



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **88264** (13) **U**  
(51) МПК (2014.01)  
**A61B 10/00**  
**G01N 33/48** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>u 2013 10906</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Багацька Наталія Василівна (UA),</b> <b>Проскуріна Тетяна Юріївна (UA),</b> <b>Михайлова Емілія Аурелівна (UA),</b> <b>Інасс Гхассан Свідан (UA)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>11.09.2013</b>	
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>11.03.2014</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>11.03.2014, Бюл.№ 5</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ</b> <b>ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ</b> <b>НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ</b> <b>НАУК УКРАЇНИ",</b> пр. 50-річчя ВЛКСМ, 52-А, м. Харків, 61153 (UA)

**(54) СПОСІБ ВИЯВЛЕННЯ ОСІБ ВИСОКОГО РИЗИКУ ЩОДО ПОРУШЕНЬ ХРОМОСОМНОГО АПАРАТУ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ ІЗ ДЕПРЕСИВНИМИ РОЗЛАДАМИ**

**(57) Реферат:**

Спосіб виявлення осіб високого ризику щодо порушень стану хромосомного апарату у дітей та підлітків із депресивними розладами шляхом проведення генетичного дослідження, при якому у хворих проводять цитогенетичне обстеження із застосуванням методів гомогенного та диференційного G-забарвлення препаратів хромосом і оцінюють каріотип. При виявленні 4-28 % хромосомних порушень на 100 клітин визначають осіб високого ризику щодо порушень хромосомного апарату.

**UA 88264 U**



Корисна модель належить до медицини, а саме до психіатрії та генетики, і може бути використана для виявлення осіб високого ризику щодо порушень стану хромосомного апарату дітей та підлітків із депресивними розладами.

Встановлено значну розповсюдженість депресій, частота якої становить від 5 % до 33 %.

Депресії характеризуються раннім початком виникнення, підвищенням частоти суїцидів, більш ніж 50 % яких обумовлені саме депресіями. Серед причин виникнення депресій визначають соціальні фактори: соціодемографічні, психологічні та сімейні, які корелюють з віком, статтю, етнічною приналежністю, соціоекономічним статусом, типом сімейної дисфункції, стресами протягом життя, наявністю психопатології у батьків, низьким інтелектуальним рівнем, наявністю соматичних захворювань, зниженою самооцінкою.

Особливу стурбованість викликає зростання частоти цього стану в дитячому та підлітковому віці. Незаперечливим є факт взаємозв'язку дитини з батьками та однолітками, встановлено кореляційні зв'язки між появою депресивних розладів у дітей та сімейною дисфункцією. Відомо про наявність спадкової обтяженості у формуванні депресивних розладів в дитячому та підлітковому віці.

У носіїв певних генів (CYP2D6 і CYP2C19) підвищуються метаболічні процеси в організмі, що може призводити до формування депресивних станів, внаслідок чого - до суїцидальної поведінки такої людини. Визначено, що у виникненні депресивних розладів суттєва роль також належить генам HTR2A, MTHFR, SLC6A4 та іншим. Встановлено метаботропічний рецептор глутамату, який локалізований у певній ділянці хромосоми 3p25-26, що бере участь у формуванні депресій. Передбачається, що у формуванні депресій також залучені гени, які можуть бути розташовані в інших хромосомах: 2p11-q14, 4p16, 12q23-24, 13q21-33, 15q25.5-26.2, 16p13, 21q22, Xq24-26 тощо, що свідчить про неоднозначність отриманих даних і необхідність проведення подальших досліджень. Отже, підвищення метаболізму організму у дітей та підлітків може спричиняти негативний вплив на стабільність хромосомного апарату, а саме порушувати нормальний мітотичний цикл, що у свою чергу може приводити до хромосомної нестабільності. Вступ у мітоз клітин із нестабільним геномом загрожує відтворенням анеуплоїдних дочірніх клітин з підвищеною схильністю до онкогенної трансформації, а у майбутньому - до порушення репродуктивної функції і появи у нащадків хворих із депресивними розладами вроджених вад розвитку. Виникнення хромосомних та геномних мутацій - складний, багатоступеневий процес, пов'язаний зі зростанням та метаболізмом клітин, з активністю ферментів, які включаються у процеси реплікації, репарації та рекомбінації ДНК, із взаємодією ядерних та цитоплазматичних генів. Запобігти цьому може раннє цитогенетичне обстеження дітей та підлітків із депресивними розладами та виявлення у них хромосомних порушень з метою проведення їм своєчасної адекватної терапії. Відомо, що частота хромосомних аберацій у різних популяціях коливається від 1 % до 3,0 %. Середньогрупова частота хромосомних порушень у хворих із депресивними розладами дорівнює 13,41 %.

Відомий спосіб визначення аберацій у певній хромосомі у хворих з великими депресіями [Аналог: Predisposition Locus for Major Depression at Chromosome 12 q22-12q23.2 / V. Abkevich, N.J. Camp, Ch.H. Hensel [et al.] // Am.J. Genet.-2003. - Vol. 73. - P. 1271-1281]. Але недоліком цього методу є відсутність повної цитогенетичної характеристики лімфоцитів периферичної крові у хворих. Крім того, даний метод потребує дорогих реактивів (628 мікросателітних маркерів) для ідентифікації конкретної перебудови в 12 хромосомі та застосовується лише у випадках великих депресивних хвороб (MDD) і біполярних хвороб.

Відомий спосіб виявлення окремих хромосомних порушень у хромосомі 3 при депресії у сиблінгів [Аналог: Hamilton S.P. A new lead from genetic studies in depressed siblings: assessing studies of chromosome 3 // Am. J. Psychiatry. - 2011. - Vol. 168(8). - P. 783-9]. Недоліком цього способу є дослідження мутацій лише у хромосомі 3 із застосуванням молекулярних методів, що не дозволяє оцінити загальний стан хромосомного апарату у хворих на депресію.

Найбільш близьким за технічною суттю до корисної моделі, що заявляється, є спосіб визначення рівня хромосомних порушень у хворих із біполярними розладами шляхом виділення ДНК у останніх [Прототип: Chromosomal abnormalities and mental illness /D.J. MacIntyre, D.H.R. Blackwood, D.J. Porteous [et al.] // Molecular Psychiatry.-2002. - Vol.8. - P. 275-287]. Недоліком цього методу є потреба у дорогих ДНК-праймерах, барвниках та обладнанні, що необхідні для проведення флуоресцентної in situ гібридизації (методу FISH). Крім того, спосіб дозволяє виявити лише поодинокі мутації для окремих хромосом при шизофренії, які можуть бути сполучені з великими депресивними хворобами, що не дає змогу оцінити загальний стан хромосомного апарату у дітей та підлітків із депресивними розладами. Метод потребує значних економічних затрат.

Задачею запропонованої корисної моделі є удосконалення прототипу, тобто створення такого способу оцінки виявлення осіб високого ризику щодо порушень хромосомного апарату у дітей та підлітків із депресією, при якому шляхом проведення генетичного дослідження можна визначити загальний рівень та типи хромосомних порушень. Дана задача може бути вирішена за допомогою цитогенетичного дослідження хворої дитини, що дозволить у більш ранні строки виявляти носіїв не тільки аномалій каріотипу, але й структурних порушень хромосом та проводити їм своєчасну терапію, що мінімізуватиме негативні наслідки у майбутньому репродуктивному житті цих осіб. Перспективність використання цитогенетичного методу зумовлена тим, що біологічним матеріалом є периферична кров, забір якої не спричиняє негативного враження на хвору дитину, цей метод може використовуватися незалежно від віку людини, він не потребує значних економічних витрат.

Спосіб, що заявляється, відрізняється від прототипу тим, що пропонується використання цитогенетичного дослідження хворих на депресію із застосуванням методів гомогенного та диференційного G-забарвлення препаратів хромосом, яке проводиться з метою виявлення особливостей каріотипу, рівня та типів хромосомних порушень. При виявленні високого рівня хромосомних порушень  $>4\%$  обстежену дитину відносять до групи високого ризику, що потребує проведення адекватного лікування, з метою елімінації ушкоджених ділянок хромосом.

Методику цитогенетичного дослідження здійснюють за Т.Е. Зеровою-Любимовою, Н.Г. Горовенко. Матеріалом для цитогенетичного аналізу слугують препарати хромосом, отримані з культури лімфоцитів периферичної крові хворих.

Суть способу полягає в тому, що у хворих дітей та підлітків проводять забір крові із ліктьової вени у кількості 1,0 мл, потім додають у два культуральних флакони з поживним середовищем, ембріональною сироваткою та фітогемаглютиніном, і культивують у термостаті при  $t+37^{\circ}\text{C}$  протягом 72 годин. На наступному етапі клітини крові гіпотенізують, потім проводять фіксацію препаратів розчином етилового спирту ( $96^{\circ}$ ) та льодяної оцтової кислоти у концентрації 3:1. Суміш наноситься на предметне скло і ідентифікація хромосом проводиться на гомогенно забарвлених барвником Гімза препаратах або за GTG-технікою.

При вивченні частоти і спектра хромосомних порушень у хворих із депресивними розладами аналізується 100 метафазних пластинок. Враховуються всі структурні аберації хроматидного (одиначні фрагменти, делеції короткого та довгого плеча хромосом), хромосомного (парні фрагменти, розриви по центромері, кільцеві хромосоми, дицентричні хромосоми, хроматидні обміни) та геномного (передчасне розходження центромер, поліплоїдні клітини, ендоредуплікація) типів.

Для визначення прогностичної значущості рівня хромосомних порушень у дітей та підлітків із депресивними розладами для віднесення їх до групи високого ризику, застосовують методику послідовної процедури Вальда з визначенням інформативності ознак за допомогою критерію Кульбака. За допустимим помилку при прогнозуванні захворювання приймають 5,0 % поріг.

Прогностичним є рівень хромосомних порушень від 4 до 10 % ( $\text{ПК}=+1,8$ ;  $\text{Інф.}=11,0$ ), але найбільше значення має рівень порушень хромосом від 11 до 28 % ( $\text{ПК}=+15,5$ ;  $\text{Інф.}=11,0$ ).

Запропонований спосіб визначення осіб із депресивними розладами, у котрих виявляється підвищений рівень хромосомних порушень, дозволяє своєчасно провести профілактичні заходи і тим самим мінімізувати несприятливі наслідки в майбутньому.

Клінічний приклад № 1.

Хворий Ілля К., 12 років (історія хвороби № 1348) був прийнятий до психіатричного відділення клініки зі скаргами хронічного головного білю, нудоти, стомлюваності, порушення засинання, тривоги, нав'язливих думок, роздратованості.

Діагноз: рекурентний депресивний розлад, обсесивний синдром, енурез.

Хлопчик народився від другої вагітності, яка перебігала фізіологічно, без ускладнень, з вагою 4000 г, довжиною тіла - 54 см, але з внутрішньоутробною гіпоксією, перебував на грудному вигодовуванні до 9 місяців. До року психомоторний розвиток не відповідав віковим термінам, хлопчик відставав від своїх однолітків. З раннього дитинства у хлопчика спостерігалися сильні головні болі, тривожність, енурез.

Перенесені захворювання: гострі вірусні інфекції. Об'єктивно: на момент обстеження хлопчика стан здоров'я задовільний, вага - 36,7 кг, зріст - 159 см. При обстеженні діагностовано рекурентний депресивний розлад, енурез. Клінічні аналізи крові та сечі - у нормі. Біохімічні показники - серотонін - 0,49 мкмоль/л (норма - 0,32-0,36 мкмоль/л), мелатонін - 90,2 нмоль/сут (норма - 44-71 нмоль/сут).

ЕХО-ЕС: М-ехо без порушень.

РЕГ: у басейні а. vertebrobasilaris асиметрія пульсового кровонаповнення судин мілкового калібру ( $s > d$ ).

КТ-ЕЕГ: дисфункція проекції лімбічних структур, функціональна нестабільність стовбурових структур, діенцефальних структур. ЕКГ: синусова брадиаритмія. Помірні ознаки порушення реполяризації.

За даними генеалогічного аналізу: у батька пробанда спостерігається психопатичні прояви, у матері - виражені головні болі, у рідного дяді зі сторони матері у підлітковому віці діагностовано депресивні розлади. Спадковість щодо депресивних станів - обтяжена.

Дані цитогенетичного обстеження: каріотип хлопчика - 46, XY; рівень хромосомних порушень дорівнював 20 % (парні фрагменти - 6; одиночні фрагменти - 5; делеція короткого плеча - 3; міжхромосомний хроматидно-ізохроматидний обмін - 1; поліплоїдні клітини - 5).

Клінічний діагноз: рекурентний депресивний розлад, obsesивно-фобічний синдром, дизонтогенетичний енурез, дифузний зоб 2 ступеня, міопія слабого ступеня обох очей.

Клінічний приклад № 2.

Хвора Дарина Г., 13 років (історія хвороби № 867) була прийнята до клініки інституту зі скаргами на слабку пам'ять, емоційну лабільність, роздратованість, головний біль з нудотою, затемнення в очах, біль у шийному відділі хребта.

Із анамнезу життя: дівчинка народилася від першої вагітності із загрозою переривання у 16-17 тижнів на тлі анемії у матері, з кефалогематомою, з вагою 3300 г, довжиною тіла - 51 см. Закричала не відразу, проводилися реанімаційні заходи. До року психомоторний розвиток не відповідав віковим термінам, дівчинка відставала від своїх однолітків.

Перенесені захворювання: алергія, ЗЧМТ у 7 років, операції - пересадка шкіри на руці після опіку. Об'єктивно: на момент обстеження стан здоров'я дівчинки задовільний, вага - 36,3 кг, зріст - 164 см. З 11 років у дівчинки з'явилися сильний головний біль, стомлюваність, нудоти, непритомність.

За даними лабораторних досліджень: клінічний аналіз крові та сечі без особливостей. РЕГ: пульсове кровонаповнення достатнє, венозний відтік порушений. КТ-ЕЕГ: дисфункція серединних неспецифічних і діенцефальних структур, гіпоксичного ґенеза, дифузні зміни органічного ґенеза. ЕКГ: дифузні зміни загально мозкового характеру.

За даними клініко-генеалогічного аналізу - спадковість щодо депресивних розладів та психічних хвороб не обтяжена.

При проведенні цитогенетичного аналізу встановлено каріотип - 46, XX. Рівень хромосомних порушень склав 19 % (4 парних фрагменти; 7 одиночних фрагментів; 1 дицентрична хромосома; 4 делеції короткого та довгого пліч хромосом; 2 подовження центромери; 1 поліплоїдна клітина).

Клінічний діагноз: тяжкий депресивний епізод без психотичних симптомів.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб виявлення осіб високого ризику щодо порушень стану хромосомного апарату у дітей та підлітків із депресивними розладами шляхом проведення генетичного дослідження, який **відрізняється** тим, що у хворих проводять цитогенетичне обстеження із застосуванням методів гомогенного та диференційного G-забарвлення препаратів хромосом і оцінюють каріотип, і при виявленні 4-28 % хромосомних порушень на 100 клітин визначають осіб високого ризику щодо порушень хромосомного апарату.

---

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601