

ГЕНЕТИЧНА ЗУМОВЛЕНІСТЬ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У СОБАК

О. С. Коштура, магістр
С. О. Костенко, кандидат біологічних наук

Ендокардіоз мітрального клапана є найбільш поширеним серцевим порушенням у собак, особливо дрібних порід. Проаналізовано можливі генетичні механізми виникнення спадкової схильності до хвороб серцево-судинної системи у собак. Захворювання собак дрібних порід можуть бути зумовлені мутацією гена IGF1, що є однією з основних причин зниження розмірів тіла у собак. Поширення ендокардіозу мітрального клапана може бути зумовлене тим, що мутації, які його викликають, виникли в ділянках, тісно зчеплених з геном-кандидатом малого розміру собак STC2, який має селективне значення. З цим геном тісно зчеплена ділянка NKX2 -5, мутації в якій пов'язані з численними уродженими пороками серця.

Генетика собак, ендокардіоз мітрального клапана, ген IGF1.

Захворювання серцево-судинної системи становлять близько 10% патологій дрібних тварин [1]. На думку деяких вчених, кожне десяте захворювання зумовлене спадковістю [1, 2]. Ендокардіоз антрівентрикулярних клапанів – одна з найпоширеніших кардіологічних патологій у

собак старшої вікової групи. Перш за все, це стосується мітрального клапана. Частота даного захворювання залежить від співвідношення представників різних порід у конкретному регіоні і становить у середньому 70% патологій серця у собак. З віком хвороба може призвести до застійної серцевої недостатності та смерті. Поєднання генетичних і морфологічних складових, які пов'язані з ендокардіозом у собак, дає інструмент для виявлення елементів захворювання.

Мета дослідження – визначення механізмів генетичної зумовленості хвороб серцево-судинної системи у собак.

Ендокардіоз мітрального клапана відомий також під назвами міксоматозна дегенерація атріовентрикулярних клапанів незапальної природи, мукоїдна, міксоматозна дегенерація клапанів або як хронічний клапанний фіброз. Хвороба характеризується накопиченням глюкозамінгліканів і фіброзом стулок та сухожильних струн.

Найбільша схильність до захворювання відзначена у собак породи кавалер кінг чарльз спанієль. Передбачається полігенне успадкування з впливом статі й віку. Також до групи ризику належать представники таких порід, як той та мініатюрний пуделі, мініатюрний шнауцер, чихуахуа, померанський шпіц, фокстер'єр, кокер-спанієль, пекінес, бостон тер'єр, мініатюрний пінчер. З крупніших порід ендокардіоз може зустрічатися у далматина, німецьких вівчарок, ріджбеків.

Згідно з дослідженнями Бюкенона (Buchanan, 1979), патологія клапанів має таке поширення: 62% – ендокардіоз тільки мітрального клапана; 1% – тільки трикуспідального; 33% – обох [3]. У випадку захворювання на ендокардіоз мітрального клапана більшість порід, які захворіли, показують середню вагу дорослих особин менш ніж 9 кг [4].

У 2002 р. Чейз та інші опублікували аналіз груп щеплення, розглядаючи морфологію португальської водної собаки [5]. Ця порода може варіювати в розмірі від 16 до 27 кг і 43–58 дюймів в холці, що дозволяє ізоляцію ряду генів, які впливають на загальні розміри тіла. Автори отримали п'ять різних рентгенограм собак породи і виміряли > 70 аспектів скелетних форм і розмірів. З цих результатів вони розрахували дев'ять основних компонентів, перший з яких охоплює загальний розмір тіла і налічує приблизно 45 % всіх варіацій у породі. Цей основний компонент пов'язаний з двома локусами в геномі: один на хромосомі собак 15 (CFA15) і другий на CFA3. Локалізація CFA15 знаходиться в безпосередній близькості від гена IGF1 і, як показали дослідження, вони впливають на розмір як людей, так і мишей. Для подальшої характеристики локусів Саттер і колеги порівняли одиночний нуклеотидний поліморфізм (SNP) частоти алелів в колі малих і великих порід собак і виявили, що він пов'язаний з IGF1 геном у всіх маленьких собак. IGF1 – інсуліноподібний фактор росту-1, або соматомедин С – білок, за структурою і функціями схожий на інсулін і є одним з найважливіших членів родини інсуліноподібних факторів росту, що здійснюють ендокринну, аутокринну і паракринну регуляцію процесів росту, розвитку та диференціювання клітин і тканин

організму. Також цей білок відіграє активну роль у процесах старіння організму [6].

Це дослідження свідчить про два важливих факти, що стосуються собак: перший – гени, які впливають на головні морфологічні риси будуть спільно використовуватися кількома породами, і другий – усі малі породи собак мають щонайменше одного спільного предка, який сприяв поширенню мутації в гені IGF1.

У той час як зниження IGF1 пов'язане зі зменшенням розмірів тіла, надлишок IGF1 призводить до збільшення розмірів серця за рахунок збільшення розміру кардіоміоцитів. Ген IGF1 впливає як на скелетний ріст, так і на розмір серця, при тому, що ефект не є пропорційним згідно з дослідженнями, проведеними на мишах [7]. Мутація в гені IGF1 є однією з основних причин зниження розмірів тіла в собак. Якщо серце не зменшується в тому самому масштабі у невеликих собак, одна ця мутація може бути відповідальна за надмірне стискання, що й призводить до пороку клапана [8]. Крім того, IGF1 має прямий вплив на ріст серця, що могло спричинити порок при селекції малих порід.

Коли послідовність генома у боксера була завершена в 2005 р., було підраховано, що > 60% генома була представлена гомозиготними ділянками, які в середньому мали довжину по 6 Mb [4]. Аналіз генотипування даних SNP, щонайменше по 10 собак з кожної із 60 порід, виявили, що окремі особини з усіх порід мали 10–50 регіонів гомозиготності, охоплюючи більш ніж 10 Mb [9]. У більшості порід, усі особини мали перекриття гомозиготних регіонів, принаймні в 1 млн основ. Ці ділянки гомозиготності, швидше за все, є результатом відбору за рисами всередині породи. Коли ознака закріплена всередині породи, область гомозиготності або зменшена гетерозиготність створюється навколо вибраної мутації і відома як селективна перевага. Ця область може сягати на 1 Мб у межах породи залежно від віку селективної мутації [4]. Це означає, що будь-яка мутація в межах гена або регулюючий елемент протягом в межах млн. основ, що оточують обрану мутацію, може закріплюватися в межах популяції разом із бажаною ознакою і принаймні буде збільшуватись у частоті у відповідь на селективний тиск. Якщо припустити, що всі дрібні породи знаходяться під відбором на мутації в семи регіонах, які були визначені як локуси, що регулюють розмір в декількох GWAS, то існує потенціал, що сім Mb ДНК, є у всіх порід тільки тому, що всі вони дрібні за конституцією. Ці 7 млн пар основ нуклеотидів містять, у середньому, 70 генів, будь-який з них може мати відношення до ризику серцевих дефектів у будь-якої породи, що їх має.

Цікавий випадок можна знайти в області гена STC2, який було ідентифіковано як кандидата на малий розмір [9]. STC2 не був пов'язаний із розвитком серця, але він розташований менш ніж на 80 кб від генного NK2 гомеобоксу 5 (NKX2-5). Враховуючи їх близькість, ці гени, схожі високим LD один із одним і в межах середніх селективних переваг. NKX2-5 працює нижче TGF β і SMAD2 в сигнальному шляху, який контролює утворення серцевого клапана. Мутації в Nkx2-5 були пов'язані з числен-

ними уродженими пороками серця, у тому числі аномалій мітрального клапана в людей. Мутація, що зачіпає NKX2-5, може легко поширитися разом із геном STC2, коли він перебуває під селективним тиском у будь-якій точці в процесі розведення маленьких собак. Звичайно, гени, відповідальні за аномальний розвиток клапана, не мають ніякого впливу на дегенерацію утворених стулок клапана і безліч інших генів [4].

Ми розглянули різні механізми для пояснення надлишку малих і карликових порід у списку тих, хто є в найбільшій групі ризику. Однією з можливих причин хвороб серця може бути те, що дрібні собаки мають більше серце у співвідношенні до розміру тіла, ніж великі собаки. Це може бути перевірено шляхом вимірювання розмірів серця і загальних розмірів тіла, у тому числі об'єму грудної клітки у собак різних розмірів, щоб визначити, чи є суттєва різниця у співвідношенні до дрібних порід.

Іншим варіантом пошуку можуть бути дрібні породи собак, які не є в групі ризику. Наприклад, Брюссельський грифон не зазначений в жодному з опублікованих списків порід із підвищеним ризиком до ендокардіозу мітрального клапана, незважаючи на середню дорослу вагу всього дев'ять фунтів. Ще одна можливість полягає у вивченні хвороби у порід, де тварини мають вагу і вище і нижче за 9 кг, таких як Бостонський тер'єр. Кореляція між фізичними розмірами та розвитком захворювання в межах однієї породи допоможе визначити, чи розмір тіла є основною причиною хвороби.

Багато генів, які впливають на ріст і розвиток скелета, також впливають на серцевий розвиток. Крім того, гени можуть бути знайдені поблизу локусів росту, які необхідні для нормального формування серцевого клапана. Тому що всі дрібні породи мають багато з тих самих мутацій, які спричиняють невеликий розмір, вони також мають пов'язані гени, які могли б збільшити сприйнятливість до ендокардіозу. Селективний тиск на ці гени зробить утрудненим процес їх прив'язки до найдрібніших порід, тому що вони, ймовірно, будуть наближатися фіксацією. Однак, оскільки розмір – це кількісна ознака, то повинні бути собаки від середнього до великого розмірів, які мають принаймні одну маленьку мутацію в розмірі. Якщо це мутації, що змінюють розмір і викликають ендокардіоз мітрального клапана, то захворювання має з'явитися в деякій малій кількості і в середнього розміру порід, які несуть їх. Такі породи можуть виявитися неоціненними в пошуках причинного варіанта.

Багато порід із групи ризику мають спільне походження від першої маленької собаки, яка передала гени схильності до своїх нащадків. Як джерело ризику ендокардіозу ця передача може бути ідентифікована через генетичне картування порід із групи ризику зі щільним набором маркерів і великою базою даних породи. Це формально можливо, що кожна порода розробила унікальну мутацію, яка стала поширена у зв'язку з обмежувальною практикою розведення порід. Однак, з огляду на високу захворюваність у поєднанні зі схожістю між породами, більш імовірно, що спільні локуси сприяли розвитку хвороби. Жоден із механізмів, перелічених вище, не є взаємозаперечним, і цілком імовірно, подальше дослід-

ження покаже, що поєднання цих характеристик спричинює виникнення ендокардіозу мітрального клапана.

На користь успадкованості хвороб серця у собак свідчить той факт, що у 25–35% хворих на кардіоміопатію людей виявлені сімейні форми захворювання [7]. Це, здебільшого, зумовлено мутаціями генів, що кодують білки цитоскелета [7], а також беруть участь у скороченні м'язів [10]. Оскільки спостерігається полігенний тип успадкування, ця хвороба є генетично гетерогенною. Однак, найбільш поширеною формою вважають аутосомно-домінантний тип успадкування [7]. Описані також аутосомно-рецесивний тип (при синдромі Альстрема [7]), зчеплений з Х-хромосомою (м'язова дистрофія Дюшенна) і мітохондріальний [11]. Деякі родичі пацієнтів із дилатаційною кардіоміопатією мають доклінічні, безсимптомні зміни серцевого м'яза [12]. Іншими білками цитоскелета, що беруть участь у розвитку порушень клапанів серця, є α -серцевий актин, фодрин, Gas-2, десмін та ядерні ламіни А і С [7]. Мітохондріальні делеції та мутації, імовірно, є причиною ендокардіозу, змінюючи АТФ міокарда [7].

Остаточна ознака, що поширена у маленьких порід собак і може сприяти розвитку ендокардіозу, є подовжена тривалість життя. Часто відзначається, що малі собаки живуть, у середньому, довше, ніж великі собаки. Ендокардіоз – це хвороба старіння серця. Це призвело до припущення, що у маленьких собак її частіше діагностують тому, що вони живуть достатньо довго для того, щоб хвороба прогресувала. Вік, безсумнівно, є чинником, але тривалість життя навряд чи може бути єдиною причиною для збільшення появи ендокардіозу у маленьких собак. Наприклад, симптоми ендокардіозу мітрального клапана не можна виявити, доки собаці не буде 9 років, але докази клапанної дисфункції можуть бути виявлені до 4 років. Це спрацьовує добре в межах тривалості життя собаки будь-якої породи, незалежно від її розміру.

Дослідження клітинного старіння припускає, що великі собаки старіють швидше, ніж дрібні. Якщо клітинне старіння і клапанне старіння зіставні, то 10-річне серце маленького собаки буде схоже на 6-річне серце гігантської собаки і захворювання будуть діагностовані в більш ранньому віці у більших собак. Нарешті, ендокардіоз діагностується у великих порід собак, таких як німецька вівчарка і німецький дог, і ці породи часто вважають одними з усіх порід із найкоротшою тривалістю життя. Тому, здавалося б, що тривалість життя поодиноці не може пояснити наявність захворювання. Дані такого дослідження мають неоціненне значення, оскільки було також розглянуто питання стосовно віку від початку захворювання і темпів прогресування у різних порід.

Висновки

1. Ендокардіоз мітрального клапана є найбільш поширеним серцевим порушенням у собак, особливо дрібних порід.

2. Серцево-судинні захворювання собак дрібних порід можуть бути зумовлені мутацією гену IGF1, що є однією з основних причин зниження розмірів тіла у собак. Якщо серце не зменшується в тому самому масштабі

у дрібних собак, одна ця мутація може бути відповідальна за надмірне стискання, що й веде до пороку клапана.

3. Поширення ендокардіозу мітрального клапана може бути зумовлене тим, що мутації, які його викликають, виникли в ділянках, тісно зчеплених з геном-кандидатом малого розміру собак *STC2*, який має селективне значення. З цим геном тісно зчеплена ділянка *NKX2 -5*, мутації в якій пов'язані з численними уродженими пороками серця.

Список літератури

1. Руденко А. А. Поширеність та етіологічна структура серцево-судинних хвороб у собак / А. А. Руденко, М. І. Цвіліховський // Ветеринарна медицина України. – 2009. – № 10. – С.13–15.
2. Мартин М. Кардиореспираторные болезни собак и кошек / М. Мартин, Коркорэн. – М. : Аквариум, 2004. – С. 54–86.
3. Клименко А. В. Диагностика и лечение эндокардиоза митрального клапана у собак / А. В Клименко // Мир ветеринарии. – 2014. – № 1. – С. 30–33.
4. Parker HG1, Kilroy-Glynn P. Myxomatous mitral valve disease in dogs: does size matter? / Parker HG1, Kilroy-Glynn P. // J Vet Cardiol. 2012 Mar;14 (1). – P. 19–29.
5. Genetic basis for systems of skeletal quantitative traits: principal component analysis of the canid skeleton / Chase K, Carrier DR, Adler FR, Jarvik T, Ostrander EA, Lorentzen TD, Lark KG. // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2002. – 1999. – P. 9930–9935.
6. Exercise training enhanced SIRT1 longevity signaling replaces the IGF1 survival pathway to attenuate aging-induced rat heart apoptosis / Lai CH, Ho TJ, Kuo WW, Day CH, Pai PY, Chung LC, Liao PH, Lin FH, Wu ET, Huang CY. // Age (Dordr). – 2014. – Oct. – 36 (5). – P. 9706.
7. Mitchell, Richard Sheppard; Kumar, Vinay; Abbas, Abul K.; Fausto, Nelson (2007). Robbins Basic Pathology (8th ed.). Philadelphia: Saunders. pp. 345
8. Is mitral valve prolapse due to cardiac entrapment in the chest cavity? ACT view / Raggi P, Callister TQ, Lippolis NJ, Russo DJ. // Chest. 2000 . – Mar. – 117 (3). – P. 636–642.
9. Boyko AR, Quignon P, Li L, Schoenebeck JJ, Degenhardt JD, Lohmueller KE, Zhao K, Brisbin A, Parker HG, vonHoldt BM, Cargill M, Auton A, Reynolds A, Elkahoul AG, Castelhamo M, Mosher DS, Sutter NB, Johnson GS, Novembre J, Hubisz MJ, Siepel A, Wayne RK, Bustamante CD, Ostrander EA. A simple genetic architecture underlies morphological variation in dogs. PLoS Biol. 2010 Aug 10;8(8). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2919785/pdf/pbio.1000451.pdf>
10. Ross J. Dilated cardiomyopathy: concepts derived from gene deficient and transgenic animal models / Ross J. // Circ J. – 2002 . – March. – 66 (3). – P. 219–224.
11. Many roads lead to a broken heart: the genetics of dilated cardiomyopathy / Schönberger J, Seidman CE // American Journal of Human Genetics. – 2001. August 69 (2). – P. 249–260.
12. Echocardiographic evaluation in asymptomatic relatives of patients with dilated cardiomyopathy reveals preclinical disease / Mahon NG, Murphy RT, MacRae CA, Caforio AL, Elliott PM, McKenna WJ // Annals of Internal Medicine. – 2005. – July. – 143 (2). – P.108–115.

Эндокардиоз митрального клапана является наиболее распространенным сердечным нарушением у собак, особенно мелких пород. Проанализированы возможные генетические механизмы возникновения

наследственной предрасположенности к болезням сердечно-сосудистой системы у собак. Заболевания собак мелких пород могут быть обусловлены мутацией гена IGF1, что является одной из основных причин снижения размеров тела у собак. Распространение эндокардиоза митрального клапана может быть обусловлено тем, что мутации, которые его вызывают, возникли в участках, тесно сцепленных с геном-кандидатом малого размера собак STC2, имеющим селективное значение. С этим геном тесно сцепленный участок NKX2 -5, мутации в котором связаны с многочисленными врожденными пороками сердца.

Генетика собак, эндокардиоз митрального клапана, ген IGF1.

Endokardioz mitral valve is the most common cardiac disorders in dogs, especially small breeds. The possible genetic mechanisms of hereditary predisposition to diseases of the cardiovascular system in dogs. Diseases of the small breeds of dogs can be caused by a mutation of the gene IGF1, which is one of the main reasons for the decline in body size in dogs. Spread endokardiozu mitral valve may be due to the fact that the mutations that cause it to have originated in areas that are closely linked with the candidate gene small dogs STC2, having selective value. Since this gene is closely engaged with the plot NKX2 -5, mutations in which are associated with multiple congenital heart defects.

Genetics dogs endokardioz mitral valve IGF1 gene.