

УДК: 616.89-008.454-053.6:576.316

## Уровень хромосомных aberrаций у детей и подростков с депрессивными расстройствами

Н.В.Багацкая<sup>1, 2</sup>, Инас Гх. Свидан<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Государственное учреждение «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины»  
(Харьков, Украина)

<sup>2</sup>Харьковский национальный университет имени В.Н.Каразина (Харьков, Украина)  
iozdp@ukrpost.ua, n\_bagatskaya@mail.ru

В результате проведенного цитогенетического исследования определены уровень и типы хромосомных aberrаций у детей и подростков с депрессивными расстройствами. Установлено статистически значимое повышение частоты хромосомных aberrаций у больных в сравнении со здоровыми сверстниками (11,0% и 1,67% соответственно,  $p < 0,001$ ). Среди хромосомных нарушений у больных детей и подростков преобладали одиночные (7,33% и 0,88% соответственно,  $p < 0,001$ ) и парные фрагменты (3,74% и 0,79% соответственно,  $p < 0,001$ ), с меньшей достоверностью определялись полиплоидные клетки (0,65% и 0,14% соответственно,  $p < 0,05$ ) и преждевременное расхождение хроматид (0,65% и 0,03% соответственно,  $p < 0,01$ ).

**Ключевые слова:** дети и подростки, депрессивные состояния, хромосомы, aberrации.

## Рівень хромосомних aberrаций у дітей та підлітків із депресивними розладами

Н.В.Багацька, Інас Гх. Свідан

У результаті проведенного цитогенетичного дослідження визначено рівень та типи хромосомних aberrаций у дітей і підлітків із депресивними розладами. Встановлено статистично значуще підвищення частоти хромосомних aberrаций у хворих порівняно зі здоровими однолітками (11% і 1,67% відповідно,  $p < 0,001$ ). Серед хромосомних порушень у хворих дітей та підлітків переважували одиночні (7,33% і 0,88% відповідно,  $p < 0,001$ ) та парні фрагменти (3,74% і 0,79% відповідно,  $p < 0,001$ ), з меншою вірогідністю визначалися поліплоїдні клітини (0,65% і 0,14% відповідно,  $p < 0,05$ ) та передчасне розходження хроматид (0,65% і 0,03% відповідно,  $p < 0,01$ ).

**Ключові слова:** діти і підлітки, депресивні стани, хромосоми, aberrації.

## Chromosomal aberrations rate in children and adolescents with depressive disorders

N.V.Bagatska, Enass Ghassan Sweedan

A cytogenetic study carried out in children and adolescents with depressive disorders has shown rates and types of the revealed chromosomal aberrations. A statistically significant increase in the incidence of chromosomal aberrations was found in our patients as compared to that in healthy age-matched persons (11% and 1.67%, respectively,  $p < 0.001$ ). Single (7.33% and 0.88%, respectively,  $p < 0.001$ ) or paired fragments prevailed among chromosomal disorders in ill children and adolescents. The statistical probability of polyploid cells (0.65% and 0.14%, respectively,  $p < 0.05$ ) and premature occurrence of chromatid disjunction (0.65% and 0.03%, respectively,  $p < 0.01$ ) was less grounded.

**Key words:** children and adolescents, depressive states, chromosomal aberrations.

### Введение

Одной из чрезвычайно важных проблем психического здоровья детей и подростков в мире, в том числе и в Украине, являются депрессивные состояния. В настоящее время установлена достаточно широкая распространенность этих состояний, они характеризуются ранним началом возникновения, повышением частоты суицидов, более 50% которых обусловлены именно депрессиями (Malhotra, Das, 2007; Daniel et al., 2009). Распространенность подростковых депрессий среди больных с разными заболеваниями нервной системы варьирует от 5% до 33%. Согласно популяционным исследованиям, частота депрессий в детском и подростковом возрасте колеблется от

0,5% до 2,5% лиц (Fleming, Offord, 1993). Среди причин возникновения депрессий ряд исследователей (Ким, 2006; Kim, Leventhal, 2008) выделяют социальные факторы: социодемографические, психологические и семейные, которые коррелируют с возрастом, полом, этнической принадлежностью, социоэкономическим статусом, типом семейной дисфункции, стрессами в течение жизни, наличием психопатологии у родителей, низким интеллектуальным уровнем, наличием соматических заболеваний, сниженной самооценкой.

Особое внимание при исследовании факторов среды уделяется характеру взаимосвязей ребенка с родителями и сверстниками, определению корреляций семейной дисфункции с депрессиями у детей и подростков. Было доказано, что наследственная отягощенность по депрессивно-параноидальным состояниям составляет 41,66%, по психозам – 18,33%, что существенно превышает наследственную отягощенность у больных с истерическими психозами (9,09%) и свидетельствует о роли наследственности в развитии депрессивных состояний в детском и подростковом возрасте.

Молекулярно-генетические исследования показали, что у носителей определенных генов (*CYP2D6* и *CYP2C19*) повышается метаболизм, что может приводить к депрессивным состояниям и вследствие этого – к суицидальному поведению такого человека. Выявлено, что в формировании депрессий существенная роль принадлежит генам *HTR2A*, *MTHFR*, *SLC6A4* и др. (Lopez-Leon et al., 2008; Lewis et al., 2006). Есть отдельные работы, посвященные исследованию хромосомного аппарата у больных с депрессивными состояниями, причем преимущественно у взрослых лиц. Установлено, что в хромосоме 3p25-26 локализован метаболитический рецептор глутамата 7, который вовлечен в формирование депрессий (Pergadia et al., 2011). Другие исследователи полагают, что в возникновении депрессий принимают участие гены, которые располагаются в хромосоме 15q25.5-26.2 (Holmans et al., 2004; Levinson et al., 2007). В работах некоторых ученых установлены мутации в хромосомах 2p11-q14 и 13q21-33 (Goes et al., 2007), 4p16, 12q23-24, 16p13, 21q22, Xq24-26 (Craddock, Jones, 1999), 2, 8, 17 (Middeldorp, Sullivan, Wray, 2009) и других (MacIntyre et al., 2003; Hamilton, 2011), что свидетельствует о неоднозначности полученных результатов и указывает на необходимость проведения дальнейших исследований.

Все вышеизложенное и определяет несомненную актуальность исследований, направленных на выяснение цитогенетических особенностей у пробандов с депрессивными состояниями.

Целью исследования явилась оценка уровня хромосомных нарушений в лимфоцитах периферической крови детей и подростков с депрессивными расстройствами.

#### **Материалы и методы исследования**

Цитогенетический анализ проведен у 13 детей и подростков обоего пола с депрессивными расстройствами (основная группа) и 25 здоровых сверстников (контрольная группа) в возрасте от 9 до 17 лет, обследованных в ГУ «ИОЗДП НАМН».

Культивирование лимфоцитов периферической крови проводилось по стандартной схеме (Зерова-Любимова, Горовенко, 2003). Постановка методики заключалась в культивировании лимфоцитов периферической крови, стимулированных фитогемагглютинином (Sigma, Германия) в смеси питательной среды RPMI 1640 и эмбриональной телячьей сыворотки в течение 72 часов в термостате при +37°C. За 2 часа до окончания культивирования проводили остановку митозов на стадии метафазы внесением колхицина в смесь в конечной концентрации 0,1 мкг/мл. Следующим этапом была обработка культуральной смеси гипотоническим раствором хлорида калия (0,075 М). Фиксировали клетки смесью этанола и ледяной уксусной кислоты (соотношение 3:1) в течение 40 минут с последующим трехкратным центрифугированием. Препараты готовили путем раскапывания клеточной суспензии на мокрые охлажденные стекла и высушивали над пламенем горелки. Проводилось гомогенное и GTG-окрашивание препаратов красителем Гимза.

Анализировали от 70 до 100 метафазных пластинок. Всего проанализировано 1227 метафазных пластинок у больных с депрессией и 3524 пластинки у здоровых сверстников. Метафазные пластинки изучались с помощью бинокулярного микроскопа Leica CME (Австрия), окуляр 10×18, объектив 100×, бинокулярная насадка 1,25×.

Статистические расчеты выполнены на PC с использованием прикладного пакета программ Excel, SPSS Statistics 17,0. Для выявления значимости различий между сравниваемыми показателями использовали критерий Стьюдента (Атраментова, Утевская, 2008).

### Результаты и обсуждение

Результаты цитогенетического анализа показали, что у детей и подростков основной группы и у здоровых сверстников кариотип соответствовал нормальному женскому – 46, XX или нормальному мужскому – 46, XY. При этом 100% больных с депрессией и 75% здоровых детей и подростков имели различные нарушения хромосом. Спонтанный уровень хромосомных aberrаций (XA) составил 11,0%, что в 6,6 раз превышало уровень XA у здоровых детей и подростков (1,67%,  $p < 0,001$ ). Следует отметить, что в группе детей и подростков с депрессивными расстройствами регистрировались aberrации как хроматидного и хромосомного, так и геномного типов.

Анализируя уровень хромосомных aberrаций в зависимости от их типа, мы установили, что среди aberrаций хроматидного типа у больных с депрессией регистрировались преимущественно одиночные фрагменты. Среди aberrаций хромосомного типа преобладали парные фрагменты, а среди нарушений геномного типа выявлялись полиплоидные клетки, преждевременное расхождение центромер и эндоредупликация.

Сравнивая полученные нами частоты aberrаций хроматидного и хромосомного типа, выявили, что одиночные фрагменты у больных с депрессией регистрировались в 8,3 раз чаще, чем у здоровых сверстников; парные фрагменты – в 4,7 раз, а нарушения геномного типа – в 8 раз (табл.).

Нестабильные хромосомные aberrации – дицентрические и кольцевые хромосомы, фрагменты – приводят к гибели клеток, стабильные – транслокации, инсерции, как известно, сопровождают онкогенез и могут оказывать влияние на жизненно важные функции клеток (Мазник, 2004). Говоря о причинах возникновения aberrаций хромосом, в частности парных фрагментов, на сегодняшний день можно рассмотреть несколько гипотез. Согласно первой гипотезе, парные фрагменты образуются в лимфоцитах периферической крови под влиянием химических мутагенов, которые повреждают ДНК на пресинтетической стадии клеточного цикла; а по второй – возникают вследствие трансформации хроматидных одиночных фрагментов, которые образовались в клетках-предшественниках и перешли в дочерние лимфоциты в ходе митотических делений лимфоцитпрекурсоров. В последующем при культивировании зрелых лимфоцитов с унаследованными от клеток-предшественников хроматидными фрагментами эти aberrации могут удваиваться в фазе репликации ДНК и на стадии митоза будут представлять уже парные фрагменты (Пілінська та ін., 2004).

Таблица.

Частота хромосомных aberrаций у детей и подростков с депрессивными расстройствами, %

Типы aberrаций		Больные с депрессивными расстройствами	Контрольная группа	Достоверность (P)
Хроматидного типа	одиночные фрагменты	7,33±0,74	0,88±0,16	<0,001
Хромосомного типа	парные фрагменты	3,75±0,54	0,79±0,15	<0,001
Всего aberrаций хроматидного и хромосомного типа		11,0±0,89	1,67±0,22	<0,001
Геномного типа	Полиплоидные клетки	0,65±0,22	0,14±0,06	<0,05
	Преждевременное расхождение центромер	0,65±0,22	0,03±0,03	<0,01
	Эндоредупликация	0,08±0,08	0,0±0,0	>0,05
Всего нарушений геномного типа		1,39±0,33	0,17±0,07	<0,001
Общая частота всех нарушений кариотипа		12,47±0,94	1,84±0,23	<0,001

Возникновение полиплоидных клеток, которые являются проявлением геномных нарушений в организме человека, обусловлено эндоредупликацией хромосом в клетках-предшественниках и может возникать вследствие формирования анафазных дицентрических мостов с последующим соединением митотически заблокированных дочерних ядер и удвоением хромосомного набора со всеми абберациями хромосомного набора в следующем митозе. Возможно, что при нормальном течении последующих митозов лимфоцитпрекурсоров с эндореплицированными хромосомами этот вид геномных нарушений будет трансформироваться в полиплоидию в зрелых первичных лимфоцитах (Чеботарев, 2001).

Оценивая общую частоту всех нарушений кариотипа у обследованных лиц, мы установили значимое повышение всех нарушений кариотипа у больных с депрессивными состояниями (12,47% у больных против 1,84% у здоровых сверстников,  $p < 0,001$ ).

Таким образом, при проведении цитогенетического исследования у детей и подростков с депрессивными расстройствами было выявлено значимое повышение спонтанного уровня хромосомных аббераций, включающих абберации хроматидного, хромосомного и геномного типов, что свидетельствует о выраженной нестабильности генетического аппарата и требует проведения дальнейших цитогенетических исследований.

### Список литературы

- Атраментова Л.А., Утевская О.М. Статистические методы в биологии: учебник для студ. высш. уч. зав. – Горловка: Ліхтар, 2008. – 248с. /Atramentova L.A., Utevskaia O.M. Statisticheskiye metody v biologii: uchebnik dlya stud. vyssh. uch. zav. – Gorlovka: Likhtar, 2008. – 248s./
- Зерова-Любимова Т.Е., Горovenko Н.Г. Цитогенетичні методи дослідження хромосом людини: методичні рекомендації. – К., 2003. – 25с. /Zerova-Lyubimova T.Ye., Gorovenko N.G. Tsytogetnychni metody doslidzhennya khromosom lyudyny: metodychni rekomendatsii. – К., 2003. – 25s./
- Ким Л.М. Депрессивные расстройства среди подростков: социально-психологические особенности (обзор литературы) // Вопросы психического здоровья детей и подростков. – 2006 (6). – №2. – С. 122–128. /Kim L.M. Depressivnyye rasstroystva sredi podrostkov: sotsial'no-psikhologicheskiye osobennosti (obzor literatury) // Voprosy psikhicheskogo zdorov'ya detey i podrostkov. – 2006 (6). – №2. – С. 122–128./
- Мазник Н.А. Роль факторов нерадиационной природы в формировании цитогенетических эффектов у эвакуантов из 30-км зоны Чернобыльской АЭС // Цитология и генетика. – 2004. – №6. – С. 33–44. /Maznik N.A. Rol' faktorov neradiatsionnoy prirody v formirovani tsiyogeneticheskikh effektov u evakuantov iz 30-km zony Chernobyl'skoy AES // Tsiyologiya i genetika. – 2004. – №6. – С. 33–44./
- Пілінська М.А., Дибський С.С., Шеметун О.В., Талан О.О. Рівень спонтанних хромосомних аберацій у дітей з екологічно чистого регіону України, встановлений при цитогенетичному аналізі рівномірно та диференційно забарвлених метафазних хромосом // Цитология и генетика. – 2004. – №6. – С. 45–48. /Piliins'ka M.A., Dybs'kyi S.S., Shemetun O.V., Talan O.O. Riven' spontannykh khromosomnykh aberatsiy u ditey z ekologichno chystogo regionu Ukrainy, vstanovleny pry tsytogenetychnomu analizi rivnomirno ta dyferentsiyno zabarvlenykh metafazykh khromosom // Tsytylogiya i genetika. – 2004. – №6. – С. 45–48./
- Чеботарев А.Н. Закономерности хромосомной изменчивости соматических клеток человека // Вестн. РАМН. – 2001. – Т.37, №2. – С. 64–69. /Chebotarev A.N. Zakonomernosti khromosomnoy izmenchivosti somaticheskikh kletok cheloveka // Vestn. RAMN. – 2001. – Т.37, №2. – С. 64–69./
- Craddock N., Jones I.J. Genetics of bipolar disorder // Med. Genet. – 1999. – Vol.36. – P. 585–594.
- Daniel S.S., Goldston D.B., Erkanli A. et al. Trait anger, anger expression, and suicide attempts among adolescents and young adults: a prospective study // J. Clin. Child. Adolesc. Psychol. – 2009. – Vol.38 (5). – P. 661–671.
- Fleming J., Offord D.R. The outcome of adolescent depression in the Ontario Child Health Study follow up // J. Am. Acad. Child Adolescent Psychiatry. – 1993. – Vol.32. – P. 28–33.
- Goes F.S., Zandi P.P., Miao K. et al. Mood-incongruent psychotic features in bipolar disorder: familial aggregation and suggestive linkage to 2p11-q14 and 13q21-33 // Am. J. Psychiatry. – Vol.164. – 2007. – P. 236–237.
- Hamilton S.P. A new lead from genetic studies in depressed siblings: assessing studies of chromosome 3 // Am. J. Psychiatry. – 2011. – Vol. 168(8). – P. 783–789.
- Holmans P., Zubenko G.S., Crowe R.R. et al. Genomewide significant linkage to recurrent, early-onset major depressive disorder 15q // Am. J. Genet. – 2004. – Vol.74. – P. 1154–1167.

- 
- Kim Y., Leventhal B. Bullying and suicide. A review // *Int. J. Adolesc. Med. Health.* – 2008. – Vol.20 (2). – P. 133–154.
- Levinson D.F., Evgrafov O.V., Knowles J.A. et al. Genetics of recurrent early-onset major depression (GenRED): Significant linkage on chromosome 15q25-q26 after fine mapping with single nucleotide polymorphism markers // *Am. J. Psychiatry.* – 2007. – Vol.164. – P. 259–264.
- Lewis S.J., Lawlor D.A., Davey Smith G. et al. The thermolabile variant of MTHFR is associated with depression in the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis // *Mol. Psychiatry.* – 2006. – Vol.11. – P. 352–360.
- Lopez-Leon S., Janssen A.C.J.W., Gonzalez-Zuloeta Ladd A.M. et al. Meta-analyses of genetic studies on major depressive disorder // *Molecular Psychiatry.* – 2008. – Vol.13. – P. 772–785.
- MacIntyre D.J., Blackwood D.H.R., Porteous D.J. et al. Chromosomal abnormalities and mental illness // *Molecular Psychiatry.* – 2003. – №8. – P. 275–287.
- Middeldorp S.C.M., Sullivan P.F., Wray N.R. et al. Suggestive linkage on chromosome 2, 8, and 17 for lifetime major depression // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* – 2009. – Vol.150B(3). – P. 352–358.
- Pergadia M.L., Glowinski A.L., Wray N.R. et al. A 3p26-3p25 genetic linkage finding for DSM-IV major depression in heavy smoking families // *Am. J. Psychiatry.* – 2011. – Vol.168 (8). – P. 848–852.
- Savita Malhotra, Partha Pratim Das. Understanding childhood depression // *Indian. J. Med. Res.* – 2007. – Vol.125. – P. 115–128.

---

**Представлено: Л.К.Пархоменко / Presented by: L.K.Parkhomenko**

**Рецензент: Л.І.Воробйова / Reviewer: L.I.Vorobyova**

*Подано до редакції / Received: 22.03.2012*