

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МЕЖГРУППОВОГО И ВНУТРИГРУППОВОГО СХОДСТВА МЕЖДУ РАЗЛИЧНЫМИ ГРУППАМИ БОЛЬНЫХ С ПРИЗНАКАМИ СИНДРОМА ШЕРЕШЕВСКОГО-ТЕРНЕРА И РЕВЕРСИИ ПОЛА

И. П. КУЛЕШОВ, И. В. СИМОНЯН

НИИ акушерства и гинекологии МЗ АрмССР, Ереван
Институт медицинской генетики АМН СССР, Москва

Разработан метод определения межгрупповых и внутргрупповых соотношений в фенотипическом проявлении у больных с признаками синдрома Шерешевского-Тернера и реверсии пола с нормальным и аномальным кариотипом. Метод основан на применении кластерного анализа. С использованием ЭВМ получены количественные оценки межгруппового и внутргруппового сходства. Установлено, что для рассмотренных групп больных возможна разработка единой методики отбора больных для кариотипического анализа по фенотипическим признакам.

Մշակվել է մեթոդ, որով որոշվում է Շերեշևսկո-Տերների սինդրոմի և սեռի ինդաման նշաններ ունեցող հիվանդների միջխմայրիկ և ներխմայրիկ հարաբերությունից ֆենոտիպիկ դրսևորումը նորմալ և անոմալ կարիոտիպով: Մեթոդի հիմքում ընկած է կլաստերային անալիզի կիրառումը էլեկտրոնային հաշվի մեքենաների միջոցով արվել է միջխմայրիկ և ներխմայրիկ մասիկումային անալիզի ցուցանիշները գնահատականը: Կարգվել է, որ վերը նշված հիվանդների խմբում նախափոր է մշակել միասնական մեթոդիկա, որով ֆենոտիպիկ նշանների հիման վրա կարելի է բնորոշ հիվանդներ՝ կարիոտիպիկ անալիզի համար:

The method of definition of intergroup and intragroup correlations in phenotypic display for patients with signs of Shereshevski-Terner syndrome and sex reversion with normal and anomalous cariotype has been elaborated. The method is based on the use of cluster analysis. Quantitative estimations of intergroup and intragroup proximity have been obtained by the use of ECM. The elaboration of a united methodics of selection of patients for cariotypic analysis according to phenotypic signs is possible for the studied group.

Амнорек—кластерный анализ.

Изучение корреляции конкретного генетического дефекта (или группы заболеваний) с его клиническим проявлением—фенотипом, включающим физиологические, морфологические и биохимические нарушения, представляет научный и прикладной интерес. Подобные исследования способствуют раскрытию механизма формирования болезни, позволяют из общей группы фенотипически сходных выявить генетически детерминированные случаи. Это имеет большое практическое значение, так как, несмотря на широкую сеть медико-генетических консультаций, их пропускная способность не позволяет обследовать всех больных, а выявление лиц (с заданной вероятностью) с генетической природой заболевания позволяет упорядочить работу клинико-цитогенетических лабораторий. Установлено, что различные нарушения в генетическом аппарате могут иметь фенотипически сходное проявление

(генетическая гетерогенность), следовательно, возникает необходимость в проведении исследований с целью выявления степени сходства и различий в фенотипическом проявлении различных типов хромосомных нарушений. Это в большой мере относится к аменорее, которая в 8,6% случаев вызвана различными по своему фенотипическому проявлению хромосомными аномалиями [4].

До последнего времени определение сходства между различными типами хромосомных аномалий, приводящих к нарушению функционирования половой железы, проводилось на основе качественного анализа. Это обусловлено тем, что получение достоверных количественных оценок сопряжено с выполнением большого объема вычислений.

К важнейшим методам, позволяющим произвести количественную оценку сходства и различия между сравниваемыми группами больных, относятся методы, основанные на применении кластерного анализа, суть которого заключается в вычислении различных коэффициентов сходства между сравниваемыми объектами. Нами выбран один из наиболее распространенных коэффициентов сходства — коэффициент Ролджерса-Танимото [1].

Для вычисления межгруппового сходства вычисляются все коэффициенты Ролджерса-Танимото, полученные при сравнении каждой больной одной из групп со всеми больными другой сравниваемой группы, после чего определяются математическое ожидание и дисперсия, указывающие на степень близости сравниваемых групп и достоверность полученных результатов. В связи с тем, что для правильных выводов большое значение имеет определение степени единства рассматриваемых групп, вычислены и коэффициенты внутргруппового сходства. Всего было вычислено и обработано 152408 коэффициентов.

При определении коэффициентов межгруппового и внутргруппового сходства решающую роль играет выбор фенотипических признаков. На основании результатов большого количества наблюдений, описанных в литературе, а также собственных данных, из 165 признаков были отобраны следующие: отсутствие полового хроматина, крыловидные складки на шее, низкий рост, короткая широкая шея, аномалии полового развития, задержка окостенения, аномалии кисти, вальгусная девиация локтевого сустава, пороки внутренних органов, невусы, низкая линия роста волос на шее, телосложение по типу синдрома Шерешевского-Тернера, аномалии скелета, аномалии стопы, первичная аменорея, дефекты глаз и зрения, аномалии слуха, щитовидная грудная клетка, аномалии верхних и нижних конечностей, высокое арковидное небо, гипоплазия или деформация ногтей, низко расположенные ушные раковины, низкий интеллект, нарушения центральной нервной системы, высокий уровень гонадотропинов, кольцитология, низкий уровень эстрогенов и др.

При выборе признаков учитывалась классификация врожденных пороков развития органов и систем [2, 3].

С использованием рассмотренного метода исследованы группы больных с признаками синдрома Шерешевского-Тернера. Сюда вошли группы больных с карิโอ типами: 45,XO; 45,XO/46,XX; 46,X del(Xq);

46,X, del(Xp); 46,X, i(Xq); 46,X, i(Xp); 45,XO/46,X, r(X), 45,XO/46,X; i(Xq).

Аналогичное исследование проведено для больных с признаками реверсии пола с карิโอграммами: 46,XY (тестикулярная феминизация), 46,XY («чистая» дисгенезия гонад), 46,XY (смешанная дисгенезия гонад), 45,XO/46,XY (смешанная дисгенезия гонад), 46,XY («ложный мужской гермафродитизм»).

Выбор этих групп обусловлен тем обстоятельством, что больные с признаками синдрома Шерешевского-Тернера входят в группу высокого риска в отношении нарушения репродуктивной системы и полового развития, а больные с реверсией пола — и по возникновению новообразований.

В обе группы включены заболевания, при которых отсутствуют хромосомные аномалии, но имеются некоторые признаки синдрома Шерешевского-Тернера или реверсии пола. В первом случае это больные с кариотипами 46,XX («чистая» дисгенезия гонад), тяжевидные гонады; 46,XX (дисгенезия гонад) — недоразвитые гонады. Во втором случае это больные с кариотипами 46,XX («чистая» дисгенезия гонад); 46,XX (дисгенезия гонад) и 46,XX (синдром Майера-Рокитанского-Кюстера). Всего было обследовано 683 больных (130 — собственные наблюдения).

Анализ общей группы хромосомных нарушений с признаками синдрома Шерешевского-Тернера показал следующее:

Наибольшим внутренним сходством обладают группы с 45,XO (0,61) и 46,X, i(Xq) (0,64), а также группы с нормальным кариотипом «чистая» дисгенезия гонад (0,64) и дисгенезия гонад (0,64).

Все группы, составленные из больных с различными формами мозаицизма, характеризуются малым коэффициентом внутригруппового сходства: 45,XO/46,X, r(X) — 0,49; 45,XO/46,X i(Xq) — 0,49; 45,XO/46,XX — 0,50. Это, вероятно обусловлено тем, что в одной и той же группе включены аномалия мозаичного типа с различным соотношением клеточных клонов.

Малый коэффициент внутригруппового сходства имеют больные с кариотипом 46,X, del(Xq). Значительные различия в фенотипе больных этой группы определяются, вероятно, размером делегированных участков.

В связи с тем, что больным с 45,XO больше всего присущи признаки, клинически очерчивающие синдром Шерешевского-Тернера, представляет большой интерес определение степени сходства различных типов хромосомных аномалий с данной группой. Ближе всего к ней группа 46,X, i(Xq) (коэффициент межгруппового сходства равен 0,53), затем группы 45,XO/46,X, i(Xq); 45,XO/46,XX (0,52) и 45,XO/46,X, r(X) (0,52). Остальные группы хромосомных аномалий существенно отличаются от группы 45,XO и располагаются в следующей последовательности: 46,X, del(Xq) (0,44), 46,X, del(Xp) (0,43).

Наиболее отстоящей от всех остальных групп является группа с делецией короткого плеча X хромосомы — 46,X, del(Xp). Фенотип больных данной группы в существенной степени определяется размером

делементированного участка хромосомы. Однако в отличие от больших с делецией длинного плеча X хромосомы, в рассматриваемой группе полиморфизм между различными индивидами менее значителен (коэффициент межгруппового сходства равен 0,53).

После принятия определенных допущений построена дендрограмма сходства рассмотренных типов хромосомных нарушений (рис. 1), на которой видно, что хромосомные аномалии типа 45,XO; 46,X,i(Xq); 45,XO/46,XX; 45,XO/46,X,r(X) и 45,XO/46,X,i(Xq) располагаются плотной группой, а группы 46,X,del(Xp) и 46,X,del(Xq) далеко отстоят от них.

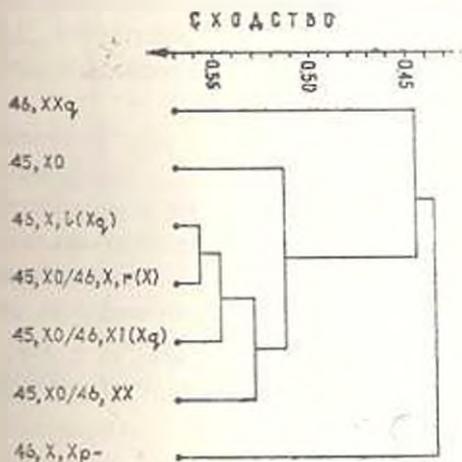


Рис. 1.

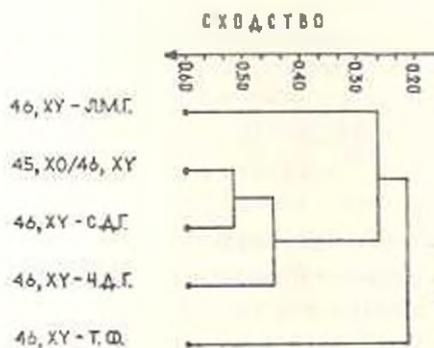


Рис. 2.

Рис. 1. Дендрограмма сходства группы хромосомных аномалий с признаками синдрома Шерешевского-Тернера.

Рис. 2. Дендрограмма сходства группы хромосомных аномалий с признаками реверсии пола.

Рассмотрим результаты исследования группы больных с признаками реверсии пола.

Большинство рассмотренных групп характеризуется существенной внутренней фенотипической однородностью. Сравнительно низкий коэффициент внутригруппового сходства наблюдается у группы мозаиков—45,XO/46,XY (0,53), что обусловлено количественными параметрами клеточных клонов. Максимальным коэффициентом внутригруппового сходства обладают группы больных с нормальным кариотипом—синдром Мейера-Рокитанского-Кюстера, «чистая» дисгенезия гонад, дисгенезия гонад (0,71, 0,64, 0,65).

В отличие от больных с признаками синдрома Шерешевского-Тернера, настоящая группа является фенотипически более гетерогенной. Коэффициенты межгруппового сходства колеблются в пределах 0,18—0,62.

Наименьшее сходство наблюдается между группами больных с тестикулярной феминизацией и «ложным мужским гермафродитизмом» (0,19), а наибольшим межгрупповым сходством обладают группы с нормальным кариотипом 46,XX.

Как и в предыдущем случае, больные с нормальным карิโอотипом имеют определенное сходство с остальными группами больных.

Дендрограмма сходства между группами с признаками реверсии пола приведена на рис. 2.

Основные практические выводы проведенного исследования заключаются в следующем.

Хотя рассмотренные группы хромосомных аномалий с признаками синдрома Шерешевского-Тернера и реверсии пола характеризуются некоторой гетерогенностью, однако эти различия не настолько значительны, чтобы только на основании анализа фенотипических признаков было возможно сделать заключение о типе хромосомного нарушения. Для точного установления типа хромосомного нарушения необходим цитогенетический анализ.

Определенное сходство между различными типами рассмотренных хромосомных нарушений позволяет объединить больных с признаками синдрома Шерешевского-Тернера в общую группу с целью разработки обобщенной методики отбора больных для кариотипического анализа.

В заключение отметим, что полученные результаты в дальнейшем получили подтверждение при непосредственном параметрическом исследовании межгрупповых и внутригрупповых соотношений и могут служить объективным критерием межгруппового и внутригруппового сходства при рассмотренных заболеваниях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дюрин Б., Одедл П. Кластерный анализ. 128. М., 1977.
2. Лалюк Г. И. Тератология человека, 237, М., 1979.
3. Лалюк Г. И., Кулешов Н. П., Чертовой Е. Т., Усоев С. С., Кауров Б. А., Еолян Э. С., Зубрабы Н. П. Врожденные пороки развития у человека: классификация; определение, описание фенотипа пробында. (Методические рекомендации для проведения клинико-морфологического исследования в семьях с наследственными синдромами и другими комплексами врожденных пороков развития). Москва—1986—Ереван.
4. Сазанова Л. А., Сусков И. И. Генетика, 19, 1. 171—173, 1983.

Поступило 24.XI 1987 г.

Биолет. ж. Армении, т. 41, № 7, 1988 г.

УДК 576.3:23238

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ОТБОРА ПО ПРИЗНАКАМ СИНДРОМА ШЕРЕШЕВСКОГО-ТЕРНЕРА И РЕВЕРСИИ ПОЛА ДЛЯ КАРИОТИПИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

Н. П. КУЛЕШОВ, И. В. СИМОНЯН

НИИ акушерства и гинекологии МЗ АриССР, Ереван
Институт медицинской генетики АМН СССР, Москва

Разработана методика отбора больных с признаками синдрома Шерешевского-Тернера и реверсии пола для кариотипического анализа, основанная на обследовании фенотипических признаков. При разработке методики использовалась последовательная процедура распознавания, суть