа

| Форма СД у пробанда | Форма СД у родителей | | | Распространенность в популяции, % | Соответствие изокорреляционной модели Т.Reich'a |
|---------------------|----------------------|----------------------|-------|-----------------------------------|---|
| | ДИНЗ "wide form" | АИН "narrow form" | Всего | | |
| ДИНЗ | 2 | 1 | 88 | 0,18 | $r_G=0,771\pm 0,680$ |
| АИН | 2 | 7 | 319 | 0,77 | |

с АИН. Следовательно, рост популяционной частоты генов предрасположенности к СД 2 типа, обусловленный положительной направленностью отбора, повышает вероятность их высокой концентрации у пробанда и, таким образом, создает условия для формирования более тяжелого клинического варианта течения СД 2 типа, а также способствует увеличению распространенности АИН среди всех случаев заболевания.

Выводы

Положительная направленность отбора полигенных заболеваний, к которым относится СД 2 типа формирует предпосылки для роста распространенности заболевания в популяции, увеличения в структуре патологии клинических вариантов течения, характеризующихся большим семейным накоплением (АИН при СД 2 типа). Отбор оказывает влияние на динамику распространенности и влияет на формирование гетерогенности полигенных заболеваний, к которым относится и СД 2 типа.

Литература

1. Алтухов Ю.П. Динамика генофондов при антропогенных воздействиях // Вестник ВОГиС.— 2004.— Т.8, №2.— С. 40–59.
2. Курбатова О.Л. Демографическая генетика мегапопуляций: изменчивость параметров отбора // Материалы третьих антропологических чтений к 75-летию со дня рождения академика В.П. Алексеева "Экология и демография человека в прошлом и настоящем". Москва, 15–17 ноября 2004 г.— М., 2004.— С. 259–262.
3. Bodmer W.F., Cavalli-Sforza L.L. Genetics, Evolution, and Man. WH Freeman and Company, San Francisco.— 1976.— 965 p.
4. Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека.— М.: Мир.— 1990.— Т.2.— 378 с.
5. Mc Carthy M., Froguel P., Hitman G.A. The genetics of non-insulindependent diabetes mellitus: tools and aims // Diabetologia.— 1994.— Vol.37.— P. 959–968.
6. Штандель С.А., Атраментова Л.А., Финозенова С.А., Геворкян А.Р. Генетический анализ эндокринных заболеваний щитовидной и поджелудочной желез // Цитология и генетика.— 2000.— Т.34, №3.— С. 34–42.
7. Frayling T.M., McCarthy M.I. Genetic studies of diabetes following the advent of the genome-wide association study: where do we go from here? // Diabetologia.— 2007.— Vol.50, №11.— P. 2229–2233.
8. Neel J.V. Diabetes Mellitus: A "Thrifty" Genotype Rendered Detrimental by "Progress"? // Am. J. Hum. Genet.— Vol.14, №4.— P. 353–362.

9. 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.
10. Zimmet P., Serjeantson S., King H. et al. The genetics of diabetes mellitus // *Austr. a. N.Z.J. Med.*— 1986.— №3.— P. 419–424.
11. Zimmet P., McCarty D. The NIDDM epidemic: global estimates and projections — a into the crystal ball // *IDF Bulletin.*— 1995.— P. 39–42.
12. U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // *Lancet.*— 1998.— Vol.352.— P. 837–853.
13. Мкртчян А.М. Пероральная терапия сахарного диабета 2 типа // *Лечащий врач.*— 2003.— №10.— С. 32–35.
14. Великих Н.Е., Штандель С.А., Караченцев Ю.И. Семейное накопление сахарного диабета и развитие абсолютной инсулиновой недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа // *Эндокринология.*— 2006.— Т.11, №2.— С. 169–174.
15. Черкасов И.А., Бален С.А., Боровик Л.Н. Основные показатели состояния эндокринологической службы УССР за 1973 год. Харьков.— 1974.— 51 с.
16. Основные показатели специализированной эндокринологической помощи населению Украинской ССР в 1989–1990 гг. Киевский Научно-исследовательский институт эндокринологии и обмена веществ. Киев, 1991.— 30 табл.
17. Тронько М.Д., Чорнобров А.Д. Основні показники діяльності ендокринологічної служби України за 2007 рік. Київ, 2008.— 31 табл.
18. Боярский А.Я. Население и методы его изучения.— М.: Статистика, 1975.— 264 с.
19. Айала Ф., Кайгер Дж. Современная генетика. М.: Мир, 1988.— Т.3.— 335 с.
20. Reich T., James J.W., Morris C.A. The use of multiple thresholds in determining the mode of transmission of semicontinuous traits // *Ann. Human Genet.*— 1972.— V.36.— P. 163–184.
21. Reich T., Rice J., Cloninger C.R. The use of multiple thresholds and segregation analysing the phenotypic heterogeneity of multifactorial traits // *Ann. Human Genet.*— 1979.— V.42, №3.— P. 371–390.
22. Лакин Г.Ф. Биометрия. М.: Высшая школа, 1990.— 352 с.

Резюме

Показатели отбора СД 2 типа изучены по данным акушерского анамнеза 2106 здоровых женщин и 537 СД 2 типа. Показано, что положительная направленность отбора для СД 2 типа является первопричиной увеличения его распространенности в популяции. Изменение в популяции частот генов предрасположенности к СД 2 типа привело к увеличению в структуре заболевания формы с развитием абсолютной инсулиновой недостаточности у больных СД 2 типа, более отягощенной формы этого типа СД.

Показники добору ЦД 2 типу досліджені за даними акушерського анамнезу 2106 здорових жінок та 537 хворих на ЦД 2 типу. Показано, що позитивна спрямованість добору для ЦД 2 типу є першопричиною збільшення його розповсюдженості в популяції. Змінення в популяції частот генів схильності до ЦД 2 типу призвело до зростання в структурі захворювання форми з розвитком абсолютної інсулінової незалежності у хворих на ЦД 2 типу, більш обтяженої форми цього типу ЦД.

Type 2 diabetes mellitus selection coefficients were obtained on the data about 2106 health and 537 type 2 diabetes mellitus women fertility indexes. It has been shown, that positive direction of type 2 diabetes mellitus selection types is an original cause of its prevalence in population increasing. Change in gene population of frequencies of predisposition to type 2 diabetes mellitus has led to increase in structure of disease of the form with development absolute insulin deficiency at type 2 diabetes mellitus patients, more burdened form of this type of diabetes.

DOMINA EMILIIA

*R.E.Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology
National Academy of Sciences of Ukraine, Ukraine, 03022, Kyiv, Vasilkivska str., 45,
e-mail: edjomina@ukr.net*

THE CYTOGENETIC APPROACHES TO THE PREVENTION OF RADIOGENIC CANCER

Introduction

It has been recognized that only prophylactic activity through the implementation of the relevant social and national policy can prevent the growth of cancer morbidity rates. Such a strategy of health promotion is applied successfully in the prevention programmes of the European region and must be dominant in connection with the Chernobyl catastrophe [1–3]. Otherwise we will be further bound to eliminate its consequences (treating patients) rather than prevent the rise of cancerous diseases, part of which develop under the influence of the radiation factor of the Chernobyl disaster. Therefore the issue of studying the effects of low dose radiation on human organism currently has a clear practical orientation as a large part of population has been affected or are being affected by the radiation factor of the Chernobyl disaster. Furthermore, Ukraine has 15 active nuclear power generating sets which represent one of the major nuclear power programmes in Europe. The abovementioned circumstances prompt scientists to conduct thorough study and purposeful modification (attenuation) of the medical and biological effects of low dose radiation.

One of the fundamental aspects problem of low doses is the evaluation of genetic apparatus structure and function destabilization, as radiation-induced genome damage can cause the development of immunodeficiency, carcinogenesis, reproductive problems and a range of other negative long-term effects, primarily in people with radiation hypersensitivity. Objective information on the condition of the human somatic cells genetic apparatus can be obtained through the analysis of chromosome aberration and genome damages in peripheral blood lymphocytes. In accordance with the recommendations of the World Health Organization, these indices are objective biodosimeters and the most sensitive indicators of the mutagenic effect of radiation.