

© Иванов В.П., Никишина В.Б., 2002

В.П. Иванов, В.Б. Никишина

ГЕНЕТИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАННЫЕ ФОРМЫ ПСИХИЧЕСКОГО ДИЗОНТОГЕНЕЗА

Курский государственный медицинский университет, РФ

Современная статистика, собранная ВОЗ [1], свидетельствует о том, что каждый десятый ребенок, проживающий в развитых странах, подвержен риску девиантного модуса развития по крайней мере в какой-то одной из его форм (кrimиногенное поведение, эпизоды депрессии или тревожности, неадекватность умственного, интеллектуального или эмоционального развития). Эта цифра выглядит достаточно серьезно: около 10% детей, проживающих в развитых странах, страдают или будут страдать какой-то патологией психического развития. Очевидно, что понимание этиологии этих отклонений от нормальной линии развития является одной из важнейших научных задач, имеющих огромное значение для практики [2].

В настоящем исследовании проанализирована генетическая детерминированность разных вариантов отклонений психического развития (задержка психического развития — ЗПР и умственная отсталость — УО), которые тем не менее имеют нечто общее, а именно: все фенотипы представляют собой отклонения от нормальной траектории развития и, согласно результатам многих психогенетических исследований, в этиологии каждого из них существенная роль принадлежит генотипу. В основном же исследованные фенотипы имеют существенные различия, а именно: частота встречаемости ЗПР значительно выше, чем УО; при ЗПР приоритетные изменения касаются эмоционально-волевой сферы, в то время как при УО нарушения развития, в первую очередь, проявляются в когнитивной сфере и др. [3].

Ставя перед собой задачу установления соотносительного вклада среды и наследственности в индивидуальные психологические различия при различных дизонтогенезах, нам представилось необходимым обращение к формально-генетическому анализу. Формирование психических фенотипов у людей является проявлением индивидуальной вариативности психического развития. Оценивая влияние среды, можно исходить из макро- и микрооценки ее влияния. Макроуровень включает любые внешние воздействия (от физических до социокультурных). На микроуровне под понятием среды понимается система социоэкономических, культурных и социально-психологических условий развития личности. Индивидуально-психоло-

гические особенности рассматриваются как следствие реализации генетических программ в развитии индивида и его среды. При этом решается не столько психологическая, сколько генетическая проблема — выявление генетических и средовых детерминант, определяющих вариацию индивидуально-психологических признаков, а также их относительные доли в детерминацию развития этих признаков.

Так как наличие причинной зависимости между средой, генотипом и фенотипом очевидно, то в психогенетических исследованиях создаются предпосылки для трактовки результатов корреляционного измерительного исследования как причинно-следственных связей.

В психогенетических исследованиях сегрегационный анализ используют для проверки соответствия наследственных альтернативных признаков простым генетическим гипотезам [4, 5].

Вместе с тем возможности современной психогенетики достаточно обширны и позволяют извлекать из клинико-генеалогического материала важную информацию о предполагаемых механизмах наследственной детерминации изучаемого нарушения. Учитывая это, нам представлялось целесообразным проведение генетико-математического анализа ЗПР и неуточненной формы УО.

При этом одной из важных проблем, решение которой во многом определяло содержание результата сегрегационного анализа, является классификация различных форм ЗПР. Проблема классификации ЗПР обусловлена сложностью фенотипов, ограниченными возможностями раскрытия причин формирования данной формы нарушения. Поэтому из всех имеющихся в соответствии с классификацией Лебединского К.С. [6] форм ЗПР для проведения сегрегационного анализа мы выделяли ЗПР церебрально-органического генеза. Во-первых, эта форма ЗПР является наиболее распространенной. Во-вторых, причины формирования нарушения развития церебрально-органического генеза поддаются объективному исследованию и определяются характерным развитием на самых ранних этапах.

В данной части анализа ЗПР мы рассматривали как признак. Включенные в исследование испытуемые представляли собой рандомизированную выборку с заключением о характере развития — ЗПР церебрально-органического происхождения. Генеалогические данные собирались на основе личного обследования и специального опроса детей и членов их семей (мать, отец, братья и сестры). Показатели частоты соответствующих форм нарушения психического развития родственников I степени родства и соответствующей корреляции между род-

ственниками по подверженности к данному виду нарушений психического развития для моногенной и мультифакториальной модели представлены в табл. 1.

Таблица 1

Коэффициенты корреляции сегрегационной частоты ЗПР между родственниками в альтернативной модели подверженности

Классы родственников	Сегрегационная частота ЗПР		
	среди родственников	популяционная среди родственников	r
Родители	30/236=0,1271	0,043	0,127±0,035
Сибы	15/159=0,094	0,0957	0,01±0,027

Основная задача сегрегационного анализа — выявить генетические модусы передачи по наследству того или иного вида психического дизонтогенеза, т.е. установить, передается ли данное заболевание по наследству согласно доминантной, рецессивной или полигенной модели. В основе статистических методов, используемых для оценки параметров моделей и проверки различных гипотез наследственной передачи, лежит принцип максимального правдоподобия.

В сегрегационном анализе тестируется соответствие наблюдаемых частот признаков среди сибсов пробандов в различных типах браков родителей с теоретически ожидаемыми значениями.

Фенотипы родителей обозначали как N (normal) — изучаемый признак отсутствует — и A (affected) — признак имеется. Брак, в котором у обоих родителей не было изучаемого проявления признака, обозначался как N—N, в других случаях — как N—A и A—A.

При регистрации семей по одному пробанду для вычисления сегрегационной частоты (SF) и ее стандартной ошибки (S_{SF}) используют формулу Вайнберга: $SF=(A-N)/(T-N)$ и $S_{SF}=\sqrt{SF(1-SF)/(T-N)}$, где A — общее число пораженных в выборке; N — число семей (соответствует числу пробандов); T — общее число детей в выборке.

Для вычисления сегрегационных частот в зависимости от типа регистрации семей и типа браков родителей пробандов мы использовали программу GEN (SEGR) [5].

Исследование проводили в семьях, имеющих детей с УО, на базе различных вспомогательных образовательных учреждений г. Курск. Общее число детей с УО, включенных в исследование, составило 118.

На I этапе проверяли гипотезу об аутосомно-моногенном типе наследования. На следующем этапе рассматривали моногенную модель с неполной пенетрантностью (проявляемостью) генотипов. Изучение закономерностей наследования ЗПР было начато с проверки соответствия простым (менделевским) гипотезам с полной пенетрантностью, которое осуществляли с помощью сегрегационного анализа. Теоретически ожидаемые значения сегрегационных частот в случае аутосомно-рецессивного и аутосомно-домinantного типов наследования рассчитывали с учетом популяцион-

ной частоты ЗПР. Отметим, что в качестве оценки популяционной частоты (Qp) для пробандов использовали данные о распространенности ЗПР, полученные нами ранее. Для сибсов использовали эти же значения, поскольку их средний возраст укладывался в эти возрастные рамки. Для корректной оценки популяционной частоты для родителей детей с ЗПР использовали уже сложившееся положение о том, что примерно у 50% детей с ЗПР сохраняются эти нарушения во взрослом возрасте [1].

Значения сегрегационной частоты ЗПР, вычисленные по методу Вайнберга при поодиночной регистрации семей, представлены в табл. 1.

Гипотезу аутосомно-моногенного диаллельного рецессивного или доминантного типа наследования проверяли с использованием t-критерия Стьюдента, который во всех рассматриваемых случаях превышал критические значения для уровня значимости ($t=1,96$) (табл. 2). Это позволило отверг-

Таблица 2

Значения t-критерия при сравнении эмпирических сегрегационных частот с теоретически ожидаемыми

Тип брака родителей	t-критерий	
	рецессивный тип наследования	доминантный тип наследования
N—N	7,194*	3,12*
N—A	6,199*	6,634*

Здесь и в табл. 6: * $p<0,01$ ($t=1,96$).

нуть проверяемые гипотезы и перейти к следующему этапу анализа — рассмотрению более сложной генетической модели главного гена с неполной пенетрантностью.

Решение этой задачи осуществляли с помощью определения параметров моногенной модели — пенетрантностей генотипов и частоты аллеля, ответственного за развитие болезни. В качестве исходных величин использовали Qp и GA, GD, определенные на основании коэффициентов корреляции (программа COR) между родственниками при разложении общей фенотипической дисперсии подверженности в рамках альтернативной модели (табл. 3).

Показатели частоты соответствующих форм нарушения психического развития родственников I степени родства и соответствующие корреляции между родственниками по подверженности к данному виду нарушений психического развития для моногенной и мультифакториальной модели представлены в табл. 4.

К сожалению, в нашем исследовании обобщенная задача компонентного разложения фенотипической дисперсии оказалась трудноразрешимой

Таблица 3

Параметры аутосомной двухаллельной моногенной модели

Исходные данные	Параметры	Частота, %
$Qp=0,0957$	Частота гена	30,4
$G_A=0,127$	Пенетрантность гомозигот	28,2
$G_D=0$	Пенетрантность гетерозигот	14,1
	Доля гомозигот среди больных	30,1
	Доля гетерозигот среди больных	69,6

Таблица 4

Частота распространенности ЗПР среди родственников детей с ЗПР и коэффициента корреляции между родственниками по подверженности

Родственники	Частота	Коэффициенты корреляции
Родители	$30/236=0,1271$	$0,349 \pm 0,067$
Сибы	$15/159=0,094$	$0,029 \pm 0,07$

в связи с отсутствием адекватных материалов о родственниках. В этой ситуации многие авторы (Трубников В.И., Гинделис В.М.) считают допустимым исследовать отдельные варианты частичного решения задачи компонентного разложения фенотипической дисперсии, т.е. ограничиться оценкой 3 основных компонент дисперсии. Такое частичное решение задачи представляет интерес только как предварительный результат, на основе которого может быть дана с известной осторожностью приближенная генетическая интерпретация системы факторов межиндивидуальных различий.

Рассмотренная в настоящей работе структура фенотипической дисперсии включает в себя аддитивную (G_A), доминантную (G_D) — как генетические компоненты и E_w — случайно средовую составляющую.

Популяционная частота среди probандов и сибсов составляет 0,0957, популяционная частота среди родственников — 0,043.

Разложение общей фенотипической дисперсии подверженности ЗПР позволило получить оценки генетической и средовой компоненты дисперсии. В конечном итоге были идентифицированы только генетическая аддитивная компонента ($69,8 \pm 13,4\%$) и эффекты случайных средовых факторов ($30,2 \pm 13,4\%$) (табл. 5). Вклад эффекта доминирования оказался равным 0.

УО является одной из распространенных форм психического дизонтогенеза, характеризующегося преобладающими нарушениями когнитивной сферы, которые ведут к выраженным нарушениям социальной адаптации [7]. В связи с этим вопрос

Таблица 5

Компонентное разложение общей фенотипической дисперсии подверженности к формированию ЗПР

Компоненты дисперсии	Мультифакториальная модель
G_A , %	$69,8 \pm 13,4$
G_D , %	0
E_w , %	$30,2 \pm 13,4$

о причинах и механизме данной формы нарушения является актуальным. В исследованиях Мастюковой Е.М. и Московкиной А.Г. [7] представлен системный анализ различных форм УО, в том числе описана и недифференцированная форма олигофрении с точки зрения генетико-средовой оценки данной формы психического дизонтогенеза. Однако доступные исследования механизмы формирования указанной формы УО не включают анализ соответствия наследования альтернативных признаков простым генетическим гипотезам.

Проведенный сегрегационный анализ представляет собой попытку конкретизировать понятия средовых и генетических факторов, влияющих на основные характеристики УО (табл. 6 и 7).

Таблица 6

Значения t-критерия при сравнении эмпирических сегрегационных частот с теоретически ожидаемыми

Тип брака родителей	t-критерий	
	рецессивный тип наследования	доминантный тип наследования
N—N	9,962*	2,29*
N—A	9,203*	9,402*

Таблица 7

Коэффициенты корреляции сегрегационной частоты УО между родственниками в альтернативной модели подверженности

Классы родственников	Сегрегационная частота УО		
	среди родственников	популяционная среди родственников	r
Родители	$35/201=0,1741$	0,341	$0,145 \pm 0,03$
Сибы	$10/156=0,0641$	0,341	$0,031 \pm 0,021$

Проверка простых моногенных моделей наследования с помощью сегрегационного анализа показала, что для данной формы УО для брака двух

непораженных родителей ($N-N$) гипотеза рецессивного наследования отвергается ($1,96 < 9,962$). Для брака с одним пораженным родителем ($N-A$) рецессивная модель наследования также отвергается ($1,96 < 9,203$). Полученные на основании сегрегационного анализа результаты позволяют отвергать и доминантную модель наследования для типа брака $N-N$ ($1,96 < 2,29$) и для типа брака $N-A$ ($1,96 < 9,402$).

Результаты анализа коэффициентов корреляции для различных моделей наследования свидетельствуют, что для моногенной модели генетическая корреляция соответствовала 29% (см. табл. 8), а для мультифакториальной модели было получено 87,2% общих генов (табл. 9).

Таблица 8

Параметры аутосомной двухаллельной моногенной модели

Исходные данные	Параметры	Частота, %
$Q_p=0,0341$	Частота гена	5,7
$G_A=0,29$	Пенетрантность гомозигот	59,4
$G_D=0$	Пенетрантность гетерозигот	29,7
	Доля гомозигот среди больных	5,7
	Доля гетерозигот среди больных	94,3

Таким образом, результаты оценки механизмов наследуемости при различных формах психического дизонтогенеза (УО, ЗПР) и в рамках мультифакториальной модели позволяют прийти к следующим заключениям. Во-первых, высокие

Таблица 9

Компонентное разложение общей фенотипической дисперсии подверженности к формированию УО

Компоненты дисперсии	Фенотипическая модель
G_A , %	0,872
G_D , %	0
E_w , %	0,128

коэффициенты наследуемости указывают на влияние генетических факторов на подверженность к УО. Во-вторых, вариативность проявлений не-дифференцированной формы УО обусловлено влиянием средовой компоненты. В-третьих, разложение общей фенотипической дисперсии по подверженности ЗПР позволило оценить вклад генетической и средовой компонент и выяснить, что вариативность проявлений этой формы обусловлена в большей степени влиянием среды.

Проведенное клинико-генетическое исследование УО и ЗПР позволяет получить генетическую характеристику данных форм психического дизонтогенеза, что служит основанием для вывода о том, что и недифференцированная форма УО и ЗПР являются нарушением мультифакториальной природы. С содержательной точки зрения, это может объяснять многообразие различных проявлений в рамках каждой формы психического дизонтогенеза и таким образом использовать эту информацию в практической деятельности генетического и психологического консультирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Положение детей в мире. — ВОЗ, Женева, 2001.
2. Дробинская А.О., Фишиман М.Н. // Дефектология. — 1996. — № 5. — С. 22—28.
3. Лебединский В.В. Нарушение психического развития у детей. — М., 1985. — 167 с.
4. Равич-Щербо И.В., Марютина Т.М., Григоренко Е.Л. Психогенетика. Учебник. — М., 1999. — 447 с.
5. Трубников В.И. Прикладная генетика психических болезней: Дисс. докт. биол. наук. — М., 1992. — 328 с.
6. Лебединская К.С. // Ж. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 1980. — № 3. — С. 407—411.
7. Мастюкова Е.М., Московкина А.Г. Умственная отсталость у детей (клинико-генетические и социально-психологические аспекты). — М., 1989. — 69 с.