

Г. Г. БАТИКЯН, Л. А. ГУКАСЯН, Д. И. АКОПЯН, С. А. СУКИАСЯН

ВЫЯВЛЕНИЕ ХРОМОСОМНЫХ АНОМАЛИЙ У УМСТВЕННО ОТСТАЛЫХ ИНДИВИДОВ

В последнее время хромосомные заболевания интенсивно изучаются [1, 2, 5, 7]. В таких исследованиях особенно важное значение приобрел метод изучения полового хроматина, позволяющий особенно четко диагностировать аномалии, связанные с нарушением числа X-хромосом. Этим методом нами были выявлены хромосомные аномалии у больных психиатрических больниц ряда районов Армянской ССР, а также среди умственно отсталых детей специальных школ Еревана [1, 2].

В настоящей работе приведены данные по выявлению хромосомных аномалий у слабоумных индивидов. Исследования проводились в республиканском невро-психиатрическом диспансере и во вспомогательных школах-интернатах г. Еревана, Джрвежа и Апарана. Обследовано 506 умственно отсталых индивидов (211—представители женского пола, 295—мужского), среди них выявлены и описаны случаи трисомии X и мозаицизма типа XO/XX.

Известно, что в отдельных случаях индивиды, которые в отношении половых хромосом являются мозанками, представляют особый интерес. Клетки их тела различаются по хромосомным комплексам. По мнению некоторых исследователей, все случаи мозаицизма связаны с нерасхождением половых хромосом в митотических делениях раннего развития зиготы [12]. В зависимости от того, какой клеточный клон преобладает в той или иной ткани, варьируют его клинические проявления. Клинический полиморфизм особенно резко выражен при синдроме трисомии X, который чаще всего встречается в популяции слабоумных индивидов [3, 13, 16]. У этих больных наблюдается разная степень задержки умственного развития [13].

Материал и методика. В процессе работы основным методом исследования являлся экспресс-метод определения полового хроматина. Для изучения различных аномалий полового развития применялся также метод диагностики пола по крови [15], были исследованы «барабанные палочки» в сегментоядерных нейтрофилах крови больных. Исследование «барабанных палочек» проводилось на обычных гематологических препаратах, которые окрашивались азурэозином по Романовскому. Был проделан кариологический анализ, применен метод дерматоглифики и дактилоскопии. Анализы полового хроматина и кариотипа проводились ранее описанными нами методами [1, 2].

Для осуществления дерматоглифического анализа применялось взятие отпечатков методом типографской краски. Изучались ход папиллярных линий ладони, положение

трирадиусов, величина $\angle atd$. Отпечатки пальцев брались отдельно и изучались пальцевые узоры.

Для сравнения выбирался контроль из десяти отпечатков нормальных индивидов женского пола в возрасте от 14 до 16 лет.

Экспериментальная часть и результаты. Нормой одинарного полового хроматина для нормальных женщин был принят уровень от 20 до 70%. Нарушение числа телец полового хроматина в мазках слизистой щеки было обнаружено у двух представителей женского пола.

Больная Г., 15 лет, является пятым ребенком в семье. Беременность мать перенесла тяжело. Ребенок родился весом 2800 г. У него были обнаружены признаки рахитизма. Кормление было искусственным. В годовалом возрасте началось обильное выпадение волос, но через короткий промежуток времени волосяной покров вновь восстановился. Ходить больная начала в 4 года, говорить—в 5 лет. У нее невысокий рост (128 см), короткая шея без шейных складок, короткие пальцы рук, вес—33 кг. Анализ крови нормальный, в моче патологических изменений не обнаружено, менструальный цикл отсутствует. В данное время больная Г. учится в IV классе вспомогательной школы; успеваемость неплохая, характер уравновешанный.

Для изучения ядерного пола у больной Г. производилось исследование 500 ядер клеток мазков слизистой полости рта. Выяснилось, что у нее большой процент хроматин-отрицательных ядер—84,2% (табл. 1). Хро-

Таблица 1

Содержание телец полового хроматина в ядрах слизистой оболочки рта при обнаруженных аномалиях

Тип аномалий	Общее число исследованных ядер	Хроматин-отрицательные ядра		Хроматин-положительные ядра			
				одинарные		двойные	
		число	%	число	%	число	%
ХО/ХХ	500	421	84,20	79	15,80	—	—
ХХХ	555	268	48,28	196	35,31	91	16,39

матин-положительные ядра среди всех изученных составляли 15,8%. В сегментоядерных нейтрофилах крови были подсчитаны «барабанные палочки», являющиеся аналогами полового хроматина (табл. 2); из 800 нейтрофилов всего 3 имели «барабанные палочки» (0,37%).

По данным других исследователей [9, 17, 19], при изучении от 48 до 246 нейтрофилов в мазках крови женщин «барабанные палочки» были обнаружены в шести клетках, а в 500 нейтрофилах крови мужчин не обнаружены. У больной Г. содержание «барабанных палочек» в сегментоядерных нейтрофилах ниже, чем у нормальных женщин, и выше, чем у мужчин.

С целью выяснения точной системы половых хромосом был проделан кариологический анализ. При цитогенетическом исследовании были обнаружены две линии клеток с 45-ю и 46-ю хромосомами (рис. 1, 2). Всего

Таблица 2

Данные исследования сегментоядерных нейтрофилов в крови обследованных больных

Тип аномалий	Общее количество исследованных сегменто-ядерных нейтрофилов	Количество „барабанных палочек“					
		общее		одинарное		двойное	
		число	‰	число	‰	число	‰
ХО/ХХ	800	3	0,37	3	0,37	—	—
ХХХ	1500	18	1,2	14	0,93	4	0,27

было подсчитано 50 метафазных клеток (табл. 3). Количество клеток с 45-ю хромосомами составило 54%. В этих клетках наблюдалось отсутствие одной Х-хромосомы, что подтвердилось после идентификации хромосом. В клетках с 46-ю хромосомами (42%) наблюдался нормальный женский кариотип. Таким образом, у больной Г. установлено явление мозаицизма типа ХО/ХХ в системе половых хромосом.

Таблица 3

Результаты кариотипического анализа в случаях выявленных аномалий

Тип аномалий	Количество изученных метафаз	Количество хромосом в метафазе							
		47		46		45		44	
		число	‰	число	‰	число	‰	число	‰
ХО/ХХ	50	—	—	21	42	27	54	2	4
ХХХ	50	43	86,0	5	10	1	2	1	2

В ряде исследований показано, что при наличии полового хроматина в случае дисгенезии гонад также обнаруживается мозаика ХО/ХХ [18].

В литературе описано много случаев мозаицизма с подобной системой половых хромосом [6, 10, 14, 21]. По мнению Полани, зигота ХО дает начало двум дочерним клеткам подобного кариотипа. Одна из них при правильном делении образует клон клеток ХО, при делении же другой клетки происходит нерасхождение половых хромосом, вследствие чего возникают клетки О и ХХ. Клетка, лишенная Х-хромосомы, погибает, а клетка ХХ размножается. Таким образом, возникает мозаика ХО/ХХ [11, 20]. Не исключено, что больная Г.— результат подобного типа нерасхождения.

Результаты дерматоглифического анализа больной Г. приведены в табл. 4. Сопоставляя данные вышеуказанной таблицы с данными контроля (табл. 5), мы пришли к выводу, что между ними резких изменений не наблюдается. Однако у больной Г. отмечено некоторое уве-

Таблица 4

Данные дерматоглифики больной Г.*

Левая ладонь					Правая ладонь				
Тип ладони	I				I				
Величина $\angle atd$	52°				52°				
Узоры на межпальцевых подушечках	две петли на IV межпальцевой подушечке				петля на III межпальцевой подушечке				
Узоры на гипотенаре	гипотенар представлен системой дуговых папиллярных линий				течение папиллярных линий на гипотенаре атипическое, нерегулярное, поперечное				
Главные ладонные линии	Д	С	В	А	Д	С	В	А	
	7	7	5"	5'	11	9	7	5'	
Формула ладони	7.7.5."5—t—A ^u 0.0.0.Dd				11.9.7.5' —t—0.0.0.L.0.				

* А" — ульнарная дуга; L — петля; D — петля, которая сопровождается дополнительным межпальцевым трирадиусом; d — малая петля, связанная с дополнительным трирадиусом.

Таблица 5

Данные дерматоглифики контроля

Левая ладонь					Правая ладонь				
Тип ладони	II				II				
Величина $\angle atd$	42°				44°				
Узоры на межпальцевых подушечках	петля на IV межпальцевой подушечке				дуговые папиллярные линии на IV межпальцевой подушечке				
Узор на гипотенаре	гипотенар представлен ульнарными дугами				гипотенар представлен ульнарными дугами				
Главные ладонные линии	Д	С	В	А	Д	С	В	А	
	7	5"	5"	5'	9	7	5"	5'	
Формула ладони	7.5".5".5'. —t—A _u .0.0.0.L.				9.7.5.5. —t—A ^u .0.0.0.A.				

личение $\angle atd$ (рис. 7, 8), выявлены высокий гребневой счет и относительно большое число ульнарных петель. Отмечено также иное распределение узоров на пальцах.

Больная Н., 16 лет, является третьим ребенком в семье. Беременность матери протекала нормально. Ребенок родился весом 2800 г. Ходить начала с двух лет, разговаривать — с четырех. В детстве болела спазмофилией. С семи лет пошла в школу; первые два года училась в массовой школе, но по своим умственным способностям отставала от сверстников и была переведена во вспомогательную школу-интернат. Кроме нее в семье еще трое детей, по умственным способностям они не отличаются от своих сверстников, и все посещают массовые школы. В настоящее время больная Н. учится в 7 классе. Успеваемость хорошая, характер спокойный. Антропометрические данные: рост—156 см, вес—45,5 кг. Анализ крови нормальный. Наблюдается нерегулярность менструального цикла. Больная жалуется на боли в желудке, часто болеет гриппом.

Известно, что постоянным признаком синдрома трисомии X является наличие двух телец полового хроматина в ядрах соматических клеток [13]. При выявлении синдрома трисомии X у больной Н. главным диагностическим признаком служило содержание двойных хроматиновых телец в ядрах слизистой оболочки рта (рис. 4). Учитывались тельца полового хроматина, расположенные у ядерной оболочки. Исследования проводились в 555 интерфазных ядрах.

Выяснилось, что из общего числа изученных ядер 268—хроматин-отрицательные (42,28%), а 287—хроматин-положительные (51,71%), из которых 196 ядер (35,31%) с одинарным числом полового хроматина, а 91 ядро (16,39%)—с двумя (табл. 1).

У больной Н. исследовались также «барабанные палочки» в сегментоядерных нейтрофилах крови (табл. 2). Как следует из таблицы, всего было подсчитано 1500 сегментоядерных нейтрофилов, из коих в 18-и были обнаружены «барабанные палочки», при этом в 14-и сегментоядерных нейтрофилах крови наблюдались одинарные «барабанные палочки», а в четырех—двойные (рис. 5, 6).

Обнаружение этих образований в сегментоядерных нейтрофилах крови служит дополнительным диагностирующим признаком данной хромосомной аномалии.

Таким образом, лишние тельца полового хроматина у больной Н., а также двойные «барабанные палочки» дали возможность сделать заключение о числе половых хромосом, так как установлено соответствие между количеством хромосом в ядре и числом телец полового хроматина. Это еще раз подтвердилось данными кариологического анализа (табл. 3). Всего было проанализировано 50 метафазных пластинок, из которых 43 имели по 47 хромосом, что составляет 86%, 5 метафазных пластинок имело по 46 хромосом (10%). Идентификация хромосом подтвердила, что в хромосомном наборе больной Н. имеются три половые хромосомы (XXX) (рис. 3). В дополнение к нормальному набору системы половых хромосом у больной Н. имеется лишняя женская хромосома, которая, очевидно, является результатом нерасхождения одной X-хромосомы в мейозе матери [13].

Данные дерматоглифики приведены в табл. 6. По сравнению с контролем (табл. 5, 6) отмечено некоторое увеличение $\angle atd$, относительно высокий гребневой счет, а также различия в распределении узоров на пальцах (рис. 8, 9).

Среди обследованных мужчин нарушения, связанные с X-хромосомой, не наблюдались. В мазках слизистой щеки у некоторых из них отмечено наличие 1—4% глыбков полового хроматина. По мнению некоторых авторов, половой хроматин в отдельных клетках организма мужского пола является следствием гетерохроматизации X-хромосомы, связанной с запаздыванием ее редупликации в силу каких-то особенностей этих клеток [8]. Другие исследователи считают, что хромоцентры аутосом в мужских клетках могут напоминать тельца полового хроматина [8].

Т а б л и ц а 6

Данные дерматоглифики больной Н.*

Левая ладонь					Правая ладонь				
Тип ладони	II				II				
Величина $\angle atd$	55°				50°				
Узоры на межпальцевых подушечках	петля на III межпальцевой подушечке				петля на III межпальцевой подушечке				
Узоры на гипотенаре	течение папиллярных линий атипическо-нерегулярное, поперечное				узор гипотенара представлен в виде радиальной петли				
Главные ладонные линии	Д 11	С 9	В 7	А 4	Д 11	С 9	В 7	А 5'	
Формула ладони	11.9.7.4 — t.0.0.0.L.0.				11.9.7.5' — t—L'.0.0.L.0.				

* L' = радиальная петля; t — осевой трирадиус.

Таким образом, исследование полового хроматина в ядрах слизистой щеки, «барабанных палочек» в сегментоядерных нейтрофилах крови, дерматоглифики и кариологический анализ подтвердили тип нарушений у исследованных больных.

Ереванский государственный университет,
научно-исследовательская лаборатория цитологии

Поступило 10.1 1972 г.

Հ. Գ. ԲԱՏԻԿՅԱՆ, Լ. Ա. ՂՈՒԿԱՍՅԱՆ, Զ. Ի. ՀԱԿՈԲՅԱՆ, Ս. Ա. ՍՈՒՔԻԱՍՅԱՆ

ՔՐՈՄՈՍՈՄԱՅԻՆ ԱՆՈՄԱԼԻԱՆԵՐԻ ՀԱՅՏՆԱԲԵՐՈՒՄԸ ՄՏԱՎՈՐԱՊԵՍ ՀԵՏԱՄՆԱՑ ԱՆՀԱՏՆԵՐԻ ՄՈՏ

Ա մ փ ո փ ու մ

Տվյալ աշխատանքում ուսումնասիրվել է քրոմոսոմային հիվանդությունն ունեցող իգական սեռի 2 անհայտ, որոնք հայտնաբերվել են Երևանի, Զրվեժի, Լկպարանի օժանդակ ինտերնատ- դպրոցների և ռեսպուբլիկական ներո-հոգեբուժական դիսպանսերի մտավորապես հետամնաց անհատների ուսումնասիրության ժամանակ:

Հայտնաբերված անոմալիաների մոտ ուսումնասիրվել են՝ սեռական քրոմատինը՝ այտի լորձաթաղանթի կորիզներում, «թմբուկային ձողիկները» արյան հատվածակորիզային նեյտրոֆիլներում, դերմատոգլիֆիկան:

Կատարվել է նաև կարիոլոգիական անալիզ:
Վերահիշյալ հետազոտությունները հաստատում են խանգարման տիպը հայտնաբերված անոմալիաների մոտ: Արական սեռին պատկանող անհատների մոտ քրոմոսոմային հիվանդություններ չեն նկատվել:

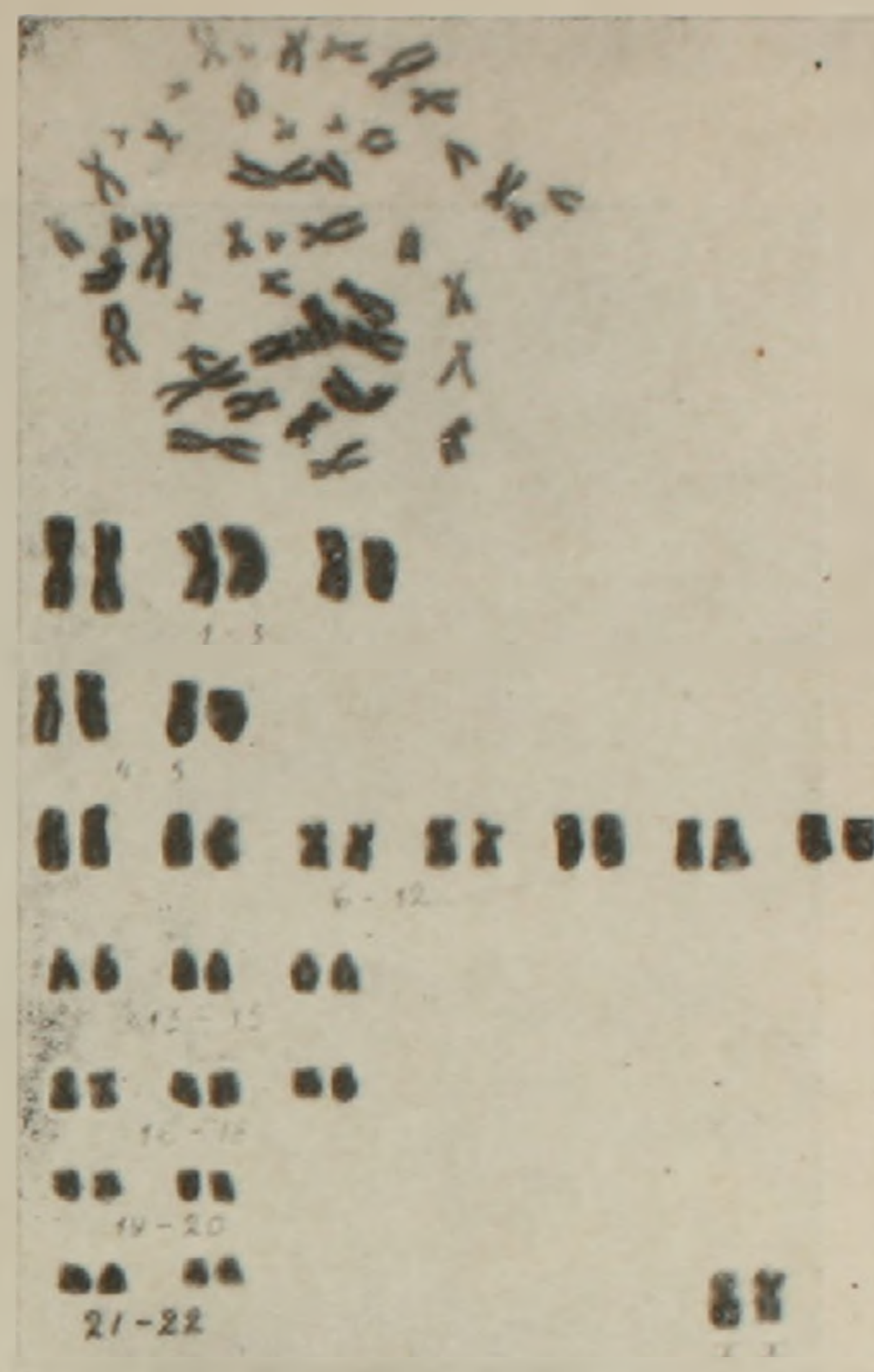
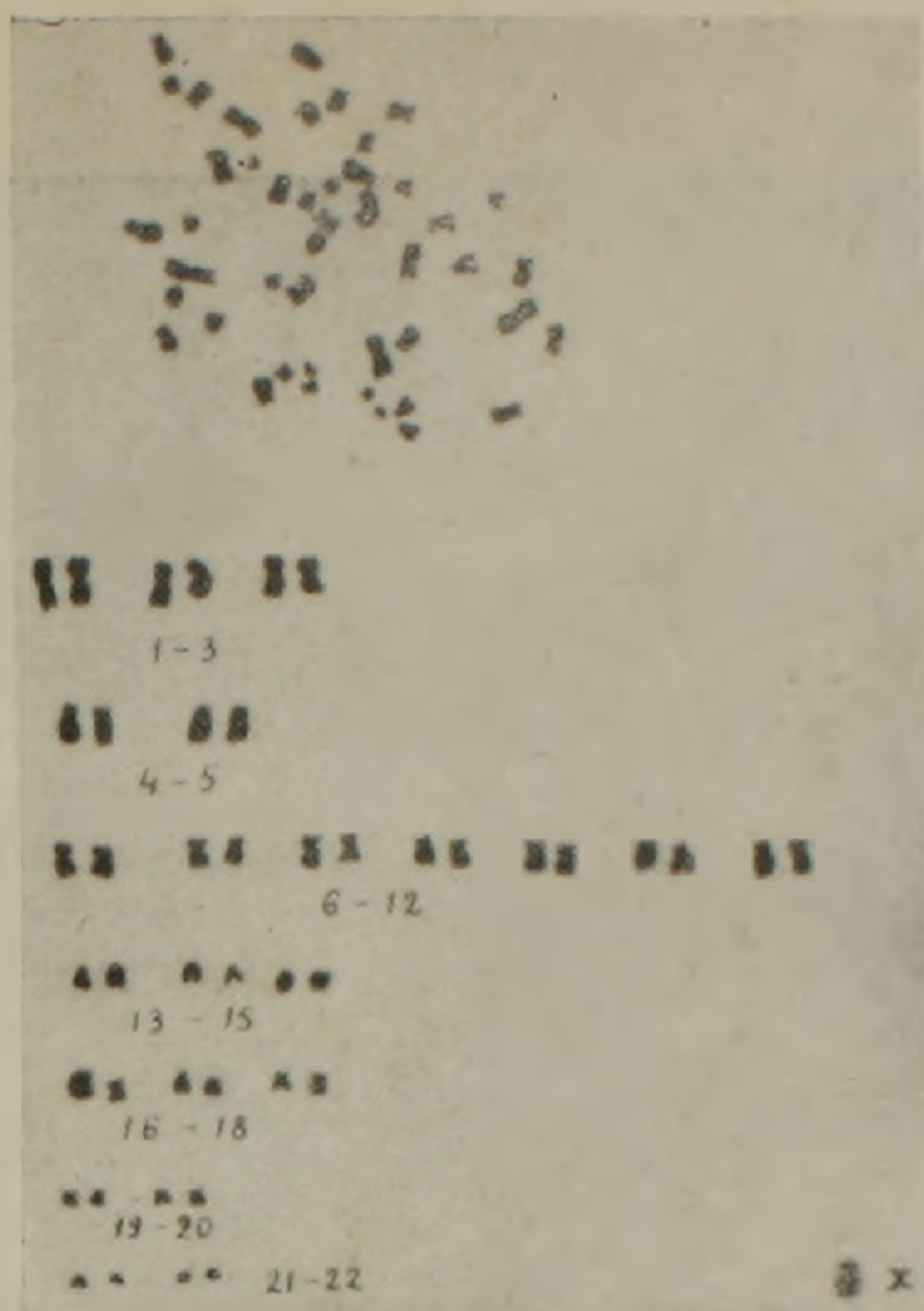


Рис. 1. Картиотип больной Г. с одной X-хромосомой.

Рис. 2. Картиотип больной Г. с двумя хромосомами.

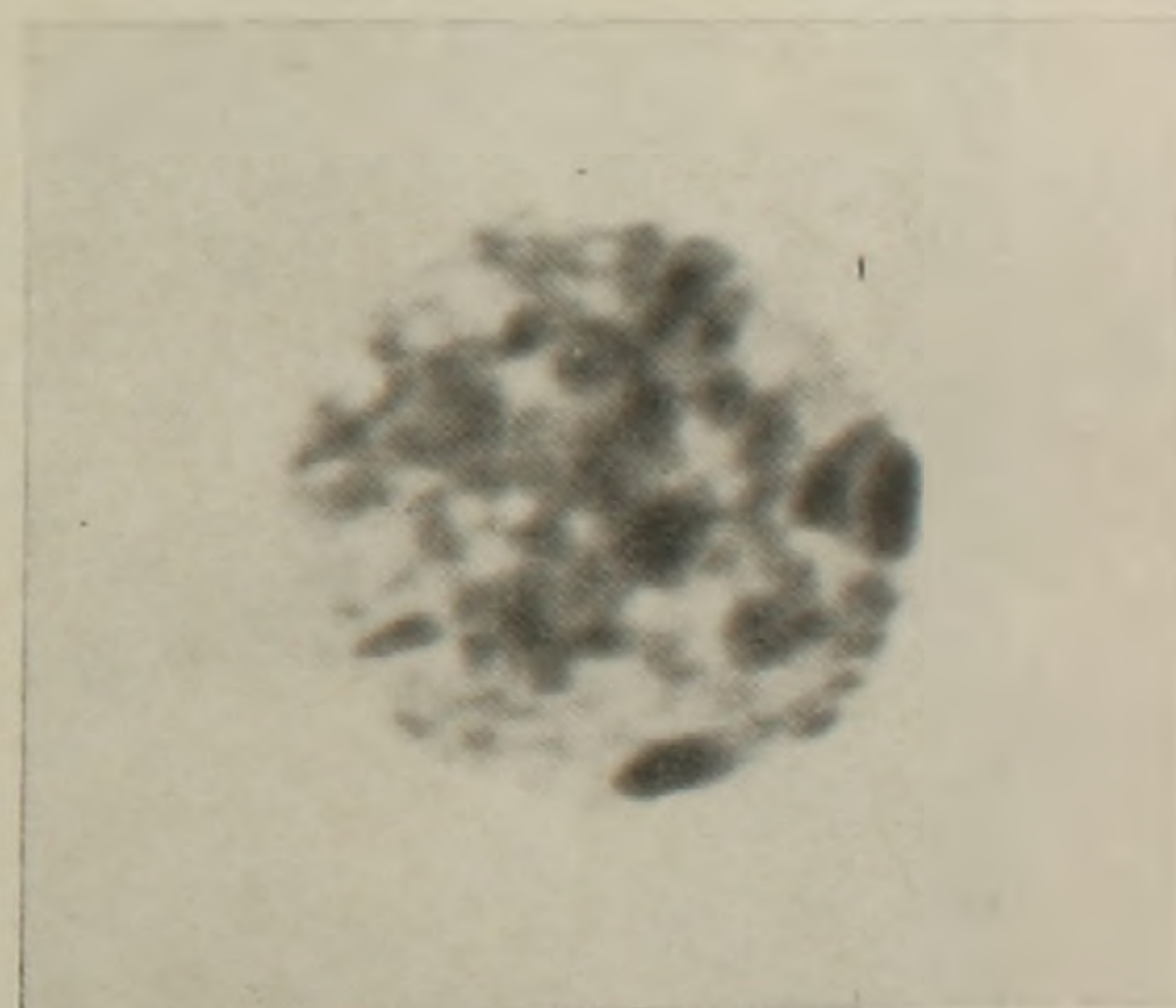
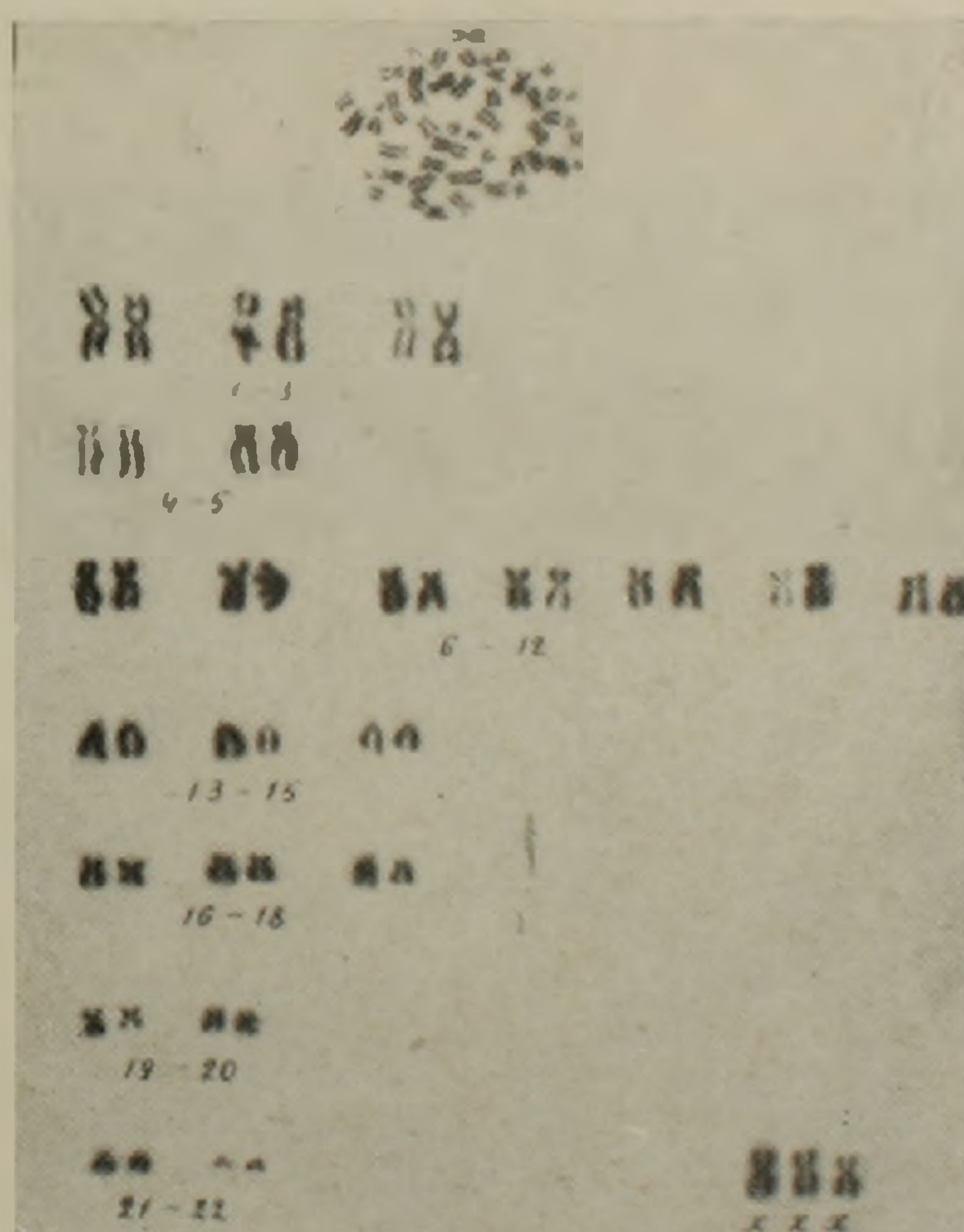


Рис. 3. Картиотип больной Н. с тремя X-хромосомами.

Рис. 4. Двойной половой хроматин в ядрах слизистой оболочки рта больной Н.

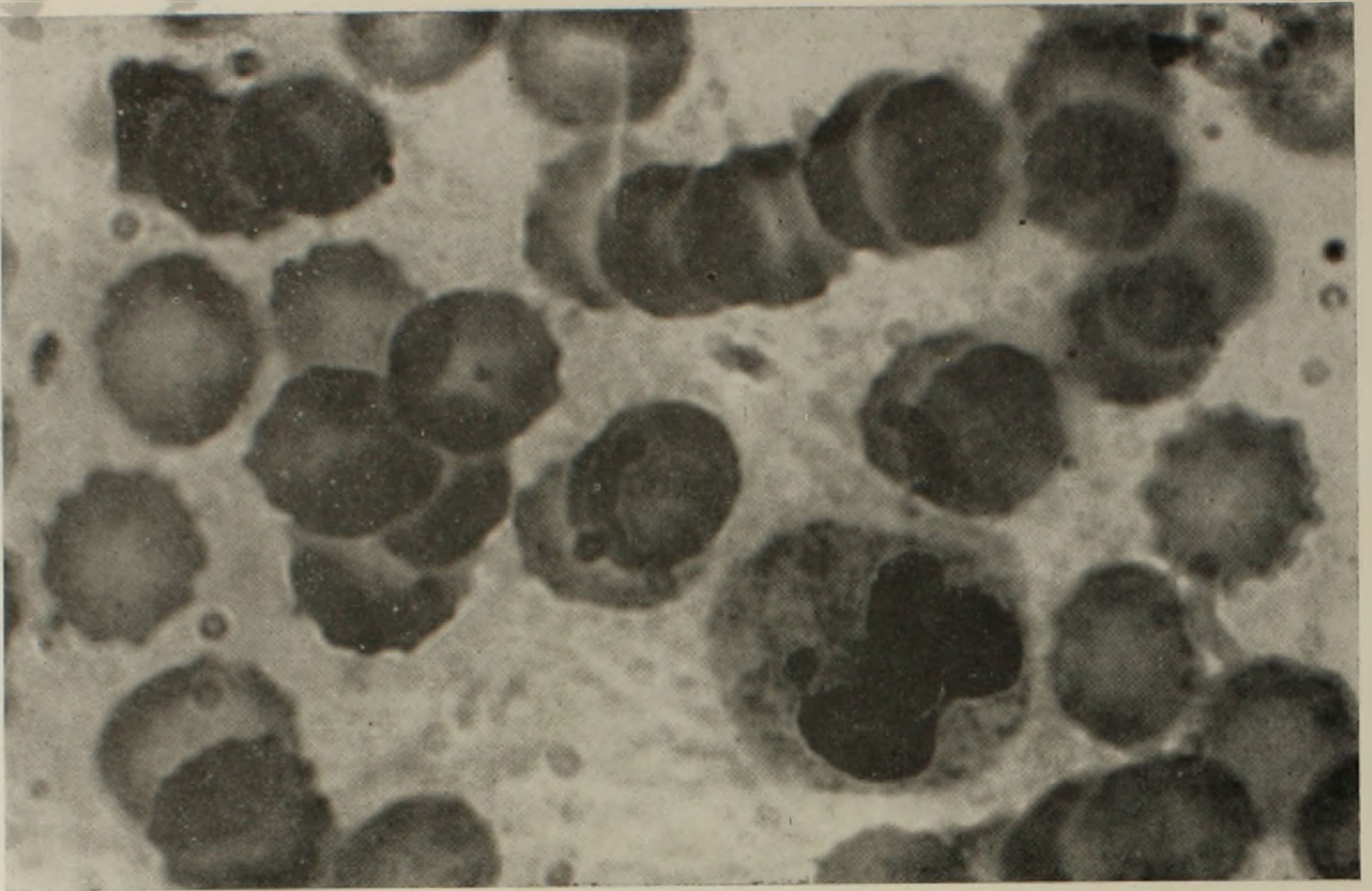


Рис. 5. Ядро сегментоядерного нейтрофила с одной «барабанной палочкой» у больной Н.

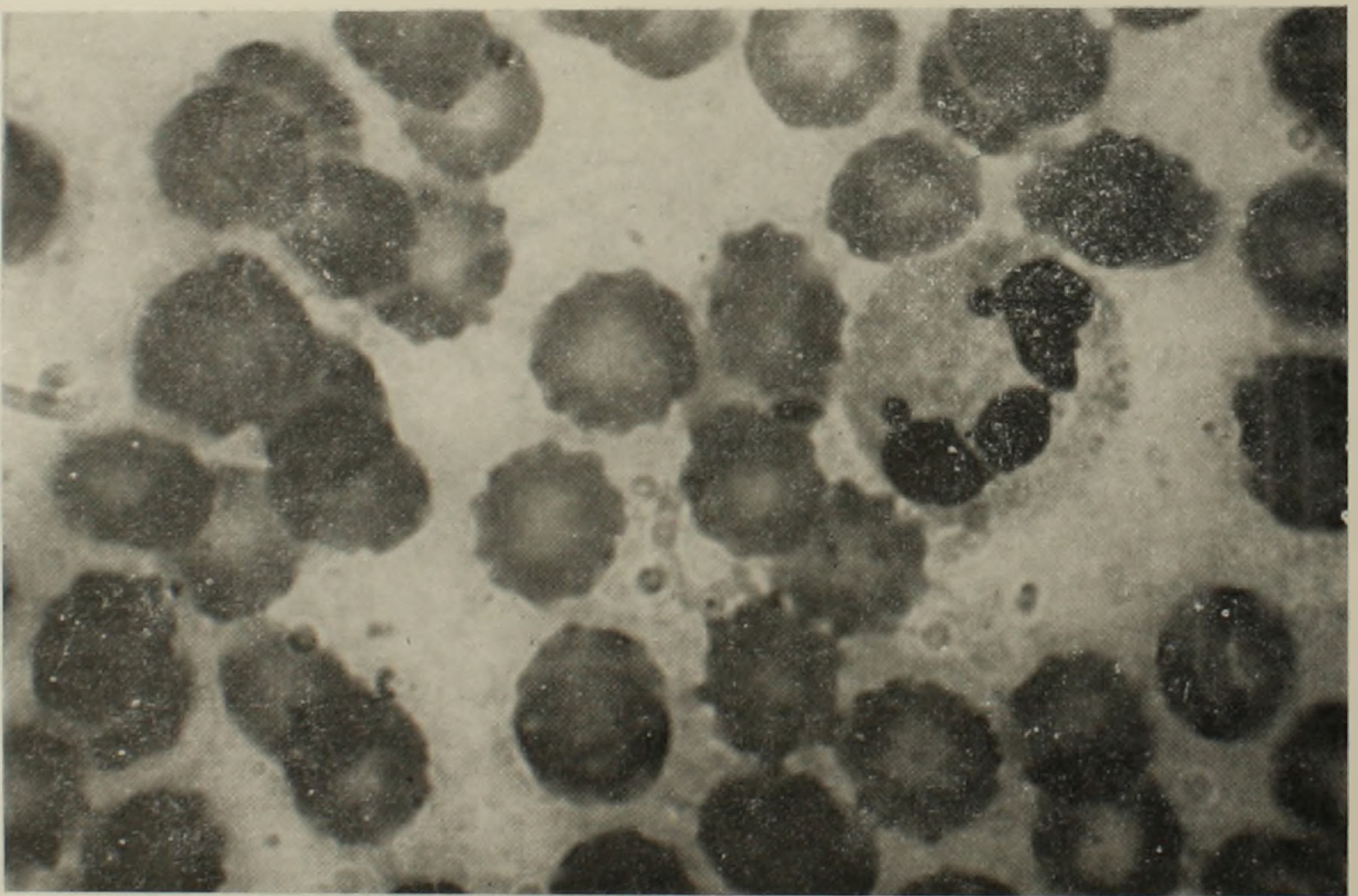
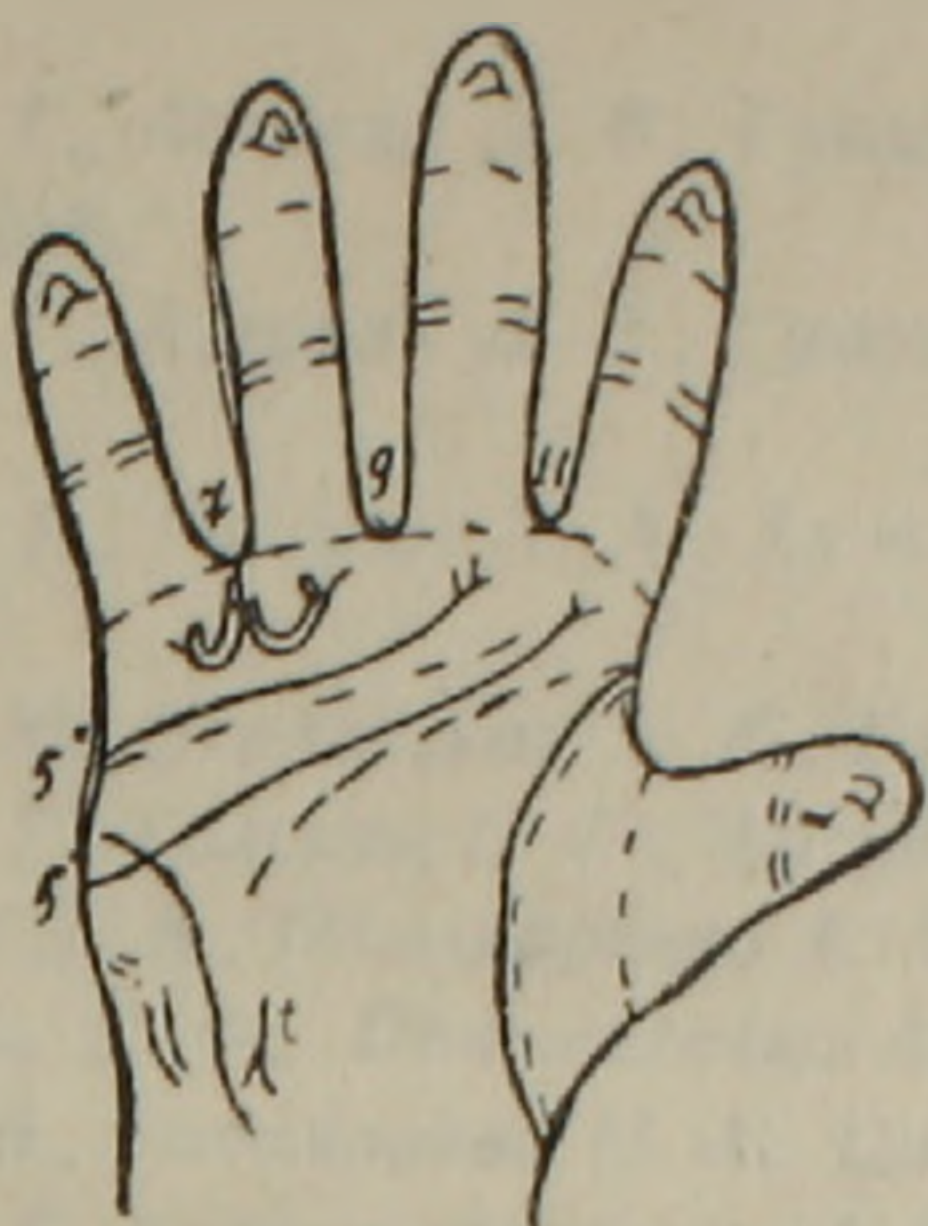
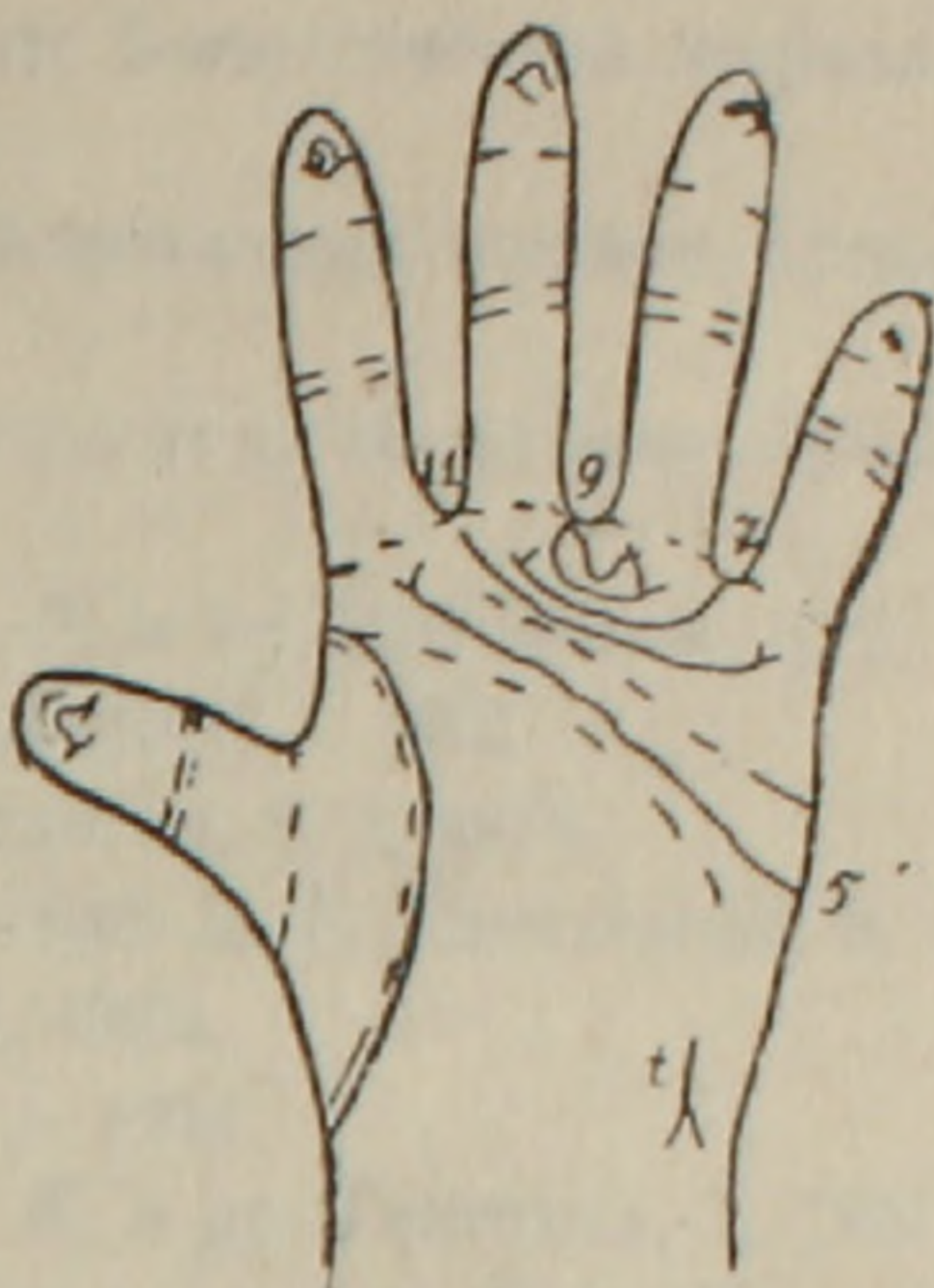


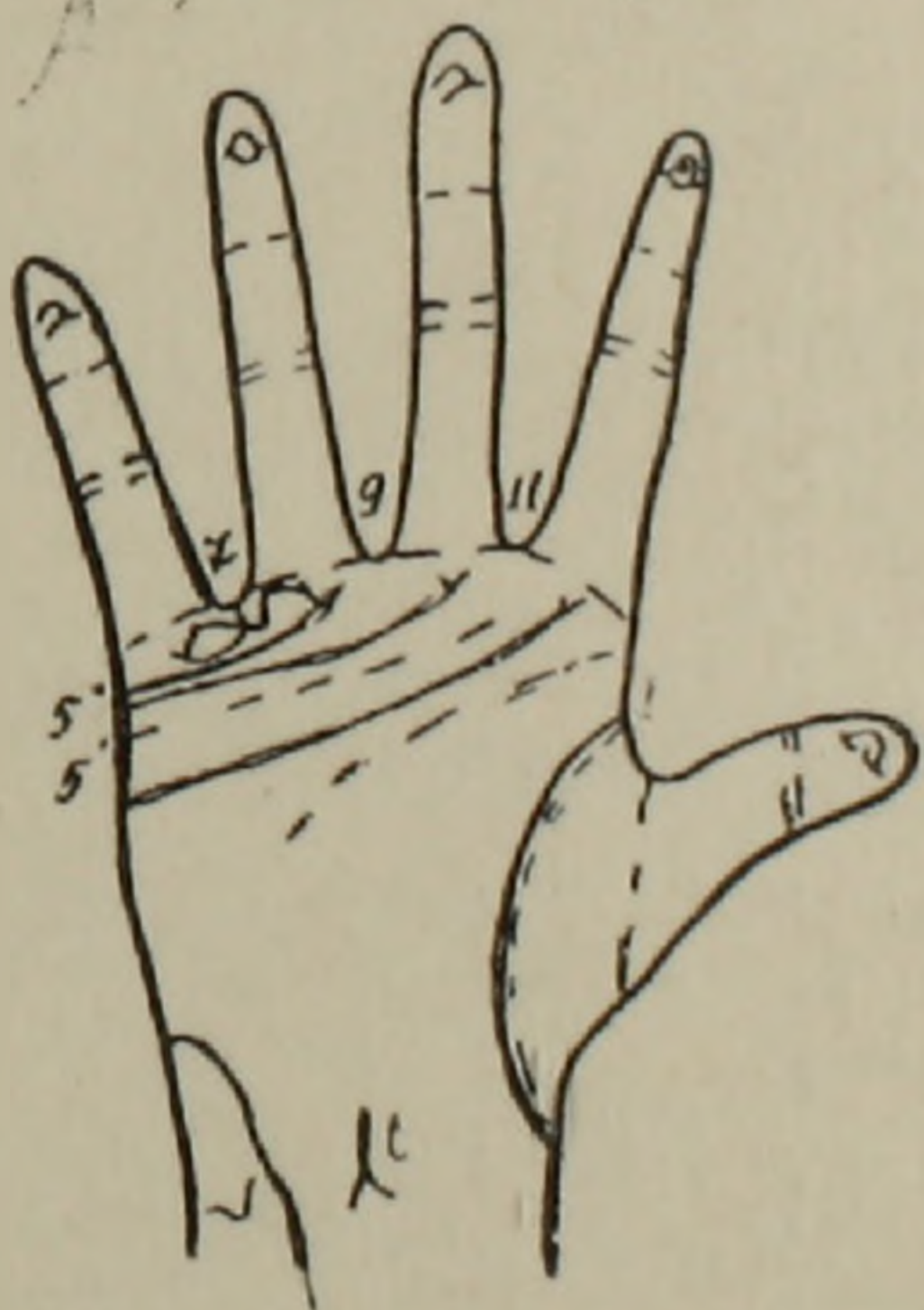
Рис. 6. Ядро сегментоядерного нейтрофила с двумя «барабанными палочками» у больной Н.



7



8



9

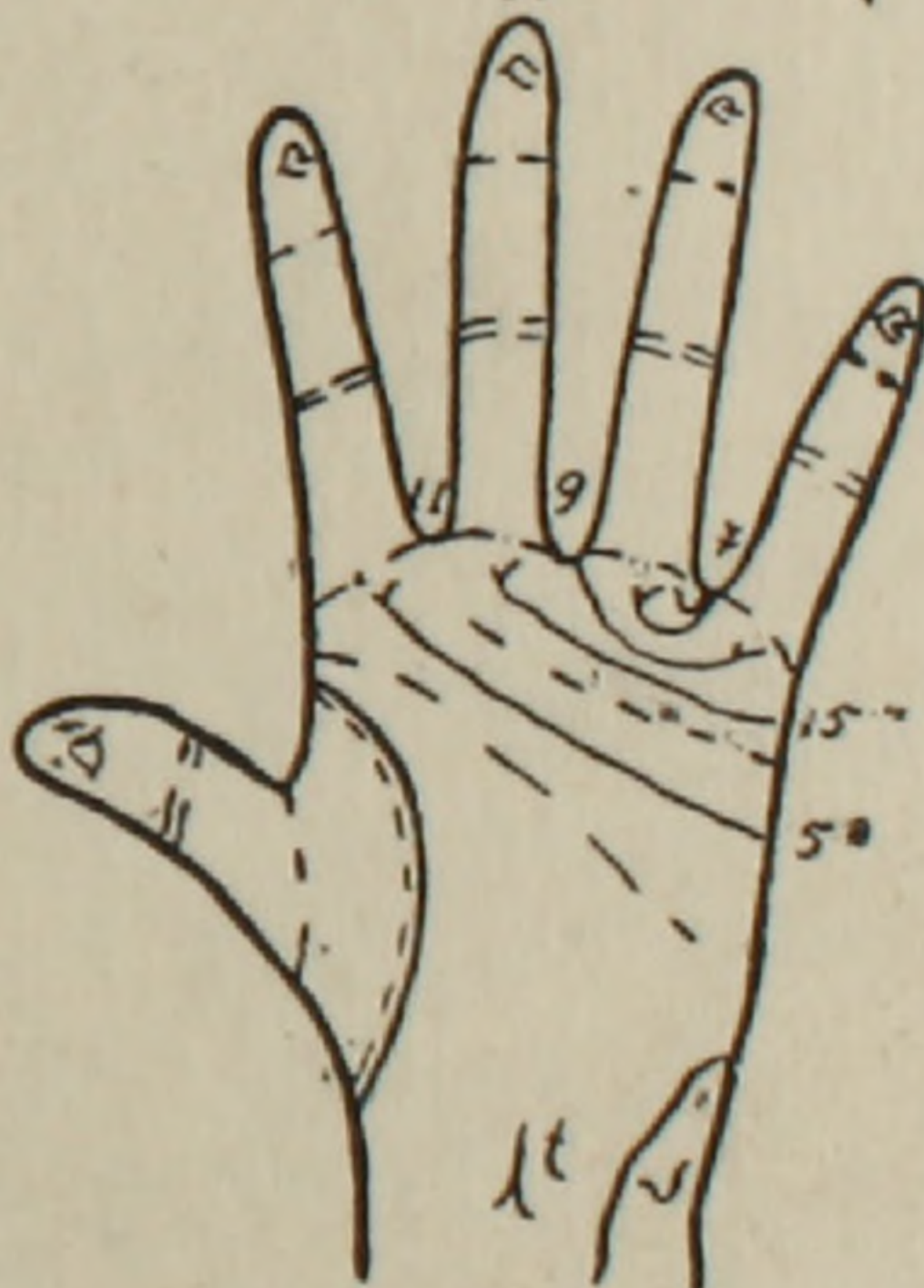


Рис. 7. Схематическое изображение папиллярных узоров на руках больной Г.

Рис. 8. Схематическое изображение папиллярных узоров на руках нормального индивида (контроль).

Рис. 9. Схематическое изображение папиллярных узоров на руках больной Н.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Батикян Г. Г., Абгарян Д. В., Гукасян Л. А. и др. Биологический журнал Армении, XXI, 1, 1968.
2. Батикян Г. Г., Абгарян Д. В., Гукасян Л. А. Биологический журнал Армении, XXII, 6, 1969.
3. Батикян Г. Г., Гукасян Л. А., Акопян Д. И. Биологический журнал Армении, XXII, 1, 1969.
4. Бреслер В. М., Верлинская Д. К., Горощенко Ю. Л. и др. Цитология, 8, 2, 1966.
5. Буланов А. Г., Голодец С. Г., Церцвадзе Г. Г. Генетика, 1, 1967.
6. Верлинская Д. К., Пономаренко А. М. и др. Цитология, 8, 2, 1966.
7. Давиденкова Е. Ф., Пономаренко А. М., Верлинская Д. К. Цитология, 8, 2, 1966.
8. Зыбина Е. В., Тихомирова М. М. Цитология, 7, 5, 1965.
9. Косяков К. С. Успехи современной биологии, 51, 1, 1961.
10. Либерман Л. Л., Бреслер В. М., Верлинская Д. К. и др. Генетика, 7, 1967.
11. Либерман Л. Л. Врожденные нарушения полового развития. Л., 1966.
12. Прокофьева-Бельговская А. А. Цитология, V, 5, 1963.
13. Давиденкова Е. Ф. Хромосомные болезни человека. Л., 1965.
14. Craig A. P., Schteingart D. E. and Shaw M. W. J. clin. endocrinol, 238, 1963.
15. Davidson W. M. and Smith D. R. Brit. med. J. 4878, 1954.
16. Day R. W., Larson W., Wright S. W. J. Pediatrics, 64, 1, 24, 1964.
17. Dihlmann W. Folia haematol (Lpzg), 75, 2, 1957.
18. Ferrier P., Gartler S. M. a. o. Am. J. dis. child. 102, 14, 1, 1961.
19. Peiper V., Oehme J. Klin. Wochenschr. 34, 39/40, 1956.
20. Polani P. E. In: Molecular genetics and human disease London, 1961.
21. Sanderberg A. A., Koepf G. F. a. o. Amer. J. Hum. Genet. 12, 1960.