

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В КАРИОТИПЕ ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ДЕФИЦИТА ВНИМАНИЯ И ГИПЕРАКТИВНОСТИ

Е. Н. Маджидова*, доктор медицинских наук,
С. Н. Саидходжаева,
Х. Я. Каримов,
К. Т. Бобоев

Ташкентский педиатрический медицинский институт, 100140, Республика Узбекистан, г. Ташкент, ул. Богишамол, д. 223
Научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Минздрава Республики Узбекистан, 100096,
Республика Узбекистан, г. Ташкент, мкрн Чиланзар-5Б, д. 42а

Цель исследования – провести анализ ассоциации синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) с вариабельностью размера Y-хромосомы, а также с другими возможными цитогенетически определяемыми изменениями кариотипа.

Материал и методы. Обследовано 62 ребенка в возрасте 6–15 лет с клинически диагностированным СДВГ. Контрольную группу составили 45 условно здоровых детей без клинически установленных признаков СДВГ.

Результаты и выводы. У детей с СДВГ установлено увеличение длины Y-хромосомы за счет увеличения ее q-плеча. Цитогенетически определяемые изменения у детей с СДВГ встречаются в 33,9 раза чаще, чем у детей без клинических признаков синдрома. Это является одним из критериев прогнозирования формирования синдрома и может использоваться в скрининговой и пренатальной диагностике для раннего выявления предрасположенности к развитию СДВГ.

Ключевые слова: синдром дефицита внимания и гиперактивности, кариотип, Y-хромосома, фенотип, асоциальность, дети.

* Ответственный за переписку (corresponding author): madjidova1@yandex.ru

Особенности психического развития проявляются индивидуально и во многом зависят от генетических факторов. Индивидуальная генетическая предрасположенность к определенному развитию нервной системы обусловлена вовлеченностью множества генов. Гены, участвующие в развитии нервной системы, в формировании нейрокогнитивного и поведенческого профиля, могут существовать в нескольких вариантах – аллелях, которые встречаются в разных популяциях с неодинаковой частотой [12]. Генетический полиморфизм – одна из причин многообразия фенотипических проявлений генов в развитии и функционировании нервной системы и формировании психического статуса.

В ряде случаев отклонения фенотипических проявлений могут быть причиной генетических мутаций. Мутации могут проявляться на геномном, хромосомном и генном уровне и затрагивать различные механизмы реализации «генетической программы». Так, мутационные перестройки, приводящие к уменьшению (делеции) или увеличению (амплификации) генетического материала, соответственно, снижают или увеличивают экспрессию отдельных вовлеченных генов. Влияние эффекта «дозы» генов также обуславливает различные изменения фенотипов и их проявлений.

Известно, что в формировании нейрокогнитивного и поведенческого профиля могут участвовать гены,

связанные с половыми хромосомами, в том числе гены *NLGN4Y*, *SRY*, *PCDH11Y*, локализованные на Y-хромосоме [2, 7]. Показано, что увеличение числа копий генов Y-хромосомы ведет к гиперэкспрессии генных продуктов, участвующих в развитии и функционировании головного мозга. Влияя на формирование нейробиологических основ психического статуса, вовлеченные гены могут потенциально стать фактором, увеличивающим риск различных изменений поведенческого и социального фенотипа, в частности при наличии эффекта «дозы» генов. Тем не менее специфические гены, ассоциируемые с поведенческим фенотипом, и молекулярные механизмы когнитивных расстройств, связанных с половыми хромосомами, до конца не изучены [6, 13, 14].

Цитогенетическим проявлением хромосомных рекомбинаций, приводящих к изменению экспрессии вовлеченных генов, является увеличение генетического материала Y-хромосомы. Оно может происходить в результате увеличения числа копий Y-хромосомы, например при синдромах, связанных с кариотипами, в которых присутствует одна или более добавочная Y-хромосома: 47,XY [6, 14], 48,XXYY [14], 49,XYYYY [11] и др.

Наличие дополнительной Y-хромосомы у мужчин оказывает влияние на развитие головного мозга: оно ассоциируется с увеличением объема белого и серого вещества, обуславливает особенности моторики,

речи и поведенческой регуляции [13]. К настоящему времени доказано, что увеличение генетического материала Y-хромосомы связано с социально-эмоциональными проблемами, обусловленными такими поведенческими чертами, как нарушение внимания, гиперактивность и импульсивность. В частности, индивиды с кариотипами ХУУ и ХХУУ предрасположены к развитию синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) [8, 10, 11]. Это подтверждается еще и тем фактом, что СДВГ более характерен для лиц мужского пола [10]. СДВГ встречается у 70–82% мужчин с кариотипом, включающим дополнительную Y-хромосому (синдромы 47,ХУУ; 48,ХХУУ), тогда как в общей популяции его частота составляет 3–10% [1–3, 14]. Основные фенотипические проявления наличия в геноме дополнительного материала Y-хромосомы – невнимательность, отвлекаемость, низкие организаторские способности, гиперактивность и/или импульсивность; чаще, чем в основной популяции, встречаются агрессивность, асоциальность и склонность к насилию. Ранними исследованиями была описана большая доля мужчин с дополнительным материалом Y-хромосомы в кариотипе среди заключенных и лиц с ментальной ретардацией, содержащихся в специальных учреждениях [14]. Фенотип, обусловленный дополнительным материалом Y-хромосомы, проявляется как результат эффекта «дозы» генов при более высоком уровне их экспрессии по сравнению с таковым при нормальном мужском кариотипе (46,XY) [3].

Увеличение генетического материала Y-хромосомы также может быть следствием либо амплификации, либо встраивания в хромосому более или менее протяженного участка из другой гомологичной или негомологичной хромосомы. Подобное изменение хромосом, цитогенетически проявляемое увеличением общей длины хромосомы, а также длины p- или q-плеча, до настоящего времени считалось полиморфизмом, который встречается в различных популяциях с определенной частотой. При этом в популяционных исследованиях частота выраженных вариантов размеров длинного плеча Y-хромосомы составляет около 5,6%. Однако еще в конце XX в. стало известно, что увеличение длины q-плеча Y-хромосомы (Yq+) ассоциировано с повышенным риском психических расстройств и гиперактивностью [4, 9]. При этом выраженность симптоматики коррелировала со степенью увеличения q-плеча. Подобные проявления могут быть обусловлены влиянием эффекта «дозы» генов, который закономерно возникает при появлении в геноме добавочного хромосомного материала, увеличивающего длину Y-хромосомы. Исследования связи размеров Y-хромосомы с развитием СДВГ у детей до настоящего времени не проводились.

Цель исследования – провести анализ ассоциации СДВГ с вариабельностью размера Y-хромосомы, а

также с другими возможными цитогенетически детектируемыми изменениями кариотипа.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Наиболее информативным методом, позволяющим оценить весь кариотип, является стандартный цитогенетический метод. Он дает возможность обнаружить не только полную форму цитогенетического отклонения от нормы, но и мозаичную, а также сделать вывод о происхождении хромосомных изменений (герминальном, эмбриональном) и возможности их передачи потомству. При обследовании детей с СДВГ для хромосомного анализа в качестве биологического образца использовали лимфоциты периферической крови, стимулированные митогином фитогемаглютинином.

Обследованы 62 ребенка в возрасте 6–15 лет с клинически диагностированным СДВГ, среди которых было 47 (75,8%) мальчиков и 15 (24,2%) девочек (основная группа). Девочки были включены в исследование с целью оценки возможной вовлеченности в цитогенетические варианты при СДВГ не только Y-хромосомы, но и других хромосом – как половых, так и аутосом. Полученные результаты сопоставлялись с результатами кариотипирования 45 условно здоровых детей без клинически установленных признаков СДВГ, которые составили контрольную группу (21 (46,7%) мальчик и 24 (53,3%) девочки).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Реанжировка обследованных на основании гендерного признака показала, что среди детей с кариотипом 46,XY доля тех, у кого был диагностирован СДВГ, была в 1,6 раза больше ($p < 0,05$), чем доля детей без синдрома, тогда как среди детей с кариотипом 46,XX доля имеющих СДВГ и не имеющих его статистически значимо не различались ($p > 0,05$). Данный факт дает цитогенетическое подтверждение того, что мальчики более подвержены развитию СДВГ.

Исследование показало, что в основной группе кариотип без цитогенетически детектируемых изменений половых хромосом встречался у $45,1 \pm 7,2\%$ мальчиков и у 100% девочек (всего у $69,3 \pm 5,8\%$ детей с СДВГ). В контрольной группе кариотип без изменений половых хромосом выявлен у $85,7 \pm 7,6\%$ мальчиков и у 100% девочек (всего у $93,3 \pm 3,7\%$ детей). Сравнение данных основной и контрольной групп показало, что среди детей с СДВГ доля тех, у кого кариотип не имел цитогенетически детектируемых изменений половых хромосом, была в 1,3 раза меньше ($p < 0,05$), чем среди детей без клинических признаков синдрома. Отсутствие изменений со стороны половых хромосом у девочек в нашем исследовании может свидетельствовать об отсутствии ассоциации цитогенетических вариаций X-хромосомы с СДВГ.

Однако то, что в нашем исследовании такой зависимости не было обнаружено, может быть и следствием малочисленности девочек, включенных в исследование. Для уточнения данного вывода необходимо проведение дополнительного исследования с участием большего числа девочек.

Изменения половых хромосом у 54,9% мальчиков затрагивали в основном длину Y-хромосомы. Данное цитогенетическое проявление до настоящего времени считалось не патологией, а полиморфизмом и расценивалось как вариант нормы. Однако в свете последних данных, касающихся выявления связи СДВГ с увеличением материала Y-хромосомы [1, 4, 14] и влияния эффекта «дозы» генов [3, 5], необходимо учитывать не только количество Y-хромосом в кариотипе, но и увеличение размеров данной хромосомы. В нашем исследовании у детей с СДВГ мы не обнаружили кариотипов со сверхчисленными Y-хромосомами. Однако у 19 из 47 (40,4 ± 7,2%) обследованных мальчиков с СДВГ было выявлено увеличение размера Y-хромосомы. Увеличенная Y-хромосома была выявлена и в кариотипе 1 мальчика из контрольной группы (табл.).

Согласно рассчитанному коэффициенту соотношения шансов риск развития СДВГ у мальчиков с Yr и Yq+ статистически значимо выше – в 33,9 раза ($\chi^2 = 22,3$; $p < 0,05$; OR = 33,9; 95% ДИ 4,31–267,1) по сравнению мальчиков без хромосомных изменений (без Ypss или Yqss+).

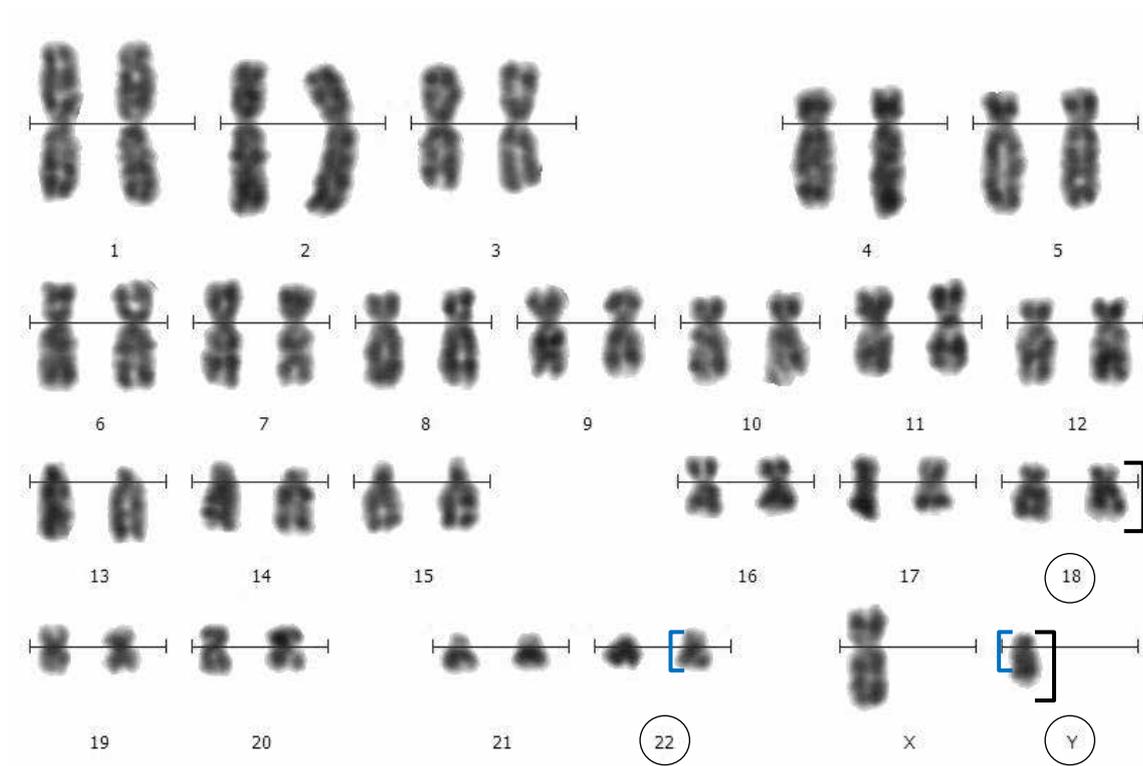
Оценка изменения длины Y-хромосомы носила объективно-субъективный характер. Изменение относительной длины Y-хромосомы устанавливали на основании ее сравнения с хромосомами 21 и 22 (G-группа мелких акроцентрических хромосом) и хромосомой 18 (мелкая субметацентрическая хромосома группы E). Если длина Y-хромосомы была сопоставима с длиной хромосомы 18, но в 1,5–2,0 раза больше длины хромосомы группы G, ее считали увеличенной. Если Y-хромосома была равна по размеру хромосоме группы G или незначительно больше ее, но меньше хромосомы 18, то данный цитогенетический вариант ее длины рассматривался как норма (рис. 1).

Изменение размеров затрагивало в основном длинное (q) плечо. Известно, что основной массив гетерохроматина в Y-хромосоме, за исключением небольших участков в прицентромерной области (p11.1–q11.1), расположен именно в q-плече (в локусе q12) (рис. 2). Изменение размеров q-плеча было отмечено как у детей с СДВГ (38,3 ± 7,1%), так и у детей контрольной группы (14,3 ± 7,6%). Это различие было статистически значимым ($p < 0,05$), что подтверждало неслучайность данного цитогенетического варианта и его связь с развитием СДВГ.

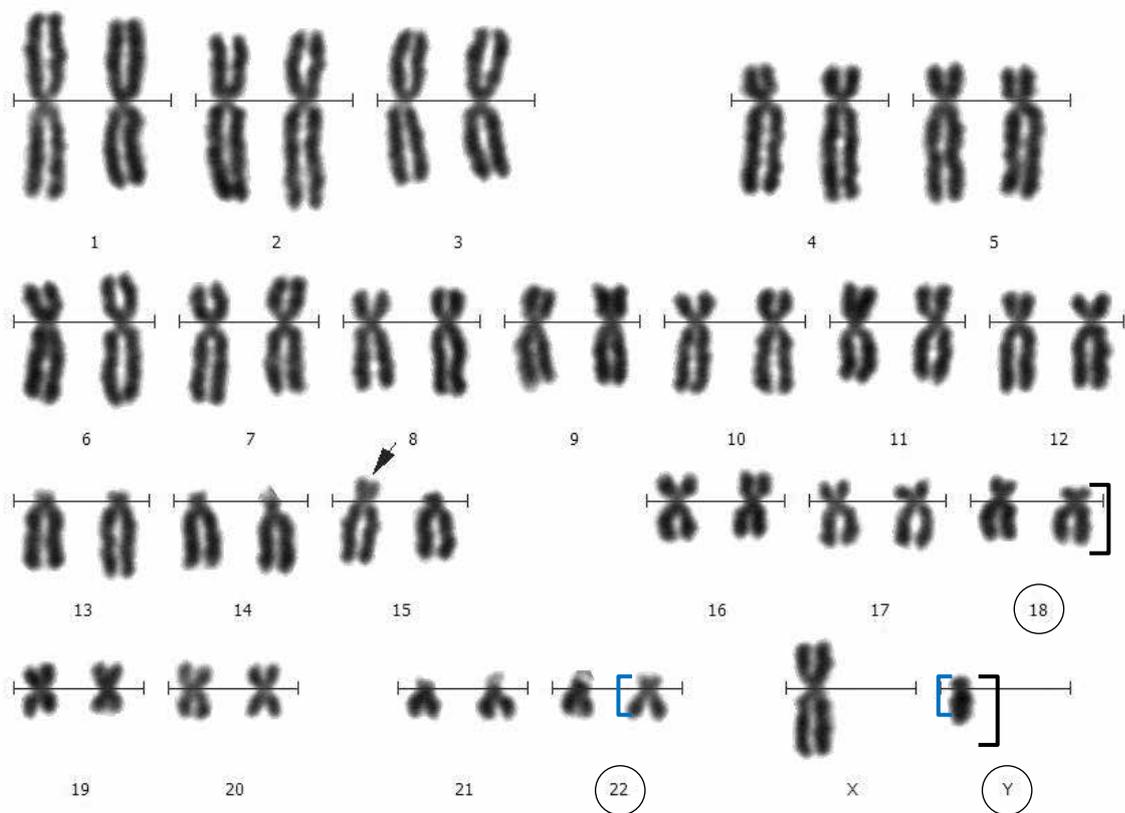
В одном случае (2,1 ± 2,1%) нами было отмечено увеличение короткого (p) плеча. Это изменение могло

Результаты цитогенетического исследования у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности и детей контрольной группы

Группа	Пол	Кол-во наблюдений (n)	Кариотип	Кариотип без цитогенетически детектируемых изменений половых хромосом			Увеличение длины Y-хромосомы			Yq+			Yr+		
				n	% (M ± m)	p	n	% (M ± m)	p	n	% (M ± m)	p	n	% (M ± m)	p
Основная	Мальчики	47	46,XY	28	45,1 ± 7,2	$p < 0,05$	19	40,4 ± 7,2	$p < 0,05$	18	38,3 ± 7,1	$p < 0,05$	1	2,1 ± 2,1	$p > 0,05$
	Девочки	15	46,XX	15	100	$p > 0,05$	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Контрольная	Всего	62	-	43	69,3 ± 5,8	$p < 0,05$	19	30,6 ± 5,8	$p < 0,05$	18	29,0 ± 5,8	$p < 0,05$	1	1,6 ± 1,6	$p > 0,05$
	Мальчики	21	46,XY	18	85,7 ± 7,6	-	1	4,8 ± 7,6	-	1	4,8 ± 7,6	-	0	0	-
	Девочки	24	46,XX	24	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Всего	45	-	42	93,3 ± 3,7	-	3	6,6 ± 3,7	-	3	6,7 ± 3,7	-	0	0	-



а



б

Рис. 1. Сравнительная оценка длины Y-хромосомы на основании сопоставления с мелкими акроцентрическими хромосомами G-группы (21 и 22) и мелкой субметоцентрической хромосомой 18 из E-группы

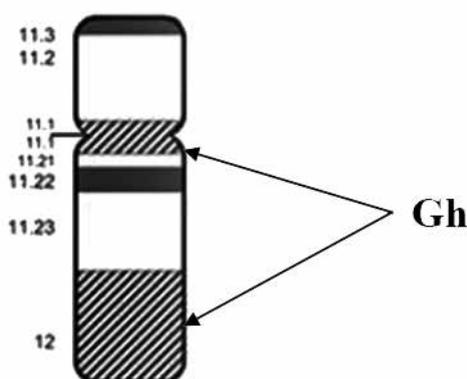


Рис. 2. Карта Y-хромосомы с расположением полос и гетерохроматиновых (Gh) участков в соответствии с Международной системой цитогенетической номенклатуры хромосом человека (International System for Human Cytogenetic Nomenclature) 2009

произойти как за счет амплификации региона гетерохроматина в р-плече Y-хромосомы (в локусе p11.1), так и за счет встраивания (инсерции) фрагмента другой хромосомы. В последнем случае перестройка могла затрагивать не только гетерохроматиновую, но и эухроматиновую область. Также не исключен вариант неравномерного транслокационного обмена фрагментами с другими хромосомами. Однако единичность случая увеличения р-плеча в группе детей с СДВГ говорит о недостоверности данного события, его случайности и отсутствии связи с СДВГ.

Необходимо отметить, что все выявленные нами случаи увеличения длины Y-хромосомы были полными цитогенетическими вариантами, т. е. обнаруженные изменения могут быть найдены во всех клетках организма, включая половые. Это говорит о возможности передачи вариантов длины Y-хромосомы, а также связанной с ней предрасположенности к СДВГ потомству и, следовательно, предполагает наличие наследственного фактора в развитии синдрома. Однако данная версия носит гипотетический характер и нуждается в подтверждении дальнейшими дополнительными исследованиями в расширенных выборках.

ВЫВОДЫ

У детей с СДВГ цитогенетически детектируемые изменения встречаются в 33,9 раза чаще, чем у детей без клинических признаков синдрома. Цитогенетических изменений, связанных с количественными перестройками, а также со структурными изменениями аутосом и X-хромосомы, нами не выявлено, однако было отмечено статистически значимое увеличение доли кариотипов с Y-хромосомой, размеры которой превышали норму, определенную на основании сравнения с хромосомами группы G и хромосомой 18. Установлено, что изменение длины Y-хромосомы реализуется за счет увеличения ее q-плеча, что согласуется с данными других исследований о влиянии на процесс развития СДВГ эффекта увеличения «дозы» генов. Таким образом, увеличение длины Y-хромосомы ассоциировано с СДВГ, может быть одним из факторов прогнозирования вероятности развития синдрома и использоваться в скрининговой и пренатальной диагностике.

ЛИТЕРАТУРА

1. 48,XXYY, 48,XXXY and 49,XXXXY syndromes: not just variants of Klinefelter syndrome / N. Tartaglia, N. Ayari, S. Howell, C. D'Epagnier, P. Zeitler // *Acta Paediatr.* – 2011. – Vol. 100, No. 6. – P. 851–860.
2. Attention-deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorders in males with XXY, XYY, and XXYY syndromes / N. Tartaglia, S. Davis, R. Hansen, R. Hagerman // *J. Intel. Dis. Res.* – 2006. – Vol. 50. – P. 787.
3. Attention-deficit hyperactivity disorder symptoms in children and adolescents with sex chromosome aneuploidy: XXY, XXX, XYY, and XXYY / N. R. Tartaglia, N. Ayari, C. Hutaff-Lee, R. Boada // *J. Dev. Behav. Pediatr.* – 2012. – Vol. 33, No. 4. – P. 309–318.
4. Behavioral and social phenotypes in boys with 47,XYY syndrome or 47,XXY Klinefelter syndrome / J. L. Ross [et al.] // *Pediatrics.* – 2012. – Vol. 129, No. 4. – P. 769–778.
5. Behavioral phenotypes in males with XYY and possible role of increased NLGN4Y expression in autism features / J. L. Ross [et al.] // *Genes Brain Behav.* – 2015. – Vol. 14, No. 2. – P. 137–144.
6. Brain morphology in children with 47, XYY syndrome: a voxel- and surface-based morphometric study / J. F. Lepage [et al.] // *Genes Brain Behav.* – 2014. – Vol. 13, No. 2. – P. 127–134.
7. Expression and genetic variability of PCDH11Y, a gene specific to Homo sapiens and candidate for susceptibility to psychiatric disorders / C. Durand [et al.] // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* – 2006. – Vol. 141, No. 1. – P. 67–70.

8. Length of the Y chromosome and chromosomal variants in inpatient children with psychiatric disorders: two studies / B. J. McConville [et al.] // *Can. J. Psychiatry*. – 1983. – Vol. 28, No. 1. – P. 8–13.
9. Loke, H. Biological factors underlying sex differences in neurological disorders / H. Loke, V. Harley, J. Lee // *Int. J. Biochem Cell Biol.* – 2015. – Vol. 65. – P. 139–150.
10. Mulligan, A. A case of ADHD and a major Y chromosome abnormality / A. Mulligan, M. Gill, M. Fitzgerald // *J. Atten. Disord.* – 2008. – Vol. 12, No. 1. – P. 103–105.
11. Paoloni-Giacobino, A. Chromosome Y polysomy: a non-mosaic 49, XYYYY case / A. Paoloni-Giacobino, J. Lespinasse // *Clin. Dysmorphol.* – 2007. – Vol. 16, No. 1. – P. 65–66.
12. Sex chromosomes and the brain: a study of neuroanatomy in XYY syndrome / D. M. Bryant [et al.] // *Dev. Med. Child Neurol.* – 2012. – Vol. 54, No. 12. – P. 1149–1156.
13. Social deficits in male children and adolescents with sex chromosome aneuploidy: a comparison of XXY, XYY, and XYYY syndromes / L. Cordeiro [et al.] // *Res. Dev. Disabil.* – 2012. – Vol. 33, No. 4. – P. 1254–1263.
14. Visootsak, J. Social function in multiple X and Y chromosome disorders: XXY, XYY, XYYY, XXXY / J. Visootsak, J. M. Graham // *Dev. Disabil. Res. Rev.* – 2009. – Vol. 15, No. 4. – P. 328–332.

CYTOGENETIC ALTERATIONS IN THE KARYOTYPE IN CHILDREN WITH ATTENTION-DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER

E. N. Majidova, S. N. Saidkhojaeva, Kh. Ya. Karimov, K. T. Boboev

Objective is to analyze the association of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and Y chromosome size variability and other possible cytogenetically detectable karyotype alterations.

Material and methods. 62 children aged 6–15 years with clinically diagnosed ADHD were examined. 45 conditionally healthy children without clinically determined signs of ADHD composed the control group.

Results and conclusions. The increase of Y chromosome length owing to its q-shoulder increase was detected in children with ADHD. In these children cytogenetically detected alterations were revealed more often than in children without the disorder clinical signs. This fact was proved to be one of the factors to prognosticate the possibility of this disorder formation and was allowed to be used in screening and prenatal diagnosis for early detection of predisposition to ADHD development.

Key words: attention-deficit hyperactivity disorder, karyotype, Y chromosome, phenotype, anti-social behaviour, children.