

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ КЛІТИННОЇ БІОЛОГІЇ ТА ГЕНЕТИЧНОЇ ІНЖЕНЕРІЇ**

АЛЬ-АННІ ІНАС ГХАССАН СВІДАН

УДК 616.89-008.454-053.2/.5:575.1

**ГЕНЕАЛОГІЧНА І ЦИТОГЕНЕТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕПРЕСІЙ
У ДІТЕЙ І ПІДЛІТКІВ**

03.00.15 – генетика

**АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата біологічних наук**

Київ – 2015

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Харківському національному університеті імені В.Н. Каразіна Міністерства науки і освіти України (м. Харків)

Науковий керівник: доктор біологічних наук, професор
Багацька Наталія Василівна,
 ДУ “Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків
 НАМН України”, завідувач лабораторії
 медичної генетики, м. Харків.

Офіційні опоненти: доктор біологічних наук, професор
Заставна Данута Володимирівна,
 ДУ “Інститут спадкової патології
 НАМН України”, м. Львів, завідувач
 відділення діагностики спадкової патології;

доктор біологічних наук
Філіпцова Ольга Володимирівна,
 Національний фармацевтичний університет МОЗ України,
 зав. кафедри біології.

Захист дисертації відбудеться “ 24 ” вересня 2015 року о 11.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради К 26.202.01 Інституту клітинної біології та генетичної інженерії НАН України (03143, м. Київ, вул. Акад. Заболотного, 148).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Інституту клітинної біології та генетичної інженерії НАН України за адресою 03143, м. Київ, вул. Акад. Заболотного, 148.

Автореферат розісланий “ _____ ” _____ 2015 р.

Вчений секретар спеціалізованої вченої ради кандидат біологічних наук
 К.В. Листван

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Однією з надзвичайно важливих проблем психічного здоров'я підростаючого покоління у світі, в тому числі й в Україні, є депресивні розлади (ДР). На сьогодні встановлено достатньо широку розповсюдженість цих станів, які характеризуються раннім початком виникнення, підвищенням частоти суїцидів, більше за 50 % яких обумовлено саме депресією (S.Malhotra, P.P.Das, 2007; S.S. Daniel et al., 2009).

Згідно з популяційними дослідженнями, частота ДР у дитячому та підлітковому віці коливається від 0,5% до 8 % і підвищується в юнацькому віці до 20 % і вище (А.И. Подольский, 2004; Л.М. Ким, 2006; Н.Е. Кравченко, 2007; Е.И. Гусев, А.Н. Боголепова, 2014).

Серед причин, які приводять до депресії, визначають соціодемографічні, психологічні, біологічні, сімейні, які корелюють з віком, етнічною приналежністю, соціоекономічним статусом, типом сімейної дисфункції, стресами протягом життя, психопатологією у батьків, низьким інтелектуальним рівнем, наявністю соматичних захворювань, заниженою самооцінкою тощо (D.F. Levinson et al., 2003; N. Craddock et al., 2005; Е.Д. Гиндина и др., 2006; Д.А. Гайсина и др., 2008; М.В. Алфимова и др., 2009; Б.В. Михайлов, 2011; Т.Ю. Проскуріна, Е.А. Михайлова, 2012, 2014). Суттєвий вклад у формування депресії вносять й спадкові фактори (F. Rice, 2010; Е.З. Сабирова, 2011). Встановлено зв'язок між наявністю психічних захворювань у батьків та ризиком виникнення депресії у їхніх дітей (Е.Д. Счастныи, Ю.Н. Горбачевич, 2012). Виявлено, що у носіїв генів *CYP2D6* і *CYP2C19* порушуються метаболічні процеси в організмі, що може приводити до суїцидальної поведінки такої людини (V. Krishnan, E.J. Nestler, 2008). В інших дослідженнях доведено, що у формуванні депресії суттєва роль належить генам *HTR2A*, *MTHFR*, *SLC6A4* та ін. (S.J. Lewis et al., 2006; A. Corvin et al., 2007; S. Lopez-Leyn et al., 2008).

Роботи, що присвячені вивченню стану хромосомного апарату у осіб із депресією, нечисленні і присвячені переважно хромосомним порушенням у дорослих осіб з великими депресивними розладами (F.S. Goes et al., 2007; S.P. Hamilton, 2011). Визначено, що в хромосомі 3p25-26 локалізований метаботропічний рецептор глутамату 7, який включається у формування депресії (M.L. Pergadia et al., 2011). Інші дослідники вважають, що у виникненні депресії приймають участь гени, що розташовані на хромосомах 15q25.5-26.2 (D.F. Levinson et al., 2007), 2p11-q14 і 13q21-33 (F.S. Goes et al., 2007), 4p16, 12q23-24, 16p13, 21q22, Xq24-26 (R.E. Straub et al., 1994; V. Abkevich et al., 2003), 8, 17 (S.C.M. Middeldorp et al., 2009) та ін. (S.P. Hamilton et al., 2011), що вказує на неоднозначність отриманих результатів.

Недостатньо дослідженими залишаються питання накопичення депресивних та інших неінфекційних захворювань у сім'ях хворих дітей і підлітків, тип успадкування депресивних розладів, а також виявлення пошкодженості окремих хромосом у лімфоцитах периферичної крові (ЛПК) при спонтанному і хімічно індукованому мутагенезі *in vitro*. Вирішення цих питань має як фундаментальне, так і прикладне значення, що дозволить виявляти осіб високого ризику щодо хромосомної нестабільності при депресії для

попередження виникнення репродуктивних і онкологічних порушень у майбутньому.

Враховуючи вищевикладене, вивчення ролі спадкових факторів у формуванні депресивних розладів у дітей та підлітків є надзвичайно актуальним і своєчасним завданням.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконувалась у ХНУ імені В.Н. Каразіна на базі ДУ “Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України” в межах двох НДР “Розробити технологію психопрофілактики суїцидальної поведінки у підлітків з психічними непсихотичними розладами” (№ держреєстрації 0110U001049 , шифр НАМН 56/10, 2010-2011 рр.) за національною програмою “Здоров'я нації” (2010-2011 рр.) та “Вивчити механізм і прогресування депресивних розладів у дітей в період статевого дозрівання” (2013-2015 рр.), № держреєстрації 0113U001069, шифр НАМН 73/13.

Мета і завдання дослідження: Метою дослідження було визначення внеску спадкових факторів у формування депресивних розладів в дитячому та підлітковому віці.

Для досягнення даної мети були поставлені наступні **завдання**:

1. Визначити сімейну агрегацію психічних захворювань у родовах пробандів із депресією.
2. Проаналізувати накопичення мультифакторіальних захворювань в сім'ях дітей і підлітків із депресивними розладами порівняно з сім'ями здорових однолітків.
3. Провести тестування моделей успадкування депресивних розладів.
4. Вивчити спонтанний рівень хромосомної нестабільності (частоту і спектр аберацій хромосом) в лімфоцитах периферичної крові у дітей і підлітків обох статей різного віку з депресивними розладами з урахуванням спадкової обтяженості щодо психічних хвороб.
5. Визначити рівень мутаційної мінливості в лімфоцитах периферичної крові після впливу модельним мутагеном (мітоміцином С) *in vitro* у дітей і підлітків із депресивними розладами.
6. Виділити інформативні прогностичні ознаки для виявлення осіб високого ризику до порушень хромосомного апарату у дітей і підлітків із депресією.

Об'єкт дослідження – депресивні розлади і неінфекційні захворювання в сім'ях пробандів; тип успадкування захворювання, цитогенетичні особливості та рівень мутаційної мінливості хромосом у дітей та підлітків обох статей із депресивними розладами до і після мутагенного навантаження мітоміцином С.

Предмет дослідження – родоводи; частота і спектр хромосомних аберацій, мутаційна мінливість під впливом модельного мутагену мітоміцину С в лімфоцитах периферичної крові *in vitro* у дітей та підлітків обох статей із депресивними розладами.

Методи дослідження – генеалогічний, сегрегаційний, компонентний, цитогенетичний, статистичні (параметричні та непараметричні).

Наукова новизна одержаних результатів.

Вперше обґрунтовано і надано нове рішення наукового завдання, яке присвячено дослідженню генеалогічних і цитогенетичних особливостей при депресивних розладах у дітей та підлітків обох статей.

Установлено, що спадкова обтяженість до психічних хвороб реєструвалась у 66,0 % сімей, до депресивних розладів – у 56,0 % сімей. Визначено сімейне накопичення психічних і неінфекційних захворювань у родовах хворих із депресією. Передача патологічних ознак у ряду поколінь пробандів із депресивними розладами здійснювалась у 1,8 разів частіше по материнській лінії, ніж по батьківській і в 3,6 разів частіше, ніж по обох лініях одночасно. Визначено, що внесок спадкової компоненти у формування депресії дорівнював 65,5 %.

Вперше на підставі вивчення стану хромосомного апарату у дітей та підлітків із депресивними розладами встановлено збільшення спонтанного рівня хромосомних порушень у 4,4 разів порівняно зі здоровими однолітками, що свідчить про дестабілізацію генома хворих пробандів. Визначено вірогідне підвищення рівня хромосомних порушень у хворих із депресією в залежності від статі хворих та спадкової обтяженості щодо психічних хвороб.

Вперше оцінено рівень мутаційної мінливості в лімфоцитах периферичної крові пробандів із депресією після впливу модельним мутагеном-провокатором мітоміцином *C in vitro*. Доведено збільшення загального рівня хромосомних аберацій після додаткового мутагенного навантаження на лімфоцити периферичної крові *in vitro* у дітей та підлітків із депресією та здорових однолітків, оцінено приховану хромосомну нестабільність у лімфоцитах периферичної крові хворих пробандів.

Вперше на підставі проведеного дослідження визначено інформативні прогностичні ознаки для виявлення осіб високого ризику щодо порушень хромосомного апарату серед дітей та підлітків із депресивними розладами.

Практичне значення одержаних результатів.

У дітей та підлітків із депресивними станами визначено прогностичні ознаки для виявлення осіб високого ризику щодо хромосомної нестабільності, що знайшло підтвердження в патенті України на корисну модель “Спосіб виявлення осіб високого ризику щодо порушень хромосомного апарату у дітей та підлітків із депресивними розладами” (Н.В. Багацька, Т.Ю. Проскуріна, Е.А. Михайлова, Інас Гх. Свідан. № 10906 МПК (2013) А61В 10/00, G06К 9/00. Заявл. 11.09.2013. Опубл. 25.12.2013. – Бюл. №.22. – 6 с.). Ефективність запропонованих критеріїв прогнозу для виявлення осіб високого ризику щодо порушень хромосомного апарату склала 84,8 %.

Отримані результати впроваджено в роботу клініки і поліклініки ДУ “Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України” (м. Харків). Теоретичні положення дисертаційної роботи використовуються в спецкурсах “Цитогенетика людини” і “Медична генетика” на кафедрі генетики і цитології

Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, ФПК Харківської медичної академії післядипломної освіти.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційну роботу виконано в період навчання автора в аспірантурі в ХНУ імені В.Н. Каразіна (2011-2015 рр.). Спільно з науковим керівником обрано напрямок досліджень, визначено їх мету і завдання, обговорено результати роботи, сформульовано висновки. Проведено цитогенетичне обстеження хворих (рутинне забарвлення, хромосомний аналіз); створено комп'ютерну базу даних; проведено статистичний аналіз даних. Виділено і апробовано прогностичні ознаки для визначення осіб високого ризику щодо хромосомної нестабільності при депресіях. Співавторство співробітників відділення психіатрії ДУ “Інститут охорони здоров'я дітей і підлітків НАМН України” відмічено в загальних публікаціях.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи було представлено на науково-практичних конференціях з міжнародною участю: “Когнітивні розлади у дітей” (Харків, 2012), “Біологія: від молекули до біосфери”, (Харків, 2012); “Актуальні питання фізіології, патології і організації медичного забезпечення дітей шкільного віку і підлітків” (Харків, 2012; 2013), міжнародних конгрессах: 22nd European Congress of psychiatry (Munich, Germany, 2014) та XVI World Congress of Psychiatry (Madrid, Spain, 2014).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 15 наукових робіт, у тому числі 7 статей, з яких 4 статті – у фахових виданнях України, 1 – у зарубіжному міжнародному журналі, 2 – у збірках наукових праць, 1 патент України; інші – у матеріалах науково-практичних конференцій та міжнародних конгресів.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 144 сторінках комп'ютерного тексту і включає наступні розділи: вступ, огляд і аналіз наукової літератури, матеріали і методи дослідження, результати досліджень та їх обговорення, підсумки, висновки. Перелік посилань нараховує 240 джерел, із них 147 – кирилицею, 93 латиницею. У тексті дисертації міститься 25 таблиць та 21 рисунок.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У розділі **огляд і аналіз наукової літератури**, що складається з п'яти підрозділів, описано сучасні уявлення щодо механізмів формування депресивних розладів у дітей та підлітків обох статей; надано характеристику депресіям та їх частоті; визначено фактори ризику депресивних розладів та механізми їх формування; особливості формування цитогенетичних порушень в організмі людини; охарактеризовано мутагенез та особливості прихованої хромосомної нестабільності в лімфоцитах периферичної крові.

Матеріали та методи досліджень

Робота виконувалася в ХНУ імені В.Н. Каразіна на базі лабораторії медичної генетики ДУ “ІОЗДП НАМН України” протягом 2011-2015 рр.

У батьків та їх дітей, які досягли 14-річного віку, були отримані інформовані згоди на проведення досліджень відповідно до принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Союзу Європи про права людини і біомедицину і відповідних Законів України та Статуту Української асоціації з біоетики.

Основну групу спостереження склали 100 дітей та підлітків обох статей віком 6 – 17 років із депресивними розладами, які були обстежені у відділенні дитячої психіатрії інституту.

Контрольну групу склали 75 дітей та підлітків 6 – 17 років I та II груп здоров'я, що були відібрані при проведенні профілактичних оглядів навчальних закладів (шкіл, гімназій, ліцеїв) м. Харкова фахівцями ДУ “ІОЗДП НАМН”.

Генеалогічний аналіз було проведено в 100 сім'ях дітей та підлітків із депресіями та 75 сім'ях здорових однолітків. Збір родоводів здійснювався за П. Харпером.

Цитогенетичний метод проводився у 50 хворих із депресією та 50 здорових однолітків. Культивування лімфоцитів периферичної крові здійснювали за загальноприйнятою методикою (Зерова-Любимова Т.Є., Горовенко Н.Г., 2003).

У хворих пробандів усього проаналізовано 10000 метафазних пластинок, в середньому 200 клітин на одну особу; у здорових однолітків – 5179 метафазних пластинок, в середньому – 104 клітини на одну особу. Хромосомний аналіз проводили на зашифрованих препаратах.

Для визначення чутливості хромосом до генотоксичного впливу мітоміцину С на лімфоцити периферичної крові *in vitro* у 20 пробандів із ДР проаналізовано 5320 метафазних пластинок, з яких 3320 метафаз до і 2000 – після впливу мутагену-провокатора. Групу здорових осіб склали 20 пробандів, у котрих усього проаналізували 3988 метафаз, з яких 2200 – для дослідження спонтанного рівня хромосомних аберацій та 1788 – після тестуючого мутагенного навантаження на лімфоцити *in vitro*.

Аналіз даних проводився з урахуванням статі (59 дівчат і 41 хлопець), віку (6-11 років; 12-14 років; 15-17 років), обтяженої спадковості (ОС) – 66 хворих; необтяженої спадковості (НС) – 34 хворих.

Статистичний аналіз даних проводився з використанням табличних процесорів *Excel*, *SPSS Statistics* 17,0. Для визначення значущих відмінностей між групами порівняння застосовували критерій Стьюдента і χ^2 (Л.А. Атраментова, О.М. Утевская, 2008). Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$). Розробку критеріїв прогнозу до хромосомної нестабільності здійснювали за методикою неоднорідної послідовної процедури Вальда з визначенням інформативної міри Кульбака (Е.В. Гублер, А.А. Генкин, 1973).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Генеалогічна характеристика сімей дітей та підлітків із депресією

Встановлено, що 66 % сімей хворих із депресією мали спадкову обтяженість до психічних хвороб, 56 % – до депресивних розладів. Успадкування патологічних ознак здійснювалось вірогідно частіше по материнській (54,5 %), ніж по батьківській (30,3 %, $p < 0,05$) лінії та обох лініях одночасно (15,2 %, $p < 0,001$) (рис. 1).

Рис.1. Передача патологічних ознак в сім'ях хворих із депресією

Серед родичів I ступеня спорідненості у матерів пробандів депресія реєструвалась вірогідно частіше, ніж у батьків (33,0 % проти 9,0 %, $p < 0,01$) та у рідних сестер, ніж у братів (27,3 % проти 3,7 %, $p < 0,001$); II ступеня спорідненості – у бабусь, ніж у дідусів (5,0 % проти 1,0 %, $p < 0,05$) (табл. 1).

Загалом визначено істотне підвищення частоти даної патології серед родичів I ступеня спорідненості порівняно з родичами II (у 6,4 рази) і III (у 14,1 разів) ступенів спорідненості, тобто зі зменшенням ступеня спорідненості до пробанда частота депресивних розладів вірогідно знижувалася.

В сім'ях хворих пробандів реєструвалися й інші неінфекційні захворювання. Так, у родичів I ступеня спорідненості порівняно з родичами II і III ступенів спорідненості вірогідно частіше визначалися психічні (24,5; 6,0; 2,3 % відповідно; $p < 0,001$), неврологічні (34,9; 11,9; 2,9 % відповідно, $p < 0,001$) та шлунково-кишкові (14,9; 10,1; 2,3 % відповідно, $p < 0,001$) хвороби, вірогідно рідше – захворювання серцево-судинної систем (22,5; 31,6; 16,2 % відповідно, $p < 0,01$) та онкопатологія (2,8; 10,5; 10,7 % відповідно, $p < 0,001$).

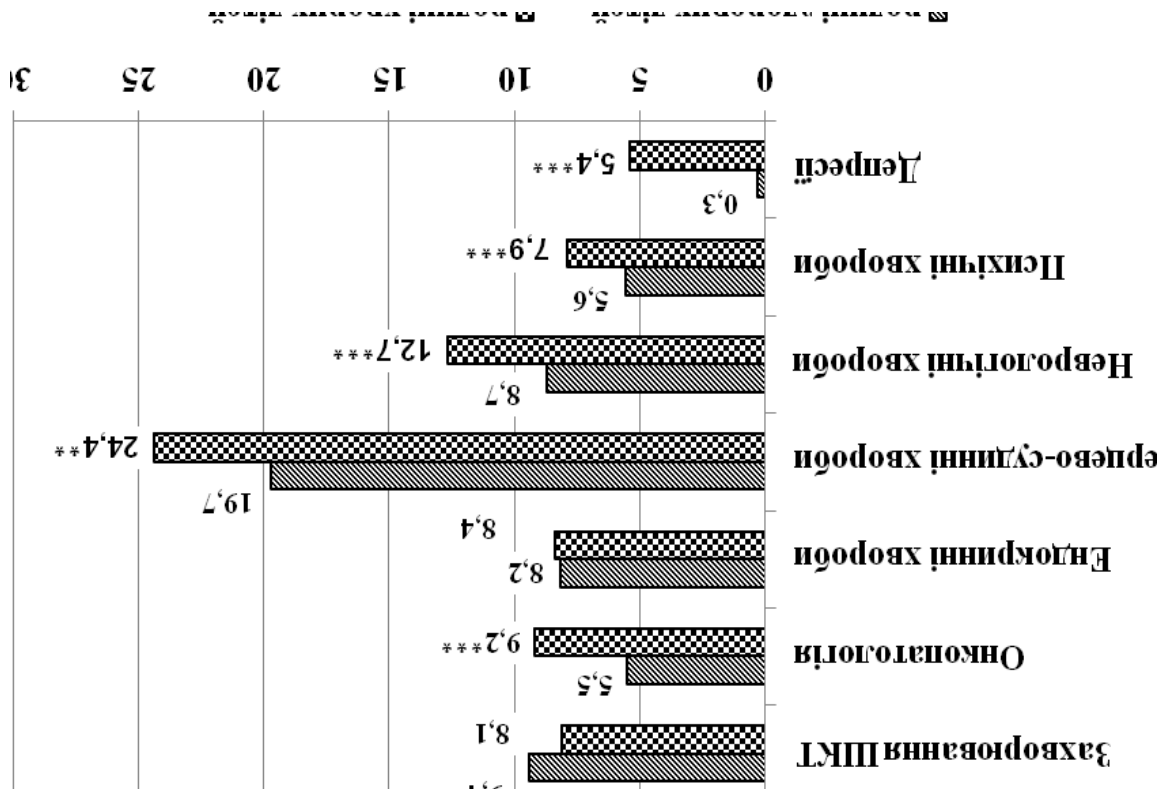
Частота депресивних розладів серед родичів I-III ступенів спорідненості з пробандом

Категорії обстежених родичів	Загальне число родичів (N)	Із них із ДР		Вірогідність, P
		n	$\bar{x} \pm s, \%$	
Батьки пробандів:	200	42	$21,0 \pm 2,9$	<0,001
батьки	100	9	$9,0 \pm 2,9$	
матері	100	33	$33,0 \pm 4,7$	
Сибси пробандів:	49	7	$14,3 \pm 5,1$	<0,001
брати	27	1	$3,7 \pm 3,7$	
сестри	22	6	$27,3 \pm 9,7$	
Прабатьки пробандів:	398	12	$3,0 \pm 0,9$	<0,05
діди	199	2	$1,0 \pm 0,7$	
бабки	199	10	$5,0 \pm 1,6$	
Тітки + дядьки:	215	8	$3,7 \pm 1,3$	>0,05
дядьки	101	5	$4,9 \pm 2,2$	
тітки	114	3	$2,6 \pm 1,5$	
Двоюрідні сибси:	202	8	$1,9 \pm 0,9$	>0,05
брати	104	7	$2,9 \pm 1,6$	
сестри	98	1	$1,0 \pm 1,0$	
Прапрабатьки пробандів:	310	3	$1,3 \pm 0,6$	>0,05
прадіди	152	0	$0,0 \pm 0,0$	
прабабусі	158	3	$1,9 \pm 1,1$	

Порівнюючи загальну частоту неінфекційних хвороб серед родичів трьох ступенів спорідненості із сімей хворих і здорових дітей, встановили, що вірогідно частіше в родах хворих реєструвалися депресивні розлади, психічні, неврологічні, серцево-судинні та онкологічні захворювання порівняно з родичами здорових дітей (рис. 2).

У сім'ях хворих із обтяженою спадковістю щодо психічних хвороб (ПХ) визначено, що частота ДР серед різних категорій родичів трьох ступенів спорідненості суттєво різнилась. Серед родичів I ступеня спорідненості депресія превалювала у матерів порівняно з батьками і перевищувала їх частоту в 4,7 рази; у рідних сестер порівняно з братами – в 7,3 рази. У родичів II ступеня спорідненості ДР в 2,3 рази частіше визначалася у дядьків порівняно з тітками; в 1,8 разів – у бабусь порівняно з дідами. У родичів III ступеня спорідненості депресивні стани

реєструвалися в 4,2 рази частіше у двоюрідних братів порівняно з двоюрідними сестрами.



Примітка. ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Рис. 2. Порівняння частоти неінфекційних хвороб у родичів трьох ступенів спорідненості хворих із депресією та здорових дітей, %

При зіставленні частоти неінфекційних хвороб у родичів пробандів із обтяженим та необтяженим анамнезом щодо ПХ вірогідні відмінності встановлено між родичами I ступеня спорідненості лише у частоті захворювань нервової системи (35,6 проти 24,4 % відповідно, $p < 0,05$). Разом з тим, загальна частота ПХ у родичів трьох ступенів спорідненості пробандів із обтяженою спадковістю вірогідно перевищувала частоту цих хвороб у родичів хворих без обтяженої спадковості (12,2 проти 2,4 % відповідно, $p < 0,001$). Частота інших неінфекційних хвороб була однаковою серед родичів I-III ступеня спорідненості в обох групах, незалежно від наявності або відсутності спадкової обтяженості.

Отже, на підставі проведеного дослідження в сім'ях хворих із ДР встановлено сімейне накопичення депресивних розладів з превалюванням цих порушень у родичів I ступеня спорідненості переважно жіночої статі (матерів, сестер, бабусь). В родовах хворих пробандів спостерігалось збільшення частоти депресій, неврологічних, серцево-судинних, ендокринних та онкологічних хворих серед членів сімей з депресією порівняно з частотою цих хвороб у родичів здорових дітей.

Тестування моделей успадкування депресивних розладів в сім'ях хворих дітей та підлітків

Визначення внеску спадкової складової і докази не випадковості агрегації депресій в сім'ях хворих пробандів стало можливим при уточненні механізмів успадкування захворювання.

Для перевірки відповідності депресії моногенному (аутосомно-рецесивному або аутосомно-домінантному) успадкуванню аналізували родоводи сімей пробандів. В залежності від наявності або відсутності цієї ознаки (захворювання) у батьків пробандів було визначено три типи шлюбу: здоровий * здоровий (N * N), хворий * здоровий (X * N), хворий * хворий (X * X) (табл. 2).

Таблиця 2

Сегрегаційний аналіз депресивних розладів в сім'ях хворих дітей і підлітків

Тип шлюбу батьків	Число сімей, n	Сегрегаційна частота		Стандартне відхилення, σ	Вірогідність, P
		очікувана	що спостерігається		
N * N	40	0,25	0,05	0,04	<0,001
X * N	51	0,5	0,09	0,06	<0,001
X * X	9	1,0	0,25	0,22	<0,01

Згідно результатам, що представлено у таблиці 2, при типі шлюбу батьків “N * N” сегрегаційна частота в сім'ях пробандів склала 0,05 при теоретично очікуваній частоті 0,25 для рецесивної і 0,0 – для домінантної моделі спадкування. При типі шлюбу батьків “N * X” сегрегаційна частота склала 0,09 при очікуваній частоті – 0,5 для рецесивного і домінантного спадкування. При типі шлюбу батьків “X * X” сегрегаційна частота склала 0,25 при теоретично очікуваній частоті 0,75 – для рецесивного та 1,0 для домінантного спадкування.

Тобто, для усіх типів шлюбу батьків дітей і підлітків із депресією різниця між теоретично очікуваною величиною і тією, що спостерігається, вірогідно перевищувала подвоєне стандартне відхилення ($p < 0,01$ – $< 0,001$), що дозволяє відкинути гіпотезу про моногенне спадкування депресії і автоматично віднести її до мультифакторних хвороб.

Виходячи з природи мультифакторності, коли захворювання формується в осіб зі спадковою схильністю під впливом чинників зовнішнього середовища, генетичний і середовищний компоненти можна розглядати як суттєві фактори ризику виникнення депресії. Застосування компонентного аналізу дозволило провести розкладання загальної фенотипічної дисперсії на генотипову (G_{tot}), яка включала адитивну та домінантну, та середовищну (E) складові. Встановлено, що внесок

адитивної компоненти Ga складав 62,3 %, домінантної компоненти Gd – 3,2 %, а загальної генетичної складової – 65,5 %, що дозволило визначити внесок середовищної компоненти – 34,5 %. Отже, на підставі проведеного генетичного аналізу визначено суттєвий внесок генетичних факторів у формування депресивних розладів.

На основі даних сегрегаційних та популяційних частот захворювання було розроблено таблицю рекурентного ризику депресії, використання якої дозволить розрахувати ризик виникнення хвороби в сім'ях, особливо в тих, де є свідчення про наявність депресивних розладів (табл. 3).

Таблиця 3

Оцінка рекурентного ризику депресій в сім'ях хворих пробандів

Шлюб “Здоровий * Здоровий”					
Кількість дітей в сім'ї (S) / число уражених дітей (R)	0	1	2	3	4
0	10,0				
1	10,0	19,0			
2	9,0	17,0	26,0		
3	8,0	16,0	24,0	31,0	
4	8,0	14,9	21,9	29,0	36,0
Шлюб “Хворий * Здоровий”					
S/R	0	1	2	3	4
0	10,0				
1	10,0	19,0			
2	10,0	17,0	24,0		
3	9,0	16,0	22,0	29,0	
4	7,0	15,0	21,0	34,0	37,0
Шлюб “Хворий * Хворий”					
S/R	0	1	2	3	4
0	13,0				
1	10,0	30,0			
2	8,0	25,0	42,0		
3	7,0	21,0	36,0	50,0	
4	6,0	19,0	31,0	44,0	56,0

Використання таблиці рекурентного ризику підвищує можливість виявлення осіб високого ризику до даного захворювання з метою своєчасного проведення їм комплексу профілактичних заходів.

Особливості хромосомного апарату у дітей і підлітків із депресією і здорових пробандів

За результатами цитогенетичного аналізу каріотип у всіх обстежених пробандів становив 46, XX або 46, XY. Частота аберантних клітин складала $6,09 \pm 0,24 \%$ у хворих із депресією, що перевищувало частоту клітин з абераціями у здорових дітей і підлітків у 4 рази, $1,47 \pm 0,17 \%$, $p < 0,001$.

Частота аберацій хромосом дорівнювала 6,65 на 100 клітин у хворих дітей проти 1,51 на 100 клітин у здорових однолітків ($p < 0,001$).

Причому у хворих дітей частота аберацій хроматидного типу становила 4,34 на 100 клітин, що в 6,3 рази перевищувало частоту аберацій у здорових однолітків (0,69 на 100 метафазних пластинок, $p < 0,001$); хромосомного типу – 2,31 на 100 клітин – у 2,9 рази (0,81 на 100 метафазних пластинок, $p < 0,001$).

Співвідношення між абераціями хроматидного і хромосомного типів в групі хворих із ДР в середньому наближалось до співвідношення 2 : 1, що характерно для спонтанного хромосомного мутагенезу в соматичних клітинах людини (табл. 4).

Таблиця 4

Порівняння частоти хромосомних порушень у пробандів із депресією і здорових однолітків на 100 клітин, $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$

Типи аберацій		Хворі з ДР (n = 50)	Здорові пробанди (n = 50)	Вірогідність, Р
		число метафаз		
		n = 10000	n = 5179	
Хроматидног о типу, на 100 клітин	одиначні фрагменти	4,22 ± 0,20	0,69 ± 0,12	<0,001
	обміни	0,12 ± 0,03	0,0 ± 0,0	<0,001
	Усього	4,34 ± 0,20	0,69 ± 0,12	<0,001
Хромосомног о типу, на 100 клітин	парні фрагменти	1,68 ± 0,13	0,64 ± 0,11	<0,001
	розриви по центромері	3,26 ± 0,18	0,17 ± 0,06	<0,001
	дицентрики	0,06 ± 0,02	0,0 ± 0,0	<0,001
	центричні кільця	0,02 ± 0,01	0,0 ± 0,0	>0,05
	Усього	2,40 ± 0,15	0,81 ± 0,12	<0,001
Усього ХА на 100 клітин		6,65 ± 0,25	1,51 ± 0,17	<0,001

Аналіз цитогенетичних показників у хворих пробандів у залежності від статі дозволив визначити, що частота ХА у хлопців становила 7,36 проти 5,98 на 100 клітин у дівчат, $p < 0,001$. Аберації хроматидного типу вірогідно частіше визначалась у лімфоцитах крові хворих хлопців (5,0 проти 3,68 у дівчат на 100 клітин, $p < 0,01$). Частота аберацій хромосомного типу не розрізнялась у хлопців і дівчат (рис. 3).

Примітка: рівень розбіжностей: ** – $p < 0,01$.

Рис. 3. Гендерні розбіжності у частоті аберацій хроматидного та хромосомного типів у хворих із ДР

Серед аберацій хроматидного типу в ЛПК хворих хлопців вірогідно частіше, ніж у хворих дівчат реєструвалися одиночні фрагменти ($4,90 \pm 0,31$ проти $3,54 \pm 0,26$ на 100 метафазних пластинок, $p < 0,001$). Як у хлопців, так і у дівчат із депресією аберації хромосомного типу були надані парними фрагментами, дицентричними хромосомами, розривами по центромері; аберації хроматидного типу – одиночними фрагментами та обмінами (симетричними та асиметричними).

Спонтанний рівень хромосомних аберацій в групі хворих із обтяженою до ПХ спадковістю (1 група) склав 7,38 на 100 метафазних пластинок, що перевищувало частоту ХА в ЛПК у 1,3 рази у хворих із необтяженим сімейним анамнезом (2 група) і в 5 разів – у здорових дітей (3 група) (табл. 5).

У хворих із ОС виявлено збільшення частоти аберацій хромосомного типу ($2,78$ проти $1,77$ на 100 метафазних пластинок у хворих з НС, $p < 0,001$). Парні фрагменти визначалися у 85,7 % дітей із ОС та у 86,4 % дітей із сімей із СН. Середньогруповий рівень парних фрагментів у хворих із ОС склав $1,98 \pm 0,19$ на 100 клітин проти $1,29 \pm 0,17$ у хворих із НС на 100 клітин відповідно, $p < 0,05$.

Таблиця 5

Порівняння загальної частоти і типів хромосомних аберацій у групах хворих із обтяженим та необтяженим анамнезом до психічних хвороб

Загальна частота ХА на 100 клітин	Частота аберацій на 100 клітин							
	хроматидного типу			хромосомного типу				
$\bar{x} \pm s_x$	одиночні фрагменти	обміни	сума	парні фрагменти	дицентрики	центричні кільця	розриви по центромері	сума

Хворі з обтяженим анамнезом до ПХ									
7,38 ± 0,35	4,51	0,09	4,60	1,98	0,05	0,02	0,73	2,78	
Хворі без обтяженого анамнезу до ПХ									
5,67 ± 0,35	3,76	0,14	3,90	1,29	0,05	0,02	0,41	1,77	
Здорові діти									
1,51 ± 0,17	0,69	0,00	0,69	0,64	0,00	0,00	0,17	0,81	
Рівень значущості									
P 1	<0,001	>0,05	>0,05	>0,05	<0,01	>0,05	>0,05	<0,05	<0,01
P 2	<0,001	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001
P 3	<0,001	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001

Примітки:

P1 – між хворими з обтяженим та необтяженим анамнезом;

P2 – між хворими з обтяженим анамнезом і здоровими однолітками;

P3 – між хворими з необтяженим анамнезом і здоровими однолітками.

Аналізуючи частоту та типи хромосомних порушень у пробандів із депресією в залежності від віку (6-11 років – 1 група; 12-14 років – 2 група; 15-17 років – 3 група), встановили відсутність статично значущих відмінностей у загальній частоті хромосомних мутацій та частоті окремих типів ХА. Однак у кожній віковій групі хворих аберації хроматидного типу переважали частоту аберацій хромосомного типу, співвідношення склало 2,3 : 1 у першій групі, 1,8 : 1 – у другій групі; 1,5 : 1 – у третій групі (рис. 4).

Таким чином, підвищений рівень хромосомних порушень частіше реєструвався у хворих із депресіями порівняно зі здоровими однолітками, який відрізнявся у осіб обох статей зі спадковою обтяженістю, але не відрізнявся у хворих різних вікових груп.

Примітка: рівень розбіжностей: ***– $p < 0,001$.

Рис. 4. Частота аберацій хроматидного і хромосомного типів у хворих із ДР різних вікових груп на 100 клітин

Дослідження цитогенетичних ефектів мутагенезу в лімфоцитах периферичної крові дітей та підлітків із депресивними розладами

У серії досліджень, проведених М.А. Пілінською зі співавт. (2007-2012 рр.) та

інших дослідників (Л.Р. Педан, 2004; Е.А. Дьоміна, 2008) доведено, що на цитогенетичному рівні важливу роль в дестабілізації генома людини відображає саме прихована хромосомна нестабільність (ПХС) при нормальному каріотипі, яка проявляється як гіперчутливість хромосом ЛПК до дії різних мутагенів – *in vivo* та *in vitro*. Для оцінки прихованої хромосомної нестабільності в соматичних клітинах людини за мутаген-провокатор, зазвичай використовується іонізуюче випромінювання, яке впливає на ЛПК на постсинтетичній стадії мітотичного циклу (G2-assay). В той же час в інших дослідженнях за мутаген-провокатор використовують такі альтернативні мутагени, як блеоміцин, діметоат та мітоміцин С (І.В. Болтіна, 2005-2010; В.І. Ковальова, Н.В. Багацька, 2013).

При оцінці впливу мутагену-провокатора мітоміцину С на лімфоцити крові було встановлено, що як до, так і після впливу мітоміцином С на ЛПК 100 % пробандів із депресією мали різні порушення структури хромосом.

Середньогрупова частота порушень хромосом, індукована мітоміцином С, у хворих зросла з $7,80 \pm 0,46$ до $12,55 \pm 0,74$ на 100 клітин. Частота аберацій хроматидного типу вірогідно збільшилась з $5,42 \pm 0,39$ до $8,70 \pm 0,63$ на 100 клітин, $p < 0,001$, хромосомного типу – з $2,35 \pm 0,26$ до $3,85 \pm 0,43$ на 100 метафазних пластинок, $p < 0,001$; співвідношення 2 : 1 (табл. 6).

Таблиця 6

Частота хромосомних порушень у хворих із депресією (n = 20) до і після мутагенного навантаження мітоміцином С на ЛПК, $\bar{x} \pm s$

Типи аберацій	До навантаження	Після навантаження	Вірогідність, Р
	число метафазних пластинок		
	n = 3320	n = 2000	
Хроматидний тип: одиначні фрагменти обміни	5,42 ± 0,39	8,70 ± 0,63	< 0,001
	5,39 ± 0,39	8,15 ± 0,61	< 0,001
	0,03 ± 0,03	0,55 ± 0,17	< 0,01
Хромосомний тип: парні фрагменти розриви по центромері дицентрики	2,35 ± 0,26	3,85 ± 0,43	< 0,001
	1,75 ± 0,23	1,80 ± 0,29	>0,05
	0,54 ± 0,13	1,55 ± 0,28	< 0,001
	0,06 ± 0,04	0,50 ± 0,16	< 0,01

Слід відзначити, що ушкодження хромосом були надані переважно простими абераціями – парними і одиначними ацентричними фрагментами з домінуванням останніх, що характерно для кластогенної дії ряду мутагенів як блеоміцину, так й мітоміцину С *in vitro*. Так, після впливу мутагену на ЛПК хворих серед аберацій

хроматидного типу превалювали одиночні фрагменти та обміни; хромосомного типу – розриви по центромері і дицентричні хромосоми (див. табл. 6).

Отже, на підставі оцінки спонтанного та індукованого рівня хромосомних порушень в ЛПК *in vitro* у 100,0 % хворих із ДР визначено вірогідне збільшення частоти ХА з 7,80 до 12,55 на 100 метафазних пластинок, $p < 0,001$.

Аналіз індивідуальних частот чутливості лімфоцитів крові хворих із ДР до кластогенної дії мутагену-провокатора показав, що рівень аберацій хромосом до впливу мітоміцином С *in vitro* знаходився в межах від 2,0 до 14,0 на 100 клітин, а після мутагенного навантаження – від 6,0 до 19,0 на 100 клітин (рис. 5а).

У здорових пробандів ці значення збільшувалися від 0,0 до 5,0 до впливу мутагену на ЛПК *in vitro*, а після впливу мітоміцину С – від 0,0 до 30,6, тобто в обох групах порівняння реєструвалось значне збільшення індивідуального рівня індукованого мутагенезу, однак у здорових однолітків індивідуальна гіперчутливість лімфоцитів до тестуючого навантаження була вірогідно вищою ($p < 0,01$) (рис. 5б).

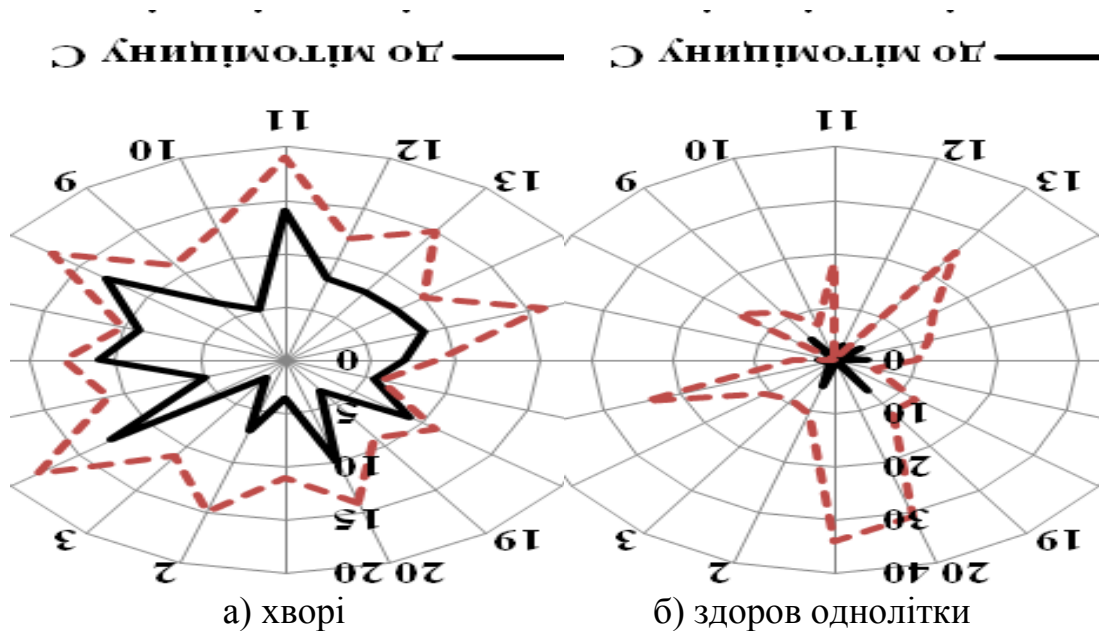


Рис.5. Індивідуальна чутливість лімфоцитів периферичної крові хворих із депресією та здорових однолітків до і після впливу мітоміцину С на лімфоцити периферичної крові, %

Досліджуючи коефіцієнт прихованої хромосомної нестабільності ($K_{ПХН}$) у пробандів із депресією для гіперчутливих осіб, встановили, що цитогенетичний ефект, індукований мітоміцином С, у 45,0 % перевищував середньогруповий рівень хромосомних аберацій і відповідав > 1 ; а у 55,0 % хворих коефіцієнт прихованої хромосомної нестабільності був менше одиниці, причому у 25 % дітей з них він наближався до одиниці.

У 50,0 % здорових осіб коефіцієнт прихованої хромосомної нестабільності дорівнював або перевищував одиницю, а у 50,0 % – менше одиниці. Отримані результати співпадають з даними, отриманими іншими авторами, в яких визначено, що блеоміцин, диметоат, мітоміцин С та інші агенти індукують більшу кількість хромосомних ушкоджень при нетоксичних дозових рівнях в організмі людини.

Таким чином, в результаті проведеного дослідження встановлено, що після тестуючого мутагенного навантаження реєструвалось суттєве підвищення як загального, так і індивідуального рівня АХ в лімфоцитах крові як у хворих, так і здорових осіб. В експонованих культурах здорових пробандів визначено збільшення частоти аберацій як хроматидного, так і хромосомного типів, однак статистично значуще збільшення надспонтанного рівня ХА у здорових осіб свідчить про зниження адаптивного відгуку у пробандів із депресією.

Розробка інформативних прогностичних ознак для виявлення осіб високого ризику до порушень хромосомного апарату у дітей та підлітків із депресією

Для визначення прогностичної значущості досліджених показників (спадкової обтяженості щодо психічних хвороб і депресивних розладів та рівня ХА) застосовувалась неоднорідна (секвенціальна) поступова процедура Вальда із визначенням інформативності ознаки за критерієм Кульбака. Для аналізу відбиралися лише ті ознаки, розбіжності між якими були статистично вірогідними. За допустиму похибку при прогнозуванні приймали 5 %. Застосовували загальноприйнятую таблицю порогових сум прогностичних коефіцієнтів (ПК), при якій прогностичний поріг досягався сумою балів ± 13 , що дало змогу скласти таблицю прогнозування для виявлення осіб високого ризику щодо хромосомної нестабільності. Для цього у пацієнта проводилось підсумовування ПК до досягнення певного порога ($\pm 13,0$). При наборі $+/+$ або $-/-$ порогової суми коефіцієнтів прогноз вважався вірогідним. Серед прогностичних ознак найбільш значущими були: наявність спадкової обтяженості до депресії (ПК = +8,0; Інф. = 3,1) і ПХ (ПК = +3,2; Інф. = 0,9), підвищення рівня ХА від 3,1 до 9 % (ПК = +6,9; Інф. = 7,1) та від 9,1 % і вище (ПК = +9,0; Інф. = 7,1) (табл. 7).

Таблиця 7

Прогностичні критерії виявлення осіб високого ризику до хромосомної нестабільності серед пробандів із ДР (бали)

№ п/п	Ознака	Градація	ПК	Інформативність ознаки (Інф.)
1.	Обтяжена спадковість до депресивних розладів	є	+8,0	3,1
		немає	-3,2	
2.	Обтяжена спадковість до психічних хвороб	є	+3,4	1,2
		немає	-3,3	
3.	Частота хромосомних аберацій на 100 клітин	0 – 3,0	-11,4	7,1
		3,1 – 9,0	+6,9	
		9,1 та вище	+9,0	

Примітка. ПК – прогностичний коефіцієнт

Визначення вже двох прогностичних ознак (спадкової обтяженості щодо депресивних розладів та підвищення рівня до 9,0 на 100 клітин) дозволяє віднести цих пацієнтів до групи ризику щодо хромосомної нестабільності, тому що їх сумарний прогностичний коефіцієнт складає +14,9; якщо ж рівень хромосомної нестабільності підвищується до 9,1 % і вище, то значення ПК

досягає більш високого рівня (ПК = +17,0) і пацієнту необхідно призначати терапію, яка стабілізує хромосомні ушкодження.

Апробація прогностичної таблиці на групі 30 дітей і підлітків із депресією при ретроспективній оцінці результатів генеалогічного і цитогенетичного аналізу свідчила про те, що позитивний прогноз підтвердився у 26 хворих (86,7 %), невизначена відповідь – у чотирьох хворих (13,3 %).

Перевірка значущості ПК на групі порівняння (пробанди із депресією, які не увійшли в основну групу) підтвердила позитивний прогноз у десяти пробандів (83,0 %), невизначений – у двох (17,0 %).

Негативних відповідей в обох групах порівняння не визначено. В середньому в обох групах хворих дітей та підлітків ефективність запропонованих критеріїв становила 84,8 %.

ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуальної задачі – доведено сімейне накопичення депресивних та інших неінфекційних хвороб в родовах дітей та підлітків із депресією. Встановлено спонтанні частоти та індуковані мутагеном-провокатором *in vitro* цитогенетичні ефекти в лімфоцитах периферичної крові дітей та підлітків із депресивними розладами.

1. Установлено, що у 66,0 % сімей хворих із депресивними розладами реєструвалась спадкова обтяженість до психічних хвороб, в том числі у 56,0 % сімей – до депресивних розладів. Дослідження сімейної агрегації депресивних розладів показало, що передача патологічних ознак в ряду поколінь здійснювалась в 1,8 разів частіше по материнській лінії, ніж по батьківській, і в 3,6 разів, ніж по обох лініях одночасно.

2. Виявлено, що серед різних категорій родичів хворих із депресією психічні захворювання, в тому числі й депресивні розлади, превалювали у родичів I ступеня спорідненості порівняно з родичами II і III ступенів спорідненості в сім'ях хворих пробандів.

3. Доведено сімейне накопичення неінфекційних захворювань у родичів пробандів I – III ступенів спорідненості порівняно з родичами здорових однолітків за рахунок депресивних розладів, захворювань нервової, серцево-судинної та травної систем.

4. Підтверджено мультифакторне успадкування депресивних розладів в сім'ях; визначено внесок спадкової (65,5 %) і середовищної (34,5 %) компонент у формування депресій; розраховано рекурентний ризик захворювання, який суттєво зростає при наявності хворих осіб в сім'ї.

5. Каріотип у всіх обстежених відповідав 46, XX або 46, XY. Спонтанний рівень хромосомних порушень у хворих із депресією в 4,4 разів

перевищував рівень хромосомних аберацій у здорових однолітків; частота аберацій хроматидного типу – в 6,3 рази; хромосомного типу – в 2,9 рази.

6. Зареєстровано збільшення спонтанного рівня ХА в лімфоцитах крові у хворих з обтяженим сімейним анамнезом до ПХ порівняно з хворими без обтяженого анамнезу. Визначено гендерні розбіжності в частоті ХА у хворих з ДР за рахунок збільшення частоти аберацій хроматидного типу (одиначних фрагментів) із переважанням даних порушень у хворих хлопців.

7. При оцінці впливу мутагену-провокатора на лімфоцити периферичної крові було встановлено, що після впливу мітоміцину С 100 % пробандів мали різні порушення хромосом (одиначні і парні фрагменти). У пробандів із депресивними розладами до і після мутагенного навантаження мітоміцином С на лімфоцити периферичної крові визначено статистично значуще збільшення частоти хромосомних аберацій з 7,80 до 12,55 на 100 клітин з превалюванням аберацій хроматидного (одиначних фрагментів) і хромосомного (парних фрагментів) типів.

7. Визначено прогностичні ознаки для виявлення осіб високого ризику до хромосомної нестабільності у хворих із депресивними розладами: наявність спадкової обтяженості до психічних хвороб та депресивних розладів; збільшення числа хромосомних аберацій від 3,1 до 9,1 % та вище. Ефективність запропонованих ознак склала 84,8 %.

ПЕРЕЛІК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Багацкая Н.В. Уровень хромосомных aberrаций у детей и подростков с депрессивными расстройствами/ Н.В. Багацкая, Инас Гх. Свидан // Вісн. ХНУ ім. В.Н. Каразіна. – 2012. – Вип.15, №1008. – С. 81-85. – (Серія Біологія) *(Дисертантом проведено набір матеріалу та аналіз літературних джерел).*

2. Багацкая Н.В. Частота спонтанного мутагенеза при депрессивных расстройствах у детей и подростков с отягощенным семейным анамнезом по психическим заболеваниям / Н.В. Багацкая, Аль-Анни Инасс Гхассан Свидан // Вісн. ХНУ ім. В.Н. Каразіна. – 2013. – Вип.17, №1056. – С. 67-73. – (Серія Біологія). *(Дисертантом проведено цитогенетичний аналіз та опрацьовано дані літератури).*

3. Bagatskaya N.V. Spontaneous and induced mutagenesis peculiarities in peripheral blood lymphocytes of patients with depressive disorders [electronic resource] / N.V. Bagatskaya, E. Gh. Sweedan // Int. J. of applied and fundamental research. – 2014. – (ISSN 1996-3955). – № 1. – Mode of access to the journal: URL: www.science-sd.com/456-24475 *(Дисертантом проведено оцінку результатів дослідження, переклад статті).*

4. Багацкая Н.В. Анализ родословных семей детей с депрессивными расстройствами / Н.В. Багацкая, Аль-Анни Инасс Гхассан Свидан,

Н.Е. Решетовская // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – № 3(115). – С. 71-75 *(Дисертантом проведено аналіз літературних даних та родоводів)*.

5. Аль-Анни Инасс Гхассан Свидан. Сравнение уровня спонтанного мутагенеза у детей обоего пола с депрессивными расстройствами // Вісник ХНУ імені В.Н. Каразіна. – 2014. – Вип.18, №1079. – С. 81–86. – (Серія Біологія).

6. Багацкая Н.В. Отягощенный семейный анамнез – фактор риска формирования депрессивных расстройств в детском и подростковом возрасте /Н.В. Багацкая, Аль-Анни Инасс Гхассан Свидан // Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики: зб. наук. пр. – Київ – Луганськ, 2014. – Вип. 27. – С.369-378. *(Дисертантом проведено набір та статистичну обробку матеріалу)*.

7. Bagatskaya N.V. Genealogical peculiarities of the families, having children with depressive disorders/ N.V. Bagatskaya, Enass Ghassan Sweedan. // Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики: Зб. наук. пр. – Київ – Луганськ, 2013. – Вип. 26. – С. 242-247. *(Дисертантом проведено аналіз та опрацювання даних)*.

8. Багацька Н.В. Генетична характеристика сімей хворих дітей та підлітків із депресивними розладами / Н.В. Багацька, Инас Гхассан Свідан// Межд. журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2013. Т.4, №1. – С. 9-10. *(Дисертантом проведено статистичну обробку та аналіз даних)*.

9. Багацкая Н.В. Цитогенетические особенности у детей с депрессиями / Н.В. Багацкая, Инас Гх. Свидан// Когнітивні розлади у дітей. Матеріали наукового симпозиуму. – Х, 2012. – жовтень 2012 – С. 3-4. *(Дисертантом проведено набір матеріалу)*.

10. Багацкая Н.В. Состояние хромосомного аппарата у детей и подростков с депрессивными расстройствами/ Н.В. Багацкая, Инас Гх. Свидан// Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків: науково-практ. конф. – Х., 2012. – 7-8 листопада. – С. 15-16. *(Дисертантом проведено набір даних та підготовку результатів до друку)*.

11. Губенко В.А. Оценка уровня хромосомных нарушений у детей и подростков с депрессивными расстройствами / В.А. Губенко, Инас Гх. Свидан// Біологія: Від молекули до біосфери: науково-практ. конф. – 23 листопада 2012. – С. 146. *(Дисертантом проведено аналіз даних)*.

12. Багацкая Н.В. Анализ родословных в семьях детей с депрессивными расстройствами /Н.В. Багацкая, Аль-Анни Инасс Гхассан Свидан / Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків: науково-практ. конф. з міжнар. участю. – Х., 2013. – 24-25 жовтня. – С. 5-6. *(Дисертантом опрацьовано родоводи та внесено у базу даних)*.

13. Some features of spontaneous mutagenesis in children with depressive disorders / N. Bagatskaya, T. Proskurina, E. Mykhailova, E.Gh. Sweedan//

EPA-0730. – 22nd European Congress of psychiatry, 1-4 March, Munich, Germany, 2014. EPW19. – Child and Adolescent Psychiatry 2 (*Дисертантом проведено аналіз цитогенетичних даних*).

14. Cytogenetic abnormalities in peripheral blood lymphocytes in the patients with depressive disorders / N. Bagatska, T. Proskurina, E. Mykhailova, Al-Anni E.Gh. Sweedan, T. Matkovska, N. Reshetovska // EPA-762. XVI World Congress of Psychiatry, Spain, Madrid, 2014. – 14-18 september. – P.529. (*Дисертантом проведено обробку матеріалу*).

15. Пат. № 10906, UA, МПК (2013) A61B 10/00, G06K 9/00. Спосіб виявлення осіб високого ризику щодо порушень хромосомного апарату у дітей та підлітків із депресивними розладами / Н.В. Багацька, Т.Ю. Проскуріна, Е.А. Михайлова, Інас Гхассан Свідан; заявник і патентовласник ДУ “ІОЗДП НАМН”. Заявл. 11.09.2013. опубл. 25.12.2013. – Бюл. №22. – 6 с. (*Дисертантом проведено апробацію критеріїв прогнозу*).

АНОТАЦІЯ

Аль-Анні Інас Гхассан Свідан. Генеалогічна і цитогенетична характеристика депресій у дітей і підлітків. – Рукопис.

Дисертація на здобуття вченого ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 03.00.15 – генетика. – Інститут клітинної біології і генетичної інженерії НАН України, Київ, 2015.

Дисертаційна робота присвячена дослідженню генеалогічних і цитогенетичних особливостей у дітей та підлітків із депресивними розладами.

Спадкова обтяженість до психічних хвороб реєструвалась у 66,0 % сімей, до депресивних розладів – у 56,0 % сімей. Визначено сімейне накопичення психічних і неінфекційних захворювань у родовах хворих з депресією. Передача патологічних ознак у ряду поколінь пробандів із депресивними розладами здійснювалась у 1,8 разів частіше по материнській лінії, ніж по батьківській, і в 3,6 разів частіше, ніж по обох лініях одночасно. Доведено, що внесок спадкових факторів у формування ДР у дітей та підлітків дорівнює 65,5 %, середовищних – 34,5 %.

Встановлено збільшення спонтанного рівня хромосомних порушень у 4,4 разів порівняно зі здоровими однолітками, що свідчить про дестабілізацію геному хворих пробандів. Визначено вірогідне підвищення рівня хромосомних порушень у хворих із депресією в залежності від статі та спадкової обтяженості щодо психічних хвороб.

Доведено збільшення загального рівня хромосомних аберацій після додаткового мутагенного навантаження на лімфоцити периферичної крові *in vitro* у дітей та підлітків із депресією та здорових однолітків, оцінено приховану хромосомну нестабільність у лімфоцитах периферичної крові хворих пробандів. Визначено інформативні прогностичні ознаки для виявлення осіб високого ризику щодо порушень хромосомного апарату серед

дітей та підлітків із депресивними розладами. Ефективність запропонованих прогностичних ознак склала 84,8 %.

Ключові слова: депресія, діти, підлітки, родоводи, хромосомні аберації, індукований мутагенез.

АННОТАЦИЯ

Аль-Анни Инас Гхассан Свидан. Генеалогическая и цитогенетическая характеристика депрессий у детей и подростков. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.00.15 – генетика. – Институт клеточной биологии и генетической инженерии НАН Украины, Киев, 2015.

Диссертационная работа посвящена изучению генеалогических и цитогенетических особенностей у детей и подростков с депрессивными расстройствами. Установлено, что в 66,0 % семей больных с депрессивными расстройствами регистрировалась наследственная отягощенность по психическим болезням, а в 56,0 % семей – по депрессивным расстройствам. Передача патологических признаков в ряду поколений осуществлялась преимущественно по материнской и обеим линиям одновременно.

Сравнение общей частоты неинфекционных заболеваний в родословных у родственников трех степеней родства больных и здоровых пробандов позволило установить увеличение частоты депрессивных расстройств, неврологических, сердечно-сосудистых, эндокринных и онкологических болезней среди членов семей детей с депрессией, что свидетельствует о семейной агрегации данных мультифакторных заболеваний. В семьях с отягощенной по психическим болезням наследственностью выявлены особенности в частоте психических и неврологических заболеваний, причем с уменьшением степени родства к пробанду частота данных патологических состояний снижалась. Психические и неврологические заболевания преобладали у родственников I степени родства (матерей, отцов, сестер) из семей с отягощенной наследственностью по сравнению с родственниками больных без отягощенного семейного анамнеза по психическим болезням.

Тестирование моделей наследования депрессии позволило установить, что заболевание соответствует мультифакторному наследованию. Вклад наследственной компоненты в формирование депрессий у детей и подростков составил 65,5 %, средовой – 34,5 %.

Рассчитан рекуррентный риск возникновения данных расстройств в семьях больных пробандов, который существенно возрастал при наличии больных родителей и сибсов (с 13 % до 56 % для четвертого ребенка).

При проведении цитогенетического анализа установлено, что кариотип у всех обследованных больных и здоровых пробандов соответствовал 46, XX (женскому) и 46, XY (мужскому). Спонтанная частота ХА у больных с депрессией составила 6,65 на 100 клеток, что достоверно превышало частоту

ХА у здоровых сверстников. У больных детей частота aberrаций хроматидного типа (одиночных фрагментов, обменов) в 6,3 раза превышала частоту aberrаций у здоровых сверстников; хромосомного (парных фрагментов, разрывов по центромере, дицентрических хромосом) типа – в 2,9 раза. В результате сравнительного анализа, проведенного в группах мальчиков и девочек с ДР, установлены значимые различия в частоте aberrаций хроматидного типа (одиночных фрагментов) с преобладанием данных нарушений у больных мальчиков. Выявлено повышение уровня ХА у пробандов с наследственной отягощенностью по ПБ в 1,3 раза по сравнению с частотой aberrаций у больных без отягощенного анамнеза и в 5 раз – у здоровых сверстников. Частота отдельных нарушений хроматидного (одиночных фрагментов, обменов) и хромосомного (дицентрических и ацентрических колец) типа в обеих группах сравнения была одинаковой. Вместе с тем, спонтанная частота aberrаций хромосомного типа, а также парных фрагментов и разрывов по центромере была выше у больных с отягощенной наследственностью.

При изучении спонтанной частоты aberrаций хромосом в ЛПК больных трех возрастных групп больных с депрессией не было установлено достоверных различий в частоте ХА. Во всех трех группах больных детей и подростков с ДР регистрировалось превалирование aberrаций хроматидного типа в сравнении с частотой aberrаций хромосомного типа.

После тестирующей мутагенной нагрузки митомицином С на ЛПК *in vitro* регистрировалось существенное повышение как общего, так и индивидуального уровня ХА в ЛПК как у детей и подростков с депрессией, так и у здоровых лиц. После влияния митомицина С на ЛПК 100 % пробандов имели различные нарушения хромосом. Среднегрупповая частота aberrаций, индуцированная митомицином С, в 1,6 раза превышала спонтанный уровень хромосомных aberrаций у этих детей и подростков. Установлено достоверное увеличение частоты хромосомных нарушений в зависимости от пола больных и наличия наследственной отягощенности по психическим болезням. Частота индуцированных хромосомных нарушений у больных с депрессией и здоровых сверстников имела выраженную индивидуальную вариабельность.

Выделены прогностические признаки для выявления лиц высокого риска по хромосомной нестабильности у больных с депрессией. Наибольшее прогностическое значение имели такие показатели, как наличие наследственной отягощенности по депрессивным расстройствам (ПК = +8,0) и в целом по психическим болезням (ПК = +3,2); повышение частоты хромосомных aberrаций от 3,1 до 9,0 % (ПК = +4,7), однако наибольшее значение имело повышение уровня ХА от 9,1 и выше (ПК = +13,7). Эффективность предложенных признаков составила 84,8 %.

Ключевые слова: депрессия, дети, подростки, родословные, хромосомные aberrации, индуцированный мутагенез.

SUMMARY

Al-Anni Enass Ghassan Sweedan. Genealogic and cytogenetic characters of depression in children and adolescents. – Manuscript.

Thesis for the candidate of biology degree, specialization 03.00.15 – genetic. – Institute of cell biology and genetic engineering of NASU, Kyiv, 2015.

The thesis is aimed at studying genealogic and cytogenetic features in children and adolescents with depressive disorders.

A hereditary burden on mental diseases has been registered in 66.0 %, and on depressive disorders in 56.0 % of the families under investigation. Family accumulation of mental and noninfectious diseases in the genealogy of patients with depressions has been established in the study. Hereditary transmission of pathological symptoms in a number of generations of probands with depressive disorders took place 1.8 more often on the maternal than on the paternal line, and it was 3.6 more frequent than on both lines simultaneously. The contribution of genetic components in the formation of depressive disorders in children and adolescents is 65.5%, environmental – 34.5%.

A more than fourfold increase in the spontaneous level of chromosomal aberrations has been registered in our patients as compared with their healthy age-mates, indicating destabilization of the genome in probands with the disease. A significant rise in chromosomal anomalies level, related with gender and hereditary burden on mental diseases, has been registered in patients with depression.

An increase in the total level of chromosomal aberrations after an additional mutagenous load *in vitro* on the peripheral blood lymphocytes was demonstrated both in children and adolescents with depression and in their healthy age-mates. A latent chromosomal instability in the peripheral blood lymphocytes of probands with the disease has also been estimated in the study. Some informative prognostic symptoms for revealing persons of high risk as regards disorders in the chromosomal apparatus in children and adolescents with depressive disorders have been defined. The effectiveness of the proposed prognostic signs comes to 84.8 %.

Key words: depression, children, adolescents, pedigrees, chromosomal aberrations, induced mutagenesis.