

циональных систем : междунар. симп. : тез. докл. — Иваново, 2002. — С. 50.

7. Шпаков А. О. Роль сульфидрильных групп в функционировании аденилатциклазной сигнальной системы / А. О. Шпаков // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. — 2002. — Т. 38, № 1. — С. 97-107.

8. Боженко А. П. Значение тиреоидных гормонов в реализации защитных эффектов холодовой адаптации / А. П. Боженко, И. В. Городецкая

// Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 1994. — № 4. — С. 29-32.

9. Соколовский В. В. Тиол-дисульфидное соотношение крови как показатель состояния неспецифической резистентности организма / В. В. Соколовский. — СПб., 1996. — 33 с.

10. Торчинский Ю. М. Сера в белках / Ю. М. Торчинский. — М. : Наука, 1977. — 303 с.

11. Мещишен І. Ф. Глутатионова система організму за норми та патології / І. Ф. Мещишен, Н. П. Григор'єва

// Український біохімічний журнал. — 2002. — Т. 74, № 4 а. — С. 103.

12. Кулинский В. И. Система глутатиона. I. Синтез, транспорт, глутатионтрансферазы, глутатионпероксидазы / В. И. Кулинский, Л. С. Колесниченко // Биомедицинская химия. — 2009. — Т. 55, Вып. 3. — С. 255-277.

13. Кулинский В. И. Система глутатиона. II. Другие ферменты, тиол-дисульфидный обмен, воспаление и иммунитет, функции / В. И. Кулинский, Л. С. Колесниченко // Биомедицинская химия. — 2009. — Т. 55, Вып. 4. — С. 365-379.

УДК 575:616.441-006-07+616-08

С. А. Штандель<sup>1</sup>, І. Р. Барилія<sup>2</sup>, В. В. Хазієв<sup>1</sup>, В. М. Дубовик<sup>1</sup>,  
І. В. Гопкалова<sup>1</sup>, О. О. Світлова-Коваленко<sup>1</sup>, Н. О. Короткова<sup>3</sup>

## ДОБІР І ПОШИРЕНІСТЬ ПОЛІГЕННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ (НА ПРИКЛАДІ ВУЗЛОВОГО ЗОБА)

<sup>1</sup>ДУ «Інститут проблем ендокринної патології  
ім. В. Я. Данилевського АМН України», Харків,

<sup>2</sup>ДУ «Науковий центр радіаційної медицини АМН України», Київ,

<sup>3</sup>Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна

### Вступ

Вузловий нетоксичний, або еутиреодний зоб (ВЗ), одновузловий зоб (ОВЗ), багатовузловий зоб (БВЗ) — збірні клінічні поняття, що об'єднують усі вузлові новоутворення щитоподібної залози, є загальноклінічними, мають різні морфологічні характеристики та перебігають на тлі нормальної тиреоїдної функції [1]. Останнім часом значно зросла поширеність ВЗ [2]. Нині загальноприйнятою є наукова концепція багатофакторної природи ВЗ, у патогенезі якого відіграють роль не тільки середовищні, але й генетичні фактори. Сьогодні доведено полігенний характер успадкування ВЗ і вагому роль генетичної складової в розвитку захворювання [3]. Природний добір є найбільш важливим фактором еволюції, сприяє збільшен-

ню пристосовуваності та запобігає руйнівним наслідкам усіх інших процесів [4]. Технології сучасної медицини дозволяють «відкоригувати» фенотипові прояви низки спадково обумовлених захворювань, створити адаптивне середовище для генотипів, які у більш жорстких умовах були б еліміновані добром, і таким чином збільшити їх пристосовність. Зміни тиску внутрішньогрупового добору шляхом успішного лікування мультифакторіальних захворювань призводить до змін кривої розподілу схильності до даного захворювання і, таким чином, до зростання його поширеності.

**Метою** цієї роботи було дослідити особливості впливу добору у сучасних умовах на динаміку поширеності та структуру клінічних варіантів перебігу ВЗ.

### Матеріали та методи дослідження

Для визначення спрямованості добору вивчено дані акушерського анамнезу жінок у пострепродуктивному віці (більш ніж 45 років): 2106 здорових мешканок Харкова і 211 хворих на ВЗ (табл. 1). Відносна адаптивність ( $w$ ) і коефіцієнт добору ( $s$ ) розраховували згідно з [5]. При цьому  $w$  оцінювалась як добуток плодючості та виживаності, а  $s = 1 - w$ . Спрямованість добору оцінювалась за різницею між коефіцієнтами добору в популяції та серед хворих ( $\Delta s = s_{\text{поп}} - s_{\text{ВЗ}}$ ). Відомості про динаміку поширеності ВЗ у Харківській області та загальної чисельності населення отримані зі статистичних збірників Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН України за 1989,



## Характеристика обстежених хворих

Показник	ВЗ	ОВЗ	БВЗ
Родинне нагромадження			
Кількість обстежених	148	79	69
Чоловіки	13	9	4
Жінки	135	70	65
Вік на момент обстеження ( $\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$ ), років	50,98 $\pm$ 0,94	49,82 $\pm$ 1,74	51,32 $\pm$ 1,72
Вік початку ВЗ ( $\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$ ), років	43,71 $\pm$ 1,10	41,67 $\pm$ 1,67	44,51 $\pm$ 1,64
Акушерський анамнез			
Жінки	211	—	—
Вік на момент обстеження ( $\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$ ), років	53,85 $\pm$ 0,58	—	—

Таблиця 2

## Показники акушерського анамнезу, відносної адаптивності та коефіцієнтів добору у здорових і хворих на вузловий зоб

Показник	Здорові мешканки Харкова, n=2106	Жінки з ВЗ, n=211
Вагітності, кількість на жінку	4,06 $\pm$ 0,07	4,51 $\pm$ 0,26
Пологи, кількість на жінку	1,41 $\pm$ 0,03	1,60 $\pm$ 0,09*
Спонтанні аборти, кількість на жінку	0,08 $\pm$ 0,01	0,17 $\pm$ 0,05*
Позаматкові вагітності, кількість на жінку	0,03 $\pm$ 0,01	0,04 $\pm$ 0,01
Жінки, що не мають дітей, %	12,35 $\pm$ 0,72	9,48 $\pm$ 2,02
Діти, які дожили до 25 років, частка	0,972	0,980
Діти, які померли до 25 років, частка	0,028	0,002
Відносна адаптивність, w		
Компонента плодючості	0,881	1
Компонента виживаності	0,992	1
Сумарна пристосованість	0,874	1
Коефіцієнт добору, s	0,126	0*

Примітка. \* — вірогідність різниць порівняно з контролем ( $p < 0,001$ ).

Таблиця 3

## Розподіл жінок за кількістю пологів

Кількість пологів	Здорові жінки, n=2106	Хворі на ВЗ, n=211
0	260	20
1	953	65
2	735	109
3	125	15
4	17	1
5	6	0
6	4	1
7	4	0
11	1	0
$\chi^2$	27,720	
p	0,000	

2000–2007 рр. [6; 7]. Динаміку структури клінічних варіантів перебігу ВЗ вивчали згідно із співвідношенням ОВЗ і БВЗ у 1985 та 2008–2009 рр. Відомості про клінічні варіанти перебігу ВЗ у 1985 та 2008–2009 рр. отримані з історій хвороб ДУ «ІПЕП» і районних поліклінік Харкова. Родинне нагромадження ВЗ у родичів 1-го та 2-го ступенів споріднення було досліджено у 79 хворих на ОВЗ і 69 пацієнтів з БВЗ, що лікувалися у клініці ДУ «ІПЕП» у 2006–2009 рр. (див. табл. 1). Вірогідність різниць при порівнянні якісних показників оцінювалася за допомогою критерію  $\chi^2$  [8], виходячи з того, що розподіл жінок за кількістю показників акушерського анамнезу відрізнявся від нормального, при аналізі використовувався метод альтернативного варіювання з розрахунком помилки відносної величини [9]. При оцінці вірогідності різниць між групами, що порівнювались, також використовувався критерій  $\chi^2$ .

## Результати дослідження та їх обговорення

Дані акушерського анамнезу, що були використані як основа для розрахунку показників відносної адаптивності, наведені в табл. 2 і 3. Групи жінок, що порівнювались, вірогідно відрізнялися за кількістю пологів ( $\chi^2=27,720$ ,  $df=8$ ,  $p=0,000$ ). Таким чином, хворі на ВЗ жінки залишають більше дітей, ніж здорові жінки. Показники вагітностей та позаматкових вагітностей у хворих на ВЗ і в популяції практично не відрізнялися (див. табл. 2), однак кількість спонтанних абортів у хворих на ВЗ була вірогідно вищою, ніж у контролі. Це свідчить про те, що на стадії ембріогенезу наявний деякий добір проти ВЗ. Аналіз виживаності нащадків здорових жінок і матерів із ВЗ не зафіксував підвищеної смертності серед дітей пацієток із ВЗ, цей показник був практично на рівні такого серед дітей здорових жінок. От-

римані дані свідчать про більш високу відносну адаптивність у хворих на ВЗ порівняно зі здоровим фенотипом. Величина коефіцієнта добору в групі ВЗ була значно нижчою (дорівнювала нулю), ніж у здорових мешканок Харківської області.

Таким чином, проведене дослідження свідчить, що спостерігається позитивна спрямованість добору ( $\Delta s=0,126$ ) ВЗ — хворі на ВЗ залишають більше нащадків, ніж здорові, при їх практично однаковій виживаності. Це призводить до зростання у популяції частоти генів схильності до цього захворювання. Отримані дані підтвер-



джуються відомостями про значне збільшення поширеності ВЗ у популяції Харківської області за 18 років — з 1989 по 2007 рр. (рисунок).

Враховуючи вагому роль йодної недостатності та іонізуючого випромінювання у патогенезі захворювання, логічно було припустити вплив цих факторів навколишнього середовища на зростання його поширеності в популяціях України. Проведений нами аналіз визначив, що ці фактори впливають на поширеність ВЗ у популяціях України [10]. Проте Харківська область має нормальну йодну забезпеченість і не постраждала від аварії на ЧАЕС. Отже, можна цю область України використати як модель популяції, в якій вплив таких факторів навколишнього середовища, як йодна недостатність та іонізуюче випромінювання, не можна вважати значним. Таким чином, зростання поширеності ВЗ у Харківській популяції значною мірою обумовлено генетичною структурою популяції щодо схильності до цього захворювання.

Відбір на користь ВЗ-типу дозволяє прогнозувати подальше зростання поширеності цього захворювання у популяціях і генетичні причини різкого зростання поширеності цього захворювання у світі. Аналіз родинного нагромадження ВЗ серед родичів 1-го і 2-го ступеня спорідненості, хворих на ОВЗ і БВЗ, показав вірогідно більше сімейне нагромадження ВЗ у хворих на ОУЗ порівняно з БВЗ (табл. 4). Фактором ризику розвитку у хворого аденоми і раку щитоподібної залози є ОВЗ.

Таким чином, велика спадкова обтяженість, властива ОВЗ, підтверджується й особливостями його клінічного перебігу. Позитивна спрямованість добору ВЗ збільшує поширеність у популяції генів схильності до ВЗ і може сприяти зростанню кількості осіб з великим родинним нагромадженням ВЗ, що притаманне ОВЗ. Для перевірки даного припущення було

Показник ВЗ на 100 тис. населення

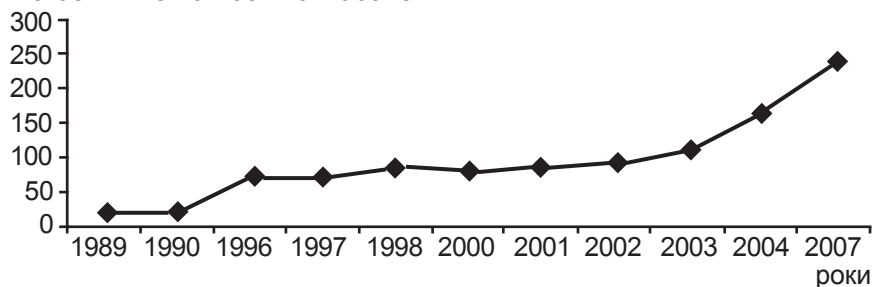


Рисунок. Поширеність вузлового зоба у Харківській області

Таблиця 4

**Родичі, хворі на вузловий зоб, у пацієнтів з одновузловим і багатовузловим зобом, %**

Клас родичів	ОВЗ			БВЗ		
	Усього	Хворі	%	Усього	Хворі	%
Батьки	158	9	5,70±1,85	138	3	2,17±1,24
Сібси	112	5	4,46±1,96	106	3	2,83±1,62
Діди (бабусі)	112	4	3,57±1,76	96	2	2,08±1,46
Дядьки (тітки)	191	7	3,66±1,36	175	1	0,57±0,57
Усього	573	25	4,36±0,85	515	9	1,75±0,58*

Примітка. \* — вірогідність різниць порівняно з одновузловим зобом (p<0,05).

проведено аналіз динаміки співвідношення таких клінічних варіантів перебігу ВЗ, як БВЗ і ОВЗ, за 24 роки. Було показано вірогідне зростання з 1985 до 2009 рр. ОВЗ з 34,1 до 46,2 % ( $\chi^2=7,817$ ; p=0,005).

**Висновки**

1. Показана позитивна спрямованість добору для ВЗ у сучасних умовах ( $\Delta s = 0,126$ ).
2. Для ОВЗ притаманне більше, ніж для БВЗ, родинне нагромадження ВЗ.
3. Добір впливає на динаміку поширеності, формує гетерогенність полігенних захворювань, до яких належить і ВЗ.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Фадеев В. В. Эутиреоидный зоб: патогенез, диагностика, лечение [Электронный ресурс] / В. В. Фадеев // Клиническая тиреология. — 2003. — Т. 1, № 1. — Режим доступа к журн.: [http://www.voed.ru/Zob\\_1.htm#КЛАССИФИКАЦИЯ%20И%20ДИАГНОСТИКА](http://www.voed.ru/Zob_1.htm#КЛАССИФИКАЦИЯ%20И%20ДИАГНОСТИКА)
2. Дедов И. И. Эндокринология / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, В. В. Фадеев. — М.: [б. и.], 2002. — С. 222-227.
3. Генетический анализ узлового зоба / С. А. Штандель, Ю. И. Кара-

ченцев, В. В. Хазиев [и др.] // Вісник Українського товариства генетиків і селекціонерів. — 2007. — Т. 5, № 1/2. — С. 120-125.

4. Алтухов Ю. П. Динамика генофондов при антропогенных воздействиях / Ю. П. Алтухов // Вестник ВОГиС. — 2004. — Т. 8, № 2. — С. 40-59.

5. Айала Ф. Современная генетика / Ф. Айала, Дж. Кайгер. — М.: Мир, 1988. — Т. 3. — 335 с.

6. Основные показатели специализированной эндокринологической помощи населению Украинской ССР в 1989–1990 гг. / Киевский научно-исследовательский институт эндокринологии и обмена веществ. — К., 1991. — Табл. 2, 24.

7. Тронько М. Д. Основні показники діяльності ендокринологічної служби України за 2007 рік / М. Д. Тронько, А. Д. Чорнобровий. — К., 2008. — 31 табл.

8. Лакин Г. Ф. Биометрия / Г. Ф. Лакин. — М.: Высш. школа, 1990. — 352 с.

9. Мерков А. М. Параметрические методы оценки достоверности результатов статистических исследований / А. М. Мерков, Л. Е. Поляков // Санитарная статистика: пособие для врачей. — М.: Медицина, 1974. — 384 с.

10. Хазиев В. В. Узловой зоб: факторы риска / В. В. Хазиев, С. А. Штандель // Эндокринология. — 2009. — Т. 14, № 1. — С. 34-41.

