

••• 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^{1,2}, Аль-Анни Инасс Гхассан Свидан^{2,3}

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

²Харьковский национальный университет имени В.Н.Каразина (Харьков, Украина)

³Багдадский 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, Горovenko, 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 χ^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).

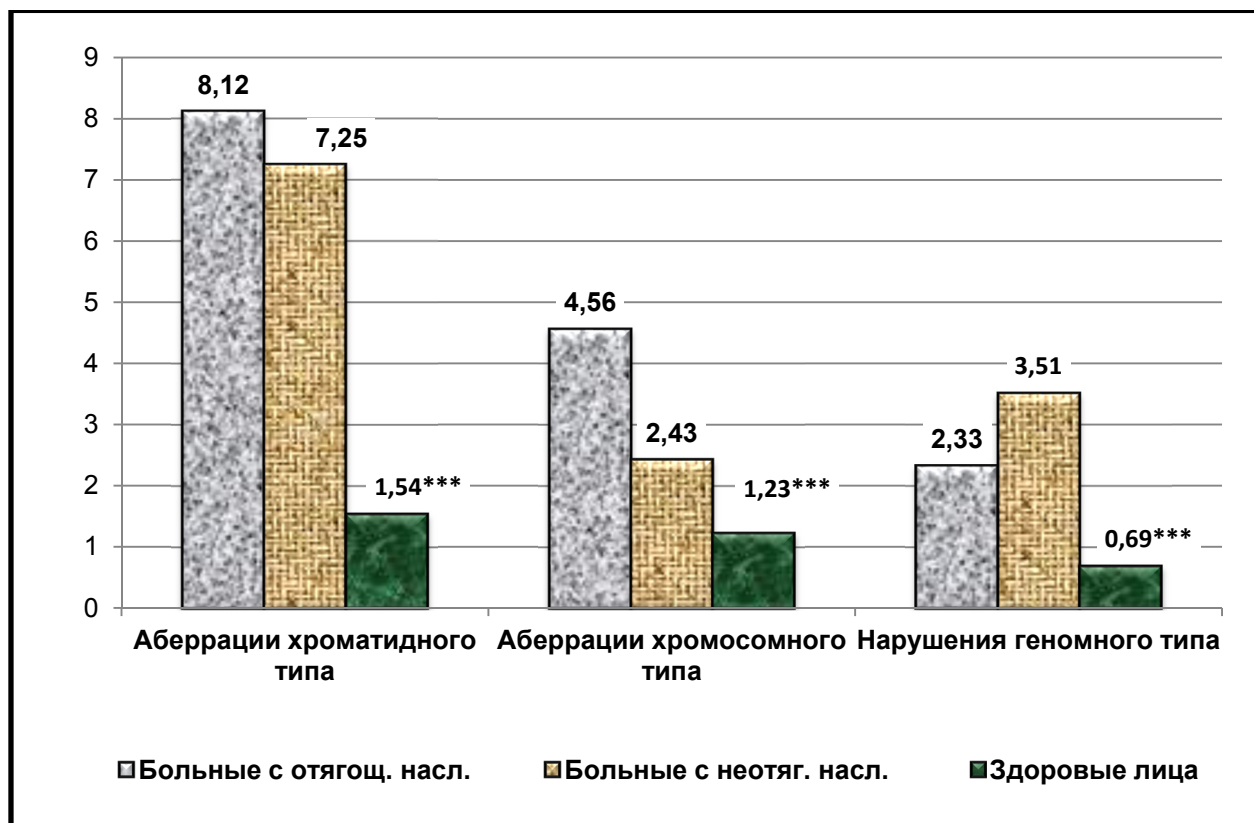


Рис. 1. Сравнительная частота нарушений хромосом у больных с отягощенным и неотягощенным анамнезом по ПБ и здоровых сверстников, %

*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 пробами: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

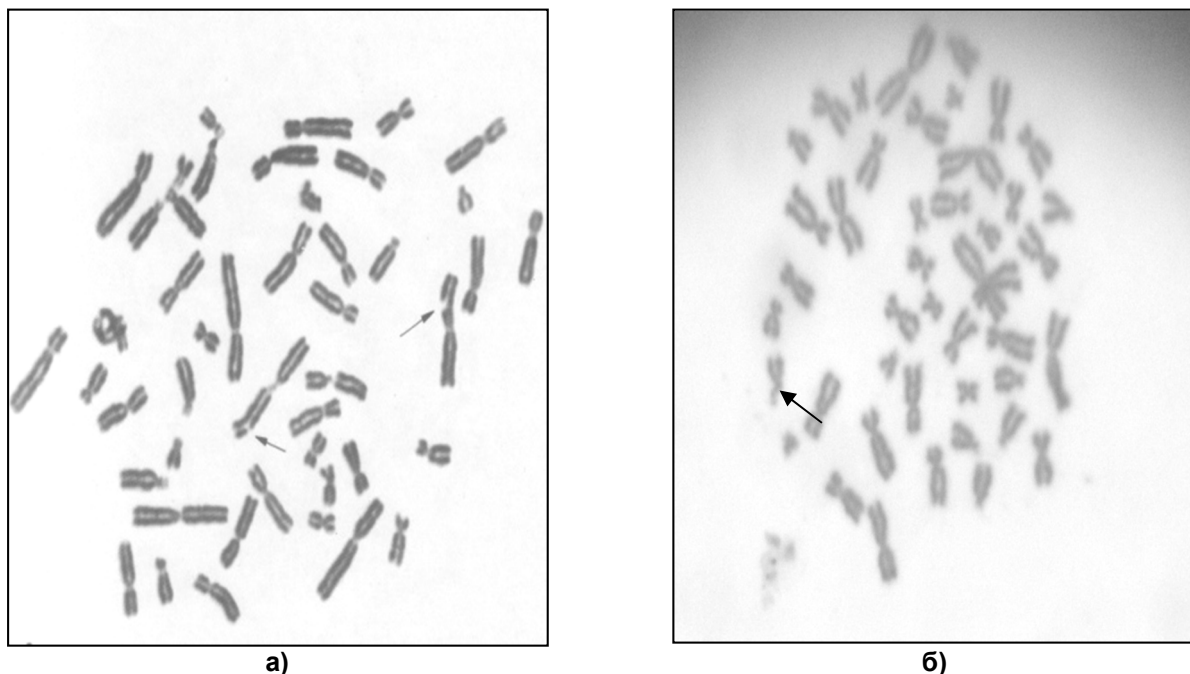


Рис. 2. Аберрации хроматидного типа: а) одиночный фрагмент; б) делеция короткого плеча

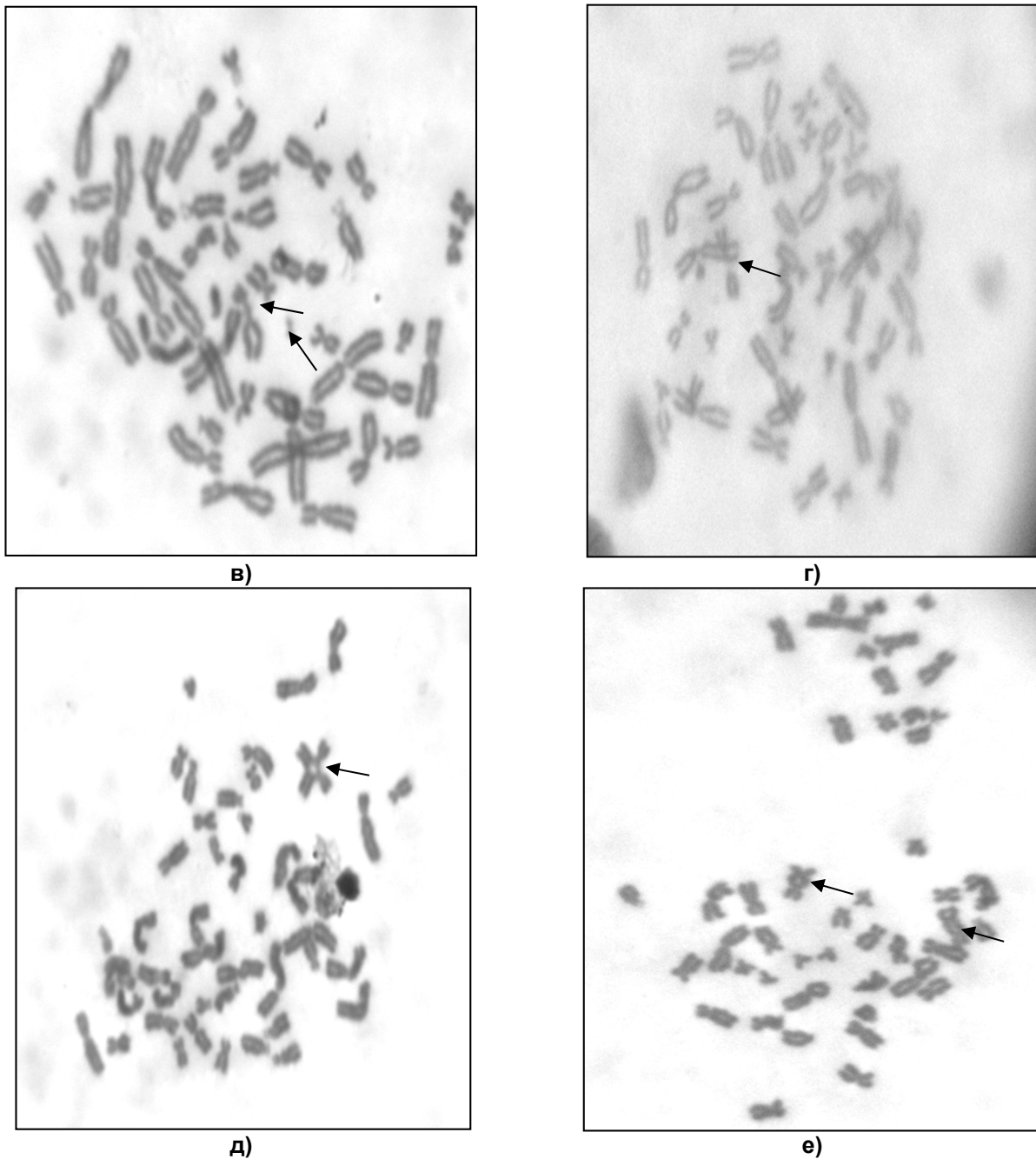


Рис. 3. Аберрации хромосомного типа у больных с депрессиями: в) удлинение центромеры и парный фрагмент; г) разрыв по центромере; д) хроматидно-изохроматидный обмен; е) дицентрические хромосомы

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.

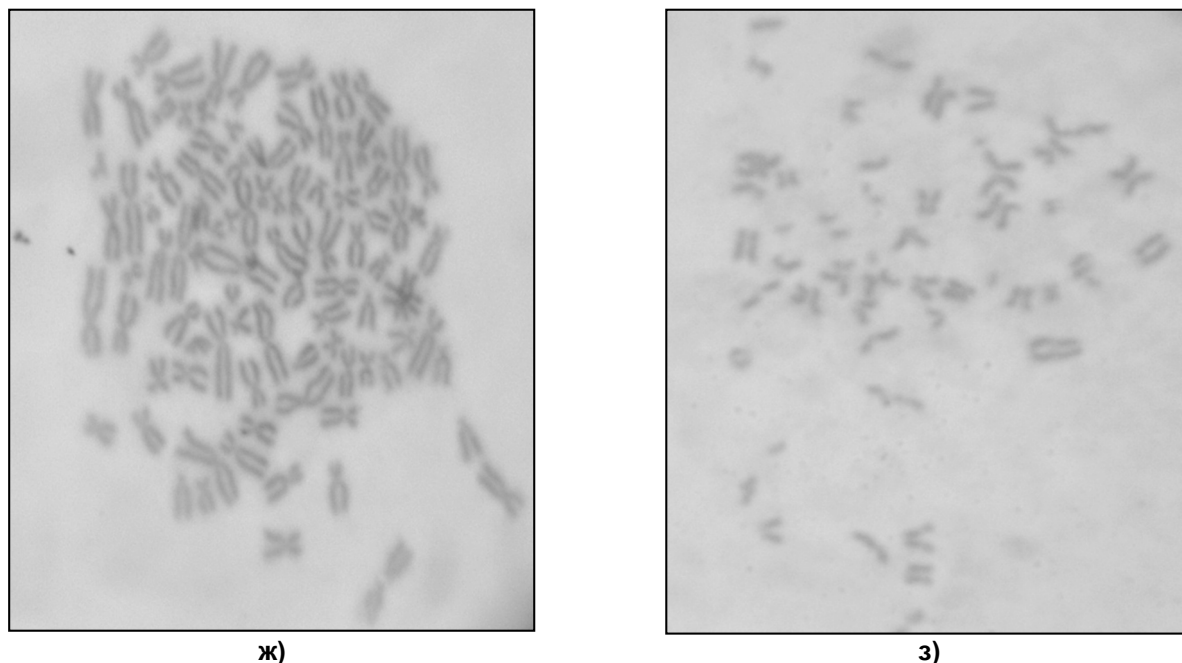


Рис. 4. Нарушения геномного типа у больных с депрессиями: ж) полиплоидная клетка; з) преждевременное расхождение центромер

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 aberrаций 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 метаболитический 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 aberrаций 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. Sveedan Uroven' khromosomnykh aberratsiy u detey i podrostkov s depressivnymi 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 lyudyiny: 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 psykholohiya. – 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 (XY 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 psikhichnykh i somatichnykh rozladiv psykhogennogo pokhodzhennya (XY 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 psikhiiatrii. 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