

# ГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ У ХВОРИХ З ДЕПРЕСИВНИМ РОЗЛАДОМ

Багацька Н. В.

ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», Харків  
nv\_bagatska@ukr.net

На підставі даних літератури і власних досліджень визначено генетичні особливості у хворих з депресивним розладом. Спадкова обтяженість до психічних хвороб реєструвалася в 66,0 % сім'ях; виявлено накопичення психічних розладів у різних категорій родичів пробандів. Встановлено негативні екзогенні та ендогенні чинники: стрес та шкідливі звички у батьків, патологічний перебіг вагітності та пологів у матерів, народження дитини з дистрес-синдромом, стрес у хворого вдома та в навчальному закладі, недостатнє харчування та шкідливі звички хворого, дитячі інфекційні захворювання тощо. Рівень спонтанного мутагенезу *in vitro* вдвічі перевищував рівень індукованого мутагенезу, що вказує на виражену індивідуальну та групову приховану хромосомну нестабільність хворих.

**Ключові слова:** депресія, хворі, генеалогія, хромосоми, мутагенез

---

## GENETIC FEATURES IN PATIENTS WITH DEPRESSIVE DISORDER

Bagatska N. V.

SI «Institute of Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine»,

*Genetic features in patients with depressive disorder have been determined based on the references and own research. Hereditary burden of mental illnesses was recorded in 66.0 % of families; accumulation of mental disorders in various categories of relatives of probands was revealed. The following negative exogenic and endogenic factors have been determined: stress and pernicious habits in parents, pathological course of pregnancy and childbirth in mothers, birth of a child with distress syndrome, stress at patient's home and in educational institution, undernutrition and pernicious habits of the patient, childhood infectious diseases, etc. The level of spontaneous mutagenesis *in vitro* was twice the level of induced mutagenesis that indicates pronounced individual and group latent chromosomal instability of patients.*

**Keywords:** depression, patients, genealogy, chromosomes, mutagenesis

---

### ВСТУП

Стан психічного здоров'я населення, особливо підростаючого покоління, є однією з надзвичайно важливих проблем у багатьох країнах світу, зокрема й в Україні особливо за умов надзвичайних станів [1]. За даними ВООЗ, на депресію страждає майже 5,8 % населення земної кулі, а в найближчі 20 років очікується зростання поширеності цього захворювання, зокрема інвалідизація внаслідок депресії може вийти на друге місце серед всіх інших захворювань. В Європейському регіоні показник депресивності коливається в діапазоні від 3,8 % до 6,3 %. На сьогодні Україна є лідером серед країн Європи за числом осіб з психічними станами. Згідно статистики МОЗ, в Україні 1,2 млн. осіб (більше 3 % серед усього населення України) страждають на розлади психіки [2, 3]. Частота депресій у дитячому віці коливається від 0,4 % до 8,0 %, досягаючи 20 % і вище у підлітковому віці [4]. Вважається, що депресивний розлад виникає внаслідок взаємодії різних факторів — біологічних, психологічних, соціальних, демографічних тощо, ва-

тому роль також відіграють й генетичні [5 – 7].

Ці фактори по різному взаємодіють у різних осіб, приводячи до проявлення депресії. У зв'язку з цим, особливого значення набувають питання про генетичні причини виникнення депресивних розладів та їх наслідків у осіб різного віку і, особливо, у молодого покоління.

**Мета** — охарактеризувати окремі генетичні показники у хворих із депресивним розладом поведінки.

### МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Генеалогічне обстеження проведено в сім'ях 100 хворих обох статей 12–18 років з депресивним розладом (ДР) в лабораторії медичної генетики інституту. У родичів трьох ступенів спорідненості хворих з'ясовували наявність хронічних неінфекційних захворювань (психічних, серцево-судинних, шлунково-кишкових, ендокринних, онкологічних тощо). Діагноз ДР встановлено на підставі клініко-лабораторного обстеження хворих у відді-

ленні психіатрії інституту. Групу порівняння склали родоводи 75 сімей здорових однолітків, які відбиралися при проведенні профілактичних оглядів навчальних закладів м. Харкова.

Цитогенетичний аналіз проведено у 24 підлітків (12 дівчат і 12 хлопців) 12–18 років із ДР згідно міжнародних вимог [8]. Для визначення можливої прихованої хромосомної нестабільності (ПХН) використовували додатковий мутагенний вплив мітоміцином С на лімфоцити крові *in vitro*. У кожного пацієнта аналізували по 100 метафазних пластинок; всього проаналізовано 4400 метафазних пластинок, з яких 2200 метафаз до і 2200 — після впливу мітоміцину С на лімфоцити крові хворих.

Для виявлення гіперчутливих осіб до дії мітоміцину С розраховували коефіцієнт прихованої хромосомної нестабільності (Кпхн):

$$K_{пхн} = M_{пхн}/M,$$

де  $M_{пхн}$  — індивідуальні значення частоти аберацій хромосом при тестуючому впливі мітоміцину С в концентрації 3 мкг/мл;  $M$  — середньогрупові значення частоти аберацій хромосом концентрації 3 мкг/мл. Для гіперчутливих осіб індукований цитогенетичний ефект завжди буде перевищувати середньогруповий рівень хромосомних аберацій, при цьому  $K_{пхн}$  у них завжди пе-

ревищуватиме 1.

Статистична обробка отриманих даних здійснювалася з використанням пакету програм Excel. Для визначення вірогідності відмінностей між групами застосовували критерій Стьюдента [9].

При проведенні генеалогічного та цитогенетичного обстеження хворих дотримувалися принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про захист прав і гідності людини щодо застосування в біології та медицині, відповідних законів України. Протокол дослідження ухвалений Комітетом з біоетики та деонтології ДУ «ІОЗДП НАМН».

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами генеалогічного аналізу спадкова обтяженість до психічних хвороб реєструвалася у 66,0 % сімей хворих. Передача патологічних ознак здійснювалась в 54,5 % сім'ях по материнській лінії, в 30,3 % сім'ях по батьківській та в 15,2 % сім'ях по обох лініях одночасно.

Серед негативних екзогенних та ендогенних чинників встановлено превалювання стресу та шкідливих звичок у батьків, патологічного перебігу вагітності та пологів у матерів, народження дитини з дистрес-синдромом, стрес у підлітка вдома та в навчальному закладі, недостатнє харчування дитини, шкідливі звички у хворого, дитячі інфекційні захворювання, тощо (табл. 1).

Таблиця 1

Частота екзогенних та ендогенних чинників в сім'ях хворих із депресією, %

Показники	Хворі із ДР	Здорові однолітки	P
Стрес у матері до настання та протягом вагітності	55,8	32,9	< 0,001
Шкідливі звички батьків до настання вагітності у матері (паління, алкоголь, наркотичні речовини)	43,7	28,8	< 0,01
Патологічний перебіг вагітності (гестоз, Rh-конфлікт тощо)	69,5	49,3	< 0,01
Патологічний перебіг пологів	50,5	24,7	< 0,001
Народження дитини з дистрес-синдромом	28,4	10,9	< 0,01
Стрес у підлітка вдома і в навчальному закладі	52,6	8,2	< 0,001
Недостатнє харчування дитини	16,8	1,4	< 0,001
Шкідливі звички у хворого	14,7	2,7	< 0,01
Дитячі інфекційні захворювання	77,9	54,8	< 0,01

Примітка. P — достовірність відмінностей

Аналізуючи частоту депресивних розладів серед різних категорій родичів пробандів з депресією, встановили, що достовірно частіше ці стани

спостерігалися у матерів, сестер та бабусь порівняно з родичами чоловічої статі (табл. 2).

Таблиця 2

## Частота депресивних розладів серед різних категорій родичів I-III ступенів спорідненості

Категорії родичів	Загальне число осіб (N)	З яких із ДР		P	
		n	%		
Батьки пробандів:	200	42	21,0		
батьки	100	9	9,0		<0,001
матері	100	33	33,0		
Рідні сибси пробандів:	48	7	14,3		<0,001
брати	27	1	3,7		
сестри	22	6	27,3		
Прабатьки пробандів:	398	12	3,0		<0,05
дідуся	199	2	1,0		
бабусі	199	10	5,0		
Тітки + дядьки:	215	8	3,7		>0,05
дядьки	101	5	4,9		
тітки	114	3	2,6		
Двоюрідні сибси	202	8	1,9		>0,05
брати	104	7	2,9		
сестри	98	1	1,0		

Примітки: P — достовірність відмінностей; n — число хворих родичів.

У родичів I ступеня спорідненості частота депресивного розладу, онкологічної патології, інших психічних та неврологічних захворювань реєструвалася вірогідно частіше, ніж у родичів II і III ступенів спорідненості (табл. 3).

Патологія травної системи та ендокринні хво-

роби частіше реєструвалися у родичів I ступеня порівняно з родичами III ступеня спорідненості; серцево-судинні захворювання рідше визначалися у родичів I ступеня, ніж у родичів II ступеня спорідненості, що пояснюється віковою різницею (у бабусь та дідусів частіше виявляються ці порушення).

Таблиця 3

## Порівняння частоти мультифакторної патології серед різних категорій родичів хворих підлітків, %

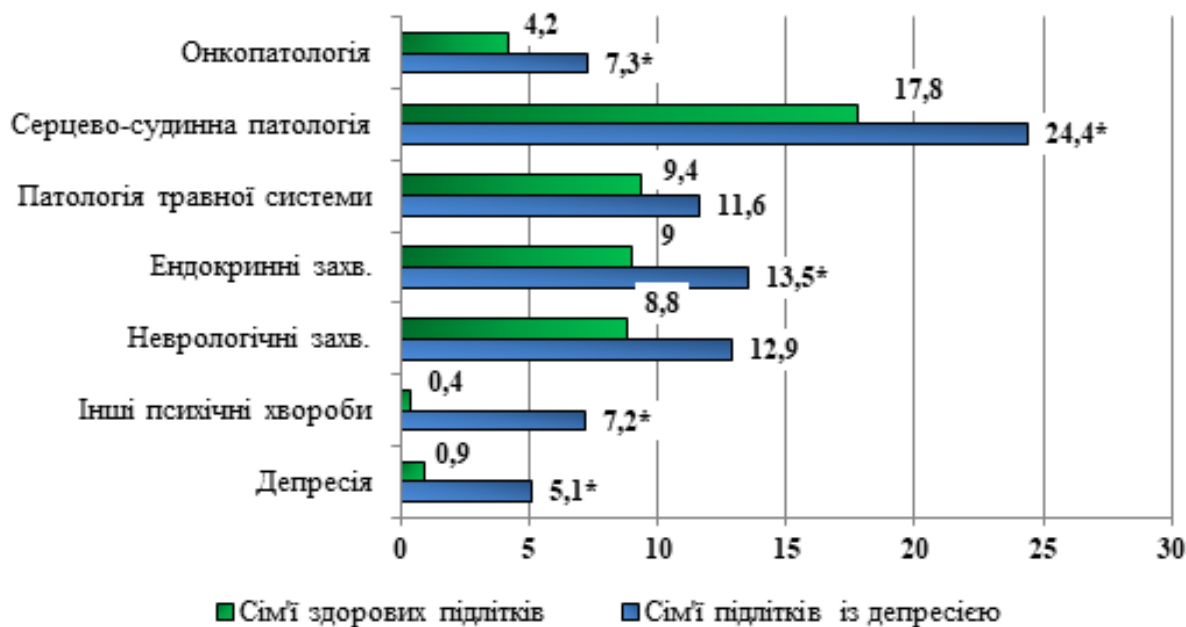
Мультифакторна патологія у родичів пробандів	Ступінь спорідненості з пробандом			Вірогідність відмінностей	
	I	II	III	P1	P2
	кількість родичів				
	n = 180	n = 428	n = 258		
Депресивні розлади	11,7	2,1	1,6	< 0,001	
Інші психічні захворювання	13,3	5,1	3,1	< 0,01	< 0,001
Неврологічна патологія	26,1	9,6	3,1	< 0,001	
Ендокринні хвороби	15,0	17,3	8,1	> 0,05	< 0,05
Патологія травної системи	17,2	13,8	3,9	> 0,05	< 0,001
Серцево-судинні захворювання	21,1	35,5	16,7	< 0,001	> 0,05
Онкопатологія	2,2	8,4	11,2	< 0,001	

Примітки: P1 — вірогідність відмінностей між родичами I і II ступенів спорідненості;

P2 — між родичами I і III ступенів спорідненості.

При порівнянні загальної частоти мультифакторних захворювань у членів сімей пробандів із депресією та у родичів здорових однолітків, ми виявили

сімейне накопичення депресії та інших психічних, серцево-судинних, ендокринних та онкологічних захворювань в родовах хворих підлітків (рис. 1).



Примітка. \*  $p < 0,05$  — вірогідність розбіжностей

Рис. 1 Порівняння загальної частоти мультифакторної патології у родичів трьох ступенів спорідненості хворих із депресією та здорових однолітків, %

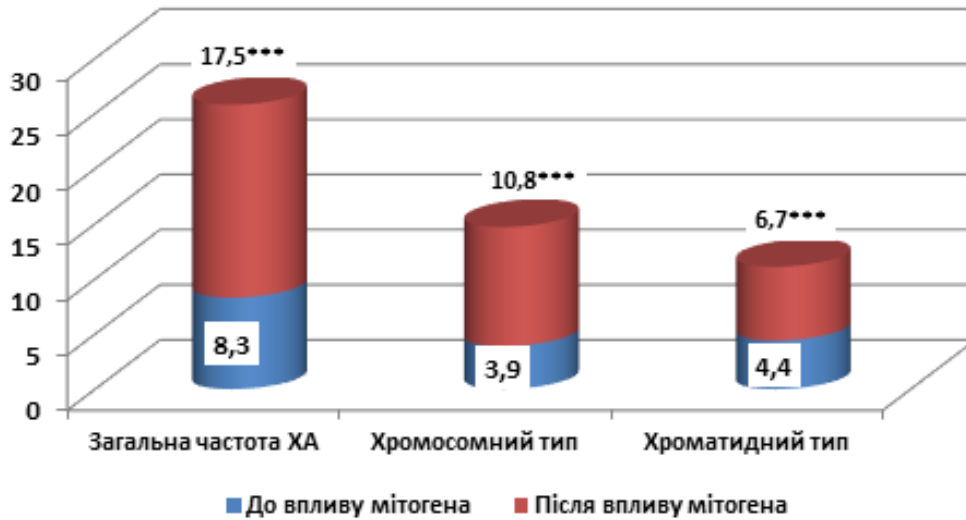
Отже, на підставі генеалогічного аналізу встановлено сімейне накопичення мультифакторних хвороб (депресивних та інших психічних розладів, ендокринних, серцево-судинних, шлунково-кишкових та онкологічних хвороб) в родовах підлітків із депресивними розладами поведінки. Сімейна агрегація мультифакторних захворювань у родичів пробандів трьох ступенів спорідненості переважала таку у родичів здорових однолітків, зокрема за рахунок депресивних розладів, захворювань нервової, серцево-судинної, ендокринної систем та онкопатології.

Наступним етапом дослідження було вивчення хромосомної нестабільності за допомогою тестуючого мутагенного навантаження на лімфоцити хворих з депресивним розладом *in vitro*, враховуючи наші попередні дослідження, які свідчили про виражене збільшення хромосомних порушень в лімфоцитах крові у дітей та підлітків з обтяженим сімейним анамнезом щодо психічних розладів [10]. Вивчення генетичних особливостей людини свідчать, що порушення хромосомного апарату можуть відігравати значну роль у підви-

щенні схильності до розвитку психічних розладів. І саме прихована хромосомна нестабільність — феномен, при якому з плином часу в клітинах акумулюються множинні зміни, які сприяють переходу стабільного геному нормальних клітин до нестабільного геному, характерного для пухлинних клітин [11].

Оцінюючи рівень хромосомної нестабільності в лімфоцитах крові хворих підлітків, визначили, що як до, так і після впливу мітоміцину С на лімфоцити крові всі хворі мали різні структурні порушення хромосом. Спонтанний рівень хромосомних порушень в інтактних культурах підлітків з депресією становив 8,3 на 100 метафазних пластинок, а після впливу мітоміцином С він зростав вдвічі (до 17,5 на 100 метафазних пластинок) (рис. 2).

Частота аберацій хроматидного типу збільшилася у 1,5 рази, хромосомного типу — в 2,6 разів. Як до впливу мутагена на лімфоцити крові хворих, так і після серед аберацій хроматидного типу переважали одиночні ацентричні фрагменти, серед аберацій хромосомного типу — парні ацентричні фрагменти та дицентричні хромосоми (табл. 4).



Примітка. \*\*\* – достовірність відмінностей  $p < 0,001$

Рис. 2 Рівень хромосомних аберацій в інтактних та індукованих мітоміцином С лімфоцитах крові хворих із депресією, %

Таблиця 4

Частота хромосомних аберацій в лімфоцитах крові підлітків із депресією ( $n = 24$ ) до і після мутагенного навантаження мітоміцином С на лімфоцити крові

Типи аберацій хромосом	До мутагена		Після мутагена	
	число метафазних пластинок			
	n = 2400		n = 2400	
	n (абс)	M±m, %	n (абс)	M±m, %
одиначні ацентричні фрагменти	106	4,4±0,4***	160	6,7±0,5***
парні ацентричні фрагменти	87	3,6±0,4***	218	9,1±0,6***
дицентричні хромосоми	6	0,25±0,1***	33	1,4±0,2***
хроматидно-ізохроматидні обміни	2	0,08±0,06	8	0,3±0,1

Аналіз індивідуальних частот чутливості лімфоцитів крові хворих із депресією до кластогенної дії мутагена-провокатора показав, що рівень аберацій хромосом до впливу мітоміцином С *in vitro* знаходився в межах від 3,0 до 21,0 на 100 клітин, а після мутагенного навантаження – від 9,0 до 23,0 на 100 клітин. Відомо, що не у всіх осіб є залежність між індивідуальними значеннями спонтанного мутагенезу і величиною індивідуальної радіочутливості лімфоцитів крові *in vitro* [12]. Серед обстежених підлітків з депресією лише 8,3 % хворих (2 з 24-х) з високим рівнем спонтанного мутагенезу (11,0 та 9,0 на 100 клітин) не мала підвищеної чутливості лімфоцитів крові до впливу мутагена *in vitro* (у кожного пацієнта по 9,0 на 100 клітин), що може вказувати на існування генотипів, що є протективними до впливу різних мутагенів.

Враховуючи високий рівень хромосомних ушкоджень в лімфоцитах крові хворих, ми дослідили коефіцієнт прихованої хромосомної нестабільності (КПХН) для гіперчутливих осіб. Встановили, що цитогенетичний ефект, індукований мітоміцином С, у 46,0 % хворих перевищує середньогруповий рівень хромосомних аберацій і відповідає  $> 1$ ; а у 54,0 % хворих коефіцієнт прихованої хромосомної нестабільності був менше одиниці. Отже, після тестуючого мутагенного навантаження на лімфоцити периферичної крові реєструвалося суттєве підвищення як загального, так і індивідуального рівня аберацій хромосом в лімфоцитах крові у 22 з 24 хворих підлітків. Тобто, згідно даних окремих дослідників і наших власних результатів індивідуальна чутливість хромосом соматичних клітин до додаткового мутагенного навантаження *in vitro* не залежить від статі та впли-

ву мутагенних факторів середовища і є генетично детермінованою [13, 14].

Число аберацій до впливу мітоміцину С на лімфоцити крові хворих хлопців (8,8 на 100 метафаз) та дівчат була майже однаковою (9,1 на 100 метафаз).

Розмах індивідуальних значень коливався від 3,0 до 18,0 у дівчат і от 4 до 23,0 на 100 метафазних пластинок у хлопців. В обох групах обстежених підлітків визначалися аберації хроматидного і хромосомного типу (табл. 5).

Таблиця 5

**Порівняльна характеристика частоти різних типів хромосомних аберацій у хлопців і дівчат з депресією, %**

Типи аберацій на 100 клітин		Хворі з депресією			
		хлопці (n=12)		дівчата (n=12)	
		число метафазних пластинок			
		n = 1200		n = 1200	
		до впливу мутагена, M±m	після впливу мутагена, M±m	до впливу мутагена, M±m	після впливу мутагена, M±m
Хроматидного типу	одиначні ацентричні фрагменти	4,7±0,6	6,8±0,7	4,2±0,6	6,5±0,7
	парні ацентричні фрагменти	3,8±0,5	11,1±0,9***	3,5±0,5	7,1±0,7***
Хромосомного типу	дицентричні хромосоми	0,3±0,1	0,8±0,3**	0,3±0,1	1,9±0,3**
	хроматидно-ізохроматидні обміни	0,08±0,08	0,3±0,1	0,08±0,08	0,4±0,1

Примітка. Достовірність відмінностей: \*\* – p < 0,01; \*\*\* – p < 0,001

Отже, однією з важливих причин дестабілізації геному є зміни у роботі підтримання стабільності геному, тобто цілої групи РНК-редагуючих білків AID/APOBEC, які пригнічують експансію ретроелементів, що можуть спричиняти формування психічних розладів. Враховуючи отримані дані, постає питання про контроль за станом хромосомного апарату хворих із депресією, адже клітини, що містять хромосомні порушення, мають високі шанси стати на шлях онкогенної трансформації або привести до безпліддя у дорослому житті.

**ВИСНОВКИ**

Визначено спадкову обтяженість до психічних хвороб у 66,0 % сімей та сімейне накопичення психічних розладів у родичів хворих пробандів (матерів, рідних сестер, бабусь). Оцінено частоту спонтанного та індукованого мутагенезу в лімфоцитах крові хворих з депресією *in vitro*, причому рівень хромосомних аберацій вдвічі перевищував спонтанний рівень піс-

ля внесення мутагена в культуральну суміш, що вказує на виражену індивідуальну та групову приховану хромосомну нестабільність хворих із депресією.

Перспективи подальших розробок будуть спрямовані на дослідження генетичних особливостей у хворих з депресією з урахуванням терапевтичного втручання.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

Bemaras E., Jaureguizar J., Garaigordobil M. Child and adolescent depression: a review of theories, evaluation instruments, prevention programs, and treatments. *Front. Psychol., Sec. Educational Psychology*. 2019. DOI: 10.3389/fpsyg.2019.00543

Марценковський Д.І., Марценковський І.А. Депресія у дітей та підлітків унаслідок психологічної травматизації. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2021;17(4):31-39. DOI: 10.22141/2224-0713.17.4.2021.237601

Бортнікова О. Г., Охріменко І. М., Тодорова І. С. Особливості вияву депресивних станів у різних вікових груп. *Соціально-правові студії*. 2021;1 (11):163-172. DOI:

10.32518/2617-4162-2021-1-163-172

Children and mental health. Preventive approaches to anxiety and depression: European platform for investing in children. European Commission, Brussels, Written by W. Fillips, M. Bruckmayer, 2020. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2021.29 p.

Bunting L., Nolan E., McCartan C., Davidson G., Grant A., Mulholland C., Schubotz D., McBride O., Murphy J., Shevlin M. Prevalence and risk factors of mood and anxiety disorders in children and young people: Findings from the Northern Ireland Youth Wellbeing Survey. *Clinical Child Psychology and Psychiatry*. 2022; 27(3):686-700. DOI: 10.1177/13591045221089841journals.sagepub.com/home/ccp

Михайлова Е.А. Современные реалии диагностики, терапии и профилактики депрессивного расстройства поведения у подростков. *Охорона здоров'я дітей та підлітків*. 2020;1: 31-36.

Михайлова Е.А., Багацька Н.В., Матковська Т.М., Мительов Д.А., Глотка Л.І. Клініко – біологічний аспект депресивного розладу поведінки у підлітків. 2019; 2, 1(150):163-167. DOI: 10.29254/2077-4214-2019-2-1-150-163-167.

Shaffer L.G., McGowan-Jordan J., Schmid M. ISCN 2013: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature Recommendations. Switzerland, Basel: Karger Publishers. 2013:140.

Староста В.І. *Методологія наукових досліджень: навчально-методичний посібник для самостійної роботи здобувачів освіти*. Ужгород: ДВНЗ «УжНУ», 2021. 64 с.

Багацкая Н.В. Цитогенетические особенности у подростков с депрессией с отягощенным семейным анамнезом по психическим расстройствам. «European scientific discussions»: The 6 th International scientific and practical conference. Rome, Italy. 2021;30-35. <https://sci-conf.com.ua/vi-mezhdunarodnaya-nauchno-prakticheskaya-konferentsiya-european-scientific-discussions-25-27-aprelya-2021-goda-rim-italiya-arhiv/>

Morgun V.V., Yakymchuk R.A., Azizov I.V. Peculiarities of the mechanisms of spontaneous, and induced by ionizing radiation and chemical factors mutagenesis. *Plant physiology and genetics*. 2019;51(6):463-481. DOI: 10.15407/frg2019.06.463

Ryabchenko N., Domina E. Radiation-induced instability of human genome. *Problemy radiatsiinoi medytsyny ta radiobiologii*. 2014;9:48-58.

Słoczyńska K., Powroźnik B., Pękala E., Waszkielewicz A.M. Antimutagenic compounds and their possible mechanisms of action. *Appl. Genet*. 2014;55(2):273-85. DOI: 10.1007/s13353-014-0198-9.

Ooi T.C.; Ibrahim F.W.; Ahmad S.; Chan K.M.; Leong L.M.; Mohammad N.; Siew E.L.; Rajab N.F. Antimutagenic, Cytoprotective and Antioxidant Properties of Ficus deltoidea Aqueous Extract In Vitro. *Molecules*. 2021; 26, 3287: 9-11. DOI: 10.3390/molecules26113287