НЕКОТОРЫЕ ПОДХОДЫ К ИССЛЕДОВАНИЯМ ПО ГЕНЕТИКЕ ЧЕЛОВЕКА В АРМЯНСКОЙ ССР

Г. Г. БАТИКЯН, Р. М. АРУТЮНЯН

В настоящей статье анализируются данные о подходах к выявлению роли генетических факторов в исходах беременности. При этом подчеркивается перспективность исследований в этой области для Армянской ССР, с учетом накопленного опыта.

Ключевые слова: популяции человека, аномальные беременности, генетический груз.

Развитие исследований по генетике человека в Армянской ССР имеет сравнительно недолгую историю. С конца 60-х годов в Ереванском государственном университете на кафедре генетики и цитологии и в проблемной лаборатории цитологии начались работы по оценке полового хроматина и аберрации хромосом на специальных контингентах. Имеющееся разнообразие направлений сформировалось за минувшее десятилетие при активном содействии Института медицинской генетики АМН СССР.

В настоящее время стоит вопрос о координации усилий в этом направлении, особенно при исследовании характеристик популяций человека в Армянской ССР в условиях социальных преобразований, для их разностороннего мониторинга, с привлечением ряда методов генетики человека, в том числе популяционно-статистического и моделирования. Следует отметить привлекательность проводимых исследований, касающихся, в частности, уровней цитогенетических повреждений в соматических клетках работников ряда химических производств, так как они отражают заинтересованность в оценке вредных факторов окружающей среды на наследственный аппарат, методика которых хорошо разработана.

Гораздо сложнее обстоит дело с определением влияния повышенной интенсивности мутагенеза в зародышевых клетках. Однако и здесь возможны косвенные методы оценки. Согласно Н. П. Бочкову, «...попытки учета частоты спонтанных аборт, детей с врожденными пороками развития у профессиональных рабочих привели к предварительным выводам о возможности химического мутагенеза в зародышевых клетках человека». Подобные работы, по выявлению роли генетических факторов в исходах беременности для всей территории Армянской ССР, проводятся в Институте акушерства и гинекологии МЗ АрмССР, для производственных же популяций—в ЕГУ, с применением разработок Института медицинской генетики АМН СССР.

В республике широко изучаются также медико-социальные характеристики популяций, необходимые для подобных работ [1].

Остановимся на одном из конкретных аспектов исследований—роли генетических факторов в исходах беременностей. Какова на сегодня их разрешающая способность? Какие методы моделирования могут быть использованы для их анализа? При этом мы не будем затрагивать общне вопросы мониторинга и оценок популяций Армянской ССР [2, 3], а также уже имеющиеся результаты их мониторинга [9].

Роль генетических факторов в определении исходов беременностей. Прежде всего необходимо определить долю генетических факторов в аномальных исходах беременностей. При этом возможно моделирование исходов беременностей с использованием данных о динамике элиминации хромосомных aberrаций.

Весьма продуктивным может оказаться моделирование связи процессов выживания плода с частотой врожденных дефектов [35]. При этом авторы приняли следующие обозначения: x —число распознанных беременностей; A —всякая аномалия или группа аномалий; p —вероятность возникновения A при зачатии или во время беременности. Тогда $xр$ —ожидаемое число зародышей с A , $г_a$ —вероятность, что зародыш спонтанно abortируется, $г_n$ —вероятность, что зародыш без A abortируется спонтанно.

Авторы выводят ожидаемое число дефектов при рождении для A :

$$F = [xр(1 - г_a)]/[xр(1 - г_a) + x(1 - p)(1 - г_n)].$$

На основании этого они выводят следующие закономерности: уровень дефектов при рождении (F) повышается с повышением уровня аномалий при зачатии (p); уровень дефектов при рождении (F) повышается со снижением уровня спонтанных abortов среди аномальных зародышей ($г_a$); уровень дефектов при рождении (F) повышается с повышением уровня спонтанных abortов среди нормальных плодов ($г_n$).

Когда фактор влияет более чем на один процесс (p , $г_a$, $г_n$), его влияние на уровень дефектов при рождении зависит от относительной силы процессов.

Таким образом, вопрос заключается в определении того, насколько факторы загрязнения окружающей среды влияют на p , при помощи данных по $г_a$ и $г_n$ —уровню и соотношению спонтанных abortов с аномалиями и без аномалий; по F , т. е. по уровню дефектов при рождении. При этом факторы берутся отдельно и во взаимосвязи.

Подробная оценка уровней летальных мутаций у человека приведена в работах Бочкова [4] и Кулешова [11]. Выявлено, что уровень летальности варьирует при этом от 58% на первых этапах развития плода до величин порядка 1% у мертворожденных и при постнатальной смертности [10]. Показано, что популяционная частота хромосомных леталей равна 549 на 1000 зачатий. «В первые 2 недели беременности элиминируется 95,1%, снижаясь до 4,3% в период 2—12 недель; 0,5%—в период 12—28 недель и 0,1%—перинатальном периоде» [10].

Таким образом, мы наблюдаем элиминацию аномальных карiotипов в ходе индивидуального развития человека.

Происходящую элиминацию можно наблюдать и для дефектов развития, которые встречаются в 3 раза чаще среди медицинских абортусов, чем при всех видах родов, и в 2 раза чаще среди спонтанных абортусов, чем среди мертворождений [22]. Показано, что уровень хромосомных aberrаций при врожденных пороках развития (ВПР) составляет 10—15% [5]. Это в 5—6 раз чаще, чем у недоношенных, в 15—25 раз выше, чем у доношенных, и в 1,5—2,5 раза выше, чем у перинатально умерших. Таким образом, наряду со спонтанными абортами, эта группа несет основной цитогенетический груз.

Являются ли системы «филтрации» аномальных генотипов достаточно лабильными, чтобы избавлять в популяционном плане от генетического груза, привносимого мутагенами окружающей среды. Каков при этом коэффициент их полезного действия? Очевидно, для этого необходимо сравнить уровни элиминации аномалий при спонтанных абортах и перинатальной смерти в «группах риска» и контрольных группах.

Влияние внутренних факторов организма на уровень генетического риска для потомства. Среди внутренних факторов организма, влияющих на исходы беременностей, следует отметить возрастные, физиологические, гормональные и иммунологические.

Влияние возраста матери на частоту спонтанных абортусов, мертворождений и ВПР является в настоящее время одним из важнейших действующих факторов структуры популяций. Еще в 1933 г. была показана связь частоты синдрома Дауна с возрастом матери [32]. Согласно данным [34], в 1967 г. в Нью-Йорке частота синдрома Дауна составляла 1,13 на 1000 живорожденных по сравнению с 1,25 в 1953 г. Авторы объясняют подобное явление снижением среднего материнского возраста. Аналогичные выводы сделаны и для Армянской ССР [9]. Снижение частоты рождения детей с синдромом Дауна и ранней детской смертности в Японии в 1947—75 гг. также нашло объяснение в снижении среднего материнского возраста [30]. При этом подчеркивается превалирующая роль этого фактора даже по сравнению с действием высокого уровня мутагенов окружающей среды в Японии в последние годы.

Гораздо меньше исследовано влияние отцовского возраста на исходы беременностей, и сделать окончательные выводы об этом пока сложно.

Влияние фактора внешней среды на уровень генетического риска для потомства. Данные о влиянии факторов, загрязняющих биосферу, на уровни генетических нарушений в аномальных беременностях немногочисленны: известна работа [16], согласно которой оральные контрацептивы могут снижать частоту спонтанных абортусов, что может приводить к снижению g_a и повышению F. В работе [35] показано, что курение не является тератогенным фактором, но повышает перинаталь-

ную смертность. При этом авторы ссылаются на исследование [27], в котором показано повышение доли спонтанных абортс с нормальными хромосомными наборами у курящих женщин. Аналогичные данные о повышении r_n приведены, кроме того, в работе Альбермана [14].

Эффект облучения, согласно [35], вызывает повышение частоты дефектов при родах, однако сложно определить, происходит ли это за счет его влияния на r_a или r_n . Нельзя сделать конкретные выводы и о действии химических веществ на эти параметры.

Таким образом, отсутствие четких экспериментальных данных не позволяет пока использовать представленную модель, отдельные параметры которой мы пытались оценить. Однако создание аналогичных или упрощенных моделей неизбежно для оценок действия факторов внешней среды на изучаемые параметры популяций. Обратимся теперь к иным процессам, которые можно моделировать.

Применение эпидемиологического подхода при оценке исходов беременностей. Эпидемиологический подход важен не только для оценки популяций, в которых возможен наиболее высокий уровень аномальных исходов беременностей. Этот подход необходим и для непрямой оценки факторов, вызывающих мутагенный эффект как в отдельности, так и при их комбинации. Реальную ситуацию комбинированного эффекта сложно предугадать на основе тестирования веществ, известных как загрязнители для данного района [7].

Химические вещества, помимо мутагенного эффекта, могут вызывать также и другие эффекты и среди них тератогенный и канцерогенный. Мы не будем касаться существующих теорий об общности и различиях этих эффектов. Цель нашего изложения иная—изучить возможность использования информации об эпидемиологическом подходе к одному типу эффекта для оценки другого, исходя из литературных данных о степени их общности.

Согласно данным Эймса, приведенным в [19], «90% химических канцерогенов являются мутагенами и только очень низкая доля неканцерогенов является мутагенами». Более того, считается, что эта «доля» вообще равна 1—2%. Тип мутагенного действия канцерогенов может быть достаточно специфичен. Отмечено, что многие канцерогены непрямого действия «вызывают высокие уровни генных мутаций, эквивалентных дозам радиации в 5000—7000 рад, но не индуцируют транслокаций или доминантных леталей» [33].

Мутагенность показана не только для химических канцерогенов вообще, но и для веществ, определенно вызывающих рак у человека (хроматы, β -нафтиламин, афлатоксин) [28]. Согласно Бруксу [17], «очевидно лучшим свидетельством признаваемого в настоящее время сродства между мутагенезом и карциногенезом является то, что исследование мутаций предложено как предварительный скрининг-тест для выявления карциногенов окружающей среды». В то же время мутагенный эффект чаще всего проявляется в ряде поколений, а карциногенный часто нельзя выявить ранее чем за 15 и более лет [18].

Не следует полагать, что определение ранней детской смертности и есть предел времени, в течение которого проявляются последствия экспозиции родителей. В настоящее время в США большой размах приняла исследования по выявлению мутагенного и карциногенного действия диэтилстилбэстрола как противозачаточного средства. Выявлено, что этот препарат может вызывать аденокарциному у дочерей через много лет после приема его матерью во время беременности [36].

Значительно больше четких данных о тератогенном действии мутагенных веществ. Показано, что тератогенами являются те же вещества, которые индуцируют цитогенетические изменения и генетические аномалии, как, например, транквилизаторы: фенилтоин [20, 29], триметадион и параметадион [23]. Известна, кроме того, индукция врожденных пороков, имеющих генетическую природу, антиконвульсантами [31] и антитуберкулезными препаратами [21], что объясняется точечными мутациями.

Не всегда результаты исследований по тератогенезу, выявленные при популяционной оценке эффекта лекарственных веществ и других соединений, совпадают с данными по мутагенезу, полученными для культур клеток человека. Так, имеются данные о повышении уровня врожденных пороков развития у детей от матерей, принимавших антиконвульсанты [26]. В то же время не выявлено цитогенетического эффекта антиконвульсантов в культуре лимфоцитов [15].

В работе Калтера [24] приводится перечень лекарственных препаратов, химических веществ и других факторов (инфекционных, травмы, температуры, нарушения газообмена и диеты, иммунологический конфликт), обладающих тератогенным эффектом. При этом автор подчеркивает, что ряд веществ и факторов из этого списка обладает и мутагенным эффектом, считая, однако, что различие в механизмах мутагенеза и тератогенеза не дает возможности судить о мутагенности веществ на основе их тератогенности.

Можно ли использовать эпидемиологический подход, разработанный при изучении канцерогенеза и тератогенеза, также для изучения мутагенеза? Нами было показано, что метод выявления тенденции к скоплению злокачественных новообразований может быть полезен для оценки возможного пространственно-временного повышения частот ВПР [3]. При этом анализировалась тенденция к скоплению ВПР в шести административно-территориальных районах АрмССР за 1966—1975 гг. Использовались данные Еолян [9] по максимальному числу заболеваний за исследуемый период.

Оценивали Σm_1 —размер фактического «очага», при этом r —число заболеваний за год. Выявляли размер ожидаемого очага,

$$E(\Sigma m_1) = f_r E(m_1),$$

а также его общую дисперсию,

$$E \sigma^2 m_1 = f_r \cdot \sigma^2 m_1,$$

после чего определяли различие между фактическим и ожидаемым размерами очага.

Была выявлена тенденция к скоплению ВПР в отдельных районах Армянской ССР за год. Дальнейший анализ должен заключаться в выявлении конкретных гнезд ВПР для проверки соответствия фактического распределения Пуассона.

Применение машинных перфокарт при оценке исходов беременностей для учета признаков, имеющих генетическую обусловленность. Моделирование исходов беременностей актуально не только на основе данных по популяциям новорожденных в республике. Очень важен и анализ исходов беременностей жеп работников и у работниц производств с химическими вредностями, с повышенным генетическим риском. Учитывая обширность выборок, для облегчения и точности полученных результатов более целесообразно применение машинных перфокарт: «Процесс обработки собранных материалов при помощи перфорационных вычислительных машин складывается из следующих основных этапов: перфорации (набивки исходных данных на перфокарты), контроля качества перфорации, сортировки перфокарт на группы по градациям изучаемого признака, подсчета и записи общих и частных итогов и результатов вычислений по каждой группе на особые таблицы—табуляграммы» [8].

В целом разработка перфокарт основывалась на картах семейного анамнеза, разработанных в Институте медицинской генетики АМН СССР. При разработке карт, рассчитанных для перевода непосредственно на машинные 45-колонные перфокарты, мы руководствовались необходимостью применения прямого кода с ограничением 44-мя колонками перфокарты (45-я колонка оставлялась для кодирования массива). Информация, полученная при анкетировании на предприятиях, заносилась методом нанесения шифров в определенные колонки для вопросов, шифрующихся в основном одно- или двухразрядными числами.

Заполнение машинных перфокарт на основе наших карт анамнеза проводилось в Вычислительном центре ЦСУ при Совете Министров Армянской ССР. Фактографический поиск—выявление зависимости любой группы показателей (y) от одного показателя (x) и выявление нами зависимостей разных видов—являлся основным видом наших запросов.

С применением перфокарт нами анализировались данные потомства от супружеских пар 4-х групп, выделенных при обработке результатов анкетирования: муж из группы риска, жена нет; жена из группы риска, муж нет; оба из группы риска; и, наконец, оба не из группы риска. Полученные данные готовятся к печати.

Какие возможности дает сравнение четырех типов браков? Насколько возможное повышение частоты аномалий в первой группе дает информацию о доминантных летелях? Шеридан [13] считает, что этот тест вообще «не дает надежной информации для оценки генетического

риска», так как мы мало знаем природу доминантных летелей.

Все же, исходя из данных о повышении уровней аномалий беременностей при контакте мужей с производственными вредностями [25, 36], следует признать информативность подобных исследований и целесообразность их проведения для выявления наличия мутационной компоненты в исходах беременностей в группах риска.

Кроме сравнения изменений в отдельных группах есть и другие подходы к анализу полученных результатов. Данные, выпечатанные с перфокарт, разумеется, можно использовать и для более информативного факторного анализа. Однако возможен и другой, более точный вариант введения данных в факторный анализ, используемый нами в последнее время: распечатка полученных данных в итоговые таблицы и их дальнейшая обработка на ЭВМ для оценки множественных и частных коэффициентов корреляции. Здесь открываются возможности для шагового регрессионного анализа полученных данных, с построением уравнений, позволяющих описывать и прогнозировать описываемые процессы. Возможен и кластерный анализ изучаемых процессов с построением дендрограмм.

Можно сделать вывод, что только применение факторного анализа популяционных данных позволит проводить в ближайшие годы значительную часть работ, удовлетворяющих современным требованиям. В целом, на основании анализа имеющихся данных о роли генетических факторов в исходах беременностей создается впечатление, что моделированием изучаемых процессов можно подойти к решению этой задачи. Однако для моделирования необходимы данные, полученные при достаточной унификации методических приемов, а также соответствующая организация генетических исследований в республике.

Следует отметить, что в Армянской ССР действительно назрела необходимость создания медико-генетического центра, имеющего и постоянный регистр живорождений [9]. В качестве его основы была предложена регистрационная карта рождений, включавшая и основные типы ВПР [9]. Задача ближайших лет—осуществление этих предложений, что даст возможность для обширнейшей и регулярной информации как для нужд генетического консультирования, так и популяционных оценок, затронутых в настоящей работе.

Ереванский государственный университет,
кафедра генетики и цитологии,
проблемная лаборатория цитоэмбриологии

Поступило 8.VIII 1980 г.

**ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՀ-ՈՒՄ ՄԱՐԴՈՒ ԳԵՆԵՏԻԿԱՅԻ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅԱՆ
ՈՒՂՂՈՒԹՅԱՄԲ ՅՈՒՅԱԲԵՐՎԱԾ ՄԻ ՇԱՐՔ ՄՈՏԵՑՈՒՄՆԵՐ**

Հ. Գ. ԲՍՏԻԿՅԱՆ, Ռ. Մ. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ

*Հայկական ՍՍՀ-ում կուտակված է բալականին փորձ հղիությունների
էլքի հիման վրա գենետիկական գործոնների բացահայտման գործում մի
շարք մոտեցումներ ցուցաբերելու ուղղությամբ:*

Ներկայացված ակնարկում քննարկվել են դրա վերաբերյալ գրականության տվյալները և վերլուծության է ենթարկվել գենետիկական մեթոդների կիրառման սեփական փորձը:

Հատուկ ուշադրություն է դարձվել մաթեմատիկական մոդելավորմանը պոպուլյացիոն ուսումնասիրություններում և Հայաստանում այդ ուղղությամբ տարվող աշխատանքների հնունդներին:

SOME APPROACHES TO THE HUMAN GENETICS INVESTIGATIONS IN THE ARMENIAN SSR

G. G. BATIKYAN, R. M. ARUTYUNIAN

Data on the approaches to the exposure of the role of genetic factors in pregnancy outcomes are analyzed in the paper. The perspectives of these studies in the Armenian SSR with account of experience stored are defined.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айрян А. П., Багдасарян Л. А. Тез. докл. третьего съезда Армянского ОГиС им. Н. И. Вавилова, 99, Ереван, 1976.
2. Арутюнян Р. М. Биолог. ж. Армении, 29, 8, 77, 1976.
3. Батикян Г. Г., Арутюнян Р. М., Еолян Э. С., Джугарян Дж. А. Биолог. ж. Армении, 30, 10, 116, 1977.
4. Бочков Н. П. Цитология и генетика, 11, 3, 195, 1977.
5. Бочков Н. П. Генетика человека (наследственность и патология). М., 1978.
6. Бочков Н. П. Сб. Теоретические проблемы медицинской генетики. М., 1979.
7. Дубинин Н. П., Пашич Ю. В. Мутагенез и окружающая среда, 128, М., 1978.
8. Дэвис Л. Сб. Информационные системы в медицине, 117, М., 1974.
9. Еолян Э. С. Автореф. канд. дисс., Ереван, 1980.
10. Кулешов Н. П. Цитология и генетика, 12, 1, 57, 1978.
11. Кулешов Н. П. Автореф. докт. дисс., М., 1979.
12. Механизация и автоматизация обработки статистической информации в медицине и радиобиологии. Л., 1976.
13. Шеридан В. Сб. Генетические последствия загрязнения окружающей среды, 95, М., 1977.
14. Alberman E. Les Accidents Chromosomiques de la Reproduction, 305, Paris, 1973.
15. Bishun N. P., Smith N. S., Williams D. C. Mutat. Res., 28, 141, 1975.
16. Boue A., Boue J. Geburtshilfe Frauenheilkd, 33, 77, 1973.
17. Brookes P. Mutat. Res, 39, 3 4. 257, 1977.
18. de Serres F. J. Mutat. Res., 26, 1, 1974.
19. de Serres F. J. Mutat. Res., 38, 355, 1976.
20. Elshove J. Lancet, 2, 1074, 1969.
21. Epstein S. A., Shafner H. Nature (L), 219, 385, 1968.
22. Cal I. Humangenetik, 20, 367, 1973.
23. German J., Ehlers K. H., Kowal A., de George E. V., Engle M. A. Passarge E. Lancet, 2, 261, 1970.
24. Katter H. Mutat. Res., 33, 29, 1975.
25. Kline J., Stein Z. A., Susser M., Warburton D. New England Journal of Medicine, 297, 793, 1977.
26. Kuensberg E. V., Knox J. D. E. Lancet, 1, 198, 1973.

27. Lazer P., Boue J., Boue A., Gueguen R. *Congres de Genetique*, Paris, 1971.
28. Loprieno N. *Mutat. Res.*, 31, 201, 1975.
29. Loughnan P. M., Gold H., Vance J. C. *Lancet*, 1, 70, 1973.
30. Matsunaga E. H., Fujita A. *Human Genetics*, 37, 221, 1977.
31. Meadow S. R. *Lancet*, 2, 1296, 1968.
32. Penrose L. S. *J. of Genetics*, 27, 219, 1933.
33. Sobels F. H. *Mutat. Res.*, 38, 361, 1976.
34. Stein Z., Susser M. *HSMNA Health. Rep.*, 86, 650, 1971.
35. Stein Z., Susser M., Warburton D., Wittes J., Kline J. *Amer. Journal of Epidemiology*, 102, 4, 275, 1975.
36. Strobino B., Kline J., Stein Z. *Early Human Development*, 1/4, 371, 1978.