

Kolomak area (1084 surnames). Calculation of random inbreeding for each community was conducted over the frequencies of surnames in its population using *Crow & Mange* method. **Results.** The level of inbreeding was calculated from the data on the distribution of the surnames in the Valkovsky and Kolomak district; it varies $(0.49-14.35) \times 10^{-3}$. *Spearman correlation* coefficient between the level of inbreeding and the number of inhabitants in Valkovsky area reaches -0.788, in Kolomak area reaches -0.891. *Pearson correlation* coefficient between the level of inbreeding and the number of inhabitants reaches -0.684 in the Valkovsky area and reaches -0.795 in Kolomak area. **Conclusions.** Ukrainian surnames can be used as a marker for quasigenetic study of population structure. In the studied areas between the level of inbreeding and the number of inhabitants we registered a strong feedback.
Key words: Surname, quasigenetic markers, inbreeding.

УДК 616.89-008.454-053.6:576.316

БАГАЦКАЯ Н.В.

Государственное учреждение «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», Украина, 61153, м. Харьков, пр. 50-летия ВЛКСМ, 52-А, e-mail: iozdp@iozdp.org.ua

ЧАСТОТА СПОНТАННОГО И ИНДУЦИРОВАННОГО МУТАГЕНЕЗА В ЛИМФОЦИТАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ДЕТЕЙ С ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Депрессивные состояния и ассоциированные с ними тревожные, фобические, обсессивные и соматоформные расстройства являются одной из важных проблем психического здоровья детей и подростков во всем мире, в том числе и в Украине [1–3]. Согласно результатам молекулярно-генетических исследований, доказано, что у носителей генов *CYP2D6* и *CYP2C19* повышаются метаболические процессы в организме, что приводит к возникновению депрессивных расстройств (ДР). Выявлено, что в формировании депрессий существенная роль принадлежит генам *HTR2A*, *MTHFR*, *SLC6A4* и др. [4]. Есть отдельные работы, посвященные исследованию хромосомного аппарата у больных с ДР, причем преимущественно у взрослых лиц. Установлено, что в хромосоме 3p25-26 локализован метаболитический рецептор глутамата 7, который также вовлечен в возникновение депрессий [5]. Другие исследователи полагают, что в возникновении ДР принимают участие гены, которые локализованы в хромосоме 15q25.5-26.2 [6]. В работах некоторых ученых установлены мутации в хромосомах 2p11-q14 и 13q21-33 [7], 2, 8, 4p16, 12q23-24, 16p13, 17, 21q22, Xq24-26, [8] и других [9], что свидетельствует о неоднозначности полученных результатов и подтверждают необходимость проведения дальнейших исследований.

Целью настоящего исследования явилась оценка спонтанного и индуцированного мутагенеза у детей и подростков с ДР.

Материалы и методы

Цитогенетический анализ проведен у 24 больных обоего пола с ДР до и после воздействия митомицином С и 24 здоровых сверстников в возрасте от 7 до 17 лет, обследованных в ГУ «ИОЗДП НАМН Украины».

Культивирование лимфоцитов периферической крови проводилось по стандартной схеме [10]. Материалом для цитогенетического анализа служили препараты хромосом, полученные из культуры лимфоцитов периферической крови (ЛПК). Для оценки влияния мутагена на стабильность хромосомного аппарата у пробандов на 67-м часе инкубации в культуральную смесь вносили митомицин С в конечной концентрации 3 мкг/мл. За 3 часа до фиксации в культуру клеток добавляли колхицин в конечной концентрации 7,5 мкг/мл. Культивирование ЛПК для оценки стабильности генома проводится в течение 48 часов, однако митомицин С являясь противоопухолевым антибиотиком, обладает сильным цитотоксическим эффектом, поэтому первые митозы после воздействия данным мутагеном могут появляться только на 72 часе культивирования лимфоцитов, в связи с чем культивирование ЛПК проводилось в течение 72 часов. Окраска препаратов хромосом: гомогенная и GTG с использованием красителя Гимза.

Анализировали от 50 до 100 метафаз без тестирующего влияния и с дополнительной мутагенной обработкой культуры *in vitro*.

Проанализировано 2359 метафазных пластинок у больных с депрессией до и 2266 пластинки после воздействия мутагеном-провокатором *in vitro*; у здоровых лиц – 2219 до и 1947 после соответственно. Учитывали все нарушения хроматидного, хромосомного и геномного типов. Метафазные пластинки изучались с помощью бинокулярного микроскопа *Leica CME* (Австрия), окуляр 10x18, объектив 100x, бинокулярная насадка 1,25x.

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием прикладного пакета программ *Excel, SPSS Statistics 17.0*. Для выявления значимости различий между сравниваемыми показателями использовали критерий Стьюдента [11].

Результаты и обсуждение

Согласно результатам цитогенетического анализа, кариотип у всех больных с ДР соответствовал нормальному женскому – 46,XX или мужскому – 46,XY. Известно, что на цитогенетическом уровне важную роль в дестабилизации генома человека имеет скрытая хромосомная нестабильность при нормальном кариотипе, которая проявляется как гиперчувствительность хромосом ЛПК к действию других мутагенов – *in vivo* и *in vitro*.

Общий уровень хромосомных нарушений у больных с ДР до влияния мутагеном-провокатором митомицином С составил 12,9 %, в то время как у здоровых пробандов – 2,25 %, $p < 0,001$. Спектр хромосомных нарушений у больных детей был представлен абберациями хроматидного (одиночными фрагментами, делециями короткого и длинного плеч) и хромосомного (парными фрагментами, удлинением и разрывами по центромере, обменами) типов, нарушениями геномного типа (преждевременным расхождением центромер и полиплоидией).

У здоровых детей спектр нарушений хромосом был менее выражен. Среди аббераций хроматидного типа выявлялись только одиночные фрагменты; хромосомного типа – парные фрагменты; геномного типа – преждевременное расхождение центромер и полиплоидные клетки. Причинами возникновения хромосомных нарушений могут быть разнообразные факторы внешней среды: температура, ультрафиолетовое излучение, радиация (как естественная, так и искусственная) [12], 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).

После воздействия мутагеном-провокатором митомицином С на ЛПК больных с ДР общий уровень хромосомных нарушений возрос с 12,9 % до 21,1 %, в то время как у здоровых детей – с 2,25 % до 15,1 %. При этом уровень хромосомных нарушений возрос за счет увеличения частоты хроматидно-изохроматидных обменов (с 0,08 % до 0,66 %), дицентриков (с 0,25 % до 1,77 %) и других нарушений.

У здоровых детей под влиянием митомицина С на ЛПК повысилась частота одиночных и парных фрагментов, полиплоидных клеток и преждевременного расхождения центромер, однако нарушений хромосом *de novo* не появилось.

Анализ индивидуальных частот гиперчувствительности ЛПК больных с ДР к кластогенному действию мутагена-провокатора показал, что уровень аббераций хромосом у больных пробандов до воздействия митомицином С *in vitro* находился в пределах от 7,0 % до 26,0 %, а после мутагенной нагрузки – от 13,0 % до 36,0 % (рис. 1).

У здоровых детей индивидуальные частоты колебались от 0,0 % до 5,0 % до влияния мутагена *in vitro*, а после воздействия митомицином С – от 0,0 % до 36,0 % соответственно, то есть в обеих группах сравнения регистрировалось значительное увеличение индивидуального уровня индуцированного мутагенеза (рис. 2). Однако исследование надспонтанного индивидуального мутагенеза показало достоверное увеличение данного показателя у здоровых лиц, что свидетельствует о снижении адаптивного отклика у пробандов с ДР.

Возможно, что увеличение уровня хромосомных нарушений после воздействия мутагена-провокатора митомицина С на ЛПК объясняется тем, что специфические функционально активные белки, которые участвуют в упаковке первичной последовательности ДНК в наднуклеотидные структуры хроматина и метафазных хромосом, могут вносить значительный вклад в частоту хромосомных аббераций в популяциях клеток, подвергшихся генотоксическому воздействию. При определенных условиях часть разрывов нитей ДНК, благодаря этим белкам, может в нерепарированном состоянии пережить несколько поколений клеточных делений [13].

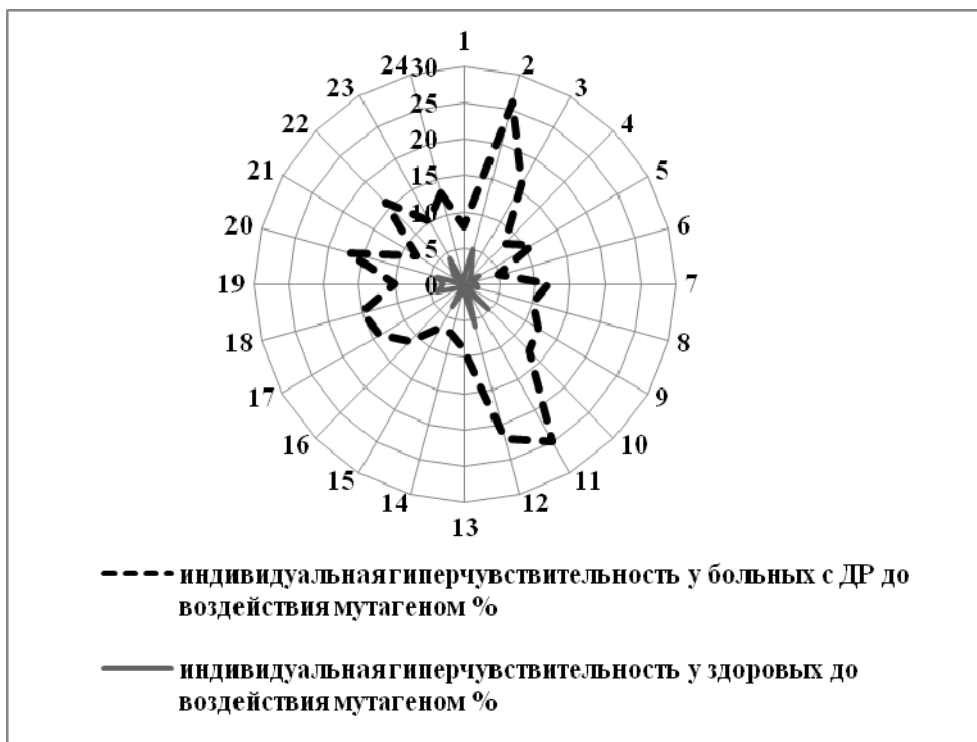


Рис. 1. Сравнительный анализ индивидуальной гиперчувствительности ЛПК больных с депрессией и здоровых лиц до воздействия митомицином С, %

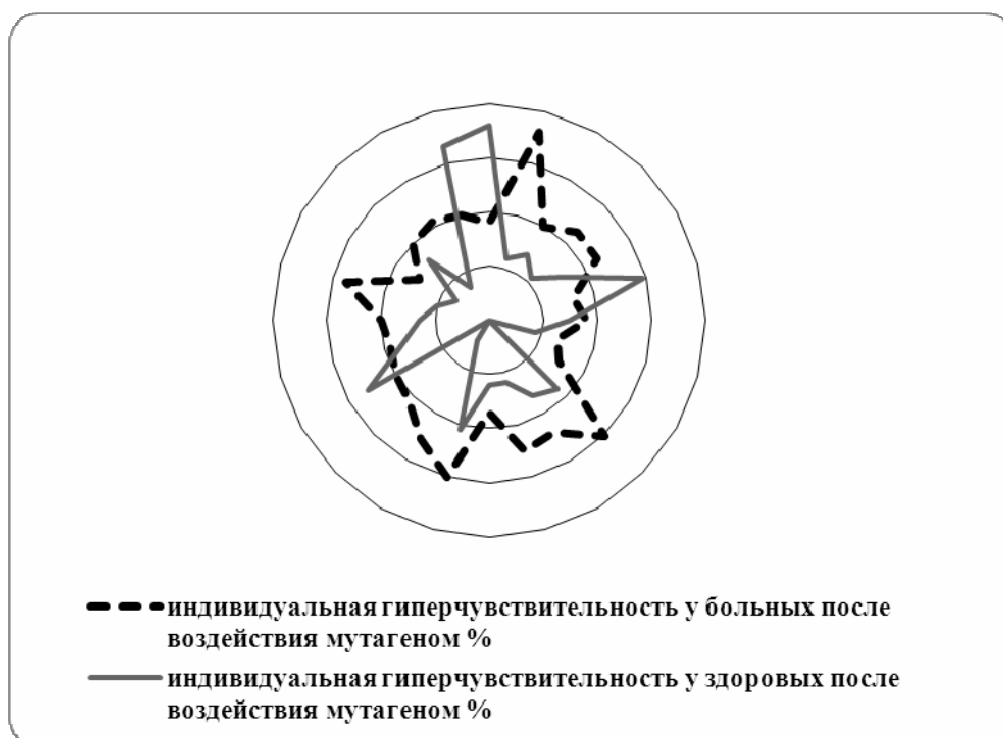


Рис. 2. Сравнительный анализ индивидуальной гиперчувствительности ЛПК у больных и здоровых пробандов после воздействия митомицином С, %

Некоторые лекарственные вещества также могут выступать в качестве химических мутагенов. Наряду с физическими и химическими агентами генетической активностью обладают также некоторые факторы биологической природы, так как установлен мутагенный эффект многих вирусных инфекций (вирусы оспы, кори, эпидемического паротита, гриппа, гепатита) [14].

Выводы

Таким образом, в результате проведенного цитогенетического исследования определен уровень спонтанного и индуцированного мутагенеза у больных с ДР и здоровых сверстников. Установлено достоверное увеличение нарушений хроматидного, хромосомного и геномного типов, как у больных, так и здоровых детей после воздействия мутагеном-провокатором митомицином С на лимфоциты периферической крови.

Литература

1. Михайлов Б.В. Современное состояние проблемы депрессивных расстройств // Психічне здоров'я. – 2011. – № 3–4 (32–33). – С. 4–8.
2. Сухотина Н.К. Психическое здоровье детей и определяющие его факторы // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – № 5. – С. 16–22.
3. Счастный Е.Д., Горбачевич Ю.Н. Тревожно-депрессивные расстройства у учащихся в системе начального профессионального образования [Электронный ресурс] // Медицинская психология в России. – 2012. – № 3 (14). – Режим доступа: <http://medpsy.ru>.
4. Lopez-Leyn S., Janssens A.C.J.W., Gonzalez-Zuloeta Ladd A.M. et al. Meta-analyses of genetic studies on major depressive disorder // *Mol. Psychiatry*. – 2008. – 13. – P. 772–785.
5. Pergadia M.L., Glowinski A.L., Wray N.R. A 3p26-3p25 genetic linkage finding for DSM-IV major depression in heavy smoking families // *Am. J. Psychiatry*. – 2011. – 168 (8). – P. 848–852.
6. Leteurtre F., Madalengoitia J., Orr A. et. al. Rational design and molecular effect of a new topoisomerase II inhibitor, azatoxin // *Cancer Res*. – 1992. – 52. – P. 4478–4483.
7. Goes F.S., Zandi P.P., Miao K. et al. Mood-incongruent Psychotic Features in Bipolar Disorder: Familial Aggregation and Suggestive Linkage to 2p11-q14 and 13q21-33 // *Am. Journal Psychiatry*. – 2007. – 164. – P. 236–237.
8. Middeldorp S.C.M., Sullivan P.F., Wray N.R. Suggestive Linkage on Chromosome 2, 8, and 17 for Lifetime Major Depression // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* – 2009. – 150B (3). – P. 352–358.
9. Hamilton S.P. A new lead from genetic studies in depressed siblings: assessing studies of chromosome 3 // *Am. J. Psychiatry*. – 2011. – 168 (8). – P. 783–789.
10. Зерова-Любимова Т.Е., Горovenko Н.Г. Цитогенетичні методи дослідження хромосом людини: методичні рекомендації. – К., 2003. – 25 с.
11. Атраментова Л.А., Утевская О.М. Статистические методы в биологии: учебник для студ. высш. уч. зав. – Горловка: Ліхтар, 2008. – 248 с.
12. Болтіна І.В., Кравчук О.П. Частота аберацій хромосом в культурі лімфоцитів периферичної крові хворих на гліоми головного мозку при дії митоміцину С // Довкілля та здоров'я. – 2003. – № 2 (25). – С. 77.
13. Levinson D.F., Evgrafov O.V., Knowles J.A. et al. Genetics of recurrent early-onset major depression (GenRED): Significant linkage on chromosome 15q25-q26 after fine mapping with single nucleotide polymorphism markers // *Am. J. Psychiatry*. – 2007. – 164. – P. 259–264.
14. Kaplan M.I., Limoli C.L., Morgan W.F. Perpetuating radiation-induced chromosomal instability // *Radiat. Oncol. Invest.* – 1997. – 5. – P. 124–128.

BAGATSKAYA N.V.

State Institution "Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine", Ukraine, 61153, Kharkiv, pr. 50-letya VLKSM, 52-A, e-mail: iozdp@iozdp.org.ua

SPONTANEOUS AND INDUCED MUTAGENESIS FREQUENCY IN PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES OF CHILDREN WITH DEPRESSIVE DISORDERS

Aims. To investigate spontaneous and induced mutagenesis in the peripheral blood lymphocytes of children with depression. **Methods.** Cytogenetic analysis has been carried out in 24 patients with depression before and after administration of mitomycin C, and in 24 healthy coevals, aged 7 to 17, who were under clinical research in the S.I. "ICAHC NAMS of Ukraine". **Results.** As a result of cytogenetic studies there were identified spontaneous and induced mutagenesis levels in children with depressive states. The total number of chromosome aberrations before the impact of mutagen-provocateur mitomycin C in patients with

depression came to 12.9 %, whereas in healthy probands it was 2.25 %. After exposure of peripheral blood lymphocytes to the mutagen impact the frequency of chromosome abnormalities in patients increased by 1.6 times (21.1 %) and in healthy children by 6.7 times (15.1 %), indicating a decreased adaptive response in children with depression. **Conclusions.** Single fragments prevailed among chromatid-type aberrations in patients; among chromosome-type they were elongation and breaks on the centromere and chromatid-isochromatid exchanges; among genome type – premature centromere divergence, as compared with the frequency of those disorders in healthy children.

Key words: patients, depression, healthy persons, chromosomes, mutagenesis.

УДК 613.26:633.13:614.876 (477)

БАНДАЖЕВСКИЙ Ю.И.¹, ДУБОВАЯ Н.Ф.², ШВАРТАУ В.В.¹, МИХАЛЬСКАЯ Л.Н.¹

¹ *Институт физиологии растений и генетики НАН Украины,*

Украина, 03022, г. Киев, ул. Васильковская, 31/17, e-mail: Yuri.by375@gmail.com, Schwartau@mail.ru

² *Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика,*

Украина, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9, e-mail: n_dubova@i.ua

ТЕРАТОГЕННЫЙ ЭФФЕКТ ЗЕРНА ОВСА ИЗ РАЙОНА, ПОСТРАДАВШЕГО ОТ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АТОМНОЙ ЭЛЕКТРОСТАНЦИИ

За годы, прошедшие после аварии на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС), площадь территории, отнесенной к зонам загрязнения радиоактивными элементами, составляет только в Украине 53,5 тыс. км² [1]. В связи с этим, остается открытым вопрос о возможности проживания на ней людей, а также получения сельскохозяйственной продукции, безопасной для здоровья человека. Для оценки безопасности продуктов питания, производимых на данной территории, могут быть использованы лабораторные животные, с последующей экстраполяцией полученных результатов на человека.

Цель. Целью настоящей работы явилось изучение влияния пищевого фактора – зерна овса, полученного с территории, загрязненной радиоактивными элементами вследствие аварии на ЧАЭС, на течение беременности и развитие зародышей лабораторных животных – сирийских хомячков.

Материалы и методы

В экспериментах были использованы половозрелые самки сирийского хомячка с массой тела 70–100 граммов. Данные животные были выбраны в связи с коротким периодом беременности (16 суток) и четко выраженным эстральным циклом. Диплоидный набор данных животных составляет 44 хромосомы [2].

Самок сирийского хомячка, с целью оплодотворения, подсаживали к самцам в период охоты (наличие характерной стойки). Срок оплодотворения определялся по наличию влажной пробки.

Животные, входящие в основную группу (30 животных), получали после оплодотворения, на протяжении всего периода беременности, в составе стандартного рациона питания [3], зерно овса (20 граммов в сутки на каждое животное), выращенное на территории Иванковского района Киевской области Украины в 2011 году, официально признанного пострадавшим от аварии на ЧАЭС в 1986 году (зерно № 1).

Животные, составившие контрольную группу (21 животное), после оплодотворения содержались на стандартном рационе питания [3], в состав которого входило зерно овса (20 граммов в сутки на каждое животное), выращенное в 2011 году на радиоактивно незагрязненной территории (зерно № 2).

Зерно овса № 1 и № 2 было подвергнуто анализу на содержание радиоактивных элементов Cs-137 и Sr-90 с помощью спектрометра энергий бета-излучения СЕБ 01-150 «АКП-С». Состав химических элементов в зерне определялся методом ИСП-спектрометрии на эмиссионном спектрометре ICAP6300 Duo МЕС (США) после предварительного измельчения зерен на мельнице, с последующим их сжиганием в азотной кислоте с помощью микроволновой подготовки проб Multiwave 3000 фирмы Anton Paar (Австрия).

Изучение состояния репродуктивных органов животных обеих групп производилось на 15-й день беременности, за день до предполагаемых родов. При этом, подсчитывалось число желтых тел в яичниках, мест имплантации в матке, количество живых и