

Особенности дерматоглифики у детей с острой лейкоемией с учетом кариотипа клеток опухолевого клона

Е.В. Кучер

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

Острая лейкоемия является генетически обусловленным заболеванием, в связи с чем исследования по выявлению и изучению генетических маркеров, наиболее характерных для данной патологии, у детей являются чрезвычайно актуальными. Известно о существовании определенной связи между дерматоструктурами и хромосомами человека. Результаты изучения особенностей дерматоглифики у детей с острой лейкоемией с учетом кариотипа клеток опухолевого клона показали, что у детей с острой лимфобластной лейкоемией и острой миелобластной лейкоемией с экспрессией химерных генов, характерных для каждого варианта заболевания, выявляли определенные патологические дерматоглифические признаки, присутствие которых на пальцах и ладонях обуславливают соответствующие хромосомы.

Ключевые слова: дети, острая лейкоемия, дерматоглифика, экспрессия химерных генов.

В основе развития онкогематологической патологии у детей лежит наследственная предрасположенность, ассоциирующаяся с генетическими факторами организма, изучение которых способствует раскрытию механизмов становления и развития лейкоемического процесса. Доказано, что формирование лейкоемического клона происходит на фоне нестабильности кариотипа; мутация, многоступенчато приводящая к лейкоемии, возникает в определенных локусах. Важным является существование генетической закономерности того, что определенные последовательности ДНК имеют необычайно высокую склонность к мутациям. Если есть хромосомный дисбаланс, генетически обусловленная повышенная мутабельность клеток, то именно здесь «создаются благоприятные условия» для закрепления мутаций, изменения генетической программы клеток, их малигнизации. При этом в образовавшемся опухолевом клоне выявляются определенные изменения либо в структуре одного (или нескольких) протоонкогенов, либо в изменении их локализации, либо в увеличении числа копий (амплификации), либо в увеличении экспрессии, либо в появлении мутаций. Известно, что ранние перестройки определенных хромосом являются важным условием для активации латентных генов при их транспозиции в новое генетическое окружение [1–6].

Одним из общепризнанных генетических маркеров различных заболеваний у человека является характер кожных рисунков на пальцах и ладонях. Известно, что гены, ответственные за появление в кожном рельефе узора типа «завиток» имеют локализацию на 13–15-й хромосомах, «дуги» – на 16–18-й хромосомах, «петли» – на 21-й и 22-й хромосомах; за ладонный рисунок «отвечают» 6-я и 8-я хромосомы [7, 8]. Следует отметить, что именно в этих хромосомах наблюдаются аномалии при лейкоемиях, так как в этих хромосомах локализуются клеточные протоонкогены, которым отводится основная роль в процессах лейкогенеза.

Цель исследования: изучение особенностей дерматоглифики у детей с острой лимфобластной лейкоемией (ОЛЛ) и острой миелобластной лейкоемией (ОМЛ) с учетом кариотипа клеток опухолевого клона.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дерматоглифическое исследование проведено у 242 детей с острой лейкоемией (165 пациентов с ОЛЛ и 77 – с ОМЛ) и 145 практически здоровых детей без гематологической патологии (группа контроля) в возрасте от 1 до 18 лет. Исследование ладонной дерматоглифики осуществляли по классической методике CUMMINS, MYDLO, пальцевых узоров – по системе HENRY. Учитывая модифицирующее влияние пола на экспрессивность генов папиллярного узора, при анализе дерматоглифических данных все обследованные дети были распределены по половому признаку. Учитывая наличие взаимосвязи между функциональной асимметрией конечностей и кожных узоров, анализ проводили на правой и левой руках отдельно. Величину информативности признаков определяли по методике Шермана, степень их достоверности – по величине коэффициента Стьюдента (t). Молекулярно-генетическое исследование с использованием метода RT-PCR проведено у 93 детей с острой лейкоемией (у 60 – с ОЛЛ, у 33 – с ОМЛ). Специфические праймеры и режимы амплификации соответствовали стандартизированным протоколам.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием методов дискриминантного анализа. Исследования проведены в ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На основании результатов сравнительного анализа 365 дерматоглифических показателей у детей с ОЛЛ и ОМЛ в сравнении с детьми контрольной группы выявлено значительное количество показателей, частоты которых достоверно отличаются в сравниваемых группах детей. Так, несмотря на преобладание ульнарных петель (LU) среди других пальцевых узоров их встречаемость, наряду с дугами (A) и завитками (W), у больных с ОЛЛ значительно меньше, чем у здоровых детей. Это обусловлено статистически значимым увеличением частоты встречаемости ульнарных и радиальных центральных карманов (ЦК–U и ЦК–R) ($p < 0,001$), а также двойных петель (ДП) на дистальных фалангах пальцев рук у детей с ОЛЛ ($p < 0,02$). Изучение папиллярных линий на II, III и IV межпальцевых подушечках выявило достоверно больший процент узоров у детей с ОЛЛ по сравнению с контролем. Рисунок d на II межпальцевой подушечке обусловлен наличием дополнительного пальцевого трирадиуса a', а на IV – d'. В соответствии с этим дополнительные пальцевые трирадиусы a' и d' достоверно чаще, чем у здоровых, отмечали у детей с ОЛЛ (преимущественно в группе мальчиков) ($p < 0,001$). В наблюдениях дополнительный пальцевый трирадиус встречался чаще на IV межпальцевой подушечке, чем на II. Аналогичные результаты были получены при изучении характера узора на тенаре и I межпальцевой подушечке. Встречаемость узоров в этих областях гораздо ниже, чем на гипотенаре.

Таблица 1

Взаимосвязь между дерматоглифическими показателями и экспрессией химерных генов у детей с ОЛЛ

Химерные гены	Дерматоглифические показатели
E2A-PBX1t(1;19)	ЦК-U на I-III пальцах левой руки, ЦК-R на правом мизинце
E2A-PBX1t(1;19)	ЦК-R на II пальце и мизинце правой руки
BCR-ABL p190 t(9;22)	LR на I пальце обеих рук и левом мизинце

Таблица 2

Взаимосвязь между дерматоглифическими показателями и экспрессией химерных генов у детей с ОМЛ

Химерные гены	Дерматоглифические показатели
AML-ETO t(8;21)	LU на I пальце обеих рук и на IV пальце правой руки
AML-ETO t(8;21)	LR на IV и V пальцах левой руки
AML-ETO t(8;21)	LR и LU на обеих руках
AML-ETO t(8;21)	LR и LU на левой руке
CBFB-MYH11 inv(16)	ДП-U на II пальце левой и IV пальце правой руки
CBFB-MYH11 inv(16)	ДП-U на II и III пальцах левой руки
CBFB-MYH11 inv(16)	ДП-U на II пальце левой руки
CBFB-MYH11 inv(16)	ДП-R на IV пальце правой руки

В группе детей с ОМЛ ход папиллярных линий на ладонях обеих рук свидетельствует о более частом расположении здесь рисунка, статистически значимом по сравнению со здоровыми детьми ($p < 0,01$). Отмечен половой диморфизм, проявляющийся в преобладании дополнительных пальцевых трирадиусов в группе мальчиков. Центральное расположение карпального осевого трирадиуса хоть и преобладало в группе детей с ОМЛ, но все же отмечалось у меньшего числа по сравнению с контролем за счет статистически достоверного учащения его смещения на ультрамарный край ладони как у мальчиков, так и у девочек с ОМЛ ($p < 0,02$). Результаты дерматоглифического скрининга выявили достоверные различия в окончаниях главных ладонных линий А, В, С, D на обеих ладонях у детей с ОМЛ по сравнению с контролем. Наиболее значимы они в окончании главной ладонной линии А ($p < 0,001$); линии В, С и D в диагностическом отношении оказались менее информативными. Следует обратить внимание на увеличение частоты слияния главных ладонных линий С и В на правой руке у мальчиков ($p < 0,001$) и у девочек ($p < 0,01$) с ОМЛ. Анализ дерматоглификограмм установил также наличие билатеральных и половых вариаций в окончании главных ладонных линий у детей с ОМЛ.

Установлено, что существуют дерматоглифические признаки, характерные для всех вариантов острой лейкемии, однако степень их выраженности относительно контроля различна. Наиболее диагностически значимыми для острой лейкемии у детей, как лимфобластного, так и миелобластного вариантов заболевания, являются: окончание главной ладонной линии А на одной или обеих ладонях во 2-м поле, наличие сложного узора на

дистальной фаланге II и III пальцев одной или обеих рук и величина гребневой плотности более 25 («Дерматокомплекс «Л»). Полученные данные согласуются с результатами наших предыдущих исследований [9, 10].

Результаты изучения особенностей дерматоглифики у детей с ОЛЛ и ОМЛ с учетом особенностей кариотипа клеток опухолевого клона свидетельствуют, что у детей с острой лейкемией с экспрессией химерных генов, характерных для каждого варианта заболевания, выявляли определенные патологические дерматоглифические признаки, присутствие которых на пальцах и ладонях обуславливают соответствующие хромосомы (табл. 1, 2).

ВЫВОДЫ

1. Изучение особенностей дерматоглифики у детей с острой лейкемией показало существование связи между качественной и количественной характеристиками ладонного рельефа и пальцевых узоров с одной стороны и патологией – с другой.

2. Установленная ассоциативная связь между характером распределения дерматоглифических показателей, а также особенностями кожных узоров ладоней и пальцев рук у детей и предрасположенностью к развитию острой лейкемии свидетельствует о генетической детерминированности данного заболевания.

3. Результаты исследования свидетельствуют о целесообразности проведения дерматоглифического скрининга у детей с целью выявления предрасположенности к развитию лейкоемического процесса и формирования групп риска по онкогематологической патологии на этапах диспансеризации детского населения.

Особливості дерматогліфіки у дітей з гострою лейкемією з урахуванням кариотипу клітин пухлинного клону О.В. Кучер

Гостра лейкемія є генетично зумовленим захворюванням, у зв'язку з чим дослідження з визначення генетичних маркерів, найбільш характерних для даної патології, у дітей є надзвичайно актуальними. Відомо про існування певного зв'язку між дерматоструктурами й хромосомами людини. Результати вивчення особливостей дерматогліфіки у дітей з гострою лейкемією з урахуванням кариотипу клітин пухлинного клону засвідчили, що у дітей з гострою лімфобластною лейкемією і гострою мієлобластною лейкемією із експресією химерних генів, характерних для кожного варіанту захворювання, виявляли певні патологічні дерматогліфічні ознаки, присутність яких на пальцях і долонях зумовлюють відповідні хромосоми.

Ключові слова: діти, гостра лейкемія, дерматогліфіка, експресія химерних генів.

The peculiarities of dermatoglyphics of children with acute leukemia bearing in mind the oncotic clone cells karyotype E.V. Kucher

The acute leukemia is ancestrally caused illness. Due to it, researches on reveal and study of the genetic markers, being the most typical for this pathology of children, are now up to date. The mutual link between dermatoglyphics structures and human chromosomes is known as well as that specific chromosome is responsible for the appearance of specific drawing. The results of the research of peculiarities of dermatoglyphics of children with acute leukemia bearing in mind the oncotic clone cells karyotype have shown that children with ALL and AML alongside with himeric gene expression had certain pathological dermatoglyphics characteristics, the existence of which at fingers and palms causes the relevant chromosomes.

Key words: children, acute leukemia, dermatoglyphics, chimeric gene expression.

Сведения об авторе

Кучер Елена Владимировна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 483-16-61, (067) 866-13-37. E-mail: Olena.kucher@mail.ru

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бочков Н.П. Клиническая генетика / Н.П. Бочков // М.: ГЭОТАР – МЕД, 2001. – 447 с.
2. Волкова М.А. Клиническая онкогематология / М.А. Волкова // М.: Медицина, 2001. – 576 с.
3. Greaves MF. Aetiology of acute leukaemia / MF. Greaves // Lancet. – 2010. – Vol. 9. – P. 344–349.
4. Rieder H. Cytogenetic findings in acute lymphoblastic leukemia / H. Rieder, C. Fonatsch // Acute leukemias IV. – 2009. – Vol. 38. – P. 413–419.
5. Dohner H. Implication of the molecular characterization of acute myeloid leukemia / H. Dohner // Hematology. – 2007. – № 1. – P. 412–419.
6. Bartolo C. Molecular diagnosis in pediatric acute leukemias / C. Bartolo, DS. Viswanatha // Clin. Lab. Med. – 2010. – Vol. 20. – P. 139–182.
7. Wertenleki W. Dermatoglyphics and Clinical Genetics / W. Wertenleki, C. Plato // Karyogram. – 2011. – Vol. 8, № 2. – P. 32–38.
8. Wertenleki W. Clinical Dermatoglyphics / W. Wertenleki // Oxford University Press, 2003. – P. 11–14.
9. Кучер О.В. Дерматогліфічний скринінг у дітей з гострою лімфобластною лейкемією / О. В. Кучер // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2001. – № 6. – С. 37–39.
10. Кучер О.В. Особливості дерматогліфіки у дітей з гострою мієлобластною лейкемією / О. В. Кучер // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2002. – № 1. – С. 27–30.

Статья поступила в редакцию 02.10.2015

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ ЖУРНАЛА «СЕМЕЙНАЯ МЕДИЦИНА»

Материалы исследования должны сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором оно было выполнено, с визой руководства (научного руководителя), заверенной круглой печатью учреждения, и экспертным заключением о возможности публикации в открытой печати.

На последней странице статьи должны быть собственноручные подписи всех авторов, фамилия, имя и отчество (полностью), почтовый адрес предприятия, номера телефонов (служебный), степень, звание, должность. Обязательно наличие контактного телефона автора/ов, с которым/и редакция может общаться по возникшим вопросам.

1. Статья подается на украинском или русском и английском языках в 2 экземплярах, которые подписаны всеми авторами.

2. Каждый автор должен указать свои данные на украинском или русском и английском языках (фамилию, имя, отчество, научное звание (должность), научную степень, отрасль специализации, место работы, служебный адрес, почтовый индекс, служебный телефон или адрес электронной почты).

Для регистрации статьи в наукометрических базах необходимо подготовить дополнительный список литературы на английском языке в виде отдельного файла в таком формате:

ФИО авторов. год. Название статьи. Источник. Том (если есть); номер: страницы.

Пример указан ниже.

Пример цитированной литературы в соответствии с общепринятыми правилами оформления	Пример цитированной литературы для регистрации в наукометрических базах
Astley S.J. Measuring the facial phenotype of individuals with prenatal alcohol exposure: correlations with brain dysfunction / S.J. Astley, S.K. Clarren // Alcohol Alcohol. – 2001. – V. 36. – P. 147–159.	Astley SJ, Clarren SK. 2001. Measuring the facial phenotype of individuals with prenatal alcohol exposure: correlations with brain dysfunction. Alcohol Alcohol. 36:147–159.
Maternal First-Trimester Enterovirus Infection and Future Risk of Type 1 Diabetes in the Exposed Fetus / H.R. Viskari, M. Roivainen, A. Reunanen [et al.] // Diabetes Care. 2012 Jun;35(6):1328–32.	Viskari HR, Roivainen M, Reunanen A et al. 2012, Jun. Maternal First-Trimester Enterovirus Infection and Future Risk of Type 1 Diabetes in the Exposed Fetus. Diabetes Care. 35(6):1328–32.

5. К статье следует прислать рефераты на украинском, русском и английском языках с обязательным указанием фамилий и инициалов авторов на этих языках. Объем резюме не должен превышать 200–250 слов. Обязательно указываются «ключевые слова» (от 3 до 8 слов) в порядке значимости, способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Резюме является независимым от статьи источником информации. **Резюме к оригинальной статье должно быть структурированным: а) цель исследования; б) материал и методы; в) результаты; г) заключение.** Все разделы в резюме должны быть выделены в тексте жирным шрифтом.

Для остальных статей (обзор, лекции, обмен опытом и др.) резюме должно включать краткое изложение основной концепции статьи и ключевые слова.

6. Требования к иллюстративному материалу:

- Иллюстрация может быть подана в виде: фотографии, слайда, рентгенограммы, электронного файла.
- Иллюстрация должна быть подготовлена на высоком качественном уровне.
- Поданные иллюстрации должны соответствовать основному смыслу статьи.
- Иллюстрация должна быть максимально свободна от надписей, которые следует перенести в подписную подпись.

- Подписи к иллюстрациям подаются на листе бумаги в конце статьи.
- Каждая иллюстрация должна иметь общее название.
- Иллюстрации следует передавать в отдельном конверте с указанием названия статьи и ФИО. автора.
- В статье следует указать место, где, по мнению автора, желательно было бы поместить иллюстрацию.
- Иллюстрация, поданная в электронном виде, должна иметь разрешение не менее 300 dpi (масштаб 1:1).

7. Таблицы должны быть компактными. Название столбцов и строк должны соответствовать их содержанию, текст подается без сокращений.

8. В статье не допускается сокращения слов, кроме общепринятых в научной литературе. Все измерения подаются в системе единиц СИ.

9. Статья должна содержать практические выводы и рекомендации для клиницистов.

10. Редакция оставляет за собой право редактировать статьи.

11. При несоблюдении указанных требований оформления статьи, редакция возвращает ее авторам без рассмотрения.

12. Статья должна быть записана в формате WORD-97, 98, 2000–2003; размер шрифта — 12 пунктов.

13. Материалы статей, принятых к печати (рукописи, иллюстрации, диски), не возвращаются.

Статьи просим присылать по адресу: 03039, Киев, а/я 4, Редакция журнала «Семейная медицина»; e-mail: alexandra@professional-event.com. Тел./факс: (044) 220-15-41, 220-15-43.