

## ... ГЕНЕТИКА ... GENETICS ...

УДК: 616.89-008.454-053.6:576.316

### **Частота спонтанного мутагенеза при депрессивных расстройствах у детей и подростков с отягощенным семейным анамнезом по психическим заболеваниям**

**Н.В.Багацкая<sup>1,2</sup>, Аль-Анни Инасс Гхассан Свидан<sup>2,3</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)

<sup>3</sup>Багдадский университет, научный колледж (Багдад, Ирак)  
iozdp@iozdp.org.ua, n\_bagatskaya@mail.ru

В работе представлены результаты цитогенетического анализа, проведенного в группах больных с отягощенным и неотягощенным семейным анамнезом по психическим болезням и здоровых сверстников. Установлена повышенная частота спонтанного мутагенеза в лимфоцитах периферической крови больных обеих групп в сравнении со здоровыми лицами (13,23; 12,96 и 1,95% соответственно,  $p < 0,001$ ). У больных с депрессией, независимо от наличия отягощенного или неотягощенного семейного анамнеза, достоверно чаще регистрировались нарушения хромосом хроматидного, хромосомного и геномного типов в сравнении со здоровыми детьми.

**Ключевые слова:** дети и подростки, депрессивные состояния, отягощенный анамнез, хромосомы, спонтанный мутагенез.

### **Частота спонтанного мутагенезу при депресивних розладах у дітей і підлітків з обтяженим сімейним анамнезом за психічними хворобами**

**Н.В.Багацька, Аль-Анні Інасс Гхассан Свідан**

У роботі надані результати цитогенетичного аналізу, що був проведений у групах хворих із обтяженим і необтяженим сімейним анамнезом за психічними хворобами і здорових однолітків. Установлено високу частоту спонтанного мутагенезу в лімфоцитах периферичної крові хворих обох груп порівняно зі здоровими особами (13,23; 12,96 і 1,95% відповідно,  $p < 0,001$ ). У хворих із депресією, незалежно від наявності обтяженого або необтяженого сімейного анамнезу, вірогідно частіше реєструвалися порушення хромосом хроматидного, хромосомного і геномного типів порівняно зі здоровими дітьми.

**Ключові слова:** діти і підлітки, депресивні стани, обтяжений анамнез, хромосоми, спонтанний мутагенез.

### **Frequency of spontaneous mutagenesis at depressive disorders in children and adolescents with a family history of mental illness**

**N.V.Bagatska, Al-Anni Enass Ghassan Sweedan**

The paper presents the results of a cytogenetic analysis in the groups of patients with a family history of mental illness, those with an unremarkable family history, and in their healthy peers. Both groups of patients had a higher rate of spontaneous mutagenesis in the lymphocytes of peripheral blood as compared to healthy peers (13,23; 12,96 and 1,95% respectively,  $p < 0,001$ ). The patients with depression, regardless of their family history of mental illness, had significantly more frequent chromosomal aberrations of chromatid type, chromosomal and genomic aberrations as compared to healthy peers.

**Key words:** children and adolescents, depressive states, burdened family history, chromosomes, spontaneous mutagenesis.

### Введение

Проблема депрессивных расстройств (ДР) является одной из наиболее актуальных в настоящее время во всем мире, что обусловлено тем, что депрессивные и ассоциированные с ними (коморбидные) тревожные, фобические, обсессивные и соматоформные расстройства относятся к числу самых распространенных психических болезней (ПБ). Кроме того, депрессии являются наиболее распространенными проявлениями почти всех психических болезней (Подкорытов, Чайка, 2003). Депрессивные состояния характеризуются патологически сниженным настроением (гипотимией) с негативной, пессимистической оценкой себя, своего положения в окружающей действительности и своего будущего. Депрессивное изменение настроения, наряду с искажением когнитивных процессов, сопровождается моторным торможением, снижением побуждений к деятельности, соматовегетативными дисфункциями (Фадеева, 2002). В соответствии с клиническими особенностями аффективных синдромов, выделяют два основных типа депрессий – простые (меланхолические, тревожные, апатические депрессии) и сложные (депрессии с навязчивостями, с бредом) (Тиганов и др., 1999).

Особую настороженность вызывает появление данных расстройств в детском и подростковом возрасте, частота которых возросла в последнее время с 0,5 до 2,5%. По-прежнему широко обсуждается вопрос о причинах возникновения депрессий у детей и подростков; также остается нерешенным вопрос о причине возникновения нарушений структуры хромосом при данных состояниях.

В исследованиях, проведенных сотрудниками ГУ «ИОЗДП НАМН», установлено, что факторами риска формирования депрессивных состояний могут быть биохимические, социодемографические, психологические, биологические, семейные (Михайлова и др., 2011; Проскурина, Михайлова, 2012), генетические (Багацкая, Свидан, 2012) и др. факторы. Установлена повышенная частота хромосомных нарушений в лимфоцитах периферической крови больных с ДР (12,47%), что в 6,6 раза превышало частоту данных нарушений у здоровых сверстников.

В зарубежной литературе появились данные о мутациях в хромосомных локусах, которые способствуют предрасположенности к глубокой депрессии. Так, авторами установлены ряд генов, отвечающих за формирование психических заболеваний, которые локализованы на хромосомах 3 (3p25-26) (Hamilton, 2011) и 12 (12q22-q23.3) (Abkevich et al., 2003). Поэтому, для оценки того, связано ли появление цитогенетических аномалий собственно с их индукцией или является показателем общей дестабилизации генетического материала, необходимо глубокое изучение как индивидуальной, так и межгрупповой изменчивости по комплексу цитогенетических характеристик.

Целью исследования явилась оценка спонтанного уровня хромосомных нарушений в лимфоцитах периферической крови детей и подростков, больных депрессией, с отягощенной наследственностью по психическим болезням.

### Материалы и методы исследования

Цитогенетический анализ проведен у 24 больных детей и подростков обоего пола с отягощенным семейным анамнезом по ПБ (1 группа) в возрасте от 9 до 17 лет, обследованных в ГУ «ИОЗДП НАМН». Группы сравнения составили 23 детей и подростков с депрессией без отягощенного анамнеза по ПБ (2 группа) и 52 здоровых лица того же возраста (3 группа).

Культивирование лимфоцитов периферической крови осуществлялось по стандартной схеме (Зерова-Любимова, Горовенко, 2003). Проводилось гомогенное и GTG-окрашивание препаратов красителем Гимза. Анализировали от 70 до 100 метафазных пластинок. Всего проанализировано 2278 метафазных пластинок у больных с отягощенным анамнезом по ПБ и 2222 пластинки у больных 2 группы, а также 4607 метафаз – у пробандов 3 группы сравнения. 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 критерии Стьюдента и  $\chi^2$  (Гланц, 1999).

### Результаты и обсуждение

Цитогенетический анализ, проведенный в 1 и 2 группах больных депрессией, позволил установить, что общая частота хромосомных нарушений составила 15,06% и 12,56% соответственно,

что достоверно превышало общий уровень хромосомных нарушений у здоровых сверстников (1,95%,  $p < 0,001$ ). У больных обеих групп частота нарушений хроматидного, хромосомного и геномного типов регистрировалась достоверно чаще, чем у пробандов 3 группы (рис. 1).

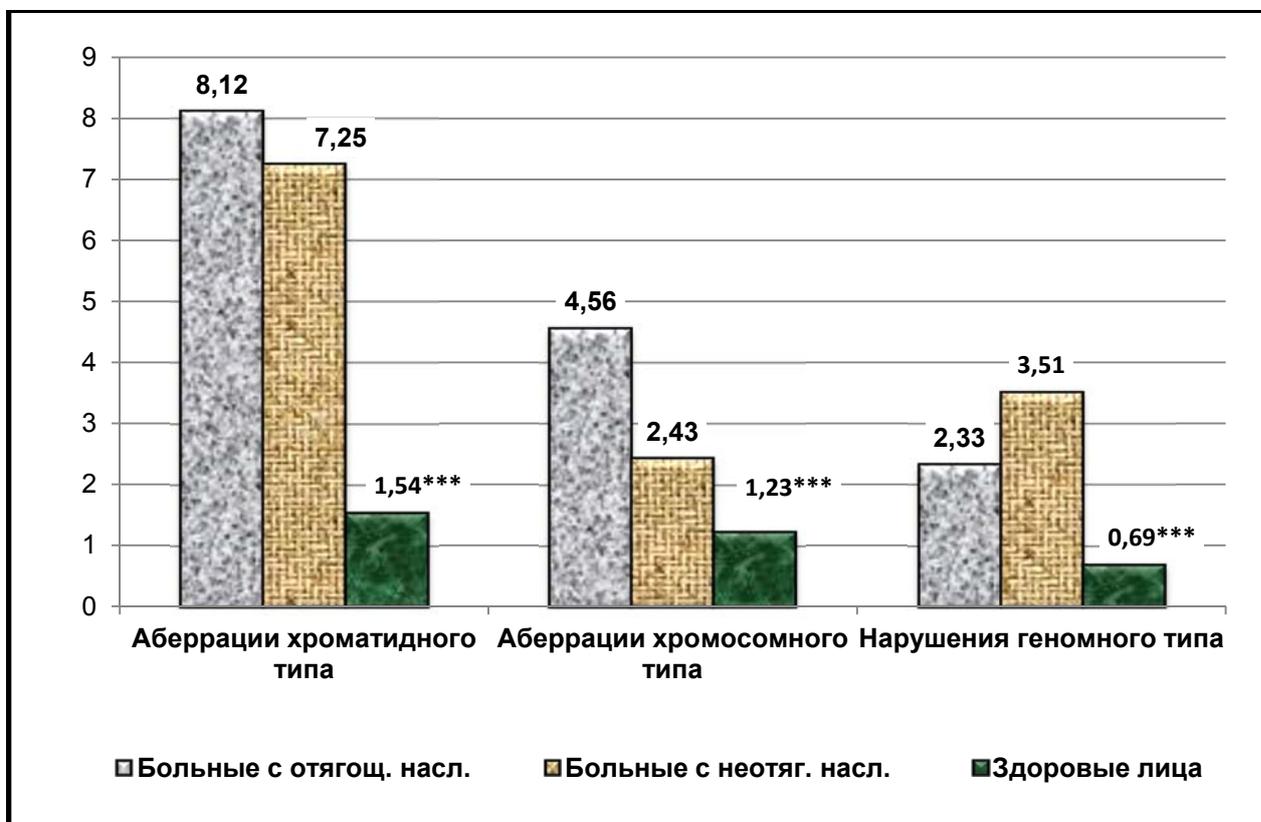


Рис. 1. Сравнительная частота нарушений хромосом у больных с отягощенным и неотягощенным анамнезом по ПБ и здоровых сверстников, %

Примечание: значимость различий между больными и здоровыми пробандами: \*\*\* –  $p < 0,001$ .

Сравнение цитогенетических показателей, проведенное в группах больных с отягощенной наследственностью по ПБ и здоровых сверстников, свидетельствовало о значимом увеличении частоты одиночных фрагментов и делеции коротких и длинных плеч среди аберраций хроматидного типа; парных фрагментов, удлинения и разрывов по центромере, дицентрических хромосом среди аберраций хромосомного типа; преждевременного расхождения центромер и полиплоидии среди нарушений геномного типа (табл.).

У больных с неотягощенной по ПБ наследственностью выявлялась повышенная частота парных фрагментов, удлинения и разрывов по центромере (аберрации хромосомного типа); одиночных фрагментов и делеции коротких и длинных плеч (аберраций хроматидного типа); преждевременного расхождения центромер и полиплоидии (нарушения геномного типа) в сравнении с частотой данных нарушений у здоровых сверстников.

Различные варианты хромосомных нарушений, которые регистрировались у больных ДР, представлены на рис. 2–4.

Следует отметить, что среди аберраций хромосомного типа (рис. 3 в–е) частота парных фрагментов была одинаковой во всех трех группах обследуемых лиц, однако хроматидно-изохроматидные обмены и дицентрики встречались только у больных детей как с отягощенным, так и неотягощенным семейным анамнезом (рис 3. д, е), в то время как у здоровых лиц данные нарушения не встречались вообще.

Таблица.

Сравнительная частота хромосомных нарушений у детей и подростков с отягощенным и неотягощенным семейным анамнезом по ПБ и здоровых лиц, %

Типы aberrаций		1 группа (n=24)	2 группа (n=23)	3 группа (n=52)
		число метафазных пластинок		
		n=2278	n=2222	n=4607
хроматидного типа	одиночные фрагменты	6,28***	6,03***	0,85***
	делеции короткого и длинного плеч	1,84***	1,22***	0,02***
всего aberrаций хроматидного типа		8,12***	7,25***	0,87***
хромосомного типа	парные фрагменты	3,12***	1,71**	0,65***
	хроматидно-изохроматидные обмены	0,09	0,09	0,0
	удлинение и разрыв по центромере	1,0**	0,54	0,0**
	дицентрики	0,35*	0,05	0,0*
всего aberrаций хромосомного типа		4,57***	2,43**	0,69**
всего aberrаций хроматидного и хромосомного типа		12,69***	9,68***	1,56***
геномного типа	полиплоидные клетки	1,49***	2,25***	0,31***
	преждевременное расхождение центромер	0,83***	1,08***	0,09***
	эндоредупликация	0,0	0,09	0,0
всего нарушений геномного типа		2,33***	3,51***	0,39***
общая частота всех нарушений кариотипа		15,06***	12,56***	1,95***

Примечание: значимость различий между больными и здоровыми пробандами: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .

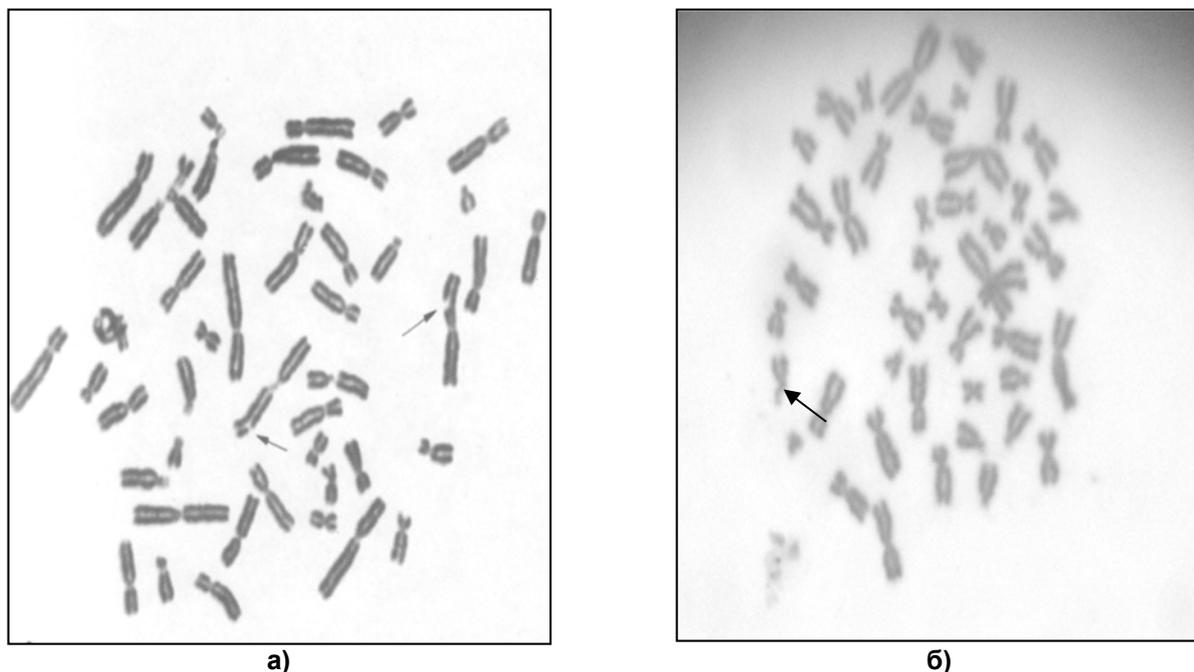
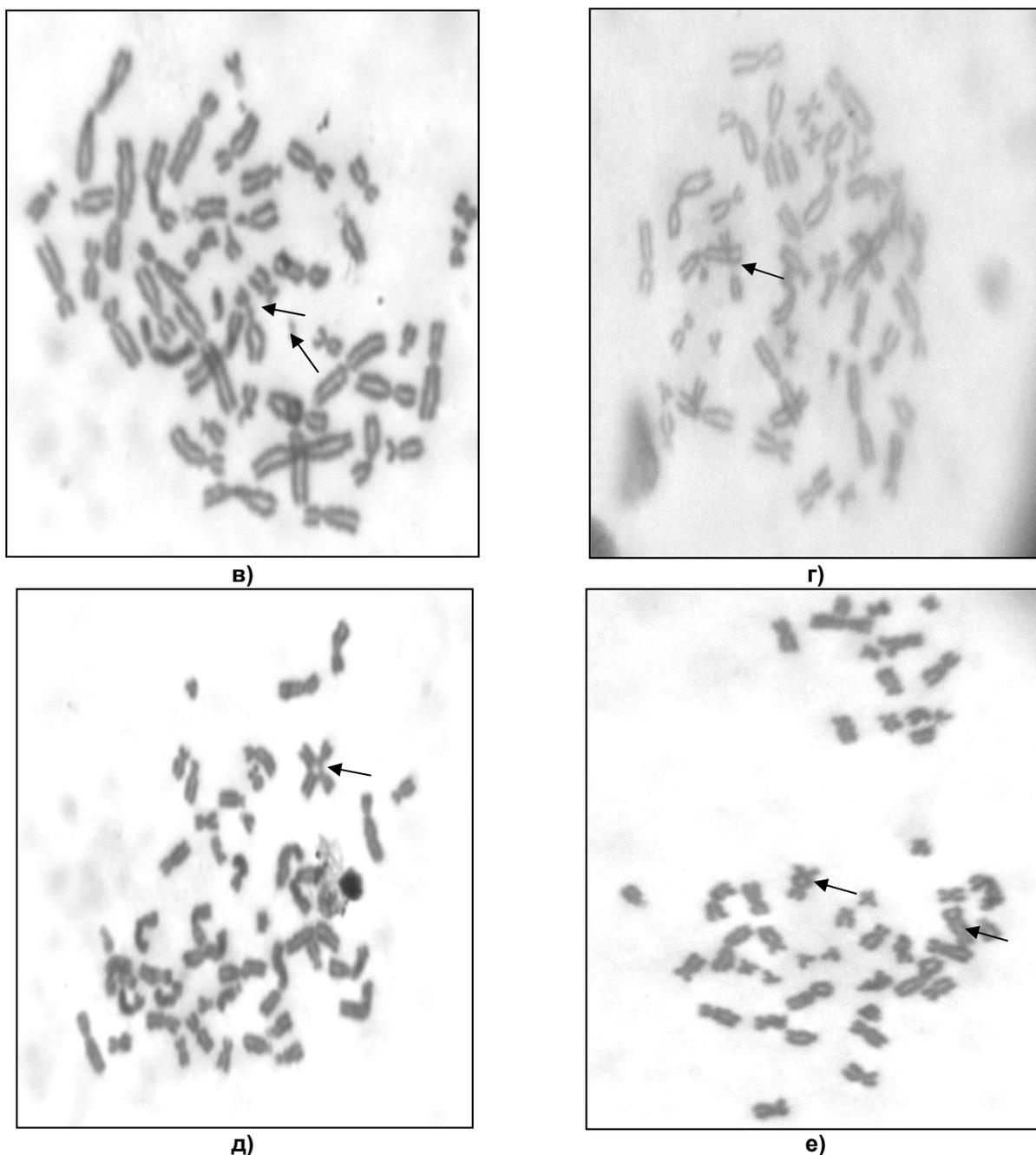


Рис. 2. Аберрации хроматидного типа: а) одиночный фрагмент; б) делеция короткого плеча

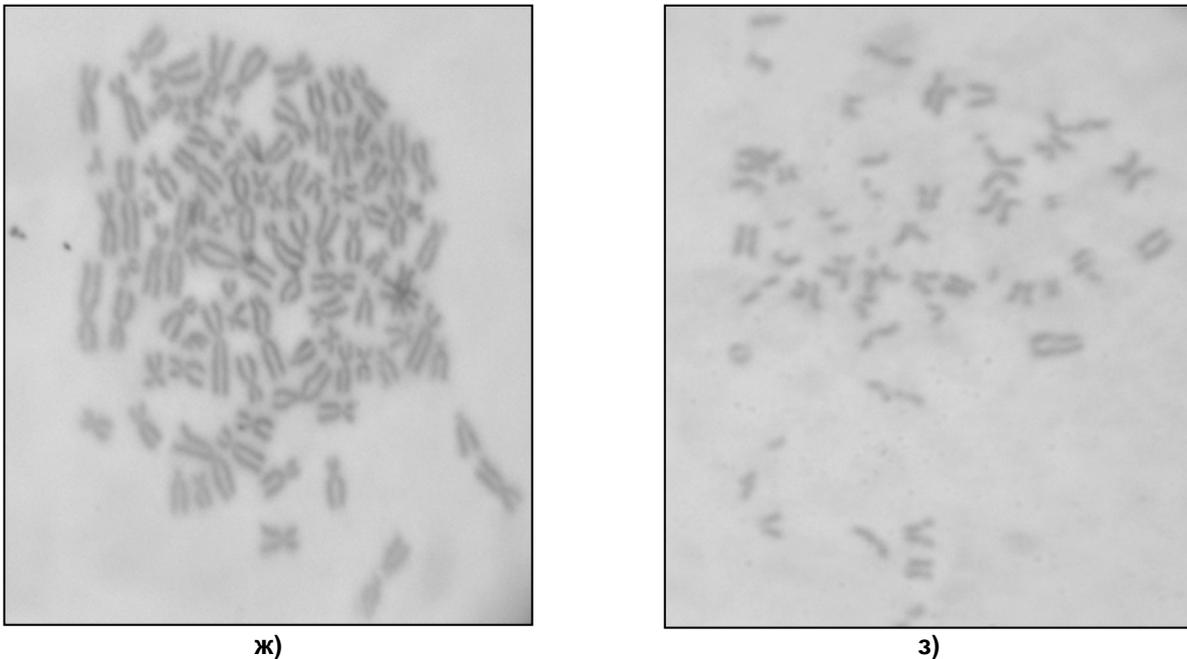


**Рис. 3. Аберрации хромосомного типа у больных с депрессиями:** в) удлинение центромеры и парный фрагмент; г) разрыв по центромере; д) хроматидно-изохроматидный обмен; е) дицентрические хромосомы

Проводя сравнение частоты цитогенетических нарушений между больными 1 и 2 группы, мы установили наличие достоверных различий в спонтанном уровне общих нарушений хромосом (15,06% и 12,56%,  $\chi^2=5,9$ ;  $p<0,05$ ). Частота отдельных нарушений хроматидного и геномного типа в обеих группах сравнения была одинаковой.

Спонтанный уровень аберраций хромосомного типа был значимо выше у больных 1 группы по сравнению с частотой нарушений у больных 2 группы (4,57% и 2,43%,  $\chi^2=16,2$ ;  $p<0,001$ ). Так, значимые различия установлены в частоте парных фрагментов (3,12% и 1,71%,  $\chi^2=9,1$ ;  $p<0,01$ ),

разрывов по центромере (0,35% и 0,05%,  $\chi^2=5,4$ ;  $p<0,05$ ), дицентрических хромосом (0,35% и 0,05%,  $\chi^2=5,4$ ;  $p<0,05$ ) в лимфоцитах периферической крови у больных с отягощенным семейным анамнезом в сравнении частотой данных нарушений у больных без отягощенной наследственности по ПБ. Вместе с тем, у больных с неотягощенным семейным анамнезом по ПБ выявлена повышенная частота нарушений геномного типа (2,33% и 3,51%,  $\chi^2=4,9$ ;  $p<0,05$ ) в сравнении с больными 1 группы.



**Рис. 4. Нарушения геномного типа у больных с депрессиями:** ж) полиплоидная клетка; з) преждевременное расхождение центромер

Таким образом, в результате проведенного исследования установлена повышенная частота нарушений хроматидного, хромосомного и геномного типов у больных депрессией как с отягощенным, так и неотягощенным семейным анамнезом в сравнении со здоровыми детьми и подростками. Кроме того, у больных с отягощенным семейным анамнезом по ПБ выявлен более высокий спонтанный уровень аберраций хромосом за счет нарушений хромосомного типа в сравнении с детьми, у которых нет наследственной отягощенности по психическим расстройствам и, в частности, по депрессиям. Выявление такого высокого уровня хромосомных нарушений в кариотипе больных с ДР, независимо от наличия или отсутствия семейного накопления психических расстройств, можно объяснить мутациями в регионе p25-26 короткого плеча хромосомы 3, в котором локализован метаботропический рецептор глутамата 7, который не только вовлечен в формирование депрессивных состояний, но и может способствовать хромосомной нестабильности. Остается много нерешенных вопросов, ответы на которые можно получить при проведении последующих генетических исследований при депрессиях у детей и подростков.

#### Список литературы

- Багацкая Н.В., Инас Гх.Свидан Уровень хромосомных аберраций у детей и подростков с депрессивными расстройствами // Вісник ХНУ імені В.Н.Каразіна. Серія: біологія. – 2012. – Вип.15, №1008. – С. 81–85. /Bagatskaya N.V., Inass Gh. Svedan Uroven' khromosomnykh aberratsiy u detey i podrostkov s depressivnyimi rasstroystvami // Visnyk KhNU imeni V.N.Karazina. Seriya: biologiya. – 2012. – Vyp.15, №1008. – S. 81–85./
- Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика, 1999. – 459с. /Glants S. Mediko-biologicheskaya statistika. – M.: Praktika, 1999. – 459s./
- 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. – K., 2003. – 25s./

- Михайлова Э.А., Проскурина Т.Ю., Мителев Д.А., Матковская Т.Н. Психологические корреляты депрессии у детей младшего школьного возраста // *Медична психологія*. – 2011. – №2. – С. 49–51.  
/Mykhaylova E.A., Proskurina T.Yu., Mitelev D.A., Matkovska T.N. Psikhologicheskiye korrelyaty depressii u detey mladshogo shkol'nogo vozrasta // *Medychna psykhologiya*. – 2011. – №2. – S. 49–51.
- Подкорытов В.С., Чайка Ю.Ю. Депрессии. Современная терапия. – М.: Торнадо, 2003. – 352с.  
/Podkorytov V.S., Chayka Yu.Yu. Depressii. Sovremennaya terapiya. – M.: Tornado, 2003. – 352s./
- Проскурина Т.Ю., Михайлова Е.А. Механизм формирования депрессии у подростков // *Сучасні методи діагностики, лікування і реабілітації психічних і соматичних розладів психогенного походження (ХУ Платоновські читання): матер. науково-практ. конф. з міжнар. участю*. – Х., 2012. – Т.2. – С. 198–199.  
/Proskurina T.Yu., Mykhaylova E.A. Mekhanizm formirovaniya depressii u podrostkov // *Suchasni metody diagnostyky, likuvannya i reabilitatsii psyhichnykh i somatychnykh rozladiv psyhogenного pokhodzhennya (ХУ Platonovs'ki chytannya): mater. naukovo-prakt. konf. z mizhnar. uchastyu*. – Kh., 2012. – T.2. – S. 198–199./
- Тиганов А.С., Снежневский А.В., Орловская Д.Д. Руководство по психиатрии. В 2-х т. – Т.1. – М.: Медицина, 1999. – 712с. /Tiganov A.S., Snezhnevskiy A.V., Orlovskaya D.D. Rukovodstvo po psikhiatrii. V 2-kh t. – T.1. – M.: Meditsina, 1999. – 712s./
- Фадеева Т.Б. Психические и нервные болезни. – М., 2002. – 114с. /Fadeyeva T.B. Psikhicheskiye i nervnyye bolezni. – M., 2002. – 114s./
- Abkevich V., Camp N.J., Hensel Ch.H. et al. Predisposition Locus for Major Depression at Chromosome 12q22-12q23.2 // *The American Journal of Human Genetics*. – 2003. – Vol.73, №6. – P. 1271–1281.
- 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.

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

**Рецензент: А.В.Некрасова / Reviewer: A.V.Nekrasova**

*Подано до редакції / Received: 2.03.2013*