

УДК: 612.329–006.6(510)

СЕГРЕГАЦИОННЫЙ И КОМПОНЕНТНЫЙ АНАЛИЗ РАКА ПИЩЕВОДА В ПРОВИНЦИИ ХЕБЭЙ (КИТАЙ)

Юй Цао, Л.А.Атраментова

Харьковский национальный университет имени В.Н.Каразина (Харьков, Украина)

Генеалогическая информация о 154 мужчинах и 57 женщинах, больных раком пищевода, из провинции Хебэй (Китай) использована для генетического анализа этого заболевания. Семейное накопление рака пищевода у родственников первой степени превышает популяционное значение (0,24%) в 14–50 раз. Пробанды женского пола наследственно отягощены больше (12,3% больных родителей и 7,5% больных сибсов), чем пробанды мужчины, у которых 11,0% больных родителей и 3,3% больных сибсов. Показатель сегрегационной частоты в семьях пробандов 0,045 (при теоретически ожидаемой частоте 0,25) позволил отвергнуть моногенную модель наследования рака пищевода. С помощью компонентного анализа рассчитана наследуемость рака пищевода, в провинции Хебэй она составляет 73%.

Ключевые слова: *рак пищевода, сегрегационный анализ, наследуемость.*

Введение

Ежегодно в мире от рака пищевода умирает 300 тыс. человек, и больше половины из них китайцы. Частота этого заболевания неодинакова в разных странах. В Швейцарии и Франции она составляет 13,5 человек на 100 000 населения. В районе, который начинается с Турции, проходит через Иран, Кавказ до северной области Китая, на 100 000 населения приходится 100 больных. В большей части Европы и Америке рак пищевода встречается редко – 2–5 человек на 100 000. Самая низкая заболеваемость раком пищевода отмечена в Нигерии. В уезде Цийсян, который находится на юге китайской провинции Хебэй, заболеваемость раком пищевода самая высокая в мире: в среднем 244 больных, а в отдельных местах 1004 больных на 100 000 населения (Бу, Сюе, 2004). Ведущую роль в этиологии рака пищевода отводят потреблению алкоголя и курению табака, особенностям национальной диеты (Zhang et al., 2000). Среди причин рака отмечают также повышенное содержание нитратов в питьевой воде, дефицит некоторых микроэлементов (Гуслицер, 2001). В настоящее время высокую заболеваемость раком пищевода связывают с генетическими причинами (Ге и др., 1985; Джоу, Ли, 1990; Сю, Йе, 1990). Различия в частоте заболеваний в разных популяциях могут быть связаны с особенностями генофонда и условий жизни. Всё это обуславливает актуальность исследования конкретных популяций. Использование генетических характеристик заболевания, полученных на той же популяции, позволяет более точно рассчитать риск, повысить эффективность генетического прогнозирования и профилактических мероприятий. Всё это оправдывает усилия, затрачиваемые на генетическое изучение локальных популяций. Целью данной работы является генетический анализ рака пищевода в населении провинции Хебэй.

Материалы и методы

Сбор материала проведен в Онкологическом институте 4-ой клиники Медицинского университета провинции Хебэй (Китай). Изучены родословные 154 мужчин и 57 женщин, больных раком пищевода, которые проживают в уезде Цийсян этой провинции. Генеалогическая информация собрана методом единичной регистрации (Cavalli-Sforza, Bodmer, 1971) и охватывает четыре поколения. Сегрегационный анализ выполнен методом Вайнберга по формулам для единичной регистрации семей (Morton, 1969; Probability models ..., 1971). Показатель наследуемости вычислен по формулам компонентного разложения общей фенотипической дисперсии (Falconer, 1965; James, 1971). Проверку нулевых гипотез осуществляли с помощью критерия F для угловой трансформации долей (Лакин, 1990).

Результаты и обсуждение

При анализе родословных выявлены как изолированные (рис. 1), так и повторные (рис. 2) случаи рака пищевода. Отмечено семейное накопление рака пищевода: среди родственников первой степени процент больных превышает среднее популяционное значение в 14–50 раз (табл. 1). Китайские семьи нередко многодетны, поэтому родословные дают хороший материал для сегрегационного анализа. Моногенная модель наследования рака пищевода, протестированная с помощью двух вариантов сегрегационного анализа (табл. 2–4), не получила подтверждения. В связи с

этим проведен анализ заболевания как полигенного признака. Для вычисления коэффициентов корреляции между родственниками по подверженности заболеванию использована информация, приведённая в табл. 1. Результаты компонентного анализа представлены в табл. 5. Значение наследуемости (73%) хорошо совпадает с величиной, рассчитанной нами на основе данных медицинской статистики о смертности в провинции Хебэй – 75% (Цао, Атраментова, 2006). Величина показателя наследуемости попадает в область значений, адекватных полигенной модели наследования с пороговым эффектом. Такой же вывод ранее сделали Гонь и др. (1986), а также Ден и Хе (1993). Заболевания с подобным типом распределения в семьях и популяции относят к мультифакториальным (Гинтер, 2003). Распределение случаев рака в семьях и популяции демонстрируют характерный для этих заболеваний эффект Картера (Carter, Evans, 1969), который проявляется в том, что пробанды редко поражаемого пола имеют более высокую наследственную отягощённость, чем пробанды часто поражаемого пола. В исследованной группе, сформированной безвыборочно по мере поступления больных в лечебное учреждение, соотношение полов (2,7:1) отклоняется в сторону мужчин ($p < 0,001$). Мужчины, как более подверженный заболеванию пол, наследственно отягощены в меньшей степени, чем женщины, что находится в соответствии с теорией мультифакториальных заболеваний. У пробандов-женщин больные родители составляют 12,3%, больные сибсы 7,5%. У пробандов-мужчин больны 11,0% родителей и 3,3% сибсов ($p < 0,05$). Эта закономерность проявляется и в частоте поражённых сибсов: как у мужчин, так и у женщин чаще болеют братья (4,7 и 13,4%), чем сёстры (1,6 и 1,8%, табл. 1, $p < 0,001$).

Признание полигенной природы рака пищевода, на первый взгляд, не оставляет надежды найти надёжный генетический маркёр заболевания. Стоит, однако, обратить внимание на следующее обстоятельство. Показатель наследуемости, рассчитанный на основе коэффициентов корреляции родитель-потомок, является, скорее всего, заниженным. Это связано с тем, что заболевание является возрастзависимым, поэтому возможен недоучёт заболевших родственников. Но даже и в этом случае показатель наследуемости довольно высок. При более тщательном учёте родственников коэффициент корреляции может быть выше, соответственно, наследуемость ближе к 1, когда делается вывод о существовании главного гена с сильным эффектом. И тогда оправдан поиск главного гена молекулярно-генетическими методами. Тем не менее, результаты исследования можно использовать в семейной медицине. Они позволят выявлять семьи с предрасположенностью к раку пищевода, а в них – лиц с наиболее высоким риском.

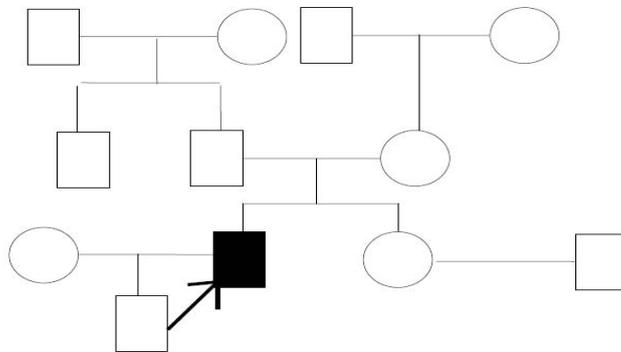


Рис. 1. Родословная с изолированным случаем рака пищевода

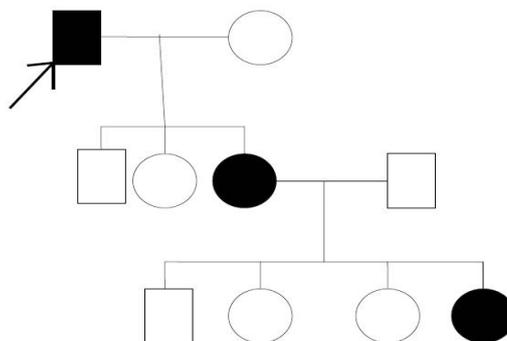


Рис. 2. Родословная с семейным раком пищевода

Таблица 1.

Генеалогическая характеристика больных раком пищевода

Пробанды	Родственники пробандов	Всего родственников	Из них больны раком пищевода	
			Количество	%
Мужчины	Матери	154	22	14,3
	Отцы	154	12	7,8
	Родители	308	34	11,0
	Сёстры	226	4	1,8
	Братья	235	11	4,7
	Сибсы	461	15	3,3
Женщины	Матери	57	6	10,5
	Отцы	57	8	14,0
	Родители	114	14	12,3
	Сёстры	83	1	1,6
	Братья	87	12	13,4
	Сибсы	170	13	7,5
Популяция				0,24

Таблица 2.

Распределение потомков в семьях типа *здоровый × здоровый*

Число потомков в семье s	Число семей n с s потомков	Общее число потомков в семьях, sn	Общее число больных раком пищевода	Число семей с одним больным раком пищевода
1	20	20	20	20
2	25	50	29	24
3	29	87	35	28
4	35	140	43	34
5	30	150	33	29
6	26	156	29	25
7	9	63	9	9
8	6	48	6	6
9	1	9	1	1
Всего	$N=181$	$T=723$	$A=205$	176

Примечание. T – общее число потомков в семьях, A – общее число больных раком пищевода, N – число семей.

Таблица 3.

Распределение потомков в семьях типа *здоровый × больной*

Число потомков в семье s	Число семей n с s потомков	Общее число потомков в семьях, sn	Общее число больных раком пищевода	Число семей с одним больным раком пищевода
1	3	3	3	3
2	4	8	4	4
3	5	15	5	5
4	6	24	6	6
5	6	30	10	5
6	4	24	4	4
7	1	7	1	1
8	1	8	1	1
9	0	0	0	0
Всего	$N=30$	$T=119$	$A=34$	29

Примечание. T – общее число потомков в семьях, A – общее число больных раком пищевода, N – число семей.

Таблица 4.

Результат сегрегационного анализа

Родители	T	A	N	$SF_{ф.} \pm s_{SF_{ф.}}$	SF	p
Здоровый × здоровый	723	205	181	0,044±0,007	0,25	<0,05
Здоровый × больной	119	34	30	0,045±0,020	0,50	<0,01

Примечание. T – общее число потомков в семьях, A – общее число больных раком пищевода, N – число семей, $SF_{ф.} \pm s_{SF_{ф.}}$ – фактическая сегрегационная частота и её статистическая ошибка, SF – теоретически ожидаемая сегрегационная частота для моногенно-рецессивной модели наследования, p – уровень значимости.

Таблица 5.

Результат компонентного анализа

Показатель	Значение
$r_{род.} \pm s_r$	0,36±0,02
$r_{суб.} \pm s_r$	0,28±0,02
$G_a \pm s_{G_a}$	0,73±0,04
$G_d \pm s_{G_d}$	-
G_{tot}	0,73
E	0,27

Примечание: $r_{род.} \pm s_r$ – коэффициент корреляции родитель-потомок и его статистическая ошибка, $r_{суб.} \pm s_r$ – коэффициент корреляции между сибсами и его статистическая ошибка, $G_a \pm s_{G_a}$ – аддитивная составляющая генетического компонента, $G_d \pm s_{G_d}$ – доминантная составляющая генетического компонента, G_{tot} – общий генетический компонент, E – средовый компонент.

Список литературы

- Бу Мин, Сюе Кайсен. Онкологическая генетика. – Пекин: Наука, 2004. – 870с. (на китайском языке).
- Ге Мин, Донь Щянджон, Ван Ян. Наследуемость рака пищевода // Болезни и их профилактика. – 1985. – Т.12 (1). – С.37 (на китайском языке).
- Гонь Хуймин, Цен Зиангуо, Лиу Биао. Генетико-эпидемиологическое изучение рака печени // Китайская медицина. – 1986. – Т.66 (2). – С.93 (на китайском языке).
- Ден Йоньтань, Хе Синьджоу. Оценки сегрегационной частоты и наследуемости рака лёгкого в уезде Суанвы // Китайская медицина. – 1993. – Т.73 (12). – С.753 (на китайском языке).
- Джоу Хоньуйан, Ли Шезы. Изучение наследуемости рака пищевода в уезде Йантинь // Наследственность и болезни. – 1990. – Т.7 (4). – С.214 (на китайском языке).
- Гинтер Е.К. Эволюция представлений о генетической природе мультифакториальных заболеваний // Медицинская генетика. – 2003. – Т.2, №4. – С. 146–155.
- Гуслицер Л.Н. Эпидемиология опухолей: основные результаты исследований, проведенных в Институте экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е.Кавецкого НАН Украины // Экспериментальная онкология. – 2001. – №23. – С. 229–235.
- Лакин Г.Ф. Биометрия. – М.: Высшая школа, 1990. – 352с.
- Сю Йаоциу, Йе Бенфа. Поиск факторов, провоцирующих рак пищевода в населении города Хуай'ан // Гигиена в Китае. – 1990. – Т.9 (5). – С.28 (на китайском языке).
- Цао Юй, Атраментова Л.А. Генетико-эпидемиологическое изучение рака пищевода в Китае // Вестник Харьковского университета. Серия: биология. – 2006. – Вып.3, №729. – С. 141–146.
- Carter C.O., Evans K.A. Inheritance of congenital pyloric stenosis // J. Med. Genet. – 1969. – Vol.6. – P. 233–254.
- Cavalli-Sforza L.L., Bodmer F.W. The genetics of Human Populations. – San Francisco: Freeman, 1971. – 961p.
- Falconer D.S. The incidence of liability to certain disease estimated from the incidence among relatives // Am. Hum. Genet. – 1965. – Vol.29. – P. 51–57.
- James J.W. Frequency in relatives for all-or-non trait // Ann. Hum. Genet. – 1971. – Vol.35. – P. 47–54.
- Morton N.E. Segregation analysis // Computer application in genetics. – Honolulu, 1969. – P. 129–139.
- Probability models and statistical methods in genetics / Elandt-Johnson R.C. ed. – New York: Wiley, 1971. – 481p.
- Zhang W.H., Bailey-Wilson J., Li W.D. et al. Segregation analysis of esophageal cancer in moderately high-incidence area of northern China // Am. J. Hum. Genet. – 2000. – Vol.67. – P.110.

**СЕГРЕГАЦІЙНИЙ І КОМПОНЕНТНИЙ АНАЛІЗ РАКУ СТРАВОХОДУ У ПРОВІНЦІЇ ХЕБЕЙ
(КИТАЙ)****Юй Цао, Л.О.Атраментова**

Генеалогічна інформація про 154 чоловіків і 57 жінок, хворих на рак стравоходу, з провінції Хебей (Китай) була використана для генетичного аналізу цього захворювання. Сімейне накопичення раку стравоходу у родичів першого ступеня перевищує популяційне значення (0,24%) в 14–50 разів. Пробанди жіночої статі спадково обтяжені більше (12,3% хворих батьків і 7,5% хворих сибсів), ніж пробанди-чоловіки, які мають 11,0% хворих батьків і 3,3% хворих сибсів. Показник сегрегаційної частоти в сім'ях пробандів (0,045 при теоретично очікуваній частоті 0,25) дозволив відхилити моногенну модель успадкування рака стравоходу. За допомогою компонентного аналізу розрахований показник успадкованості рака стравоходу, в провінції Хебей він дорівнює 73%.

Ключові слова: *рак стравоходу, сегрегаційний аналіз, успадкованість.*

**ANALYSIS OF SEGREGATION RATIO AND HEREDITABILITY OF ESOPHAGEAL CANCER IN
KHEBEY PROVINCE (CHINA)****Yu Cao, L.A.Atramentova**

A genetic epidemiologic study including 211 pedigrees (154 men and 57 women) was carried out to estimate the segregation ratio and the heritability of esophageal cancer. The results showed that the segregation ratio of esophageal cancer was significantly less than 0,25 and the genetic model belonged to polygenetic. The heritability of esophageal cancer was 73%.

Key words: *esophageal cancer, segregation analysis, heritability.*

Представлено О.В.Філіпцовою
Рекомендовано до друку Є.Е.Перським