

© Федота А. М.

УДК 575. 616. 224. 2

Федота А. М.

ПОДХОДЫ К ФОРМИРОВАНИЮ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПРОГНОЗА РАЗВИТИЯ МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина

(г. Харьков)

Данная работа является фрагментом НИР «Изучение клинко-патогенетических механизмов развития недифференцированной дисплазии соединительной ткани в ремоделировании эластично-тканых структур организма человека», № гос. регистрации 0112U001027

Вступление. Важной формой предупреждения развития мультифакториальных заболеваний в настоящее время является формирование групп риска для проведения первичной профилактики, генетического консультирования и диспансеризации [6,9,15]. Расчет величины риска повторения мультифакториального заболевания в семье является необходимым этапом генетического консультирования для дальнейшего принятия решения в отношении профилактики и лечения больного потомства. И если для моногенной патологии при известных генотипах родителей расчет величины генетического риска не представляет труда [11, 15], то расчет вероятности развития мультифакториального заболевания осложняется вкладом многих генов в развитие признака, особенно при отсутствии точных генетических маркёров. В связи с этим для практической работы генетиков и врачей представляется актуальным использование различных, в том числе и малозатратных методов генетического анализа.

С помощью популяционных частот можно рассчитать величины рекуррентного или повторного риска развития заболевания и построить таблицы рекуррентного риска для формирования группы риска для большинства мультифакториальных заболеваний, в том числе и для распространенных сложнаследуемых генодерматозов, таких, как псориаз, атопический дерматит, витилиго [5,12].

Для семейной профилактики заболевания по возрасту манифестации заболевания родителя можно прогнозировать дебют заболевания у потомка в определенном возрастном интервале, поскольку известно, что для сложнаследуемых заболеваний характерен определенный возраст манифестации и показаны эффекты антиципации [4, 14, 16]. При этом риск для потомка возрастает, если это заболевание есть у его родителя. Критический возраст манифестации заболевания на определённом этапе онтогенеза является альтернативным, и не столь затратным подходом к поиску надёжных

маркёров, которые упростили бы прогноз развития заболевания.

На основании результатов молекулярно-генетического анализа генов предрасположенности к заболеванию рассчитываются частоты аллелей и генотипов, с помощью которых вычисляется величина относительного риска развития заболевания у носителя определенного генотипа или аллеля в каждой конкретной популяции.

Таким образом, генетические характеристики, полученные в результате анализа на популяционном, семейном и индивидуальном уровнях, могут быть использованы для составления генетического прогноза развития мультифакториального заболевания, иллюстрация чего на примере псориаза и стала **целью** данной работы.

Объект и методы исследования. Сбор генеалогической информации проводился методом единичной регистрации пробанда с учетом этических требований при работе с человеком на базе Областного клинического кожно-венерологического диспансера №1 (г. Харьков, главный врач Л. В. Рощенюк). Проведен расчеты распространенности, накопленной заболеваемости, популяционных частот [10]. Сегрегационные частоты и их статистические ошибки вычислены по А. Вайнбергу [2], величины рекуррентного риска – по Н. Мортону [25]. Прогнозирование возраста манифестации псориаза по родителю выполнено с использованием результатов регрессионного анализа [13]. Относительный риск и доверительный интервал вычислены по Р. Armitage [17] на основании результатов молекулярно-генетического анализа [8].

Результаты исследований и их обсуждение. Расчет величины рекуррентного или повторного риска развития заболевания на основании популяционных частот. Таблицы рекуррентного риска могут быть использованы при генетическом консультировании отдельной семьи для расчета величины риска повторения заболевания в семье и объяснения смысла генетического прогноза обратившимся, при формировании генетического прогноза развития генодерматоза для любого представителя харьковской популяции, а также для других городских и сельских популяций Восточной Украины. По подобным таблицам можно оценить риск развития заболевания в течение жизни у консультирующегося с

учетом пола, формы заболевания, наличия больных и здоровых родителей и сибсов.

Следует отметить, что при формировании прогноза развития заболевания для любого человека важно учесть, что для генодерматозов возможно существование генокопий и фенокопий. Так же важно помнить о том, что многие мультифакториальные заболевания являются возрастзависимыми, т. е. пробанд или его родственники могли еще не дожить до возраста начала заболевания.

Первичная информация о консультирующемся используется для подбора соответствующей таблицы рекуррентного риска (табл. 1-4). Таблицы с условными обозначениями:

«NxN» подходят для консультирующегося, у которого оба родителя не имеют такую же патологию.

«AxN» подходят для консультирующегося, у которого один из родителей имеет такую же патологию.

«Общая группа» – предназначены для выдачи прогноза о вероятности развития генодерматоза без уточнения формы.

В зависимости от количества здоровых и больных детей в семьях, по таблице находят необходимую величину, которую необходимо умножить на сто (100%) [5].

Пример 1. Пробанд З., 18 лет, житель Харьковской области, не работает, считает себя больным с детства (со слов родителей), находится на диспансерном учете в ОККВД №1. Клинический диагноз: псориаз волосистой части головы, стационарная стадия.

Анализ генеалогической информации показал, что пробанд имеет пониженную степень экзогамии родителей, отец пробанда, 40 лет, имеет с 20 лет такую же форму псориаза, как и пробанд. Брат, мать, прародители, тети, дяди, двоюродные, троюродные сибсы

Таблица 1

Таблица рекуррентного риска для женщин, общая группа, с типом брака родителей «NxN»

Всего	Количество больных детей										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	0,007										
1	0,007	0,075									
2	0,006	0,070	0,135								
3	0,006	0,066	0,127	0,187							
4	0,005	0,062	0,119	0,176	0,233						
5	0,005	0,059	0,113	0,167	0,221	0,275					
6	0,005	0,056	0,107	0,158	0,210	0,261	0,312				
7	0,005	0,053	0,102	0,151	0,199	0,248	0,297	0,345			
8	0,004	0,051	0,097	0,144	0,190	0,236	0,283	0,329	0,376		
9	0,004	0,049	0,093	0,137	0,182	0,226	0,270	0,315	0,359	0,403	
10	0,004	0,046	0,089	0,131	0,174	0,216	0,259	0,301	0,344	0,386	0,429

Таблица 2

Таблица рекуррентного риска для мужчин, общая группа, с типом брака родителей «NxN»

Всего	Количество больных детей										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	0,007										
1	0,007	0,072									
2	0,006	0,067	0,129								
3	0,006	0,063	0,121	0,179							
4	0,005	0,060	0,115	0,169	0,224						
5	0,005	0,057	0,109	0,160	0,212	0,264					
6	0,005	0,054	0,103	0,153	0,202	0,251	0,300				
7	0,005	0,052	0,098	0,145	0,192	0,239	0,286	0,333			
8	0,004	0,049	0,094	0,139	0,184	0,228	0,273	0,318	0,363		
9	0,004	0,047	0,090	0,133	0,176	0,219	0,262	0,304	0,347	0,390	
10	0,004	0,045	0,086	0,127	0,169	0,210	0,251	0,292	0,333	0,374	0,415

Таблица 3

Таблица рекуррентного риска для женщин, общая группа, с типом брака родителей «NxN»

Всего	Количество больных детей										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	0,008										
1	0,007	0,199									
2	0,005	0,167	0,328								
3	0,005	0,144	0,282	0,421							
4	0,004	0,126	0,248	0,370	0,492						
5	0,004	0,112	0,221	0,330	0,438	0,547					
6	0,003	0,101	0,199	0,297	0,395	0,493	0,591				
7	0,003	0,092	0,182	0,271	0,360	0,449	0,539	0,628			
8	0,003	0,085	0,167	0,249	0,331	0,413	0,494	0,576	0,658		
9	0,003	0,078	0,154	0,230	0,306	0,381	0,457	0,533	0,608	0,684	
10	0,002	0,073	0,143	0,214	0,284	0,354	0,425	0,495	0,566	0,636	0,706

и другие родственники такого заболевания и других заболеваний кожи не имели.

На основании имеющейся информации можно составить генетический прогноз для этой семьи. Вероятность того, что у отца пробанда следующий ребенок будет болен – 14,7-16,1%. Для нахождения этой величины необходимо было воспользоваться **таблицей 3** или **4**. Вероятность для пробанда

Таблица 4 Таблица рекуррентного риска для мужчин, общая группа, с типом брака родителей «NxА»

Всего	Количество больных детей										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	0,008										
1	0,007	0,171									
2	0,006	0,147	0,289								
3	0,005	0,129	0,253	0,377							
4	0,004	0,115	0,225	0,335	0,445						
5	0,004	0,103	0,203	0,302	0,401	0,501					
6	0,004	0,094	0,184	0,275	0,365	0,455	0,546				
7	0,003	0,086	0,169	0,252	0,335	0,418	0,500	0,583			
8	0,003	0,080	0,156	0,233	0,309	0,386	0,462	0,539	0,615		
9	0,003	0,074	0,145	0,216	0,287	0,358	0,429	0,500	0,571	0,643	
10	0,003	0,069	0,135	0,202	0,268	0,334	0,401	0,467	0,534	0,600	0,666

иметь больного ребенка – 0,8%, независимо от пола ребенка. Для нахождения этой величины необходимо было воспользоваться **таблицей 3** или **4**. Риск 14,7-16,1% – риск повышенный, необходимо рекомендовать поместить sibса пробанда в группу риска для проведения первичной профилактики заболевания, так как, возможно, он еще не дождался до среднего возраста начала заболевания, и можно ожидать у него развитие патологии, это же касается и будущих детей пробанда.

Прогнозирование возраста манифестации псориаза по родителю. Поскольку для сложнаследуемых заболеваний характерен варьирующий возраст манифестации и имеют место эффекты антиципации [13, 16], то по возрасту манифестации родителя можно прогнозировать дебют заболевания у потомка в определенном возрастном пределе. Методология регрессионного анализа позволяет на основании коэффициентов корреляции между родственниками по возрасту манифестации заболевания вычислить коэффициенты регрессии для построения уравнений регрессии, которые и можно использовать при генетическом консультировании. С помощью уравнений регрессии по возрасту манифестации псориаза у родителя можно прогнозировать дебют псориаза у потомка. При этом риск для потомка заболеть псориазом возрастает, если это заболевание есть у его родителя.

Полученные значения коэффициентов регрессии возраста манифестации псориаза для населения Восточной Украины показывают, что прогноз для потомка будет точнее по матери, чем по отцу, что связано, очевидно, с явлением «материнского эффекта» [19]. По родителям в целом более точно можно установить возраст манифестации заболевания для сына, чем для дочери. Прогностически более значимым является возраст манифестации заболевания матери для сына, чем для дочери.

Кроме того, при уточнении формы заболевания, например, для распространенного псориаза, будут наблюдаться более высокие значения указанного параметра, чем при обобщении всех данных без

учёта формы болезни. Этот факт свидетельствует о важности вычисления прогноза для каждой формы заболевания, что позволит рассчитать более точный прогноз для потомства.

С помощью статистически значимых уравнений линейной регрессии (помеченных в **таблице 5** звездочкой – *) можно прогнозировать возраст манифестации потомка, подставляя значения возраста манифестации родителя в уравнение.

Пример 2. Распространенный псориаз у женщины, имеющей сына, манифестировал в 45 лет. По уравнению линейной

регрессии прогнозируется критический возраст манифестации псориаза у сына, для типа родственной пары «мать-сын» – 34,3 года, по уравнению «мать-потомок» – 33,8, по уравнению «родитель-сын» – 32,4, по уравнению «родитель-потомок» – 28,8.

Знание критического возраста нацеливает на принятие профилактических мероприятий для здорового потомка, родитель которого болен псориазом, ещё не дожившего до определенного возраста. Если критический возраст пройден, с большой вероятностью можно предполагать, что псориаз уже не манифестирует [13].

Расчет величины относительного риска развития заболевания на основании результатов генетического тестирования. Известно, что носительство отдельных аллелей генов предрасположенности является фактором риска развития мультифакториальных заболеваний [3]. На основании параметров кандидатных генов в каждой конкретной популяции можно рассчитать относительный риск развития заболевания для лиц, носителей таких генотипов или аллелей.

К генной сети псориаза относят множество генов, одним из которых является ген метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*, 1p36.3, OMIM 607093) [14]. Наиболее изученными SNP гена *MTHFR* являются полиморфные варианты C677T и

Таблица 5

Уравнения регрессии

Тип пар родственников	n	a	y = bx+a
Родитель-потомок	67	4,90	y = 0,53x+4,90*
Мать-потомок	25	0,96	y = 0,73x+0,96*
Отец-потомок	42	11,83	y = 0,32x+11,83*
Родитель-дочь	26	9,47	y = 0,33x+9,47*
Родитель-сын	41	6,34	y = 0,58x+6,34*
Мать-дочь	7	3,28	y = 0,52x+3,28
Мать-сын	18	4,64	y = 0,66x+4,64*
Отец-дочь	19	11,48	y = 0,28x+11,48
Отец-сын	23	12,67	y = 0,34x+12,67

Примечание: y = bx+a* при p < 0,05.

A1298C. У гомозигот по аллелю Т в позиції 677 гена *MTHFR* відзначається термолабільність фермента і зниження його активності до 70% від середнього значення, аллель С в позиції 1298 в гомозиготному стані знижує активність *MTHFR* до 60%, що призводить до порушення метаболізму фолатів і процесів метилювання в клітці, до надмірному накопленню гомоцистеїну в плазмі крові [20, 22].

Відомо, що носільство аллеля Т в позиції 677 і аллеля С в позиції 1298 гена *MTHFR* в гомозиготному стані показано як суттєвий компонент високого ризику розвитку судинних, репродуктивних порушень, предраклових і ракових станів. Важливо відзначити також, що тютюнокуріння і вживання кави виступають факторами, порушуваними метаболізм фолатів і приводящими до гіпергомоцистеїнемії [1, 18, 21, 24].

Дослідження показали, що в Східній Україні серед хворих псоріазом частота гетерозигот С677Т по гену *MTHFR* вища, ніж серед відносно здорового населення, 50,6% проти 33,7%, ($df=276$, $tst=2,58$, $tf=2,93$, $p<0,01$). Розрахунок величини відносного ризику розвитку псоріаза для гетерозигот СТ по поліморфному варіанту С677Т гена *MTHFR* вище в 2 рази ($OR=2,00$, 95% CI 1,20–3,32, $p<0,05$), ніж у носіїв інших генотипів [14].

Ймовірно, це пов'язано з тим, що у гетерозигот С677Т, дигетерозигот С677Т/А1298С, в тому числі і

в українських популяціях [7], відзначаються найбільш високі значення рівня гомоцистеїну в плазмі крові. По даним літератури, у хворих псоріазом відзначається гіпергомоцистеїнемія [23, 26]. Надмір гомоцистеїну в організмі коректується шляхом його перетворення в метіонін або цистеїн. Цистеїн входить до складу α -кератинів, основної білкової частини нігтів, шкіри і волосся. Можливо, для дерматозів, пов'язаних з порушеннями кератинізації, гетерозиготність по поліморфізму С677Т гена *MTHFR* є предиктором для реалізації патологічного фенотипу.

Приклад 3. Якщо по результатам генетичного тестування поліморфного варіанта С677Т гена *MTHFR* консультуючий є гетерозиготом СТ, то ймовірність захворіти псоріазом для нього вдвічі вище, ніж для осіб з іншими генотипами, що дозволяє планувати профілактичні заходи.

Висновки. Результати різних видів генетичного аналізу, популяційного, генеалогічного, молекулярного, дозволяють сформувати групи ризику розвитку захворювання, прогнозувати віковий інтервал прояву захворювання, вибрати стратегії профілактики.

Перспективи подальших досліджень. Збільшення обсягів досліджуваних груп пробандів, урахування форм і особливостей захворювань дозволить формувати більш точний генетичний прогноз розвитку мультифакторіальних захворювань.

Література

1. Аналіз поліморфних варіантів генів *MTHFR*, *MTR*, *MTRR* та мутацій генів *FV* та *FII* згортання крові серед жінок з навиком невинювання вагітності [Текст] / Л. Б. Чорна [та ін.] // Вісн. Харк. нац. ун-ту ім. В. Н. Каразіна. Сер. : біологія. – 2011. – Вип. 13 (№ 947). – С. 118–124.
2. Вайнберг, А. Проблеми медичної генетики [Текст] / А. Вайнберг. – М. : Медицина, 1970. – 560 с.
3. Генетичний паспорт – основа індивідуальної і предиктивної медицини [Текст] / Под ред. В. С. Баранова. – СПб. : Н-Л, 2009. – 528 с.
4. Гинтер, Е. К. Наследственные болезни в популяциях человека [Текст] / Е. К. Гинтер. – М. : Медицина, 2002. – 304 с.
5. К вопросу генетического прогноза развития псориаза (Методические рекомендации) [Текст] / П. П. Рыжко, А. М. Федота, Л. А. Атраментова, В. М. Воронцов, Л. В. Рощенюк, Т. Ю. Матюхина // Совр. пробл. дерматологии, косметологии и охраны здоровья. – 1998. – № 2. – С. 137–145.
6. Мерфи, Э. А. Основы медико-генетического консультирования [Текст] / Э. А. Мерфи, Г. А. Чейз; пер. с англ. Н. И. Красновой, С. И. Козловой; под ред. Н. П. Бочкова. – М. : Медицина, 1979. – 398 с.
7. Назарько, І. М. Перші результати дослідження рівня гомоцистеїну та поліморфних варіантів генів фолатного обміну в українських пацієнтів з ішемічною хворобою серця [Текст] / І. М. Назарько, Г. Р. Аюпан, Є. В. Андреев // Актуал. пробл. акушерства і гінекології, клін. імунології та мед. генетики: зб. наук. праць. – 2011. – Вип. 21. – С. 358–366.
8. Поліморфізм С 677 Т гена *MTHFR* у хворих псоріазом [Текст] / А. М. Федота, П. П. Рыжко, Л. В. Рощенюк, В. М. Воронцов, А. С. Солодянкин, Е. А. Солодянкина // Вісн. Харків. нац. ун-ту ім. В. Н. Каразіна. Сер. : біологія. – 2010. – Т. 12 (№ 920). – С. 37–41.
9. Рыжко, П. П. Генодерматозы: буллезный эпидермолиз, ихтиоз, псориаз [Текст] / П. П. Рыжко, А. М. Федота, В. М. Воронцов. – Х. : Фолио, 2004. – 330 с.
10. Сергеев, А. С. Генетический анализ структуры предрасположения к сахарному диабету [Текст] / А. С. Сергеев // Генетика. – 1983. – Т. 19, № 9. – С. 1551–1559.
11. Суворова, К. Н. Наследственные дерматозы [Текст] / К. Н. Суворова, А. А. Антоньев. – М. : Медицина, 1977. – 232 с.
12. Федота, А. М. Генетическое консультирование при мультифакториальных дерматозах на примере псориаза, атопического дерматита, витилиго [Текст] / А. М. Федота // Вісн. Харків. нац. ун-ту ім. В. Н. Каразіна. Сер. : біологія. – 2005. – Вип. 1–2 (№ 709). – С. 98–104.
13. Федота, А. М. Возраст манифестации псориаза: корреляции в родственных парах [Текст] / А. М. Федота, П. П. Рыжко, Л. А. Атраментова // Эксперим. і клін. медицина. – 2010. – № 2. – С. 56–59.
14. Федота, О. М. Генодерматозы у дослідженні проблем генетичної безпеки людини [Текст] : автореф. дис. ... докт. біол. наук : 03. 00. 15 / Федота О. М. ; «ННЦ радіаційної медицини НАМН України» – К., 2012. – 40 с.

15. Фогель, Ф. Генетика человека [Текст] : в 3-х т. / Ф. Фогель, А. Мотульски. – М. : Мир, 1990. – Т. 2. – 380 с.
16. Эффект антиципации при наследовании псориаза [Текст] / А. М. Федота, А. И. Безродная, Е. И. Винокурова, Л. А. Атраментова // Эксперим. і клініч. медицина. – 2009. – № 3. – С. 43–46.
17. Armitage, P. Statistical methods in medical research [Text] / P. Armitage, G. Berry. – 3rd ed. – Oxford : Blackwell Sci. Publ., 1994. – 620 pp.
18. Association of MTHFR gene polymorphisms with breast cancer survival BMC [Text] / D. Martin [et al.] // Cancer. – 2006. – № 6. – P. 257.
19. Clinical mitochondrial genetics [Text] / P. F. Chinnery [et al.] // J. Med. Genet. – 1999. – Vol. 36. – P. 425–436.
20. Determinants and vitamin responsiveness of intermediate hyperhomocysteinemia (> or =40 micromol/liter). The Hordaland Homocysteine Study [Text] / A. Guttormsen [et al.] // J. Clin. Invest. – 1996. – Vol. 98, № 9. – P. 2174–2183.
21. Increased frequency of combined methylenetetrahydrofolate reductase C 677 T and A 1298 C mutated alleles in spontaneously aborted embryos [Text] / H. Zetterberg [et al.] // Eur. J. Hum. Genet. – 2002. – Vol. 10, № 10. – P. 578–579.
22. Ioannidis, J. 'Racial' differences in genetic effects for complex diseases [Text] / J. Ioannidis, E. Ntzani, T. Trikalinos // Nat. Genet. – 2004. – Vol. 36, № 12. – P. 1243–1244.
23. Homocysteine, vitamin B 12 and folic acid levels in psoriatic patients and correlation with disease severity [Text] / V. Brazzelli [et al.] // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. – 2010. – Vol. 23, № 3. – P. 911–916.
24. Maternal genetic effects, exerted by genes involved in homocysteine remethylation, influence the risk of spina bifida [Text] / M. Doolin [et al.] // Amer. J. Hum. Genet. – 2002. – Vol. 71. – P. 1222–1226.
25. Morton, N. E. Segregation analysis [Text] / N. E. Morton // Computer applications in genetics. – Honolulu, 1969. – P. 129–139.
26. Plasma homocysteine and folate levels in patients with chronic plaque psoriasis [Text] / M. Malerba [et al.] // Brit. J. Dermatol. – 2006. – Vol. 155, № 6. – P. 1165–1169.

УДК 575. 616. 224. 2

ПІДХОДИ ДО ФОРМУВАННЯ ГЕНЕТИЧНОГО ПРОГНОЗУ РОЗВИТКУ МУЛЬТИФАКТОРІАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Федота А. М.

Резюме. Важливою формою попередження мультифакторіальних захворювань є формування груп ризику для проведення генетичного консультування, первинної профілактики та диспансеризації. На підставі популяційних частот можна розрахувати величини рекурентного або повторного ризику розвитку захворювань, в тому числі і для поширених спадкових генодерматозів, і формувати групи ризику. Прогнозувати дебют захворювання у нащадка в певному віковому інтервалі можливо за віком маніфестації патології батька. Величина відносного ризику розвитку захворювання у носіїв окремих генотипів або алелів для проведення профілактики розраховується на підставі результатів молекулярно-генетичного дослідження генів схильності. Генетичні характеристики, отримані в результаті аналізу на популяційному, сімейному та індивідуальному рівнях, можна використати для складання генетичного прогнозу появи мультифакторіальної патології, що представлено в даній роботі на прикладі псориазу.

Ключові слова: генетичний прогноз, рекурентний ризик, відносний ризик, прогноз віку маніфестації захворювання.

УДК 575. 616. 224. 2

ПОДХОДЫ К ФОРМИРОВАНИЮ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПРОГНОЗА РАЗВИТИЯ МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Федота А. М.

Резюме. Важной формой предупреждения мультифакториальных заболеваний является формирование групп риска для проведения генетического консультирования, первичной профилактики и диспансеризации. На основании популяционных частот можно рассчитать величины рекуррентного или повторного риска развития заболеваний, в том числе и для распространенных сложнаследуемых генодерматозов, и формировать группы риска. Прогнозировать дебют заболевания у потомка в определенном возрастном интервале возможно по возрасту манифестации патологии родителя. Величина относительного риска развития заболевания у носителей отдельных генотипов или аллелей для проведения профилактики рассчитывается на основании результатов молекулярно-генетического исследования генов предрасположенности. Генетические характеристики, полученные в результате анализа на популяционном, семейном и индивидуальном уровнях, можно использовать для составления генетического прогноза развития мультифакториального заболевания, что продемонстрировано в данной работе на примере псориаза.

Ключевые слова: генетический прогноз, рекуррентный риск, относительный риск, прогноз возраста манифестации заболевания.

UDC 575.616.224.2

Approaches to Formation of the Genetic Forecast of Development of Multifactorial Diseases

Fedota A. M.

Abstract. *Introduction.* An important form of prevention of multifactorial diseases is the formation of groups at risk for a genetic counseling, primary prevention and clinical examination. Estimates of recurrent or repeated risk of diseases including the genodermatoses can be calculated based on the population frequencies and risk groups can be formed. Predict the onset of the disease in the offspring in a certain age range is possible by age of onset of pathology parent. The relative risk of developing the disease in carriers of different genotypes to prevention is calculated based on the results of molecular genetic studies of susceptibility genes. The genetic characteristics, derived from the analysis on population, family and individual levels, can be used to develop the genetic prognosis of multifactorial diseases, as illustrated in this paper on the example of psoriasis.

Materials and methods. The calculation of prevalence, cumulative incidence, population frequencies had been carried out. Segregation frequencies and their statistical errors, the estimates of the recurrence risk had been calculated. Prediction of the age of onset of psoriasis on the parent performed using the results of the regression analysis. The relative risk and confidence intervals were calculated on the basis of molecular genetic analysis.

Results of the study. The tables of the recurrence risk can estimate the risk of developing the disease in their lifetime in the consulting, taking into account gender, form of the disease, the presence of the sick and the healthy parents and siblings. So, if a male proband's father has the same form of psoriasis, the chances are that the father of the proband next child (sibling of the proband) is ill – 14,7-16,1%. Chance for proband have a sick child – 0,8%. Perhaps sibling has not yet lived up to the average age of onset of the disease, the same applies to the future children of the proband. The values of the regression coefficients for age at onset of psoriasis population of Eastern Ukraine show that the prognosis for the child will be more accurate in the mother than to his father that he is obviously connected with the phenomenon of "maternal effect". For parents in general more accurately determine the age of onset for the son than a daughter. Prognostically more important is the age of onset of the disease for the mother's son than a daughter. For example, if the spread of psoriasis in a woman who has a son, has manifested in 45 years, then the linear regression equation for the type of related pairs of "mother-son" critical age at onset of psoriasis son – 34,3 years, according to the equation "mother-child" – 33,8 years, according to the equation "parent-son" – 32,4, according to the equation "parent-child" – 28,8. By gene network psoriasis include multiple genes, one of which is a gene *MTHFR* (OMIM 607093). Calculation of the relative risk of psoriasis showed that the relative risk of developing psoriasis for heterozygotes CT by polymorphic variant C677T of *MTHFR* gene above 2 times than carriers of other genotypes.

Conclusions. The results of various kinds of genetic analysis, population, family, molecular, allows creating a risk of developing the disease, to predict the age range of onset, choose the strategy of prevention.

Keywords: genetic prognosis, recurrence risk, relative risk, age of onset forecast.

Рецензент – проф. Гапон С. В.

Стаття надійшла 14. 08. 2014 р.