

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ ТЕМПОВ ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ ДЕВОЧЕК

Л. М. ГИНСКОПОСЯН, О. В. КАТНИНА

Ереванский государственный медицинский институт, НИИ
кафедра гигиены сан-гигиен. ф-та

Показано, что фенотипическая дисперсия возраста менархе обусловлена в основном наследственными причинами ($G=80\%$), влияние средовых факторов проявляется через систематические воздействия их на индивидов, принадлежащих к одному поколению ($E_c=UG=14\%$). Обсуждается природа возможных механизмов акселерации в темпах полового созревания.

Ցույց է տրված, որ մենարխե տարիքի ֆենոտիպիկ դիսպերսիան պայմանավորված է հիմնականում ժառանգական պատճառներով ($G=80\%$), միջավայրի գործոնների ազդեցությունը ի հայտ է գալիս մի սերնդին պատկանող անհատների վրա երանց ժամկետային ազդեցության միջոցով ($E_c=UG=14\%$)։ Քննարկվում է սեռական զարգացման տեմպերում ակսելերացիայի հնարավոր մեխանիզմների բնույթը։

It has been shown that phenotypic dispersion of menarche age is mainly conditioned by hereditary reasons ($G=80$ per cent); the influence of environmental factors is revealed by their systematic influence on individuals, belonging to one generation ($E_c=UG=14$ per cent). The nature of possible mechanisms of acceleration in the rates of sexual development is discussed.

Ключевые слова: половое созревание девочек, фенотипическая дисперсия, генетический контроль.

К признакам развития человека, имеющим высокую степень наследственной детерминации, относятся темпы полового созревания [3, 6, 10], наиболее точно определяемые у девочек по календарному возрасту менархе. Результаты исследований, проведенных в различных этнических группах [3, 6, 10, 14, 15], свидетельствуют о том, что вклад генетической компоненты в популяционную изменчивость этого признака колеблется в пределах 60–90%. Однако следует добавить, что эти результаты получены в основном только на близнецовом материале с использованием различных аналитических подходов, т. е. вычисленные показатели детерминации не могут служить состоятельными оценками коэффициентов наследуемости [1]. Кроме того, генетический анализ изменчивости в данном случае не позволяет расчленить систематическую средовую вариаансу на более дробные компоненты, так как для этого необходимы дополнительные выборки родственников, например, «родители—дети» и «сибсы».

В данной работе разложение фенотипической дисперсии возраста менархе в основном преследует две цели: выяснение характера и уровня наследственного контроля изменчивости признака, поскольку значение показателя генетической детерминации зависит от особенностей наблюдаемой популяции (частот генов, определяющих проявление дан-

ного признака); определение степени вклада тех систематических средовых факторов, изменение которых, по всей вероятности, является одной из основных причин регистрируемой акселерации темпов полового созревания в рассматриваемой популяции.

Материал и методика. Материалом исследования служили данные индивидуального опроса девочек и их матерей о сроках (год и месяц) наступления менархе. Под наблюдением находились армянки—учащиеся старших классов средних общеобразовательных школ г. Еревана и их сестры. Основную (популяционную) выборку составляли девочки 16—17 лет (200 человек); семейный материал представлен выборками монозиготных (55 пар) и дизиготных (60 пар) близнецов, «родитель—ребенок» (235 пар) и «сисбсы» (185 пар).

Разложение фенотипической дисперсии на генетические и средовые составляющие и вычисление показателей детерминации проведено с использованием уравнения теоретики полигенных признаков [1]. При некоторых упрощающих допущениях оно имеет следующий вид:

$$V_P = V_A + V_D + V_E + V_{Ew},$$

где V_P —фенотипическая дисперсия признака, V_A —аддитивная варiances, V_D —доминантная варiances, V_E —систематическая средовая варiances, V_{Ew} —случайная средовая варiances.

Коэффициенты генетической и средовой детерминации (G_d , G_d , E_c , E_w) вычислены на основе табличного метода [5] с использованием коэффициентов корреляции в парах монозиготных (r_{M1}) и дизиготных (r_{D1}) близнецов, «родитель—ребенок» (r_{RP}) и «сисбсы» (r_{S1}). Стандартные ошибки коэффициентов корреляции вычислены по формуле

$$Sr = \frac{1-r}{\sqrt{N}}.$$

В некоторых случаях (например, для r_{RP} и r_{S1} при отсутствии значимых различий) использован усредненный коэффициент корреляции (r_{RP} и r_{S1}). Усреднение проведено взвешиванием значений коэффициентов на обратные дисперсии и основано на Z-преобразовании Фишера [1].

Выборочные ошибки коэффициентов детерминации определялись по формуле [1]

$$S_{r_i} = \sqrt{\sum_{j=1}^k (S_{r_{ij}}^2 \cdot k_{ij}^2)},$$

где S_{r_i} —стандартная ошибка i -го коэффициента корреляции между родственниками, k_{ij} —элемент транспонированной матрицы K для вычисления оценок компонент дисперсии табличным методом.

Результаты и обсуждение. Предварительный анализ близнецового материала включал сравнение фенотипических дисперсий (V_P) исследуемого признака у монозиготных и дизиготных близнецов, а также сопоставление основных статистик распределения (среднего значения и стандартного отклонения) возраста менархе с соответствующими параметрами для популяции.

Необходимость сравнения V_P (мз) и V_P (дз) обусловлена тем, что выражения для внутриклассовых коэффициентов корреляции в парах монозиготных и дизиготных близнецов и терминах основных компонент фенотипической дисперсии [1] предполагает их равенство. В рамках данной проверки, тестирующей также равенство средовых влияний на пары близнецов различной зиготности, проводится вычисление

F-отношения суммы среднего межпарного (MS_B) и среднего внутрипарного (MS_W) квадратов по выборкам монозиготных (дизиготных) близнецов к аналогичной сумме для дизиготных (монозиготных) близнецов [6, 9].

$$MS_B = \frac{2 \sum_{i=1}^N (\bar{x}_i - \bar{x})^2}{N-1} ; MS_W = \frac{\sum_{i=1}^N (x_{1i} - x_{2i})^2}{2N} ,$$

где x_{1i} и x_{2i} — значения признака у 1-го и 2-го партнеров i -й близнецовой пары, $\bar{x}$ — общее среднее, $\bar{x}_i = (x_{1i} + x_{2i})/2$, N — число пар близнецов.

Вычисленное значение F-критерия ($F = 1,37$, $f_1 = 54$, $f_2 = 59$) не превышает критический уровень соответствующей статистики. Таким образом, незначимая величина F-критерия ($P > 0,05$) свидетельствует о равенстве фенотипических (а значит и средовых) дисперсий признака «возраст менархе» у монозиготных и дизиготных близнецов. Это в свою очередь позволяет считать использование настоящих близнецовых данных корректным при разложении фенотипической дисперсии на генетические и средовые составляющие.

При сравнении основных статистик распределения выявлено, что монозиготные и дизиготные близнецы незначимо ($P > 0,05$) различаются между собой как по средним значениям признака (соответственно 13,15 и 13,27 лет), так и по величинам стандартного отклонения (1,25 и 1,11 соответственно). Вместе с тем, по данным статистических параметров близнецы недостоверно ($P > 0,05$) отличаются от популяционной выборки, для которой $\bar{x} = 13,10$, $\sigma = 1,04$. Это дает основание допускать, что привлеченные группы монозиготных и дизиготных близнецов являются случайными выборками из одной генеральной совокупности и могут быть использованы (вместе с другими парами родственных пар) для получения достоверных оценок коэффициентов генетической и средовой детерминации изменчивости признака «возраст менархе» в исследуемой популяции.

Используемый набор корреляций в соответствующих парах родственников позволяет провести дальнейшее разложение систематической средовой вариации V_E на четыре составляющие [5]:

Ес-МЗ («монозиготная»), отражающая систематические эффекты паратипических факторов, специфичные только для партнеров из пар монозиготных близнецов;

Ес-TW («близнецовая»), характеризующая эффекты паратипических факторов, имеющих смысл только по отношению к близнецам вообще;

Ес-UG («принадлежность к одному поколению»), оценивающая вклад систематических факторов, действующих на индивидов, принадлежащих к одному поколению в смысле специфики взаимоотношений с другими ближайшими генетическими поколениями;

Ес-СН («общий дом»), отражающая эффекты систематических факторов, общих для всех проживающих в одной семье родственников.

Таблица 1. Средние внутрипарные разницы (d) в возрасте менархе у монозиготных и дизиготных близнецов

МЗ-близнецы			ДЗ-близнецы			$d_{MZ} - d_{DZ}$	t
d	s	N	d	s	N		
0.28	0.37	55	0.83	0.83	61	-0.56	5.30***

*** $P < 0.001$.

Данные табл. 1 указывают, что монозиготные близнецы очень сходны по возрасту менархе: средняя внутрипарная разница составляет лишь 0,28 года. Это соответствует результатам, полученным для девочек Швеции — 0,29 года [10], и несколько ниже соответствующего показателя для москвичек — 0,42 года [6]. Дизиготные близнецы менее сходны между собой: средняя внутрипарная разница по возрасту менархе для них составляет 0,83 года, что незначительно отличается от данных по Швеции (0,74 года) и Москве (0,78 года). Различия между монозиготными и дизиготными близнецами по средним внутрипарным разницам достоверны на достаточно высоком уровне значимости ($P < 0.001$).

Значения внутриклассовых коэффициентов корреляции для близнецов равны 0,936 и 0,526 соответственно для монозиготных и дизиготных пар (табл. 2). Уровень связи у монозиготных близнецов соответ-

Таблица 2. Коэффициенты корреляции между родственниками и показатели генетической и средовой детерминации изменчивости возраста менархе

	r_{M1}	r_{M2}	r_{D1}	r_{D2}	r_{D3}	r_{D4}
Коэффициенты корреляции	0.936 ± 0.017	0.926 ± 0.093	0.550 ± 0.052	0.394 ± 0.056		
	G_A	G_d	$E_c - UG$	E_w	G	E
Показатели детерминации	0.79 ± 0.11	0.01 ± 0.10	0.11 ± 0.04	0.06	0.80	0.20

ствует полученному в других исследованиях для различных этнических групп [6, 10, 14]. Значение коэффициента корреляции для дизиготных близнецов-армянок несколько ниже соответствующего показателя для москвичек и шведок и почти полностью соответствует результатам, полученным для девочек Пенджаба [14].

Оба коэффициента (r_{M1} и r_{M2}) достоверно отличаются от нуля ($P < 0.01$); уровень связи у монозиготных близнецов значимо выше, чем у дизиготных ($P < 0.01$).

Выборка «родитель-ребенок» состояла из трех групп — в соответствии с порядковым номером рождения дочерей: $M-d_1$, $M-d_2$, $M-d_3$. Для них получены соответственно следующие значения коэффициентов корреляции: 0,406 ($N=95$), 0,397 ($N=95$), 0,359 ($N=45$). Между данными коэффициентами обнаружены незначимые различия ($P > 0.05$),

что позволило провести усреднение: $r_{r-p} = 0.394$, $N_{r-p} = 229$.

Следует отметить, что значение коэффициента r_{np} полностью совпадает с величиной коэффициента при признаке «возраст менархе матери» в уравнении множественной линейной регрессии для прогнозирования темпов полового созревания девочек на основе ряда биологических и социально-экономических характеристик [2].

Выборка sibсов также состояла из трех групп— d_1 — d_2 , d_3 — d_4 , d_5 — d_6 для которых вычислены коэффициенты корреляции: соответственно 0,569 ($N=95$), 0,590 ($N=45$), 0,460 ($N=45$). После установления незначимости различий между ними проведено усреднение: $r_{ss}=0,550$, $N=179$.

Незначимость ($P>0,05$) различий выявлена также при сравнении r_{d1} и r_{ss} . Это позволяет предположить—до получения окончательных результатов генетического анализа—несущественность или отсутствие влияния паратипических факторов внутриутробного развития на сходство темпов полового созревания у партнеров близнецовых пар, т. е. $E_c - TW \approx 0$.

Оценки коэффициентов генетической и средовой детерминации вариабельности исследуемого признака, полученные на основе разложения фенотипической дисперсии возраста менархе, представлены в табл. 2. Вклад генетических факторов в основном выражен аддитивной вариацией ($G_a=0,79$), а влияние средовых эффектов—компонентой «принадлежность к одному поколению» ($E_c - iG = 0,14$).

Полученные результаты можно сопоставить с данными по другим этническим группам на основе сравнения величин компонент дисперсий, вычисленных по коэффициентам корреляции в выборках близнецов или в парах «родитель—ребенок». Разложение V_p с использованием r_{d1} и r_{ss} приводит к получению следующих оценок показателей детерминации: $G_a=0,82$, $E_c=0,12$, $E_w=0,06$. Это соответствует данным по Москве ($G_a=0,82$ [6]), Чехословакии ($h^2=0,817$ [15]), а также данным по Индии ($G_a=0,94$ [14]), превышает значение соответствующего показателя для шведок ($G_a=0,62$ [10]). Кроме того, получено совпадение оценок G_a при сравнении результатов генетического анализа на основе r_{ss} с данными по Англии ($G_a=0,8$ [3]).

Проведенные сравнения показывают, что исследуемая популяция девочек-армянок весьма сходна с другими как по среднему возрасту менархе—около 13 лет [7, 8, 11–13], так и по уровню генетической детерминации изменчивости наблюдаемого признака. Это позволяет заключить, что «возраст менархе» для различных по этническому составу популяций имеет достаточно высокую степень наследственной обусловленности и вклад генетических факторов в фенотипическую дисперсию данного признака (с учетом наиболее состоятельных оценок, полученных в настоящем исследовании) колеблется в пределах 68–90%.

Таким образом, совпадающие результаты генетического анализа получены как на основе данных только по близнецам или родителям и детям, так и при использовании достаточно широкого набора корреляций в различных группах родственных. Необходимость более полного разложения фенотипической дисперсии темпов полового созре-

вания девочек вызвана, в частности, и следующими обстоятельствами. Для многих регионов мира установлено устойчивое снижение, по крайней мере с начала нашего столетия, среднего возраста менархе, происходящее в рамках наблюдаемой почти повсеместно акселерации роста и развития детей. Многочисленные гипотезы, выдвигаемые для объяснения причин данного феномена, весьма противоречивы, что связано, на наш взгляд, со следующими обстоятельствами. У исследователей процессов роста и развития нет единого мнения о том, какова — генетическая или средовая — природа факторов, изменение влияния которых способствует снижению возраста менархе.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что проявление анализируемого признака достаточно жестко детерминировано наследственными факторами, и это позволяет считать, что акселерация в отношении возраста менархе обусловлена не более полной реализацией возможностей генотипа, а изменением влияния систематических средовых эффектов, общих для индивидов одного поколения. Этот вывод представляет собой методологическую основу для дальнейшего целенаправленного выявления конкретных паратипических факторов (питание, режим и др.), которые могут быть причиной наблюдаемой акселерации темпов полового созревания девочек. С известной степенью осторожности данный вывод, основанный на результатах, полученных для девочек-армянок г. Еревана, может быть распространен и на другие популяции. Иными словами, рассматриваемый механизм акселерации имеет, по-видимому, видоспецифичный характер. Окончательное решение вопроса возможно лишь при проведении аналогичных исследований на других этнических группах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гиндилис В. М., Финкельскава С. А., Животовский Л. А. В кн.: Проблемы генетической психофизиологии человека, 198—221. М., 1978.
2. Никогосян Г. Г., Епископосян Л. М., Килиника О. В. В кн.: Влияние факторов окружающей среды на здоровье человека, 84—86, Ереван, 1983.
3. Таннер Дж. В кн.: Биология человека. 366—471, М., 1979.
4. Трубников В. И., Агеев С. В., Гиндилис В. М. Генетика, 17, 2034—2043, 1981.
5. Трубников В. И., Гиндилис В. М. Генетика, 17, 1107—1116, 1981.
6. Хамагиноса Т. Г. Автореф. канд. дисс., М., 1979.
7. Attallah N. L. Ann. Hum. Biol., 5, 185—189, 1978.
8. Bruidevall J. E., Liestol K., Waller L. Ann. Hum. Biol., 6, 407—416, 1979.
9. Christian J. C., Kang K. W., Norton J. A. Amer. J. Hum. Genet., 26, 154—161, 1974.
10. Fischbein S. Acta Genet. Med. Gemellol., 26, 171—178, 1977.
11. Hoshi H., Kouchi M. Hum. Biol., 53, 593—598, 1981.
12. Laska—Mierzejewska T. Stud. Phys. Anthropol., 6, 37—42, 1980.
13. Magnusson T. E. Amer. J. Phys. Anthropol., 48, 511—514, 1978.
14. Sharma J. G. Ann. Hum. Biol., 10, 163—171, 1983.
15. Sklad M. Acta Genet. Med. Gemellol., 26, 221—237, 1977.

Поступило 2.XI 1987 г.