

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ УКРАИНЫ
ХАРЬКОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ В.Н. КАРАЗИНА

На правах рукописи

АЛЬ-АННИ ИНАС ГХАССАН СВИДАН

УДК 616.89-008.454-053.2/.5:575.1

ГЕНЕАЛОГИЧЕСКАЯ И ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ДЕПРЕССИЙ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

03.00.15 – генетика

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата биологических наук

Научный руководитель

Багацкая Наталия Васильевна,

доктор биол. наук, профессор

Харьков – 2015

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ, СОКРАЩЕНИЙ И ТЕРМИНОВ.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА 1 ОБЗОР И АНАЛИЗ НАУЧНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1. Современные представления о формировании депрессивных расстройств у детей и подростков.....	14
1.1.1 Депрессивные расстройства и их частота.....	14
1.1.2 Факторы риска и механизмы формирования депрессивных расстройств.....	17
1.1.3 Роль факторов наследственности в возникновении депрессивных расстройств.....	23
1.1.4 Особенности формирования хромосомных нарушений в организме человека.....	26
1.1.5. Мутагенез и скрытая хромосомная нестабильность в лимфоцитах периферической крови человека.....	31
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	38
2.1. Объект исследования.....	40
2.2. Методика приготовления хромосомных препаратов.....	40
2.3. Метод проведения мутагенной нагрузки в лимфоцитах периферической крови.....	41
2.4. Оценка уровня хромосомных мутаций.....	43
2.5. Статистическая обработка результатов исследования.....	44
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	50
3.1. Генеалогическая характеристика семей детей и подростков с депрессией.....	50

3.2. Сравнение частоты неинфекционных заболеваний у родственников трех степеней родства больных и здоровых детей.....	57
3.3. Генеалогические особенности в семьях детей с отягощенной наследственностью по психическим болезням.....	61
3.4. Тестирование моделей наследования депрессивных расстройств в семьях больных детей и подростков.....	68
3.5. Особенности хромосомного аппарата у детей и подростков с депрессией и здоровых пробандов.....	76
3.5.1 Сравнительная характеристика нарушений хромосомного аппарата у мальчиков и девочек с депрессивными расстройствами.....	78
3.5.2 Частота цитогенетических нарушений в лимфоцитах периферической крови у больных обоего пола с отягощенной наследственностью по психическим болезням.....	84
3.5.3 Особенности цитогенетических нарушений в лимфоцитах периферической крови больных с депрессией различного возраста	87
3.6. Исследование цитогенетических эффектов мутагенеза в лимфоцитах периферической крови детей и подростков с депрессивными расстройствами.....	91
3.6.1 Оценка влияния модельного мутагена-провокатора митомицина С <i>in vitro</i> на хромосомный аппарат детей и подростков с депрессивными расстройствами и пробандов контрольной группы.....	91
3.6.2 Анализ индивидуальной гиперчувствительности к дополнительному мутагенному воздействию на лимфоциты периферической крови больных и здоровых лиц <i>in vitro</i>	94
3.7. Разработка информативных прогностических признаков для выявления лиц высокого риска по нарушению хромосомного аппарата	

у детей и подростков с депрессией.....	103
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	109
ВЫВОДЫ.....	116
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	118

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ, СОКРАЩЕНИЙ И ТЕРМИНОВ

АХ	– аберрации хромосом
БДР	– биполярное депрессивное расстройство
ВНД	– высшая нервная деятельность
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ДР	– депрессивные расстройства
ДС	– депрессивные состояния
КТ-ЭЭГ	– компьютерная электроэнцефалография
МДП	– маниакально-депрессивный психоз
МКБ-Х	– Международная классификация болезней X Пересмотра
ПБ	– психические болезни
РНК	– рибонуклеиновая кислота
СХН	– скрытая хромосомная нестабильность
ЦНС	– центральная нервная система
ФКГ	– фонокардиография
ХА	– хромосомные аберрации
ЭЭГ	– электроэнцефалография
CYP2D6 и CYP2C19	– цитохромы, которые повышают метаболические процессы в организме
DSM-IV	– руководство по диагностике и статистике психических расстройств
<i>HTR2A</i>	– ген гидрокситриптамина
<i>5-HTTLPR</i>	– ген серотонинового транспортера

5-HT _{2A}	– 5-гидрокситриптаминовый 2A-рецептор, входящий в семейство 5-HT ₂ . Кодруется геном <i>HTR2A</i> , расположенным на 13-й хромосоме
5-HT ₃ , 5-HT ₄ , 5-HT ₅	– мембранные рецепторы 5-гидрокситриптамина
<i>GRM7</i>	– ген глутаматного рецептора, кодирующий белок для метаботропных рецепторов глутамата 7 (mGluR7)
<i>G30</i>	– белок головного мозга
FISH	– флуоресцентная <i>in situ</i> гибридизация
MDD1	– локус, находится на 12q22-q23.2
MDD2	– локус, локализован на 15q25.2-q26.2
<i>MTHFR</i>	– метилентетрагидрофолатредуктаза, ген локализован на хромосоме 1p36.3; играет ключевую роль в метаболизме фолиевой кислоты
<i>MTRR</i>	– редуктаза метионин синтазы, ген фолатного цикла
PC	– персональный компьютер
SLC6A4	– серотониновый транспортер, который локализован на 17q11.2
<i>TPH2</i>	– триптофан гидроксилаза 2, ген, который кодирует синтез триптофан гидроксилазы и является лимитирующим ферментом в синтезе серотонина

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Одной из чрезвычайно важных проблем психического здоровья подрастающего поколения во всем мире, в том числе и в Украине, являются депрессивные расстройства (ДР) [1 – 4]. В настоящее время установлена достаточно широкая распространенность этих состояний, которые характеризуются ранним началом возникновения, повышением частоты суицидов, более 50,0 % которых обусловлены именно депрессивными расстройствами [5 – 7]. Согласно популяционным исследованиям, частота депрессивных расстройств в детском и подростковом возрасте колеблется от 0,5 % до 20 % и выше [8 – 10].

Депрессия – это психическое расстройство, которое характеризуется классической триадой, которую составляют сниженное настроение (гипотимия), моторная и идеаторная заторможенность (депрессивная триада) [11]. Среди причин формирования депрессий выделяют социодемографические, психологические, биологические, семейные, коррелирующие с возрастом, полом, этнической принадлежностью, социоэкономическим статусом, типом семейной дисфункции, стрессами в течение жизни, психопатологией у родителей, низким интеллектуальным уровнем, наличием соматических заболеваний, сниженной самооценкой [12 – 15].

Существенный вклад в формирование депрессивных расстройств, наряду с различными факторами среды, вносят и наследственные факторы [16 – 21]. По данным семейных исследований, у родственников I степени родства, а также у потомков родителей, страдающих тяжелой депрессией, риск возникновения аффективного расстройства составляет 10,0-15,0 % [22]. При этом наследственная отягощенность по депрессивно-параноидальным состояниям составляет 41,66 %, по психозам – 18,33 %, что существенно превышает наследственную отягощенность у больных с истерическими

психозами (9,09 %) и подтверждает роль наследственности в развитии депрессивных состояний в детском и подростковом возрасте [23].

Кроме того, согласно данным молекулярно-генетических исследований установлено, что у носителей генов *CYP2D6* и *CYP2C19* нарушаются метаболические процессы в организме, что может приводить к формированию депрессивных состояний и, вследствие этого, к суицидальному поведению [24]. В других исследованиях доказано, что в формировании депрессий существенная роль принадлежит генам *HTR2A*, *MTHFR*, *SLC6A4* и др. [25, 26]. Также выявлена связь между психоэмоциональным состоянием человека и его иммунологическим статусом. С одной стороны, лица, у которых регистрируется хронический стресс и депрессия, могут иметь различные иммунологические расстройства, а с другой – первичные иммунологические нарушения могут быть источником стойких нарушений психоэмоционального состояния [27].

Работы, посвященные изучению состояния хромосомного аппарата у больных с депрессиями, малочисленны и касаются преимущественно частоты хромосомных нарушений у взрослых лиц с большими депрессиями. В работе V. Abkevich et al. [28] выявлен ген предрасположенности к тяжелой депрессии, локализованный на хромосоме 12q22-q23.3. В других исследованиях зарубежных ученых определена связь между формированием депрессивных расстройств у лиц различного возраста и мутациями генов в хромосомах 1, 6, 8, 10, 12 и др. [29]. Также обнаружена взаимосвязь между формированием биполярных расстройств и мутациями в хромосомах 2p11-q14, 3p26-3p25, 13q21-33 3, 15q25-q26, 21q 22.3 и др. [30, 31, 33, 34].

Недостаточно изученными остаются вопросы накопления депрессивных расстройств и других неинфекционных заболеваний в семьях больных детей и подростков, выявление вклада наследственной и средовой компонент в формирование данных расстройств, а также выявление поврежденности отдельных хромосом в ЛПК при спонтанном и химически индуцированном мутагенезе *in vitro*. Решение этих вопросов может иметь как

фундаментальное, так и прикладное значение, что позволит выявлять лиц высокого риска по хромосомной нестабильности при депрессивных расстройствах для предупреждения репродуктивных и онкологических нарушений у них в будущем.

Учитывая вышеизложенное, исследование генеалогических и цитогенетических особенностей у детей и подростков с депрессией является чрезвычайно актуальной задачей, решение которой будет способствовать определению роли наследственных факторов в формировании депрессивных расстройств.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Диссертационная работа «Генеалогическая и цитогенетическая характеристика депрессий у детей и подростков» выполнялась в ХНУ имени В.Н. Каразина на базе ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины» в рамках 2 НИР «Розробити технологiю психопрофілактики суїцидальної поведінки у підлітків з психічними несприятливими розладами» (№ ДР 0110U001049 , шифр НАМН 56/10, 2010-2011 рр.) по национальной программе «Здоров'я нації» (2010-2011 рр.) и «Вивчити механізми прогресування депресивних розладів у дітей в період статевого дозрівання» (№ ДР 0113U001069, шифр НАМН 73/13, 2013-2015 рр.).

Цель исследования. Целью исследования явилось определение вклада наследственных факторов в формирование депрессивных расстройств в детском и подростковом возрасте.

Для реализации намеченной цели были поставлены следующие **задачи:**

1. Определить семейную агрегацию психических заболеваний в родословных пробандов с депрессией.
2. Проанализировать накопление мультифакторных заболеваний в семьях детей и подростков с депрессивными расстройствами в сравнении с семьями здоровых сверстников.

3. Провести тестирование моделей наследования депрессивных расстройств.

4. Изучить спонтанный уровень хромосомной нестабильности (частоту и спектр aberrаций хромосом) в лимфоцитах периферической крови детей и подростков обоего пола различного возраста с депрессивными расстройствами в зависимости от наследственной отягощенности по психическим болезням.

5. Определить уровень мутационной изменчивости в лимфоцитах периферической крови после воздействия модельным мутагеном (митомицином С) *in vitro* у детей и подростков с депрессивными расстройствами.

6. Выделить информативные прогностические признаки для выявления лиц высокого риска по нарушению хромосомного аппарата у детей и подростков с депрессивными расстройствами для усовершенствования медико-генетического консультирования.

Объект исследования – депрессивные расстройства и неинфекционные заболевания, модели наследования патологии, цитогенетические особенности и уровень мутационной изменчивости хромосом до и после мутагенной нагрузки митомицином С на ЛПК.

Предмет исследования – родословные, частота и спектр хромосомных aberrаций, мутационная изменчивость под воздействием модельного мутагена митомицина С в лимфоцитах периферической крови *in vitro* у детей и подростков обоего пола с депрессивными расстройствами.

Методы исследования – генеалогический, сегрегационный, компонентный, цитогенетический, статистические (параметрические и непараметрические).

Научная новизна полученных результатов. Впервые обосновано и представлено новое решение научной задачи, которая посвящена изучению генеалогических и цитогенетических особенностей при депрессивных расстройствах у детей и подростков обоего пола.

Установлено, что наследственная отягощенность по ПБ регистрировалась в 66,0 % семей, по депрессивным расстройствам – в 56,0 % семей. Выявлено семейное накопление психических и неинфекционных заболеваний в родословных больных с депрессией. Передача патологических признаков в ряду поколений осуществлялась в 1,8 раз чаще по материнской линии, чем по отцовской линии и в 3,6 раза чаще, чем по обеим линиям одновременно. Выявлено, что вклад наследственной компоненты в формирование депрессии составил 64,5 %.

Впервые на основании изучения состояния хромосомного аппарата у детей и подростков с депрессией установлено увеличение спонтанного уровня хромосомных нарушений в 4,4 раза по сравнению со здоровыми сверстниками, что свидетельствует о дестабилизации генома больных пробандов. Определено достоверное повышение уровня хромосомных aberrаций у больных с депрессивными расстройствами в зависимости от пола больных и наследственной отягощенности по психическим болезням.

Впервые оценен уровень мутационной изменчивости в лимфоцитах периферической крови пробандов с депрессией после воздействия модельным мутагеном-провокатором митомицином С *in vitro*. Доказано увеличение общего уровня хромосомных aberrаций после дополнительной мутагенной нагрузки на лимфоциты периферической крови *in vitro* у детей и подростков с депрессией и здоровых сверстников, оценена скрытая хромосомная нестабильность больных пробандов.

Впервые на основании проведенного исследования выделены информативные прогностические признаки для выявления лиц высокого риска по нарушению хромосомного аппарата среди детей и подростков с ДР.

Практическое значение полученных результатов. У детей и подростков с депрессивными состояниями выделены прогностические признаки для выявления лиц высокого риска по хромосомной нестабильности, что нашло подтверждение в патенте на полезную 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, G06K 9/00. Заявлено 11.09.2013. Опубліковано 25.12.2013. – Бюл. №.22. – 6 с.). Эффективность предложенных критериев прогноза для выявления лиц высокого риска по нарушению хромосомного аппарата составила 84,84 %.

Полученные результаты внедрены в работу клиники и поликлиники ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины». Теоретические положения, изложенные в диссертационной работе, используются в учебном процессе в спецкурсах «Цитогенетика человека» и «Медицинская генетика» на кафедре генетики и цитологии Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина, ФПК Харьковской медицинской академии последипломного образования.

Личный вклад соискателя. Диссертационная работа выполнена в период обучения автора в аспирантуре ХНУ имени В.Н. Каразина (2011-2015 гг.). Вместе с научным руководителем избрано направление исследований, определена их цель и задачи, обсуждены результаты работы, сформулированы выводы. Проведено цитогенетическое обследование больных с депрессивными расстройствами (рутинное окрашивание, хромосомный анализ); создана компьютерная база данных; проведен статистический анализ данных. Выделены и апробированы прогностические признаки для выявления лиц высокого риска по хромосомной нестабильности при депрессиях. Соавторство сотрудников отделения психиатрии ГУ «Института охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины» отмечено в общих публикациях.

Апробация результатов диссертации. Основные положения диссертационной работы были представлены на научно-практических конференциях с международным участием: «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 конгресах: 22nd European Congress of psychiatry (Munich, Germany, 2014) и XVI World Congress of Psychiatry (Madrid, Spain, 2014).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, в том числе 7 статей, из них 4 статьи – в специализированных изданиях Украины, 1 – в зарубежном международном журнале, 2 – в сборниках трудов, 1 патент Украины; остальные – в материалах научно-практических конференций и международных конгрессов.

ГЛАВА 1

ОБЗОР И АНАЛИЗ НАУЧНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1.2. Современные представления о формировании депрессивных расстройств у детей и подростков

1.1.1. Депрессивные расстройства и их частота. Депрессивные расстройства – наиболее распространенная психическая патология, которая выявляется у лиц различного возраста, в том числе у детей и подростков [35 – 37]. Частота депрессивных расстройств увеличивается в течение последних лет: в начале XX века частота депрессий составляла 0,2%, к середине 50-х годов – 4,3-5,7 %, в 60-е годы – 11,2-14 %, а в 90-е годы – 15-20 % и выше среди населения различных стран [1, 38 – 41].

По данным ВОЗ, депрессивными расстройствами страдает около 5,8 % населения земного шара, причем в ближайшие 20 лет ожидается увеличение распространенности данного состояния, а инвалидизация вследствие депрессивных расстройств до 2020 года может занять второе место среди других заболеваний [42 – 44].

Доказано, что депрессии возникают у лиц разного возраста, национальности, профессионального статуса [45 – 51]. На протяжении всей жизни 15 % населения из экономически развитых стран и 11 % населения стран с низким уровнем экономического развития имеют склонность к возникновению депрессии, причем данные состояния встречаются у 20 % женщин и 10 % мужчин. В развивающихся странах общая распространенность заболеваемости депрессией составляет 22 %, в том числе у 25,2 % женщин и 18 % мужчин [52].

В эпидемиологических исследованиях последних лет было установлено, что 10-15 % людей хотя бы один раз в жизни испытывали

депрессию, в том числе и в ответ на стресс (смерть близкого человека, конфликты в семье и на работе, потеря работы и др.) [53]. Около 60 % из них имеют депрессивные эпизоды, которые могут повторяться без видимых причин и протекать в более тяжелой форме.

Распространенность эпизодов тяжелой депрессии была наиболее высокой (более 30 % населения) среди жителей Франции, Нидерландов и Америки. В таких развитых странах как Швеция, Испания, Австралия, Япония частота депрессии у больных с соматической патологией, которые обратились за консультативной психиатрической помощью, также достигает 20-29 % [54, 55]. Вместе с тем, Китай является страной с наименьшей распространенностью эпизодов глубокой депрессии (12 %), а, Индия, наоборот, с наибольшей – 36 % [43].

Распространенность депрессивных расстройств у детей препубертатного возраста составляет 1-2 %, причем у детей в возрасте 8-13 лет риск рецидива достигает 40 % в течение 2-х лет и 72,0 % в течение 5 лет [56, 57]. В то же время, по данным Р.М. Lewinsohn et al. [58], распространенность депрессии у подростков возрастает и составляет 3-8 %, а к концу пубертата достигает 20 %. В популяции и среди лиц, обращающихся за помощью, приблизительно 20,0 % подростков имеют персистирующую депрессию, которая длится 2 и более года [59]. Лонгитуденальные исследования показали, что риск рецидива депрессии составляет 40-70 % в течение 1-2 лет катамнестического наблюдения. Безусловно, депрессия в детском и подростковом возрасте рассматривается как одна из сложных медицинских проблем, которая может иметь тяжелые социальные последствия: самоубийство, склонность к насилию, наркоманию и поведенческие девиации [60 – 63].

У больных с депрессией, сформировавшейся в подростковом возрасте, повышается риск развития аффективной патологии во взрослой жизни [64]. Возможность самоубийства также более высока у лиц, которые имели

депрессию в детском возрасте, что значительно повышает суицидальную готовность уже в подростковом возрасте. Клинические проявления депрессивных расстройств у детей могут проявляться двигательным беспокойством, тревогой, плаксивостью, говорливостью и рудиментами идей самообвинения. У дошкольников и младших школьников депрессии чаще проявляются страхами, капризностью, вялостью, эмоциональной неустойчивостью и соматическими расстройствами (нарушениями сна, энурезом, болями в животе, снижением аппетита) или реже злобностью, агрессивностью. У подростков ДР более очерчены и чаще, чем у взрослых, сочетаются с тревогой, двигательным возбуждением, нарушениями поведения [66]. Возможны атипичные формы депрессии, диагностика которых чрезвычайно важна и сложна в детском и подростковом возрасте. Нередко данный контингент не предъявляет жалоб и даже, напротив, отрицает свое угнетенное настроение. Проявления ДР различны: в виде асоциального поведения или множественных неопределенных соматических жалоб [67, 68].

В исследованиях, проведенных Г.И. Копейко [69, 70], получены данные о предпочтительном формировании альтернирующих и атипичных вариантов смешанных депрессивных состояний в юношеском возрасте. Формирование данных расстройств автор объясняет влиянием особого биологического фона, характерного для периода юношества, а также лабильностью и полиморфизмом психопатологической симптоматики вообще и аффективной в частности; недостаточно завершенным формированием и незрелостью эмоциональной и когнитивной сфер юношеского возраста в сравнении с аффективными заболеваниями взрослого возраста.

Депрессивный синдром нередко сопровождается выраженными вегетативно-соматическими нарушениями: тахикардией, болями или неприятными ощущениями в области сердца, колебаниями артериального давления (в большинстве случаев с тенденцией к гипертензии), различными нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта, снижением или

полной потерей аппетита, уменьшением массы тела, расстройствами со стороны эндокринной системы [71 – 74].

Депрессивные расстройства являются не только наиболее распространенными проявлениями почти всех психических болезней, но нередко сопутствуют другим заболеваниям [75 – 79]. У детей и подростков, депрессия, маскирующаяся под психопатические, псевдоорганические и другие нарушения, может длительное время не диагностироваться, что приводит к неожиданным для окружающих аутоагрессивным поступкам, тяжелым формам школьной дезадаптации [80].

По данным ряда авторов [81], депрессии нередко возникают на фоне тяжелого заболевания. Так, депрессию регистрируют у 22-33 % больных с различной патологией: у 38 % с онкологией, у 47 % с инсультом, у 45 % с инфарктом миокарда, у 39 % с паркинсонизмом. Кроме того, частота депрессий зависит от вида деятельности человека: депрессивные расстройства превалируют у лиц, работающих по уходу за пожилыми и больными людьми, маленькими детьми (11,3 %), у работников общепита (10,3 %) и врачей (9,6 %). В меньшей степени данным расстройствам подвержены ученые, архитекторы и инженеры (4,3 %); среди безработных этот показатель составил 12,7 %.

1.1.2. Факторы риска и механизмы формирования депрессивных расстройств. В настоящее время недостаточно изучен комплекс факторов, которые оказывают влияние на формирование депрессий, хотя многие исследователи выделяют различные причины их возникновения [82 – 84]. Они касаются, прежде всего, характера наследования заболевания и нейрохимии аффективной патологии, а также действия антидепрессантов и других лекарственных препаратов на уровне рецепторов нервных клеток [86]. Известно, что формирование заболеваний, в том числе и психических, их развитие, течение и исход зависят от взаимодействия причины и состояния организма, т.е. от соотношения экзогенных и эндогенных факторов. Причем

условия как окружающей, так и внутренней среды в зависимости от конкретных обстоятельств могут препятствовать или способствовать возникновению болезни.

Одной из наиболее обоснованных является теория нейрогормональных механизмов формирования депрессивных расстройств. В литературе достаточно широко обсуждается гипотеза моноаминовой или так называемой серотониновой депрессии [87 – 90]. В формировании депрессии весомая роль принадлежит нарушению обмена норадреналина, ацетилхолина, дофамина, мелатонина и других нейромедиаторов. Так, M. Rapport et al. [91] впервые выделили из крови серотонин (5-окситриптамиин) и установили его химическую природу. В дальнейшем было доказано многогранное участие серотонина в деятельности ЦНС [83]. Это обусловлено тем, что оно сопровождается изменениями метаболизма в сторону снижения потребления мозгом глюкозы, поглощения кислорода, лактатов и неорганических фосфатов, а также нарушением соотношения натрия и калия. Установлено возбуждающее действие серотонина на парасимпатический отдел ствола головного мозга и лимбической зоны коры. Конечный эффект серотонина может зависеть от его количества и места расположения. В исследованиях, проведенных A. Dahlstrom и K. Fuxe [92, 93], было выявлено наличие серотонинергических нейронов в головном мозге. Серотонинергические клетки сгруппированы в стволе мозга в девяти ядрах, обозначенных авторами, как B1-B9 и большинство из них совпадают с медиально-расположенным ядром шва. Наибольшее количество серотонина ЦНС сконцентрировано в вегетативных структурах и ретикулярной формации мозга [94, 95].

Рецепторы формируют систему подкрепления мозга, низкая активность которой обуславливает определенные эмоциональные расстройства и чувства неудовлетворенности. Известно, что 5-HT_{2A}-рецепторы у человека определяют эффекты галлюциногенов, анксиогенный эффект, принимают участие в формировании полового поведения. Возможно, что рецепторы

данного подтипа вовлечены в патогенез не только депрессии, но и шизофрении, так как эффект галоперидола обусловлен блокадой не только дофаминовых, но и серотониновых рецепторов [96].

В ряде работ показана ассоциация между полиморфизмом *5-HTTLPR* и развитием депрессивных состояний в ответ на различные стрессоры [97]. У людей, в генотипе которых имеется хотя бы один длинный аллель, имели более выраженные депрессивные симптомы. Кроме того, установлено, что во время депрессивных эпизодов у этих людей возникали суицидальные мысли и суицидальные попытки. В работах других авторов была подтверждена роль гена-переносчика серотонина в осуществлении связи между стрессовыми событиями жизни и последующим развитием депрессивных симптомов и физическим дистрессом [98 – 102].

При изучении *post mortem* головного мозга лиц, которые страдали депрессией и реализовали суицид, а также у больных шизофренией выявлено уменьшение содержания 5-HT_{2A}-рецепторов. Ген *5-HT_{2A}* локализован в локусе q14-q21 длинного плеча хромосомы 13 и характеризуется рядом полиморфизмов в кодирующей области, причем диаллельный полиморфизм (–1438 G/A) в промоторной области рассматривается как генетический маркер, сцепленный с нервно-психическими заболеваниями и алкоголизмом [103].

В исследованиях Т.Г. Носковой [104] доказано, что наличие аллеля HTR2A*G (rs6311) гена *HTR2A* и аллеля MTHFR*T (rs1801133) гена *MTHFR* являются маркерами высокого риска развития униполярной депрессии у русских, а гаплотипа SLC6A4*S*10 (5-HTTLPR, rs25531 и Stin2 VNTR) гена *SLC6A4* – у татар. В то же время, наличие гаплотипа G30*C/*T (rs1341402) гена *G30* является маркером сниженного риска развития униполярной депрессии у русских и гаплотипа SLC6A4*La*10 (5-HTTLPR, rs25531 и Stin2 VNTR) гена *SLC6A4* – у татар. В работе, представленной другими авторами, выявлены варианты *MTHFR*, которые связаны с формированием депрессий у британских женщин [26].

Известно, что 5-HT₃-рецепторы представлены как в ЦНС (солитарный тракт, желатинозная субстанция, ядра тройничного и блуждающего нервов, гиппокамп), так и на ее периферии (пре- и постганглионарные вегетативные образования, сенсорные и моторные нервные волокна). Центральные антагонисты 5-HT₃-рецепторов имеют анксиолитическое действие, повышают познавательные способности и снижают активность дофаминергической системы. Так, 5-HT₄-рецепторы максимально представлены в областях, насыщенных дофаминергическими нейронами, такими как стриатум, базальные ганглии, акумбенс, где они локализируются на ГАМК-эргических и холинергических интернейронах или в ГАМК-эргических проекциях в черную субстанцию, они также есть во внутренних органах. Агонисты 5-HT₄-рецепторов могут повышать активность дофаминергических систем, а антагонисты – блокировать этот эффект, что позволяет использовать их в качестве антипсихотических агентов. Так, 5-HT₆-рецепторы располагаются в стриатуме, амигдале, гиппокампе, коре и оказывают положительное влияние на ацетилхолин. Поэтому различные антипсихотические препараты (особенно клозапин, рилапин) и антидепрессанты (кломипрамин, амитриптилин, доксепин, нортриптилин) имеют высокое сродство с 5-HT₆-рецепторами и выступают как их антагонисты [38, 78, 105, 106].

Кроме того, серотонинергическая система мозга принимает участие в регуляции поведения и настроения: избыток серотонина вызывает паническое настроение, недостаток – депрессию. Так, van Praag выдвинул «серотониновую гипотезу» формирования депрессии, основанную на следующих фактах [107 – 109]: а) снижение уровня серотонина часто выявляется в ткани мозга при исследовании *post mortem* у суицидантов и у больных с депрессией, умерших по другим причинам; б) снижение содержания 5-гидроксииндолуксусной кислоты в спинномозговой жидкости больных с депрессией, которое является наиболее постоянным и специфичным изменением, независимо от причин депрессии; в) снижение

содержания триптофана – предшественника серотонина – в плазме крови пациентов [110, 111].

Дефицит моноаминов, к которым относится серотонин, может приводить к нарушению синаптической передачи в нейронах лимбической системы и формировать депрессивные состояния, которые проявляются в виде различных клинических синдромов [112]. В исследованиях, проведенных J. Fernstrom и R. Wurtman (1971), установлена связь между употреблением легкоусвояемой углеводной пищи и депрессией. Увеличение поступления углеводов в организм человека приводит к гипергликемии и гиперинсулинемии, что изменяет проницаемость гематоэнцефалического барьера для аминокислоты триптофана и повышает синтез последнего в ЦНС [111]. То есть, пища может являться своеобразным модулятором уровня серотонина в ЦНС – повышение его синтеза, связанное с поглощением углеводной пищи, приводит одновременно к усилению чувства насыщения и уменьшению депрессивных проявлений. Это может свидетельствовать о том, что булимия и депрессия имеют общий биохимический патогенетический механизм – дефицит серотонина [113]. Также доказано участие серотонина в расстройствах сна [114], которое наблюдается при скрытой (ларвированной) депрессии; формировании алкоголизма [115] и психопатий [116], а также других патологических состояний.

В последней трети XX столетия была выявлена роль мелатонина – гормона эпифиза – в возникновении многих заболеваний, в том числе и психических. В ряде работ было показано, что у пациентов с депрессией отмечается снижение содержания мелатонина в плазме крови в ночное время суток с существенным понижением экскреции его метаболитов. Некоторые авторы полагают, что низкий уровень мелатонина у больных с депрессией, являясь признаком уменьшения уровня норадреналина и серотонина в головном мозге, может использоваться в качестве маркера баланса этих нейромедиаторов на уровне мозга. И именно на основании изучения секреции мелатонина при аффективных расстройствах была разработана

концепция «синдрома низкого мелатонина» [117, 118]. Мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптами́н) – индольное соединение, которое вырабатывается эпифизом, сетчаткой и кишечником. Синтез мелатонина осуществляется в эпифизе в ночное время и снижается в светлое время суток, его источником является триптофан, который поступает в пинеалоциты из сосудистого русла и через 5-окситриптофан превращается в серотонин. Установлено, что мелатонин обладает способностью ограничивать нарушения поведения, обусловленные стрессом; эмоциональное напряжение; индуцирует сон; принимает участие в гормональном обеспечении суточной и сезонной периодичности поведенческой активности. Кроме того, выявлена прямая зависимость между дефицитом мелатонина и формированием заболеваний нервной системы (инсомнии, депрессии, неврозов) и органических поражений мозга (болезней Альцгеймера, Паркинсона и др.) [119].

Также установлено, что в патогенезе аффективных расстройств имеют значение и другие факторы: дофамин, адреналин и норадреналин, нейропептиды; сезонность, что может объясняться изменением нейроэндокринной регуляции в организме, повышении напряжения стресс-реализующих систем. Генез аффективных расстройств обусловлен патологическим функционированием структур мозга, в частности лимбико-таламической и гипоталамо-гипофизарной. Дисфункция ретикулярной формации, как активирующей системы мозга, вызывает снижение «биотонуса» мозговых механизмов, регулирующих настроение. В исследованиях E.E. Redei с соавт. (2014) выделено 9 биомаркеров: ADCY3, DGKA, FAM46A, IGSF4A/CADM1, KIAA1539, MARCKS, PSME1, RAPH1 and TLR7, которые принимают участие в формировании больших депрессивных расстройств у взрослых лиц [120].

Патогенез депрессивных расстройств, который рассматривается с системных позиций, включает как морфофункциональный (нейроанатомический, нейрофизиологический, нейрохимический), так и патопсихологический компоненты [121]. Одним из ведущих

нейрохимических механизмов формирования депрессий является истощение катехоламиновой нейротрансмиттерной системы и связанное с этим повышение секреции кортизола. Кроме того, формирование аффективных расстройств обусловлено дисбалансом (гипо-, гипер- или дисфункцией) взаимодействия между норадренергической, серотонинергической и пептидергической системами [122, 123]. Доказано существование двусторонней связи между психоэмоциональным состоянием человека и его иммунологическим статусом [27]. Хроническому стрессу и психической депрессии аккомпанируют различные иммунологические расстройства, в то время как первичные иммунологические нарушения могут быть источником стойких нарушений психоэмоционального состояния. Природный антистрессорный агент, гормон эпифиза мелатонин, противотревожные и антидепрессивные препараты одновременно с влиянием на функцию мозговых структур изменяют активность иммунной системы [124].

1.1.3 Роль факторов наследственности в возникновении депрессивных расстройств. Существенная роль в формировании многих ПБ, в том числе и депрессивных расстройств, наряду с многочисленными средовыми (демографическими, биологическими, социальными и др.) факторами, принадлежит и факторам наследственности [19, 125, 126]. По данным семейных исследований, у отцов, родных братьев и сестер, а также у детей лиц, страдающих тяжелой депрессией, риск формирования аффективного расстройства составляет 10 - 15 %. В то же время такое тяжелое заболевание нервной системы как шизофрения встречается крайне редко среди родственников пробандов с депрессией [127].

Исследования, которые проводились у близнецов, позволили установить, что коэффициент конкордантности при депрессии составляет 40 - 50 %, причем у родственников первой степени родства вероятность развития депрессии в три раза выше, чем среди населения в целом [128]. В другой работе [17], проведенной у 250 близнецовых пар 11-17 лет, была

определена роль генотипа и среды в формировании индивидуальных различий поведенческих и эмоциональных проблем. Авторы провели сравнение трех групп респондентов (подростков, родителей и учителей) и установили, что такие свойства, как замкнутость, жалобы на здоровье, агрессивность формируется у подростков вследствие влияния факторов наследственности и среды, которые присущи каждому подростку. Кроме того, выявлены половые различия в наследуемости внимания/гиперактивности и делинквентности у подростков.

В семейных исследованиях, проведенных J. Stephen [129], выявлен высокий риск формирования психических расстройств у родственников депрессивных лиц, а также у детей депрессивных родителей, что свидетельствует о значительном вкладе наследственной компоненты в формирование данных патологических состояний.

В настоящее время [74] предполагаются следующие модели наследования аффективных психозов: а) болезнь вызывается одним геном, то есть является моногенной; б) заболевание определяется взаимодействием средовых и наследственных факторов, то есть является мультифакторным; в) наследование болезни происходит по типу эффекта главного гена; г) передача заболевания обусловлена первичным влиянием внешних факторов с включением механизмов фенотипирования [130].

По данным авторов [131, 132], в семьях больных депрессией вклад наследственных факторов колеблется в пределах от 0,35 до 0,75. Риск развития депрессии у детей, родители которых испытывали депрессию в детстве, до достижения ими тринадцатилетнего возраста, в 14 раз превышает частоту возникновения ДР у детей контрольной группы [133].

Кроме того, риск развития депрессии у детей, один из родителей которых лечился по поводу данного заболевания, в 2-3 раза превышал риск формирования депрессии у детей здоровых родителей [134]. В большей степени риск возникновения депрессии у ребенка возрастал в том случае, когда оба родителя были подвержены данным расстройствам. К тому же, у

детей депрессивных родителей это расстройство возникало в более раннем возрасте (примерно на 3 года раньше) и, вполне вероятно, что депрессия у таких детей разовьется до наступления пубертатного периода в отличие от детей здоровых родителей [135, 136]. Если у других членов семьи регистрировалось ДР в детском или подростковом возрасте, то оно может рецидивировать и продолжаться уже во взрослом возрасте [133]. Так, М. Kovacs и В. Devlin [137], исследуя частоту ДР у родителей больных детей, установили, что 50 – 75 % матерей сами страдали от большого депрессивного расстройства.

Существенный вклад генетических факторов в индивидуальные различия агрессивности, которая является одним из симптомов ДР, показан у представителей американских и европейских популяций. Установлено, что наиболее высокий компонент фенотипической дисперсии агрессивного поведения обусловлен генетическими факторами; оценка наследуемости данной патологии в этих работах составила около 60 % [138, 139].

Согласно результатам мета-анализа агрессивного поведения, проведенного S. Lopez-Leun et al. [130], установлено, что эффекты генотипа объясняют около 50 % вариативности агрессивного поведения. На взаимосвязь детской депрессии с депрессией родителей могут, кроме того, оказывать воздействие другие факторы, такие как стресс, супружеские ссоры или неблагополучная обстановка в семье [140]. Семейные, близнецовые и исследования, проведенные методом приемных детей, также подтверждают роль генетических факторов в формировании данных состояний. Согласно полученным данным, коэффициент наследуемости унипарентальной депрессии варьирует в пределах от 40 до 70 % [64], которая является сложным, многофакторным, гетерогенным психическим расстройством, предрасположенность к которому определяется взаимодействием многих генов и различными средовыми факторами [140]. В настоящее время проведено несколько полногеномных исследований, в которых выявлены

регионы на определенных хромосомах (1 – 6, 8, 11, 12, 15, 18, 19), сцепленные с депрессией [142].

По мнению [143, 144], при проведении молекулярно-генетических исследований необходимо учитывать этническую принадлежность исследуемых индивидов, так как любой этнос имеет длительную историю становления и характеризуется значительным генетическим разнообразием, которое является результатом отбора по какому-либо признаку, зависящему от социально-демографических, климатических и других факторов.

1.1.4. Особенности формирования хромосомных нарушений в организме человека. На протяжении многих десятилетий особое внимание генетиков привлекает проблема образования структурных нарушений хромосом как в норме, так и при различных патологических состояниях [145 – 148]. Доказано, что большинство патологических состояний, связанных со структурными изменениями хромосомной ДНК, характеризуется нарушениями развития и функционирования центральной нервной системы (ЦНС) [149, 150]. Геномные перестройки являются одной из наиболее частых причин возникновения нервных и психических заболеваний, а при некоторых мультифакториальных болезнях ЦНС специфические вариации генома имеют значительно более высокую частоту по сравнению с контролем [151, 152].

Установлено, что структурные мутации хромосом могут причиной формирования различных нарушений в строении и жизнедеятельности организма. Патологические эффекты хромосомных и геномных мутаций проявляются на всех стадиях онтогенеза, так как вызывают нарушения общего генетического баланса, скоординированности в работе генов и системности регуляции. Они проявляются в двух взаимосвязанных вариантах: летальности и врожденных пороках развития. Многолетние исследования, проведенные М.А. Пилинской с сотр. [153, 154], позволили установить увеличение частоты структурных нарушений хромосом

вследствие влияния вредных факторов среды, в частности ионизирующего излучения на лимфоциты периферической крови, что позволяет рассматривать их как одну из возможных причин ухудшения здоровья людей, проживающих в экологически неблагоприятных условиях. Несомненно, возникновение мутаций – сложный процесс, связанный с ростом и метаболизмом клеток, активностью ферментативной системы, которая контролирует процессы репликации, репарации, рекомбинации ДНК, с взаимодействием ядерных и цитоплазматических генов [156]. С одной стороны, мутации хромосом могут иметь наследственную природу и быть причиной развития хромосомных заболеваний, а с другой – являться эпизодом в онтогенезе человека и возникать вследствие влияния на его геном неблагоприятных факторов. Из большого числа спонтанных повреждений ДНК, которые возникают под влиянием эндогенных причин, только их небольшая часть может реализоваться в конечные цитогенетические аномалии [157]. Нестабильные хромосомные aberrации – дицентрические, кольцевые хромосомы, фрагменты – приводят к гибели клеток, а стабильные - транслокации, инсерции, как правило, сопровождают онкогенез, а также могут влиять на жизненно важные функции клеток [158]. Кроме того, хромосомные нарушения в соматических клетках затрагивают жизнедеятельность самого организма, приводят к образованию неспецифических хромосомных аномалий в виде хромосомных и/или хроматидных пробелов, разрывов, обменов, которые не сопровождаются определенными клиническими проявлениями [159]. Подобные мутации не наследуются, но могут выявляться при влиянии на организм различных мутагенных факторов, в том числе тяжелых металлов и некоторых лекарственных препаратов.

В работе С.Г. Ворсановой с соавт. [160], посвященной изучению структурных мутаций хромосом в ЛПК человека показано, что хромосомные мутации образуются во фракции ДНК ранней репликации, то есть фактически в последовательностях, связанных с ядерным матриксом. В G₁-

фазе в ЛПК человека выявлен спонтанный процесс, при котором в определенных участках хромосомной ДНК, где формируются радиационно-индуцированные обменные хромосомные aberrации, образуются однонитевые пробелы, которые потом заполняются с помощью дополнительного синтеза. Этот процесс протекает в последовательностях, богатых АТ-парами, которые представлены повторами, тесно связанными с ядерным матриксом. Говоря о механизмах образования обменных aberrаций хромосом, можно констатировать, что хромосомные мутации отражают нормальный процесс, имеющий особое значение для структурно-функциональной организации ядра, в ходе которого возникают и исчезают в определенные моменты клеточного цикла дуплексы, которые служат молекулярными мишенями для хромосомного мутагенеза [161].

Деление хромосомных aberrаций на спонтанные и индуцированные является чисто условным, так как возникновение любой мутации обусловлено воздействием определенных мутагенных факторов. Если точная причина возникновения хромосомных aberrаций неизвестна, то можно говорить о них, как о спонтанных мутациях. Несомненно, спонтанный мутагенез является положительным эволюционным процессом, который способствует образованию новых мутаций, позволяющих выживать при неблагоприятных условиях [162].

Согласно данным, полученным Н.П. Бочковым с соавт. [163], общий уровень aberrантных метафаз не зависит от пола и возраста, но после 80 лет общее число структурных нарушений хромосом увеличивается. Это подтверждается и другими авторами, что вероятно связано с более эффективными репарационными процессами в молодом возрасте [235]. Работы последних лет по изучению уровня хромосомных нарушений с помощью метода *FISH* показали увеличение уровня транслокаций хромосом с возрастом [147, 155]. Возможно, что нарушения метаболических процессов в организме у больных с разной патологией также могут оказывать влияние на возникновение структурных нарушений хромосом [151].

В исследованиях С.А. Григорьевой [164] показана зависимость чувствительности клеток человека к мутагенным воздействиям с учетом обеспеченности витаминами с антиоксидантной активностью. Увеличение концентрации основных витаминов, вызванное длительным регулярным приемом витаминно-минерального комплекса, повышает устойчивость клеток к цитогенетическому действию хлористого кадмия и диоксида, то есть увеличивает устойчивость клеток человека к повреждающему действию химических мутагенов и в тоже время не оказывает влияния на спонтанный уровень мутирования и не вызывает комутагенной модификации цитогенетического эффекта мутагенов [165].

Антимутагенная система организма представлена как система, которая объединяет практически все ферментные и метаболические процессы организма на всех уровнях. Авторы обсуждают проблему поддержки аутоантимутагенной системы путем использования препаратов с антимутагенными свойствами и рассматривают ряд возможных механизмов антимутагенного действия веществ различных классов [166 – 169].

Публикации, посвященные изучению состояния хромосомного аппарата у больных с депрессивными состояниями, касаются преимущественно мутаций в хромосомах у взрослых лиц с большими депрессиями. В ряде работ представлены результаты исследований о мутациях различных генов в хромосомах групп А, В, С, Д, Е и Х-хромосоме [27, 32, 170]. Кроме того, исследователями обнаружена взаимосвязь между биполярными расстройствами и мутациями в разных хромосомах (2, 6, 7, 8, 10, 16, 21 и X) [29, 171].

В зарубежной литературе появились данные о мутациях в хромосомных локусах, которые отвечают за формирование предрасположенности к тяжелой депрессии. Результаты генетического картирования показали, что локусы генов, которые, могут иметь отношение к развитию заболевания, расположены в перичентромерной области хромосомы 18 и на хромосоме 21. Высказано предположение о роли гена

RNF123 в возникновении депрессии. Помимо этого, было определено два локуса восприимчивости к депрессии: локус *MDD1* находится на 12q22-q23.2 и наиболее тесно связан с депрессией у мужчин, а локус *MDD2* локализован на 15q25.2-q26.2 и связан с ранним началом или рецидивирующими эпизодами депрессии у женщин [24].

Также выявлено несколько генов, которые могут оказывать влияние на предрасположенность к депрессии: в частности, ген *SLC6A4* локализован на 17q11.2 и кодирует переносчик серотонина, отвечающий за активный транспорт серотонина из синаптического пространства. Установлено несколько хромосомных регионов (4p16, 4p16 12q23-q24, 16p13-q12, 18p11, 18q21-q23, 21q21-q22.3, 22q11-q13 и Xq-q26), которые связаны с формированием депрессивных расстройств у представителей различных групп населения [33]. Другие исследователи предположили, что мутации в определенном локусе X-хромосомы предрасполагает к формированию маниакально-депрессивных психозов. Они сообщают о связи между ДНК маркерами, расположенными вблизи коагуляционного фактора IX гена и биполярным расстройством в расширенной родословной генетически изолированной популяции Финляндии. Авторами выявлена сбалансированная реципрокная транслокация $t(1;11)(q42.1;q14.3)$, наследуемая совместно с несколькими серьезными психическими расстройствами, в том числе тяжелыми депрессивными расстройствами и шизофренией, в большой шотландской родословной. Редкие хромосомные аномалии, например, $inv(18)(p11.3q21.1)$, были установлены у представителей отдельных датских и шотландских семей. Исследователи объясняют, что инверсия хромосомы 18 связана с биполярным расстройством в одной семье и с шизофренией – в другой [172].

J.E. Verhoeven et al. [173] при исследовании теломерных участков хромосом у больных с большими депрессивными расстройствами установили уменьшение теломерных участков хромосом, что, по их мнению, может приводить к выраженным нарушениям хромосомного аппарата у больных с

депрессиями, а возможно и к формированию самих депрессивных расстройств. Возможна и обратная зависимость: нарушения метаболизма при ДР у детей и подростков могут оказывать отрицательное влияние на стабильность хромосомного аппарата, а именно нарушать нормальный митотический цикл, что в свою очередь может приводить к хромосомной нестабильности. Вступление в митоз клеток с нестабильным геномом угрожает воспроизведением анеуплоидных дочерних клеток с повышенной склонностью к онкогенной трансформации, а в будущем – к нарушению репродуктивной функции и появлению у потомков больных депрессией врожденных пороков развития.

Также доказано существование двусторонней связи между психоэмоциональным состоянием человека и его иммунологическим статусом [27, 174]. Хроническому стрессу и психической депрессии сопровождают различные иммунологические расстройства, в то время как первичные иммунологические нарушения могут быть источником стойких нарушений психоэмоционального состояния. Природный антистрессорный агент, гормон эпифиза мелатонин, противотревожные и антидепрессивные препараты одновременно с влиянием на функцию мозговых структур изменяют активность иммунной системы [124].

1.1.5. Мутагенез и скрытая хромосомная нестабильность в лимфоцитах периферической крови человека. Известно, что различные факторы химической и физической природы способны вызывать мутации, которые происходят постоянно с определенной частотой и скоростью и данный процесс носит название спонтанного мутагенеза [175, 176]. Изменение наследственности или мутационный процесс – неотъемлемое свойство живых организмов. В ходе данного процесса новые мутации возникают, фенотипически проявляются и, подвергаясь отбору, либо закрепляются в популяциях, либо элиминируются. Установлено, что не всякое изменение последовательности нуклеотидов ДНК является опасной

для организма. Неблагоприятные эффекты мутагенеза определяются тем, в клетках какого типа он реализуется: половых или соматических, стволовых и делящихся или созревающих, или зрелых [177]. Результатом грубых мутаций половых клеток и делящихся клеток развивающегося плода являются: стерильность особи, врожденная патология у потомства, тератогенез, гибель плода. Мутации стволовых и делящихся соматических клеток сопровождаются структурно-функциональными нарушениями тканей с непрерывной физиологической регенерацией (система крови, иммунная система, эпителиальные ткани) и канцерогенезом. Повреждение токсикантом ДНК зрелой соматической клетки не приводит к пагубным последствиям для организма [178].

В результате ряда исследований было установлено, что воздействие различных факторов, в частности облучения, приводит к образованию различных типов мутаций [179 – 182]. В последующем это утверждение подтвердилось при изучении химического и биологического мутагенеза [183 – 186]. Известно, что единая структурная основа наследственности определяет универсальный характер действия мутагенов на все виды живых организмов и в процессе индуцированного мутагенеза между ними возникает позитивная корреляция, так как мутации являются результатом сложных взаимодействий между репликацией, рекомбинацией и случайными ошибками в работе репарационных систем. Именно поэтому нестабильность хромосом может, в определенной мере, отражать мутагенные процессы, происходящие под воздействием факторов внешней среды [187, 188].

На протяжении многих лет особый интерес представляли исследования, направленные на изучение механизмов образования хромосомных aberrаций [189, 190], причем объектом исследований являлись разнообразные объекты (дрозофилы, кузнечики, традесканция, лук, бобы, человек), применялись различные методы учета aberrаций и виды излучений. В настоящее время выявлен целый ряд закономерностей спонтанного хромосомного мутагенеза в соматических клетках человека

[155, 191 – 194]. Доказана зависимость частоты хромосомных aberrаций от дозы, мощности, типа излучения, времени после облучения, времени между облучением организма и исследованием клеток [195].

Актуальность исследования генетических эффектов у лиц, подвергшихся радиационному воздействию разной степени интенсивности и их потомков, обусловлена тем, что последствия облучения могли негативно сказаться на состоянии здоровья их самих и их потомков. В исследованиях некоторых авторов выявлена скрытая хромосомная нестабильность у пробандов, перенесших острую лучевую болезнь, что позволило предположить возможность модификации генетически детерминированной чувствительности хромосом лимфоцитов периферической крови человека к мутагенной нагрузке вследствие действия высоких доз ионизирующего излучения [196, 197]. Определено увеличение интенсивности хромосомного мутагенеза в соматических клетках, которое проявлялось повышением частоты aberrаций хроматидного и хромосомного типов, дестабилизацией хромосомного аппарата и усилением чувствительности генома к действию мутагенов [198 – 200]. В ряде работ показана положительная корреляция между возникновением различных заболеваний и высоким уровнем хромосомных aberrаций у ликвидаторов аварии на ЧАЭС и их потомков, а также лиц, проживающих на загрязненных территориях [185, 179, 196, 201]. Генотоксичность включает прямые и косвенные воздействия на ДНК, причем прямое воздействие заключается в индукции мутаций на уровне гена, хромосомы, генома, которые на молекулярном уровне сходны с эффектами, возникающими при канцерогенезе. Косвенные эффекты, такие как образование ДНК-аддуктов могут приводить к возникновению мутаций [200]. В работе [202] представлены данные, подтверждающие возможность стабилизации генетического аппарата человека.

Вместе с тем, на протяжении многих лет пристальное внимание ученых привлекает изучение мутагенного влияния различных химических агентов на хромосомный аппарат человека. Под мутагенной активностью химических

факторов понимают способность оказывать повреждающее действие на генетические структуры организма и увеличивать частоту мутаций в соматических и половых клетках человека, причем мутации в соматических клетках затрагивают жизнедеятельность организма, а в половых клетках проявляются в следующем поколении. Установлено, что мутагенной активностью обладают несколько тысяч химических соединений, причем факторы химического происхождения превышают активность физических факторов, в частности ионизирующей радиации [175]. Они обладают специфическим действием на структуру клетки, которое зависит от природы объекта и стадии развития клетки, так как при взаимодействии химических мутагенов с ДНК и белками возникают первичные повреждения последних, что в дальнейшем и приводит к возникновению мутаций.

В частности, в некоторых исследованиях выявлена зависимость нарушений хромосомного аппарата как у взрослого, так и у детского населения от уровня содержания в крови химических веществ, обладающих мутагенными свойствами. У детей с повышенным содержанием в крови формальдегида, бензола, марганца, хрома, свинца частота встречаемости полиморфных изменений в 5,4 раза превышает средние популяционные показатели. Вклад химических веществ, обладающих мутагенной активностью, в формирование хромосомных изменений по типу полиморфных составляет 10-28 % [86, 203].

В работе И.В. Болтиной [204] изучены частота и спектр aberrаций хромосом; уровень анеуплоидных, полиплоидных и мультиабберрантных клеток в ЛПК больных с глиомами головного мозга, больных с общей соматической патологией и здоровых лиц при действии двух модельных мутагенов – эталонного мутагена цитостатика митомицина С и мутагена малой интенсивности пестицида диметоата. Автор установила различия в чувствительности ЛПК обследованных лиц к мутагенному действию митомицина С и диметоата: оба мутагена индуцировали значимое повышение цитогенетического эффекта в ЛПК обследованных лиц по

сравнению с интактными культурами, степень выраженности которого зависела от силы мутагена, то есть, частота aberrаций хромосом при действии митомицина С была выше, чем при действии диметоата. Уровень aberrаций хромосом, индуцированный митомицином С, был минимальным в группе больных со злокачественными глиомами головного мозга, а частота aberrаций хромосом при действии диметоата была идентичной во всех обследованных группах.

В исследованиях А.Н. Чеботарёва и Н.В. Косяковой [155, 205] также показано, что распределение клеток по числу хроматидных обменов при действии митомицина С соответствует геометрическому распределению, причем зависимость количества хроматидных обменов от дозы является экспоненциальной, а дозовая зависимость числа фрагментов – линейной. Выявленные для митомицина С количественные закономерности образования хромосомных aberrаций соответствуют "одноцентровым" мутагенам.

В формировании нестабильности генома выделяют три стадии: подготовки, формирования нестабильности генома и завершения [206]. На *первой стадии* наиболее значимыми являются два параллельных альтернативных процесса: *повышения интенсивности* эндомутагенеза и *снижения эффективности* в работе систем защиты генома, которые инициируются начальными механизмами формирующегося патогенеза при заболевании. Эта безопасность может обеспечиваться мощной системой антимутагенеза в клетке, быстрым периодом полураспада потенциальных метаболитов-мутагенов, высокой скоростью их трансформации в не мутагенные продукты, незначительным количеством, эффективно действующими системами депонирования, биотрансформации и выведения из организма и т.д. [207]. Однако при различных патологических состояниях происходит переход метаболизма на новый режим работы, что приводит к нарушению нормального течения реакций в метаболических циклах, и они превращаются в генераторы эндомутагенов, формируются метаболические

циклы кластогенеза. Одновременно нарушается выработка метаболитов-протекторов всех составляющих защиты генома клетки, что приводит к повышению общего пула эндомутагенов в организме на фоне ослабления активности геномпротекторных систем [208]. На *второй стадии* происходит процесс формирования повреждений в геноме с одновременным снижением интенсивности элиминации мутантных клеток, причем нарушения в генетическом аппарате возникают на всех его уровнях и определяются работой репарационных систем. Низкая эффективность работы систем репарации на уровне хромосом усиливает трансформацию первичных повреждений ДНК в видимые перестройки, что при сниженном иммунитете приводит к значительному повышению числа клеток с различными мутациями и нарушению экспрессии генов, появлению аномальных метаболитов, обладающих мутагенной активностью [206]. На *третьей стадии* снижается уровень эндомутагенов в организме и нормализуется активность защитных систем; уменьшается число клеток с повреждением генетического аппарата, причем в одних случаях происходит восстановление генома, а в других – клетки переходят в состояние некроза или апоптоза. Однако у части клеток сохраняется высокая мутабельность, что, по мнению авторов, связано с переходом генома клетки в новое метастабильное состояние, которое совместимо с её жизнедеятельностью и размножением.

Таким образом, согласно данным литературы, воздействие генотоксических агентов на хромосомный аппарат может приводить к возникновению аббераций, хотя большая часть повреждений репарируется и не переходит в мутации. Мутации могут быть вызваны копированием ошибок в генетическом материале на протяжении деления клетки, радиацией, химическими мутагенами, вирусами или возникать в течение мейоза или гипермутации. Учитывая, что исследования в основном направлены на выявление молекулярных повреждений, а сведения о стабильности функционирования генетического аппарата при депрессивных состояниях практически отсутствуют, представляет интерес изучение спонтанного и

индуцированного мутагенеза при депрессивных расстройствах в детском и подростковом возрасте. Несомненно, в возникновении депрессивных расстройств у детей и подростков важная роль принадлежит как экзогенным (социодемографическим, психологическим, семейным и др.), так и эндогенным (физиологическому состоянию организма, определяемому типом ВНД и ее особенностями в момент воздействия вредных факторов; полу; возрасту; иммунологическим и реактивным особенностям организма и т.д.) факторам. Особое место принадлежит и факторам наследственности: семейному накоплению психических болезней и, в частности, депрессивных расстройств, состоянию хромосомного аппарата. Высказывается предположение, что нарушения метаболизма, возникающие у больных с различной патологией, могут способствовать формированию хромосомных перестроек. Скорость процесса обусловлена как индивидуальной генетической программой, так и влиянием факторов окружающей среды на организм. Структурные перестройки хромосом рассматриваются как наиболее вероятные события, связанные с возникновением онкопатологии, которые могут влиять на жизненно важные функции клеток. Эта связь обусловлена тем, что подавляющее большинство новообразований характеризуется теми или иными хромосомными нарушениями. Подтверждением этой связи является то, что большинство канцерогенов индуцирует хромосомные aberrации, и риск возникновения онкопатологии возрастает у лиц с повышенным спонтанным уровнем хромосомных нарушений, что можно расценивать как эпидемиологическое доказательство роли хромосомных aberrаций в канцерогенезе. Именно эти вопросы являются важными и определяют необходимость проведения настоящего исследования.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Объект исследования

Для достижения намеченной цели и реализации поставленных задач – выяснения семейной агрегации психических и других неинфекционных болезней в родословных больных, тестирования моделей наследования болезни, определения частоты аббераций хромосом и уровня их мутационной изменчивости после воздействия модельным мутагеном (митомицином С) на ЛПК *in vitro* у детей и подростков с ДР было проведено генеалогическое и цитогенетическое обследование на базе ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины».

У родителей обследованных пробандов, а также у самих детей, достигших 14-летнего возраста, были получены информированные согласия на проведение исследований в соответствии с принципами Хельсинской декларации прав человека, Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине и соответствующими Законами Украины.

Основную группу наблюдения составили 100 детей и подростков обоего пола в возрасте 6 – 17 лет с депрессивными расстройствами. Состояние здоровья пробандов оценивалось на основании осмотров специалистами института: психиатром, неврологом, педиатром, кардиологом, отоларингологом, окулистом, генетиком и др.; на следующем этапе проводилось углубленное обследование больных в отделении детской психиатрии. Всем пациентам был установлен диагноз на основании клинικο-лабораторного, клинικο-психопатологического и психологического обследования в соответствии с критериями МКБ-10 (F92.0).

Сбор генеалогического материала в 100 семьях больных и 75 здоровых пробандов проводили по П. Харперу [209].

Культивирование ЛПК проводили общепринятым методом [210, 211]. У 50 больных с ДР (25 мальчиков и 25 девочек) было проанализировано 10000 метафазных пластинок, в среднем по 200 метафаз у каждого пробанда.

В контрольную группу вошли 75 пробандов I и II групп здоровья 6 – 17 лет, которые были отобраны при проведении профилактических осмотров учебных заведений (школ, гимназий, лицеев) г. Харькова специалистами ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины». Данные о возрасте всех обследованных основной и контрольной групп представлены в табл. 2.1.

Таблица 2.1

Характеристика обследованных детей и подростков по паспортному возрасту

Группа наблюдения	Возраст обследованных лиц, лет		
	6-11	12-14	15-17
Основная (n = 100)	38	30	32
Контрольная (n = 75)	30	20	25
Всего (n = 175)	68	50	57
Примечание. n – количество пробандов.			

У 50 здоровых сверстников (22 мальчиков и 28 девочек) был проведен цитогенетический анализ (всего проанализировано 5179 метафазных пластинок); в среднем по 104 метафазы.

Характеристика групп обследуемых лиц представлена в табл. 2.2.

Таблица 2.2

Характеристика групп наблюдения

Группа наблюдения	Больные с депрессией		Здоровые сверстники	
	п	%	п	%
Девочки	59	59,0	28	37,3
Мальчики	41	41,0	47	62,7
Всего	100	100,0	75	100,0

Для определения чувствительности хромосом к генотоксическому действию митомицина С на ЛПК *in vitro* у 20 пробандов с ДР было изучено 5320 метафазных пластинок, из которых 3320 метафаз до и 2000 – после воздействия мутагеном-провокатором на ЛПК. У 20 здоровых пробандов проанализировано 3988 метафазных пластинок, 2200 метафаз для определения спонтанного уровня ХА и 1788 метафаз – после воздействия мутагеном-провокатором на ЛПК.

Цитогенетические исследования у больных пробандов проводились с учетом пола, возраста больных и наследственной отягощенности по ПБ.

2.2. Методика приготовления хромосомных препаратов

Материалом являлись препараты хромосом, полученные из культуры лимфоцитов периферической крови, что обусловлено равномерным распределением лимфоцитов, которые находятся в одной фазе клеточного цикла (G_0) и длительное время не делятся, сохраняя все перестройки, которые могут возникнуть во время действия различных факторов.

Культивирование лимфоцитов периферической крови проводили в смеси питательной среды RPMI 1640 фирмы ПанЭко и эмбриональной телячьей сыворотки с добавлением фитогемагглютинаина (ФГА) (Sigma,

Германия) в течение 72 часов в термостате при $t + 37^{\circ}\text{C}$. Остановка митозов проводилась внесением колхицина в конечной концентрации 0,1 мкг/мл за 2 часа до окончания культивирования; обработку культуральной смеси проводили гипотоническим раствором хлорида калия (0,075 М); фиксацию клеток смесью этанола и ледяной уксусной кислоты в соотношении 3 : 1 в течение 40 минут. Затем проводили трехкратную отмывку препаратов хромосом в фиксаторе с центрифугированием при 1000 об/мин. по 10 минут. Клеточную суспензию раскапывали на мокрые охлажденные стекла. Гомогенное окрашивание проводилось красителем Гимза в течение 10 – 15 минут.

2.3. Метод проведения мутагенной нагрузки в лимфоцитах периферической крови

У 20 больных с ДР и 20 здоровых пробандов проводили параллельную постановку культуры ЛПК *in vitro* в двух пробах: одна проба – для выяснения спонтанного уровня ХА; вторая – для определения частоты индуцированного мутагенеза. В качестве мутагена-провокатора для исследования возможной скрытой хромосомной нестабильности использовали противоопухолевый антибиотик митомицин С, который вносили в культуру на 67–м часе инкубации в конечной концентрации 3 мкг/мл.

Митомицин – цитостатический препарат из группы противоопухолевых антибиотиков, обладающий алкилирующим действием, выделен из культуры гриба *Streptomyces caespitosus*. Данное вещество подавляет синтез ДНК, а при высоких концентрациях – синтез РНК и белка. Наиболее активен митомицин С в поздней G_1 - и S-фазах митоза. Механизм действия митомицина С связан с образованием поперечных сшивок между нитями ДНК. После ферментативной активации митомицин С в тканях действует как би- или трифункциональный алкилирующий препарат (рис. 2.1).

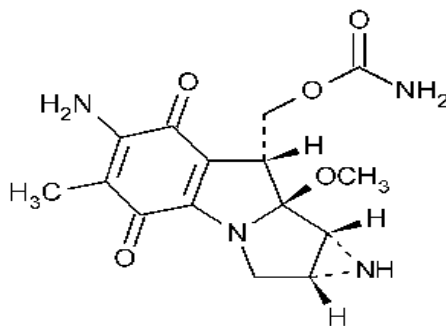


Рис. 2.1 Структура митомицина С

Митомицин С индуцирует большое количество хромосомных повреждений при нетоксических дозовых уровнях, именно поэтому он широко используется при изучении индуцированного мутагенеза наряду с блеомицином, а также при исследовании антимутагенных веществ [146]. Для митомицина С характерно появление первых митозов на 72 часе культивирования. Проводился подбор концентрации митомицина С в культуре ЛПК *in vitro* – 1,5; 3,0; 7,5 мкг/мл на 1 мл культуральной среды. По результатам тестирования цитогенетической активности митомицина С в культуре ЛПК *in vitro* для дальнейших исследований была отобрана оптимальная концентрация митомицина С – 3,0 мкг/мл, при которой не угнеталась митотическая активность культуры и наблюдалось достоверное увеличение частоты хромосомных aberrаций без пульверизации хромосомного материала. Колхицин добавляли в культуру клеток за 3 часа до фиксации.

При отборе метафазных пластинок как неэкспонированных, так и экспонированных культур лимфоцитов периферической крови руководствовались критериями, которые предусматривали следующие положения:

1. равномерность разброса хромосом в различных участках метафазной пластинки;
2. отсутствие наложений, мешающих идентификации хромосом;

3. средняя степень спирализации хромосом, обеспечивающая четкое выявление хроматид и центромер всех хромосом;
4. все хромосомы метафазной пластинки лежат в одном поле зрения при 100 – кратном увеличении;
5. отсутствие в поле зрения других рядом лежащих метафаз.

2.4. Оценка уровня хромосомных мутаций

Анализ хромосомных aberrаций включал исследование всего спектра структурных aberrаций хромосом в лимфоцитах периферической крови на стадии метафазы [212], что позволяет сравнивать полученные результаты с данными других авторов.

При изучении частоты и спектра спонтанных цитогенетических нарушений у больных с депрессией в среднем проанализировали 200 метафазных пластинок, у здоровых сверстников – 105 метафазных пластинок на одного пробанда.

На основании данных, полученных в результате цитогенетического обследования больных с депрессивными расстройствами и здоровых сверстников, рассчитывали следующие показатели: частоту aberrаций на 100 клеток, частоту aberrантных клеток, общий уровень aberrаций хроматидного и хромосомного типов, частоту отдельных типов ХА.

Анализ метафазных пластинок проводили с помощью бинокулярного микроскопа фирмы *Leica CME* (Австрия), окуляр 15х, объектив 100х, бинокулярная насадка 1,25х.

2.5. Статистическая обработка результатов исследования

Частоту aberrаций хромосом находили с помощью средней арифметической:

$$\bar{x} = \frac{\sum x}{n}, \quad s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}} \quad (2.1)$$

где x – отдельные даты, n – количество дат, S – ошибка среднего.

Показатель стандартного отклонения находили по формуле:

$$s = \sqrt{p\%(100 - p\%)}; \quad p\% = \frac{s}{n}100\%, \quad (2.2)$$

где: $p\%$ - процент, s – число объектов относящихся к одной категории, n – объем выборки.

Сравнение средних арифметических проводили с помощью t-критерия Стьюдента для независимых групп с равными дисперсиями [213]:

$$t = \frac{d}{s_d}, \text{ где } d = \bar{x}_1 - \bar{x}_2 \quad (2.3)$$

$\bar{x}_1$ и $\bar{x}_2$ – средние арифметические сравниваемых групп, s_d – статистическая ошибка разности, которую вычисляли по формуле:

$$s_d = \sqrt{s_{\bar{x}_1}^2 + s_{\bar{x}_2}^2}, \quad (2.4)$$

Число степеней свободы при равенстве дисперсий сравниваемых групп

$$df = n_1 + n_2 - 2.$$

Проверку гипотезы моногенного наследования проводили по методу Вайнберга. Сегрегационные частоты рассчитывали по формуле для единичной регистрации [214]:

$$SF = \frac{R - N}{T - N}, \quad S_{SF} = \pm \sqrt{\frac{SF(1 - SF)}{T - N}}, \quad t = \frac{\hat{SF} - SF}{S_{SF}}, \quad (2.5)$$

где SF – выявляемая сегрегационная частота,

$\hat{SF}$ – теоретически ожидаемая сегрегационная частота,

S_{sf} – ошибка сегрегационной частоты,

N – число семей,

R – общее число пораженных лиц в выборке,

T – общее число детей в выборке,

t – критерий Стьюдента.

При этом использовались родословные пробандов с числом не менее двух детей в семье. Гипотезу моногенного наследования заболевания отрицали при $t \geq t_{st}$.

Сегрегационные частоты использовали для расчета рекуррентного риска по формуле [215]:

$$R_s = \frac{Q_p(1 - SF)/(SF - Q_p) + r}{(1 - SF)/(SF - Q_p) + S - 1}, \quad (2.6)$$

где S – число детей в семье,

r – число пораженных детей,

Q_p – популяционная частота заболевания.

Проверку соответствия заболевания мультифакториальному наследованию проводили по методу D.S. Falconer. Коэффициенты корреляции между родственниками I степени родства (родители-дети, сибсы) в соответствии с квазинепрерывной моделью наследования рассчитывали по формуле [216]:

$$r_R = \frac{x_P - x_R \sqrt{1 - (x_P^2 - x_R^2)(1 - x_P/a_P)}}{a_P + x_P^2(a_P - x_P)}, \quad (2.7)$$

где r_R - и S_{rR} – коэффициент корреляции и его ошибка,

x_p – число стандартных отклонений, которые отсекают площадь под кривой нормального распределения, которая равняется Q_p (распространенность признака в общей популяции);

x_R – число стандартных отклонений, которые отсекают площадь под кривой номинального распределения, которая равняется Q_R (частота пораженных среди родственников пробандов);

R – число пораженных родственников среди всех родственников пробандов;

a_p – предрасположенность к заболеванию среди общей популяции;

a_R – предрасположенность к заболеванию среди родственников пробанда.

Значения x_p , x_R , a_p и a_R находили в таблице D. S. Falconer при помощи тетрахорического коэффициента корреляций на основе эмпирических частот Q_p и Q_R [217].

Расчет коэффициентов корреляции в соответствии с альтернативной моделью наследования осуществляли по формуле:

$$r_R = \frac{Q_R - Q_P}{1 - Q_P}, \quad S_{rR} = \sqrt{\frac{1 - Q_R}{R} \frac{Q_R}{1 - Q_P}}, \quad (2.8)$$

где r_R и S_{rR} – коэффициент корреляции и его ошибка,

Q_p – часть пораженных лиц в популяции,

Q_R – часть пораженных среди родственников пробандов,

R – число пораженных среди родственников пробандов.

Коэффициенты корреляции использовались для разложения общей фенотипической дисперсии на средовую (E) и генотипическую (G_{tot}) [218]:

$$h^2 = G = 2r_{or}; \quad G_{tot} = G_a + G_d; \quad E = 1 - G_{tot}, \quad (2.9)$$

где r_{op} – коэффициент корреляции родители-дети. Генотипическая компонента (G_{tot}) включала в себя аддитивную (G_a) и доминантную (G_d) составляющие.

Выявление лиц, гиперчувствительных к действию митомицина С проводили при помощи вычисления коэффициента скрытой хромосомной нестабильности (K_{CXH}) [194]:

$$K_{CXH} = M_{CXH}/M, \quad (2.10)$$

где: M_{CXH} – индивидуальные значения частоты aberrаций хромосом при добавлении тестирующего мутагена (митомицина С) в концентрации 3 мкг/мл у пробанда;

M – среднегрупповые значения частоты aberrаций хромосом при добавлении тестирующего мутагена (митомицина С) в концентрации 3 мкг/мл.

Значимость различий для связанной выборки проводили с использованием критерия χ^2 [219]:

$$\chi^2 = \frac{(\sum ad - bc - N/2)^2 N}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)} \quad (2.11)$$

где значения a, b, c, d находили из четырехпольной таблицы:

a – число метафазных пластинок у больных первой группы с исследуемым показателем;

b – число метафазных пластинок у больных первой группы, у которых отсутствовал исследуемый показатель;

c – число метафазных пластинок у больных второй группы, которые имели исследуемый показатель;

d – число метафазных пластинок у больных второй группы, у которых отсутствовал исследуемый показатель.

$$N = a + b + c + d$$

Для выявления критериев прогноза использовалась методика неоднородной последовательной статистической процедуры Вальда с использованием информационной меры Кульбака [220]:

$$\text{ПК} = 10 \lg \frac{P(x_y^i / A_1)}{P(x_y^i / A_2)}, \quad (2.12)$$

где A_1 – группа больных с депрессией;

A_2 – группа здоровых лиц;

$P(x_y^i / A_1)$ – вероятность наличия признака у больных с депрессией;

$P(x_y^i / A_2)$ – вероятность наличия признака у лиц контрольной группы.

$$I_j = 10 \lg \frac{P(x_y^i / A_1)}{P(x_y^i / A_2)} \times 0,5 [P(x_y^i / A_1) - P(x_y^i / A_2)] \quad (2.13)$$

где I_j – величина общей информативности признака. В случае если $I_j < 0,3$, то результат был статистически незначимым.

Результаты обследования пробандов объединены в электронный банк данных. Проверку статистических гипотез проводили с помощью критериев Стьюдента и χ^2 [219]. Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

Расчеты выполнены на РС с использованием пакетов программ Excel Microsoft и SPSS Statistics 17,0.

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Генеалогическая характеристика семей детей и подростков с депрессией

Согласно результатам генеалогического анализа, проведенного в семьях больных детей и подростков с ДР, установлено, что в 66,0 % семей регистрировались психические расстройства у родственников трех степеней родства; из них в 56,0 % – депрессивные расстройства.

Изучение семейной агрегации ДР показало, что передача патологических признаков в ряду поколений достоверно чаще осуществлялась по материнской (54,5 %), чем по отцовской (30,3 %) линии и обеим линиям одновременно (15,2 %) (рис. 3.1).

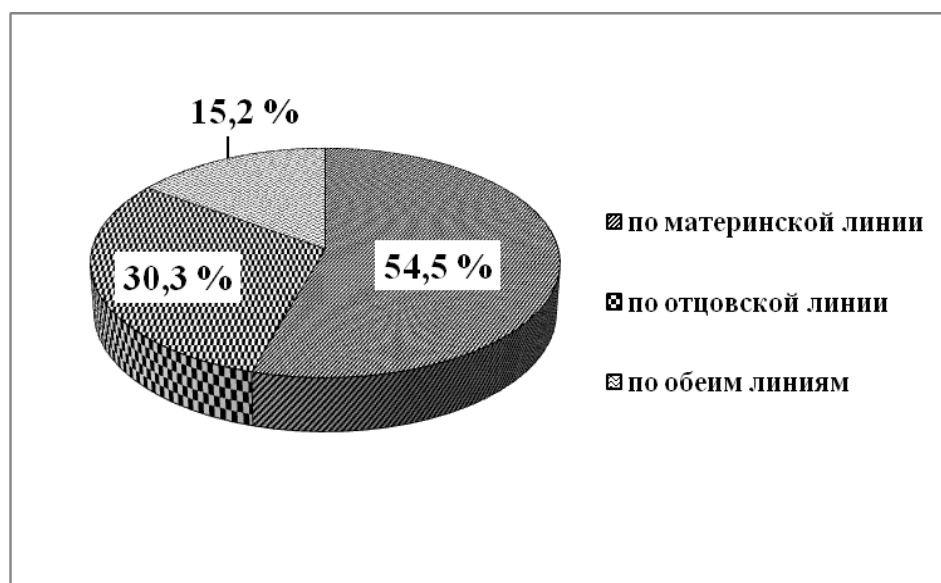


Рисунок 3.1 Передача патологических признаков в семьях больных с депрессивными расстройствами

Частота депрессивных расстройств среди 249 родственников I степени родства составила 19,7 %. Значимо чаще депрессия выявлялась у матерей пробандов в сравнении с отцами (33,0 % и 9,0 % соответственно, $p < 0,01$) и у родных сестер в сравнении с братьями (27,3 % и 3,7 %, $p < 0,001$) (табл. 3.1).

Таблица 3.1

**Частота депрессивных расстройств среди родственников
I-III степеней родства с пробандом**

Категории обследованных родственников	Общее число (N)	Из них с ДР		P
		n	$\bar{x} \pm s, \%$	
Родители пробандов: отцы матери	200	42	$21,0 \pm 2,9$	<0,001
	100	9	$9,0 \pm 2,9$	
	100	33	$33,0 \pm 4,7$	
Сибсы пробандов: братья сестры	48	7	$14,3 \pm 5,1$	<0,001
	27	1	$3,7 \pm 3,7$	
	22	6	$27,3 \pm 9,7$	
Прародители пробандов: деды бабки	398	12	$3,0 \pm 0,9$	<0,05
	199	2	$1,0 \pm 0,7$	
	199	10	$5,0 \pm 1,6$	
Тетки + дядья: дядья тетки	215	8	$3,7 \pm 1,3$	>0,05
	101	5	$4,9 \pm 2,2$	
	114	3	$2,6 \pm 1,5$	
Двоюродные сибсы братья сестры	202	8	$1,9 \pm 0,9$	>0,05
	104	7	$2,9 \pm 1,6$	
	98	1	$1,0 \pm 1,0$	
Прапрародители пробандов: прадедушки прабабушки	310	3	$1,3 \pm 0,6$	>0,05
	152	0	$0,0 \pm 0,0$	
	158	3	$1,9 \pm 1,1$	

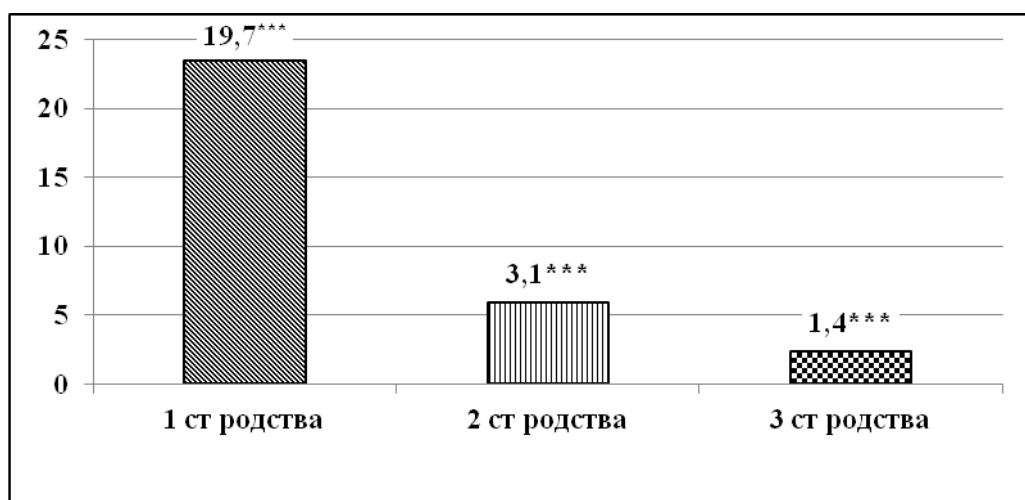
Примечания:

1. N – всего родственников.
2. n – число родственников с психическими болезнями.
3. P – уровень различий между частотой депрессии у членов семьи.

Среди 649 родственников II степени родства частота депрессивных расстройств составила 3,08 %, при этом статистически значимые различия были установлены в частоте данных состояний у бабушек в сравнении с дедушками (5,0 % и 1,0 % соответственно, $p < 0,05$).

Среди 510 родственников III степени родства частота депрессивных расстройств составила 1,4 %. Следует отметить, что депрессия регистрировалась в 2,9 раз чаще у двоюродных братьев в сравнении с двоюродными сестрами, однако достоверные различия в частоте ДР не установлены ($p > 0,05$).

Проводя сравнение частоты ДР среди родственников различной степени родства с пробандом, установили, что с уменьшением степени родства к пробанду частота данных состояний достоверно уменьшалась (19,7 % у родственников I степени родства против 3,1 % у родственников II и 1,4 % – III степени родства, $p < 0,001$) (рис. 3.2).



Примечание. Достоверность различий: *** – $p < 0,001$.

Рисунок 3.2 Сравнительная частота депрессивных расстройств у родственников трех степеней родства с пробандом, %

Известно, что наличие депрессивных состояний у одного из родственников, особенно у родителей, употребление алкоголя или

наркотиков, являются факторами риска возникновения данных состояний у ребенка. Следует отметить, что среди родственников обследованных семей четверо отцов и один дядя регулярно употребляли наркотические вещества.

В пяти случаях родственники больных детей предприняли суицидальные действия, два из которых закончились реализованным суицидом (дедушка, бабушка, дяди); у двух родственников (родного брата и дяди пробанда) диагностирована шизофрения.

Анализ частоты неинфекционных заболеваний среди родственников трех степеней родства свидетельствовал о том, что психические заболевания значимо чаще регистрировались у родственников I степени родства по сравнению с родственниками II и III степеней родства ($p < 0,001$) (табл. 3.2).

Таблица 3.2

**Сравнение частоты неинфекционной патологии у родственников
трех степеней родства больных с депрессией, $\bar{x}$, %**

Патология у родственников пробандов	Степень родства с пробандом			Достоверность	
	I степень, n = 249	II степень, n = 646	III степень, n = 512	P ₁	P ₂
Психические болезни	24,5	6,0	2,3	<0,001	<0,001
Неврологические болезни	34,9	11,9	2,9	<0,001	<0,001
Сердечно-сосудистые болезни	22,5	31,6	16,2	<0,05	<0,01
Эндокринные болезни	7,6	9,9	6,8	>0,05	>0,05
Онкопатология	2,8	10,5	10,7	<0,001	<0,001
Патология желудочно- кишечного тракта	14,9	10,1	2,3	<0,001	<0,001

Примечания:

1. P₁ – достоверность различий между родственниками I и II степени родства;
2. P₂ – между родственниками I и III степени родства.

Онкологические заболевания значимо чаще регистрировались у родственников II и III степеней родства в сравнении с родственниками I степени родства ($p < 0,001$). Патология желудочно-кишечного тракта превалировала у родственников I и II степеней родства в сравнении с родственниками III степени родства ($p < 0,001$). В родословных больных с ДР наблюдается накопление психических болезней, в том числе и депрессивных расстройств (рис. 3.3 – 3.5).

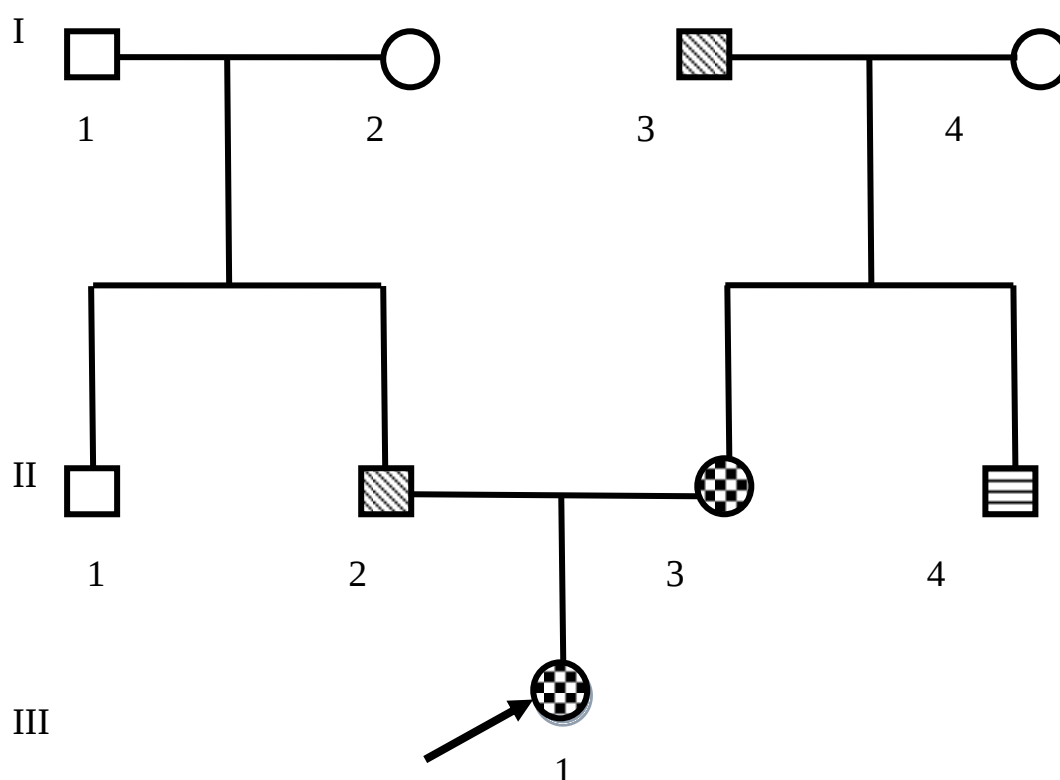


Рис. 3.3 Фрагмент родословной пробанда Светлана Б., 13 лет, (и/б 3030) с депрессивным расстройством

 – пробанд с депрессией (III-1); мать пробанда с ДР (II-3);
 – отец пробанда с психопатией (II-2) с реализованным суицидом; дедушка пробанда с психопатией (I-3);  – родной дядя с шизофренией (I-4).

Неврологические болезни преобладали также у родственников I степени родства по сравнению с родственниками II и III степеней родства ($p < 0,001$).

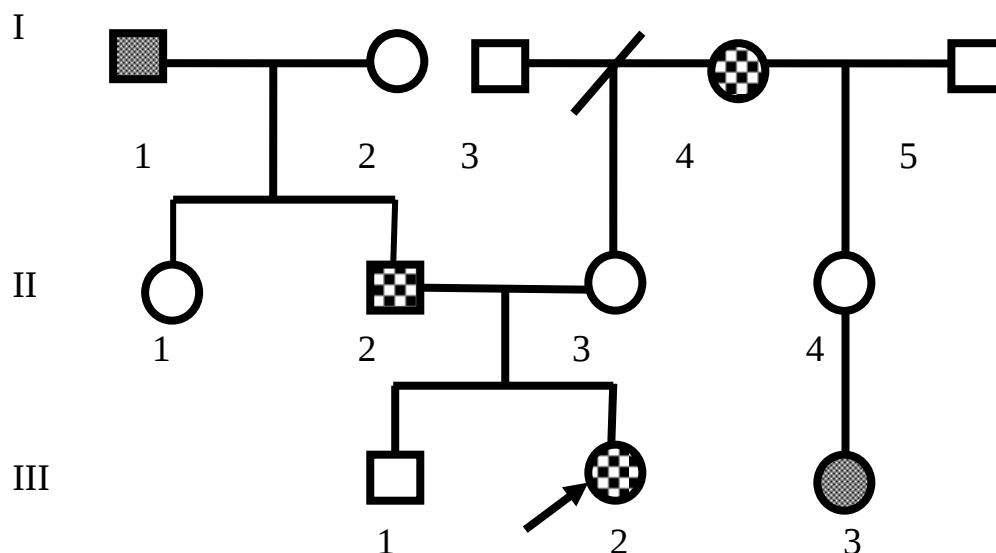


Рисунок 3.4 Фрагмент родословной больной Марии Б., 11 лет, (и/б 1326) с депрессивным расстройством



– пробанд с депрессией (суицидальные мысли) (III-2);

отец пробанда с ДР, алкоголизмом, попыткой суицида (II-2); бабушка пробанда с тревожно-фобическим расстройством, ИБС, СД II типа (II-4); ■ – дед пробанда с психопатией, деменцией (I-1); сводная сестра по линии матери с тревожно-фобическим расстройством, ожирением (III-3).

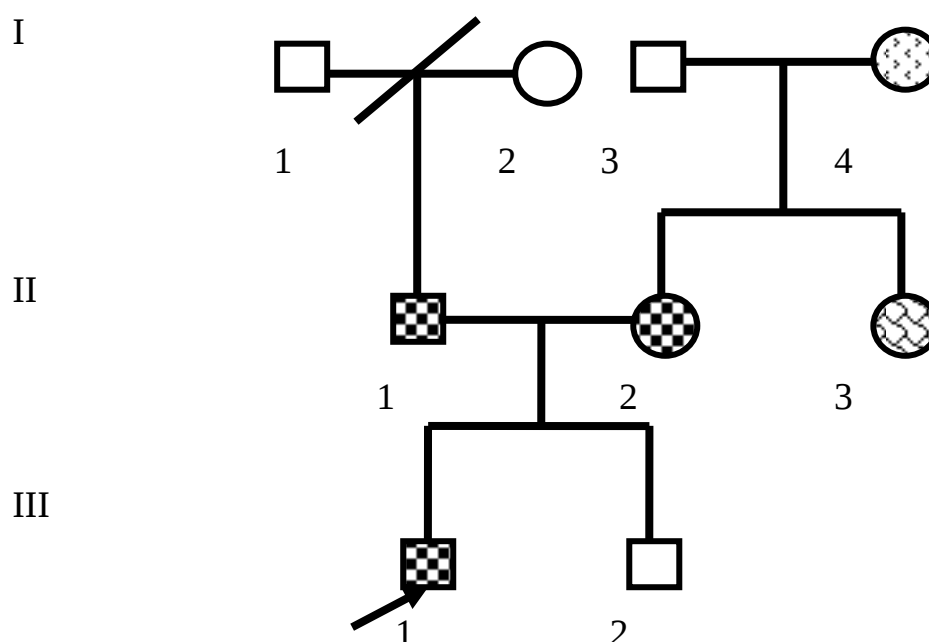


Рисунок 3.5 Фрагмент родословной больной Ал-ра Т., 15 лет, (и/б 4152) с депрессивным расстройством

▣ – пробанд с ДР (III – 1); отец пробанда с ДР (II – 1), мать пробанда с тревожно-фобическим расстройством (II-2); ● – бабушка пробанда с гипертонической болезнью, диффузным зобом (I – 4); ● – тетка пробанда с артериальной гипертензией – (II – 3).

Сердечно-сосудистая патология (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца и др.) значительно чаще регистрировалась у родственников I и II степени родства по сравнению с родственниками III степени родства ($p < 0,05$ – $p < 0,01$). Частота эндокринных заболеваний (патология щитовидной железы, сахарный диабет 1 и 2 типа, ожирение) была практически одинаковой у родственников трех степеней родства с пробандом.

В частоте других неинфекционных заболеваний (патологии дыхательной системы, опорно-двигательного аппарата, репродуктивных

нарушений) значимых различий среди различных категорий родственников не установлено.

Таким образом, на основании анализа родословных, проведенного в семьях детей с депрессивными расстройствами, установлено превалирование психических болезней, в том числе и депрессивных расстройств, у родственников I степени родства по сравнению с родственниками III степени родства; патологии нервной системы – у родственников I степени родства по сравнению с родственниками II и III степеней родства. Следует отметить, что сердечно-сосудистые заболевания значительно чаще регистрировались у родственников II степени родства (31,6 %) по сравнению с родственниками I и III степеней родства.

3.2. Сравнение частоты неинфекционных заболеваний у родственников трех степеней родства больных и здоровых детей

Сравнение частоты неинфекционных заболеваний в родословных семей больных и здоровых детей свидетельствуют о том, что депрессивные расстройства регистрировались только у родственников I степени родства пробандов с депрессией ($p < 0,001$) (табл. 3.3). У родственников I степени родства здоровых сверстников депрессивные расстройства не встречались вообще.

Вместе с тем, у родственников больных детей установлены статистически значимое увеличение частоты психических заболеваний ($p < 0,001$), патологии нервной ($p < 0,05$), сердечно-сосудистой ($p < 0,001$) и пищеварительной ($p < 0,05$) систем, онкопатологии ($p < 0,05$).

Среди неинфекционных болезней у родственников II степени родства с больным пробандом превалировали депрессивные состояния, неврологические, сердечно-сосудистые и эндокринные болезни (табл. 3.4).

Таблица 3.3

Сравнение частоты неинфекционных заболеваний у родственников

I степени родства больных и здоровых детей, $\bar{x}$, %

Патология у родственников пробандов	Больные с ДР	Здоровые дети	Достоверность, Р
	степень родства с пробандом		
	I степень, n = 249	I степень, n = 206	
Депрессивные расстройства	19,7	0,0	<0,001
Психические болезни	24,5	10,7	<0,001
Неврологические болезни	34,9	10,7	<0,05
Сердечно-сосудистые болезни	22,5	12,6	<0,01
Эндокринные болезни	7,6	6,8	>0,05
Онкопатология	2,8	0,5	<0,05
Патология желудочно-кишечного тракта	14,9	7,8	<0,05

Таблица 3.4

Сравнение частоты неинфекционных заболеваний у родственников

II степени родства больных и здоровых детей, $\bar{x}$, %

Патология у родственников пробандов	Больные с ДР	Здоровые дети	Достоверность, Р
	степень родства с пробандом		
	II степень, n = 646	II степень, n = 401	
Депрессивные расстройства	3,1	0,7	<0,01
Психические болезни	6,0	7,9	>0,05
Неврологические болезни	11,9	7,9	<0,05
Сердечно-сосудистые болезни	31,6	22,9	<0,01
Эндокринные болезни	9,9	5,4	<0,01
Онкопатология	10,7	9,5	>0,05
Патология желудочно- кишечного тракта	10,1	9,5	>0,05

Частота других неинфекционных болезней (психических, желудочно-кишечных, онкологических) у родственников II степени родства больных с депрессией и здоровых детей не различалась.

В таблице 3.5 представлено сравнение частоты неинфекционных заболеваний у родственников III степени родства больных и здоровых детей.

Таблица 3.5

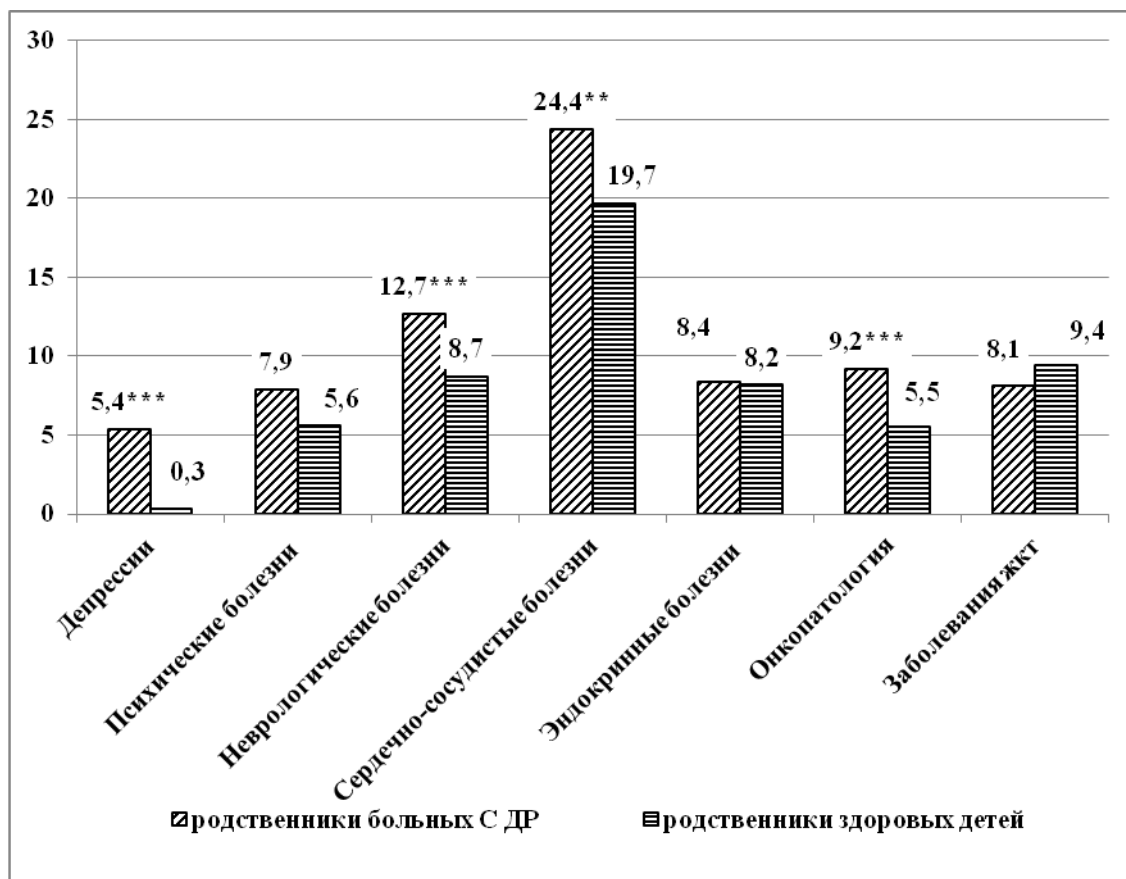
**Сравнение частоты неинфекционных заболеваний у родственников
III степени родства больных и здоровых детей, $\bar{x}$, %**

Патология у родственников пробандов	Больные с ДР	Здоровые дети	Достоверность, Р
	степень родства с пробандом		
	III степень, n = 512	III степень, n =200	
Депрессивные расстройства	1,4	0,0	<0,01
Психические болезни	2,3	6,0	<0,05
Неврологические болезни	2,9	6,0	>0,05
Сердечно-сосудистые болезни	16,2	15,5	>0,05
Эндокринные болезни	6,8	3,9	<0,05
Онкопатология	10,7	2,5	<0,001
Патология желудочно-кишечного тракта	2,3	11,0	<0,001

Согласно полученным данным, статистически значимые различия установлены в частоте депрессий ($p < 0,01$), психических ($p < 0,05$), эндокринных ($p < 0,05$) и онкологических заболеваний ($p < 0,001$), а также патологии желудочно-кишечного тракта ($p < 0,001$). Следует отметить, что психические болезни и патология желудочно-кишечного тракта преобладали у родственников III степени родства здоровых детей.

Сравнение общей частоты неинфекционных заболеваний в родословных у родственников трех степеней родства больных и здоровых

пробандов свидетельствовало об увеличении частоты депрессивных расстройств, неврологических, сердечно-сосудистых и онкологических болезней среди членов семей детей с депрессией (рис. 3.6).



Примечания: Достоверность различий: ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Рисунок 3.6 Сравнительная характеристика частоты неинфекционных заболеваний у родственников трех степеней родства из семей больных и здоровых пробандов, %

Таким образом, в результате генеалогического анализа, проведенного в семьях больных и здоровых детей, установлено превалирование психических заболеваний, в том числе и депрессивных расстройств, которые значимо чаще регистрировались у родственников I степени родства в сравнении с родственниками здоровых детей ($p < 0,001$); в частоте депрессивных расстройств, патологии нервной ($p < 0,05$), сердечно-сосудистой ($p < 0,05$) и

пищеварительной ($p < 0,05$) систем, онкопатологии ($p < 0,05$) у родственников II степени родства; в частоте онкологических заболеваний и патологии желудочно-кишечного тракта ($p < 0,001$) у родственников III степени родства [13]. Вместе с тем, в общей группе родственников трех степеней родства больных детей и подростков преобладали депрессии, заболевания нервной, сердечно-сосудистой и эндокринной систем, онкологические болезни в сравнении с родственниками трех степеней родства здоровых сверстников. Выявленные особенности в частоте депрессивных состояний в семьях пробандов с ДР свидетельствуют о накоплении данных состояний среди различных категорий родственников пробандов [173].

3.3. Генеалогические особенности в семьях детей с отягощенной наследственностью по психическим болезням

Анализ генеалогических данных проводился в зависимости от наличия наследственной отягощенности по психическим заболеваниям и депрессивным расстройствам в семьях пробандов. Частота депрессии в семьях больных с отягощенным анамнезом по ПБ представлена в табл. 3.5.

Установлено, что частота депрессивных состояний среди различных категорий родственников трех степеней родства пробандов с отягощенной наследственностью по ДР существенно различалась. Среди родственников I степени родства депрессивные состояния преобладали у матерей в сравнении с отцами и превышали их частоту в 4,7 раза; у родных сестер в сравнении с родными братьями – в 7,3 раза.

У родственников II степени родства депрессии в 2,3 раза чаще регистрировались у дядей в сравнении с тетями; в 1,8 раз – у бабушек в сравнении с дедушками.

Таблица 3.5

**Частота патологии в семьях больных с отягощенным анамнезом
по депрессивным расстройствам**

Категории обследованных родственников	Общее число (n)	Из них родственников с ДР	
		N	$\bar{x}$, %
Родители пробандов:	132	34	25,8
отцы	66	6	9,1
матери	66	28	42,4***
Сибсы пробандов	31	7	22,6
братья	17	1	5,9
сестры	14	6	42,9***
Прародители пробандов:	262	14	5,3
дедушки	131	5	3,8
бабушки	131	9	6,9
Тетки + дядьки	157	9	5,7
дяди	73	6	8,2*
тети	84	3	3,6
Двоюродные сибсы:	146	6	4,1
братья	79	5	6,3**
сестры	67	1	1,5
Прапрародители:	226	3	1,3
прадедушки	114	0	0
прабабушки	112	3	2,7

Примечания: уровень различий между частотой депрессии у членов семьи:

1.* – $p < 0,05$;

2.** – $p < 0,01$;

3.*** – $p < 0,001$.

Среди родственников III степени родства депрессивные состояния регистрировались в 4,2 раза чаще у двоюродных братьев в сравнении с двоюродными сестрами.

Частота различных мультифакторных заболеваний в группе больных с отягощенной наследственностью по психическим заболеваниям представлена в табл. 3.6.

Таблица 3.6

**Сравнение частоты неинфекционных заболеваний среди
родственников трех степеней родства больных с отягощенным
анамнезом по ПБ, $\bar{x}$, %**

Патология у родственников пробандов	Степень родства с пробандом			Достоверность	
	I степень, n = 163	II степень, n = 439	III степень, n = 372	P ₁	P ₂
Психические болезни	37,4	9,6	2,7	<0,001	<0,001
Неврологические болезни	35,6	11,4	2,4	<0,01	<0,001
Сердечно-сосудистые болезни	21,5	24,4	16,7	>0,05	>0,05
Эндокринные болезни	6,1	8,7	6,2	>0,05	>0,05
Онкопатология	1,8	9,3	9,9	<0,05	<0,05
Патология желудочно- кишечного тракта	14,7	11,2	1,6	>0,05	<0,001

Примечания:

1. P₁ – достоверность различий между родственниками I и II степеней родства;
2. P₂ – между родственниками I и III степеней родства.

Следует отметить, что у родственников I степени родства из семей с отягощенной наследственностью частота психических и неврологических заболеваний регистрировалась достоверно чаще, чем у родственников II и III степеней родства ($p < 0,01$ – $< 0,001$). Патология желудочно-кишечного тракта превалировала у родственников I степени родства в сравнении с родственниками III степени родства ($p < 0,001$). Заболевания сердечно-

сосудистой и эндокринной систем регистрировались с одинаковой частотой у родственников трех степеней родства.

Изучение частоты неинфекционных заболеваний в семьях больных 2 группы показало одинаковую частоту заболеваний сердечно-сосудистой и эндокринной систем (сахарный диабет 1 и 2 типа, аутоиммунный тиреоидит, диффузный токсический зоб, ожирение и др.) и патологии желудочно-кишечного тракта (гастриты, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, холециститы, панкреатиты и др.) у родственников I и II степеней родства (табл. 3.7).

Таблица 3.7

**Сравнение частоты неинфекционных заболеваний среди
родственников трех степеней родства больных без отягощенного
анамнеза по психическим болезням, $\bar{x}$, %**

Патология у родственников пробандов	Степень родства с пробандом			Достоверность	
	I степень, n = 86	II степень, n = 208	III степень, n = 132	P ₁	P ₂
Неврологические болезни	24,4	10,1	3,0	<0,01	<0,001
Сердечно-сосудистые болезни	22,1	29,8	11,4	>0,05	<0,05
Эндокринные болезни	10,5	11,5	6,8	>0,05	>0,05
Онкопатология	5,8	11,5	15,9	<0,05	<0,05
Патология желудочно-кишечного тракта	13,9	5,9	4,5	>0,05	<0,05

Примечания:

1. P₁ – достоверность различий между родственниками I и II степеней родства;
2. P₂ – между родственниками I и III степеней родства.

Статистически значимые различия установлены в частоте неврологических и онкологических болезней у родственников трех степеней родства. Патология желудочно-кишечного тракта значимо чаще

регистрировалась у родственников I степени родства в сравнении с родственниками III степени родства ($p < 0,05$). Достоверное увеличение частоты неврологической и сердечно-сосудистой патологии у родственников I степени родства в сравнении с частотой данных болезней у родственников II и III степеней родства можно объяснить углубленным обследованием данных категорий родственников.

Таким образом, на основании результатов генеалогического анализа, проведенного в семьях пробандов с отягощенным анамнезом по ПБ, установлены особенности в частоте психических и неврологических заболеваний, причем с уменьшением степени родства к пробанду частота данных патологических состояний снижалась. Среди родственников I степени родства депрессии преобладали у матерей в сравнении с отцами; среди родственников II степени родства – у бабушек в сравнении с дедушками; у дядей в сравнении с тетями; у двоюродных братьев в сравнении с двоюродными сестрами. Сердечно-сосудистая патология чаще регистрировалась у родственников II степени родства в семьях больных обеих групп сравнения.

Проведение сравнительного анализа в частоте неинфекционных болезней у родственников I степени родства с отягощенной (1 группа) и неотягощенной (2 группа) наследственностью по ПБ, позволило установить статистически значимые различия во встречаемости неврологических заболеваний, которые преобладали у родственников пробандов 1 группы (табл. 3.8).

Сравнительная характеристика частоты различных мультифакторных заболеваний, которые встречались у родственников II и III степеней родства в родословных пробандов с ДР представлена в табл. 3.9, 3.10.

При сравнении заболеваний неинфекционной природы в группах больных с отягощенной и неотягощенной по ПБ наследственностью значимые различия установлены только в частоте заболеваний желудочно-кишечного тракта у родственников больных 1 группы ($p < 0,05$).

Таблица 3.8

**Сравнение частоты неинфекционных заболеваний у родственников
I степени родства с отягощенной и неотягощенной наследственностью
по психическим болезням, $\bar{x}$, %**

Патология у родственников пробандов	Родственники больных		Достоверность, Р
	1 группа	2 группа	
	I степень родства с пробандом		
	n = 163	n = 86	
Неврологические болезни	35,6	24,4	<0,05
Сердечно-сосудистые болезни	21,5	22,1	>0,05
Эндокринные болезни	6,1	10,5	>0,05
Онкопатология	1,8	5,8	>0,05
Патология желудочно- кишечного тракта	14,7	13,9	>0,05

Среди родственников III степени родства с пробандом неврологические, сердечно-сосудистые, эндокринные, желудочно-кишечные и онкологические заболевания регистрировались с одинаковой частотой в обеих группах сравнения (табл. 3.10).

Следовательно, среди неинфекционных болезней, которые встречались в родословных детей с отягощенной по ПБ наследственностью отмечено достоверное увеличение частоты неврологических болезней у родственников I степени и патологии желудочно-кишечного тракта у родственников II степени родства с пробандом в сравнении с родственниками пробандов без отягощенного анамнеза.

Таблица 3.9

Частота неинфекционных заболеваний у родственников
II степени родства с отягощенным и неотягощенным анамнезом по
психическим болезням, $\bar{x}$, %

Патология у родственников пробандов	Родственники больных		Достоверность, Р
	1 группа	2 группа	
	II степень родства с пробандом		
	n = 439	n = 208	
Неврологические болезни	11,9	10,1	>0,05
Сердечно-сосудистые болезни	31,6	29,8	>0,05
Эндокринные болезни	9,9	11,5	>0,05
Онкопатология	10,5	11,5	>0,05
Патология желудочно- кишечного тракта	10,1	5,9	<0,05

Таблица 3.10

Частота неинфекционных заболеваний у родственников
III степени родства с отягощенным и неотягощенным анамнезом по
психическим болезням, $\bar{x}$, %

Патология у родственников пробандов	Родственники больных		Достоверность, Р
	1 группа	2 группа	
	III степень родства с пробандом		
	n = 371	n = 132	
Неврологические болезни	2,9	3,0	>0,05
Сердечно-сосудистые болезни	16,2	11,4	>0,05
Эндокринные болезни	6,8	6,8	>0,05
Онкопатология	10,7	15,9	>0,05
Патология желудочно- кишечного тракта	2,3	4,5	>0,05

Сравнение общей частоты неинфекционных заболеваний среди родственников трех степеней родства позволило установить достоверные различия только в частоте психических болезней, которые достоверно чаще регистрировались в семьях больных с отягощенной наследственностью (табл. 3.11).

Таблица 3.11

Сравнение общей частоты неинфекционных заболеваний у родственников трех степеней родства больных с отягощенной и неотягощенной наследственностью по психическим болезням, $\bar{x}$, %

Патология у родственников пробандов	Родственники трех степеней родства		Достоверность, Р
	1 группа	2 группа	
	n = 924	n = 426	
Неврологические болезни	12,66	10,79	>0,05
Сердечно-сосудистые болезни	22,08	22,54	>0,05
Эндокринные болезни	7,68	9,86	>0,05
Онкопатология	8,77	11,74	>0,05
Патология желудочно-кишечного тракта	8,55	7,04	>0,05

Таким образом, на основании проведенного анализа установлено семейное накопление психических болезней в родословных детей с отягощенной по ПБ наследственностью.

3.4 Тестирование моделей наследования депрессивных расстройств в семьях больных детей и подростков

Определение роли наследственности и доказательства неслучайности агрегации данного заболевания в семьях больных детей и подростков стало возможным при уточнении механизмов наследования изучаемого

заболевания. Для проверки соответствия ДР моногенному (аутосомно-рецессивному или аутосомно-доминантному) наследованию анализировали родословные пробандов с ДР. В зависимости от наличия или отсутствия данного признака (заболевания) у родителей пробандов были выделены три типа брака: здоров * здоров (N * N), болен * здоров (Б * N), болен * болен (Б * Б). При проведении сегрегационного анализа не установлено соответствия ДР классическому менделевскому наследованию (рецессивному и доминантному) (табл. 3.12).

Таблица 3.12

**Сегрегационный анализ депрессивных расстройств в семьях
больных детей и подростков**

Тип брака родителей	Число семей, n	Сегрегационная частота		Стан- дартное откло- нение, σ	Досто- верность, P
		ожидаемая	наблюдаемая		
N * N	40	0,25	0,05	0,04	<0,001
Б * N	51	0,5	0,09	0,06	<0,001
Б * Б	9	1,0	0,25	0,22	<0,01

Согласно данным, представленным в табл. 3.12, при типе брака родителей «N * N» сегрегационная частота в семьях пробандов составила 0,05 при теоретически ожидаемой частоте 0,25 для рецессивной и 0,0 – для доминантной модели наследования. При типе брака родителей «N * Б» сегрегационная частота составила 0,09 при ожидаемой частоте – 0,5 для рецессивного и доминантного наследования. При типе брака родителей «Б * Б» сегрегационная частота составила 0,25 при теоретически ожидаемой частоте 0,75 – для рецессивного и 1,0 для доминантного наследования. Следует отметить, что для всех типов брака родителей больных детей и

подростков разница между теоретически ожидаемой и наблюдаемой величиной достоверно превышала удвоенное стандартное отклонение ($p < 0,01 - < 0,001$), что позволяет отвергнуть гипотезу о моногенном наследовании ДР и автоматически отнести данное расстройство к мультифакторным заболеваниям.

Исходя из природы мультифакторности, когда заболевание формируется у лиц с наследственной предрасположенностью под влиянием факторов внешней среды, генетический и средовой компоненты можно рассматривать как существенные факторы риска возникновения депрессии.

Известно, что для каждого мультифакторного заболевания характерно наличие наследственной предрасположенности, которая имеет количественное проявление и нормальное распределение у человека, причем предрасположенность ко многим заболеваниям зависит от значительного числа генов с аддитивным эффектом и независимых факторов, поэтому была проведена проверка соответствия депрессии мультифакторному наследованию [177].

В рамках мультифакторной пороговой модели по D. S. Falconer применялся компонентный анализ. Это позволило провести разложение общей фенотипической дисперсии на генотипическую (G_{tot}) и средовую (E) составляющие. В свою очередь G_{tot} разделили на аддитивную (G_a) и доминантную (G_d) компоненты, причем G_d определяет отклонение от простой аддитивной модели за счет доминирования и эпистаза. Поэтому для определения G_d проводили сравнение корреляций по изучаемому признаку (наличие ДР) между сибсами с одной стороны, родителями и детьми – с другой (табл. 3.13).

Коэффициенты корреляции в парах «сибсы» незначительно превышали значения коэффициентов корреляции между парами «родители-дети».

Таблица 3.13

Коэффициенты корреляции между родственниками, $\bar{x} \pm m$

Категории родственников	Депрессивное расстройство
Сибсы	$0,32 \pm 0,12$
Родители – дети	$0,31 \pm 0,07$

При разложении общей фенотипической дисперсии подверженности заболеванию с использованием данных о родителях и сибсах был определен вклад наследственной и средовой компонент (табл. 3.14).

Таблица 3.14

Компонентное разложение фенотипической дисперсии, $\bar{x}$, % $\pm m$

Компоненты дисперсии	Депрессивное расстройство
Коэффициент наследуемости, G_a	$62,3 \pm 3,44$
Доминантная компонента, G_d	$3,2 \pm 1,28$
Генетическая составляющая, G_{tot}	$65,5 \pm 3,37$
Средовая составляющая, E	$34,5 \pm 3,37$

Вклад аддитивной компоненты G_a составил 62,3 %, доминантной компоненты G_d – 3,2 %, а общей генетической составляющей – 65,5 %, что позволило определить вклад средовой компоненты – 34,5 %. Следовательно, на основании проведенного генетического анализа установлена существенная роль генетических факторов в формировании депрессивных расстройств.

Основу оценки риска при многих мультифакторных заболеваниях составляют эмпирические данные о семейной частоте заболевания, при этом необходимо отметить, что риск возникновения заболевания может изменяться в зависимости от числа пораженных родственников, степени их сродства, пола и др. факторов. По данным ряда исследований, частота

депрессивных расстройств в детском и подростковом возрасте варьирует от 0,4 % до 20,0 % и выше, в среднем составляя 10,2 % [1, 11, 38]. В результате 118 эпидемиологических исследований, проведенных у взрослых лиц от 18 до 65 лет, проживающих в Европе, частота депрессивных расстройств в среднем составляет 18,4 %, варьируя от 13,5 % до 23,9 % у представителей различных стран [221]. Используя данные о сегрегационных и популяционных частотах депрессивных расстройств, мы рассчитали таблицы рекуррентного риска формирования ДР для разных типов браков родителей пробандов, которые можно использовать при проведении медико-генетического консультирования в семьях с риском формирования данной патологии (табл. 3.15).

Таблица 3.15

Оценка рекуррентного риска ДР в семьях детей и подростков, %

Брак «Здоров * Здоров»					
S/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
Брак «Болен * Здоров»					
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
Брак «Болен * Болен»					
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

Примечание. S – количество детей в семье; R – число пораженных детей.

В зависимости от количества здоровых и больных детей в семьях по таблице находят необходимую величину, которая позволяет оценить повторный риск формирования ДР для следующего ребенка.

Так, риск формирования депрессивного расстройства в семье, где оба родителя здоровы ($N * N$) и нет больных детей, соответствует популяционной частоте (10,0 %). Если же в семье есть один ребенок и он болен, то риск для sibса возрастает до 19,0 %. При наличии в семье четырех детей и отсутствии хотя бы одного больного ребенка риск возникновения ДР снижается до 8,0 %, а при наличии трех больных возрастает до 29,0 %, четырех – до 36,0 %.

Большую озабоченность вызывает наличие в анамнезе одного из родителей депрессивного расстройства и одного больного ребенка, тогда риск возникновения ДР для второго ребенка возрастает до 18,0 %, а для четвертого увеличивается до 37,0 %.

При наличии ДР у обоих родителей пробанда рекуррентный риск возникновения заболевания у первого ребенка увеличивался до 30,0 %, а у четвертого – до 56,0 %.

Таким образом, в результате генетического анализа, проведенного в семьях больных с ДР, доказано несоответствие заболевания менделевскому наследованию, что позволяет отнести ДР к мультифакторным заболеваниям. Вклад наследственной компоненты в формирование депрессивных расстройств составляет 65,5 %, а средовой – 34,5 %. Рекуррентный риск ДР в семьях больных детей и подростков существенно возрастает для следующего ребенка при наличии больных родителей и больных братьев и сестер.

Обобщая результаты генеалогического анализа, проведенного в семьях больных с ДР, можно заключить:

- В семьях больных с ДР установлено семейное накопление депрессивных расстройств с превалированием данных нарушений у родственников I степени родства преимущественно женского пола (матерей, сестер, бабушек).

- Выявлено семейное накопление других неинфекционных болезней (психических, неврологических) в родословных больных пробандов с преобладанием данных нарушений у родственников I степени родства по сравнению с родственниками II и III степеней родства.
- В родословных больных пробандов наблюдалось увеличение частоты депрессивных расстройств, неврологических, сердечно-сосудистых, эндокринных и онкологических болезней среди членов семей детей с депрессией в сравнении с частотой этих заболеваний у родственников здоровых детей.
- Среди неинфекционных болезней, которые регистрировались в родословных детей с отягощенной по ПБ наследственностью отмечено достоверное повышение частоты неврологических болезней у родственников I степени и патологии желудочно-кишечного тракта у родственников II степени родства с пробандом в сравнении с родственниками пробандов без отягощенного анамнеза.
- У пробандов с отягощенной наследственностью по ПБ установлено отсутствие достоверных различий в частоте неинфекционных болезней у родственников трех степеней родства в сравнении с частотой данной патологии у родственников больных без отягощенного анамнеза.
- Доказано несоответствие ДР менделевскому наследованию (рецессивному и доминантному); подтверждено мультифакторное наследование депрессивного расстройства; определен вклад генетической (65,5 %) и средовой (34,5 %) составляющей в формирование данного заболевания. Рассчитан рекуррентный риск возникновения патологии в семьях больных с депрессивными расстройствами, который существенно возрастал от числа пораженных детей в семье.

Публикации автора к главе:

1. Багацька Н.В. Генетична характеристика сімей хворих дітей та підлітків із депресивними розладами / Н.В. Багацька, Інас Гхассан Свідан // Межд. Журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2013. Т.4, №1. – С. 9-10.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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. – Вип. 4, №3(115). – С. 71-75.

3.5. Особенности хромосомного аппарата у детей и подростков с депрессивными расстройствами и здоровых пробандов

Согласно результатам цитогенетического анализа, кариотип у всех обследованных соответствовал нормальному женскому – 46, XX или мужскому – 46, XY. Частота абберрантных клеток составила $6,09 \pm 0,24$ % у больных, что превышало частоту клеток с абберациями у здоровых детей и подростков в 4 раза, $1,47 \pm 0,17$ %, $p < 0,001$. Спонтанная частота ХА в общей группе больных детей и подростков с ДР составила 6,65 на 100 клеток и в 4,4 раза превышала частоту ХА у здоровых сверстников ($1,51 \pm 0,17$ на 100 клеток, $p < 0,001$) (табл. 3.16).

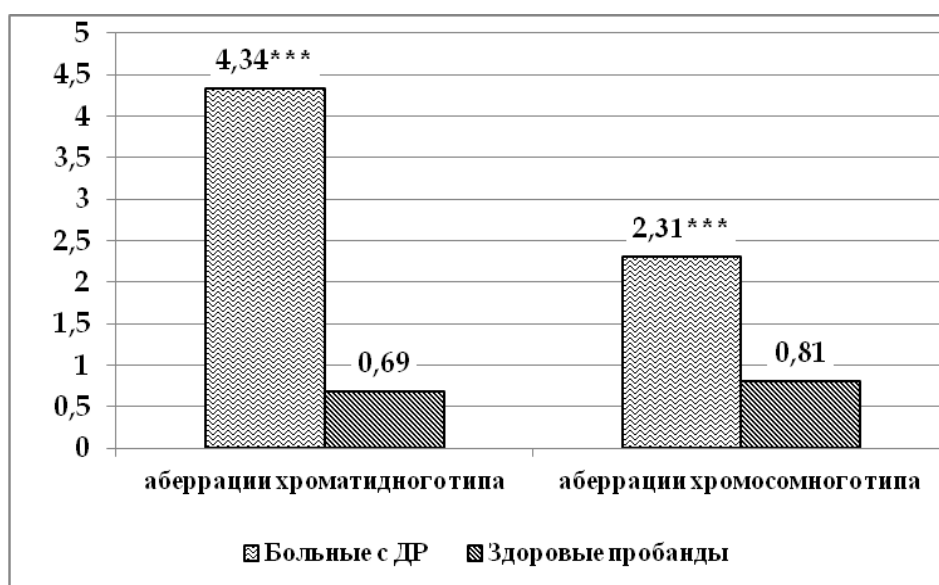
Таблица 3.16

Сравнение частоты хромосомных нарушений у пробандов с депрессивными расстройствами и здоровых сверстников, $\bar{x} \pm s_x$

Типы аббераций		Больные с ДР (n = 50)	Здоровые пробанды (n = 50)	Достоверность, Р
		число метафаз		
		n = 10000	n = 5179	
Хроматидного типа, на 100 клеток	одиночные фрагменты	4,22 ± 0,20	0,69 ± 0,12	<0,001
	обмены	0,12 ± 0,03	0,0 ± 0,0	<0,001
	Всего	4,34 ± 0,20	0,69 ± 0,12	<0,001
Хромосомного типа, на 100 клеток	парные фрагменты	1,68 ± 0,13	0,64 ± 0,11	<0,001
	разрывы по центромере	0,55 ± 0,07	0,17 ± 0,06	<0,001
	дицентрики	0,06 ± 0,02	0,0 ± 0,0	<0,001
	центрические кольца	0,02 ± 0,01	0,0 ± 0,0	>0,05
	Всего	2,31 ± 0,15	0,81 ± 0,12	<0,001
Всего ХА на 100 клеток		6,65 ± 0,25	1,51 ± 0,17	<0,001

В обеих группах обследованных больных и здоровых детей были установлены абберации хроматидного и хромосомного типов. Соотношение

между aberrациями хроматидного (4,34 на 100 клеток) и хромосомного (2,31 на 100 клеток) типов в группе больных с ДР в среднем приближалось к соотношению 2 : 1, что характерно для спонтанного хромосомного мутагенеза в соматических клетках человека. Следует отметить, что у больных детей частота aberrаций хроматидного типа в 6,3 раза превышала частоту aberrаций у здоровых сверстников (0,69 на 100 метафазных пластинок, $p < 0,001$); хромосомного типа – в 2,9 раза (0,81 на 100 метафазных пластинок, $p < 0,001$) (рис. 3.8).



Примечание. Достоверность различий: *** – $p < 0,001$

Рисунок 3.8 Сравнение спонтанной частоты нарушений хроматидного и хромосомного типов у больных с депрессией и здоровых детей

Известно, что все хромосомные aberrации, возникающие в соматических клетках человека и которые зарегистрированы в метафазных пластинках, делятся на две основные группы: хроматидного и хромосомного типа [222]. Анализируя отдельно каждый тип хромосомных нарушений у детей с депрессиями, следует отметить, что среди aberrации хроматидного типа установлено увеличение частоты одиночных фрагментов из групп А, В,

С, D, E и обменов. Среди aberrаций хромосомного типа у больных с ДР отмечалось увеличение числа парных фрагментов, разрывов по центромере, дицентрических хромосом по сравнению с аналогичными нарушениями у здоровых лиц. Кольцевые хромосомы регистрировались только у двух девочек с ДР. Причины образования парных фрагментов, ацентрических и центрических колец, перичцентрических инверсий, асимметричных и симметричных межхромосомных обменов объясняются повреждением хромосомы в пресинтетической стадии (G_1 – фазе), когда хромосома реагирует как одонитевая структура, тогда как формирование хроматидных разрывов и обменов происходит при повреждении хромосомы на стадии двух ниток (фаза S и G_2) [158, 223, 224]. Кроме того, разрывы отличаются от обменных конфигураций по их физическому виду в метафазе и являются настоящими повреждениями непрерывности хромосомы с четким сдвигом фрагментов, включая также фрагменты, хромосомное происхождение которых иногда невозможно установить [225].

Следовательно, согласно результатам цитогенетического анализа, проведенного у больных с ДР, установлено статистически значимое повышение спонтанного уровня хромосомных aberrаций в сравнении с частотой данных нарушений у здоровых сверстников. Причем преобладающее число aberrаций хромосом было представлено простыми aberrациями – одиночными и парными фрагментами.

3.5.1 Сравнительная характеристика нарушений хромосомного аппарата у мальчиков и девочек с депрессивными расстройствами. Установлено, что частота aberrантных клеток в ЛПК мальчиков с ДР ($6,70 \pm 0,35$ % на 100 метафаз) статистически достоверно превышала частоту aberrантных клеток у девочек ($5,48 \pm 0,32$ % на 100 метафаз, $p < 0,05$). Общая частота спонтанных хромосомных aberrаций в ЛПК мальчиков с ДР составила 7,36 на 100 клеток, у девочек – 5,98 на 100 клеток, $p < 0,01$ с размахом индивидуальных значений от 2,5 до 11,0 у девочек и от 2,5 до 14,0

на 100 исследованных метафаз у мальчиков. Следует отметить, что только у двух девочек (8,0 %) и одного мальчика (4,0 %) с ДР спонтанный уровень ХА не превышал 3,0 %, что соответствует верхнему значению уровня ХА в популяции [226] (табл. 3.17, 3.18).

Таблица 3.17

Результаты цитогенетического обследования девочек с депрессивными расстройствами с использованием традиционной окраски метафазных хромосом

№ п/п	Аберрант- ные клетки, %	Общая частота ХА, на 100 клеток	Частота аберраций на 100 клеток							
			хроматидного типа			хромосомного типа				
			одиночные фрагменты	обмены	сумма	парные фрагменты	дицентрики	центричес- кие кольца	разрывы по центромере	сумма
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1	4,5 ± 0,2	4,5 ± 0,2	3,0	0,0	3,0	1,5	0,0	0,0	0,0	1,5
2	7,5 ± 0,3	8,5 ± 0,3	3,0	0,0	3,0	2,5	0,0	0,5	2,5	5,5
3	4,5 ± 0,2	4,5 ± 0,2	3,0	0,5	3,5	1,0	0,0	0,0	0,0	1,0
4	8,5 ± 0,3	8,5 ± 0,3	4,0	0,0	4,0	4,5	0,0	0,0	0,0	4,5
5	4,0 ± 0,3	6,5 ± 0,2	5,0	0,0	5,0	0,0	0,0	0,0	1,5	1,5
6	3,5 ± 0,2	3,5 ± 0,2	2,5	0,5	3,0	0,0	0,0	0,0	0,5	0,5
7	6,5 ± 0,4	7,5 ± 0,3	7,0	0,0	7,0	0,5	0,0	0,0	0,0	0,5
8	9,5 ± 0,4	11,0 ± 0,3	7,5	0,0	7,5	3,0	0,0	0,0	0,5	3,5
9	5,5 ± 0,3	6,5 ± 0,2	3,5	0,0	3,5	1,0	0,0	0,0	2,0	6,5
10	6,0 ± 0,2	6,0 ± 0,2	2,0	0,0	2,0	3,0	0,0	0,0	1,0	4,0
11	3,5 ± 0,2	3,5 ± 0,2	2,5	0,0	2,5	1,0	0,0	0,0	0,0	1,0
12	4,5 ± 0,2	5,5 ± 0,2	4,5	0,5	4,5	0,5	0,0	0,0	0,0	0,5
13	6,5 ± 0,2	6,5 ± 0,2	2,0	0,0	2,0	4,0	0,5	0,0	0,0	4,5
14	5,5 ± 0,2	5,5 ± 0,2	4,5	0,0	4,5	0,0	0,0	0,0	1,0	1,0
15	6,0 ± 0,2	6,0 ± 0,2	4,0	0,0	4,0	1,5	0,0	0,0	0,5	2,0

Продолжение табл. 3.17

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
16	7,5 ± 0,3	9,0 ± 0,3	4,0	0,0	4,0	4,0	0,0	0,0	1,0	5,0
17	4,0 ± 0,2	4,0 ± 0,2	2,0	0,0	2,0	1,5	0,0	0,5	0,0	2,0
18	6,0 ± 0,2	6,0 ± 0,2	2,5	0,0	2,5	3,0	0,0	0,0	0,5	3,5
19	5,5 ± 0,2	6,5 ± 0,2	4,5	0,5	5,0	1,0	0,0	0,0	0,5	1,5
20	7,5 ± 0,3	7,5 ± 0,3	5,5	0,5	6,0	0,5	0,0	0,0	1,0	1,5
21	2,5 ± 0,2	2,5 ± 0,2	1,0	0,0	1,0	1,5	0,0	0,0	0,0	2,0
22	3,0 ± 0,2	3,0 ± 0,2	0,5	0,0	0,5	1,5	0,0	0,0	1,0	2,5
23	3,5 ± 0,2	3,5 ± 0,2	1,5	0,0	1,5	0,5	0,5	0,0	1,0	2,0
24	7,0 ± 0,4	7,5 ± 0,4	4,5	0,5	5,0	2,5	0,0	0,0	0,0	2,5
25	5,0 ± 0,2	5,0 ± 0,2	4,5	0,5	5,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
$\bar{x}$	5,48	5,98	2,94	0,14	2,40	1,60	0,08	0,04	0,58	2,30
$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
$s_{\bar{x}}$	0,32	0,34	0,23	0,05	0,22	0,18	0,04	0,03	0,11	0,21

Таблица 3.18

**Результаты цитогенетического обследования мальчиков с
депрессивными расстройствами с использованием традиционной
окраски метафазных хромосом**

№ п/п	Аберрант- ные клетки, %	Общая частота ХА, на 100 клеток	Частота аберраций на 100 клеток							
			хроматидного типа			хромосомного типа				
			одиночные фрагменты	обмены	сумма	парные фрагменты	дицентрики	ацентричес- кие кольца	разрывы по центромере	сумма
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1	6,0 ± 0,3	6,5 ± 0,3	5,0	0,0	5,0	1,5	0,0	0,0	0,0	1,5
2	3,5 ± 0,3	3,5 ± 0,3	1,0	0,5	1,5	2,0	0,0	0,0	0,0	2,0
3	2,5 ± 0,2	2,5 ± 0,2	2,0	0,0	2,0	0,5	0,0	0,0	0,0	0,5
4	10,5 ± 0,4	12,7 ± 0,5	8,2	0,0	8,2	2,7	0,0	0,0	1,8	4,5
5	4,5 ± 0,3	4,5 ± 0,3	4,5	0,0	4,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Продолжение табл. 3.18

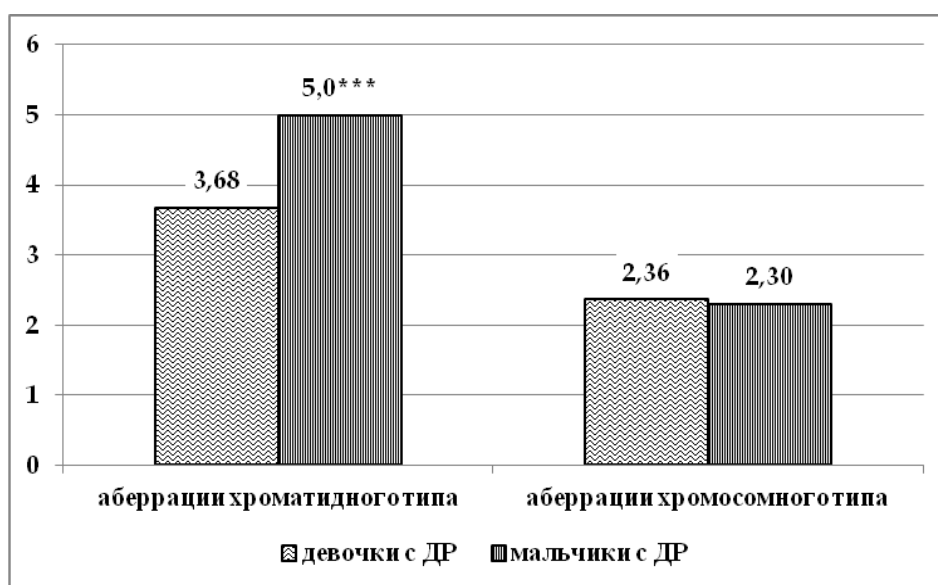
1	2	3	4	5	6	8	9	10	11	12
6	5,0 ± 0,3	5,0 ± 0,3	4,5	0,0	4,5	0,5	0,0	0,0	0,0	0,5
7	4,3 ± 0,3	5,3 ± 0,3	3,9	0,0	3,9	1,4	0,0	0,0	0,0	1,4
8	4,0 ± 0,3	4,0 ± 0,3	3,0	0,0	3,0	0,0	0,0	0,0	1,0	1,0
9	9,0 ± 0,4	9,5 ± 0,4	7,5	0,0	7,5	2,0	0,0	0,0	0,0	2,0
10	4,5 ± 0,3	4,5 ± 0,3	3,5	0,0	3,5	1,0	0,0	0,0	0,0	1,0
11	10,0 ± 0,4	11,0 ± 0,4	6,5	0,5	7,0	4,0	0,0	0,0	0,0	4,0
12	8,0 ± 0,4	8,0 ± 0,4	4,0	0,0	4,0	4,0	0,0	0,0	0,0	4,0
13	10,0 ± 0,4	12,5 ± 0,5	8,5	0,0	8,5	3,5	0,5	0,0	0,0	4,0
14	5,0 ± 0,3	5,0 ± 0,3	3,5	0,0	3,5	1,5	0,0	0,0	0,0	1,5
15	7,0 ± 0,4	7,0 ± 0,4	5,0	0,5	5,5	1,5	0,0	0,0	0,0	1,5
16	12,0 ± 0,5	14,0 ± 0,5	7,0	0,0	7,0	3,0	0,0	0,0	4,0	7,0
17	8,0 ± 0,4	8,0 ± 0,4	5,0	0,0	5,0	3,0	0,0	0,0	0,0	3,0
18	4,5 ± 0,3	5,5 ± 0,3	4,0	0,0	4,0	1,0	0,0	0,0	0,5	1,5
19	7,0 ± 0,4	8,5 ± 0,4	5,5	0,0	5,5	1,0	0,0	0,0	2,0	3,0
20	10,4 ± 0,4	10,4 ± 0,4	5,2	0,6	5,8	2,9	0,5	0,0	1,2	4,6
21	5,0 ± 0,3	7,0 ± 0,4	5,5	0,0	5,5	1,5	0,0	0,0	0,0	1,5
22	6,0 ± 0,3	6,0 ± 0,3	4,5	0,0	4,5	1,0	0,5	0,0	0,0	1,5
23	7,0 ± 0,4	9,0 ± 0,4	4,0	0,0	4,0	3,0	0,0	0,0	2,0	5,0
24	4,5 ± 0,3	5,0 ± 0,3	2,5	0,5	3,0	1,0	0,5	0,0	0,5	2,0
25	9,0 ± 0,4	9,0 ± 0,4	8,5	0,0	8,5	0,5	0,0	0,0	0,0	0,5
$\bar{x}$	6,70	7,36	4,90	0,10	5,00	1,76	0,08	0,00	0,52	2,36
$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
$s_{\bar{x}}$	0,35	0,37	0,31	0,04	0,31	0,19	0,04	0,00	0,10	0,21

Как у мальчиков, так и у девочек с ДР aberrации хромосомного типа были представлены парными фрагментами, дицентрическими хромосомами, разрывами по центромере; aberrации хроматидного типа – одиночными фрагментами и обменами (симметричными и ассиметричными).

Аберрации хроматидного и хромосомного типа регистрировались у 100,0 % мальчиков и девочек, среди aberrаций хроматидного типа выявлялись преимущественно одиночные фрагменты; хромосомного типа –

парные фрагменты; соотношение aberrаций хроматидного типа к хромосомному типу составило 2 : 1.

Сравнение частоты aberrаций хромосомного и хроматидного типа свидетельствует о статистически значимом увеличении спонтанного уровня aberrаций хроматидного типа у мальчиков ($5,00 \pm 0,31$ на 100 метафазных пластинок) в сравнении с девочками ($3,68 \pm 0,27$ на 100 метафазных пластинок, $p < 0,001$); aberrации хромосомного типа регистрировались практически с одинаковой частотой у лиц обоего пола (рис. 3.9).



Примечание. Достоверность различий: *** – $p < 0,001$

Рисунок 3.9 Гендерные особенности в частоте нарушений хроматидного и хромосомного типов у больных с депрессией

Анализируя частоту отдельных типов aberrаций хромосом в группах сравнения, мы установили, что в ЛПК больных мальчиков достоверно чаще, чем у больных девочек регистрировались одиночные фрагменты ($4,90 \pm 0,31$ против $3,54 \pm 0,26$ на 100 метафазных пластинок, $p < 0,001$) (табл. 3.19).

Таким образом, в результате сравнительного анализа, проведенного в группах мальчиков и девочек с депрессией, установлены значимые различия

в общем спонтанном уровне ХА за счет aberrаций хроматидного типа (одиночных фрагментов) в ЛПК с преобладанием данных нарушений у больных мальчиков.

Таблица 3.19

**Сравнительная характеристика частоты различных типов
хромосомных aberrаций у больных обоего пола с депрессивными
расстройствами, $\bar{x} \pm s$**

Типы аберраций		Больные с ДР		Достоверность, р
		мальчики	девочки	
		(n=25)	(n=25)	
		число метафаз		
		n = 5000	n = 5000	
Хроматидного типа, на 100 клеток	одиночные фрагменты	4,90 ± 0,31	3,54 ± 0,26	<0,001
	обмены	0,10 ± 0,04	0,14 ± 0,05	>0,05
Хромосомного типа, на 100 клеток	парные фрагменты	1,76 ± 0,19	1,60 ± 0,18	>0,05
	разрывы по центромере	0,52 ± 0,11	0,58 ± 0,11	>0,05
	дицентрики	0,08 ± 0,04	0,04 ± 0,03	>0,05
	центрические кольца	0,00 ± 0,00	0,04 ± 0,03	>0,05

При сопоставлении частоты и типов ХА в ЛПК у мальчиков с ДР и здоровых мальчиков установлено повышение спонтанной частоты ХА у больных мальчиков (7,36 ± 0,37 против 1,23 ± 0,23 на 100 метафазных пластинок у здоровых мальчиков, $\chi^2 = 55,9$; $p < 0,001$) за счет увеличения частоты aberrаций хромосомного (2,36 ± 0,22 против 0,64 ± 0,03 соответственно, $\chi^2 = 13,0$; $p < 0,001$) и хроматидного (5,00 ± 0,31 против 0,36 ± 0,02 соответственно, $\chi^2 = 47,5$; $p < 0,001$) типов. Среди aberrаций хроматидного типа значимо чаще выявлялись одиночные фрагменты (4,90 ± 0,31 против 0,36 ± 0,02 у здоровых мальчиков, $\chi^2 = 46,4$; $p < 0,001$);

хромосомного типа – парные фрагменты ($1,76 \pm 0,19$ против $0,55 \pm 0,02$ соответственно, $\chi^2 = 8,2$; $p < 0,01$).

Аналогичная тенденция наблюдалась и в группах девочек. Так, у девочек с ДР при сравнении со здоровыми девочками также установлено достоверное увеличение спонтанной частоты ХА в ЛПК ($5,98 \pm 0,34$ против $1,88 \pm 2,45$ соответственно, $\chi^2 = 36,9$; $p < 0,001$). Частота aberrаций хромосомного ($2,30 \pm 0,21$ против $0,97 \pm 0,18$ соответственно, $\chi^2 = 9,1$; $p < 0,01$) и хроматидного ($3,68 \pm 0,67$ против $0,97 \pm 0,18$ соответственно, $\chi^2 = 27,1$; $p < 0,001$) типов была достоверно повышена у больных девочек. Среди aberrаций хроматидного типа у девочек с ДР превалировали одиночные фрагменты ($3,54 \pm 0,26$ против $0,94 \pm 0,18$ соответственно, $\chi^2 = 25,2$; $p < 0,001$); хромосомного типа – парные фрагменты ($1,60 \pm 0,17$ против $0,74 \pm 0,16$ соответственно, $\chi^2 = 5,98$; $p < 0,05$).

Следовательно, на основании данных цитогенетического анализа, проведенного у лиц обоего пола с ДР и здоровых сверстников установлены достоверные различия в частоте как спонтанного уровня ХА в ЛПК, так и отдельных типов aberrаций хромосом.

3.5.2. Частота цитогенетических нарушений в лимфоцитах периферической крови у больных обоего пола с отягощенной наследственностью по психическим болезням. Уровень хромосомных aberrаций в группе больных с отягощенной наследственностью по ПБ составил 7,38 на 100 метафазных пластинок, что превышало частоту ХА в ЛПК в 1,3 раза у больных без отягощенного семейного анамнеза и в 5 раз – у здоровых детей (табл. 3.20).

Таблица 3.20

Сравнительная характеристика частоты и типов хромосомных аберраций в группах больных с отягощенной и неотягощенной наследственностью по ПБ

Общая частота ХА на 100 клеток		Частота аберраций на 100 клеток							
		хроматидного типа			хромосомного типа				
$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$		одиночные фрагменты	обмены	сумма	парные фрагменты	дигцентрики	центрические кольца	разрывы по центромере	сумма
Больные с отягощенной наследственностью по ПБ									
$7,38 \pm 0,35$		4,51	0,09	4,60	1,98	0,05	0,02	0,73	2,78
Больные без отягощенной наследственности по ПБ									
$5,67 \pm 0,35$		3,76	0,14	3,90	1,29	0,05	0,02	0,41	1,77
Здоровые дети и подростки									
$1,51 \pm 0,17$		0,69	0,00	0,69	0,64	0,00	0,00	0,17	0,81
Уровень значимости различий									
P ₁	<0,001	>0,05	>0,05	>0,05	<0,01	>0,05	>0,05	<0,05	<0,001
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

Примечания: Достоверность различий:

P₁ – между больными с отягощенной и неотягощенной наследственностью;

P₂ – между больными с отягощенной наследственностью и здоровыми пробами;

P₃ – между больными с неотягощенной наследственностью и здоровыми пробами.

Частота аберраций на 1 аберрантную клетку составила 0,065 у больных с отягощенной наследственностью и 0,050 у больных без отягощенной наследственности по ПБ ($p < 0,05$). Спонтанная частота ХА превалировала у больных с отягощенной наследственностью по ПБ ($7,38 \pm 0,35$ на 100 метафазных пластинок против $5,67 \pm 0,35$ у больных без отягощенного семейного анамнеза, $p < 0,001$ и $1,51 \pm 0,17$ у здоровых пробандов, $p < 0,001$).

У больных с отягощенным семейным анамнезом выявлено увеличение частоты aberrаций хромосомного типа (2,78 против 1,77 на 100 метафазных пластинок у больных без отягощенного семейного анамнеза, $p < 0,001$). Парные фрагменты выявлялись у 85,7 % детей с отягощенной наследственностью и у 86,4 % детей из семей с неотягощенной наследственностью. Среднегрупповой уровень парных фрагментов у больных с отягощенной наследственностью составил $1,98 \pm 0,19$ на 100 клеток против $1,29 \pm 0,17$ на 100 клеток соответственно у больных второй группы ($p < 0,05$).

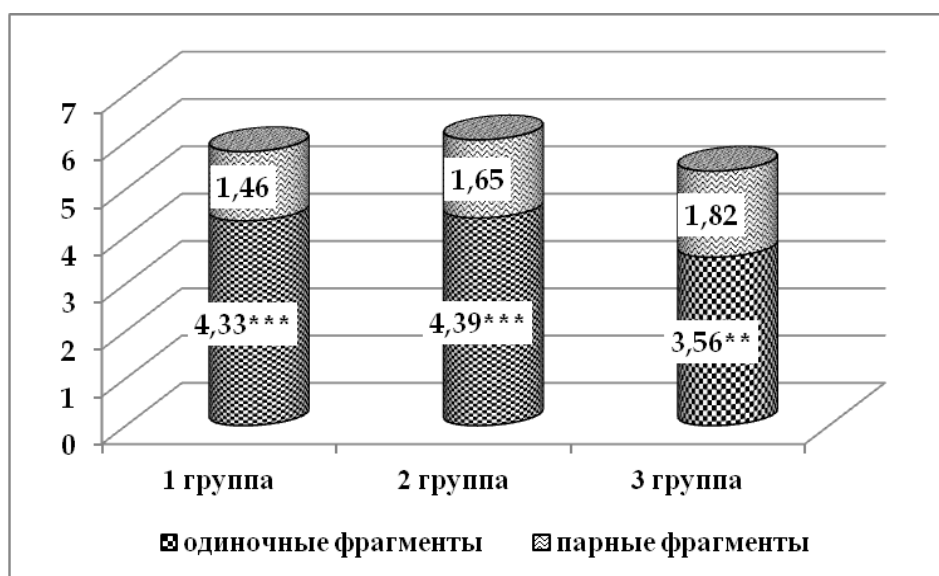
Как видно из таблицы 3.20, у больных обеих групп с ДР установлены одинаковые различия в частоте aberrаций хроматидного (одиночных фрагментов) и хромосомного (парных фрагментов, разрывов по центромере) типов ($p < 0,05 - < 0,001$).

Следовательно, в результате проведенного исследования установлена повышенная частота aberrаций хроматидного и хромосомного 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 и нарушений хромосомного типа в сравнении с детьми, у которых отсутствовали указания на наличие психических болезней, в том числе и депрессивных расстройств, в родословных.

3.5.3. Особенности цитогенетических нарушений в лимфоцитах периферической крови больных с депрессией различного возраста. Анализируя частоту нарушений хромосом в ЛПК больных с ДР различного возраста (1 группа – 6-11 лет; 2 группа – 12-14 лет; 3 группа – 15-17 лет), установили, что общий уровень хромосомных нарушений на 100 клеток у больных 1 группы составил $6,32 \pm 0,43$, 2 группы – $7,06 \pm 0,43$, 3 группы –

$6,06 \pm 0,41$ на 100 метафазных пластинок и не различался во всех группах сравнения.

Вместе с тем, как видно из рисунка 3.16, частота aberrаций хроматидного типа достоверно превышала частоту aberrаций хромосомного типа у детей и подростков каждой из трех возрастных групп. Соотношение aberrаций хроматидного типа составило 2 : 1 в первой группе; 1,8 : 1 – во второй группе; 1,5 : 1 – в третьей группе (рис. 3.10).



Примечание. Достоверность различий: ** – $p < 0,01$;

*** – $p < 0,001$.

Рисунок 3.10 Частота aberrаций хроматидного и хромосомного типов у больных с ДР различного возраста

Среди aberrаций хроматидного типа регистрировались одиночные фрагменты и обмены (рис. 3.11); хромосомного типа – парные фрагменты, разрывы по центромере, дицентрики и ацентрические кольца (рис. 3.12). Достоверных различий в частоте одиночных фрагментов и обменов в группах сравнения не установлено. Практически с одинаковой частотой выявлялись парные фрагменты и др. aberrации, которые относятся к хромосомным нарушениям, в трех группах больных с ДР.

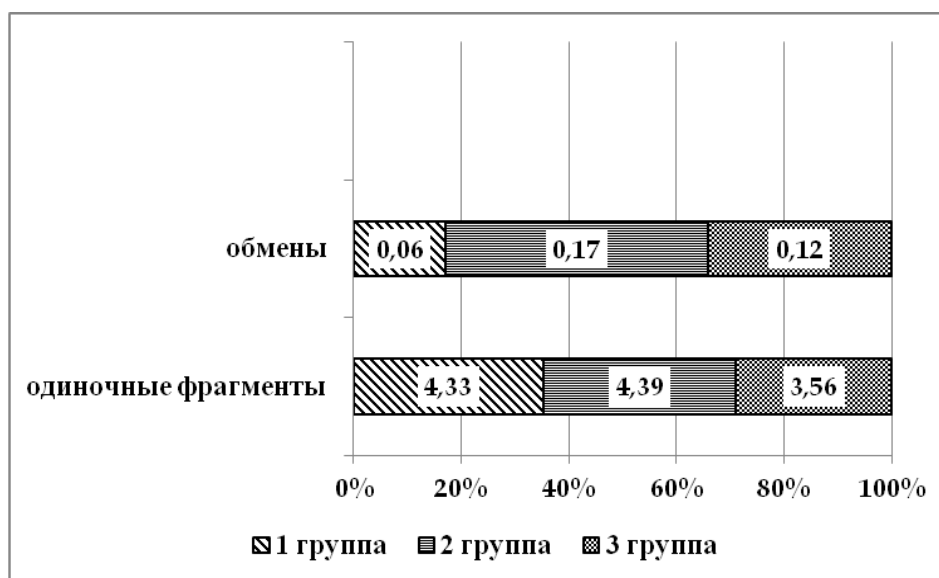


Рисунок 3.11 Частота аберраций хроматидного типа у больных с ДР различного возраста

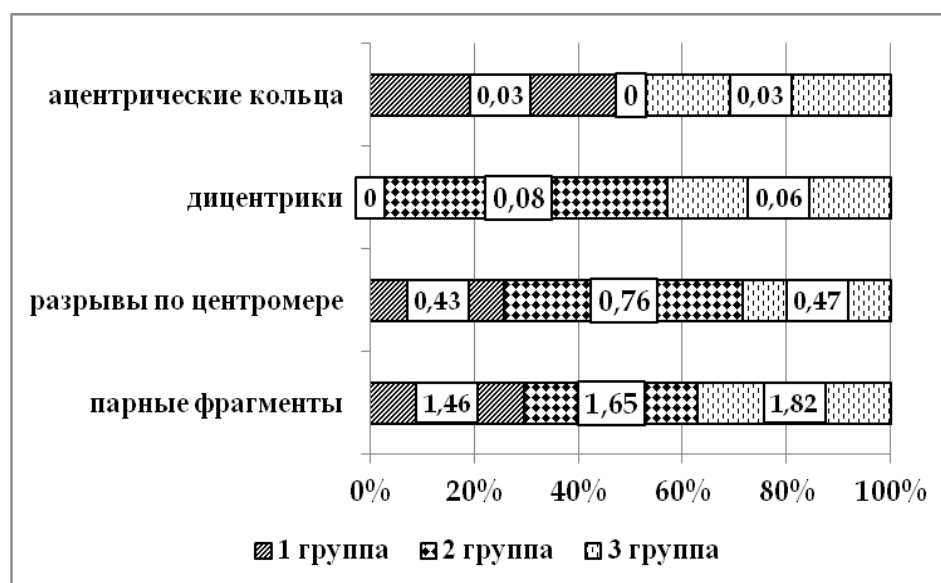


Рисунок 3.12 Частота аберраций хромосомного типа у больных с ДР различного возраста

Следовательно, у больных трех возрастных групп аберрации хроматидного и хромосомного типа встречались с одинаковой частотой.

Обобщая полученные в результате цитогенетического анализа данные, можно сделать следующие выводы:

- У больных с депрессией установлено статистически значимое повышение спонтанного уровня хромосомных нарушений в сравнении с частотой данных aberrаций у здоровых сверстников.
- Анализ уровня ХА у больных с ДР в зависимости от половой принадлежности свидетельствовал о наличии достоверных различий в общем спонтанном уровне ХА за счет aberrаций хроматидного типа (одиночных фрагментов) с преобладанием данных нарушений у больных мальчиков.
- Выявлено достоверное повышение частоты aberrаций хроматидного и хромосомного типов у больных как с отягощенным, так и неотягощенным семейным анамнезом по ПБ в сравнении со здоровыми детьми и подростками.
- У больных с отягощенным семейным анамнезом по ПБ установлено увеличение спонтанного уровня aberrаций хромосом за счет нарушений хромосомного типа в сравнении с детьми, у которых отсутствовали сведения на наличие психических болезней, в том числе и депрессивных расстройств, в родословных.
- У больных трех возрастных групп (6-11, 12-14 и 15-17 лет) общий спонтанный уровень ХА в ЛПК не различался, как и частота aberrаций хроматидного и хромосомного типа. Установлено превалирование aberrаций хроматидного типа по отношению к aberrациям хромосомного типа.

Публикации автора к главе:

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).
2. Багацкая Н.В. Цитогенетические особенности у детей с депрессиями Н.В. Багацкая, Инас Гх. Свидан // Когнітивні розлади у

дітей. Матеріали наукового симпозиуму. – X, 2012. – жовтень 2012 – С. 3-4.

3. 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. – X., 2012. – 7-8 листопада. – С. 15-16.

4. 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.

5. 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).

6. 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).

7. 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.

3.6. Исследование цитогенетических эффектов мутагенеза в лимфоцитах периферической крови детей и подростков с депрессивными расстройствами

3.6.1. Оценка влияния модельного мутагена-провокатора митомицина С *in vitro* на хромосомный аппарат детей и подростков с депрессивными расстройствами и пробандов контрольной группы. В исследованиях, проведенных [194], был предложен новый метод определения скрытой хромосомной нестабильности (СХН) в ЛПК. Авторами установлено, что на цитогенетическом уровне важную роль в дестабилизации генома человека отражает именно СХН при нормальном кариотипе, которая проявляется как гиперчувствительность хромосом лимфоцитов периферической крови к действию различных мутагенов – *in vivo* и *in vitro*. Для оценки скрытой хромосомной нестабильности в соматических клетках человека в качестве мутагена-провокатора, как правило, используется ионизирующее излучение, оказывающее влияние на ЛПК на постсинтетической стадии митотического цикла (G_2 -assay) [194].

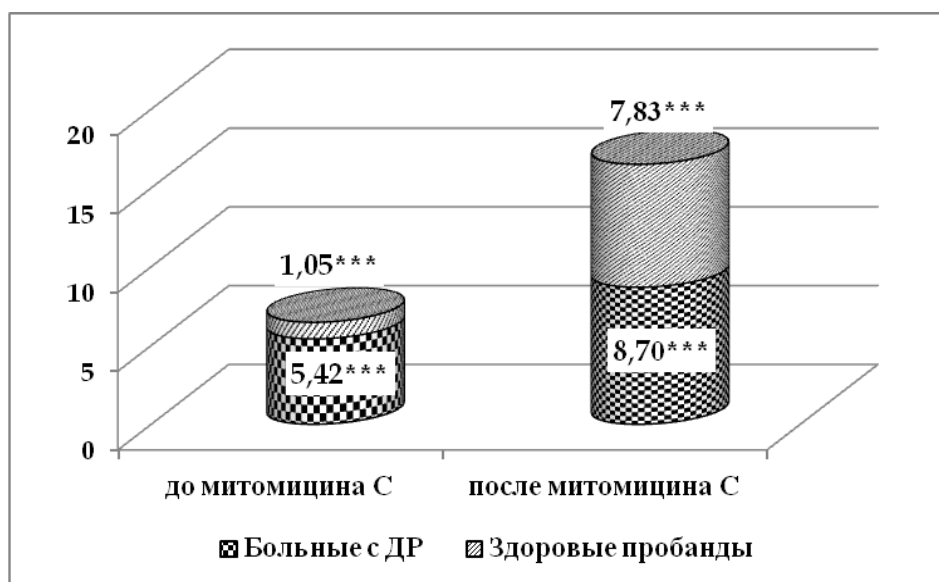
Вместе с тем, в других исследованиях используется противоопухолевый антибиотик блеомицин, который относится к радиомиметикам и потенцирует сильный цитогенетический эффект (фрагментацию хромосом различной степени вследствие торможения синтеза ДНК и нарушение ее структуры) в лимфоцитах периферической крови человека [225]. Однако в работе [204] показано, что альтернативой антибиотику блеомицину в качестве мутагена-провокатора могут быть другие мутагены (диметоат, митомицин С).

Учитывая повышенный уровень спонтанного мутагенеза у больных с ДР, нами из общей группы больных и здоровых детей и подростков была произвольно отобрана группа, включающая 20 пробандов с ДР и 20 здоровых сверстников, у которых проводилась оценка спонтанного и индуцированного мутагенеза. Все 100 % детей и подростков с ДР имели различные нарушения

структуры хромосом; среди здоровых детей – 85,0 %. Спонтанный уровень ХА в общей группе больных с ДР составил $7,83 \pm 0,47$ на 100 метафазных пластинок, что превышало спонтанный уровень ХА у здоровых детей и подростков в 4 раза ($1,91 \pm 0,29$ на 100 метафазных пластинок, $p < 0,001$).

После воздействия митомицином С на ЛПК *in vitro* также 100 % пробандов с ДР и здоровых сверстников имели различные нарушения хромосом. Среднегрупповая частота ХА в группе больных составила $12,55 \pm 0,74$ на 100 метафазных пластинок, а частота aberrантных клеток составила $11,50 \pm 0,72$ на 100 метафазных пластинок, частота aberrаций на 1 клетку – 1,15 повреждений хромосом.

Среднегрупповая частота aberrаций хроматидного типа до воздействия митомицина С на ЛПК *in vitro* у больных пробандов с ДР соответствовала $5,42 \pm 0,39$ на 100 метафазных пластинок (рис. 3.13), а хромосомного типа – $2,41 \pm 0,27$ на 100 метафазных пластинок, $p < 0,001$; соотношение 2 : 1 (рис. 3.14).



Примечание. Достоверность различий: *** – $p < 0,001$

Рисунок 3.13 Сравнительная частота aberrаций хроматидного типа до и после влияния мутагена на ЛПК *in vitro* у больных с ДР и здоровых сверстников



Примечание. Достоверность различий: ** – $p < 0,05$;
*** – $p < 0,001$

Рисунок 3.14 Сравнительная частота aberrаций хромосомного типа до и после влияния мутагена на ЛПК *in vitro* у больных с ДР и здоровых сверстников

У здоровых детей и подростков частота aberrаций хроматидного типа возрастала с 1,05 до 7,80 на 100 метафазных клеток, а хромосомного типа – с 0,86 до 6,54 метафазных клеток.

После воздействия митомицином С на ЛПК больных с ДР среди aberrаций хроматидного типа преобладали одиночные фрагменты ($p < 0,001$) и обмены ($p < 0,01$); хромосомного типа – разрывы по центромере ($p < 0,01$) и дицентрические хромосомы ($p < 0,001$) (табл. 3.21). Следует отметить, что частота парных фрагментов не возросла, а даже незначительно уменьшилась.

Следовательно, на основании оценки спонтанного и индуцированного уровня хромосомных нарушений в ЛПК *in vitro* у 100,0 % больных с ДР установлено достоверное увеличение частоты ХА с 7,83 до 12,55 на 100 метафазных пластинок, $p < 0,001$.

Таблица 3.21

Частота хромосомных нарушений у больных с ДР до и после мутагенной нагрузки митомицином С на 100 клеток, $\bar{x} \pm s$

Типы аберраций	До нагрузки, n = 20	После нагрузки, n = 20	Р
	число метафазных пластинок		
	n = 3320	n = 2000	
Хроматидный тип: одиночные фрагменты обмены	5,39± 0,39 0,03 ± 0,03	8,15 ± 0,61 0,55 ± 0,17	< 0,001 < 0,01
Хромосомный тип: парные фрагменты разрывы по центромере дицентрики	1,75 ± 0,23 0,54 ± 0,13 0,06 ± 0,04	1,80 ± 0,29 1,45 ± 0,28 0,50 ± 0,15	>0,05 < 0,01 < 0,001

Примечания:

1. n – количество больных.
2. Р – уровень значимости.

3.6.2. Анализ индивидуальной гиперчувствительности к дополнительному мутагенному воздействию на лимфоциты периферической крови больных и здоровых лиц *in vitro*. Индивидуальная частота хромосомных нарушений у больных с депрессией до воздействия мутагеном-провокатором митомицином С на ЛПК колебалась от 2,0 до 14,0; у здоровых детей и подростков – от 0,0 до 5,0 на 100 метафазных пластинок.

При этом частота aberrантных клеток у больных с ДР составила 7,19 на 100 метафазных пластинок и статистически не различалась со спонтанной частотой хромосомных нарушений в ЛПК (7,83 на 100 клеток, $p > 0,05$); на 1 клетку – 0,07 (табл. 3.22).

У здоровых детей и подростков частота aberrантных клеток – 1,86 на 100 метафазных пластинок и также не имела достоверных различий со спонтанной частотой хромосомных aberrаций в ЛПК (1,91 на 100 клеток, $p > 0,05$); на 1 клетку – 0,019.

Таблица 3.22

**Индивидуальная частота ХА у больных с ДР до воздействия
мутагеном митомицином С на ЛПК в концентрации 3,0 мкг/мл *in vitro***

№ п/п	Аберрант- ные клетки, %	Общая частота ХА, на 100 клеток	Частота аберраций на 100 клеток							
			хроматидного типа			хромосомного типа				
			одиночные фрагменты	обмены	сумма	парные фрагменты	дигентрики	центричес- кие кольца	разрывы по центромере	сумма
1	3,5	3,5 ± 0,3	1,0	0,5	1,5	2,0	0,0	0,0	0,0	2,0
2	7,0	7,0 ± 0,4	7,0	0,0	7,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
3	2,0	2,0 ± 0,2	2,0	0,0	2,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
4	10,5	12,7 ± 0,5	8,2	0,0	8,2	2,7	0,0	0,0	1,8	4,5
5	5,0	5,0 ± 0,3	4,5	0,0	4,5	0,5	0,0	0,0	0,0	0,5
6	11,0	11,0 ± 0,5	8,0	0,0	8,0	3,0	0,0	0,0	0,0	3,0
7	9,0	9,0 ± 0,49	7,0	0,0	7,0	2,0	0,0	0,0	0,0	2,0
8	10,0	13,0 ± 0,5	8,5	0,0	8,5	3,5	1,0	0,0	0,0	4,5
9	6,	7,5 ± 0,4	2,0	0,0	2,0	4,0	0,5	0,0	0,0	4,5
10	5,0	5,0 ± 0,4	3,5	0,0	3,5	1,5	0,0	0,0	0,0	1,5
11	12,0	14,0 ± 0,6	7,0	0,0	7,0	3,0	0,0	0,0	4,0	7,0
12	8,0	8,0 ± 0,5	8,0	0,0	8,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
13	8,0	8,0 ± 0,5	6,0	0,0	6,0	2,0	0,0	0,0	0,0	2,0
14	8,0	8,0 ± 0,5	5,0	0,0	5,0	3,0	0,0	0,0	0,0	3,0
15	7,0	8,5 ± 0,5	5,5	0,0	5,5	1,0	0,0	0,0	2,0	3,0
16	5,0	7,0 ± 0,4	5,5	0,0	5,5	1,5	0,0	0,0	0,0	1,5
17	5,5	5,5 ± 0,4	4,5	0,0	4,5	1,0	0,0	0,0	0,0	1,0
18	9,0	9,0 ± 0,4	8,5	0,0	8,5	0,5	0,0	0,0	0,0	0,5
19	3,5	3,5 ± 0,3	1,5	0,0	1,5	0,5	0,5	0,0	1,0	2,0
20	10,0	10,0 ± 0,5	9,0	0,0	9,0	1,0	0,0	0,0	0,0	1,0
$\bar{x}$ ± $s_{\bar{x}}$	7,19 ± 0,45	7,83 ± 0,47	5,39 ± 0,39	0,03 ± 0,03	5,42 ± 0,39	1,75 ± 0,23	0,12 ± 0,06	0,00 ± 0,00	0,54 ± 0,13	2,41 ± 0,27

После влияния мутагена-провокатора на ЛПК *in vitro* больных с ДР уровень aberrаций хромосом колебался от 6,0 до 19,0 на 100 клеток. Частота aberrантных клеток составила 11,50 на 100 метафазных пластинок, а на 1 клетку – 1,15. У здоровых пробандов эти показатели после воздействия на ЛПК мутагеном-провокатором митомицином С – от 0,0 до 30,6 %.

Индивидуальная частота ХА у больных после воздействия мутагеном-провокатором на ЛПК представлена в табл. 3.23.

Таблица 3.23

Индивидуальная частота ХА у больных с ДР после воздействия мутагеном митомицином С на ЛПК в концентрации 3,0 мкг/мл *in vitro*

№ п/п	Абер- рантные клетки, %	Общая частота ХА, на 100 клеток	Частота aberrаций на 100 клеток							
			хроматидного типа			хромосомного типа				
			одиночные фрагменты	обмены	сумма	парные фрагменты	дицентрики	центричес- кие кольца	разрывы по центромере	сумма
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1	11,0	11,0 ± 0,69	6,0	1,0	7,0	0,0	1,0	0,0	3,0	4,0
2	16,0	16,0 ± 0,82	11,0	1,0	12,0	3,0	1,0	0,0	0,0	4,0
3	8,0	11,0 ± 0,69	6,0	0,0	6,0	0,0	0,0	0,0	5,0	5,0
4	18,0	18,0 ± 0,86	15,0	0,0	15,0	2,0	1,0	0,0	0,0	3,0
5	11,0	11,0 ± 0,69	7,0	0,0	7,0	1,0	0,0	0,0	3,0	4,0
6	13,0	13,0 ± 0,75	6,0	0,0	6,0	2,0	1,0	0,0	4,0	7,0
7	10,0	10,0 ± 0,67	7,0	0,0	7,0	1,0	1,0	0,0	1,0	3,0
8	17,0	17,0 ± 0,84	10,0	2,0	12,0	3,0	1,0	0,0	1,0	5,0
9	11,0	11,0 ± 0,69	7,0	1,0	8,0	1,0	1,0	0,0	1,0	3,0
10	13,0	13,0 ± 0,75	12,0	0,0	12,0	1,0	0,0	0,0	0,0	1,0
11	19,0	19,0 ± 0,88	12,0	2,0	14,0	2,0	1,0	0,0	2,0	5,0
12	14,0	14,0 ± 0,78	9,0	1,0	10,0	0,0	2,0	0,0	2,0	4,0
13	16,0	16,0 ± 0,82	10,0	0,0	10,0	3,0	1,0	0,0	2,0	6,0

Продолжение табл. 3.23

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
14	10,0	10,0 ± 0,67	7,0	0,0	7,0	2,0	1,0	0,0	0,0	3,0
15	14,0	18,0 ± 0,86	9,0	1,0	10,0	6,0	2,0	0,0	0,0	8,0
16	9,0	9,0 ± 0,64	4,0	2,0	6,0	4,0	1,0	0,0	0,0	5,0
17	6,0	6,0 ± 0,53	6,0	0,0	6,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
18	10,0	13,0 ± 0,75	7,0	0,0	7,0	2,0	2,0	0,0	2,0	6,0
19	9,0	9,0 ± 0,64	5,0	0,0	5,0	0,0	1,0	0,0	3,0	4,0
20	11,0	15,0 ± 0,79	9,0	0,0	9,0	3,0	2,0	0,0	1,0	6,0
$\bar{x}$	11,50	12,55	8,15	0,55	8,70	1,80	0,50	0,0	1,55	3,85
$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
$s_{\bar{x}}$	0,72	0,74	0,61	0,17	0,63	0,29	0,16	0,0	0,28	0,43

Следует отметить, что повреждения хромосом были представлены преимущественно простыми абберациями – парными и одиночными ацентрическими фрагментами с доминированием последних, что характерно для кластогенного действия ряда мутагенов как блеомицина, так и митомицина *C in vitro*. Сравнительная характеристика спонтанной и индуцированной частоты аббераций хромосом у больных с ДР представлена на рис. 3.15, у здоровых пробандов – на рис. 3.16.

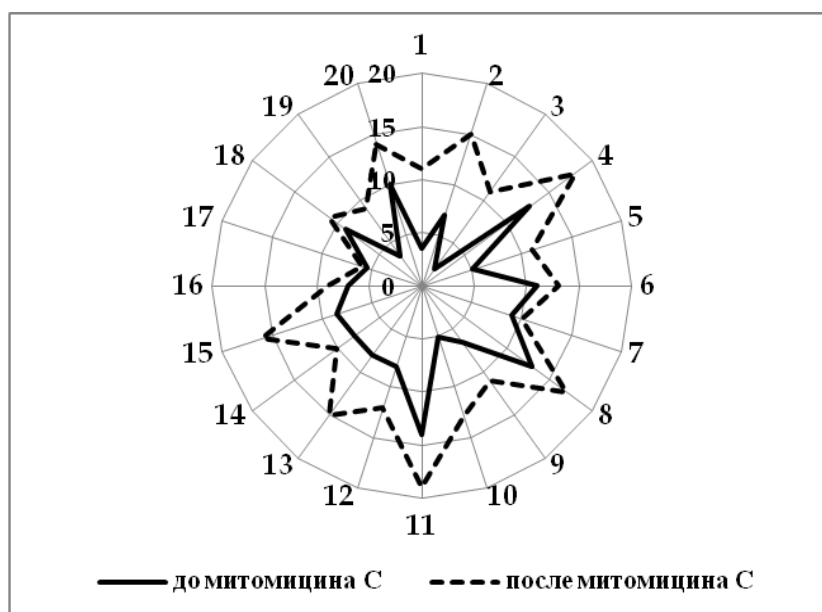


Рисунок 3.15 Анализ индивидуальной гиперчувствительности ЛПК больных с ДР до и после воздействия митомицином С на ЛПК *in vitro*, %

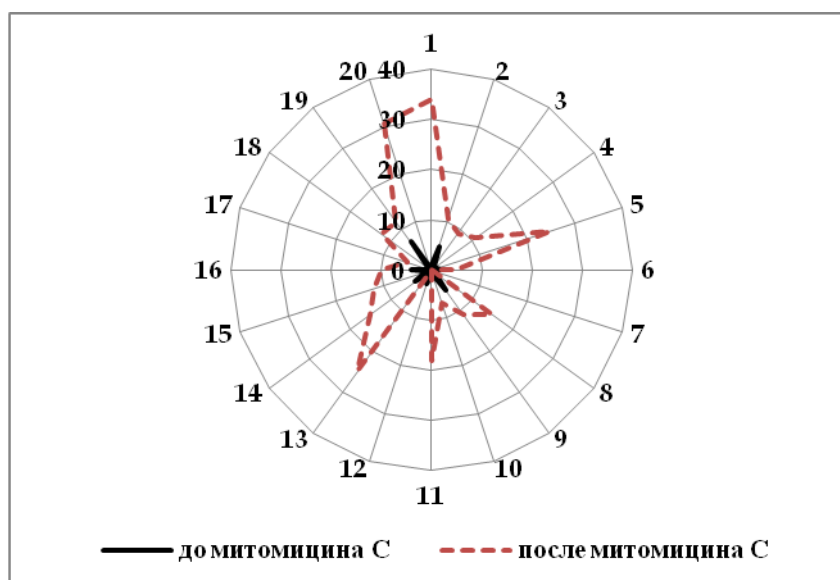


Рис. 3.16 Анализ индивидуальной гиперчувствительности ЛПК здоровых пробандов до и после воздействия митомидином С на ЛПК *in vitro*, %

Сравнительная частота индивидуального уровня ХА у мальчиков и девочек с депрессией до и после воздействия мутагена на ЛПК свидетельствует о наличии достоверных различий в индивидуальных частотах ХА (рис. 3.17 – 3.20).

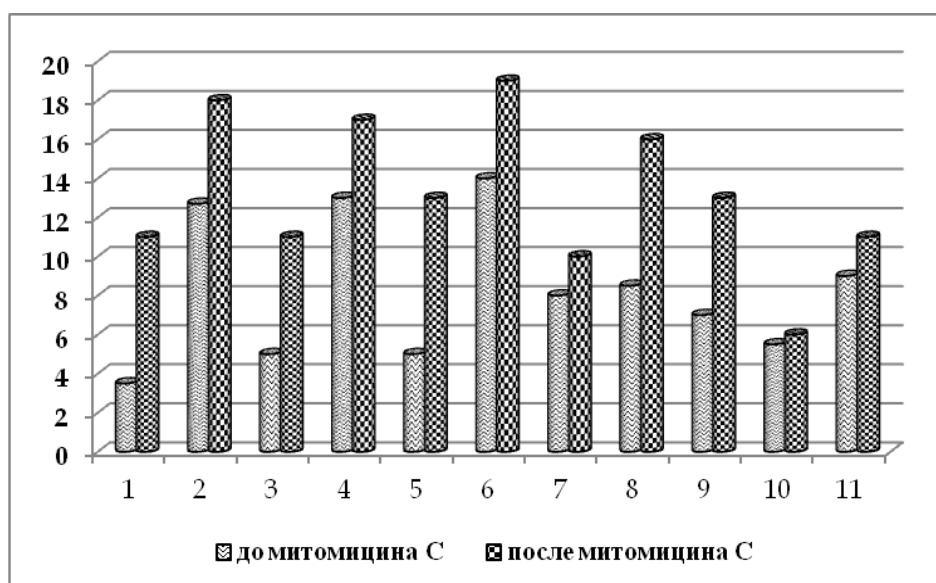


Рисунок 3.17 Сравнение индивидуального уровня ХА у мальчиков с ДР до и после воздействия митомидином С на ЛПК, %

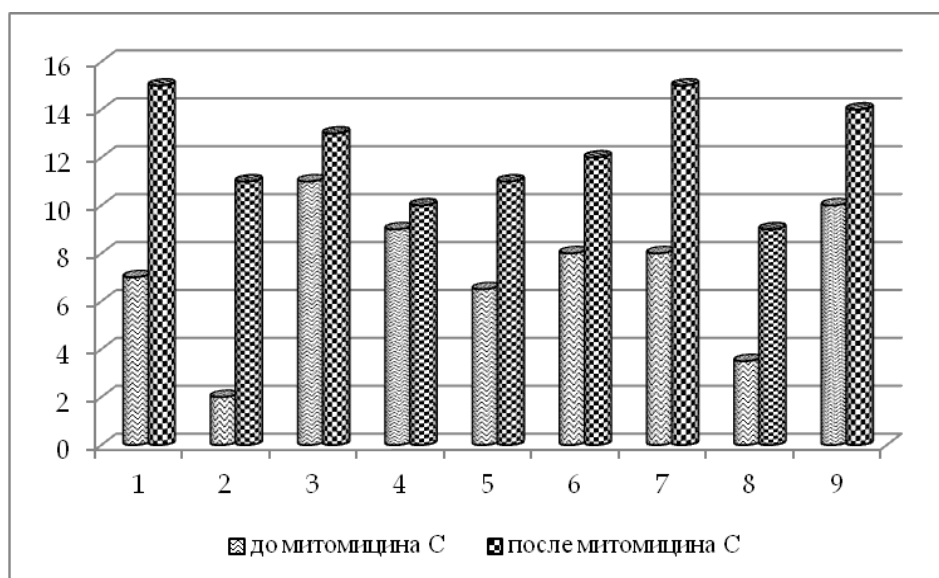


Рисунок 3.18 Сравнение индивидуального уровня ХА у девочек с ДР до и после воздействия митомицином С на ЛПК, %

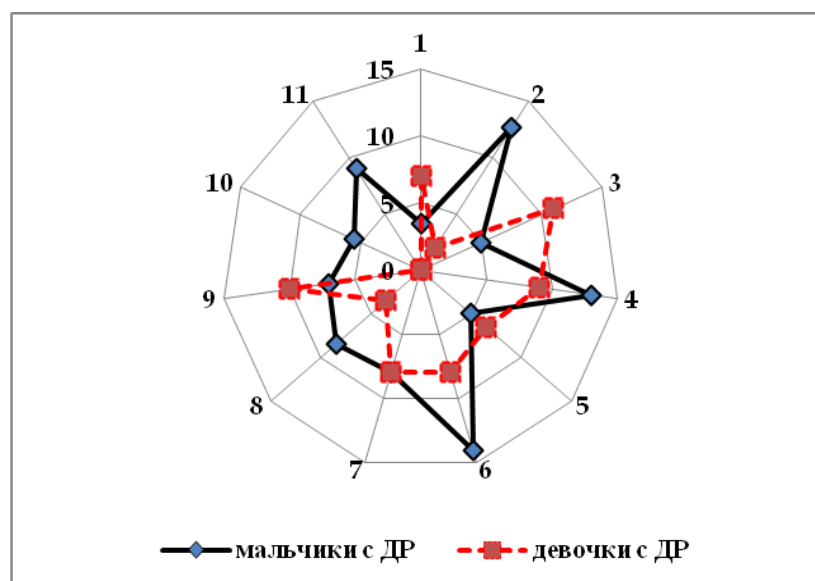


Рисунок 3.19 Сравнение индивидуального уровня ХА у девочек и мальчиков с ДР до воздействия митомицином С на ЛПК, %

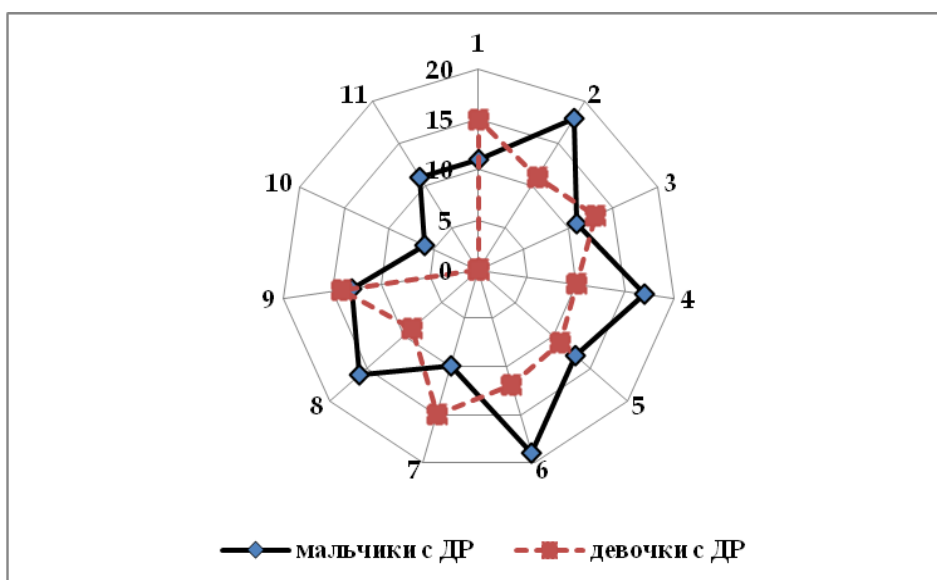


Рисунок 3.20 Сравнение индивидуального уровня ХА у девочек и мальчиков с ДР после воздействия митомцином С на ЛПК, %

В настоящее время среди причин возникновения нарушений структуры хромосом многие авторы выделяют следующие: температуру, ультрафиолетовое излучение, радиацию (как естественную, так и искусственную) [146, 227, 228]; действие химических соединений – мутагенов (алкилирующих соединений, перекиси водорода, альдегидов и кетонов, антиметаболитов, солей тяжёлых металлов, красителей, обладающих основными свойствами, веществ ароматического ряда, наркотиков, алкоголя, никотина), некоторых лекарственных препаратов [165, 175, 183, 229, 230]. Наряду с физическими и химическими агентами генетической активностью обладают некоторые факторы биологической природы (вирусы оспы, кори, эпидемического паротита, гриппа, гепатита) [231]. Несомненно, нестабильность генома – широко распространенное в популяции человека биологическое явление, возникающее под влиянием различных воздействий на организм: повреждений молекул ДНК, возникающих как спонтанно, так и при химических, физических и биологических воздействиях [232]. Кроме того, возможны и эпигенетические

(метилирование ДНК) причины формирования нестабильности генома. Нестабильность генома в организме может возникать в результате двух причин – снижения активности геномпротекторных систем и повышения интенсивности процессов эндомутагенеза за счет усиленной генерации метаболитов-эндомутагенов под влиянием развивающегося патологического процесса [232].

Выявление лиц, гиперчувствительных к действию митомицина С, рассчитывали по формуле, предложенной М.А. Пилинской с соавт. [194, 233], с вычислением коэффициента скрытой хромосомной нестабильности ($K_{СХН}$). Согласно предложенным авторами критериям, приняли, что для гиперчувствительных лиц цитогенетический эффект, индуцированный мутагеном, в частности митомицином С, превышает среднегрупповой уровень ХА и всегда будет равен > 1 . Рассчитав коэффициент скрытой хромосомной нестабильности ($K_{СХН}$) у детей и подростков с депрессией для гиперчувствительных лиц, мы установили, что цитогенетический эффект, индуцированный митомицином С, в 45,0 % превышает среднегрупповой уровень ХА и соответствует > 1 ; у 55,0 % больных с ДР коэффициент скрытой хромосомной нестабильности был меньше 1, причем у 25 % человек из них он приближался к 1.

У 50,0 % здоровых лиц коэффициент скрытой хромосомной нестабильности был равен или превышал 1, а у 50,0 % здоровых пробандов – коэффициент хромосомной нестабильности был меньше 1. Следовательно, в результате проведенного исследования было установлено, что после тестирующей мутагенной нагрузки регистрировалось существенное повышение, как общего, так и индивидуального уровня ХА в лимфоцитах периферической крови как у детей и подростков с ДР, так и у здоровых лиц [234].

В группе здоровых пробандов после мутагенной нагрузки увеличение частоты aberrаций хроматидного и хромосомного типов регистрировалось практически с одинаковой частотой. Полученные результаты согласуются с

исследованиями, проведенными ранее другими авторами [146, 159, 184, 202, 235], в которых установлено, что блеомицин, диметоат, митомицин С и другие агенты индуцируют большое количество хромосомных повреждений при нетоксических дозовых уровнях в организме человека.

Таким образом, в результате проведенного цитогенетического исследования определен уровень спонтанного и индуцированного мутагенеза у больных с депрессией и здоровых сверстников. Установлено достоверное увеличение общего индуцированного уровня хромосомных нарушений у больных пробандов и здоровых лиц по сравнению со спонтанным уровнем данных нарушений.

Публикации автора к главе:

1. 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.

2. Bagatskaya N.V. Spontaneous and induced mutagenesis peculiarities in peripheral blood lymphocytes of patients with depressive disorders [electronic resource] [Text] / 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.

3.6. Разработка информативных прогностических признаков для выявления лиц высокого риска по нарушению хромосомного аппарата у детей и подростков с депрессией

В результате проведенного исследования были установлены особенности в генеалогических и цитогенетических показателях у больных с ДР, что позволило получить информацию о степени достоверности их различий при данных расстройствах у детей и подростков. Однако на основании выявленных различий в изучаемых показателях недостаточно выделять лиц высокого риска к нарушению хромосомного аппарата без определения прогностического значения данных признаков. В связи с этим, для определения прогностической значимости изученных показателей (наследственной отягощенности по психическим болезням и депрессиям, определения уровня хромосомных нарушений у детей и подростков с ДР), для отбора пробандов в группу высокого риска, нами применялась неоднородная (секвенциальная) последовательная процедура Вальда с определением информативности по критерию Кульбака, который позволяет количественно оценить полученные различия и определить меру их прогностического значения [220].

Для анализа отбирались только те признаки, различия между которыми были статистически значимы (наличие наследственной отягощенности по ПБ и ДР, увеличение частоты хромосомных нарушений). В качестве допустимой ошибки при проведении расчетов принимали 5 %. Использовали таблицу пороговых сумм прогностических коэффициентов (ПК), причем прогностический порог достигался суммой баллов равной ± 13 .

На основании полученных данных была составлена таблица прогнозирования для выявления лиц высокого риска по хромосомной нестабильности. Для этого у пациента проводилось суммирование ПК до

достижения определенного порога ($\pm 13,0$). При наборе $+/+$ или $-/-$ пороговой суммы коэффициентов прогноз считался значимым.

Среди прогностических признаков статистически значимым являлось наличие наследственной отягощенности по депрессивным расстройствам (ПК = +8,0; Инф. = 3,1) и психическим болезням (ПК = +3,4; Инф. = 1,2) (табл. 3.22).

Таблица 3.22

Прогностические критерии для выявления лиц высокого риска по хромосомной нестабильности среди пробандов с депрессией (баллы)

№ п/п	Признак	Градация	ПК	Информативность признака
1.	Отягощенная наследственность по депрессивным расстройствам	есть	+8,0	3,1
		нет	-3,2	
2.	Отягощенная наследственность по психическим болезням	есть	+3,4	1,2
		нет	-3,3	
3.	Частота хромосомных aberrаций	0 – 3,0 3,1 – 9,0 9,1 и выше	-11,4 +6,9 +9,0	7,1

Примечание. ПК – прогностический коэффициент

Что касается хромосомной нестабильности, то прогностическим был уровень хромосомных aberrаций от 3,1 до 9,0 % (ПК=+6,9; Инф.=7,1), однако наибольшее прогностическое значение для выявления лиц «высокого» риска по

хромосомной нестабильности имел уровень нарушений хромосом, который колебался от 9,1 % и выше (ПК=+9,0; Инф.=7,1).

Следует отметить, что выявление уже двух прогностических признаков, к которым относится наличие наследственной отягощенности по депрессиям и повышение уровня ХА до 10 на 100 клеток, позволяет отнести этих пациентов к группе риска по хромосомной нестабильности, так как их суммарный прогностический коэффициент составляет +14,9; если же уровень хромосомной нестабильности повышается до 9,1 % и выше, то значение прогностического коэффициента достигает более высокого уровня (ПК = +17,0) и пациенту необходимо назначать терапию, стабилизирующую хромосомные повреждения (витамин В5, фолиевую кислоту).

Клинический пример № 1: История болезни №1348 от 04.04.2013 года больного Ильи К., 12 лет. Диагноз: Рекуррентное депрессивное расстройство, обсессивный синдром. Энурез. Мальчик обратился в отделение психиатрии института по поводу хронической головной боли, тошноты, утомляемости, нарушения засыпания, тревоги, навязчивых мыслей, раздражительности.

Мальчик родился от второй физиологической беременности, без осложнений, с массой тела 4000 г., длиной тела – 54 см.

Роды у матери – физиологические. Мальчик родился с внутриутробной гипоксией, находился на грудном вскармливании до 9 месяцев. До года психомоторное развитие ребенка не соответствовало возрастным срокам, ребенок отставал от своих сверстников. С раннего детства у мальчика наблюдались сильные головные боли, тревожность, энурез.

Перенесенные заболевания: острые вирусные инфекции. Объективно: на момент обследования мальчика состояние здоровья удовлетворительное, вес – 36,7 кг, рост – 159 см.

При обследовании диагностировано рекуррентное депрессивное расстройство, энурез. Клинические анализы крови и мочи – в норме.

Биохимические показатели – серотонин – 0,49 мкмоль/л (норма – 0,32-0,36 мкмоль/л), мелатонин – 90,2 нмоль/сут (норма – 44-71 нмоль/сут).

ЭХО-ЭС: М-ЭХО без нарушений.

РЭГ: В бассейне а. vertebrobasilaris асимметрия пульсового кровенаполнения сосудов мелкого калибра ($s > d$).

КТ-ЭЭГ: дисфункция проекции лимбических структур, функциональная нестабильность столбовых структур, диэнцефальных структур. ЭКГ: синусовая брадиаритмия. Умеренные признаки нарушения реполяризации.

По данным генеалогического анализа: у отца пробанда наблюдались психопатия; у матери – выраженные головные боли; у родного дяди со стороны матери в подростковом возрасте диагностировались депрессивные расстройства. Наследственность по депрессивным расстройствам – отягощена.

Данные цитогенетического обследования: кариотип мальчика – 46,XY; уровень хромосомных нарушений – 15,0 % (парные фрагменты – 6; одиночные фрагменты – 8; хроматидно-изохроматидный обмен – 1).

Клинический диагноз: Рекуррентное депрессивное расстройство, обсессивно-фобическое расстройство. Дизонтогенетический энурез. Миопия слабой степени обоих глаз.

Клинический пример № 2: Больная Дарина Г., 13 лет (история болезни №867) поступила в институт с жалобами на слабую память, эмоциональную лабильность, раздражительность, головную боль с тошнотой, потемнение в глазах, боль в шейном отделе позвоночника.

Из анамнеза жизни: девочка родилась от первой беременности с угрозой прерывания в 16-17 недель на фоне анемии у матери, с кефалогематомой, с массой тела 3300 г., длиной тела – 51 см. Закричала не сразу, проводились реанимационные мероприятия. До года психомоторное развитие не отвечало возрастным срокам, девочка отставала от своих сверстников.

Перенесенные заболевания: аллергия, закрытая черепно-мозговая травма в 7 лет, операции – пересадка кожи на руке после ожога. Объективно: на момент обследования состояние здоровья девочки удовлетворительное, вес – 36,300 кг, рост – 164 см. С 11 лет у девочки появилась сильная головная боль, утомляемость, тошнота, вялость.

По данным лабораторных исследований: клинический анализ крови и мочи без особенностей. РЭГ: Пульсовое кровенаполнение достаточное. Венозный отток нарушен, КТ-ЭЭГ: дисфункция срединных неспецифических и диэнцефальных структур, гипоксического генеза, диффузные изменения органического генеза. ЭКГ: диффузные изменения общемозгового характера.

По данным генеалогического анализа – наследственность по депрессивным расстройствам и психическим болезням не отягощена.

При проведении цитогенетического анализа установлен кариотип – 46,XX. Уровень хромосомных нарушений составил 18,0 % (4 парных фрагмента; 11 одиночных фрагментов; 1 дицентрическая хромосома; 2 разрыва по центромере).

Клинический диагноз: Тяжелый депрессивный эпизод без психотических симптомов.

Прогностическая таблица была апробирована на группе детей и подростков с ДР при ретроспективной оценке результатов генеалогического и цитогенетического анализа.

Проанализированы генеалогические и цитогенетические данные 30 пробандов с ДР. В результате проведенной проверки было установлено, что положительный прогноз подтвердился у 26 подростков с депрессией, что составило 86,7 %, неопределенный ответ получен у 4 больных детей и подростков (13,3 %). Проверка надежности прогностических признаков на группе сравнения (больные с депрессией, которые не вошли в основную группу) подтвердила положительный прогноз у десяти подростков (83,0 %),

неопределенный – у двух (17,0 %). Отрицательных ответов в обеих группах сравнения не установлено. В среднем в обеих группах эффективность выявления лиц повышенного риска по нарушениям хромосомного аппарата среди пробандов с депрессией составила 84,8 %.

Таким образом, эффективность выявления лиц повышенного риска по нарушениям хромосомного аппарата среди пробандов с депрессией составила 84,8 %.

Публикации автора к главе:

1. 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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Особое место в развитии депрессивных расстройств наряду с многочисленными негативными средовыми [41, 53, 236, 237] факторами принадлежит и факторам наследственности [30]. Подтверждением роли наследственных факторов в формировании аффективных расстройств является повышение рекуррентного риска до 10-15 % для детей в случае выявления депрессии различной степени выраженности у их родителей [238, 239]. Причем, у близнецов с депрессией коэффициент конкордантности составлял 40-50 %, а в целом у родственников I степени родства вероятность развития депрессии была в 3 раза выше, чем среди населения в целом [17].

Вопрос о типе наследования психических расстройств, в том числе и депрессивных расстройств, остается недостаточно изученным, выдвигается несколько гипотез: заболевание является моногенным; мультифакториальным; обусловлено эффектом главного гена либо первичным влиянием внешних факторов с включением механизмов фенотипирования [143].

В литературе представлены отдельные работы, посвященные исследованию различных мутаций у больных с депрессивными состояниями, причем преимущественно у взрослых лиц. Найдены доказательства генетической связи между большим депрессивным расстройством и мутацией в определенном районе на хромосоме 3, который содержит ген *GRM7*, кодирующий белок для метаботропных рецепторов глутамата7 (*mGluR7*) [6]. Выявлено также два локуса предрасположенности к депрессии: локус *MDD1*, который локализован на 12q22-q23.2 и наиболее тесно связан с депрессией у мужчин, а также локус *MDD2*, который находится на 15q25.2-q26.2 и связан с ранним началом или рецидивирующими эпизодами депрессии [30]. Для возникновения у ребенка генетической предрасположенности к депрессии

необходимо наличие одного или более генов, отвечающих за формирование психических заболеваний, которые локализованы в регионе q22-q23.3 хромосомы 12 [28].

Учитывая вышеизложенное и с целью углубления представлений о роли наследственных факторов в формировании депрессивных расстройств в детском и подростковом возрасте, проведено генеалогическое и цитогенетическое (с определением спонтанного и мутационного уровня в лимфоцитах периферической крови) обследование больных детей и подростков.

В результате проведенных исследований выявлено семейное накопление неинфекционных болезней, в том числе психических, сердечно-сосудистых, и депрессивных состояний в родословных больных детей и подростков. Установлено, что 66,0 % семей имели наследственную отягощенность по психическим болезням и 56,0 % – по депрессивным расстройствам. Следует отметить, что ДР достоверно чаще регистрировались у родственников трех степеней родства по материнской линии, чем изолированно по отцовской и обеим линиям одновременно.

Данные, полученные при изучении родословных больных с ДР, свидетельствуют о наличии наследственной предрасположенности к не только к психическим, но и другим хроническим неинфекционным заболеваниям. Анализируя частоту ПБ среди различных категорий родственников в семьях больных с депрессией, установили превалирование психических болезней, в том числе и депрессивных расстройств, у родственников I степени родства по сравнению с родственниками II и III степеней родства; неврологической патологии – у родственников I степени родства – с родственниками II и III степеней родства. Сердечно-сосудистые заболевания значимо чаще регистрировались у родственников I и II степеней родства по сравнению с родственниками III степени родства. Частота эндокринных заболеваний

(патология щитовидной железы, сахарный диабет 1 и 2 типа, ожирение) была практически одинаковой у родственников трех степеней родства с пробандом.

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 мультифакториальных заболеваний. В семьях с отягощенной по ПБ наследственностью установлены 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.

Подтверждено мультифакторное наследование депрессивных расстройств, определен вклад генетической и средовой компонент (65,5 и 34,5 % соответственно), что в полной мере согласуется с данными, полученными другими исследователями [131, 132]. 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).

Таким образом, на основании генеалогического анализа, проведенного в семьях больных с ДР, выявлено накопление депрессивных расстройств среди членов семей с существенным преобладанием среди них родственников первой степени родства в сравнении с родственниками второй и третьей степеней родства, преобладанием женского пола позволяет говорить о семейном накоплении заболевания. Это согласуется с данными, полученными другими

исследованиями [133] о высоком риске развития депрессивных расстройств у детей, чьи родители лечились по поводу депрессивных состояний.

Проведение цитогенетического анализа установило нормальный кариотип у всех обследованных: у больных и здоровых пробандов кариотип 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 (1,51, $p < 0,001$). Причем 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 депрессивными расстройствами 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.

Следовательно, спонтанный уровень хромосомных aberrаций превалировал в ЛПК больных с депрессией в сравнении с частотой аналогичных нарушений у здоровых лиц и зависел от пола и наследственной отягощенности по ПБ, что свидетельствовало о выраженной нестабильности генома при депрессивных расстройствах.

Учитывая высокий уровень ХА, выявленный в ЛПК больных детей и подростков, было проведено исследование скрытой хромосомной нестабильности. При оценке влияния мутагена-провокатора на ЛПК установили, что после воздействия митомицином С также 100 % пробандов имели различные нарушения хромосом. Исследование цитогенетических эффектов мутагенеза в ЛПК больных с ДР и здоровых пробандов показало значительное увеличение общего уровня aberrаций хромосом, то есть после воздействия мутагеном-провокатором на ЛПК частота хромосомных нарушений в группе больных возросла в 1,6 раза; у здоровых пробандов – в 13,6 раза. Согласно мнению отдельных авторов, одной из важнейших причин дестабилизации генома являются изменения в работе системы поддержания стабильности генома – группы РНК-редактирующих белков AID/APOBEC, подавляющих неограниченную экспансию ретроэлементов, способных приводить к формированию психических болезней [239].

Известно, что в популяции человека существует широкий наследственный полиморфизм порога резистентности к токсическому воздействию мутагенных факторов [240], который выражается в дифференциации риска возникновения патологии у разных людей, проживающих в сходных экологических условиях. Анализ индивидуальных частот гиперчувствительности ЛПК больных с ДР к кластогенному действию мутагена-провокатора митомицина С показал, что уровень aberrаций хромосом у больных пробандов до воздействия митомицином С на ЛПК *in vitro* находился в пределах от 2,0 до 14,0, а после мутагенной нагрузки – от 6,0 до 19,0. У здоровых пробандов эти показатели

возрастали от 0,0 до 5,0 на 100 клеток до влияния мутагеном на ЛПК *in vitro*, а после воздействия – от 5,0 до 30,6 на 100 метафазных пластинок соответственно, что свидетельствует о значительном увеличении индивидуального уровня индуцированного мутагенеза в обеих группах наблюдения.

Следовательно, нами определен уровень спонтанного и индуцированного мутагенеза у больных с ДР и здоровых сверстников. 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 ДР, так и у здоровых лиц. В группе здоровых пробандов после мутагенной нагрузки увеличение частоты aberrаций хроматидного и хромосомного типов регистрировалось практически с одинаковой частотой. Хотя мутаген-провокатор оказывает однонаправленное влияние на хромосомный аппарат как пробандов с депрессией, так и здоровых сверстников, однако статистически значимое уменьшение надспонтанного уровня ХА у пробандов с депрессией свидетельствует о снижении адаптивного отклика у данного контингента.

На основании полученных данных мы выделили информативные прогностические признаки, которые позволяют выявлять лиц высокого риска по нарушению хромосомного аппарата среди пробандов с депрессивными расстройствами. Установлено, что 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).

Прогностическая таблица была апробирована на группе детей и подростков с депрессией, что позволило подтвердить положительный прогноз у 86,7 % больных, неопределенный прогноз – у 13,3 % детей и подростков.

Проверка надежности прогностических признаков на группе сравнения (больные с ДР, которые не вошли в основную группу) подтвердила положительный прогноз у десяти (83,0 %), неопределенный – у двух больных пробандов (17,0 %). Отрицательных ответов в обеих группах сравнения не установлено. В среднем в обеих группах эффективность выявления лиц повышенного риска по нарушениям хромосомного аппарата среди пробандов с депрессивными расстройствами составила 84,8 %.

ВЫВОДЫ

В диссертационной работе представлено теоретическое обобщение и новое решение актуальной задачи – доказано семейное накопление депрессивных и других неинфекционных заболеваний в родословных детей и подростков с депрессией; определено мультифакторное наследование заболевания. Установлены спонтанные частоты и индуцированные мутагеном-провокатором *in vitro* цитогенетические эффекты в лимфоцитах периферической крови детей и подростков с депрессивными расстройствами.

1. Установлено, что в 66,0 % семей больных с депрессивными расстройствами регистрировалась наследственная отягощенность по психическим болезням, в том числе у 56,0 % семей – по депрессивным расстройствам. Изучение семейной агрегации депрессивных расстройств показало, что передача патологических признаков в ряду поколений осуществлялась в 1,8 раз чаще по материнской линии, чем по отцовской и в 3,6 раза чаще, чем по обеим линиям одновременно.

2. Выявлено, что среди различных категорий родственников больных с депрессией психические заболевания, в том числе и депрессивные расстройства, преобладали у родственников I степени родства по сравнению с родственниками II и III степеней родства в семьях больных пробандов.

3. Доказано семейное накопление неинфекционных заболеваний у родственников пробандов I – III степеней родства по сравнению с родственниками здоровых сверстников за счет депрессивных расстройств, заболеваний нервной, сердечно-сосудистой и пищеварительной систем.

4. Подтверждено мультифакторное наследование депрессивных расстройств в семьях; определен вклад наследственной (65,5 %) и средовой

(34,5 %) компонент в формирование депрессий; рассчитан рекуррентный риск заболевания.

5. Кариотип у всех обследованных соответствовал 46, XX или 46, XY. Спонтанный уровень хромосомных нарушений у больных с ДР в 4,4 раза превышал уровень хромосомных aberrаций у здоровых сверстников; частота aberrаций хроматидного типа – в 6,3 раза; хромосомного типа – в 2,9 раза.

6. Зарегистрировано увеличение спонтанного уровня ХА в лимфоцитах крови у больных с отягощенным семейным анамнезом по ПБ в сравнении с больными без отягощенного анамнеза. Установлены гендерные различия в частоте ХА у больных с ДР за счет увеличения частоты aberrаций хроматидного типа (одиночных фрагментов) с преобладанием данных нарушений у больных мальчиков.

7. При оценке влияния мутагена-провокатора на лимфоциты периферической крови установлено, что после воздействия митомицином С 100 % пробандов имели различные нарушения хромосом (одиночные и парные фрагменты). У больных с депрессивными расстройствами до и после воздействия митомицином С на лимфоциты периферической крови *in vitro* обнаружено статистически значимое увеличение частоты хромосомных aberrаций с 7,83 до 12,55 на 100 клеток с превалированием aberrаций хроматидного (одиночных фрагментов) и хромосомного (парных фрагментов) типов.

8. Выделены прогностические признаки для выявления лиц высокого риска по хромосомной нестабильности у больных с депрессивными расстройствами: наличие наследственной отягощенности по психическим болезням и депрессивным расстройствам; увеличение числа хромосомных aberrаций от 3,1 до 9,1 % и выше. Эффективность выделенных показателей составила 84,8 %.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Михайлов Б.В. Современное состояние проблемы депрессивных расстройств [Текст] / Б.В. Михайлов // Психічне здоров'я. – 2011. – № 3-4 (32-33). – С. 4-8.
2. Приоритетные проблемы охраны психического здоровья детей и подростков [Текст] / Э.А. Михайлова, Т.Ю. Проскурина, Т.Н. Матковская [и др.] // Арх. психіатрії. – 2010. – Т. 16, № 2 (61). – С. 75-80.
3. Психіатрична допомога в Україні у 2001 році та перспективи її розвитку [Текст] / Н.Г. Гойда, Н.П. Жданова, О.К. Напрееенко, В.В. Домбровська // Укр. вісник психоневрології. – 2002. – Т. 10, Вип. 2. – С. 9-12.
4. Weissman M.M. Depressed adolescent grown up [Text] / M.M. Weissman, S. Wolk, R.B. Goldstein // JAMA Psych. Neurol. – 1999. – № 281. – P. 1707-1713.
5. Закондырина В.А. Аутоагрессивные суицидальные тенденции среди подростков [Текст] / В.А. Закондырина // Наука – культура – общество. – 2008. – № 3. – С. 131-137.
6. Malhotra Savita. Understanding childhood depression [Text] / Savita Malhotra, Partha Pratim Das // Indian. J. Med. Res. – 2007. – Vol.125. – P. 115–128.
7. Trait anger, anger expression, and suicide attempts among adolescents and young adults: a prospective study [Text] / S.S. Daniel, D.B. Goldston, A. Erkanli [et al.] // J. Clin. Child. Adolesc. Psychol. – 2009. – Vol. 38 (5). – P. 661-671.
8. Депрессивные расстройства [Текст] / И.И. Кутько, В.А. Стефановский, В.И. Букреев, В.В. Шестопапов – К.: Здоров'я, 1992. – 160 с.
9. Иванова Т.И. Депрессивные нарушения у детей: формирование, клиническая динамика, лечение и реабилитация [Текст]: автореф. дис. на

соискание ученой степени доктора мед. наук: 14.00.18 «Психиатрия» / Т.И. Иванова. – Томск, 2008 – 49 с.

10. Кураяш И.С. Тревожные расстройства у детей и подростков (обзор литературы) / И.С. Кураяш, И.Е. Куприянова // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. – 2014. – № 2. – С. 24-33.

11. Клініка та діагностика депресії у дітей 7–11 років [Текст]: метод. рекомендації; уклад. Е.А. Михайлова, Т.Ю. Проскуріна, Т.М. Матковська [та ін.]. – К., 2012. – 39 с.

12. Боро М.П. Психодинамические подходы к изучению формирования тревожных расстройств у подростков в современных условиях / М.П. Боро // Укр. вісник психоневрології. – Т. 19, Вип. 3(68). – 2011. – С. 31-34.

13. Березанцев А.Ю. Клинико-социальные факторы формирования поведенческих нарушений у подростков [Текст] / А.Ю. Березанцев, В.Г. Булыгина // Социальная и клиническая психиатрия. – 2006. – Т. 16, Вып. 4. – С. 41-46.

14. Kovacs M. Internalizing Disorders in Childhood [Text] / M. Kovacs, B. Devlin // J. Child Psychol. Psychiatr. – 1998. – Vol. 39, N.1. – P. 47-63.

15. Marcelli D. Depression de l'adolescent [Text] / D. Marcelli. – Perspectives Psy. – 1998. – Vol. 37, № 4. – P. 241-248.

16. Гайсина Д.А. Генетические факторы риска суицидального поведения [Текст] / Д.А. Гайсина, З.Л. Халилова, Э.К. Хуснутдинова // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2008. – Т. 108, № 1. – С. 87-91.

17. Гиндина Е.Д. Генетические и средовые факторы поведенческих и эмоциональных трудностей у близнецов подросткового возраста [Текст] / Е.Д. Гиндина, С.Б. Малых, М.М. Лобаскова // Психологический журнал. – 2006. – Т. 27, № 5. – С. 60-74.

18. Роль генотип-средовых взаимодействий в развитии симптомов тревоги и депрессии при стрессе, связанном с болезнью члена семьи [Текст] /

М.В. Алфимова, В.Е. Голимбет, А.Н. Бархатов [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им.С.С. Корсакова. – 2009. – №12. – С. 50-54.

19. Сабирова Е.З. Динамика наследственных и средовых влияний на депрессивные переживания у детей на протяжении школьного детства [Текст]: автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. наук: специальность 19.00.01 «Общая психология, психология личности, история психологии» / Е.З. Сабирова. – М, 2011. – 17 с.

20. Rice F. Genetics of childhood and adolescent depression: insights into etiological heterogeneity and challenges for future genomic research [Text] / F. Rice // Rice Genome Medicine. – 2010. – Vol. 2. – P. 68-74.

21. The genetics of schizophrenia and bipolar disorder: dissecting psychosis [Text] / N. Craddock, M.C. O'Donovan, M.J. Owen // J. Med. Genet. – 2005. – № 42. – P. 193-204.

22. Вартанян М.Е. Генетика психических заболеваний. Руководство по психиатрии [Текст] / М.Е. Вартанян. – М.: Медицина, 1983. – 299 с.

23. Rice F. Can Basic Risk Research Help in the Prevention of Childhood and Adolescent Depression? Examining a Cognitive and Emotional Regulation Approach [Text] / F. Rice, A. Rawal // Depression Research and Treatment. – 2010. – Vol. 2011. – P. 11- 22.

24. A 3p26-3p25 genetic linkage finding for DSM-IV major depression in heavy smoking families [Text] / M.L. Pergadia, A.L. Glowinski, N.R. Wray [et al.] // Am. J. Psychiatry. – 2011. – Vol. 168(8). – P. 848-52.

25. Association of 677C/T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) gene with bipolar disorder and schizophrenia [Text] / A. Corvin, G. Donohoe, McGhee [et al.] // Neurosci. Lett. – 2007. – Vol. 426. – P. 97-100.

26. The thermolabile variant of *MTHFR* is associated with depression in the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis [Text] / S.J. Lewis, D.A. Lawlor, G. Davey Smith [et al.] // Mol. Psychiatry. – 2006. – Vol.11. – P. 352-360.

27. Anisman Hymie. Cascading effects of stressors and inflammatory immune system activation: implications for major depressive disorder [Text] / Anisman Hymie // *Rev. Psychiatry Neurosci.* – 2009. – Vol. 43. – № 1. – P. 4-20.

28. Predisposition Locus for Major Depression at Chromosome 12q22-12q23.2 [Text] / V. Abkevich, N.J. Camp, Ch. H. Hensel [et al.] // *The American J. of Human Genetics.* – 2003. – Vol. 73, № 6. – P.1271-1281.

29. Initial genome scan of the NIMH Genetics Initiative bipolar pedigrees: Chromosomes 1, 6, 8, 10 and 12 [Text] / J.P. Rice, A. Goate, J.T. Williams [et al.] // *American J. of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics).* – 1997. – Vol. 74. – P. 247-253.

30. Genetics of recurrent early-onset major depression (GenRED): Significant linkage on chromosome 15q25-q26 after fine mapping with single nucleotide polymorphism markers [Text] / D.F. Levinson, O.V. Evgrafov, J.A. Knowles [et al.] // *Am. J. Psychiatry.* – 2007. – Vol. 164. – P. 259-264.

31. Mood-incongruent Psychotic Features in Bipolar Disorder: Familial Aggregation and Suggestive Linkage to 2p11-q14 and 13q21-33 [Text] / F.S. Goes, P.P. Zandi, K. Miao [et al.] // *Am. J. Psychiatry.* – 2007. – Vol.164. – P. 236- 237.

32. Hamilton S.P. A new lead from genetic studies in depressed siblings: assessing studies of chromosome 3 [Text] / S.P. Hamilton // *Am. J. Psychiatry.* – 2011. – Vol. 168(8). – P. 783-789.

33. A possible vulnerability locus for bipolar affective disorder on chromosome 21q 22.3 [Text] / R.E. Straub, T. Lehner, Y. Luo [et al.] // *Nat. Genet.* – 1994. – Vol. 8. – P. 291-296.

34. Suggestive Linkage on Chromosome 2, 8, and 17 for Lifetime Major Depression [Text] / S.C.M. Middeldorp, P.F. Sullivan, N.R. Wray [et al.]. // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* – 2009. – Vol. 150B (3). – P. 352-358.

35. Белостоцкая Ж.И. Некоторые особенности депрессивных расстройств у лиц, проживающих в сельской местности [Текст] / Ж.И. Белостоцкая // *Укр. вісник психоневрології.* – 2007. – Т.15, Вип. 1 (додаток). – С. 155.

36. Paykel E.S. Depression: major problem for public health [Text] / E.S. Paykel // *II Epidemiol. Psychiatr. Soc.* – 2006. – Vol. 15, №1. – P. 4-10.
37. Shashi K. Bhamia. Childhood and Adolescent depression [Text] / Shashi K. Bhamia, Subhash C. Bhamia // *J. Psychiatry Neurosc.* – 2009. – Vol.34. – № 1. – P. 6-11.
38. Марута Н.А. Невротические депрессии (клиника, патогенез, диагностика и лечение): Монография [Текст] /Н.А. Марута, В.В. Мороз. – Харьков: Арсис–ЛИД. – 2002. – 144 с.
39. Напрееenko О.К. Депресивні розлади в амбулаторній загальносоматичній практиці [Текст] / О.К. Напрееenko, Н. Латчман // *Укр. вісник психоневрології.* – 2002. – Т. 10, Вип. 3. – С. 46-48.
40. Подкорытов В.С. Депрессии. Современная терапия: руководство для врачей [Текст] / В.С. Подкорытов, Ю.Ю. Чайка. – Х.: Торнадо, 2003. – 352 с.
41. Сухотина Н.К. Психическое здоровье детей и определяющие его факторы [Текст] / Н.К. Сухотина // *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2013. – № 5. – С. 16-22.
42. Всемирная организация здравоохранения. Международная классификация болезней (10-й пересмотр) [Текст]. – М.: Сфера, 2005. – 307 с.
43. Митихина И.А. Психическое здоровье населения мира: эпидемиологический аспект (зарубежные исследования 2000-2010 гг.) [Текст] / И.А. Митихина, В.Г. Митихин, В.С. Ястребов // *Журн. неврологии и психиатрии.* – 2011. – №6. – С.4-15.
44. Угрин Д. Подходы к диагностике и лечению депрессии у детей и подростков в Великобритании [Текст] / Д. Угрин // *Neuronews.* – 2007. – № 2. – С. 35-40.
45. Weissman M.M. Children with prepubertal-onset major depressive disorder and anxiety grown up [Text] / M.M. Weissman, S. Wolk, P. Wickramaratne // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1999. – № 56. – P. 794-801.

46. Weissman M.M. Depressed adolescent grown up [Text] / M.M. Weissman, S. Wolk, R.B. Goldstein // JAMA Psych. Neurol. – 1999. – № 281. – P. 1707-1713.
47. Wickramaratne P.J. Psychiatric disorders in the relatives of probands with prepubertal-onset or adolescent-onset major depression [Text] / P.J. Wickramaratne, S. Greenwald, M.M. Weissman // J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry. – 2000. – Vol. 39(11). – P.1396-405.
48. Марценковский И.А. Депрессивные и дисморфные нарушения у детей: взгляд через призму психиатрии развития [Текст] / И.А. Марценковский, Я.Б. Бикшаева // Здоров'я України. – 2007. – № 11/1. – С. 52-54.
49. Symptoms of depression in the Estonian population: prevalence, sociodemographic correlates and social adjustment [Text] / A. Aluoja, M. Leinsalu, J. Shlik [et al.] // J. Affect. Disord. – 2004. – Vol. 78, № 1. – P. 27-35.
50. Shchastny E.D. Anxiety and depressive disorders in students in the system of primary vocational education [electronic resource] [Text] / E.D. Shchastny // Medical psychology in Russia: Electron. Scient. Journal. – 2012. – № 3 (14). – Mode of access to the journal: URL <http://medpsy.ru>
51. Depression among the elderly in Switzerland [Text] / M. Gostynski, V. Aj-dacic-Gross, F. Gutzwiller [et al.] // Nervenarzt. – 2002. – Vol. 73, № 9. – 851-860.
52. Depression Morbidity in Later Life: Prevalence and Correlates in a Developing Country [Text] / S.L. Blay, S.B. Andreoli, G.G. Fillenbaum, F.L. Gastal // Mental health and Psychiatry news. – 2007. – P.4.
53. Проскурина Т.Ю. Факторы риска развития депрессии у детей [Текст] / Т.Ю. Проскурина, Е.А. Михайлова, Т.Н. Матковская [и др.] // Сучасні методи діагностики, лікування і реабілітації психічних і соматичних розладів психогенного походження (ХУ Платонівські читання): матеріали наук.-практ. конф. – Х., 2012. – С. 202-203.

54. Hattori T. Psychogeriatric patients in a general hospital: role of geropsychiatric consultation [Text] / T. Hattori, K. Taketani, T. Esaki // J. Psychiat. Neurol. – 1990. – Vol. 44, № 4. – P. 661-666.

55. Ruskin P.E. Geropsychiatric consultation in a university hospital: A report on 67 referrals [Text] / P.E. Ruskin // Am. J. Psychiatry. – 1985. – Vol. 142, № 3. – P. 333-336.

56. Михайлова Э.А. Психологические корреляты депрессии у детей младшего школьного возраста [Текст] / Э.А. Михайлова, Т.Ю. Проскурина, Д.А. Мителев // Медична психологія. – 2011. – №2. – С. 49-51.

57. Lechat M.F. Registries of Congenital Anomalies [Text] / M.F. Lechat, H. Dolk // EURO-CAT. – 1993. – P. 153–157.

58. Natural course of adolescent major depressive disorder in a community sample: predictors of recurrence in young adults [Text] / P.M. Lewinsohn, R. Rohde, J.R. Seeley [et al.] // Am. J. Psychiatry. – 2000. – Vol. 157. – P. 1584-1591.

59. Comparison of manic and depressive symptoms between children and adolescents with bipolar spectrum disorders [Text] / B. Birmaher, D. Axelson, M. Strober [et al.] // J. of affective disorders. – 2000. – № 59 (1). – P. 39–56.

60. Войцех В.Ф. Нарушение адаптации и суицидальное поведение молодежи [Текст] / В.Ф. Войцех, Е.В. Гальцев // Социальная и клиническая психиатрия. – 2009. – Т. 19, Вып. 2. – С. 17-25.

61. Куликов А.В. Суицидальное поведение у детей и подростков с эндогенными заболеваниями [Текст] / А.В. Куликов // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2007. – Т. 107, № 8. – С. 15-23.

62. Пырков С.Г. Девиантное поведение у подростков с поведенческими расстройствами [Текст] / С.Г. Пырков, Е.М. Выговская // Психічне здоров'я. – 2007. – № 3 (16). – С. 56-57.

63. Suicide and Suicidal Behavior [Text] / M.K. Nock [et al.]. // Epidemiol. Rev. – 2008. – Vol. 30. – P. 133-154.

64. McGuffin P. A hospital-based twin register of the heritability of DSM-IV unipolar depression [Text] / P. McGuffin, R. Katz, S. Watkins, J. Rutherford // Arch. Gen. Psychiatry. – 1996. – Vol. 53. – P. 129-136.
65. Kim Y. Bullying and suicide. A review [Text] / Y. Kim, B. Leventhal // Int. Journal Adolesc. Med. Health. – 2008. – Vol.20 (2). – P. 133-154.
66. Исаев Д.Н. Психопатология детского возраста [Текст] / Д.Н. Исаев. – СПб: СпецЛит. – 2001. – 463 с.
67. Кутько И.И. Маскированные депрессии [Текст] / И.И. Кутько, О.С. Чабан // Медицинская психология. – 2007. – № 1. – С. 25-29.
68. Prevalence of bipolar disorder in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder [Text] / Amani Hassan, Sharifah Shameem Agha, Kate Langley and Anita Thapar // B. J. of Psychiatry. – 2011. – Vol. 198. – P.195-198.
69. Копейко Г.И. Вклад пубертатных психофизиологических процессов в формирование и клинические проявления юношеских депрессий [Текст] / Г.И. Копейко, И.В. Олейчик // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2007. – № 3. – С. 4-17.
70. Копейко Г.И. Смешанные аффективные состояния в юношеском возрасте (исторический аспект, современное состояние проблемы, психопатология) [Текст] / Г.И. Копейко // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – № 10. – С.4-11.
71. Белялов Ф.И. Психические расстройства в практике терапевта [Текст] / Ф.И. Белялов. – М.: МЕДпресс, 2005. – 256 с.
72. Болевые синдромы в неврологической практике [Текст] / А.М. Вейн, Т.Г. Вознесенская, А.Б. Данилов [и др.]; под ред. А.М. Вейн. – М.: МЕД-Пресс, 1999. – 367 с.
73. Кожина А.М. Современные подходы к психотерапии депрессивных расстройств, сопровождающихся суицидальным поведением [Текст] / А.М. Кожина // Медицинская психология. – 2012. – №3. – С. 68-71.

74. Тиганов А.С. Эндогенные депрессии: вопросы классификации и систематики [Текст] / А.С. Тиганов // Депрессия и коморбидные расстройства: сб. научн. трудов. – М., 1997. – С. 12-26.

75. Вертоградова О.П. Соматовегетативные нарушения при разных типах депрессии [Текст] / О.П. Вертоградова, С.Ю. Диков // Журн. неврологии и психиатрии. – 2011. – №7. – С. 18-24.

76. Дамулин И.В. Особенности депрессии при неврологических заболеваниях [Текст] / И.В. Дамулин // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2005 – №10. – С. 55-56.

77. Михайлова Е.А. Психологические корреляты невротического состояния у подростков, больных сахарным диабетом 1-го типа [Текст] / Е.А. Михайлова, О.А. Демченко // Медицинская психология. – 2010. – №4. – С. 14-19.

78. Проскурина Т.Ю. Механизм формирования депрессии у подростков [Текст] / Т.Ю. Проскурина, Е.А. Михайлова // Сучасні методи діагностики, лікування і реабілітації психічних і соматичних розладів психогенного походження (ХУ Платоновські читання): матеріали науково-практ. конф. з міжнар. участю. - Х., 10-12 жовтня 2012. – Т.2. – С.198-199.

79. Смулевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях [Текст] / А.Б. Смулевич. – М.: МИА, 2003. – 424 с.

80. Хлебникова Л.Ю. Клиническая характеристика атипичных (маскированных) депрессивных расстройств у больных в общей медицинской практике [Текст]: дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.18 / Хлебникова Любовь Юрьевна. – М., 2004 – 161 с.

81. Psychiatric disorders following breast cancer recurrence: prevalence, associated factors and relationship to quality of life [Text] / M. Okamura, S. Yamawaki, T. Akechi [et al.] // Jpn. J. Clin. Oncol. – 2002. – Vol. 35(6). – P. 302-309.

82. Adewuya A.O. Factors associated with depressive symptoms in Nigerian adolescents [Text] / A.O. Adewuya // J. Child Abuse Negl. – 2006. – P. 15.

83. Eley T.C. Parental vulnerability, family environment and their interactions as predictors of depressive symptoms in adolescents [Text] / T.C. Eley, H. Liang, R. Plomin // J. Am. Acad. Child and Adolesc. Psychiatry. – 2004. – Vol. 43. – P. 298-306.

84. Fergusson D.M. Maternal depressive symptoms and depressive symptoms in adolescence [Text] / D.M. Fergusson, L.J. Horwood, M.T. Lynskey // Journal of Child Psychology and Psychiatry. – 1995. – Vol. 36(7). – P. 1161-1178.

85. Марценковський Ю.О. Особливості діагностики та лікування депресивних розладів у дитячому віці [Текст] // Ю.О. Марценковський, Я.Б. Бікшаєва, Л.Р. Бутейко // Нейрон-NEWS неврология и психиатрия. – 2007. – № 3 (4). – С. 19-26.

86. Онищенко Г.Г. Гигиеническая индикация последствий для здоровья при внешнесредовой экспозиции химических факторов / Г.Г. Онищенко, Н.В. Зайцева, М.А. Землянова – Пермь: Книжный формат, 2011. – 532 с.

87. Нарушения обмена серотонина в патогенезе заболеваний нервной системы [Текст] / К.Ф. Иззати-заде, А.В. Баша, Н.Д. Демчук // Журн. неврологии и психиатрии им.С.С. Корсакова. – 2004. – № 9. – С.62-70.

88. Gene-environment interaction analysis of serotonin system markers with adolescent depression [Text] / T.S. Eley, K. Sugden, A. Corcico, A.J.V.I. Gregory [et al.] // Mol. Psychiatry. – 2004. – Vol. 9, № 10. – P. 908-915.

89. Monoamines and abnormal behavior. A multi-aminergic perspective [Text] / H.M. Van Praag, G.M. Asnis, R.S. Kahn [et al.] // Br. J. Psychiatry. – 1990. – Vol.157. – P. 723-734.

90. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data [Text] / C.J. Whittington, T. Kendall, P. Fonagy [et al.] // Lancet. – 2004. – № 363. – P.1341–1345.

91. Rapport M. Serum vasoconstrictor (Serotonin) presense of creatine in the complex [Text] / M. Rapport // J. Biol. Chem. – 1989. – Vol. 180. – P. 961-969.

92. Громова Е.А. Серотонин и его роль в организме [Текст] / Е.А. Громова. – М.: Медицина, 1966. – 207 с.

93. Дмитриева Т.Б. Клиническая нейрохимия в психиатрии [Текст] / Т.Б. Дмитриева, А.З. Дроздов, Б.М. Коган. – М., 1998. – 300 с.

94. Аллельный полиморфизм гена переносчика дофамина в группах больных эндогенными психозами. Связь с патологическими синдромами [Текст] / М.Г. Аксенова, В.Е. Голимбет, М.В. Алфимова, В.В. Носиков // Мол. биология. – 2000. – № 34. – С. 696-700.

95. Stimulation of central 5-HT_{1D} receptors causes hypothermia in the guinea-pig [Text] / J. Skingle [et al.] // J. Psychopharmacol. – 1994. – № 8. – P. 14.

96. 5-HT_{2C} receptor agonists and antagonists in animal models of anxiety [Text] / G.R. Martin [et al.] // Eur. Neuropsychopharmacol. – 1995. – № 5. – P. 209.

97. Association study of a novel functional polymorphism of the serotonin transporter gene in bipolar disorder and suicidal behavior [Text] / V. De Luca, S. Tharmalingam, N. King [et al.] // Psychopharmacology (Berl). – 2005. – Vol. 182(1). – P. 128-131.

98. Polymorphisms in the 5'-untranslated region of the human serotonin receptor 1B (HTR1B) gene affect gene expression [Text] / J. Duan, A.R. Sanders, J.E. Molen [et al.] // Mol. Psychiatry. – 2003. – Vol. 8(11). – P. 901-910.

99. Schoeffter H. Interaction of arylpiperazines with 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1C} and 5-HT_{1D} receptors: do discriminatory 5-HT_{1B} receptor ligands exist? [Text] / H. Schoeffter // Arch. Pharmacol. – 1989. – № 339. – P. 675-681.

100. Serotonin transporter gene may be involved in short-term risk of subsequent suicide attempts [Text] / P. Courtet, M.C. Picot, F. Bellivier [et al.] // Biol. Psychiatry. – 2004. – Vol. 55. – P. 46-51.

101. Serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) and citalopram effectiveness and side effects in children with depression and /or anxiety disorders [Text] / S. Kronenberg, A. Apter, D. Brent [et al.] // J. Child. Adolesc. Psychopharmacol. – 2007. – № 17. – P. 741-750.

102. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode [Text] / Evelyn Bromet [et al.] // BMC Medicine. – 2011. – № 9. – P. 90. – Mode of access to the journal: URL <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/9/90>

103. Особенности полиморфизма в гене переносчика серотонина у мужчин разной этнической принадлежности с острым алкогольным психозом [Текст] / А.Р. Галеева, Р.Г. Валинуров, Е.Б. Юрьев, Э.К. Хуснутдинова // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2000, № 1. – С.52-55.

104. Носкова Т.Г. Молекулярно-генетическое изучение предрасположенности к развитию униполярной депрессии в Республике Башкортостан [Текст]: дисс. на соискание ученой степени канд. биол. наук: спец. 03.02.07 «Генетика» / Т.Г. Носкова. – Уфа, 2010. – 176 с.

105. Сергеев П.В. Рецепторы физиологически активных веществ [Текст]; 2-е изд., перераб. и доп. / П.В. Сергеев, Н.Л. Шимановский, В.И. Петров – Волгоград: Семь ветров, 1999. – 320 с.

106. The power of sample size and homogenous sampling: association between the 5-HTTLPR serotonin transporter polymorphism and major depressive disorder [Text] / B. Hoefgen, T.G. Schulze, S. Ohlraum [et al.] // Biol. Psychiatry. – 2005. – Vol. 57. – P. 247-51.

107. Craig A.M. Neurexin-neurologin signaling in synapse development [Text] / A.M. Craig, Y. Kang // Curr. Opin. Neurobiol. – 2007. – Vol. 17(1). – P. 43-52.

108. Van Praag H.M. Depression vulnerability and 5-hydroxytryptophan prophylaxis [Text] / H.M. Van Praag, S. de Haan // Psychiatry Res. – 1980. – № 3. – P. 75-83.

109. Van Praag H.M. Serotonergic mechanisms and suicidal behavior [Text] / H.M. Van Praag // Psychiatr. Psychobiol. – 1988. – № 3. – P. 335-346.

110. Lipid-Polymer Membranes as Carriers for L-Tryptophan: Molecular and Metabolic Properties [Text] / Ruocco María Julieta Fernández, Macarena Siri, Daniela Igartúa, María Jimena Prieto [et al.] // J. of Med. Chemistry. – 2013. – № 3. – P. 31-39.

111. Tryptophan treatment of aggressive psychiatric inpatients [Text] / J. Volavka, M. Crowner, D. Brizer [et al.] // Biol. Psychiatry. – 1990. – Vol. 28. – P. 728-732.

112. Филатов Е.Г. Мотивационные и эндокринные расстройства при депрессии [Текст] / Е.Г. Филатов, А.М. Вейн // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2000. – №1. – С. 24-30.

113. Комиссарова Р.А. Серотонинергические механизмы тревоги и действие транквилизаторов [Текст] / Р.А. Комиссарова, И.В. Комиссаров // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1990. – № 90. – С. 141-143.

114. Вейн А.М. Депрессия в неврологической практике (клиника, диагностика, лечение): 3-е изд., перераб. и доп. [Текст] / А.М. Вейн, Т.Г. Вознесенская, В.Л. Голубев. – М.: МИА-М. – 2007. – 208 с.

115. Анализ полиморфизма гена 2А рецептора серотонина у больных с острым алкогольным психозом разной этнической принадлежности [Текст] / А.Р. Галеева [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2001. – Т. 101, Вып. 1. – С. 53-55.

116. Семке В.Я. Истерические состояния [Текст] / В.Я. Семке. – М.: Медицина, 1988. – 360 с.

117. Арушанян Э.Б. Эпифизарный гормон мелатонин и неврологическая патология [Текст] / Э.Б. Арушанян // Рус. мед. журн. – Т.14, № 2. – 2006. – С. 1-8.

118. Кочетков Я.А. Мелатонин и психическая патология [Текст] / Я.А. Кочетков // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2007. – № 6. – С. 79-83.

119. Илларионова Т.С. Роль мелатонина и мелатонинсодержащих препаратов в профилактике десинхроноза [Текст] / Т.С. Илларионова, С.М. Чибисов // Новая аптека. – 2002. – № 6. – С. 60-64.

120. Blood transcriptomic biomarkers in adult primary care patients with major depressive disorder undergoing cognitive behavioral therapy [Text] / E.E. Redei, B.M. Andrus, M.J. Kwasny [et al.] // Transl. Psychiatry. – 2014. – №4. – P.1-7.

121. Пилягина Г.Я. Депрессивные нарушения [Текст] / Г.Я. Пилягина // Журн. практичного лікаря. – 2003. – № 1. – С. 40-49.

122. Руководство по психиатрии: В 2-х т. [Текст] / А.С. Тиганов, А.В. Снежневский, Д.Д. Орловская [и др.]; под ред. А.С. Тиганова. – М.: Медицина. – 1999. – Т.2. – 784 с.

123. Синицкий В.Н. Депрессивные состояния (патофизиологическая характеристика, клиника, лечение и профилактика) [Текст] / В.Н. Синицкий. – К.: Наукова думка, 1986. – 271 с.

124. Арушанян Э.Б. Взаимосвязь психоэмоционального состояния и иммунной системы [Текст] / Э.Б. Арушанян, Э.В. Бейер // Успехи физиологических наук. – 2004. – № 4. – С. 49-64.

125. Genetics of recurrent early-onset depression (GenRED): Design and preliminary clinical characteristics of a repository sample for genetic linkage studies [Text] / D.F. Levinson, G.S. Zubenko, R.R. Crowe [et al.] // Am. J. of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics). – 2003. – Vol. 119B. – P.118–130.

126. Актуальные проблемы комплексной гигиенической характеристики факторов городской среды и их воздействия на здоровье населения [Текст] / Ю.А. Рахманин, С.И. Иванов, С.М. Новиков [и др.] // Гигиена и санитария. – 2007. – № 5. – С. 5–7.

127. Маторова Н.И. Генетика психических расстройств и аномалий поведения [Текст] / Н.И. Маторова. – М.: Ангарск, 2006. – 72 с.

128. Rockville. U.S. Department of Health and Human Services. Mental health: A report of the Surgeon General [Text] / Rockville, 1999. – 494 p.

129. Stephen J. Depression [Text] / J. Stephen // National institute of mental health. – 2011. – 26 p.

130. Meta-analyses of genetic studies on major depressive disorder [Text] / S. Lopez-Leyn, J.W. Janssens, A.M. Gonzalez-Zuloeta Ladd [et al.] // Mol. Psychiatry. – 2008. – Vol. 13. – P. 772-785.

131. Eley T.C. Using genetic analyses to clarify the distinction between depressive and anxious symptoms in children [Text] / T.C. Eley, J. Stevenson // J. of Abnormal. Child. Psychology. – 1999. – V. 27. – P. 105-114.

132. Eley T.C. A longitudinal behavioral genetic analysis of the etiology of aggressive and nonaggressive antisocial behavior [Text] / T.C. Eley, P. Lichtenstein, T. E. Moffitt // *Development & Psychopathology*. – 2003. – Vol. 15. – P. 383-402.

133. Potential panic disorder syndrome: Clinical and genetic linkage evidence [Text] / M.M. Weissman, A.J. Fyer, F. Haghighi [et al.]. // *Am. J. Med. Genet.* – 2000. – Vol. 96 – P. 24–35.

134. Families at high and low risk for depression: a 3-generation study [Text] / M.M. Weissman, P. Wickramaratne, Y. Nomura [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2005. – Vol. 62(1). – P. 29-36.

135. Offspring of depressed parents: Ten years later [Text] / M.M. Weissman, V. Warner, P. Wickramaratne [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1997. – Vol. 54. – P. 332-40.

136. Offspring of depressed parents: 20 years later [Text] / M.M. Weissman, P. Wickramaratne, Y. Nomura [et al.] // *Am. J. Psychiatry*. – 2006. – Vol. 163(6). – P. 1001-8.

137. Kovacs M. Internalizing Disorders in Childhood [Text] / M. Kovacs, B. Devlin // *J. Child Psychol. Psychiatr.* – 1998. – Vol. 39, N.1. – P. 47-63.

138. A twin study of competence and problem behavior in childhood and early adolescence [Text] / C. Edelbrock, R. Rende, R. Plomin, L.A. Thompson // *J. of Child Psychology & Psychiatry & Allied Disciplines*. – 1995. – Vol. 36. – P. 775 - 785.

139. Genetic influences on childhood competencies: A twin study [Text] / J.J. Hudziak, W. Copeland, L.P. Rudiger, T.M. Achenbach [et al.] // *J. of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. – 2003. – Vol. 42. – P. 357 – 363.

140. Fergusson D.M. Antisocial behaviour, unintentional and intentional injuries during adolescence. / D.M. Fergusson, M.T. Lynskey // *Criminal Behaviour and Mental Health*. – 1995. – № 5. – P. 312-329.

141. Gilliam F.G. Depression and Brain Dysfunction [Text] / F.G. Gilliam, A.M. Kanner, Y.I. Sheline // *Taylor & Francis*. – 2006. – 298 p.

142. Shyn S.I. The Genetics of Major Depression: Moving Beyond the Monoamine Hypothesis [Text] / S.I. Shyn, S.P. Hamilton // *Psychiatr. Clin. N. Am.* – 2010. – Vol. 33. – P. 125-140.

143. Голимбет В.Е. Вариации числа копий в геноме – новая страница в генетических исследованиях в области психиатрии: международный проект PsychCNVs [Текст] / В.Е. Голимбет, Е.В. Корень // *Журн. неврологии и психиатрии им.С.С. Корсакова.* – 2010. – №1. – С. 107-109.

144. Голимбет В.Е. Молекулярно-генетические исследования эндогенных психозов [Текст] / В.Е. Голимбет // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии.* – 2008. – № 1 (48). – С. 37-41.

145. Гуськов Е.П. Нестабильность генома соматических клеток человека как адаптивная норма [Текст] / Е.П. Гуськов, Т.П. Шкурат // *Успехи современной биологии.* – 1989. – Т.108, №2 (5). – С.163 – 172.

146. Болтіна І.В. Частота аберацій хромосом в культурі лімфоцитів периферичної крові хворих на гліоми головного мозку при дії модельних мутагенів мітоміцину та диметоату [Текст]: автореф. дис. на здобуття вченого ступеня канд. біол. наук: спец. 03.00.15 «Генетика» / І.В. Болтіна. – Київ, 2005. – 18 с.

147. Генетический полиморфизм и частота спонтанных и индуцированных хромосомных aberrаций в лимфоцитах жителей Москвы [Текст] / Ю.А. Ревазова, А.Н. Чеботарёв, Л.В. Хрипач [и др.] // *Медицинская генетика.* – 2009. – Т.8, № 4 (82). – С.26–35.

148. Рушковський С.Р. Особливості проявлення хромосомної нестабільності при культивуванні лімфоцитів периферичної крові людини [Текст]: автореф. дис...на здобуття наукового ступеня канд. біол. наук: спец. 03.00.15 «Генетика» / С.Р. Рушковський. – К., 2000. – 22 с.

149. Лежейко Т.В. Роль молекулярно-генетического полиморфизма в проявлении когнитивных функций у больных шизофренией и психически здоровых людей [Текст]: автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. биол. наук: 03.00.15 «Генетика» / Т.В. Лежейко – М., 2007. – 17 с.

150. Юров И.Ю. Структурно-функциональная организация хромосом при нервно-психических заболеваниях [Текст]: автореф. дисс. на соискание ученой степени доктора мед. наук: спец. 03.02.07 «Генетика» / И.Ю. Юров. – М., 2010. – 45 с.

151. Ворсанова С.Г. Медицинская цитогенетика [Текст] / С.Г. Ворсанова, В.Б. Юров, В.Н. Чернышов. – М.: Медпрактика, 2006. – 299 с.

152. Тимошевский В.А. Биологическая индикация мутагенных воздействий и генетической нестабильности у человека путем учета числовых хромосомных нарушений [Текст] / В.А. Тимошевский, С.А. Назаренко // Вестник ВОГиС. – 2006. – Т.10, №3. – С. 530-539.

153. Пілінська М.А. Спонтанний рівень аберацій хромосом, встановлений в лімфоцитах периферійної крові осіб різного віку за допомогою методу FISH [Текст] / М.А. Пілінська, С.С. Дибський // Цитология и генетика. – 2004. – 38, №4. – С. 62–66.

154. Пілінська М.А. Рівень спонтанних хромосомних аберацій у дітей з екологічно чистого регіону України, встановлений при цитогенетичному аналізі рівномірно та диференційно забарвлених метафазних хромосом [Текст] / М.А. Пілінська, С.С. Дибський, О.В. Шеметун // Цитология и генетика. – 2004. – №6. – С. 45–48.

155. Чеботарев А.Н. Закономерности хромосомной изменчивости соматических клеток человека [Текст] / А.Н. Чеботарев // Вестник РАМН. – 2001. – Т. 37, № 2. – С. 64-69.

156. Marnett L.J. Endogenous DNA damage and mutation [Text] / L.J. Marnett, J.P. Plastaras // Trends in Genetics. – 2001. – Vol. 17, № 4. – P. 214-221.

157. Акопян Г.Р. Центромерна нестабільність та поліморфізм хромосом в нормі і при патології людини [Текст]: автореф. дис. на здобуття вченого ступеня доктора мед. наук: спец. 03.00.15 «Генетика» / Г.Р. Акопян. – К., 2006. – 40 с.

158. Ковалева О.А. Цитогенетические аномалии в соматических клетках млекопитающих [Текст] / О.А. Ковалева // Цитология и генетика. – 2008. – №1. – С.58–72.

159. Багацька Н.В. Оцінка стабільності хромосомного апарату підлітків, хворих остеоартрозом, до та після мутагенного навантаження мітоміцином *C in vitro* [Текст] / Н.В. Багацька, В.Є. Нефідова // Фактори експериментальної еволюції організмів: зб. наук. праць. – К., 2009. – Т. 5. – С. 285–290.

160. Идентификация генетических маркеров аутистических расстройств: хромосомные варианты и аномалии у детей с аутизмом [Текст] / С.Г. Ворсанова, И.Ю. Юров, И.А. Демидова [и др.] // Медико-биологические аспекты мультифакториальной патологии. – Курск: КГМУ, 2006. – Том 1. – С. 457-460.

161. DNA synthesis inhibition as an indirect mechanism of chromosome aberrations: comparison of DNA-reactive and non-DNA-reactive clastogens [Text] / S.M. Galloway, J.E. Miller, M.J. Armstrong [et al.] // Mutat. Res. – 1998. – Vol. 25. – P. 169-186.

162. Rates of spontaneous mutation [Text] / J.W. Drake, B. Charlesworth, D. Charlesworth, J. Crow // Genetics. – 1998. – №4. – P. 1667-1686.

163. Бочков Н.П. База данных для анализа количественных характеристик частоты хромосомных aberrаций в культуре лимфоцитов периферической крови человека [Текст] / Н.П. Бочков, А.Н. Чеботарев, Л.Д. Катосова // Генетика. – 2001. – Т.37, №4. – С. 549–557.

164. Григорьева С.А. Изучение генетически обусловленной чувствительности к действию мутагенов окружающей среды в индуцированном мутагенезе на клетках человека [Текст]: автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец.: 03.00.15 – «Генетика»; 14.00.07 – «Гигиена» / С.А. Григорьева. – М., 2007. – 24 с.

165. Оценка спонтанного и химически индуцированного мутагенеза в клетках человека в зависимости от витаминной обеспеченности [Текст] / Е.С. Сиднева, Л.Д. Катосова, В.И. Платонова [и др.] / Бюлл. экспериментальной

биологии и медицины. – 2005. – Т. 139, № 2. – С. 199–203.

166. Дворник А.С. Антимутагенез як система захисту організму від ушкоджуючих факторів ендогенного та екзогенного походження [Текст] / А.С. Дворник, Т.П. Перерва, В.А. Кунах // Цитология и генетика. – 2004. – Т.38, № 5. – С.62-71.

167. Шеметун О.В. Вплив антиоксидантного препарату на частоту аберацій хромосом у лімфоцитах людини [Текст] / О.В. Шеметун, О.О. Талан, Л.Р. Педан // Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики: збірник наукових праць. – Київ-Луганськ, 2012. – Вип.23. – С.433-439.

168. Сальникова Л.Е. Полиморфизм генов репарации: цитогенетические эффекты облучения [Текст] / Л.Е. Сальникова, А.Г. Чумаченко, И.Н. Веснина [и др.] // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2010. – Т. 50, № 6. – С. 656-662.

169. Семенов В.В. Мутагенез, антимутагенез и регуляторная система клетки [Текст] / В.В. Семенов // Вестник Российской Академии Медицинских наук. – 1995. – С. 41-43.

170. Chromosomal abnormalities and mental illness [Text] / D.J. Macintyre, D.H.R. Blackwood, D.J. Porteous [et al.] // Molecular Psychiatry. – 2003. – № 8. – P. 275-287.

171. Tamarin Robert H. Principles of genetics [Text] / Robert H. Tamarin // The McGraw-Hill Companies. – 2001. – 686 p.

172. Hon Fong L. Mark. Medical cytogenetics [Text] / Hon Fong L. Mark // Marcel Dekker. – 2000. – 701 p.

173. Major depressive disorder and accelerated cellular aging: results from a large psychiatric cohort study [Text] / J.E. Verhoeven, D. Révész, E.S. Epel [et al.] // Molecular Psychiatry. – 2013. – P. 1-7.

174. Ahmed A. Wadee. Serological observations in patients suffering from acute manic episodes [Text] / Ahmed A. Wadee, R.H. Kuschke // Human Psychopharmacology Clinical and Experimental. – 2002. – Vol. 17(4). – P.175-9.

175. Абилев С.К. Химические мутагены и генетическая токсикология

[Текст] / С.К. Абилов // Природа. – 2012. – № 10. – С. 39–46.

176. Корогодина В.Л. Процессы адаптации и риск хромосомной нестабильности в популяциях [Текст] / В.Л. Корогодина, Б.В. Флорко, Л.П. Осипова [и др.] // Биосфера. – 2009. – № 2. – С.178-185.

177. Фогель Ф. Генетика человека [Текст] / Ф. Фогель, А. Мотульски. – М.: Мир, 1989. – Т.1. – 312 с.

178. Куценко С.А. Основы токсикологии [Текст] / С.А. Куценко. – СПб: Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, 2002. – 395 с.

179. Дибський С.С. «Мішеневі» та «немішеневі» цитогенетичні ефекти в соматичних клітинах осіб, які зазнали впливу іонізуючої радіації внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС [Текст]: автореф. дис. на здобуття наукового ступеня доктора біол. наук: спец. 03.00.15 «Генетика» / С.С. Дибський. – К., 2010. – 40 с.

180. Осипова Л.П. Цитогенетическая оценка отдаленных последствий воздействия факторов радиационной природы на население пос. Малое Голоустное Иркутской области [Текст] / Л.П. Осипова, Н.А. Сенькова, Т.А. Гайнер // Вест. российской военно-медицинской академии. – 2008. – № 3 (23). – С. 134.

181. Проблема трансгенерационного феномена геномной нестабильности у больных детей разных возрастных групп после аварии на ЧАЭС [Текст] / И.И. Сусков, Н.С. Кузьмина, В.С. Сускова [и др.] // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2006. – Т.46, № 4. – С.466-474.

182. Уровень спонтанных и индуцированных облучением цитогенетических повреждений в лимфоцитах крови детей в зависимости от возраста и условий жизни [Текст] / И.И. Пелевина, А.В. Алещенко, М.М. Антошина [и др.] // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2001. – Т.41, №5. – С. 573–580.

183. Модуляция процессов репарации ДНК на примере действия производных 1,4-дигидроизоникотиновой кислоты [Текст] / О.В. Даливеля [и др.] // Цитология и генетика. – 2005. – Т.39, №5. – С. 62-72.

184. Педан Л.Р. Виявлення чутливості хромосом лімфоцитів периферичної крові ліквідаторів Чорнобильської аварії за допомогою додаткової мутагенної дії *in vitro* [Текст] / Л.Р. Педан // Проблеми екологічної медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць. – Київ – Луганськ. – 2004. – Вип. 7 (60). – С. 307–311.

185. Педан Л.Р. Радіоіндукований цитогенетичний ефект і його модифікація *in vitro* в лімфоцитах периферичної крові осіб, які постраждали від дії факторів Чорнобильської аварії [Текст] / автореф. дис. на здобуття вченого ступеня канд. мед. наук [Текст]: спец. 03.00.15 «Генетика» / Л.Р. Педан. – К., 2005. – 20 с.

186. Dhir V. Frequencies of sister chromatid exchanges in lymphocytes of factory workers exposed to multiple mutagenic agents [Text] / V. Dhir, A. Singh // Toxicology. – 2001. – №3. – P. 301-305.

187. Елисова Т.В. Стабильные и нестабильные aberrации хромосом у человека и других млекопитающих в связи с вопросами биологической дозиметрии [Текст] / Т.В. Елисова // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2008. – Т. 48, № 1. – С. 14–27.

188. Сальникова Л.Е. Генетическая детерминация эффектов ионизирующих излучений: цитогенетические и эпидемиологические показатели [Текст]: автореф. дисс. на соискание ученой степени д-ра биол. наук: спец. 03.01.01 «Генетика» / Л.Е. Сальникова. – М, 2011. – 45 с.

189. Вінніков В.А. Протокол реєстрації результатів цитогенетичного аналізу в довготермінових культурах лімфоцитів людини після радіаційного впливу [Текст] / В.А. Вінніков, Н.А. Мазник, А.В. Щегольков // Укр. Радіологічний Журнал. – 2004. – №12. – С. 404-414.

190. Саенко А.С. Результаты и перспективы использования методов определения частоты мутантных клеток по локусам гликофорина А и Т-клеточного рецептора для оценки генотоксического действия ионизирующих излучений в отдаленные сроки после воздействия [Текст] / А.С. Саенко,

И.А. Замулаева // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2000. – Т.40, № 5. – С. 549-553.

191. Корогодина В.Л. Процессы адаптации и риск хромосомной нестабильности в популяциях [Текст] / В.Л. Корогодина, Б.В. Флорко, Л.П. Осипова [и др.] // Биосфера. – 2009. – № 2. – С.178-185.

192. Мутагенез в лимфоцитах крови у жителей сельской местности зоны отчуждения Чернобыльской АЭС [Текст] / Л.К. Бездробная, Т.В. Цыганок, Е.П. Романова [и др.] // International Journal of Radiation Medicine. – 2003. – №5 (1-2). – Р.118–127.

193. Семенов В.В. Мутагенез, антимутагенез и регуляторная система клетки [Текст] / В.В. Семенов // Вестник Российской Академии Медицинских наук. – 1995. – С. 41-43.

194. Цитогенетичний спосіб визначення прихованої хромосомної нестабільності в соматичних клітинах людини за допомогою тесту «G₂ – bleomycin sensitivity assay»: метод. рекомендації [Текст] / уклад. М.А. Пілінська, С.С. Дибський, О.О. Дибська, Л.Р. Педан. – К., 2008. – 23 с.

195. Радіаційно-індукована модифікація чутливості хромосом соматичних клітин людини до тестуючої мутагенної дії блеоміцину *in vitro* [Текст] / М.А. Пілінська, С.С. Дибський, О.Б. Дибська, Л.Р. Педан // Цитология и генетика. – 2010. – №2. –С. 58–63.

196. Цитогенетичний ефект в групі осіб з дисліпопротеїнеміями, перехворівшими на гостру променеву хворобу внаслідок Чорнобильської аварії [Текст] / В.В. Талько, М.А. Пілінська, О.М. Коваленко [та ін.] // Досягнення і проблеми генетики, селекції та біотехнології: зб. наук. праць. – К.: Логос, 2007. – Т.1. – С. 525-529.

197. Гриневич Ю.А. Иммуные и цитогенетические эффекты плотно- и редкоионизирующих излучений [Текст] / Ю.А. Гриневич, Э.А. Демина; под ред. А.А. Ярилина. – К.: Здоров'я, 2006. – 200 с.

198. Снегирева Г.П. Результаты многолетнего цитогенетического наблюдения за участниками последствий аварии на Чернобыльской АЭС

[Текст] / Г.П. Снегирева, А.Н. Богомазова, Н.Н. Новицкая // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2008. – Т. 53, №4. – С. 38–45.

199. Степанова Е.И. Отдаленные цитогенетические эффекты у детей, облученных внутриутробно в результате аварии на Чернобыльской АЭС [Текст] / Е.И. Степанова, Ж.А. Мишарина, Е.Е. Вдовенко // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2002. – Т. 42, № 6. – С. 705–709.

200. Сусков И.И. Проблема индуцированной геномной нестабильности в детском организме в условиях длительного действия малых доз радиации [Текст] / И.И. Сусков, Н.С. Кузьмина // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2001. – Т.41. – №5. – С. 606-614.

201. Агаджанян А.В. Изучение трансгенерационного феномена геномной нестабильности у детей-потомков облученных родителей в результате аварии на ЧАЭС: дисс. ... канд. биол. наук [Текст]: 03.00.15 / Агаджанян Анна Владимировна. – М., 2008. – 169 с.

202. Ковалева В.И. Цитогенетические эффекты в лимфоцитах периферической крови детей ликвидаторов Чернобыльской аварии под воздействием митомицина *C in vitro* с использованием фолиевой кислоты *in vivo* [Текст] / В.И. Ковалева, Н.В. Багацкая // Цитология и генетика. – 2013. – №.1. – С. 68-75.

203. Зайцева Н.В. Цитогенетические маркеры и гигиенические критерии оценки хромосомных нарушений у населения и работников в условиях воздействия химических факторов с мутагенной активностью (на примере металлов, ароматических углеводородов, формальдегида) [Текст] / Н.В. Зайцева, М.А. Землянова, В.Б. Алексеев. – Пермь: Книжный формат, 2013. – 222 с.

204. Болтіна І.В. Використання культури лімфоцитів периферичної крові людини в токсикологічних дослідженнях [Текст]: Актуальні проблеми транспортної медицини. – 2010. – № 4 (22). – С. 111-119.

205. Косякова Н.В. Количественные закономерности выхода обменных aberrаций при действии химических мутагенов [Текст]: автореф. дисс. на

соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 03.00.15 «Генетика» / Н.В. Косякова. – М., 2005. – 20 с.

206. Семенов В.В. Нестабильность генома у человека при патологических состояниях не наследственного генеза [Текст] / В.В Семенов, Е.С. Кошпаева // Естествознание и гуманизм: сб. научн. трудов; под ред. проф. Ильинских Н.Н. – Томск, 2007. – Т.4, Вып. 2. – С. 87-88.

207. Полиморфизм генов репарации и цитогенетические эффекты облучения [Текст] / Л.Е. Сальникова, А.Г. Чумаченко, И.Н. Веснина [и др.] // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2010. – Т. 50, № 6. – С. 656–662.

208. Хромосомная изменчивость при патологических состояниях ненаследственного генеза [Текст] / В.В. Семёнов, Д.Д. Гайнетднова, А.В. Семёнов [и др.] // Тез. 3 Российского конгресса по патофизиологии. — М., 2004. — С. 57-58.

209. Харпер П. Практическое медико-генетическое консультирование [Текст] / П. Харпер. – М.: Медицина, 1989. – 302 с.

210. Цитогенетичні методи дослідження хромосом людини: метод. рекомендації [Текст] / уклад. Т.Е. Зерова-Любимова, Н.Г. Горовенко. – К., 2003. – 25 с.

211. ISCN 2013: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature [Text]. – 2013. – 140 p.

212. Стандарти аналізу препаратів хромосом людини: метод. рекомендації [Текст] / уклад. Т.Е. Зерова-Любимова, Н.Г. Горовенко. – К., 2003. – 52 с.

213. Атраментова Л.А. Статистические методы в биологии [Текст]: учебник для студ. высш. уч. зав. / Л.А. Атраментова, О.М. Утевская. – Горловка: Ліхтар, 2008. – 248 с.

214. Morton N.E. Segregation analyses [Text] // Computer applications in genetics. – Honolulu, 1969. – P. 129-139.

215. Falconer D.S. The inheritance of liability to certain diseases estimated from the incidence among relatives [Text] // Ann. Hum. Genet. - 1965. - Vol.29. - P. 51-110.

216. Falconer D.S. The inheritance of liability to diseases with variable age of onset art particular reference to diabetes mellitus [Text] // Ann. Hum. Genet. – 1967. – Vol.31. – P. 1-20.

217. Ростовцев В. Н. Генетика и диагноз [Текст]. – Минск: Наука, 1986. – С. 185-188.

218. Трубников В.И., Гиндилис В.М. Табличный метод компонентного разложения фенотипической дисперсии на основе корреляций между родственниками [Текст] / В.И. Трубников, В.М. Гиндилис // Генетика. – 1981. – Т.17, №6. – С. 1107.

219. Лакин Г.Ф. Биометрия [Текст] / Г.Ф. Лакин. – М.: Высшая школа, 1990. – 352 с.

220. Гублер Е.В. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях [Текст] / Е.В. Гублер, А.А. Генкин. – Л.: Медицина, 1973. – 141 с.

221. Воробьева О.В. Клинические особенности депрессии в общемедицинской практике (по результатам программы «КОМПАС») [Текст] / О.В. Воробьева. – Cons. Med. – 2004. – №6 (2). – С. 154-158.

222. Бочков Н.П. База данных для анализа количественных характеристик частоты хромосомных aberrаций в культуре лимфоцитов периферической крови человека [Текст] / Н.П. Бочков, А.Н. Чеботарев, Л.Д. Катосова // Генетика. – 2001. – Т.37, №4. – С. 549–557.

223. Дьоміна Е.А. Дослідження внеску процесів репарації у формування індивідуальної радіочутливості людини на хромосомному рівні [Текст] / Е.А. Дьоміна, Н.М. Рябченко, І.Р. Бариляк // Цитология и генетика. – 2008. – Т.42, №2. – С.42 – 46.

224. Радиационная цитогенетика. Русско-английский словарь-справочник [Текст] / Э.А. Демина, М.А. Пилинская, Ю.И. Петунин, Д.А. Ключин; под ред. Н.А. Дружины. – К.: Здоров'я, 2009. – 368 с.

225. Hsu T.C. Mutagen sensitivity: a biological marker of cancer susceptibility [Text] / T.C. Hsu, M.K. Spitz, S.P. Schantz // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prevention. – 2002. – Vol. 1. – P. 83–89.

226. Болтина И.В. Использование показателя «частота aberrаций хромосом» при формировании групп относительно онкологических заболеваний [Текст] / И.В. Болтина // Цитология и генетика. – 2007. – Т.41, №1. – С.66-74.

227. Захарова М.Л. Цитогенетические эффекты α - облучения инкорпорированным ²³⁹ Pu [Текст] / М.Л. Захарова, С.В. Осовец, Т.И. Урядницкая // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2002. – Т. 42, № 6. – С. 711-714.

228. Настюкова В.В. Хромосомные аномалии у детей, подвергшихся воздействию малых доз ионизирующей радиации [Текст] / В.В. Настюкова, Е.И. Степанова, В.И. Глазко // Доклады НАНУ России. – 2002. – №11. – С. 178-183.

229. Генетический полиморфизм и частота спонтанных и индуцированных хромосомных aberrаций в лимфоцитах жителей Москвы [Текст] / Ю.А. Ревазова, А.Н. Чеботарёв, Л.В. Хрипач [и др.] // Медицинская генетика. – 2009. – Т.8, № 4 (82). – С.26–35.

230. Зайцева Н.В. Цитогенетические маркеры и гигиенические критерии оценки хромосомных нарушений у населения и работников в условиях воздействия химических факторов с мутагенной активностью (на примере металлов, ароматических углеводородов, формальдегида) [Текст] / Н.В. Зайцева, М.А. Землянова, В.Б. Алексеев. – Пермь: Книжный формат, 2013. – 222 с.

231. Perpetuating radiation-induced chromosomal instability [Text] / M.I. Kaplan, C.L. Limoli, W.F. Morgan // Radiat. Oncol. Invest. – 1997. – Vol. 5. – P. 124- 128.

232. Пахалина И.А. Некоторые биохимические аспекты формирования нестабильности генома у больных детским церебральным параличом [Текст]: дисс. ... канд. биол. наук: 03.00.04 / Пахалина Ирина Анатольевна. – Казань, 2009. – 124 с.

233. Спосіб виявлення хромосомної нестабільності в лімфоцитах крові нащадків опромінених людей. Пат. на корисну модель № 15062, UA, МПК (2006) G01N33/48/C12Q 1/68 / Автори: Пілінська М. А., Дибський С. С.; заявник ДУ “Науковий центр радіаційної медицини Академії медичних наук України”. – № U200511589; Заявл. 06.12.2005; Опубл. 15.06.2006. – Бюл. № 9.

234. Багацкая Н.В. Индивидуальная гиперчувствительность лимфоцитов периферической крови на мутагенную нагрузку митомицином С у больных с депрессией [Текст] / Н.В. Багацкая // Бъдещите изследования-2014: материалы за X международна научна практична конференция, София. – 17-25 февруари, 2014. – Т.38 Биологии. – С. 82-84.

235. Талан О.О. Цитогенетичні показники при спонтанному та радіаційно-індукованому соматичному хромосомному мутагенезі в осіб різного віку / [Текст]: автореф. дис. на здобуття вченого ступеня канд. біол. наук, спец. 03.00.15 «Генетика» /О.О. Талан. – К., 2012. – 20 с.

236. Прогноз невротической депрессии у детей [Текст] / Т.Ю. Проскурина [и др.] // Арх. психіатрії. – 2010. – Т. 16, № 2 (61). – С. 93-98.

237. Роль факторов окружающей среды в формировании нарушений психического здоровья у детей [Текст] / Э.А. Михайлова [и др.] // Вестн. нац. техн. ун-та «ХПИ». – 2010. – № 46. – С. 150-153.

238. Булаев О.А. Картирование генов большой рекуррентной депрессии в генетических изолятах [Текст] / О.А. Булаев, Ф.Р. Гургенова, У.М. Гусейнова // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – № 10. – С. 62-69.

239. Генетика психических заболеваний: роль ретротранспозиции и РНК-редактирующих белков AID/APOBEC (обзор литературы) [Текст] / С.В. Тощakov, И.Н. Доминова, Е.А. Бражкина [и др.] // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2013. – №5 (80). – С.13-17.

240. Хромосомная изменчивость при патологических состояниях ненаследственного генеза [Текст] / В.В. Семёнов, Д.Д. Гайнетднова, А.В. Семёнов [и др.] // Тез. 3 Российского конгресса по патофизиологии. — М., 2004. — С. 57-58.