

## Резюме

Досліджували частоту та розподіл алелів трьох поліморфних варіантів гена IL-10 у групі пацієнтів з синдромом Ніймеген. Виявлено статистично вірогідну різницю у розподілі частоти GG– та GA- генотипу SNP –1082 G→A гена IL - 10 в дослідній групі порівняно із контрольною групою. Показано, що серед пацієнтів з NBS переважали генотипи GCC/GCC – 21,1% та ACC/ACC – 15,8%.

Исследовали частоту и распределение алелей трёх полиморфных вариантов гена IL-10 среди пациентов с синдромом Ниймеген. Установлена статистически достоверная разница в распределении частот GG– и GA- генотипов SNP –1082 G→A гена IL -10 в группе пациентов в сравнении с контрольной. Результаты указывают, что среди пациентов с NBS преобладают генотипы GCC/GCC – 21,1%; ACC/ACC – 15,8%.

The distribution of interleukin-10 gene promoter single nucleotide polymorphism (SNP) among the NBS patients has been studied. The difference of frequency of GG– and GA- SNP –1082 G→A genotypes of IL-10 genes was statistically significant between patients and healthy controls. The GCC/GCC (21, 1%) and ACC/ACC (15, 8%) genotype among the NBS patients was prevalent.

## ШТАНДЕЛЬ С.А.

Государственное учреждение «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я.Данилевского АМН Украины»,  
Украина, 61002, Харьков, ул. Артема, 10, e-mail: [shtandel@mail.ru](mailto:shtandel@mail.ru)

## ЕСТЕСТВЕННЫЙ ОТБОР РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

Естественный отбор – процесс, который, будучи наиболее важным фактором эволюции, способствует повышению приспособленности и предотвращает разрушительные последствия всех остальных процессов. Концепция естественного отбора – противоречивая проблема эволюционной генетики человека. Несмотря на популярность гипотезы «нейтральной эволюции», большинство генетиков считают, что отбор сыграл решающую роль в эволюции видов и сформировал все биологическое разнообразие популяций человека [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]. Однако использование применительно к человеку концепции биологической приспособленности, измеряемой числом жизнеспособных потомков, вызывает ряд трудностей, поскольку не учитывает специфики социальной организации человеческого общества. Так, широкое распространение практики планирования семьи и успехи репродуктивной медицины привели к нивелированию межсемейных различий по числу потомков и снижению давления отбора. Важным предсказуемым последствием этого явился рост генетического груза популяции. Технологии современной медицины позволяют «откорректировать» фенотипические проявления ряда наследственно обусловленных заболеваний, создать адаптивную среду для генотипов, которые в более жестких условиях были бы элиминированы отбором, и тем самым повысить их приспособленность. Этот феномен получил название «дисгенный эффект медицины» [3, 4]. Изменение давления внутригруппового отбора (например, путем успешного лечения мультифакториальных болезней) приводит к изменению кривой распределения предрасположенности к данному заболеванию и, следовательно,

к увеличению его распространенности. Однако количественная оценка таких изменений затруднена. С точки зрения популяционной генетики наследственные заболевания делятся на болезни, при которых способность к размножению нарушена и болезни, при которых способность к размножению не нарушена, либо ввиду незначительности дефектов, либо потому, что проявляются они только после завершения репродуктивного периода. Встречаемость и распространение заболеваний первой группы определяются частотой возникновения соответствующих мутаций. Иная ситуация имеет место в случае болезней, не затрагивающих размножение. К этой группе в основном и относятся наиболее распространенные мультифакториальные заболевания, к которым принадлежат как онкопатологии в общем, так и рак щитовидной железы (РЩЖ) в частности [5-7]. РЩЖ – злокачественная опухоль с различными вариантами клинического течения. Ему свойственно определенное разнообразие гистологических вариантов с медленным прогрессированием при высокодифференцированных карциномах и агрессивным течением при анапластической карциноме. Промежуточное место занимает форма с относительно агрессивным клиническим течением фолликулярного РЩЖ [8]. Подъем заболеваемости РЩЖ отмечается с 30 лет, достигая максимальных значений в возрастном периоде от 50 до 60 лет [9]. Учитывая то, что основная заболеваемость РЩЖ происходит в среднем возрасте, логично предположить, что это заболевание может не подпадать под действие отбора.

Целью настоящей работы было изучить особенности отбора РЩЖ в условиях существования «дисгенного эффекта медицины».

#### **Материалы и методы**

Для определения направленности отбора изучен акушерский анамнез женщин в пострепродуктивном периоде (старше 45 лет): 2106 здоровых жительниц Харьковской области и 168 больных РЩЖ. Относительная адаптивность ( $w$ ) и коэффициент отбора ( $s$ ) рассчитывались согласно [10]. При этом  $w$  оценивалась как произведение плодовитости и выживаемости, а  $s = 1-w$ . Составляющая плодовитости определялась путем вычисления среднего числа потомков, приходящихся на одну женщину для больных сахарным диабетом 1 типа и здоровых женщин с последующим делением среднего числа потомков для каждой группы на большее среднее число потомков в сравниваемых группах. Компонента выживаемости определялась вычислением доли потомков, доживших до 25 лет, в сравниваемых группах с последующим делением доли выживших потомков для каждой группы на большую долю выживших потомков в сравниваемых группах. Сведения о динамике распространенности РЩЖ и общей численности населения получены из статистических сборников Института эндокринологии и обмена веществ им. В.П.Комиссаренко АМН Украины за 1989, 2000 – 2004 гг. [11-16].

#### **Результаты и обсуждение**

Данные, акушерского анамнеза, послужившие основой для вычисления показателей адаптивности, приведены в таблице 1.

*Таблица 1*

#### **Значения плодовитости и выживаемости потомков у здоровых женщин и пациенток, больных РЩЖ**

| Показатели                                      | Здоровые жительницы г. Харькова | Женщины с РЩЖ |
|---|---------------------------------|---------------|
| Беременности, количество на женщину             | 4,06±0,07                       | 4,00±0,30     |
| Роды, количество на женщину                     | 1,41±0,02                       | 1,61±0,07*    |
| Спонтанные аборты, количество на женщину        | 0,08±0,01                       | 0,10±0,03     |
| Внематочные беременности, количество на женщину | 0,03±0,01                       | 0,05±0,02     |
| Женщины, не имеющие детей, (%)                  | 12,35±0,72                      | 7,14±1,99*    |

|                                  |       |       |
|----------------------------------|-------|-------|
| Дети, дожившие до 25 лет, (доля) | 0,972 | 0,971 |
| Дети, умершие до 25 лет (доля)   | 0,028 | 0,029 |

Примечание. \* - достоверность различий по сравнению с популяцией ( $p < 0,01$ ).

Сравниваемые группы женщин достоверно отличались по количеству родов и числу женщин, не имеющих детей. Следовательно, больные РЦЖ женщины оставляют больше потомков, чем здоровые женщины. Показатели беременностей, спонтанных абортов и внематочных беременностей у больных РЦЖ и в популяции практически не отличались (таблица 1), что свидетельствует о том, что на стадии эмбриогенеза не отмечено какого-либо давления отбора. Анализ выживаемости потомков здоровых женщин и матерей с РЦЖ не зафиксировал повышенной смертности среди потомков пациенток, имеющих РЦЖ, и был на уровне такового у детей здоровых женщин. Показатели относительной адаптивности и коэффициентов отбора приведены в таблице 2.

Представленные цифры свидетельствуют о более высокой относительной адаптивности в группе больных РЦЖ по сравнению со здоровым фенотипом. Величина коэффициента отбора в группе РЦЖ значительно ниже, чем среди здоровых женщин Харьковской области. Таким образом, проведенное исследование показывает, что больные РЦЖ, оставляют больше потомков, чем здоровые, при их одинаковой выживаемости, что, в свою очередь увеличивает в популяции частоту генов предрасположенности к исследуемому заболеванию.

Таблица 2

**Относительная адаптивность и коэффициенты отбора**

| Группа           | Относительная адаптивность (w) |                         |                             | Коэффициент отбора (s) |
|------------------|--------------------------------|-------------------------|-----------------------------|------------------------|
|                  | Компонента плодовитости        | Компонента выживаемости | Суммарная приспособленность |                        |
| Здоровые женщины | 0,876                          | 1                       | 0,876                       | 0,124                  |
| Пациентки с РЦЖ  | 1                              | 0,999                   | 0,999*                      | 0,001*                 |

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

Полученные данные подтверждаются данными об увеличении почти в 2,5 раза распространенности РЦЖ в популяции Харьковской области за пятнадцать лет с 1989-2004 гг. (рис. 1).

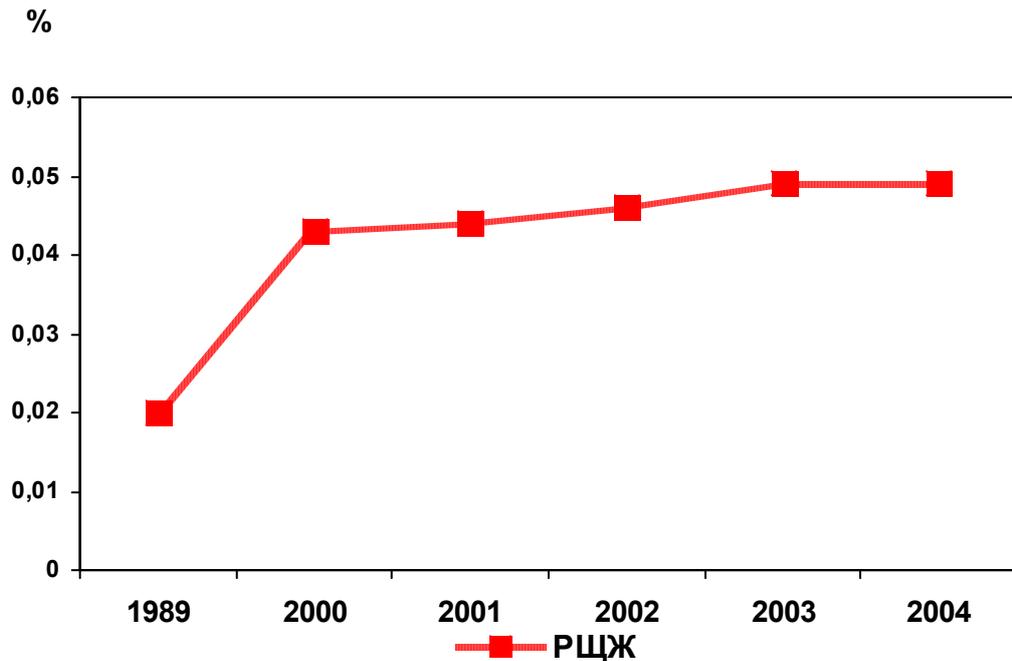


Рис. 1. Распространенность РЦЖ в Харьковской области

#### Выводы

- Установлено, что количество родов на одну женщину при РЦЖ достоверно превышает такое среди здоровых особ ( $p < 0,001$ ) при одинаковой выживаемости потомков. Показатели, характеризующие число беременностей, спонтанных абортов, внематочных беременностей в сравниваемых группах не различались.
- Рассчитано, что суммарная приспособленность у больных РЦЖ составляла 0,999 против 0,876 у здоровых женщин ( $p < 0,001$ ), а коэффициент отбора равнялся 0,001 против 0,124 соответственно ( $p < 0,001$ ).
- Показано, что положительная направленность отбора является одной из причин, определяющей увеличение распространенности РЦЖ в популяции.

#### 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. – Москва, 2004. – С.259-262.
3. Bodmer W.F. and 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. Donis-Keller H., Dou S., Chi D., et al. Mutations in the RET proto-oncogene are associated with MEN 2A and FMTC. Hum. Mol. Genet. – 1993. – vol. 2. – P.851-856.
6. Berndt I., Reuter M., Saller B., Frank-Raue K. et al., A new hot spot for mutations in the ret protooncogene causing familial medullary carcinoma and multiple endocrine neoplasia type 2A. J Clin. Endocrinol. Metab. – 1998. – vol. 83. – P.770-774.
7. Goldgar DE., Easton DF., Cannon-Albright LA., Skolnick MH. Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands. J Natl. Cancer. inst. - 1994, vol. – 86. – P.1600-1608.
8. Дж.П.Шах. Органозберігаючий хірургічний підхід до лікування раку щитоподібної залози // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія.– 2003. -

№ 3(4). – С.81-82.

9. С.О. Подвязников. Рак щитовидной железы // Русский медицинский журнал. – 1998. – Т. 6. - № 10. – <http://www.rmj.ru/main.htm/rmj/t6/n10/8.ht>.
10. Айала Ф., Кайгер Дж. Современная генетика. – М.: Мир, 1988. – Т. 3. – 335 с.
11. Основные показатели специализированной эндокринологической помощи населению Украинской ССР в 1989 – 1990 гг. Киевский Научно-исследовательский институт эндокринологии и обмена веществ. – Киев, 1991 – Табл. 2, 24.
12. М.Д.Тронько, А.Д.Чернобровий. Основні показники діяльності ендокринологічної служби України за 2000 рік. – Київ, 2000. –Табл. 2, 30.
13. М.Д.Тронько, А.Д.Чернобровий. Основні показники діяльності ендокринологічної служби України за 2001 рік. – Київ, 2002. –Табл. 2, 30.
14. М.Д.Тронько, А.Д.Чернобровий. Основні показники діяльності ендокринологічної служби України за 2002 рік. - Київ, 2003. – Табл. 2, 30.
15. М.Д.Тронько, А.Д.Чернобровий. Основні показники діяльності ендокринологічної служби України за 2003 рік. - Київ, 2004. – Табл. 2, 30.
16. М.Д.Тронько, А.Д.Чернобровий. Основні показники діяльності ендокринологічної служби України за 2004 рік. - Київ, 2005. – Табл. 2, 30.

### Резюме

Анализ данных дифференциальной плодовитости 168 женщин, больных раком щитовидной железы и 2106 здоровых жительниц Харьковской области показал, что больные раком щитовидной железы оставляют больше потомков, при одинаковой их выживаемости, чем здоровые женщины. Положительная направленность отбора является одной из причин, определяющей увеличение распространенности заболевания в популяции.

Аналіз даних диференційної плодючості 168 жінок, хворих на рак щитоподібної залози та 2106 здорових мешканок Харківської області показав, що хворі на рак щитоподібної залози залишають більше нащадків при однаковій їх виживаності, ніж здорові жінки. Позитивна спрямованість добору є однією з причин, що визначає зростання розповсюженості захворювання у популяції.

Differential fertility indexes of 2049 able-bodied women and 168 patients with thyroid cancer were investigated. It has been shown, that thyroid cancer women leave more offspring with equal survival rate, than health ones. Natural selection positive direction is one of the causes, which define the growth of thyroid cancer prevalence in population.