ეკატერინე დადუნაშვილი

ქრომოსომული არასტაბილურობა ოლიგოფრენიის შემთხვევაში

თბილისი

2009

UDC (უაკ) 616.899+575.224.23
დ-134

მონოგრაფია ეხება საქართველოში ოლიგოფრენიის არა-დიფერენციალური ფორმებით დაავადებულ ინდივიდთა ქრომოსომული არასტაბილურობის ცოტოგენეტიკურ შესწავლას.

რედაქტორი: **იოსებ კაპანაძე**
აფხაზეთის აკადემიის პროფესორი,
ბიოლოგიის მეცნიერებათა
დოქტორი

რეცენზენტი: **შორენა შარია**
სოხუმის უნივერსიტეტის
ბიოლოგიის დოქტორი

ნონა თადუმაძე
ბიოლოგიის დოქტორი

ISBN 978-9941-0-1984-5

შინაარსი

შესავალი	5
ლიტერატურის მიმოხილვა	6
ოლიგოფრენიის არადიფერენცირებული და დიფერენცირებული ფორმების გენეტიკური ასპექტები	6
ავტოსომურ ქრომოსომათა დარღვევები პათოლოგიების დროს	23
სასქესო ქრომოსომების ანომალიებთან დაკავშირებული სინდრომები, რომელთაც თან ახლავს გონებრივი ჩამორჩენილობა	27
აროცენტრულ ქრომოსომათა ბირთვაკის ორგანიზატორების აქტივობა და ასოციაციური მაჩვენებელი პათოლოგიების შემთხვევაში	29
შვილეულ ქრომატიდთა შორის გაცვლების ცვალებადობა პათოლოგიების დროს	34
რეპარაციული პროცესების დარღვევასთან დაკავშირებული მემკვიდრული პათოლოგიები	37
კვლევის მასალა და მეთოდი	41
კვლევის ობიექტი	41
პერიფერიული სისხლის ლიმფოციტების კულტივირება და ქრომოსომული პრეპარატების მიღება	41
ფრაგილური საიტების ექსპრესია პერიფერიული სისხლის ლიმფოციტებში	44
მიტომიცინ – C-თი ინდუცირებული ქრომოსომების რაოდენობრივ-სტრუქტრული დარღვევების აღრიცხვა	46
დნმ-ის არაგეგმიანი სინთეზის ინტენსივობის განსაზღვრა	48
ლიმფოციტების ტრანსკრიპციული აქტივობის შეფასება Ag-NOR ტესტის მიხედვით	50
ქრომოსომების C-ბენდირება	52

გამოკვლევათა შედეგები	54
ქრომოსომების სტრუქტურული და რაოდენობრივი დარღვევები ოლიგოფრენიით დაავადებულ ინდივიდებში ქრომოსომული აბერაციების სიხშირე	54
ანეუპლოიდია და პოლიპლოიდია	58
მიტომიცინი C-თი ინდუცირებული ქრომოსომათა სტრუქრურული დარღვევები	60
მიტომიცინი C-თი ინდუცირებული ქრომოსომათა რაოდენობრივი დარღვევები	63
ქრომოსომების მსხვრევადი უბნების ექსპრესია გონებრივად ჩამორჩენილ ინდივიდებში	65
ქრომოსომათა სტრუქტურული დარღვევებისა და გეპების სიხშირე ფრაგილური საიტების ინდუქციის პირობებში	65
ქრომოსომათა რაოდენობრივი დარღვევების სიხშირე ფრაგილური საიტების ინდუქციისას	71
დნმ-ის არაგეგმიანი სინთეზის ინტენსივობა ოლიგოფრენიის არადიფერენცირებული ფორმების შემთხვევაში	74
ბირთვაკმაორგანიზებელი უბნების ტრანსკრიფციული აქტივობა ოლიგიფრენიით დაავადებულ ინდივიდებში. Ag^{+}– პოზიტიური ბირთვაკმაორგანიზებელი უბნების სიხშირე და მათი განაწილება	76
აკროცენტრული ქრომოსომების ასოციაციების სიხშირე და ტიპები	79
C – სტრუქტურული ჰეტეროქრომატინის პოლიმორფიზმი ოლიგოფრენიის არადიფერენცირე-ბული ფორმებით დაავადებულ ინდივიდებში	82
განსჯა	87
დასკვნები	96
ლიტერატურის სია	98

შესავალი

თემის აქტუალობა. ინტენსიური კვლევების მიუხედავად ოლიგოფრენიის არადიფერენცირებული ფორმების პათოგენეზი და განვითარების მექანიზმები ბოლომდე არ არის შესწავლილი.

ცნობილია, რომ ოლიგოფრენიის დიფერენცირებული ფორმების დროს, როგორიცაა დაუნის სინდრომი, მარტინ ბელის სინდრომი და სხვა, დაავადებების ეტიოლოგიასა და პათოგენეზში გადამწყვეტ როლს ასრულებს ცალკეულ ქრომოსომათა ანომალური ვარიანტები. აგრეთვე აღნიშნული დიფერენცირებული ფორმები ხასიათდებიან ზოგადი ქრომოსომული არასტაბილურობითაც. ბოლო წლებში გაჩნდა ცნობები, რომლებიც მიუთითებენ ქრომოსომული არასტაბილურობის შესახებ ოლიგოფრენიის არადიფერენცირებული ფორმებით დაავადებულ ინდივიდებშიც. ზოგადად უნდა აღინიშნოს, რომ ქრომოსომული დარღვევების სიხშირე კორელაციაშია გონებრივი ჩამორჩენილობის სიმძიმესთან (Бочкова Н., 1997; Yassen 2001).

ოლიგოფრენიის არადიფერენცირებული ფორმების დაახლოებით ნახევარი მემკვიდრულ ხასიათს ატარებს. ამ პათოლოგიებთან მიმართებაში გენეტიკური კვლევები ძირითადად კლინიკურ-გენიალოგიურ და იმუნო-გენეტიკურ ხასიათს ატარებენ.

მემკვიდრული პათოლოგიების შემთხვევაში მიზანშეწონილია ციტოგენეტიკური კვლევების ჩატარებაც, რადგან ამ შემთხვევაში შესაძლებელი ხდება როგორც ცალკეული ანომალური ქრომოსომული ვარიანტების, ისე ტოტალური ქრომოსომული არასტაბილურობის გამოვლენა, რაც დამატებით ინფორმაციულ ბაზას ქმნის დაავადებათა დიაგნოსტირებისათვის და შესაძლოა მნიშვნელოვანი როლი შეასრულოს პათოლოგიათა ამ ჯგუფში დიფერენციალური ფორმების გამოვლენაში (Маринчвева, 1988; Вельтищев и др. 1989).

ამდენად, ოლიგოფრენიის არადიფერენცირებული ფორმებით დაავადებულ ინდივიდთა მახასიათებლების შეფასება განსაკუთრებულ აქტუალობას იძენს კლინიკურ-პრაქტიკული თვალსაზრისით.

ლიტერატურის მიმოხილვა

ოლიგოფრენიის არადიფერენცირებული და დიფერენცირებული ფორმების გენეტიკური ასპექტები

ოლიგოფრენიების ხვედრითი წილი ზოგად ფსიქომოტორულ ანომალიებში საკმაოდ მაღალია. ოლიგოფრენიები აერთიანებს ეთიოლოგიის, პათოგენეზისა და კლინიკური გამოვლინების მიხედვით არაერთგვაროვან პათოლოგიურ მდგომრეობათა ჯგუფს, რომლის საერთო მახასიათებელს წარმოადგენს თანდაყოლილი ან ადრეულ ასაკში შეძენილი ზოგადი განუვითარებლობა და ინტელექტუალური უკმარისობა. სხვადასხვა ავტორი ოლიგოფრენიის სიხშირის განსხვავებულ მაჩვენებელს იძლევა. განზოგადებული მონაცემებით მისი გავრცელების სიხშირის მაჩვენებელი მერყეობს 1-დან 3%-მდე (Сухарова, 1972, Бочкова Н.П., 1997). ტერმინები Mental retardation, Mental subnormaliti და Mental defisien გამოიყენება იმის და მიუხედავად თუ როგორია ეტიოლოგია, კლინიკური სურათი და პროგნოზი. ოლიგოფრენიის სიხშირის საშუალო მაჩვენებელი საჭიროებს კორექციას იმის გათვალისწინებით, რომ დასავლეთის ზოგიერთ ქვეყანაში ოლიგოფრენიებს მიაკუთვნებენ გონებრივი ჩამორჩენილობის ისეთ ფორმებს, რომლებიც დამახასიათებელია ადრეულ ბავშვთა ასაკში ფორმირებული პროგრესირებადი ნევროფსიქიური დაავადებებისათვის (Westlake J.R., et al., 1983).

კლინიკური გამოვლინებების მრავალფეროვნების მიუხედავად ოლიგოფრენიის სხვადასხვა ფორმებისათვის საერთო დამახასიათებელ თავისებურებებს წარმოადგენს ფსიქიკის ტოტალური განუვითარებლობა, რომელიც მოიცავს შემეცნებითი უნარის და პიროვნული სტატუსის განუვითარებლობასაც. ფსიქიკის დეფექტის სტრუქტურაში წამყვანი როლი ეკუთვნის მოქმედების უმაღლესი ფორმების უკმარისობას, ეს პირველ რიგში შეეხება აბსტრაქტულ აზროვნებას. ამასთან დამახასიათებელია პიროვნების განვითარების არასაკმარისი დონე. რაც შეეხება ისეთ მოთხოვნილებებს, რომლებიც დაკავშირებულია ინსტიქტებთან და უმდაბლეს ეფექტურობასთან (Фогель Ф., Мотульски А.,1990), ფსიქიური დეფექტების ზემოთ ხსენებული თავისებურებანი ინდივიდუალურ განვითარებაში ერთბაშად არ იჩენს თავს. ისინი უფრო თვალსაჩინო ხდება სკოლამდელი ასაკის ბოლოსაკენ. ადრეულ და სასკოლო ასაკში შემეცნებითი მოქმედების უკმარისობა უპირატესად ვლინდება იმ ფსიქიკურ ფუნქციათა განუვითარებლობაში, რომლებიც აბსტრაქტული განვითარების ადრეულ ეტაპს მიეკუთვნება. კერძოდ, ფსიქიური მოქმედების და მოტორული აქტივობის ვადების ჩამორჩენა, მხედველობითი და სმენითი პირობითი რეფლექსების ჩამოყალიბების დარღვევები და შენელებული ტემპი, ემოციური რეაქციების უკმარისობა, სიცოცხლის პირველი წლის განმავლობაში გარე სამყაროზე ემოციური რეაქციების გამოვლენის ვადების დაგვიანება, ჩამორჩენა მეტყველების განვითარებაში და სხვა (Маринчева, 1988).

მოზარდებში და ზრდასრულ ინდივიდებში აბსტრაქტული აზროვენების უკმარისობასთან ერთად შესამჩნევი ხდება პიროვნული სტატუსის უმწიფრობა.

ოლიგოფრენიის დროს ინტელექტუალური უკმარისობა ამა თუ იმ ხარისხით აისახება ყველა ფსიქიკურ პროცესებზე, პირველ რიგში შემეცნებით პროცესებზე, რაც გამოიხატება აღქმის უკმარისობით, აქტიური ყურადღების დარღვევით, დახსომების შენელებით, ლოგიკური მეხსიერების დაბალი დონით. ოლიგოფრენიით დაავადებულ ინდივიდთა სიტყვების მარაგი ღარიბია, მეტყვე-

ლებაში სჭარბობს შტამპები დაუსრულებელი ფრაზები და გამოთქმის დეფექტი. განუვითარებლობის ნიშნები შეინიშნება როგორც ფსიქიკურ მოქმედებაში, ასევე მოტორულ აქტივობაში (Установа Э., 1989; Вельтишев Ю., 1989).

ოლიგოფრენიის დროს ხშირად შეინიშნება არასპეციფიური ნევროლოგიური დარღვევები, მაგ., ქალა-ტვინის ინერვაციის და პირამიდული სისტემების მოშლა (პარეზები, კუნთოვანი ტონუსის დარღვევა), დიენცეფალური მოშლილობა, კერძოდ ენდოკრინული უკმარისობა. ოლიგოფრენიის იმ ფორმების დროს რომლებიც დაკავშირებულია ჩანასახის განვითარების დარღვევებთან, როგორც წესი აღინიშნება განვითარების სხვადასხვა ანომალიები და დისპლაზიები, რაც გამოიხატება ქალას დეფორმაციითა და ზომების ცვლილებებით, ყურის ნიჟარის, თვალების, ყბების, კბილების აგებულებისა და განლაგების ანომალიებით, თითების ფალანგების დამოკლებით, დისრაფიული სიმპტომებით (კურდღლის ტუჩი, გაპობილი სასა, Spina difina, სინდაქტილია და სხვა), შინაგან ორგანოთა: გულის, ფილტვების, შარდსასქესო ორგანოების და საჭმლის მომნელებელი ტრაქტის განვითარების მანკებით. ხშირად აღენიშნებათ ჩამორჩენა ფიზიკურ განვითარებაში, სხეულის პროპორციების დარღვევა, სასქესო ორგანოების განუვითარებლობა (Маринчева Г., 1984, Пурас Д., 1987).

არსებობს ოლიგოფრენიის დიფერენცირებული და არადიფერენცირებული ფორმები. დიფერენცირებულ ფორმებში შედის მკვეთრი კლინიკური ფორმებით გამოხატული სინდრომები, ხოლო არადიფერენცირებულში – თანდაყოლილი სისტემური დაავადებები. გონებრივი ჩამორჩენილობის არადიფერენცირებული ფორმების 200-ზე მეტი სახეობა არსებობს (Эфроимсон В. П. и др. 1978; Вельтицев Ю. Е . и др. 1989).

ოლიგოფრენიის გენეტიკურმა კვლევებმა გვიჩვენა, რომ დღესდღეობით ცნობილია ქრომოსომული დარღვევების დიდი რიცხვი, მეტაბოლიზმის 100-ზე მეტი მემკვიდრული დეფექტები, უამრავი მემკვიდრული სინდრომები

და დაავადებები, რომლისთვისაც დამახასიათებელია გონებრივი ჩამორჩენილობა. ოლიგოფრენიის დიფერენცირება საშუალებას იძლევა ეფექტური პროფილაქტიკური ზომებისა და მკურნალობის მეთოდების მიღებაში. დიდი როლი მიუძღვით მედიკო-გენეტიკურ კონსულტაციებს გონებრივად ჩამორჩენილი ბავშვების დიაგნოსტირებაში (Westlaake J.R., et al., 1983).

უკანასკნელ წლებში მოლეკულური ციტოგენეტიკის წარმატებებმა ასახვა ჰპოვა გონებრივი ჩამორჩენილობის კვლევის სფეროშიც. წარმოდგენილია გონებრივი ჩამორჩენილობის შეფასების ახალი მოლეკულურ-ციტოგენეტიკური მეთოდები. ესენია: ფლუორესცენციული in situ ჰიბრიდიზაცია (Fish), შედარებითი ტელომერული ჰიბრიდიზაცია (GGH), ტელომერული Fish, მულტიკოლორული კარიოტიპირება, Primed in situ მონიშვნა (PRINS), გენოტიპირება, მიკროანათალები. ეს მეთოდები სასარგებლოა ორი ძირითადი ასპექტით:

I. ქრომოსომული ანომალიების გამოსაკვლევად, როგორიცაა დელეცია, დუბლიკაცია, ტრანსლოკაცია, კომპლექსური აბერაციები, მარკერები.

II. "დაფარული" ქრომოსომული აბერაციების შესაფასებლად იმ პაციენტებში, რომელთაც ერთი შეხედვით ნორმალური კარიოტიპი აქვთ. აღნიშნულ მეთოდებს უდიდესი დიაგნოსტიკური პოტენცია გააჩნიათ პრენატალურ, პოსტნატალურ და პრეიმპლანტაციურ პერიოდში (Xuj, Chen Z., 2003).

ოლიგოფრენია შეიძლება გამოწვეული იყოს მშობიარობისას ცენტრალური ნერვული სისტემის დაზიანებით, ახალშობილებში სისხლის მიმოქცევის დარღვევით, სხვადასხვა ქიმიური აგენტებით, მაგალითად: წამლებით, რადიაციის მაღალი დოზით, ინფექციური დაავადებებით, როგორიცაა: წითელა, ეპიდემიური პაროტიტი (მწვავე ვირუსული დაავადება), ჰეპატიტი, ასევე ვირუსის მასიური ინფექციები (გრიპი). ოლიგოფრენიის განვითარების ყველაზე ხშირი შემთხვევა შეიძლება გამოწვეულ იქნას ნეიროინფექციებით (Никулин Л. А. и др. 1991). გონებრივი

ჩამორჩენილობის მიზეზი ასევე შეიძლება იყოს თან-დაყოლილი ჰიპოთირეოზი (La Franchi S., 1999).

ცენტრალური ნერვული სისტემის ფორმირებას და განვითარებას აკონტროლებს გენების კოლოსალური რაოდენობა, რომელიც ფუნქციონირებს ონტოგენეზის სხვადასხვა სტადიაზე და ცენტრალური ნერვული სისტემის ჩამოყალიბების პროცესში. ამ გენებში შესაძლო მუტაციების რიცხვი მრავალია. აღმოჩნდა, რომ მუტაციების ერთსა და იმავე ლოკუსში შეუძლიათ განსაზღვრონ ძლიერ განსხვავებული ფენოტიპები და ერთი გენის ცვლილება განაპირობებს განსხვავებულ სინდრომულ ფორმებს (Beighton et al., 1992).

ქრომოსომული დარღვევები წარმოადგენს მნიშვნელოვან მიზეზს გონებრივი ჩამორჩენილობისა და მისი სიხშირე იმატებს ჩამორჩენილობის სიმძიმესთან ერთად (Yassen, 2001).

ოლიგოფრენიის არადიფერენცირებული მემკვიდრული ფორმები ყველაზე მეტად გავრცელებულია ოჯახურ ფორმებში, სისხლით ნათესავებს შორის ქორწინების დროს, ასევე იდენტურ და სხვასსხვა კვერცხუჯრედიდან განვითარებულ ტყუპებში. ოლიგოფრენიის მემკვიდრეობის რეცესიული ფორმა იშვიათია. ასეთი ფორმები გვხვდება როცა ოჯახში რამდენიმე დაავადებული ბავშვია, ასევე იმ შთამომავლებში, რომელთაც სისხლით მონათესავე მშობლები ჰყავთ ან ცალკეულ შემთხვევებში. მისი რეცესიული მემკვიდრული ფორმების იშვიათობა აიხსნება გენების კოლოსალური რაოდენობით და მუტაციის დაბალი სიხშირით. 6-7 მლნ გენიდან შთამომავლებში იშვიათია მუტაციის განმეორებადობა ერთსა და იმავე ნუკლეოტიდში, ამიტომ რეცესიული მუტაციით წარმოქმნილი ოლიგოფრენიის მემკვიდრულ ფორმას აქვს ლოკუსი ან მხოლოდ ოჯახური გავრცელება (Эфроимсон В. П., 1968).

Гуревич-მა (1970) შეისწავლა ტყუპების 42 წყვილი. ოლიგოფრენიის კონკორდანტულობამ იდენტურ ტყუპებში დებილობის ფარგლებში 86% შეადგინა, ხოლო სხვა-

დასხვა კვერცხუჯრედიდან განვითარებულ ტყუპებში 26%.

ოლიგოფრენიის მემკვიდრული ფორმების წარმოქმნაში დიდ როლს ასრულებს მშობლების ასაკი. ცნობილია, რომ მშობლებს რომელთაც ჰყავდათ დაუნის სინდრომით დაავადებული ბავშვი, მნიშვნელოვან როლს ასრულებს დედის ასაკი, რადგან დაბერებასთან ერთად ქალებში შეიძლება წარმოიქმნას ანეუპლოიდური კვერცხუჯრედი. ავტორთა აზრით (Deimek, Preiss, 1974) დედის ასაკის მატებასთან ერთად კვერცხუჯრედის ცვლილება ხდება მეორე მეიოზური გაყოფის დროს. ზოგიერთი დაავადების დროს კი როგორიცაა მაგალითად მარფანის დაავადება მნიშვნელოვანია მამის ასაკი, სადაც ადგილი აქვს სპორადიულ გენურ მუტაციას გამოწვეულს მამის ასაკით. გამეტოგენეზში ახალი მუტაციები წარმოიქმნება, ამის გამო მამის ასაკის ზრდასთან ერთად იზრდება სპერმატოზოიდებში მუტირებული გენების რიცხვი. პათოლოგიური მუტაციების სარწმუნოება სპორადიული დაავადებების გამოვლენა შთამომავლობაში იზრდება 10-ჯერ მამის ასაკის ზრდასთან ერთად (30 წლიდან 60 წლამდე). ამავე დროს, ახალი პათოგენური მუტაციების შემთხვევაში, გამოწვეული მამის ასაკის ზრდით უფრო იშვიათია, ვიდრე ქრომოსომული ანომალიებით გამოწვეული დაავადებების სიხშირე, რომელიც დედის ასაკის მატებასთანაა დაკავშირებული (Блюмина М.Г., 1978).

ოლიგოფრენიის დიფერენცირებული ფორმები შეადგენს გენეტიკურად დეტერმინირებულ ფსიქიური განვითარებლობის შემთხვევებს (ქრომოსომული დაავადებები, სინდრომები). გენეტიკური ფაქტორები მნიშვნელოვან როლს თამაშობენ დაავადებათა განვითარებაში, თუმცა ეს არ უნდა განვიხილოთ როგორც მარტივი გენეტიკური კავშირები (Дыгин и др., 1976).

ოლიგოფრენიის კლასიფიკაცია: ოლიგოფრენიის ყველაზე უფრო მიღებული კლასიფიკაცია არის ინტელექტუალური დეფექტის ხარისხი, რასაც დიდი პრაქტიკული მნიშვნელობა აქვს სოციალური ადაპტაციის საკითხების გადაწყვეტაში. ჩვეულებრივ გამოყოფენ გონებ-

რივი ჩამორჩენილობის 3 ფორმას: დებილობა, იმბეცილობა და იდიოტია. გონებრივი ჩამორჩენილობის ხარისხის განსაზღვრისათვის იყენებენ ინტელექტის კოეფიციენტს (IQ), რომელიც წარმოადგენს ინტელექტის რაოდენობრივ შეფასებას და განისაზღვრება სტანდარტული ფსიქოლოგიური ტესტების საფუძველზე (Сухарова Г., 1970, 1985; Жимулев И ., 2003).

დებილობა – ეს არის გონებრივი ჩამორჩენილობის მსუბუქი დონე (IQ=50 – 70), იგი ხასიათდება ინტელექტუალური უკმარისობის ფართო დიაპაზონით, საყოფაცხოვრებო მეტყველების საკმაო განვითარებით, იმ სპეციფიური პროგრამების ათვისების უნარით, რომელიც ეფუძნება უფრო შენელებულ ტემპში მიმდინარე კონკრეტულ თვალსაჩინო დასწავლას და აგრეთვე მარტივი შრომითი და პროფესიული ჩვევების ათვისების უნარით, შედარებით ადექვატურობით და ჩვეულ გარემოში დამოუკიდებელი ქცევით. სხვა ხარისხით გამოხატულ ოლიგოფრენიებთან შედარებით, დებილობის დროს პიროვნებისა და ხასიათის თავისებურებანი გამოირჩევა უფრო მეტი დიფერენცირებულობით და ინდივიდუალობით. იმის გამო, რომ დებილობის შემთხვევაში აღინიშნება ინტელექტუალური უკმარისობის ფართო დიაპაზონი, პრაქტიკული მიზნით ხშირად მიმართავენ მის გამოხატულ საშუალო და მსუბუქი ხარისხების გამოყოფას.

იმბეცილი – გონებრივი ჩამორჩენილობის საშუალო დონეა (IQ=25 – 50). გამოირჩევა აზროვნების გამოხატული კონკრეტულობით, მისი სიტუაციური ხასიათით, გამოყენებული მცნებების ფორმირების უუნარობით, არასაკმარისად განვითარებული მეტყველებით და ზოგადი მოტორული უკმარისობით. მათ არ შეუძლიათ ისწავლონ გონებრივად ჩამორჩენილ ბავშვთა დამხმარე სკოლის პროგრამის მიხედვით, მაგრამ ამავდროულად მათ შეუძლიათ ელემენტარული შრომითი საქმიანობა. ფსიქიური განვითარების ტემპი მკვეთრად დაქვეითებულია. დაავადებათა საერთაშორისო კლასიფიკაციით იმბეცილობა იყოფა საშუალო ხარისხით გამოხატულ და მკვეთრ გო-

ნებრივ ჩამორჩენილობად. ეს უკანასკნელი ხასიათდება მეტყველების სუსტი განვითარებით და მხოლოდ იმ ჩვევების განვითარებით, რომლებიც უზრუნველყოფენ საკუთარი თავის მომსახურებას.

იდიოტია – ფსიქიური განვითარების ყველაზე დაბალი დონეა (IQ=25-ზე<). ამ დროს აზროვნება და მეტყველება თითქმის არ არის განვითარებული, აღქმები სუსტად არის დიფერენცირებული, რეაქცია გარემოზე მკვეთრად დაქვეითებული და არაადექვატურია. ემოცია შემოიფარგლება კმაყოფილებისა და უკმაყოფილების ფორმებით. ასეთი ინდივიდებისათვის ნებისმიერი გააზრებული ქმედება, მათ შორის საკუთარი თავის მომსახურების ჩვევები მიუწდომელია, არ შეუძლიათ დამოუკიდებლად დგომა და ლაპარაკი. ქცევა ზოგ შემთხვევაში მოდუნებულია, ნაკლებად მოძრავნი არიან. სხვა შემთხვევებში ავადმყოფები მიდრეკილები არიან ერთგვაროვანი აგზნებისა და სტერეოტიპული მოძრაობებისადმი (ტორსის ქანაობა, ხელების ქნევა, ტაშის კვრა). ზოგიერთ ავადმყოფს პერიოდულად უვლინდება აგრესია, უმეტეს შემთხვევაში ადგილი აქვს გამოხატულ ნევროლოგიურ დარღვევებს და სომატურ ანომალიებს.

არსებობს ოლიგოფრენიის სხვა კლსიფიკაციებიც: მაგალითად შემუშავებულია ოლიგოფრენიის ისეთი კლასიფიკაცია, რომლის საფუძველს წარმოადგენს დასწავლის უნარი და სოციალური ადაპტაციის შესაძლებლობები (Мелехов, 1970) დეფექტის კლინიკო-ფსიქოპათოლოგიური სტრუქტურის და სოციალური ადაპტაციის მიხედვით. ამ კლასიფიკაციიდან გამოიყოფა ოლიგოფრენია დეფექტის მარტივი ტიპით და ოლიგოფრენია, რომელთა დროს განუვითარებლობა შერწყმულია ემოციურ-ნებელობით დარღვევებთან.

ოლიგოფრენიის ზოგადი კლასიფიკაცია ემყარება კლინიკო-პათოგენეზური კორელაციის პრინციპებს (Pensner, 1966; Сухарова Г., 1970, 1985) . მაგალითად გართულებულ ოლიგოფრენიას გამოყოფენ ემოციური ნებელობითი სფეროს გამოხატული დარღვევებისა და ანალიზატორის

ფუნქციების უხეში ამოვარდნების გარეშე, ჰიდროცეფალიით გართულებულ ოლიგოფრენიას: სმენის, მეტყველების, სივრცული სინთეზის მამოძრავებელი სისტემების ლოკალურ დარღვევებთან შერწყმულ ოლიგოფრენიას; ოლიგოფრენიას რომელიც დაკავშირებულია თავის ტვინის, შუბლის წინა ნაწილის განუვითარებლობასთან და სხვა.

ზოგიერთ კლასიფიკაციაში ოლიგოფრენიას მიაკუთვნებენ დემენციებსაც, რომლებიც ფორმირებას იწყება ადრეულ ბავშვთა ასაკში პროგრედიენტულ მემკვიდრულ დეგენერაციული დაავადებების შედეგად (ტუბეროზული სკლეროზი, ნეიროფიბრომატოზი, სტერჩ-ვებერის დაავადება). ოლიგოფრენიას მიაკუთვნებენ შიზოფრენიას და ეპილეფსიასაც, თუმცა ბევრი მკვლევარი ასეთ კლასიფიკაციას არ იზიარებს (Сухарова Г., 1972; Маринчева Г., Гаврилов В. и др.1988).

დაავადებათა საერთაშორისო კლასიფიკაციის მიხედვით ოლიგოფრენიის სისტემატიკას საფუძვლად უდევს 2 კრიტერიუმი: ინტენექტუალური უკმარისობის ხარისხი და ეტიოლოგიური ფაქტორი. განვიხილოთ ქრომოსომული დაავადებები და სინდრომები ოლიგოფრენიის დიფერენცირებულ ფორმებში.

ოლიგოფრენია მსხვრევადი X ქრომოსომით ანუ მარტინ ბელის სინდრომი. ადრე ამ დაავადებას უწოდებდნენ ოლიგოფრენიას მარკერული X ქრომოსომით. მარტინ-ბელის სინდრომი დაუნის სინდრომის შემდეგ გონებრივი ჩამორჩენილობის ყველაზე გავრცელებული ფორმაა. მისი პოპულაციური სიხშირე ახალშობილებში 1:2000-2500. ვაჟებში 2-3-ჯერ მეტია ვიდრე გოგონებში (Бочков Н.П., 1997).

ოლიგოფრენია მსხვრევადი X ქრომოსომით მიეკუთვნება გენეტიკური პათოლოგიების მონოგენურ ფორმას. მისი გადაცემა ოჯახურ შემთხვევაში ხდება X-თან შეჭიდული რეცესიული ფორმით. ამ გზით გადაცემული მემკვიდრული დაავადებებისაგან განსხვევებით, ეს დეფექტი ვლინდება არა მარტო კაცებში, არამედ 1/3 ქალებში,

რომლებიც ჰეტეროზიგოტური მუტაციური გენის მატარებლები არიან (Блюмина М. Г., 1983).

მარტინ ბელის სინდრომი დღესდღეობით ყველაზე გავრცელებული ფორმაა. საზღვარგარეთის მონაცემებით იგი შეადგენს 6-9%-ს (Bloquist H., et al.,1983). ამ დაავადებას კონკურენციას უწევს დაუნის სინდრომი, რომელიც 9-10% შეადგენს. Денисова Л.В.-მ (1883) შეისწავლა რა ეს დაავადება სკოლამდელ და სკოლის ასაკის ბავშვებში დაადგინა, რომ მისმა სიხშირემ შეიძლება 10%-ს მიაღწიოს.

ლიტერტურული მონაცემებით მსხვრევადი X ქრომოსომის მქონე ვაჟების 75%-ს აღენიშნებათ ინტელექტის განუვითარებლობის იოლი ფორმა, ხოლო გონებრივად ჩამორჩენილი გოგონების 7%-ს გააჩნიათ ამ ფორმის მატარებელი გენები (Блюмина М. Г., 1987).

ამ დაავადების სიხშირე ჩვენს ქვეყანაში ცნობილი არ არის. სხვადასხვა ქვეყნებში კი მისი სიხშირე ასე გამოიხატება (Bloquist H. et al., 1983):

კანადა – 1:3000

გერმანია – 1:2000

ავსტრალია – 1:3500

ოლიგოფრენია მსხვრევადი X ქრომოსომით ახალი გამოყოფილია ოლიგოფრენიის არადიფერენცირებული ფორმებიდან. ეს კი არ ნიშნავს, რომ დაავადებულებს გარდა ინტელექტუალური დეფექტისა სხვა დეფექტები არ გააჩნია (Блюмина М. Г., 1987).

ამ სინდრომით დაავადებულთა გარეგნობა არასპეციფიურია. აქვთ გრძელი სახე, გამოწეული შუბლი, მაკრო და დოლიქოცეფალია, სახის გიპოპლაზია, გამოწეული ნიკაპი, სქელი ტუჩები, ქვედა ტუჩი ხშირად გადმობრუნებულია, ყურის დიდი ნიჟარები, დიდი კიდურები. ერთ-ერთი სპეციფიური სიმპტომია მაკროორხიდიზმი. ასევე ახასიათებთ მეტყველების ღრმა განუვითარებლობა. ზოგიერთი ავტორის (Daveno et.al., 1978) აზრით მსხვრევადი X ქრომოსომით დაავადებულ მამაკაცებში გარდა მეტყველების განუვითარებლობისა ახასიათებთ არტიკუ-

ლაცია (მეტყველების დანაწევრება). ხშირ შემთხვევაში აღენიშნებათ აუტიზმი. სპეციალური ციტოგენეტიკური გამოკვლევების მეშვეობით 15-16% ბიჭებში, რომელთაც ბავშობიდანვე ჰქონდათ აუტიზმი, აღმოჩენილი იქნა მსხვრევადი X ქრომოსომა (Bloquist H., et al. 1983; Klauck S. et al. 1997).

ზოგიერთ პაციენტს აღენიშნებოდათ ფსიქოზები. Маринчева Г. С.-მ (1984) თანაავტორებთან ერთად შიზოფრენიის სიმპტომი აღმოაჩინეს მსხვრევადი X ქრომოსომით დაავადებული 38 ბიჭიდან 17-ში, ეს კი დაახლოებით 60%-ია, ზოგს კი აღენიშნებოდათ დეპრესიული ხასიათის აფექტური მოშლილობა.

მარტინ ბელის სინდრომით დაავადებულებებს მკურნალობენ ფოლიუმის მჟავით. მოგვიანებით აღმოჩნდა, რომ ამ თერაპიის ეფექტი იყო მსხვრევადი X ქრომოსომით დაავადებული უჯრედების შემცირება (Jenkins E. et.al., 1984), ამავე დროს მედიკამენტის მიღების დოზა 0,5-2,0 გ 1 კგ (წონაზე) არამარტო ციტოგენეტიკურ ეფექტს იწვევს, არამედ დადებით გავლენას ახდენს ქცევაზე და მეტყველების განვითარებაზე. მკურნალობა უნდა გრძელდებოდეს მთელი სიცოცხლის განმავლობაში, რადგან მისი შეწყვეტის შემდეგ აღენიშნებათ მდგომარეობის გაუარესება.

მსხვრევადი X ქრომოსომის სინდრომის ეტიოლოგია გამოვლენილ იქნა მოლეკულურ-გენეტიკური მეთოდით. აღმოჩენილ იქნა ექსპანსია არასტაბილური 3 ნუკლეოტიდის განმეორებდობისა (CGG) არატრანსკრიბირებად FMR-1 გენის უბანში. ნორმაში ამ გენების განმეორებადობა ვარირებდა 6-დან 42-მდე. ქრომოსომებში, რომლებშიც არის 50-200 განმეორებადობა ითვლება ”პრემუტაციად”. შემდეგ თაობებში განმეორებადობების რიცხვი შეიძლება გაიზარდოს 1000-მდე, რაც მოგვცემს გამოხატულ კლინიკურ სურათს, რომელიც დამოკიდებულია ამ ნუკლეოტიდების განმეორებაზე. თუ ქალმა მემკვიდრეობით მიიღო განმეორებადობის დიდი რიცხვი, ის იქნება დაავადებული. აღმოჩენილია კიდევ 2 გენი,

რომელთა მუტაცია იწვევს ასეთივე კლინიკურ სურათს, მაგრამ ეს გენები იშვითად გვხვდება (Бочков Н. П., 1997; Bawent P. et al., 1978).

ბოლო წლების მონაცემებით დადგინდა, რომ მსხვრევადი X ქრომოსომის სინდრომი გამოწვეულია FMR-1 გენში CGG ტრიპლეტის სიგრძის მატებით. სრული მუტაცია მდგომარეობს CpG უბნის მეთილირებაში და FMR-1 გენის გაჩუმებაში (Knight et al., 1993; Sutherland 1993; D. Heinesuner, 2003).

მსხვრევადი X ქრომოსომის სინდრომი დაკავშირებულია X ქრომოსომის ფრაგილურ საიტთან (Xq). FMR-1 გენი იდენტიფიცირებულ იქნა 1991 წელს. ეს გენი შეიცავს მაღალ ვარიაბელურ განმეორებადობას ნუკლეოტიდური ტრიპლეტისა CGG. ოჯახურმა გამოკვლევებმა აჩვენა, რომ ამ მუტაციის მქონე ყველა ინდივიდის მუტირებული გენი მიღებული აქვს ამ გენის მატარებული ქალებიდან, რომლებიც კლინიკურად ჯანმრთელნი არიან (Pembrey M. E., 2001).

X ქრომოსომის მსხვრევადი უბნები აღმოჩენილია X ქრომოსომის გრძელი მხრის 27q ან 28q სეგმენტებში. სინდრომს განაპირობებს რნმ-თან ასოცირებული ცილის FMRP-ს დეფექტი. ამგვარი სინდრომი ყველაზე ხშირია გონებრივი ჩამორჩენილობის მემკვიდრეობით შემთხვევებში (Sungi, 2003).

ფრაგილური X სინდრომი ეს არის ნეიროგენეზის დარღვევა, რომელიც შედეგია X ქრომოსომის ერთეული გენის მუტაციისა (Mazzoco, 2000). ოჯახურ გამოკვლევებში ხშირად ნორმალური ფენოტიპი აქვთ. მიუხედავად ამისა 20%-ს აქვთ უფრო მეტად ან ნაკლებად გამოხატული გონებრივი ჩამორჩენილობა (Herbst, 1980).

გონებრივად ჩამორჩენილ ოჯახებში (Gosden C., et al., 1985) გამოიკვლიეს 170 ორსული 16-36 კვირის გესტაციულ ვადაში, ამნიონური სითხის კულტურებში ქრომოსომული მარკერის დადგენის მიზნით. წარმოდგენილ ოჯახურ ისტორიებში აღინიშნებოდა ფრგილური Xq28, 41 შემთხვევაში გამოვლინდა დარღვევები კარიოტიპებში

(24%), 7 შემთხვევაში იყო 45X, 5 შემთხვევაში მე-13 ქრომოსომის ტრისომია, 6 შემთხვევაში მე-18 ქრომოსომის ტრისომია, 4 – შემთხვევაში 21-ე ქრომოსომის ტრისომია.

დიაგნოზს სვამენ კლინიკურ სურათზე, კლინიკო-გენიალოგიურ და ციტოგენეტიკური გამოკვლევების შედეგებზე დაყრდნობით. მაგრამ ყველაზე სარწმუნოა მოლეკულურ-გენეტიკური დიაგნოსტიკა. ასევე შესაძლოა პრენატალური დიაგნოსტიკაც (Козлова С. и др., 1996).

შიზოფრენია. დაავადებათა შორის შიზოფრენია ერთ-ერთი ყველაზე რთული და მძიმე დაავადებაა. შიზოფრენია ფსიქიკის დარღვევის ყველაზე დრამატული გამოვლინებაა და სიტყვასიტყვით „ფსიქიკის გახლეჩას" ნიშნავს. იგი გამოწვეულია იმ გენების მუტაციით, რომელიც უზრუნველყოფს ნორმალურ აზროვნებას. თითოეული ამ გენებიდან განაპირობებს "მოქმედების ველს" თავის ტვინის რომელიმე სტუქტურაში. დაავადებისათვის დამახასიათებელია უწყვეტი ან შეტევითი მიმდინრეობა, მანიფესტაცია ახალგაზრდა ასაკში, აზროვნებითი და ემოციური დარღვევების და სხვადასხვა ფსიქოლოგიური გამოვლინებები (Эроисон В.П., Влюмина М.Г., 1979).

შიზოფრენიის მანიფესტაციის ასაკობრივი პიკი აღინიშნება 20-30 წლის ასაკში. ბავშვებში 5 წლამდე პრაქტიკულად არანაირი კლინიკური სიმპტომატიკა არ ვლინდება (Бочков Н.П. и др. 1984).

შიზოფრენიის პათოგენეზში ძირითადად მონაწილეობს ლიმფური სისტემა, თავის ტვინის ფრონტალური წილი და ბაზალური განგლიები.

შიზოფრენიის ნეირობიოლოგიური საფუძვლების შეცნობის გაადვილების მიზნით მოხერხებულია დაავადების ნიშნების დაყოფა პოზიტიურ და ნეგატიურ სიმპტომებად. შიზოფრენიის პოზიტიურ სიმპტომებს განეკუთვნება აქტიური ქცევითი გამოვლინებები: აზროვნების დარღვევები, ბოდვები, ჰალუცინაციები. ნეგატიურ სიმპტომებს წარმოადგენს უდიმღამო ემოციური რეაქციები, მეტყველების ფუნქციის დარღვევა, ინიციატივის და მი-

ზანსწრაფვის დაკარგვა, სიამოვნების განცდის უუნარობა და სოციალური იზოლაცია (ნანეიშვილი თ., 2003).

დადგენელია, რომ პოზიტიურ და ნეგატიურ სიმპტომებს განსხვავებული ნეირობიოლოგიური საფუძველი აქვთ. შიზოფრენიის ნეირობიოლოგიური საფუძველების კვლევისას გამოიკვეთა სეროტონინის როლი შიზოფრენიის პათოგენეზში. სეროტონინის აქტივობა დაკავშირებულია შიზოფრენიით დაავდებულებში სუიციდსა და იმპულსური ქცევით გამოვლინებებთან. აღსანიშნავია, რომ შიზოფრენიით დაავადებულთა თითქმის 50%-ში აღინიშნება სუიციდის ტენდენცია ლეთალური შედეგით.

თანამედროვე შეხედულებით შიზოფრენიის ნეგატიური სიმპტომები განპირობებულია ტვინის დაზიანებით. დაზიანება უპირატესად შეეხება შუბლისა და საფეთქლის წილებსა და ჰიპოთალამუსს.

მილერის ჰიპოთეზის თანახმად შიზოფრენიის ნეგატიური სიმპტომები წარმოადგენს დროში განვითარებულ ტვინის მუდმივი ჰიპერაქტივაციის გამო ნეირონთა გადაგვარებით განპირობებულ პროგრესირებად დაავადებას. ამის საპირისპიროდ არსებობს ჰიპოთეზა, რომ შიზოფრენიით დაავადების შემთხვევაში ტვინი ადრეულ ასაკში ზიანდება გენეტიკური ფაქტორების გავლენით, სამშობიარო ტრავმებით ან ინფექციებით (ნანეიშვილი თ., 2003).

ნეგატიური სიმპტომები წამყვანია დიაგნოსტირებაში და ხასითდება როგორც:

* აზროვნების დარღვევა, ფსიქიკის გახლეჩადანაწევრება.
* ემოციურ-ნებითი დარღვევა.
* ემოციური რეაქციების გაქრობა, გარშემომყოფთა მიმართ გულგრილობა, ინტერესის დაკარგვა, მომავალი გეგმების არარსებობა და უმოქმედობა.
* გაორება – ერთდროულად ორი ურთიერთსაწინააღმდეგო ტენდენციის თანაარსებობას ერთი და იმავე ობიექტისა და პირის მიმართ.
* აუტიზმი.
* პიროვნების შეცვლა.

პოზიტიური (ფსიქოზური) სიმპტომები გულისხმობს აქტიურ ფსიქოზურ გამოვნილებებს, როგორებიცაა:

* ჰალუცინო-პარანოიდული, ეფექტურ-პარანოიდული, მანიაკალურ-პარანოიდული, დეპრესიულ-პარანოიდული სინდრომები.
* ფსევდოჰალუცინაცია, ბოდვები

შიზოფრენიის მკურნალობა გულისხმობს როგორც მედიკამენტურ თერაპიას, ისე ავადმყოფის ფსიქოსოციალურ რეაბილიტაციას. ამ მიზნით მნიშვნელოვანია ინდივიდუალური და ჯგუფური ფსიქოთერაპია. მედიკამენტურ თერაპიაში წამყვანია ნეირორეფლექსური საშუალებები, რომლებსაც აშკარად გამოხატული ანტიფსიქოზური ეფექტი და სედატიური საშულებები (გამყრელიძე შ., 1985) გააჩნიათ.

დაავადების პროგნოზი შემდეგნაირია: შემთხვევათა 25% ექვემდებარება მკურნალობას; 30%-ში აღინიშნება მდგომარეობის გაუმჯობესება თერაპიის შედეგად; 20% საჭიროებს ჰოსპიტალიზაციას. აღსანიშნავია, რომ თუკი შიზოფრენიის კლინიკაში წამყვანია პოზიტიური სიმპტომები, დაავადება უფრო უკეთ ემორჩილება მკურნალობას ვიდრე იმ შემთხვევაში, როცა წამყვანია ნეგატიური სიმპტომატიკა.

შიზოფრენიის რისკი გარკვეულ წილად დაკავშირებულია ზოგიერთ ტოქსინებთან. აღნიშნული ტოქსინებით შეიძლება შეფერხდეს ტვინის განვითარება. არსებობს მოსაზრება, რომ ტვინის განვითარებაზე არასასურველ ზეგავლენას ახდენს ტყვია. კერძოდ, ის მოქმედებს სინაპსების ებრიონალური გენების განვითარებაზე. შიზოფრენიის რისკი შეიძლება კავშირში იყოს ფეტალურ ალკოჰოლურ სინდრომთან. ავტორები ავითარებენ ჰიპოთეზას, რომ შიზოფრენიის და აფექტური დარღვევებისადმი განწყობას განაპირობებს მსგავსი გენები. გენთა ლოკუსები შესაძლოა წარმოდგენილი იყოს X და Y ქრომოსომებზე (Attar-Levy D, 1994).

შიზოფრენიის და არასპეციფიური ფსიქოზებით დაავადებულებში გამოვლენილია სასქესო ქრომოსომების ანეუპლოიდიები XXY, XXX, XYY. 6,6%-ში დაფიქსირდა სასქესო ქრომოსომების ანომალიები, უპირატესად მოზაიკური ფორმებით. აღნიშნული მონაცემებით ვითარდება ჰიპოთეზა იმის შესახებ, რომ გენეტიკურ აპარტში ბალანსის დაკარგვა შესაძლოა წინ უძღვოდეს ფსიქოზური დაავადებებისადმი წინასწარ განწყობას (Kumra, 1998).

შესწავლილი იქნა შიზოფრენიით დაავადებული მამაკაცები, რომლებსაც ჰქონდათ იზოდიცენტრული Y ქრომოსომა მოზაიკური კარიოტიპით 45X/46X, idic (Y) (q11) კარიოტიპი 45X ტერნერის სინდრომთანაა დკავშირებული, მაგრამ ამ პაციენტებში არ აღენიშნებოდა ტერნერისეული ფენოტიპი, თუ არ ჩავთვლით სიდაბლეს. PSR ანალიზის შემდეგ გამოვლინდა გარკვეული ლოკუსები sY118 და sY119, Yq-ზე (Yoshitsugu K., 2003).

შიზოფრენიის გენეტიკური ასპექტების კვლევის მრავალი მეცნიერული ნაშრომი მიეძღვნა. მნიშვნელოვანი შედეგები იქნა მიღებული კლინიკურ-გენიალოგიური და ტყუპთა მეთოდებით ჩატარებული გამოკვლევების შედეგად. დადგინდა შიზოფრენიის მემკვიდრეობითობის რიგი კანონზომიერება; შიზოფრენიის დროს აღინიშნება:

1. მაღალი კონკონდარტულობა მონოზიგოტურ ტყუპებში დიზიგოტურ ტყუპებთან შედარებით, რაც შეადგენდა 50%-ზე მეტს. ეს კანონზომიერება სამართლიანი გამოდგა იმ ტყუპებშიც, რომლებიც ურთიერთგანცალკავებით იზრდებოდნენ.

2. პრობანდის სიბსებში დაავადების რისკი მინიმალურია და შეადგენს 10%-ს თუკი ორივე მშობელი ჯანმრთელია, 15%-მდე იზრდება თუკი ერთ-ერთი მშობელი ჯანმრთელია. დაავადების რისკი აღწევს 40-60%-ს თუკი ორივე მშობელი დაავადებულია.

3. შიზოფრენიით დაავადებულთა ახლო ნათესავებში დაავადების რისკი 10-20-ჯერ მაღალია, ვიდრე მთელ პოპულაციაში და აბსოლუტური რისკი შეადგენს 10-15%.

გამოვლინდა, რომ ბიპოლარული და შიზოაფექტიური ფსიქოზების მქონე პრობანდების ოჯახებში ფსიქიატრიული დაავადებების პროცენტული ხვედრითი წილი უფრო მაღალი იყო ვიდრე უნიპოლარული დეპრესიების მქონე პრობანდთა ოჯახებში, რამაც საშუალება მოგვცა გვევარაუდა აღნიშნული პათოლოგიების გენეტიკური რისკი (Shopsin, 1976; Suslak L, 1996).

უკანასკნელ წლებში კარიოტიპირებულია გენები, რომლებიც პასუხისმგებელია შიზოფრენიის პათოგენეზზე: 3q 13,3 DRD3; 5q11,2-q13,3 SCZD1; 6p23 SDZD3; 21q21,3-q22,05 AAA, C AP, AD1; 22q11-q13 SDZD4 გენები. ავტორთა აზრით შიზოფრენიისადმი მგრძნობიარე ლოკუსები შეიძლება ლოკალიზებული იყოს მე-9 ქრომოსომის პერიცენტრულ უბანზე. ასევე დადგინდა, რომ უპირატესად აღინიშნება შემდეგი ქრომოსომული დარღვევები 1q 21; 7q23, inv 9, 9gh^{+}, 11q 23, 21q22, 22q13, Xp11, Xp13 და შესაძლებელია, რომ გენეტიკურ აპარატში ამგვარმა დარღვევამ გამოიწვიოს ნერვული სისტემის დარღვევა ემბრიოგენეზის დროს (Jureviecz 2001., Demirhan 2003). შიზოფრენიის გენებს გააჩნიათ გარკვეული სელექციური უპირატესობა ევოლუციაში, რაც განსაკუთრებით კარაგად ჩანს გენის ჰეტეროზიგოტ მატარაბელში, რაც გამოიხატება ინფექციური, ალერგიული შოკებისა და სხვადასხვა ნივთიერებების მიმართ შედარებით მდგრადობაში.

ავტოსომურ ქრომოსომათა დარღვევები პათოლოგიების დროს

ადამიანის ციტოგენეტიკაში უკანასკნელ წლებში ერთ-ერთი მნიშვნელოვნი ადგილი დაიკავა ავტოსომურ ქრომოსომათა დარღვევებთან დაკავშირებულმა პათოლოგიების შეასწავლამ. ზოგიერთი ეს ფორმა გამოიყო როგორც დამოუკიდებელი ერთეული და ეწოდა ქრომოსომული დაავადება. ესენია:

1) ტრისომიები: მე-13 ქრომოსომის ტრისომია – პატაუს სინდრომი; მე-18 ქრომოსომის ტრისომია – ედვარდსის სინდრომი; 21-ე ქრომოსომის ტრისომია – დაუნის სინდრომი. **2) დელეციები:** მე-4 ქრომოსომის მოკლე მხრის დელეცია; მე-5 ქრომოსომის მოკლე მხრის დელეცია; მე-18 ქრომოსომის მოკლე და გრძელი მხრის დელეცია.

პატაუს სინდრომი: მე–13 ქრომოსომის ტრისომია. ამ დაავადების ქრომოსომული დარღვევები დაადგინა პატაუმ თანაავტორებთან ერთად 1960 წელს.

ძირითადი სიმპტომებია: ტრიგონოცეფალია, თვალის ანომალია, კურდღლის ტუჩი და მგლის ხახა, თავის ქალას დეფექტები, გულის თანდაყოლილი მანკი, გამოხატული გონებრივი ჩამორჩენილობა IQ 50. სიხშირე 1:5000 (უმეტესად 35-40 წლის და მეტი ხნის დედები). შემთხვევათა 3/4-ში აღინიშნებოდა მე-13 ქრომოსომის ტრისომია, გამოწვეული ქრომოსომის განურიდებლობით. იშვიათად შეიმჩნევა მოზაიციზმი (46XX ან XY/47XX ან XY,13^{+}), იზოქრომოსომიანი (46XX ან XY+ i13), ინვერსიული (46,XX ან XY+inv13) ან რობერტსონული ტრანსლოკაცია (rob D/13). როდესაც მშობლები ტრანსლოკაციის მატარებლები არიან, განმეორებითი რისკი დამოკიდებულია ტრანსლოკაციის ტიპზე. თუ ოჯახური ტრანსლოკაცია გამოიხატება rob13q14q ან 13q15q სეგმენტები, მაშინ აღნიშნული ტრანსლოკაციების მატარებელი იქნება გოგონების 2%, ხოლო ვაჟების – მხოლოდ 1%. თუ ტრნსლო-

კაციის ტიპი არის rob13q13q, მაშინ ორივე სქესის წარ-მომადგენლებში ტრანსლოკაციური ქრომოსომა გადადის შემთხვევათა 100%-ში (Berger, 1971; Hamerton, 1971; ლეჟავა, 1998).

ედვარდსის სინდრომი: მე-18 ქრომოსომის ტრისომია. აღწერილი იქნა ედვარდსისა და მისი თანამ-შრომლების მიერ 1960 წელს. ახასიათებთ პატარა სახე, პატარა ქვედა ყბა, დაბლა დაწეული და მარტივი აგებუ-ლების ყურის ნიჟარები, საჩვენებელი თითის მე-3 თითით გადაფარვა, მოკლე მკერდის ძვალი, გულის თანდაყო-ლილი მანკი. თირკმლების განვითარების მანკები, განსა-კუთრებით ნალისებური თირკმელი, ჰიდრონეფროზი. სიხშირე დაახლოებით 1:3000, ჭარბობს (4:1) მდედრობითი სქესი. უპირატესად აღინიშნება 35-40 წლის და მეტი ასა-კის დედებში. თითქმის ყოველთვის მჟღავნდება მე-18 ქრომოსომის ტრისომია (47,XX ან 47XY, 18^{+}). იშვიათად აღინიშნება მოზაიციზმი და ტრანსლოკაციები (მე-18 ქრომოსომის ტრანსლოკაცია მე-3 ან მე-4 ქრომოსომას-თან). ახასიათებს გონებრივი ჩამორჩენილობის ინტენსი-ური ცვალებადობა, IQ 25-დან 27-მდეა (Schinzel et.al., 1974; Rethore 1977; ლეჟავა,1998).

დაუნის სინდრომი: 21-ე ქრომოსომის ტრისო-მია. დაუნის სინდრომი აღწერილია ლ. დაუნის მიერ 1866 წელს. ახასიათებს ბრტყელი სახე, თვალების მონღო-ლოიდური ჭრილი, ღია პირი, ბრაქიცეფალია, ბრტყელი კეფა, თაღისებური სასა, კბილების ანომალია, დაღარუ-ლი ენა, მოკლე კიდურები. ახასიათებს პიგმენტური ლა-ქები ფერადი გარსის კიდეზე, გულის თანდაყოლილი მანკი, თორმეტგოჯა ნაწლავის შევიწროება, კატარაქტა, მწვავე ლეიკემია, ეპილეფსია. სიხშირე 1:650 გამოვლენი-ლია დაავადების დედის ასაკთან აშკარა თანაფარდობა, როცა დედა 30 წელზე ნაკლებ ასაკშია ავადმყოფობის სიხშირე 1:2000; 30 წლის ასაკში 1:1000; 35 წლის ასაკში 1:500; 40 წლის ასაკში 1:100; 42 წლის ზევით 1:50.

სქესთა თანაფარდობა არის 1:1. 5 წლამდე დაუნით დაავადებულ ბავშვებში IQ-ს განსაზღვრა ძნელია. 2-3

წლის ასაკში IQ არის დაახლოებით 50 (Prieur1968., ლეჟავა, 1998).

ავადმყოფთა 94%-ში სპონტანურად სხეულის ყველა უჯრედში მოიცავს 21-ე ქრომოსომის ტრისომიას (47XX ან 47XY, 21^{+}) შემთხვევთა დაახლოებით 4%-ში ვითარდება ტრანსლოკაცია 46XX ან XYrob (21q22q;21q 21q) და 2%-ში მოზაიციზმი (46XX ან X/47,XX ან XY, 21^{+}), როცა ოჯახური ტრანსლოკაცია გამოიხატება rob 21q22q, მაშინ აღნიშნული ტრანსლოკაციური ქრომოსომის მატარებელი იქნება ამ მშობლისგან დაბადებული გოგონათა 7%, ხოლო ვაჟების მხოლოდ 2% (Бочкова Н. П.,1997; Орехова В. А., и др. 1999).

ვოლფ-ჰირშჰორდის სინდრომი: მე-4 ქრომოსომის მოკლე მხრის დელეცია (del 4p–) აღწერილია 1965 წელს ვოლფისა და ჰირშჰორდის მიერ. ახასიათებს მრავალმხრივი სიმახინჯეები: კურდღლის ტუჩი, მგლის ხახა, მაკროცეფალია, ფერადი გარსის კოლობომა, ჰიპოსპადია, ახალშობილის მეტად მცირე წონა, გულის მანკი, კატარაქტა, თავის ქალას დეფექტი, გონებრივი ჩამორჩენილობა, სიხშირე 1:100000 ახალშობილზე, სქესთა თანაფარდობა 1:1 (Бочков Н. П.1984; ლეჟავა თ., 1984, 1998).

კრი-დუ-ჩეტის ანუ კატის კნავილის სინდრომი: მე-5 ქრომოსომის მოკლე მხრის დელეცია (del 5p⁻) აღწერილია 1963 წელს ლეჟენისა და თანაავტორთა მიერ. ახასიათებს სპეციფიკური ტირილი (98%), დაბადებისას მცირე წონა (70%), ზრდაში ჩამორჩენა (85%), მიკროცეფალია (98%), გონებრივი ჩამორჩენა (10%), მთვარისებური სახე (70%), მიკროგნათია (75-85%), სიელმე (60-70-%), ხელისგულზე განივი ნაკეცი (80-90%), ბრტყელტერფიანობა (65-75%). გულის თანდაყოლილი მანკი, მგლის ხახა, საზარდულის თიაქარი, თირკმლის ცალმხრივი აგენეზია, სიხშირე 1:25000 ახალშობილზე (მდედრი > მამრზე) ძირითადად აღინიშნება მე-5 ქრომოსომის მოკლე მხრის დელეცია (85-90%), აგრეთვე ტრანსლოკაციები (10-15%). მოზაიციზმი ან ბეჭდისებური

მე-5 ქრომოსომის წარმოქმნა. IQ ხშირად 20-ზე დაბალია (Орхова В. А. и др. 1999; ლეჟავა 1998).

მე-18 ქრომოსომის გრძელი მხრის დელეცია (del 18q). აღინიშნება ჰიპოტონია, კრუნჩხვითი შეტევები, სახის შუა ნაწილის ჰიპოპლაზია, პატარა ბრტყელი ცხვირი, ძვლოვანი წანაზარდების გამო კანზე აღნიშნული პატარა ფოსოები საშუალებას გვაძლევს შედარებით გამოკვეთილი ფენოტიპი ამოვიცნოთ.

მე-18 ქრომოსომის მოკლე მხრის დელეცია (i 18p). აღწერილია 1963 წელს, დამახასიათებელია ქალა-სახის ანომალია: ვიწრო სახე, ჩაჭყლეტილი ცხვირი, დაბლა დაწეული ყურის ნიჟარები, მაღალი თაღოვანი სასა, სიელმე, ფერადი გარსის კოლობომა. ყველა ავადმყოფი ჩამორჩება ფსიქო-მოტორულ განვითარებაში. რენტგენოლოგიურად ვლინდება მეტაკარპული და მეტატარზალური ძვლების ფსევდოეპიფიზები, თხელი, არასაკმაოდ კალციფიცირებული ძვლები, კისრის ნეკნები, ნეკნების შერწყმა და თეძოს ძვლების პატარა ფრთები (Эфроимсон В. П. Идр., 1978; ლეჟავა თ., 1998).

სასქესო ქრომოსომების ანომალიებთან დაკავშირებული სინდრომები, რომელთაც თან ახლავს გონებრივი ჩამორჩენილობა

ამ ტიპის სინდრომებისათვის ძირითადად დამახსიათებელია მოზაიციზმი, კარიოტიპში ზედმეტი X ქრომოსომა. ეს სინდრომებია: შერეშევსკი-ტერნერის სინდრომი, კლაინფელტერის სინდრომი (XXY), ზედმეტი Y ქრომოსომის სინდრომი (XYY).

შერეშევსკი-ტერნერის სინდრომი. ამ სინდრომს ახასიათებს კარგად გამოხატული ფენოტიპი, რომელიც გამოიხატება სომატური სიმპტომებით და ფსიქიური დარღვევებით. გონებრივი ჩამორჩენილობა აქვთ 50%-ს. ძირითადი სიმპტომებია განვითარების მანკი, კანის ჰიპერპიგმენტაცია (60%-ში), მხედველობის სიმკვეთრის დაკლება (22%), სმენის დაქვეითება (52%), მიკროგნათია (40%), სქესობრივი ინფანტილიზმი (94%), უნაყოფობა (99%) (ლეჟავა, 1994, 1998).

შერეშევსკი-ტერნერის სინდრომისთვის დამახასიათებელია მოზაიკური ვარიანტების მაღალი სიხშირე. სასქესო ქრომოსომების ნაკრები ძირითადად არის 45,X; 45,X/46,XX. იშვიათად გვხვდება აგრეთვე X-ქრომოსომის სტრუქტურული ცვლილებები. ოლიგოფრენია ახასიათებს ქალების დიდ ნაწილს X ქრომოსომის ტრისომიით. სიხშირე 1:5000 (Эфроимсон В. П. и др., 1978; ლეჟავა თ., 1998).

კლაინფელტერის სინდრომი (XXY). კლინიკური სურათი პირველად აღწერა კლაინფელტერმა 1942 წელს. ამ დროს აღინიშნებოდა სათესლე ჯირკვლების განვითარების დარღვევა. ქრომოსომული ნაკრები გამოიხატება 47,XXY.

ძირითადი სიმპტომებია: აზოოსპერმია, გინეკომასტია დამახასიათებელი თმიანობით, ასთენიური აგებულება, გრძელი კიდურები, ანდროგენების უკმარისობის გამო აქვთ მაღალი, ევნუქის მსგავსი ხმა. ხშირად აღენიშნებათ სომატური დარღვევები. ავადმყოფები წარმოდგენილი

არიან სხვადასხვა ხარისხის დებილიზმით. სრულიად დასაშვებია, რომ 46,XY/47,XXY მოზაიციზმის შემთხვევაში სათესლეების დაზიანება არ გამოიხატოს მნიშვნელოვნად და შენარჩუნებული იყოს სპერმატოგენეზი. პაციენტთა 15-20%-ს აქვთ IQ 80-ზე დაბალი. სიხშირე ახალშობილ ვაჟებში 1:1000 (Бочков Н.П. и др., 1984; ლეჟავა თ., 1998).

ზედმეტი ქრომოსომის სინდრომი (XYY). აღენიშნება სხვადასხვაგვარი თანდაყოლილი ანომალიები, უნაყოფობა, ჰიპოგონადიზმი, გონებრივი ჩამორჩენილობა, რიგ შემთხვევებში შიზოფრენია, აგრესიულობისაკენ, აფექტური მდგომარეობისაკენ მიდრეკილება.

სადიაგნოზო ტესტად წარმოდგენილია მეორე Y ქრომოსომის განსაზღვრა 47,XYY ქრომოსომული ნაკრების თანაობისას, სიხშირე ახალშობილ ვაჟებში არის 1:1000. მემკვიდრეობით არ გაადაეცემა (Эфроимсон В. П. и др., 1978; Бочков Н.П., и др., 1984 ლეჟავა, 1998).

აპროცენტრულ ქრომოსომათა ბირთვაკის ორგანიზატორების აქტივობა და ასოციაციური მაჩვენებელი პათოლოგიების შემთხვევაში

D და G ჯგუფის ქრომოსომების მოკლე მხრები წარმოდგენილია 3 უბნით: მოკლე სეგმენტით, რომელიც უშუალოდ ემიჯნება ცენტრომერულ რაიონს, მოკლე მხრის მეორეული ჭიმით და მცირე ზომის კომპაქტური სხეულაკით – თანამგზავრით, რომელიც მოიცავს აკროცენტრული ქრომოსომის მოკლე მხრის ტელომერას.

მეორეული ჭიმები შეიცავენ გენებს, რომლებიც აკოდირებენ 18S და 28S რიბოსომული რნმ-ს (Evans et .al., 1974). ტრანსკრიბირებული რნმ უკავშირდება რა ცილას, საბოლოოდ ხდება ბირთვაკის ნაწილი, რის გამოც ამ ლოკუსებს ბირთვაკის ორგანიზატორები ან ბირთვაკწარმომქმნელი რაიონები (NOR) უწოდეს. რესტრიქციულმა ანალიზმა აჩვენა (Maden et al., 1987), რომ 45 S რ-რნმ-ის მაკოდირებელი უბნის სიგრძე ადამიანში დაახლოებით ცამეტიათასამდე ნუკლეოტიდური წყვილის ტოლია.

რიბოსომული ცისტრონების ტრანსკრიფცია ხორციელდება ენდოგენური დნმ-დამოკიდებული რნმ-პოლიმერაზა I-ით (Girummt et al., 1982, Matsi, Sandberg, 1985). წარმოიქმნება კომპლექსი რნმ-პოლიმერაზა I-ისა რ-რნმ გენებთან. იმუნოფლუორესცენციის მეთოდის გამოყენებით ავტორებმა ნახეს, რომ ტრანსკრიბირებადი რ-დნმ საიტები ლოკალიზებულია ბირთვაკის ფიბრილარულ ცენტრში, ხოლო რნმ-პოლიმერაზა I-ის მოლეკულები NOR-ის უბანშია მოთავსებული. ამ მოლეკულების დიდი ნაწილი მთელი უჯრედული ციკლის განმავლობაში რჩება დაკავშირებული რ-რნმ-ის გენებთან.

აღმოჩნდა, რომ NOR შერჩევითად იღებება აზოტმჟავა ვერცხლით (Bloom, Goodpasture, 1976). ქრომოსომები კარგავენ შეღებვის უნარს მათი პროტეოლიტური ან

ჟანგვითი დამუშავებისას, რაც იძლევა საფუძველს ვივარაუდოთ, რომ Ag-შეღებვისას აღადგენენ ვერცხლის იონებს (Matsui et al.,1986). არგენტოფილური ცილები ვლინდება აქტიურად ტრანსკრიბირებად ერთეულებში, მაგრამ არა სპეისერებში (Verma, Rodrigues, 1985). თანამედროვე წარმოდგენით Ag-დადებითი NOR–ის რაოდენობა და ზომები, აგრეთვე მათი შეღებვის ინტენსივობა დამოკიდებულია მიტოზის წინამორბედ ინტერფაზაში რიბოსომული ცისტრონების ფუნქციური აქტივობის ხარისხზე (Schwarzacher, Wachtler, 1983, Rocchi, et al., 1986).

ცნობილია, რომ ადამიანის აკროცენტრული ქრომოსომები შედიან ერთმანეთთან თანამგზავრულ ასოციაციებში (Ferguson-Smith, Handmaker, 1963; Прокофьева-Бельговская и др.,1966). აკროცენტრიკები, რომლებიც მონაწილეობენ ინტერფაზის და პროფაზის დროს ბირთვაკის ორგანიზაციაში, შესაძლოა შეერთებული დარჩნენ სატელიტურ ასოციაციებში მეტაფაზის სტადიაზე ბირთვაკის გაქრობის შემდეგაც (De capoa et al., 1978). ასოციაციებში შედიან მხოლოდ ის ქრომოსომები, რომელთაც გააჩნიათ წინამორბედ ინტერფაზაში აქტიურად ფუნქციონირებადი NOR-ები (Verma et al., 1983).

ადამიანის 10 აკროცენტრული ქრომოსომიდან ასოციაციებში მონაწილეობას ღებულობენ როგორც ჰომოლოგიური, ასევე არაჰომოლოგიური ქრომოსომები. ქრომოსომების უნარი შეერთდნენ და წარმოქმნან ასოციაციები, განისაზღვრება ორი ქრომატიდული თანამგზავრული ძაფის არსებობით, ე.ი. ქრომოსომები ითვლებინ ასოცირებულებად, როდესაც შეერთებულია მათი თანამგზავრი ძაფების რომელიმე წყვილი. ამ ფაქტზე დაყრდნობით (Lezhava et al., 1972) შექმნეს მათემატიკური ”ასოციაციების თანამგზავრული მოდელი”, რომელიც წარმოადგენს პოლინომინალური განაწილების მოდელს და საშუალებას იძლევა დაწვრილებით შევისწავლოთ 2-ზე მეტი ქრომოსომით წარმოდგენილი ასოციაციები. გაირკვა, რომ G ჯგუფის ქრომოსომები D-სთან შედარე-

ბით უფრო მაღალი სიხშირით შედიან თანამგზავრულ ასოციაციებში (Лежава и др. 1977; Lezhava, Dvalishvili, 1992).

რ-რნმ-ის გენური სისტემა ხასიათდება მაღალი პლასტიკურობით და მგრძნობელობით შინაგანი (Schmiady et al., 1979., Sigmund et al., 1979.,) და გარეგანი (Baldini et.al.,1985., De Capoa et.al., 1985.,) ფაქტორების მიმართ.

ნაჩვენებია NOR-ის ტრანსკრიპციული აქტივობის დამოკიდებულება სქესზე (Лежава 1984), ასაკზე (Kadotani et al., 1978.,), ეთნიკურ ჯგუფზე (Mikelsaar, Ilus, 1979), ასევე უჯრედების ტიპზე (Созанский, Терехов, 1983), კულტურაში მიტოზების დაყოფების რიცხვზე (Sigmund et al.,1979; Фролов, 1986), უჯრედის მალიგნიზაციაზე (Грабовская и др.1986) და სხვა.

ორმაგი თანამგზავრები D ჯგუფის ქრომოსომებზე აღწერილი იყო ავადმყოფებში – მრავლობითი სიმახინჯეებით (Groutghy et al.,1964), კლაინფელტერის სინდრომიან ავადმყოფებში (Stahl et al., 1966,), ჰიპოსტადიით დაავადებულ ადამიანებში (Turjin, Legeune, 1965), აგრეთვე შტეინ-ლევენტალის სინდრომის მქონე ინდივიდებში (Лежава, 1966). G ჯგუფის აროცენტრულ ქრომოსომებზე ორმაგი თანამგზავრების წარმოქმნას ლეჟავას მონაცემებით (Лежава, 1966) შეიძლება ჰქონდეს შემდეგი ახსნა: ეს არის "კლასიკური ტიპის" თანამგზავრი, ძაფის გამსხვილებული ნაწილის ნაწილობრივი დესპირალიზაციის, რეციპროკული ტრანსლოკაციის ან G ჯგუფის ერთი ქრომოსომის თანამგზაავრული რაიონების დუბლიკაციის შედეგი. ორმაგი თანამგზავრები გადაეცემათ თაობებს და შეუძლიათ გამოიწვიონ აროცენტრული ქრომოსომების გაუთიშებლობა მიტოზსა და მეორე მეიოზურ გაყოფისას ანაფაზაში.

კოენსმა და სხვა (Coens et al., 1988) ტერნერის სინდრომის კლასიკური და მოზაიკური ფორმით დაავადებულ ინდივიდებში აროცენტრულ ქრომოსომაზე გამოავლინეს გაორმაგებული ბირთვაკის ორგანიზატორები. ავტორები მიუთითებენ ამ მოვლენისა და ქრომოსომების განურიდებლობას შორის კავშირზე.

ზოგიერთი ავტორების აზრით, აკროცენტრულ ქრომოსომათა ასოციაციები ხელს უწყობენ მეიოზში ამ ქრომოსომათა განურიდებლობას და აღნიშნავენ, რომ რეციპროკული ტრანსლოკაციები უპირატესად გვხვდება თანამგზავრის მქონე ქრომოსომებში (Zellweger, Abbo, 1965, Abbo et al., 1966; Coens et al., 1988).

ასოციაციებში ჩართვის მომატების ტენდენცია 21-ე ქრომოსომისთვის აღმოჩენილია დაუნის სინდრომით დაავადებულებსა და მათ მშობლებში. როდესაც ბერნშტეინი და სხვა (Bernstein et al., 1981) აკვირდებოდნენ 21-ე ქრომოსომას გაორმაგებული Ag-პოზიტიური უბნით, შენიშნეს, რომ ეს ქრომოსომა ხასიათდბოდა ასოციაციებში შესვლის მაღალი უნარით.

სპინერმა (Spinner et al.,1989) და სხვა გამოიკვლიეს დაუნის სინდრომით დაავადებული ბავშვების მშობელთა 29 წყვილი, რათა დაედგინათ შესაძლო კავშირი Ag-NOR-პოზიტიურსა და 21-ე წყვილი ქრომოსომის განურიდებლობას შორის, მაგრამ მათ მიერ არ იქნა დადგენილი ასეთი კორელაციის ფაქტი.

საინტერესო მონაცემები იქნა მიღებული კოვალიოვასა და სხვათა მიერ (Ковалева и др. 1993) დაუნით დაავადებული ბავშვების ოჯახების გამოკვლევების შედეგად. იმ მშობლებში, რომლებშიც ქრომოსომების გაუთიშებლობას ადგილი ჰქონდა პირველი მეიოზური გაყოფის დროს, აგრეთვე მათ ტრისომიით დაავადებულ შვილებში მკვეთრად იყო გაზრდილი 21-ე ქრომოსომის ასოციაციებში ჩართვის უნარი კონტროლთან და იმ საცდელ პირთა ჯგუფთან შედარებით, სადაც ქრომოსომების განურიდებლობა ხდებოდა მეორე მეიოზური დაყოფის დროს. ავტორები ასკვნიან, რომ ასოციაციური ფაქტორები პირველი მეიოზური დაყოფის დროს უნდა იყოს 21-ე წყვილი ქრომოსომის გაუთიშებლობის ერთ-ერთი მთავარი განმსაზღვრელი ფაქტორი.

მიკელსაარისა და სხვათა გამოკვლევები (Mikelsaar et al., 1977) აგრეთვე სოზნანსკის კვლევები (Сознанский, 1983) გვიჩვენებს, რომ აკროცენტრული ქრომოსომების

ასოციაცია უჯრედებში მიმდინარე ფიზიოლოგიური პროცესების ამსახველია. ამ მოსაზრების სასარგებლოდ მეტყველებს ბირთვაკის ორგანიზატორის აქტივობის საკომპენსაციო ასოციაციური მექანიზმის არსებობა. კერძოდ, დადგენილი იქნა, რომ რობერტსონული ტრანსლოკაციების მატარებელი მე-15 და 21-ე წყვილი ქრომოსომებისათვის (ტრანსლოცირებულ ქრომოსომებს არ გააჩნიათ Ag-დადებითი უბანი) დამახასიათებელია ასოციაციების გაზრდილი რაოდენობა ნორმალური კარიოტიპის მქონე ნათესავებთან შედარებით. ზოგიერთი ავტორის მონაცემებით (Zankl, Zang, 1974) მე-14 ქრომოსომა უფრო იშვიათად მონაწილეობს ასოციაციებში 21-ე ტრისომიის დროს, ვიდრე ამავე ინდივიდის ნორმალური კარიოტიპის მქონე უჯრედებში.

ბირთვაკისა და ბირთვაკის მაორგანიზებელი უბნების ფუნქციონირება, რომლებიც უჯრედის უმნიშვნელოვანეს მოლეკულურ-გენეტიკურ პროცესებში მონაწილეობენ უჯრედის ერთ-ერთ ძირითად მახასიათებელს წარმოადგენს. აქედან გამომდინარე, ბირთვაკის ორგანიზატორების მუშაობის კანონზომიერებათა შესწავლა სხვადასხვა ხასიათის ფუნქიონალური ცვლილებებისას, კერძოდ ორგანიზმის იმუნოგენეტიკური სტაბილურობის დარღვევის პირობებში განსაკუთრებულ მნიშვნელობას იძენს.

ᲨᲕᲘᲚᲔᲣᲚ ᲥᲠᲝᲛᲐᲢᲘᲓᲗᲐ ᲨᲝᲠᲘᲡ ᲒᲐᲪᲕᲚᲔᲑᲘᲡ ᲪᲕᲐᲚᲔᲑᲐᲓᲝᲑᲐ ᲞᲐᲗᲝᲚᲝᲒᲘᲔᲑᲘᲡ ᲓᲠᲝᲡ

ქრომატიდთა იზოლოკუსებს შორის გაცვლები არის სომატურ უჯრედებში. მათი აღრიცხვა ხდება იმ უჯრედებში, რომლებმაც რეპლიკაციის ორი ციკლი გაიარეს კულტურაში თიმიდინის ანალოგის, 5-ბრომდეზოქსიურიდინის თანაობისას (Holmguist, Comings, 1975). ბევრი საკითხი შქგ-ს მოლეკულურ მექანიზმში ჯერ კიდევ ბუნდოვანია. შ.ქ.გ. ქრომოსომული აბერაციების მსგავსად განეკუთვნება ისეთ გარდაქმნებს, რომლებიც მიმდინარეობს სპონტანურად. მათი სიხშირის გაზრდა ინდუცირდება დნმ-ის დამაზიანებელი აგენტის მოქმედებისას. ამჟამად არსებულ მრავალ ჰიპოთეზას პირობითად 2 ჯგუფში აერთიანებენ: "რეპარაციული" ჰიპოთეზის (Kato, 1977) თანახმად შქგ არის პოსტრეპლიკაციური რეპარაციის მაჩვენებელი; "რეპლიკაციური" (Painter) ჰიპოთეზის მიხედვით შქგ-ს განსახორციელებლად აუცილებელი გაწყვეტები ორძაფიან დნმ-ში ხდება სრულად რეპლიცირებული რეპლიკონების კლასტერების საზღვარზე.

ლეჟავა და ჩიტაშვილი (Лежава,Читашвили, 1982) სწავლობდნენ შქგ განაწილებას ადამიანის A ჯგუფის ქრომოსომების სიგრძის გასწვრივ. აღმოჩნდა, რომ გაცვლები პრაქტიკულად არ ხდებოდა იმ უბნებში სადაც ლოკალიზებულია ჰეტეროქრომატინი (ტელომერული უბნები, ცენტრომერის მიმდებარე რაიონები). შქგ-ს ეუქრომატინულ უბნებში უპირატეს ლოკალიზაციაზე მიუთითებენ სხვა ავტორებიც (Crossen, et al., 1977, Hoo, Perslow, 1979, Cosimo, 1985). Hirsch-ის მონაცემებით, შქგ უპირატესად ხდება ე.წ. "მსხვრევად" საიტებში (Fragile Sites) ლოკალიზაციის ადგილებში. ამასთანავე, ავტორი აღნიშნავს კორელაციის არსებობას შქგ-სა და ქრომოსომულ აბერაციებს შორის. ამ ორ სიდიდეს შორის კორელაციის არსებობაზე მიუთითებენ სხვა ავტორებიც (Natarajan et al.,

1984; Саркисян и др., 1988; Perry, Evans, 1995;.). შქგ-ს მეთოდი წარმოდგენილია როგორც მგრძნობიარე ტესტსისტემა ეგზოგენურ ფაქტორთა მუტაგენურობის შესასწავალად (Solomon, Bobrow, 1975). სხვა ავტორები გამორიცხავენ პარარელიზმს შქგ-სა და აბერაციების სიხშირეს შორის (Hedner et al., 1982; Lezhava, 1987, 1999).

ზოგიერთი მემკვიდრული პათოლოგიების დროს, რომლებიც რეპარაციული მექანიზმების მოშლასთან არის დაკავშირებული (დაუნის სინდრომი), რენტგენის სხივების საშუალო დოზებით ზემოქმედება (0,5-2,0 გრეი) არ ახდენდა გავლენას შქგ-ს საშუალო სიხშირეზე იმ დროს როცა ჯანმრთელ უჯრედში აღინიშნებოდა შ.ქ.გ. მნიშვნელოვანი გაზრდა(Хомасуридзе и др., 1991).

საპირისპირო შედეგები იქნა მიღებული Major-ისა და სხვ. (Major et.al,1985) მიერ ქიმიური მუტაგენის (მეთილქოლანტრენის) დაბალი დოზებით ინდუცირებული შქგ-ს სიხშირის შესწავლისას დაუნის სინდრომის მქონე ინდივიდის ლიმფოციტებში. ქიმიური აგენტი იწვევდა როგორც აბერაციებს, ისე შქგ-ს სიხშირის მნიშვნელოვან გაზრდას.

შქგ-ს სპონტანური დონე რამდენიმე ათეულჯერ არის გაზრდილი ბლუმის სინდრომის შემთხვევაში (Shiraishi et.al., 1983). ავტორთა აზრით, ბლუმის სინდრომის დროს შქგ ხდება ძირითადად მეორე უჯრედულ ციკლში, სადაც 5-ბრომდეზოქსიურიდინით ჩანაცვლებული დნმ რეპლიკაციის დროს გამოიყენება მატრიცად.

დნმ-ის რეპლიკაცია-რეპარაციის მექანიზმების დარღვევასთან დაკავშირებული პათოლოგიების დროს შქგ-ს სიხშირე მნიშვნელოვნად იზრდება დნმ-ის დამაზიანებელი აგენტების მოქმედებით. მაგრამ შქგ-ს ინდუცირების ხარისხი ძლიერ ვარირებს სხვადასხვა დაავადებების დროს, მიტომიცინი C, რომელიც ცნობილია როგორც შქგ-ს ძლიერი ინდუქტორი (Perry, Evans, 1975), ბლუმის სინდრომის დროს შქგ-ს ინდუქციას ან სულ არ იწვევს (Hook et al.) ან ზრდის უმნიშვნელოდ (Shiraishi et al.,1976). მიტომიცინ C-თი ზემოქმედებისას შქგ ძირითადად პირ-

ველ უჯრედულ ციკლში წარმოიქმნება (Zittlefield et al., 1983). მიტომიცინი C (იმ აგენტების მსგავსად, რომლებიც იწვევენ დნმ-ში გარდიგარდმო ნაკერების წარმოქმნას) ხილული სინათლის მოქმედებისას ახდენს შქგ-ს ინდუცირებას (Latt et al., 1980). არის მონაცემები, რომ შქგ-ს იწვევენ მიტომიცინის ადუქტები (Kaija, Wolff, 1982), ასევე დნმ-ცილის ნაკერები (Ishii, 1981).

მიტომოცინით ინდუცირებული გარდიგარდმო ნაკერები დნმ-ში შედარებით იშვიათია და მათი რიცხვი არ აღემატება 1 ნაკერს 1000 წყვილ აზოტოვან ფუძეზე. მიტომიცინის ზოგ მოლეკულას შეუძლია დნმ-ის ამა თუ იმ ჯაჭვის ალკილირება ნაკერების წარმოქმნის გარეშე, ვინაიდან დადგენილია, რომ დნმ-თან დაკავშირებული მიტომიცინის მოლეკულების რაოდენობა 10-ჯერ აღემატება წარმოქმნილ გარდიგარდმო ნაკერების რიცხვს (Франклин, Сноу, 1984).

მარშალი და სხვ. (Marshall et.al., 1980) სწავლობდნენ კოკეინის სინდრომით დაავადებული ინდივიდების უჯრედების ულტრაიისფერი სხივებისადმი მგრძნობელობას. შედეგებმა აჩვენა, რომ ულტრაიისფერი სხივები იწვევდა უჯრედების დაღუპვას, გადარჩენილ უჯრედებში კი აღირიცხებოდა შქგ-ს ძლიერ მომატებული სიხშირე.

Werger-მა და სხვებმა (2003) მოახდინეს შ.ქგ.-ს სიხშირის შეფასება ნორმალური ინდივიდების, მსხვრევადი X-ის მატარებელი ქალებისა და სხვრევადი X სინდრომის მქონე მამაკაცების პერიფერიული სისხლის ლიმფოციტებში. ზოგადად სიხშირე ერთმანეთისაგან არ განსხვავდებოდა აღნიშნულ შემთხვევაში როცა უჯრედების გაზრდა ხდებოდა თიმიდინით ღარიბ ან სრულ არეებზე. მიუხედავად ამისა Xq 27 საიტში შქგ იყო მნიშვნელოვნად გაზრდილი მსხვრევადი X ქრომოსომით დაავადებულ მამაკაცებში და განსაკუთრებით თიმიდინით ღარიბ საკვებ არეზე გაზრდილ უჯრედებში.

რეპარაციული პროცესების დარღვევასთან დაკავშირებული მემკვიდრული პათოლოგიები

ცოცხალი ორგანიზმის მდგომარეობა სხვადასხვა ფიზიკური, ქიმიური და ბიოლოგიური ფაქტორების მოქმედების მიმართ დამოკიდებულია თვით ამ ორგანიზმთა უნარზე აღიდგინონ დაზიანებული სტრუქტურები. ამ პროცესებში განსაკუთრებულ როლს ასრულებს დნმ-ის რეპარაციული სისტემა. ხდება დნმ-ის ნორმალური სტრუქტურის აღდგენა, რომელიც შეიძლება დაზიანდეს როგორც ეგზოგენური ფაქტორების ზემოქმედებით, ასევე ენდოგენური ფაქტორებით უჯრედთა ნორმალური ცხოველქმედების პირობებშიც (Жестяников, 1979). რეპარაციული სისტემები უზრუნველყოფს ორგანიზმის უჯრედის გენეტიკური ჰომეოსტაზის შენარჩუნებას (Томилин, 1983).

დღეისათვის ცნობილი დნმ-ის რეპარაციის ყველა მექანიზმი შეიძლება დაიყოს 3 ჯგუფად დნმ-ის რეპლიკაციის პროცესებთან მიმართებაში. განასხვავებენ რეპლიკაციამდელ, რეპლიკაციურ და პოსტრეპლიკაციურ პროცესებს. ასეთი დაყოფა პირობითია, რადგან ძირითადად რეპლიკაციამდე მომუშავე სისტემები შეიძლება ჩაებას პოსტრეპლიკაციურ პროცესებში და პირიქით. პოსტრეპლიკაციური სისტემები ზოგჯერ საჭიროა რეპლიკაციამდელი რეპარაციისთვის. რეპარაციული მექანიზმების გამართულად მუშაობის აუცილებლობის დამადასტურებელ ფაქტად მოჰყავთ აგრეთვე რიგი მემკვიდრული პათოლოგიების არსებობა, რომლებიც რეპარაციული პროცესების მოშლასთან არის დაკავშირებული. ეს შეეხება იმ დაავადებებს, რომელთა დროს დნმ-ის რეპარაციის სისტემაში აღინიშნება ბიოქიმიური დარღვევები ან დაავადება კავშირშია რეპარაციული პროცესების ინტენსივობის დაქვეითებასთან.

თავდაპირველად ყველა დაავადება გაერთიანებული იყო საერთო სახელწოდებით – „დნმ-ის რეპარაციის დაა-

ვადებანი”, მაგრამ ზოგიერთი მათგანის დროს დარღვეული აღმოჩნდა დნმ-ის რეპლიკაციის მექანიზმიც. ამიტომ ამჟამად შემოღებულია ტერმინი „დნმ-ის რეპლიკაციისა და რეპარაციის დაავადებანი”. ამასთანავე გაირკვა რომ რეპარაციისა და რეპლიკაციის პროცესები. ორი მჭიდროდ დაკავშირებული პროცესია. დნმ-ის დამაზიანებელი აგენტის ზემოქმედების შემდეგ, როგორც წესი პრესინთეზურ G_1 ფაზაში ხდება უჯრედის დროებითი შეფერხება, რათა განხორციელდეს დაზიანების გასწორება რეპლიკაციის დაწყებამდე. ამ პროცესში მონაწილეობს ცილა p 53 (Kastan et al., 1992; Canman et al., 1994). დნმ-ის რეპლიკაციის შეფერხება მაიონიზირებელი რადიაციის მოქმედების შედეგად ნანახი იქნა S ფაზაშიც (Wang et al., 1993). როგორც ირკვევა, აღნიშნული პროცესების რეგულაციაში მონაწილეობენ მცირე მოლეკულური მასის მქონე ციკლინდამოკიდებული კინაზას ინჰიბიტორები $P^{21cip1/waF1/cdi1}$, რომლებიც უკავშირდებიან ცილა PCNA-ს (ეს ცილა ფუნქციონირებს როგორც დნმ-ის რეპლიკაციის, ასევე რეპარაციის პროცესებში) და აფერხებენ რეპლიკაციას მანამ, სანამ არ მოხდება დნმ-ის რეპარაცია (Micheli et al., 1994).

In situ ჰიბრიდიზაციის მეთოდის გამოყენებით ვებმა და სხვ. (Webb et al., 1990) მოახდინეს დნმ-ის რეპარაცია-რეპლიკაციის პროცესებში მონაწილე ციკლინის გენების კარტირება ადამიანის ქრომოსომის მოკლე მხარზე – 20p13. გარდა ამისა, მათვე შეძლეს 2 ციკლინის მონათესავე თანმიმდევრობების კარტირება ქრომოსომებზე – 11p15.1 და 11.4-ზე.

Weirich-Schwaiger და სხვ. (1994) ახდენდნენ მოხუცი და ნაადრევი დაბერების სინდრომით დაავადებული ინდივიდების უჯრედებიდან გამოყოფილი პლაზმიდების ტრანსფექციას in vitro ახალგაზრდა ინდივიდების უჯრედებში. გამოკვლეული იქნა ნაადრევი დაბერების სინდრომების შემდეგი ფორმები: ვერნერის, კოკეინის და დაუნის სინდრომები. როგორც მოხუცი, ისე ნაადრევი დაბერების სინდრომის მქონე ინდივიდების პლაზმიდების

ტრანსფექციის შემთხვევაში უჯრედებში ადგილი ჰქონდა მსგავს გამოვლინებებს რეაქტივაციის სახით.

ამასთანავე, ავტორებმა გამოავლინეს პარალელიზმი ხანდაზმული და სინდრომის მქონე ინდივიდების უჯრედებს შორის რიგი პარამეტრების მიხედვით. კერძოდ, აღინიშნებოდა: სიცოცხლის ხანგრძლივობის ლიმიტის დაქვეითება, ქრომოსომული გაწყვეტების მომატებული სიხშირე, მიკრობირთვების წარმოქმნის სიხშირის ზრდა და მთლიანად უჯრედული ციკლის მნიშვნელივანი ხანგრძლივობა.

დაუნის სინდრომის შემთხვევაში დადგენილ იქნა დნმ-ის რადიორეზისტენტული რეპლიკაციური სინთეზი (Баренфельд и др.1985). ამ ავადმყოფთა უჯრედის დასხივება არ იწვევდა დნმ-ის რეპლიკაციის დათრგუნვას. რადიორეზისტენტულობა არ დადასტურდა დაუნის სინდრომის შემთხვევაში (Хомасуридзе и др.1991).

კოკეინის სინდრომი იშვიათი აუტოსომურ-რეცესიული დაავადებაა, რომლისთვისაც დამახასიათებელია ჯუჯობა, სისხლში ზრდის ჰორმონების ნორმალური დონის არსებობის პირობებში. თანმხლები მოვლენებია: გონებრივი ჩამორჩენა, მაკროცეფალია, სიყრუე, მხედველობითი ნერვის ატროფია და სხვა. ავადმყოფები გაზრდილ მგრძნობელობას იჩენენ ულტრაიისფერი და მაიონიზირებელი რადიაციის მიმართ (Kocker et al., 1985., Schwaiger et al., 1986). ავადმყოფებს აგრეთვე დაქვეითებული აქვთ ადენოვირუსის მიმართ რეაქტივაციის უნარი (Hoar, Dais, 1979). დნმ-ფიბრო-ავტორადიოგრაფიულმა მეთოდმა არ გამოავლინა განსხვავება ჯანმრთელი და დაავადებული პირის ფიბრობლასტებს შორის, რეპლიკაციური ჩანგლის გადაადგილების და დნმ-ის ჯაჭვის ზრდის სიჩქარის მხრივ (Нергадзе и др., 1993).

ბლუმის სინდრომის დროს რეპარაციულ ფერმენტებში არ ყოფილა გამოვლენილი ბიოქიმიური ცვლილებები, თუმცა ადგილი ჰქონდა უჯრედის მომატებულ მგრძნობელობას ულტრაიისფერი სხივებისადმი, მიტომიცინ C და ბლეომიცინისადმი, აგრეთვე სპონტანური ქრო-

მოსომული აბერაციების მაღალ სიხშირეს და დნმ-ის რეპლიკაციური სინთეზის დარღვევას (German, 1974; Leroux et al., 1984; Жестяников, 1985).

ცნობილია, რომ მსხვრევადი X სინდრომის მქონე ინდივიდები ხასიათდებიან ჰიპერმგრძნობელობით ბლეომიცინით ინდუცირებული ქრომატიდული გახლეჩების მიმართ და ტრინუკლეოტიდური განმეორებადობები მსხვრევადი X ქრომოსომის მქონე ოჯახებში იზრდება.

Tsu-Shing Wang-მა თანაავტორებთან ერთად დონორებიდან გამოყვეს მსხვრევადი X, რომელთაც გააჩნდათ ფოლატისადმი მგრძნობიარე ფრაგილური საიტი Xq 27.3 უბანში, სადაც არ ხდებოდა ან დაბალი იყო FMRP ექსპანსია და მომატებულია CGG განმეორებადობები. შედეგებმა აჩვენეს, რომ ნორმალურ უჯრედებთან შედარებით ფრაგილური X-ის უჯრედები არ არიან მგრძნობიარე მუტაგენით ინდუცირებული დნმ-ის ერთძაფოვანი წყვეტების მიმართ და მათ არ აქვთ დნმ-ის რეპარაციის შემცირებული უნარი, უფრო მეტიც, ერთმა მსხვრევადმა X უჯრადულმა ხაზმა გამოავლინა ჰიპერმგრძნობელობა დნმ-ის ერთძაფოვანი წყვეტების მიმართ, რომელსაც H2O2-ით, ბლეომიცინით და ეთილმეთანსულფონატით. ეს შედეგები არ ადასტურებს მოსაზრებას, რომ GGC განმეორებადობების რაოდენობის გაზრდა მსხვრევადი X სინდრომის შემთხვევაში გამოწვეულია დნმ-ის რეპარაციის პერმანენტული დეფიციტით (Tsu-Shing Wang et al., 2002).

კვლევის მასალა და მეთოდი

კვლევის ობიექტი

კვლევები ტარდებოდა ოლიგოფრენიის არადიფერენცირებული და დიფერენცირებული ფორმებით დაავადებული ინდივიდების და ჯანმრთელი დონორების პერიფერიული სისხლის ლიმფოციტებზე. სულ გამოკვლეული იყო 44 ინდივიდი, რომელთაც აღენიშნებოდათ ოლიგოფრენიის სხვადასხვა ფორმა: დიფერენცირებული (2 დაუნის სინდრომით დაავადებული) და არადიფერენცირებული ფორმები (ოლიგოფრენია გამოხატული იყო სხვადასხვა ხარისხით: 30 შემთხვევა დებილი, 9 იმბეცილი, 1 იდიოტია, 2 სომატური გადახრებით).

საკონტროლო ჯგუფს შეადგენდა ორივე სქესის კლინიკურად ჯანმრთელი დონორები (10 ინდივიდი). ოლიგოფრენიით დაავადებული 44 ავადმყოფიდან 26 იყო მამრი, 18 კი მდედრი. მათი ასაკი ვარირებდა 5-დან 16 წლამდე.

პერიფერიული სისხლის ლიმფოციტების კულტივირება და ქრომოსომული პრეპარატების მიღება

ციტოგენეტიკური კვლევები ტარდებოდა პერიფერიული სისხლის მცირე ლიმფოციტებზე, რომლებიც ჩვეულებრივ პირობებში არადაყოფად უჯრედებს წარმოადგენენ და იმყოფებიან G_0 ფაზაში. ვიყენებდით მოკლევადიან კულტურებს, სადაც მიტოგენედ გამოყენებული იყო ფიტოჰემაგლუტინინი.

გამოსაკვლევ ინდივიდებში სისხლს ვიღებდით ვენოპუნქციით 5 მლ-ის ოდენობით და გადაგვქონდა სტერილურ სინჯარებში, რომლებშიც წინასწარ სისხლის შედედების თავიდან ასაცილებლად ჩასხმული იყო ჰეპა-

რინის სამუშაო ხსნარი (1 მლ ჰაპარინის ძირითადი ხსნარი : 19 მლ საკვები არე).

ერითროციტების დასალექად სისხლს ვაყოვნებდით ოთახის ტემპერატურაზე 2 საათის განმავლობაში. ლიმფოციტების შემცველი პლაზმის ფენა გადაგვქონდა სტერილურ საინკუბაციო ფლაკონებში (1 მლ თითოეულში); თითოეულ ფლაკონში ვამატებდით 3 მლ საკვებ არეს (RPMI-1640 L გლუტამინისა და NaHCO3 დამატებით, Панэко) და ფიტოჰემაგლუტინინს (Панэко-р) კონცენტრაციით 0,02 მლ. თითოეულ ფლაკონში. ფლაკონებს ჰერმეტულად ვახურავდით და ვათავსებდით თერმოსტატში 37^0C-ზე. ფიქსაციამდე 3 საათით ადრე კულტურას ვუმატებდით 0,02 მლ კოლხიცინს. მასალის ფიქსაცია ხდებოდა შემდეგნაირად: კულტურა გადაგვქონდა ცენტრიფუგის სინჯარებში და ვაცენტრიფუგებდით 1000ბრ/წთ სიჩქარით 5 წუთის განმავლობაში; დალექილ უჯრედებს ვამუშავებდით ჰიპოტონური ხსნარით 30 წთ–ის განმავლობაში 37^0C-ზე. განმეორებითი ცენტრიფუგირების შემდეგ ნალექს ვაფიქსირებდით ეთანოლყინულოვანი ძმარმჟავას ნარევით (3:1) 30 წუთის განმავლობაში ფიქსატორის ორჯერადი შეცვლით. შემდეგ მცირე რაოდენობის ფიქსატორში (0.2-0,3 მლ) ვახდენდით უჯრედების რესუსპენდირებას პასტერის პიპეტით და ვაშხეფებდით ცივ სასაგნე მინაზე პრეპარატს ვაშრობდით ჰაერზე ფიქსატორის გამოწვის გარეშე.

ქრომოსომების რაოდენობრივ-სტრუქტურული დარღვევების შესასწავლად პრეპარატებს ვღებავდით რუტინული მეთოდით: გიმზის ან აზურ-ეოზინის 5%-იანი ხსნარით.

უჯრედთა კულტივირება და ფიქსაცია ხდებოდა სტანდარტული მეთოდით. მიტოგენად ვიყენებდით ფიტოჰემატოგლუტინინს (p) კონცენტრაციით 0,01 მლ 4 მლ კულტურალურ ნარევზე, რომელსაც დადგმისთანავე ვამატებდით კულტურებში. ფიქსაციას ვახდენდით 72 საათზე.

ქრომოსომების რაოდენობრივ-სტრუქტურული დარღვევების შეფასება ხდებოდა ციტოგენეტიკური ნომენკლატურის საერთაშორისო სისტემის (ISCM, 1985) მიხედვით. ვაანალიზებდით კარგი გაბნევის მქონე 44–47 ქრომოსომის შემცველ მეტაფაზებს. აღვრიცხავდით ერთეულ და წყვილ ფრაგმენტს, ტრანსლოკაციებს, ცენტრომერების ნაადრევ დაცილებას. გეპებს აღვრიცხავდით ცალკე და არ ვაერთიანებდით აბერაციათა ჯგუფში.

ქრომოსომული აბერაციების ანალიზის შედეგების სტატისტიკური შეფასების მიზნით ვიყენებდით სტიუდენტის კრიტერიუმს. ვსარგებლობდით სტანდარტული შეცდომის ალტერნატიული განაწილების ფორმულით:

$$\pm\sqrt{\frac{n(100-n)}{N}}$$

სადაც n – აბერნატული უჯრედების %-ული მაჩვენებელია, N – გაანალიზებული უჯრედების რაოდენობა.

100 გამოკვლეულ უჯრედზე აბერაციების რაოდენობის ცდომილებას ვითვლიდით პუასონის განაწილების ფორმულით:

$$\pm\frac{100\sqrt{n}}{N}$$

სადაც n – აღრიცხული აბერაციების რიცხვია, N – გაანალიზებულ უჯრედთა რაოდენობა.

ფრაგილური საიტების ექსპრესია პერიფერიული სისხლის ლიმფოციტებში

ქრომოსომების ფრაგილური საიტების გამოსავლენად ლიმფოციტების კულტივირება და ფიქსაცია მიმდინარეობდა სტანდარტული მეთოდით. კულტურები მუშავდებოდა ორი სხვადასხვა აგენტით. ერთ შემთხვევაში ეს იყო 5-ბრომდეზოქსიურიდინი კონცენტრაციით 20 მგ/ლ, მეორე შემთხვევაში კი მეტატრექსატი – 10 მგ/ლ. ორივე აგენტი კულტურაში ემატებოდა ფიქსაციამდე 24 საათით ადრე. ბრომდეზოქსიურიდინი თიმინის ანალოგია, ადვილად ჩაანაცვლებს მას დნმ-ის მოლეკულაში და ხშირად განაპირობებს ფუძეთა არასწორ დაწყვილებას. სწორედ ამ მოვლენასთან არის დაკავშირებული მისი დამაზიანებელი ეფექტი. საიტ-მსხვრევადობის ინდუქციის თვალსაზრისით ბრომდეზოქსიურიდინი უნივერსალურ ნაერთს წარმოადგენს, რადგან მისი გამოყენება შესაძლებელია როგორც ზოგადი ისე ერთეული და წყვილი ფრაგმენტებით.

მეტატრექსატის შემთხვევაში ზემოქმედების ეს ხანგრძლივობა უზრუნველყოფს მაქსიმალური ეფექტის მიღებას, რაც შეეხება 5-ბრომდეზოქსიურიდინს, როგორც ლიტერატურული მონაცემები მიუთითებენ, მისი 24 საათიანი ზემოქმედების პირობებში ინდუცირდება იშვიათი ფრაგილური საიტები.

საიტ-ფრაგილურობის განსაზღვრა ხდებოდა ქრომოსომული გეპების აღრიცხვის გზით. გეპები განიხილებოდა როგორც დნმ-ის დესპირალიზაციის შედეგი, რასაც თან ახლავს მეტაფაზური ქრომოსომების კომპაქტიზაციის დარღვევა. სპორადიული ქრომატიდული გეპების გაჩენა შეიძლება აიხსნას იმ პროცესებით, რომლებიც მიმდინარეობს G_1 სტადიაზე, თუმცა იზოქრომატიდული გეპები ჩნდება G_2 სტადიაზე.

მასალის სტატისტიკურ დამუშავებას ვახდენდით სტიუდენტის კრიტერიუმით. ქრომოსომული აბერაციების შემცველი უჯრედების პროცენტის სტანდარტულ შეცდო-

მას (m) ვითვლიდით ალტერნატიული განაწილების ფორმულით:

$$\pm\sqrt{\frac{n(100-n)}{N}}$$

სადაც n – აბერნატული უჯრედების %-ული მაჩვენებელია, N – გაანალიზებული უჯრედების რაოდენობა.

100 გამოკვლეულ უჯრედზე აბერაციების რაოდენობის ცდომილებას ვითვლიდით პუასონის განაწილების ფორმულით:

$$\pm\frac{100\sqrt{n}}{N}$$

სადაც n – აღრიცხული აბერაციების რიცხვია, N – გაანალიზებულ უჯრედთა რაოდენობა.

მიტომიცინ – C-თი ინდუცირებული ქრომოსომების რაოდენობრივ-სტრუქტრული დარღვევების აღრიცხვა

ქრომოსომების სტრუქტურული და რაოდენობრივი ცვლილებების ანალიზისას ვხელმძღვანელობდით სხვადასხვა ავტორების რეკომენდაციებით (Бактон, Эванс, 1975; Захаров и др., 1982). გეპებს ცალკე ავღრიცხავდით და არ ვაერთიანებდით აბერაციების ჯგუფში. ანეუპლოიდურ უჯრედებს 44-ზე ნაკლები და 47-ზე მეტი ქრომოსომით არტეფაქტად ვთლიდით. პოლიპლოიდიის სიხშირის განსასაზღვრავად თითოეულ წერტილზე ვაანალიზებდით 1000 მეტაფაზას. ავღრიცხავდით ყველა სახის დარღვევას.

ინდუცირებული ქრომოსომების რაოდენობრივ-სტრუქტურული დარღვევების გამოსაკვლევად გამოვიყენეთ სტანდარტული მუტაგენი-ანტიბიოტიკი მიტომოცინი C (Mitomocin C, Kijowa Hakko kogyo), რომელიც ფართოდ გამოიყენება ინდუცურებული გენეტიკურ კვლევებში.

მიტომოცინი C პირველად გამოყვეს Streptomyces Caespitosus-დან, როგორც სიმსივნის საწინააღმდეგო ანტიბიოტიკი და იყენებენ სიმსივნის ქიმიოთერაპიაში. იგი აქვეითებს ბირთვული მჟავების მეტაბოლიზმს (განსაკუთრებით დნმ-ის ბიოსინთეზს) და აქვეითებს პროლიფერირებადი უჯრედების მიტოზურ აქტივობას. დადგენილია, რომ მიტომოცინი C ხასიათდება ძლიერი მუტაგენური და კლასტოგენური ეფექტით (Carano et al, 1979) და წარმოადგენს შვილეული ქრომატიდული გაცვლების ძლიერ ინდუქტორს (Perry, Evans, 1975).

როგორც დაავადებული ინდივიდების, ასევე ჯანმრთელი დონორების ლიმფოციტების კულტურებს მიტომიცინ C-ს ვამატებდით ერთი და იგივე დოზით (0,25 მკგ/მლ) და ვტოვებდით ინკუბაციის ბოლო 24 საათის განმავლობაში. ავადმყოფებზე მიღებულ შედეგებს ვადარებდით ერთის მხრივ ჯანმრთელი დონორების შესაბა-

მის ციტოგენეტიკურ მაჩვენებლებს, მეორეს მხრივ, ამავე ავადმყოფების ქრომოსომების რაოდენობრივ-სტრუქტურული დარღვევების სპონტანურ მაჩვენებელს, რაც საშუალებას იძლეოდა განგვესაზღვრა საკვლევი პირების ლიმფოციტების მგრძნობელობა ქიმიური მუტაგენის მიმართ.

მასალის სტატისტიკურ დამუშავებას ვახდენდით სტიუდენტის კრიტერიუმით. ქრომოსომული აბერაციების შემცველი უჯრედების პაციენტის სტანდარტულ შეცდომას (m) ვითვლიდით ალტერნატიული განაწილების ფორმულით:

$$\pm\sqrt{\frac{n(100-n)}{N}}$$

სადაც, n – აბერანტული უჯრედების პროცენტული მაჩვენებელია; N – გაანალიზებულ უჯრედთა რაოდენობა.

100 გამოკვლეულ უჯრედზე აბერაციების რაოდენობის ცდომილებას ვითვლიდით პუასონის განაწილების ფორმულით:

$$\pm\frac{100\sqrt{n}}{N}$$

სადაც n – აღრიცხული აბერაციების რიცხვია, N – გაანალიზებულ უჯრედთა რაოდენობა.

დნმ-ის არაგეგმიანი სინთეზის ინტენსივობის განსაზღვრა

დნმ-ის არაგეგმიანი სინთეზის ინტენსივობის შესასწავლად ჩვენ გამოვიყენეთ ლეჟავასა და თანაავტორების მიერ მოწოდებული მეთოდი.

გამოიყენებოდა ორივე სქესის 10-დან 15 წლამდე გონებრივად ჩამორჩენილ ინდივიდთა პერიფერიული სისხლი.

გამოსაკვლევ ინდივიდებში 6 მლ-ის ოდენობით სისხლს ვიღებდით ვენოპუნქციით და გადაგვქონდა ჰეპარინიზირებულ სტერილურ სინჯარაში. ვაყოვნებდით 1 საათის განმავლობაში ოთახის ტემპარატურაზე ერითროციტების დასალექად. ამის შემდეგ პლაზმას ვანაწილებდით საინკუბაციო ფლაკონებში (1-1მლ) და ვაზავებდით კულტურალური არით RPMI (2 მლ). RPMI წარმოდგენილი იყო 2/3 არე 199-თა და 30 წუთის მანძილზე 56^0C-ზე გაცხელებით 1/3 ინაქტივირებული ხბოს შრატით.

ვმუშაობდით G_0 და G_1 ფაზაში, სადაც დნმ-ის რეპლიკაცია არ ხდება ან 0,1 %-ია.

ცდის ვარიანტის მიხედვით პლაზმას საკონტროლო ვარიანტთან ერთად ვაყოვნებდით თერმოსტატში 37^0C-ზე არაუმეტეს 18-20 საათისა (ამ დრომდე უჯრედები G_1 ფაზის გარეთ არ გადიან).

დნმ-ის რეპლიკაციური სინთეზის ინჰიბირებისთვის ვიყენებდით ოქსიშარდოვანას (10 მლ 4 მლ კულტურაზე). ამგვარად, დნმ-ის რეგისტრირებული სინთეზი ითვლება არაგეგმიურად, რეპარაციულად. არეში ვამატებდით ^{3}H-თიმიდინს 10 მიკროკიური 1 მლ-ზე. ვაყოვნებდით 10 წუთი 37^0C-ზე თერმოსტატში. პლაზმას ვანაწილებდით პეტრის ჯამებზე. სითხის შრის სისქე არ აღემატება 1,5 მმ-ს. კულტურას ვასხივებდით უი-სხივებით 150 ერგი/მმ^2 დოზით (15 ჯოული) 7,5 წამის განმავლობაში ბაქტერიოციდული ნათურით БУВ-30 (=254 ნმ) 1,98 ჯ/მმ^2 სიმძლავრით წამში. დასხივების გარეშე ვტოვებდით კონტროლს –

დასხივებულს ვდგამდით თერმოსტატში 37^0C- ზე 3 საათის განმავლობაში. ^3H – თიმიდინის ჩართვას ვაჩერებდით არეში ცივი თიმიდინის ჩამატებით. კულტურას ვაინკუბირებდით ცენტრიფუგის სინჯარებში 37^0C-ზე 2,5 საათის განმავლიბაში. ვაცენტრიფუგირებდით 1000 ბრ/წთ-ში 5 წუთის მანძილზე, ოთახის ტემპერატურაზე. ნალექზედა სითხეს ვღვრიდით და ნალექს ვამატებდით 0,5 მლ ჰენქსის ხსნარს. შემდეგ ვახდენდით სუსპენდირებას და გადაგვქონდა ფილტრებზე. ამ ფილტრებს ვაშრობდით, სამჯერადად ვრეცხავდით 4^0C-ზე გაყინული 5%-იანი სამქლორმჟავით. შემდეგ 1 სთ მანძილზე ვათავსებდით 96%-იან სპირტში და ვაშრობდით. რადიაქტიურობას ვითვლიდით ტოლუოლიან სცინცილაციურ ნარევში სცინცილატორით (Liquid scintillation spectrometer sl 30). იზოტოპის ჩართვის ინტენსივობა ისაზღვრებოდა წუთში იმპულსების რაოდენობით. დნმ-ის არაგეგმიანი სინთეზის დონის მახასიათებლად გამოვიყენეთ რეპარაციის ინდექსი – იზოტოპით მონიშნული წინამორბედის ჩართვის შეფასება ცდასა და კონტროლში.

ლიმფოციტების ტრანსკრიპციული აქტივობის შეფასება Ag-NOR ტესტის მიხედვით

ქრომოსომული პრეპარატების ვერცხლის ნიტრატით დამუშავების მეთოდი სპეციფიკურია ბირთვაკმაორგანიზებელი უბნებისთვის (Schwar-zacher, 1983). დავერცხლილი უბნები ვლინდებიან მუქი ლაქების სახით ქრომოსომების მოყვითალო-ყავისფერ ფონზე. ამასთან იღებება მხოლოდ ის უბნები, რომლებიც აქტიურად ფუნქციონირებდნენ წინამორბედ ინტერფაზაში, ე.ი. Ag-NOR ბენდირების მეთოდით ხდება იმ ბირთვაკის მაორგანიზებელი უბნების შედებვა, რომლებიც ტრანსკრიფციულად აქტიურ 18S და 28S რიბოსომულ ცისრტონებს შეიცავენ. Ag-ბენდირებისათვის ვიყენებდით ბლუმისა და გუდპასტერის მეთოდს (Bloom, Goodpasture, 1976) მცირე მოდიფიკაციით.

პრეპარატებზე ვაწვეთებდით AgNO3-ის 50%-იან ხსნარის 3-3 წვეთს, ზემოდან ვაფარებდით საფარ მინებს. პრეპარატებს ვათავსებდით პეტრის ჯამში წყალში დასველებულ ბამბის ნაჭერთან ერთად (ტენიანი კამერის რეჟიმი), ჰერმეტულად ვხურავდით და ვათავსებდით თერმოსტატში 48 საათის განმავლობაში 37^0C-ზე.

ვერცხლის ნიტრატით პრეპარატებს ვრეცხავდით დისტილირებულ წყალში და ვღებავდით აზურ-ეოზინის საღებავით. ტრანსკრიპციულად აქტიური უბნები პრეპარატზე მოვერცხლილი წერტილების ან მოვერცხლილი ძაფების სახით ჩანდა. ამ წერტილებში ხდება ვერცხლის ნიტრატის 50-%-იანი ხსნარიდან ვერცხლის იონების აღდგენა. ბირთვაკის ორგანიზატორების შერჩევითი ღებვადობა იძლევა საშუალებას შევაფასოთ საკვლევი უჯრედის ფუნქციური აქტივობა რიბოსომული ცისტრონების აქტივობის ხარისხის მიხედვით. ბირთვაკის ორგანიზატორების აქტივობას ვაფასებდით ორი კრიტერიუმით: აკროცენტრულ ქრომოსომებს შორის ასოციაციების სიხ-

შირის აღრიცხვით და აკროცენტრული ქრომოსომების მოვერცხლილი სეგმენტების ზომით. ზომას ვაფასებდით სამქულიანი სისტემით (Lezhava et al., 1972; Lezhava 1984):

1. შეუღებავი უბანი;

2. მოვერცხლილი სეგმენტის ზომა ქრომატიდის სისქეზე ნაკლებია;

3. ქრომატიდის სისქის ტოლია ან მისი ზომა აღემატება ქრომატიდის სისქეს.

ასოციაციების სიხშირის სეფასებისას აღვრიცხავდით ასოციაციების შემცველი უჯრედების რაოდენობას, ერთ უჯრედზე ასოციაციების საშუალო რიცხვს, ასოციაციებში მონაწილე ქრომოსომების რაოდენობას და ”ღია” ასოციაციების სიხშირეს. ”ღიად” მივიჩნევდით ასოციაციებს, რომლებშიც მონაწილე აკროცენტრულ ქრომოსომებს ჰქონდათ თავისუფლად დარჩენილი მოვერცხლილი ბოლოები (Lezhava, 1984, 1999).

შედეგების დამუშავება ხდებოდა შემდეგი ფორმულებით:

$$P_D=\frac{m}{6n}$$

(D – ჯგუფის აკროცენტრული ქრომოსომებისთვის)

$$P_G=\frac{m}{4n}$$

(G – ჯგუფის აკროცენტრული ქრომოსომებისთვის)

სადაც m – Ag^+ – პოზიტური სეგმენტებია, n – აკროცენტრული ქრომოსომების რაოდენობაა.

მიღებული შედეგების შედარება ხდებოდა სტიუდენტის მეთოდით.

ქრომოსომების C-ბენდირება

ზოგიერთი ავტორი C ჰეტეროქრომატინის ნეიტრალურ მახასიათებლად წარმოგვიდგენს, რაზეც მიუთითებს ადამიანის პოპულაციის 1, 9 და 16 ქრომოსომაში C-სეგმენტების ნორმალური განაწილება (Podugolnikova et al., 1979; Fenech, Morley, 1985). სხვა ავტორები მიუთითებენ C-სეგმენტების კავშირზე სხვადასხვა ფენოტიპურ გამოვლინებებთან როგორიცაა რეპროდუქციული ფუნქცია, ზოგიერთი ფიზიოლოგიური და ანთროპოლოგიური მაჩვენებლები, პათოლოგიები.

პერიცენტრული (სტრუქტურული) ჰეტეროქრომატინი განსხვავდება სხვა ქრომატინისაგან დაბალი იონური ძალების მქონე ხსნარებისადმი მდგრადობით. იმ პირობებში, როდესაც ქრომატინი გადადის ფიზიკურ მდგომარეობაში, პერიცენტრული უბნები ინარჩუნებენ სიმკვრივეს და რჩებიან ასეთი სტრუქტურის სახით. აღნიშნული უბნების კონდენსირებული მდგომარეობის შენარჩუნებას ავტორები ხსნიან იმ ფაქტით, რომ ქრომოსომის C-ჰეტეროქრომატინულ უბნებში ფიბრილები ერთმანეთთან დაკავშირებულია უფრო მრავალრიცხოვანი და მჭიდრო კავშირებით სხვა უბნებთან შედარებით (Стефанова, Ченцов, 1990).

მეთოდი რომლის მეშვეობით ხდება ცენტრომერის მიმდებარე უბანში ლოკალიზებული სტრუქტურული ჰეტეროქრომატინის შეღებვა, C-ბენდირების სახელით არის ცნობილი. C-შეღებვისას ხდება ქრომოსომების ეუქრომატინული რაიონების შერჩევითი ექსტრაქცია, მაშინ როდესაც ჰეტეროქრომატინი ინარჩუნებს თავის ორგანიზაციას (Jack et al., 1984).

ქრომოსომულ პრეპარატებს თავდაპირველად 1 საათით ვამუშავებდით 0,1 N HCl-ის ხსნარით ქრომოსომების ირგვლივ არსებული ციტოპლაზმური ნარჩენების მოცილების მიზნით (Tuck-Muller et.al., 1984). დისტილირებულ წყალში პრეპარატების გავლების შემდეგ, მათ ვათავსებდით $Ba(OH)_2$-ის ახალდამზადებულ ნაჯერ ხსნარში (5%)

52^0C-ზე 1 საათის განმავლობაში. დისტილირებულ წყალში გარეცხილი პრეპარატები გადაგვქონდა 2 x SSC-ს (0,03 M 3 ჩანაცვლებული ნატრიუმის ციტრატი და 0,03 M ნატრიუმის ქლორიდი თანაბარი რაოდენობით) ხსნარში 1 საათით 60^0C-ზე. გავლების შემდეგ პრეპარატებს ვღებავდით რომანოვსკი-გიმზას 2%-იანი ხსნარით (pH=6,8) 20 წუთის განმავლობაში.

C-ჰეტეროქრომატინის ჰეტერომორფიზმს ვსაწავლობდით, ერთის მხრივ გონებრივად ჩამორჩენილ ბავშვებში, მეორეს მხრივ C-ბენდირებული ქრომოსომების შედარებითი ანალიზისთვის ვიყენებდით Patil, Lubs (1972) მიერ მოწოდებულ მეთოდს. C-სეგმენტების ზომების შეფასების მიზნით 1-ელ, მე-9 და მე-16 ქრომოსომების C-სეგმენტებს ვადარებდით მე-16 ქრომოსომის მოკლე მხარს. აღნიშნული კლასიფიკაციით გამოყოფილია 5 ვარიანტი (a,b,c,d,e), სადაც

a≤0,5x16p; 0,5x16p≤b≤ 1x16p; 1x16p≤c≤1,5x16p; 1,5x16p≤d≤2x16p; e≥2 x 16p;

X^2 ვითვლიდით ზაქსის ფორმულით (3akc, 1976)

$$x^2_{(k-1)} = (n+m)\frac{n}{m}\left\{\sum_{i=1}^{k} = \frac{\left(\frac{V_i}{n}\right)^2}{\frac{V_i+\mu_i}{n+m}} - 1\right\}$$

სადაც, V_i – განსზღვრული ვარიანტების (a ,b, c, d ან e) რაოდენობა კონტროლში,

μ_i – განსაზღვრული ვარიანტების (a,b,c,d ან e) რაოდენობაა გონებრივად ჩამორჩენილ ინდივიდებში,

n – C – ბლოკების რაოდენობაა კონტროლში,

m – C – ბლოკების რაოდენობაა გონებრივად ჩამორჩენილ ინდივიდებში.

გამოკვლევათა შედეგები

ქრომოსომების სტრუქტურული და რაოდენობრივი დარღვევები ოლიგოფრენიით დაავადებულ ინდივიდებში ქრომოსომული აბერაციების სიხშირე

ქრომოსომათა სტრუქტურული დარღვევების განსაზღვრის მიზნით გაანალიზებული იქნა ოლიგოფერანიის არადიფერენცირებული ფორმებით დაავადებული 12 ინდივიდის 1990 მეტაფაზა. ანალიზის შედეგები თითოეული ინდივიდისათვის ცალ-ცალკე მოცემულია ცხრილი 1-ში, სადაც ჩანს ინდივიდთა შორისი ვარიაბელობა აბერანტული მეტაფაზებისა და ქრომოსომული აბერაციების რიცხვის მიხედვით. აბერანტული მეტაფაზების სიხშირე ოლიგოფრენიის არადიფერენცირებული ფორმებით დაავადებული ინდივიდების 3 შემთხვევაში შესაბამისად იყო 2,5±1,2% და 3,3±1,5%. 5 შემთხვევაში 4,0±1,6 და 5,0±1,5%. 4 შემთხვევაში ქრომოსომული აბერაციების შემცველი უჯრედების სიხშირემ შეადგინა 6,0±1,9% და 7,1±2,0%. აბერანტული უჯრედების სიხშირე ინდივიდებს შორის ვარირებდა 2,6±1,6-დან 7,1±2,0%-მდე (საშუალოდ 4,8±0,6%). საკონტროლო მაჩვენებელი კი იყო 1,6±0,4%.

ოლიგოფრენიის არადიფერენცირებული ფორმებით დაავადებულ ინდივიდებში ჭარბობდა ერთეული და წყვილი ფრაგმენტები. ერთეული ფრაგმენტების სიხშირე 4 ინდივიდში არ განსხვავდებოდა საკონტროლო მაჩვენებლისგან, ხოლო 8 ინდივიდში იყო 2,0±1,1-დან 4,0±1,1%-მდე, რაც დაახლოებით 2-3%-ით აღემატებოდა საკონტროლო მაჩვენებელს (1,1±0,32). ყველა დაავადებულ ინდივიდში ჭარბობდა წყვილი ფრაგმენტები, მათი სიხ-

შირე დაახლოებით იყო 1,3±0,9-დან 3,1±1,4%-მდე, ხოლო საკონტროლო მაჩვენებელი 0,3± 0,17%.

სხვა ტიპის დარღვევებიდან გამოვლენილი იქნა ქრომატიდული და ქრომოსომული ტრანსლოკაციები, ცენტრომერების ნაადრევი დაცილება (ცხრილი №1). ყურადღებას იპყრობს ის ფაქტიც, რომ ოლიგოფრენიის არადიფერენცირებული ფორმებით დაავადებული ერთი ინდივიდის მეტაფაზების 15%-ში გამოვლენილ იქნა C ჯგუფის მარკერული ქრომოსომა, რომელსაც გრძელ მხარზე აღენიშნებოდა მეორეული ჭიმები.

ჩვენს შემთხვევაში მარკერული ქრომოსომა წარმოდგენილი იყო მხოლოდ ერთი ჰომოლოგით.

ცალკე ავღრიცხავდით გეპების შემცველ (აქრომატული ნაპრალის) მეტაფაზებს (ცხრილი №2). მკვლვართა უმრავლესობა მათ არ მიაკუთვნებს ჭეშმარიტ ქრომოსომულ აბერაციებს და ცალკე ჯგუფად გამოჰყოფენ, ვინაიდან ისინი არ წარმოქმნიან აცენტრულ ფრაგმენტებს (Бактон, Эванс, 1975). სხვადასხვა ნივთიერებების მუტაგენური ეფექტის შესწავლის დროს, აგრეთვე რიგი პათოლოგიების შემთხვევაში აღინიშნებოდა მათი რაოდენობის მნიშვნელოვანი ცვლილებები.

გეპების შემცველი უჯრადების %-ული მაჩვენებელი ჩვენს შემთხვევაში მერყეობდა 3,3±1,4-დან 5,3±1,8%-მდე. საშუალო მაჩვენებელი იყო 4,9+0,5%, ხოლო საკონტროლო მაჩვენებელი კი 3,01 ± 0,56%.

ცხრილი 1

ქრომოსომათა სტრუქტურული დარღვევების სიხშირე ოლიგოფრენიის არადიფერენცირებული ფორმებით დაავადებულ ინდივიდებში

ინდივიდი №	გაანალიზებულ მეტაფაზათა რაოდენობა	მეტაფაზები აბერაციებით (%±m)	ქრომოსომათა სტრუქტურული დარღვევები				ცენტრომერების ნაადრევი დაცილება
			ერთეული ფრაგმენტი	წყვილი ფრაგმენტი	ტრანსლოკაცია ქრომატიდული	ტრანსლოკაცია ქრომოსომული	
1	200	5,0±1,5	2,0±0,9	2,5±1,1	-	0,5±0,4	5,5±1,6
2	200	5,0±1,5	2,0±0,9	2,5±1,1	0,5±0,4	-	5,0±1,5
3	150	6,0±1,9	4,0±1,1	2,0±1,1	-	-	4,0±1,1
4	150	3,3±1,5	2,0±1,1	1,3±0,9	-	-	4,7±1,7
5	150	2,6±1,6	1,3±0,9	1,3±0,9	0,7±0,6	-	4,7±1,7
6	160	2,5±1,2	1,25±0,9	1,25±0,9	-	-	
7	200	4,0±1,4	1,5±0,9	2,0±0,9	-	0,5±0,4	5,0±1,5
8	150	4,0±1,6	1,3±0,9	2,7±1,3	-	-	4,7±1,7
9	150	7,3±2,1	2,6±1,3	3,3±1,5	1,3±0,9	-	3,3±1,5
10	170	7,1±1,9	2,9±1,3	2,9±1,3	0,6±0,5	0,6±0,5	5,3±1,8
11	160	7,±2,0	3,1±1,4	3,1±1,4	1,25±0,8	-	3,8±1,5
12	150	4,0±1,6	2,0±1,1	2,0±1,1	-	-	4,7±1,7
საშუალო	1990	4,8±0,6	2,2±0,3	2,3±0,3	0,4±0,1	0,2±0,07	4,8±0,5
საკონტ.მაჩვ. 10 ინდ.	1000	1,6±0,4	1,1±0,32	0,3±0,17	0	0	0,2±0,14

ცხრილი 2

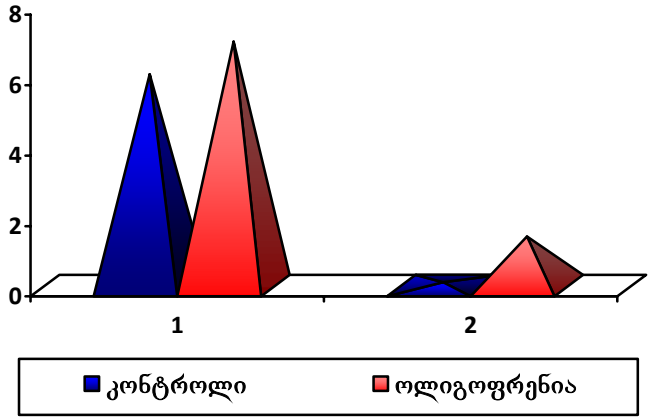
ქრომოსომათა სტრუქტურული დარღვევების სიხშირე ოლიგოფრენიის არადიფერენცირებული ფორმებით დაავადებულ ინდივიდებში

ინდივიდი №	მეტაფაზები აბერაციებით (%±m)	აბერაციები		მეტაფაზები გეპებით (%±m)	გეპები	
		სულ	ერთ უჯრედზე		სულ	ერთ უჯრედზე
1	5,0±1,5	5	0,03±0,01	5,0±1,5	10	0,05±0,01
2	5,0±1,5	5	0,03±0,01	4,0±1,3	8	0,04±0,01
3	6,0±1,9	9	0,06±0,02	5,3±1,8	8	0,05±0,01
4	3,3±1,5	5	0,03±0,01	4,0±1,3	6	0,04±0,01
5	2,6±1,6	4	0,03±0,01	4,0±1,3	6	0,04±0,01
6	2,5±1,2	4	0,03±0,01	3,1±1,3	5	0,03±0,01
7	4,0±1,4	8	0,04±0,01	5,0±1,5	10	0,05±0,01
8	4,0±1,6	6	0,04±0,01	5,3±1,8	8	0,05±0,01
9	7,3±2,1	11	0,07±0,02	4,7±1,7	7	0,05±0,01
10	7,1±1,9	12	0,07±0,02	4,7±1,6	8	0,05±0,02
11	7,5±2,0	12	0,08±0,02	4,4±1,6	7	0,04±0,01
12	4,0±1,6	6	0,04±0,01	3,3±1,4	5	0,03±0,01
საშუალო	4,8±0,6	7,25	0,04±0,01	4,9±0,5	6,8	0,05±0,01
საკონტ. მაჩვ.	1,6±0,4		0,02±0,01	3,01±0,56		0,03±0,01

ანეუპლოიდია და პოლიპლოიდია

ოლიგოფრენიის არადიფერენცირებული ფორმებით დაავადებულ ინდივიდთა ქრომოსომების რაოდენობრივი მაჩვენებლების ანალიზის შედეგები მოცემულია სურათი 1-სა და ცხრილი 3-ში. ანეუპლოიდიის უჯრედების %-ული მაჩვენებელი თითქმის არ განსხვავდებოდა საკონ-ტროლო მაჩვენებლისგან. საშუალო მაჩვენებელი იყო 6,93±0,57% (საკონტროლო 6,0±0,75%).

რაც შეეხება პოლიპლოიდურ უჯრედებს მათი სიხ-შირე 8 ინდივიდში მომატებული აღმოჩნდა საკონტროლო მაჩვენებელთან შედარებით. პოლიპლოიდური უჯრედების სიხშირე მერყეობდა 1-დან 5%-მდე (საკონტროლო მაჩვენე-ბელი 0,1±0,3%).



სურ. 1 ქრომოსომათა რაოდენობრივი დარღვევების სიხშირე ოლიგოფრენიის არადიფერენცირებული ფორმების დროს.

1-ანეუპლოიდური უჯრედები;
2-პოლიპლოიდური უჯრედები.

ცხრილი 3

ქრომოსომათა რაოდენობრივი დარღვევების სიხშირე ოლიგოფრენიის არადიფერენცირებული ფორმების დროს

ინდივიდი №	გაანალიზებულ მეტაფაზათა რაოდენობა	ანეუპლოიდური უჯრედები		პოლიპლოიდური უჯრედები	
		რიცხვი	**%±m**	**რიცხვი**	**%±m**
1	200	13	6,50±1,75	2	1,0±0,70
2	200	12	6,0±1,68	2	1,0±0,70
3	150	11	7,33±2,13	4	2,66±1,31
4	150	11	7,33±2,13	-	-
5	150	13	8,66±2,30	-	-
6	160	14	8,75±2,23	-	-
7	200	11	5,50±1,61	4	2,0±0,99
8	150	10	6,70±2,04	2	1,3±0,99
9	150	9	6,0±1,94	4	2,66±1,31
10	170	10	5,88±1,80	2	1,33±0,88
11	160	12	7,50±2,08	8	5,0±1,72
12	150	12	8,0±2,22	-	-
სულ	1990	138	6,93±0,57	28	1,4±0,87
საკონტ. მაჩვ. 10 ინდ.	1000		6,0±0,75		0,1±0,3

მიტომიცინი C-თი ინდუცირებული ქრომოსომათა სტრუქტურული დარღვევები

ოლიგოფრენიის არადიფერენცირებული ფორმებით დაავადებულ ინდივიდებისათვის მიტომიცინ C-თი ინდუცირებული ქრომოსომული დარღვევების სიხშირის ანალიზის შედეგები მოცემულია ცხრილი 4-ში და სურათი 2-სა და 3-ზე. მიტომიცინ C ქრომოსომული დარღვევების ძლიერი ინდუქტორია, იწვევს ქრომოსომული დარღვევების დონის მნიშვნელოვან მომატებას, როგორც დაავადებულ ისე ჯანმრთელ დონორებში. სულ გამოკვლეული იქნა გონებრივად ჩამორჩენილი 8 ინდივიდის 690 მეტაფაზა, ჯანმრთელი დონორების 470 მეტაფაზა კი შეადგენდა საკონტროლო ჯგუფს.

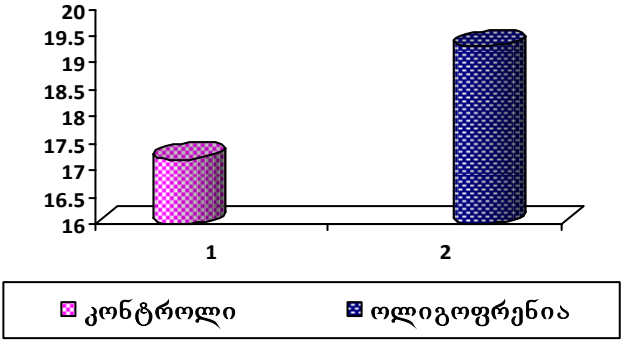
გონებრივად ჩამორჩენილ 4 ინდივიდში აბერანტული მეტაფაზების პროცენტული მაჩვენებელი იყო 17,0±3,8% და 18,0±3,7%, რაც თითქმის არ განსხვავდებოდა საკონტროლო მაჩვენებლისაგან (17,20±1,74%). გამოიკვეთა 3 ინდივიდი, სადაც აბერანტული მეტაფაზების პროცენტული მაჩვენებელი საკონტროლოსთან შედარებით აღმოჩნდა მაღალი 22,9±5,0% და 25,0±2,2%, ხოლო 1 ინდივიდში შეინიშნებოდა კლების ტენდენცია 13,3±4,4%.

გაცვლითი ტიპის ქრომოსომული დარღვევები ძირითადად წარმოდგენილი იყო ქრომატიდული სიმეტრიული ტრანსლოკაციებით, აღირიცხებოდა აგრეთვე ქრომოსომული ასიმეტრიული რტანსლოკაციები დიცენტრული ქრომოსომებით. ყველა ავადმყოფს ჰქონდა გაზრდილი გეპების შემცველი მეტაფაზების პროცენტული რაოდენობა. იგი მერყეობდა 6,0±2,43-დან 8,0±0,91%-მდე (საკონტროლო მაჩვენებელი 4,04±0,91%).

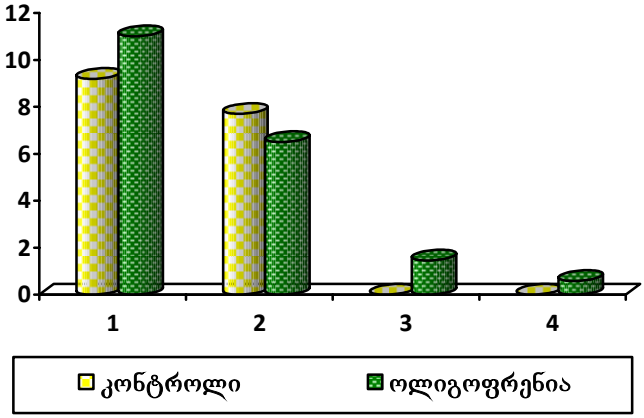
ცხრილი 4.

მიტომიცინ C-თი ინდუცირებული ქრომოსომული დარღვევები ოლიგოფრენიის არადიფერენცირებული ფორმებით დაავადებულ ინდივიდებში

ინდივიდი №	მეტა-ფაზები აბერაციე-ბით (%±m)	ქრომოსომათა სტრუქტურული დარღვევები				ცენტრო-მერების ნაადრევი დაცილება	მეტა-ფაზები გეპებით (%±m)
		ერთეული ფრაგმენტი	წყვილი ფრაგმენტი	ტრანსლოკაცია ქრომატიდული	ტრანსლოკაცია ქრომოსომული		
1	13,3±4,4	8,33±2,81	5,0±2,20	1,67±0,17	0	1,67±0,17	6,67±2,52
2	17,0±3,8	10,0±3,0	6,0±2,37	0	1,0±0,1	0	6,0±2,37
3	17,0±3,8	6,0±2,37	9,0±2,86	2,0±0,14	0	1,0±0,1	8,0±2,71
4	17,5±4,2	12,5±3,35	5,0±2,19	0	0	2,5±0,18	6,25±2,43
5	18,0±3,7	10,0±3,0	5,0±2,17	2,0±0,14	1,0±0,1	1,0±0,1	6,0 ±2,37
6	22,9±5,0	14,29±3,58	7,14±2,60	1,43±0,14	0	2,86±1,67	7,14±2,60
7	23,0±4,2	11,0±3,12	8,0±2,71	2,0±0,14	1,0±0,1	2,0±0,14	6,0±2,37
8	25,0±2,2	17,5±3,87	6,25±2,43	0	1,25±0,13	1,25±0,13	6,25±2,43
საშუალო	19,3±1,5	11,01±1,19	6,51±0,94	1,45±0,46	0,58±0,25	1,45±0,46	6,67±0,95
საკონტ. მაჩვ. 10 ინდ.	17,20±1,74	9,20±1,33	7,70±1,23	0	0	0,2±0,46	4,04±0,91



სურ. 2. მიტომიცინ C-თი ინდუცირებული აბერანტული მეტაფაზების რაოდენობა ოლიგოფრენიის არადიფერენცირებული ფორმებით დაავადებულ ინდივიდებში.



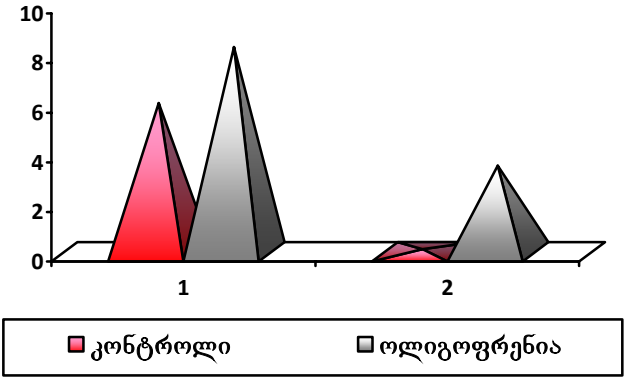
სურ. 3. მიტომიცინით ინდუცირებული ქრომოსომული დარღვევების სიხშირე ოლიგოფრენიის არადიფერენცირებული ფორმებით დაავადებულ ინდივიდებში.

1 – ერთეული ფრაგმენტები; 2 – წყვილი ფრაგმენტები; 3 – ქრომატიდული ტრანსლოკაცია; 4 – ქრომოსომული ტრანსლოკაცია.

მიტომიცინი C-თი ინდუცირებული ქრომოსომათა რაოდენობრივი დარღვევები

ოლიგოფრენიის არადიფერენცირებული ფორმებით დაავადებულ ინდივიდთა ქრომოსომების რაოდენობრივი მაჩვენებლების ანალიზის შედეგები მოცემულია სურათი 4 და ცხრილი 5-ში. ჩვენს შემთხვევაში ანეუპლოიდური უჯრედების პროცენტული მაჩვენებელი 5 ინდივიდში აღმოჩნდა 6,0±0,75 და 8,85±3,15% რაც თითქმის არ განსხვავდებოდა საკონტროლო მაჩვენებლისაგან, ხოლო 2 ინდივიდში აღინიშნებოდა ზრდის ტენდენცია 10,0±3,58 და 11,0±3,12%.

რაც შეეხება პოლიპლოიდურ უჯრედებს, მათი სიხშირე ყველა გამოკვლეულ ინდივიდში მომატებული იყო საკონტროლო მაჩვენებელთან (0,1±0,3%) შედარებით. იგი მერყეობდა 1-დან 8,75%-მდე.



სურ. 4. მიტომიცინ C-თი ინდუცირებული ქრომოსომათა რაოდენობრივი დარღვევების სიხშირე ოლიგოფრენიის არადიფერენცირებული ფორმების დროს.

1 – ანეუპლოიდური უჯრედები;

2 – პოლიპლოიდური უჯრედები.

ცხრილი 5

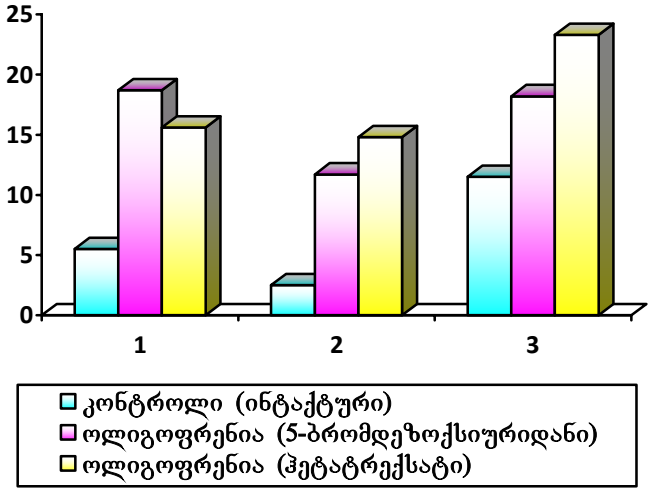
მიტომიცინ C-თი ინდუცირებული ქრომოსომათა რაოდენობრივი დარღვევების სიხშირე ოლიგოფრენიის არადიფერენცირებული ფორმების დროს.

ინდივიდი №	ანეუპლოიდური უჯრედები		პოლიპლოიდური უჯრედები	
	რიცხვი	%±m	რიცხვი	%±m
1	7	10,0 ±3,58	2	2,86±1,99
2	8	8,0±2,71	1	1,0±0,99
3	7	8,75±3,15	2	2,5±1,75
4	6	6,0±3,337	4	4,0±1,96
5	4	6,67±2,22	2	3,33±2,31
6	5	6,25±2,71	7	8,75±3,15
7	11	11,0±3,12	4	4,0±1,95
8	9	9,0±2,86	1	1,0±0,99
სულ	57	8,26±1,05	24	3,48±0,69
საკონტრ. მაჩვ. 10 ინდ		6,0±0,75		0,1±0,3

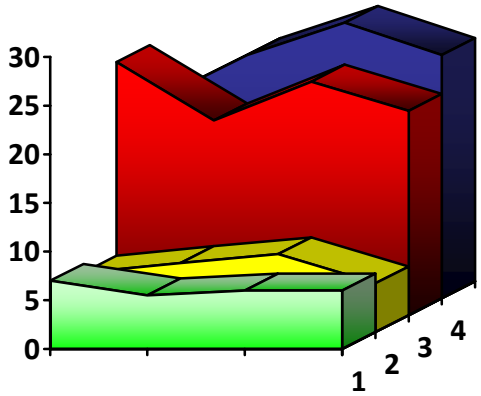
ქრომოსომების მსხვრევადი უბნების ექსპრესია გონებრივად ჩამორჩენილ ინდივიდებში

ქრომოსომათა სტრუქტურული დარღვევებისა და გეპების სიხშირე ფრაგილური საიტების ინდუქციის პირობებში

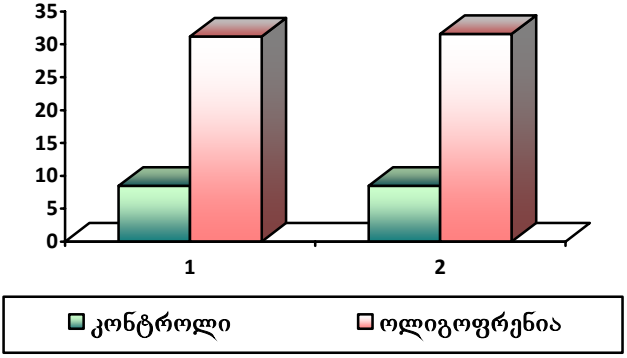
გონებრივად ჩამორჩენილი ინდივიდების ქრომოსომული დარღვევებისა და გეპების სიხშირის ანალიზის შედეგები მოცემულია სურ. 5, 6 და 7-ზე, მე-6 და მე-7 ცხრილში. ფრაგილური საიტების ექსპრესიას ვახდენდით 5-ბრონდეზოქსიურიდინითა და მეტატრექსატით. 5-ბრომდეზოქსიურიდინის (თიმიდინის ანალოგი) და მეტატრექსატის (ფოლიუმის მჟავის ანტაგონისტი) მოქმედება იწვევდა ქრომოსომული დარღვევების დონის მომატებას როგორც დაავადებულ, ისე ჯანმრთელ დონორებში



<u>სურ. 5.</u> ქრომოსომათა სტრუქტურული დარღვევების სიხშირე 5-ბრომდეზოქსიურიდინითა და მეტატრექსატით მოქმედებისას ოლიგოფრენიის არადიფერენცირებული ფორმების დროს.
1 – ერთეული ფრაგმენტები; 2 – წყვილი ფრაგმენტები; 3-მეტაფაზები გეპებით.



სურ. 6. 5-ბრომდეზოქსიურიდინითა და მეტატრექსატით ინდუცირებული ქრომოსომული გეპების სიხშირე გონებრივად ჩამორჩენილ ინდივიდებში.
1, 2 – ინტაქტური; 3 – მეტატრექსატი;
4 – 5-ბრომდეზოქსიურიდინი.



სურ. 7. აბერანტული მეტაფაზების სიხშირე 5-ბრომდეზოქსიურიდინითა (1) და მეტატრექსატით (2) მოქმედებისას ოლიგოფრენიის არადიფერენცირებული ფორმებით დაავადებულ ინდივიდებში.

ცხრილი 6

5-ბრომდეზოქსიურიდინით ინდუცირებული ქრომოსომული დარღვევებისა და გეპების სიხშირე გონებრივად ჩამორჩენილ ინდივიდებში

ინდივიდი №	ცდის პირობა	მეტა-ფაზები აბერაციებით (%±m)	მეტა-ფაზები გეპებით (%±m)	ცენტრო-მერების ნაადრევი დაცილება	ქრომოსომათა სტრუქტურული დარღვევები			
					ერთეული ფრაგმენტი	წყვილი ფრაგმენტი	ტრანსლოკაცია	
							ქრომა-ტიდული	ქრომო-სომული
1	ინტაქტური	10,0±3,0	6,0±2,3	5,0±2,2	5,0±2,1	3,0±1,7	-	2,0±1,4
	BrdU	31,3±3,8	20,0±3,3	4,0±1,6	16,7±3,0	11,3±2,6	2,7±0,6	0,7 ±0,6
2	ინტაქტური	11,4±3,7	7,1±3,1	5,7±2,8	5,7±2,7	4,3±2,4	-	-
	BrdU	35,0±6,2	20,0±5,2	6,7±3,2	20,0±5,2	13,3±4,4	1,7±1,6	-
3	ინტაქტური	8,2±2,7	8,0±2,7	5,0±2,2	4,0±1,9	3,0±1,7	-	1,0±0,9
	BrdU	23,0±4,2	25,0±4,3	6,0±2,4	20,0±4,0	11,0±3,1	2,0±1,4	-
4	ინტაქტური	7,0±2,5	5,0±2,1	6,0±2,4	3,3±1,7	4,0±1,9	-	-
	BrdU	38,3±6,3	28,3±5,8	8,3±3,7	23,3±5,5	15,0±4,6	-	-
5	ინტაქტური	8,8±3,2	6,3±2,3	5,0±2,4	3,8±2,1	3,8±2,1	-	1,3±1,2
	BrdU	32,2±4,7	25,0±4,3	7,0±2,6	17,0±3,8	10,0±3,0	5,0±2,2	-
საშუალო	ინტაქტური	9,1±0,9	6,2±0,8	5,6±0,6	4,3±0,6	3,5±0,6	0,1±0,9	0,9±0,3
	BrdU	31,1±2,1	23,2±1,9	6,0±1,1	18,7±1,8	11,7±1,5	2,5±0,7	0,2±0,2
საკონტრ. მაჩვ.		8,5±1,9	11,5±2,3	-	5,5±1,6	2,5±1,1	0,5±0,4	-

ცხრილი 7

მეტატრექსატით ინდუცირებული ქრომოსომული დარღვევებისა და გეპების სიხშირე გონებრივად ჩამორჩენილ ინდივიდებში

ინდივიდი №	ცდის პირობა	მეტა-ფაზები აბერაციებით (%±m)	მეტა-ფაზები გეპებით (%±m)	ცენტრო-მერების ნაადრევი დაცილება	ქრომოსომათა სტრუქტურული დარღვევები			
					ერთეული ფრაგმენტი	წყვილი ფრაგმენტი	ტრანსლოკაცია	
							ქრომა-ტიდული	ქრომო-სომული
1	ინტაქტური	8,0±2,7	7,0±2,5	5,0±2,2	4,0±1,9	3,0±1,7	1,0±0,9	-
	მეტატრექსატი	33,0±4,7	26,0±4,4	6,0±2,3	14,0±3,5	18,0±3,8	-	1,0±0,9
2	ინტაქტური	7,3±3,5	5,5±3,1	5,5±3,1	3,6±2,5	3,6±2,5	-	-
	მეტატრექსატი	26,0±6,2	20,0±5,7	4,0±2,8	14,0±4,9	12,0±4,6	-	-
3	ინტაქტური	8,0±2,7	5,0±2,1	6,0±2,4	5,0±2,1	3,0±1,7	-	-
	მეტატრექსატი	32,0±6,6	24,0±6,0	4,0±2,8	14,0±4,9	14,0±4,9	2,0±1,9	2,0±1,9
4	ინტაქტური	9,0±2,9	6,0±2,3	5,0±2,2	4,0±1,9	4,0±1,9	-	1,0±0,9
	მეტატრექსატი	37,1±5,8	21,4±4,9	4,3±1,8	20,0±4,8	12,9±4,0	2,9±2,0	1,4±1,4
საშუალო	ინტაქტური	9,1±0,9	6,2±0,8	5,6±0,6	4,3±0,6	3,5±0,6	0,1±0,9	0,9±0,3
	მეტატრექსატი	32,6±2,9	23,3±2,6	4,8±1,3	15,6±2,2	14,8±2,2	1,1±0,6	1,1±0,6
საკონტრ. მაჩვ.		8,5±1,9	11,5±2,3	-	5,5±1,6	2,5±1,1	0,5±0,4	-

სულ გამოკვლეული იქნა 9 ავადმყოფის 835 მეტა-ფაზა, ჯანმრთელი დონორების 400 მეტაფაზა კი შეად-გენდა საკონტროლო ჯგუფს.

აბერანტული მეტაფაზების %-ული მაჩვენებელი 5-ბრომდეზოქსიურიდინის მოქმედებისას ვარირებდა 23,0±4,2-დან 38,3±6,3%-ის ფარგლებში, ხოლო მეტატრექ-სატის მოქმედებისას 26,0±6,2-დან 37,1±5,8%-მდე. უნდა აღინიშნოს, რომ დიდი განსხვავება ჩვენს მიერ გამოკ-ვლეული ნივთიერებების მოქმედებისას არ ყოფილა. საიტების ფრაგილურობის დადგენას გეპების აღრიცხ-ვით ვახდენდით. გამოვლინდა გეპების მაღალი სიხშირე საკონტროლო მაჩვენებელთან შედარებით. 5-ბრომდეზოქ-სიურიდინით მოქმედებისას მათი სიხშირე მერყეობდა 20,0±3,3-დან 28,3±5,8%-მდე ფარგლებში, მეტატრექსატის მოქმედებისას 20,0±5,7-დან 26,0±4,4-%მდე,ხოლო საკონ-ტრო-ლო მაჩვენებელი კი იყო 11,5±2,3%. ძირითადად გე-პები (აქრომატული ნაპრალები) შეინიშნებოდა C ჯგუფის ქრო-მოსომებზე, იშვიათად A და B ჯგუფის ქრომოსო-მებზე მომატებული იყო ქრომოსომათა სტრუქტურული დარღვევების სპექტრი. ერთეული ფრაგმენტების სიხშირე 5-ბრომდეზოქსიურიდინით მოქმედებისას იყო 16,7±3,0-დან 23,3±5,5%-მდე, მეტატრექსატის მოქმედებისას 14,0±3,5-დან 20,0±4,8%-მდე (კონტროლი 5,5±1,6), წყვილი ფრაგმენტები კი ორივე შემთხვევაში მერყეობდა 11,0±3,1-დან 18,0±3,8%-მდე (კონტროლი 2,5±1,1%).

ქრომოსომათა რაოდენობრივი დარღვევების სიხშირე ფრაგილური საიტების ინდუქციისას

ოლიგოფრენიის არადიფერენცირებული ფორმებით დაავადებულ ინდივიდთა ქრომოსომების რაოდენობრივი მაჩვენებლების ანალიზის შედეგები მოცემულია მე-8 და მე-9 ცხრილში. ჩვენს შემთხვევაში მომატებული იყო ანეუპლოიდური უჯრედების სიხშირე. მათი საშუალო მაჩვენებელი 5-ბრომდეზოქსიურიდინით მოქმედებისას იყო 17,0±1,7%, მეტატრექსატის მოქმედებისას 34,1±2,9%, ხოლო საკონტროლო მაჩვენებელი კი 3,5±1,3%.

რაც შეეხება პოლიპლოიდურ უჯრედებს მათი სიხ-შირე მომატებული იყო საკონტროლო მაჩვენებელთან (0,1±0,3%) შედარებით. იგი მერყეობდა 1-დან 3,3%-მდე.

ცხრილი 8

ქრომოსომათა რაოდენობრივი დარღვევების სიხშირე 5-ბრომდეზოქსიურიდინით მოქმედებისას გონებრივად ჩამორჩენილ ინდივიდებში

ინდივიდი №	ცდის პირობა	გაანალიზებულ მეტაფაზათა რაოდენობა	ანეუპლოიდური უჯრედები		პოლიპლოიდური უჯრედები	
			რიცხვი	%±m	რიცხვი	%±m
1	ინტაქტური	150	11	7,33±2,13	4	2,66±1,31
	BrDU	150	12	8,0±2,2	3	2,0±1,1
2	ინტაქტური	70	6	8,6±3,3	-	-
	BrDU	60	6	6,0±3,1	-	-
3	ინტაქტური	100	6	6,0±2,3	1	1,0±0,9
	BrDU	100	9	9,0±2,8	2	2,0±1,4
4	ინტაქტური	100	72	72,0±4,5	1	1,0±0,9
	BrDU	60	42	42,0±6,3	2	3,3±2,3
5	ინტაქტური	80	6	7,5±2,9	-	-
	BrDU	100	11	11,0±3,1	-	-
საშუალო	ინტაქტური	450	97	21,5±1,9	5	1,1±0,4
	BrDU	470	80	17,0±1,7	6	1,3±0,4
საკონტრ. მაჩვ.	ინტაქტური	200	5	2,5±1,1	-	-
	BrDU	200	7	3,5±1,3	-	-

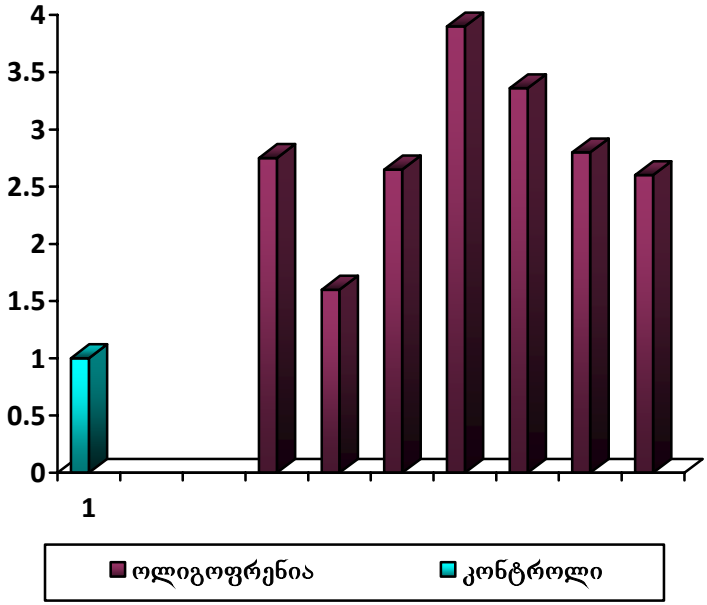
ცხრილი 9

ქრომოსომათა რაოდენობრივი დარღვევების სიხშირე მეტატრექსატით მოქმედებისას გონებრივად ჩამორჩენილ ინდივიდებში

ინდივიდი №	ცდის პირობა	გაანალიზებულ მეტაფაზათა რაოდენობა	ანეუპლოიდური უჯრედები		პოლიპლოიდური უჯრედები	
			რიცხვი	%±m	რიცხვი	%±m
1	ინტაქტური	100	74	74,0±4,4	1	1,0±0,9
	მეტატრექსატი	100	76	76,0±4,3	1	1,0±0,9
2	ინტაქტური	55	3	5,5±3,1	-	-
	მეტატრექსატი	50	4	8,0±3,8	-	-
3	ინტაქტური	100	6	6,0±2,3	-	-
	მეტატრექსატი	50	5	10,0±4,2	1	2,0±1,9
4	ინტაქტური	100	7	7,0±2,5	1	1,0±0,9
	მეტატრექსატი	70	7	10,0±4,2	1	1,4±1,4
საშუალო	ინტაქტური	355	90	25,3±2,3	2	0,7±0,4
	მეტატრექსატი	270	92	34,1±2,9	3	1,1±0,6
საკონტრ. მაჩვ.	ინტაქტური	200	5	2,5±1,1	-	-

დნმ-ის არაგენგმიანი სინთეზის ინტენსივობა ოლიგოფრენიის არადიფერენცირებული ფორმების შემთხვევაში

დნმ-ის არაგენგმიანი სინთეზის ინტენსივობის მაჩვენებლები გონებრივად ჩამორჩენილ ინდივიდებში მოცემულია მე-8-ე სურათზე. გამოვიყენეთ გონებრივად ჩამორჩენილ ინდივიდთა და ჯანმრთელი დონორების სისხლის ლიმფოციტები, რომლებიც სინთეზის ფაზის გარეთ იმყოფებიან. გამოკვლეული იქნა 9 ინდივიდი, 2 კლინიკურად ჯანმრთელი, 7 ოლიგოფრენიის არადიფერენცირებული დაავადებული ინდივიდი, მათ შორის 4 – დებილი, 2 – იმბეცილი, 1 – სომატური გადახრებით. სინცილატორზე ვითვლიდით ტრითიუმით მონიშნული ^{3}H თიმიდინის ჩართვების ინტენსივობას. აღმოჩნდა, რომ კონტროლში იმპულსების რაოდენობამ წუთში შეადგინა 300 იმპ/წთ, ოლიგოფრენიის არადიფერენცირებულ ფორმებში იმპულსების მაჩვენებელი მნიშვნელოვნად იყო გაზრდილი საკონტროლო მაჩვენებელთან შედარებით, კერძოდ 4 ინდივიდში (დებილები) კი ჩართვების რაოდენობა გაიზარდა 890 იმპ/წთ-მდე, 2 ინდივიდში (იმბეცილები) ჩართვების რაოდენობა მნიშვნელოვნად გაიზარდა 1110 იმპ/წთ-მდე, ხოლო 1 (სომატური გადახრებით) ინდივიდში ჩართვების რაოდენობა იყო 610 იმპ/წთ-ში. დნმ-ის რეპარაციული სინთეზის დონის მახასიათებლად გამოვიყენეთ რეპარაციის ინდექსი. საკონტროლო მაჩვენებელი რეპარაციის ინდექსისა იყო 1-ს ტოლი, ხოლო ოლიგოფრენიის არადიფერენცირებულ ფორმებით დაავადებულ ინდივიდებში იგი მერყეობდა 2-დან 4-მდე. ამრიგად, ოლიგოფრენიის არადიფერენცირებულ ფორმებში დნმ-ის რეპარაციის სინთეზის ინტენსივობა მნიშვნელოვნად არის გაზრდილი საკონტროლო მაჩვენებელთან შედარებით.



სურ. 8. რეპარაციის ინდექსი გონებრივად ჩამორჩენილ ინდივიდებში.

ბირთვაკმაორგანიზებელი უბნების ტრანსკრიფციული აქტივობა ოლიგოფრენიით დაავადებულ ინდივიდებში. Ag^{+}– პოზიტიური ბირთვაკმაორგანიზებელი უბნების სიხშირე და მათი განაწილება

მე-10 ცხრილში მოცემულია Ag^{+}-პოზიტიური ბირთვაკმაორგანიზებელი უბნების გამოვლენის სიხშირე და მათი აროცენტრულ ქრომოსომებში განაწილების ანალიზის შედეგები.

როგორც ცხრილიდან ჩანს, ოლიგოფრენიის არადიფერენცირებული ფორმებით დაავადებული ინდივიდების Ag^{+}–პოზიტიური ქრომოსომების რიცხვის გასაშუალოებული მაჩვენებელი (4,91±0,11 Ag^{+}-NOR ერთ უჯრედზე) თითქმის არ განსხვავდებოდა საკონტროლო მაჩვენებლისაგან (5,3±0,11; $p>0.05$-ზე). გამოკვლეული 10 ინდივიდიდან სამს (ინდივიდი №1, №3 ,№5) ჰქონდა სტატისტიკურად სარწმუნო დაქვეითება ამ მაჩვენაბლის მხრივ (4,54±0,36 და 4,66±0,31), ხოლო ოთხ ინდივიდს (№6, №7, №10, №12) კლების ტენდენცია (4,8±0,4). დანარჩენ სამ ინდივიდის მაჩვენებელი კი (5,2±0,32) არ განსხვავდებოდა საკონტროლო მაჩვენებლისაგან.

ოლიგოფრენიის არადიფერენცირებული ფორმებით დაავადებულ ინდივიდებში ასევე აღვრიცხავდით დიდი ზომის (2 ქულიანი) ბირთვაკების ორგანიზატორების სიხშირეს, Ag^{+}-NOR ქრომოსომების საერთო მაჩვენებლის მხრივ შეინიშნებოდა კლების ტენდენცია საცონტროლო ჯგუფთან შედარებით. ამ ინდივიდებში საშუალო მაჩვენებელი იყო 0,99±0,05; $p<0.05$, ხოლო საკონტროლო მაჩვენებელი კი – 1,22±0,05; $p<0.05$. ორ ინდივიდში (№2,№4.) ორქულიანი ქრომოსომების სიხშირე იყო დაკლებული,

შესაბამისად 0,58±0,11, სამ ინდივიდში (№1,№5 და №10) შეინიშნებოდა კლების ტენდენცია შესაბამისად 0,8±0,13, ხოლო 5 ინდივიდში (№3,№6, №7, №11 და №12) თითქმის არ განსხვავდებოდა საკონტროლო მაჩვენებლისაგან (1,3±0,16).

ცხრილი 10

Ag-პოზიტიური ბირთვაკის ორგანიზატორების სიხშირე და მათი განაწილება ოლიგოფრენიის არადიფერენცირებული ფორმებით დაავადებულ ინდივიდებში

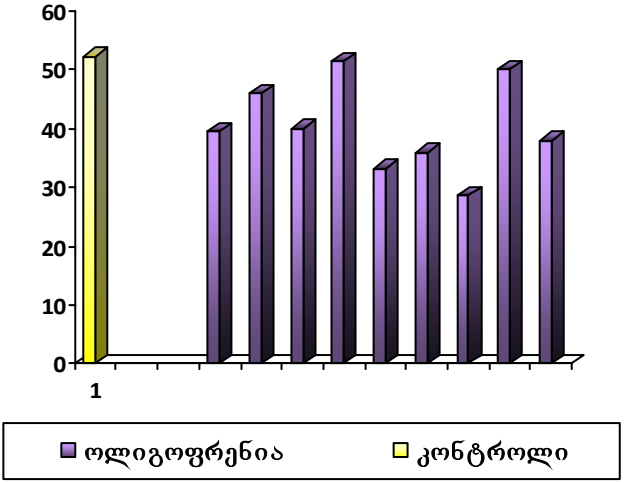
ინდივიდი №	Ag-პოზიტიური ქრომოსომების რიცხვი 1 უჯრედზე			$\frac{P_D - P_G}{\sqrt{\frac{P_D(1-P_D)}{6n} + \frac{P_G(1-P_G)}{4n}}}$	P	2 ქულიანი Ag-პოზიტიური ქრომოსომების რიცხვი 1 უჯრედზე			$\frac{P_{D2+} - P_{G2+}}{\sqrt{\frac{P_{D2+}(1-P_{D2+})}{6n} + \frac{P_{G2+}(1-P_{G2+})}{4n}}}$	P
	D + G	D	G			D + G	D	G		
1	4,66±0,31	2,64±0,23	2,02±0,20	*1,43	>0,05	0,86±0,13	0,5±0,1	0,36±0,08	*0,27	<0,05
2	5,2±0,32	3,02±0,25	2,18±0,21	*0,92	>0,05	0,58±0,11	0,4±0,09	0,18±0,06	1,07	>0,05
3	4,58±0,30	2,8±0,24	1,78±0,19	0,48	>0,05	1,3±0,16	0,86±0,13	0,44±0,09	1,10	>0,05
4	5,17±0,42	3,07±0,32	2,1±0,26	*0,24	>0,05	0,5±0,13	0,4±0,12	0,1±0,06	*0,14	<0,05
5	4,54±0,36	2,54±0,27	2,0±0,24	1,40	>0,05	0,8±0,15	0,46±0,11	0,34±0,09	*0,33	<0,05
6	4,8±0,4	2,53±0,29	2,27±0,28	*2,49	<0,05	1,23±0,20	0,6±0,14	0,63±0,14	*1,45	<0,05
7	4,8±0,4	2,6±0,29	2,2±0,27	*2,28	<0,05	1,43±0,22	0,8±0,16	0,63±0,14	*0,59	<0,05
10	4,97±0,38	2,77±0,28	2,2±0,25	*0,16	<0,05	0,89±0,16	0,55±0,13	0,34±0,09	*0,13	<0,05
11	5,76±0,36	3,48±0,29	2,28±0,24	0,15	>0,05	1,11±0,17	0,73±0,14	0,38±0,09	*0,86	<0,05
12	4,78±0,31	2,92±0,24	1,8±0,19	1,03	>0,05	1,16±0,15	0,58±0,11	0,58±0,11	*0,61	<0,05
საშუალო	4,91±0,11	2,83±0,08	2,08±0,07	*2,54	>0,05	0,99±0,05	0,59±0,04	0,40±0,01	*1,04	<0,05
საკონტ. მაჩ.	5,3±0,11	3,17±0,25	2,13±0,20	0,4	>0,05	1,22±0,05	0,75±0,04	0,47±0,03	*0,71	>0,05

* აღნიშნული პირებისათვის მისაღებია ალტერნატიული დაშვება $P_G > 0.05$

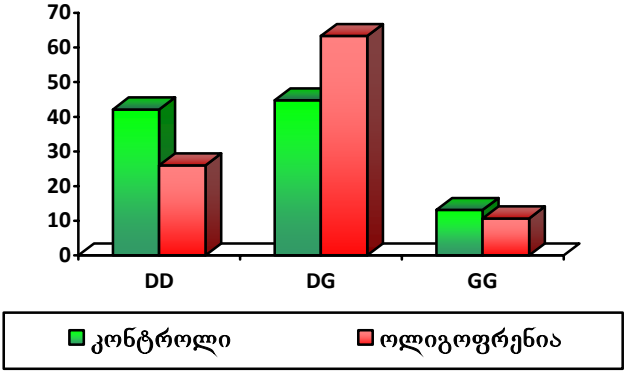
აპროცენტრული ქრომოსომების ასოციაციების სიხშირე და ტიპები

თანამგზავრული ასოციაციების სიხშირის შესახებ მონაცემები ჯანმრთელ და დაავადებულ ინდივიდებში მოცემულია მე-9 და მე-10 სურათზე და მე-11 ცხრილში.

როგორც ცხრილიდან ჩანს, ოლიგოფრენიის არადიფერენცირებული ფორმებით დაავადებულ ინდივიდებში ასოციაციების შემცველი მეტაფაზების საშუალო სიხშირე 39,5±2.4% მნიშვნელოვნად იყო დაქვეითებული საკონტროლო მაჩვენებელთან (52,0±3,2%) შედარებით. 2 ინდივიდში ასოციაციების შემცველი მეტაფაზების სიხშირე თითქმის არ განსხვავდებოდა საკონტროლო მაჩვენებლისაგან. 2 ინდივიდში შეინიშნებოდა კლების ტენდენცია 46,0±7,1%, ხოლო 8 ინდივიდში ასოციაციების შემცველი მეტაფაზების სიხშირე საგრძნობლად დაბალი იყო საკონტროლო მაჩვენებელთან შედარებით, იგი მერყეობდა 28,6±7,6-დან 38,0±6,9%-მდე (კონტროლი 52,0±3,2%) ასოციაციების DD/DG/GG ტიპებიდან, მნიშვნელოვნად იყო გაზრდილი D-G ტიპის ქრომატიდული ასოციაციები, საშუალო მაჩვენებელი იყო 63,3±3,7% (საკონტროლო მაჩვენებელი 44,73±5,7%), ხოლო დაქვეითებული იყო D-D და G-G ტიპის ქრომატიდული ასოციაციები, საშუალო მაჩვენებელი ასოციაციების D-D ტიპისათვის იყო 26,±3,4% (კონტროლი 42,10±5,6%), G-G ტიპისათვის კი–10,7±2,4% (კონტროლი 13,16±3,8%).



სურ. 9. აკროცენტრულ ქრომოსომათა ასოციაციების შემცველი მეტაფაზების სიხშირის ცვალებადობა ოლიგოფრენიის არადიფერენცირებული ფორმებით დაავადებულ ინდივიდებში.



სურ. 10. ქრომატიდული ასოციაციების ტიპები (DD, DG, GG) ოლიგოფრენიისარადიფერენცირებული ფორმებით დაავადებულ ინდივიდებში.

ცხრილი 11

D და G ჯგუფის ქრომოსომათა ასოციაციებში გაერთიანების სიხშირე და ასოციაციათა ტიპები ოლიგოფრენიის არადიფერენცირებული ფორმების შემთხვევაში

ინდივიდი №	მეტა-ფაზები ასოციალ-ციებით (%±m)	ასოციაციათა ტიპები						ასოცირებული ქრომოსომები		D ჯგუფის ქრომოსომები		G ჯგუფის ქრომოსომები	
		D/D		D/G		G/G							
		რიცხვი	%	რიცხვი	%	რიცხვი	%	სულ	ასოციაციაზე	რიცხვი	%	რიცხვი	%
1	38,0±6,9	3	15,8±8,4	14	73,7±10,1	2	10,5±7,0	42	2,2±0,2	25	59,5±7,6	17	40,5±7,5
2	46,0±7,1	7	30,4±9,6	16	69,6±9,6	0	0	57	2,5±0,2	41	71,9±5,9	16	28,1±5,9
3	46,0±7,1	9	32,1±8,8	15	53,6±9,4	4	14,3±6,6	61	2,2±0,1	37	60,7±6,3	24	39,3±6,2
4	40,0±5,5	2	16,7±10,8	8	66,7±13,6	2	16,7±10,7	30	2,5±0,2	17	56,7±9,0	13	43,3±9,0
5	51,4±8,4	6	33,3±11,1	10	55,5±11,7	2	11,1±7,4	37	2,1±0,3	24	64,9±7,8	13	35,1±7,8
6	33,3±8,6	2	20,0±12,6	5	50,0±15,8	3	30,0±14,5	21	2,1±0,3	10	47,6±10,8	11	52,4±10,8
7	36,7±8,8	3	27,3±13,4	7	63,6±14,5	1	9,1±8,6	23	2,1±0,4	14	60,9±10,1	9	39,1±10,1
10	28,6±7,6	2	20,0±12,6	7	70,0±14,5	1	10,0±9,4	24	2,4±0,3	12	50,0±10,2	12	50,0±10,2
11	50,0±7,9	4	20,0±8,9	15	75,0±9,7	1	5,0±4,8	42	2,1±0,2	25	59,5±7,5	17	40,5±7,5
12	36,0±6,8	6	33,3±11,1	10	55,5±11,7	2	11,1±7,4	40	2,2±0,2	27	67,5±7,4	13	32,5±7,4
საშ.	39,5±2,4	44	26,0±3,4	107	63,3±3,7	18	10,7±2,4	377	2,2±0,08	232	61,5±2,5	142	37,7±2,5
კონტრ.	52,0±3,2	32	42,10±5,6	34	44,73±5,7	10	13,16±3,8	190	2,5±0,1	130	68,42±3,3	60	31,57±3,4

C – სტრუქტურული ჰეტეროქრომატინის პოლიმორფიზმი ოლიგოფრენიის არადიფერენცირებული ფორმებით დაავადებულ ინდივიდებში

C სტრუქტურული ჰეტეროქრომატინის პოლიმორფიზმის შედარებითი ანალიზის შედეგები საკონტროლო ჯგუფსა და გონებრივად ჩამორჩენილ ინდივიდებში. ასახულია ცხრილი 12-ში. კონტროლთან შედარებით საგრძნობლად გაიზარდა C ჰეტეროქრომატინის ყველაზე დიდი d–ვარიანტების სიხშირე ($X^2 3=25,87$; $p<0,01$). პატარა ზომის a და საშუალო ზომის c – ვარიანტებს ჰქონდა მატების ტენდენცია, ხოლო b – ვარიანტი საკონტროლოსთან შედარებით დაკლებული იყო.

ჩატარებული იქნა აგრეთვე c – სეგმენტების ჰეტეროქრომატინის ანალიზი 1-ლი, მე-9 და მე-16 ქრომოსომების მიხედვით. ამ შემთხვევაში დაფიქსირდა სუმარული მაჩვენებლისგან განსხვავებული შედეგები (იხ. ცხრილი 13 და სურათი 11). კერძოდ აღმოჩნდა, რომ გონებრივად ჩამორჩენილ ინდივიდებში 1-ელ ქრომოსომაზე უფრო ხშირად საშუალო ზომის c და დიდი ზომის d ვარიანრები იყო ლოკალიზებული ($X^2 3=31,87$; $p<0,01$). კონტროლთან შედარებით 1-ელ ქრომოსომაზე საგრძნობლად დაბალია a და b ვარიანტების ლოკალიზაციის სიხშირე. რაც შეეხება C – სეგმენტების d – ვარიანტის სიხშირეს, გონებრივად ჩამორჩენილ ინდივიდებში შეინიშნებოდა მისი სარწმუნო მატება.

გონებრივად ჩამორჩენილი ინდივიდების მე-9 ქრომოსომაზე ყველაზე მაღალი სიხშირით ლოკალიზებული იყო C – ჰეტეროქრომატინის ბლოკების d ვარიანტი. ამ ქრომოსომებისთვის დაქვეითებულია a – ვარიანტის სიხშირე, ხოლო b და c ვარიანტებზე აღინიშნება მატების ტენდენცია ($X^2 3=25,36$; $p<0,01$) .

C – ჰეტეროქრომატინის ბლოკების ვარიანტების მიხედვით გონებრივად ჩამორჩენილ ინდივიდთა ჯგუფში ჰეტეროგენულობა გამოვლინდა მე-16 ქრომოსომისთვისაც (ცხრილი 13). ამ ქრომოსომაზე მაღალი სიხშირით დაფიქსირდა C – ბლოკების a – ვარიანტი, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით დაქვეითებული აღმოჩნდა C – ბლოკების ყველა სხვა ვარიანტის სიხშირე ($X^2 3=47,37$; $p<0,01$).

ამრიგად, ოლიგოფრენიის არადიფერენცირებული ფორმების მქონე ინდივიდთა ჯგუფში გამოვლინდა ქრომოსომული პოლიმორფიზმი C სტრუქტურული ჰეტეროქრომატინის ბლოკების ვარიანტების მიხედვით. ჰეტეროგენულობა დაფიქსირდა შესწავლილი სამივე 1-ლი, მე9 და მე-16 ქრომოსომებისთვის.

ცხრილი 12

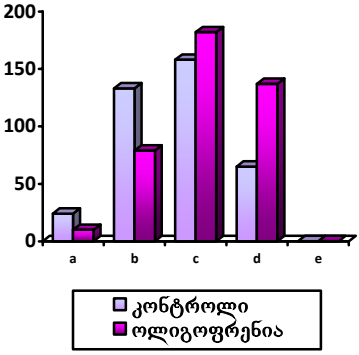
C სტრუქტურული ჰეტეროქრომატინის პოლიმორფიზმი ოლიგოფრენიის არადიფერენცირებული ფორმებით დაავადებულ ინდივიდებში

C სეგმენტების ვარიანტები	$\mathbf{V_i}$	$\boldsymbol{\mu_i}$	Vi/n	$\mu i/m$	$\frac{Vi+\mu i}{n+m}$	χ^2
a	233	288	0,2047	0,277	0,2165	χ^2_3=25,87 p<0,01
b	528	420	0,464	0,331	0,3939	
c	300	370	0,2636	0,2916	0,2784	
d	77	191	0,0677	0,1505	0,1113	
e	0	0	0	0	0	

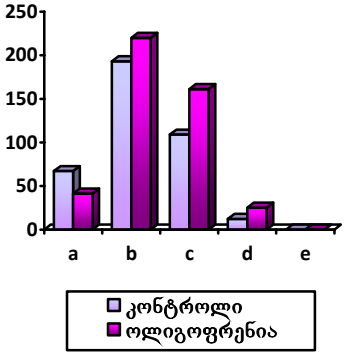
ცხრილი 13

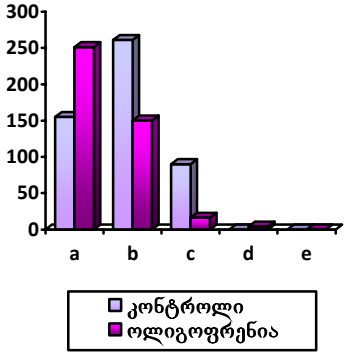
1-ელი, მე-9 და მე-16 ქრომოსომების C სტრუქტურული ჰეტეროქრომატინის პოლიმორფიზმი ოლიგოფრენიის არადიფერენცირებული ფორმებით დაავადებულ ინდივიდებში

ქრომოსომები	C სეგმენტების ვარიანტები	V_i	μ_i	Vi/n	$\mu i/m$	$\frac{Vi+\mu i}{n+m}$	χ^2
1	a	24	10	0,0632	0,0245	0,0431	χ^2_3=31,87 p<0,01
	b	133	79	0,35	0.1936	0,269	
	c	158	182	0,4158	0,4461	0,4315	
	d	65	137	0,1711	0,3358	0,2563	
	e	0	0	0	0	0	
9	a	67	41	0,1759	0,0644	0,1525	χ^2_3=25,36 p<0,01
	b	193	210	0,5066	0,3297	0,5692	
	c	109	161	0,2861	0,2527	0,3814	
	d	12	25	0,0315	0,0392	0,0523	
	e	0	0	0	0	0	
16	a	155	251	0,3818	0,5962	0,438	χ^2_3=47,37 p<0,01
	b	261	150	0,6429	0,3563	0,4434	
	c	90	16	0.2217	0,038	0,1143	
	d	0	4	0	0,0095	0,0043	
	e	0	0	0	0	0	



1-ლი ქრომოსომა





მე-9 ქრომოსომა მე-16 ქრომოსომა

სურ. 11. C-სტრუქტურული ჰეტეროქრომატინის პოლიმორფიზმი 1, 9 და 16 ქრომოსომებისათვის ოლიგოფრენიის არადიფერენცირებული ფორმებით დაავადებულ ინდივიდებში.

განსჯა

ოლიგოფრენიის არადიფერენცირებული ფორმებით დაავადებული ინდივიდების პერიფერიული სისხლის ლიმფოციტების ციტოგენეტიკური შესწავლის შედეგად გამოვლენილი იქნა რიგი ქრომოსომული მახასითებლების ცვლილებები საკონტროლო ჯგუფის შესაბამის მაჩვენებლებთნ შედარებით. ამ ცვლილებებს გარკვეული თვალსაზრისით კანონზომიერი შეიძლება ვუწოდოთ, რადგან ქრომოსომული არასტაბილურობა. ცალკეული ანომალური ქრომოსომული ვარიანტების სახით ძალიან ხშირად დაკავშირებულია გონებრივ განუვითარებლობასთან. ზოგადი ქრომოსომული არასტაბილურობა აღწერილია ფსიქო-ნევრულ დაავადებათა ჯგუფში გაერთიანებული პათოლოგიის – შიზოფრენიისთვისაც (Stabenau J., 1977; Ильинский, 1980; Totdy E. et al., 1991; Kumra 1998).

ოლიგოფრენიის არადიფერენცირებული ფორმების ანალიზის დროს, დადგენილი იქნა ქრომოსომული აბერაციების მომატებული სიხშირე საკონტროლო ჯგუფის შესაბამის მაჩვენებელთან შედარებით. ოლიგოფრენიის არადიფერენცირებული ფორმებით დაავადებულ ინდივიდებში ქრომოსომული აბერაციების შემცველი უჯრედების ყველაზე მაღალი პროცენტული მაჩვენებელი შეესაბამებოდა 7,3±2,1%-ს, რაც აღემატებოდა სკონტროლო მაჩვენებელს 1,6±0,4%, ეს კი ავადმყოფთა უჯრედების სერიოზულ ციტოგენეტიკურ დარღვევებზე მიუთითებს.

ოლიგოფრენიის არადიფერენცირებული ფორმებით დაავადებულ ინდივიდებში ჭარბობდა ერთეული და წყვილი ფრაგმენტები. ერთეული ფრაგმენტების სიხშირე 4 ინდივიდში არ განსხვავდებოდა საკონტროლო მაჩვენებლისგან, ხოლო 8 ინდივიდში იყო 2,0±1,1-დან 4,0±1,1%-მდე, რაც დაახლოებით 2-3%-ით აღემატებოდა საკონტროლო მაჩვენებელს (1,1±0,32). ყველა დაავადებულ ინდივიდში ჭარბობდა წყვილი ფრაგმენტები, მათი სიხ-

შირე დაახლოებით იყო 1,3±0,9-დან 3,1±1,4%-მდე, ხოლო საკონტროლო მაჩვენებელი 0,3± 0,17%.

სხვა ტიპის დარღვევებიდან გამოვლენილი იქნა ქრომატიდული და რქომოსომული ტრანსლოკაციები, ცენტრომერების ნაადრევი დაცილება.

მიღებული შედეგები მომატებული ქრომოსომული დარღვევების სიხშირის შესახებ ოლიგოფრენიის შემთხვევებში შესაბამისობაშია ლიტერატურაში არსებულ მონაცემებთან. პათოლოგიების სტრუქტურული ქრომოსომული დარღვევების მაღალი სიხშირე არწერილია დაუნის და ბლუმის სინდრომის შემთხვევებში (Жестяников, 1985; Takeshita et al., 1992), შიზოფრენიის, მსხვრევადი X ქრომოსომის შემთხვევებში (Блюмина М., 1987, Dmirhan O. et.al., 2003), ფანკონის ანემიისა და ნევროიდული ბაზალური უჯრედების კარცინომის, სისტემური წითელი მგლურისა და რევმატოიდული ართრიტის დროს (Bohr et al., 1989; სიგუა, 1999), სადაც ქრომოსომული აბერაციების სპონტანური სიხშირე რიგ შემთხვევებში 30%-ს აღწევს.

ოლიგოფრენიით დაავადებული ერთი ინდივიდის უჯრედთა 15%-ში სპეციფიკური დამუშავების გარეშე გამოვლენილ იქნა C ჯგუფის მარკერული ქრომოსომა, რომელსაც აღენიშნებოდა მეორეული ჭიმები ცენტრომეროს მიმდებარე უბანში.

ანეუპლოიდიის უჯრედების %-ული მაჩვენებელი თითქმის არ განსხვავდებოდა საკონტროლო მაჩვენებლისგან. საშუალო მაჩვენებელი იყო 6,93±0,57% (საკონტროლო 6,0 ±0,75%).

რაც შეეხება პოლიპლოიდურ უჯრედებს, მათი სიხშირე 8 ინდივიდში მომატებული აღმოჩნდა საკონტროლო მაჩვენებელთან შედარებით. პოლიპლოიდური უჯრედების სიხშირე მერყეობდა 1-დან 5%-მდე (საკონტროლო მაჩვენებელი 0,1±0,3%). პოლიპლოიდური უჯრედების გაზრდილი სიხშირის მიზეზი ოლიგოფრენიის არადიფერენცირებულ ფორმებში უნდა ვეძებოთ მიტოზის აპარატის დარღვევაში.

მიტომიცინი C, ბიფუნქციონალური სიმსივნის საწინააღმდეგო ანტიბიოტიკი, მაალკილირებელი აგენტების ჯგუფს მიეკუთვნება. ის ცვლის დნმ-ის ორჯაჭვიან სტუქტურას ისე, რომ არ არღვევს მის უწყვეტობას, წარმოქმნის ე.წ. ადუქტებს (Carrano, Thompson, 1982). რაც შეეხება მისი მოქმედების პერიოდს, მიტომიცინი C S-დამოკიდებული აგენტია, რაც ნიშნავს, რომ მას შეუძლია დააზიანოს დნმ-ის მოლეკულა უჯრედული ციკლის ნებისმიერ ფაზაში, მაგრამ ამ დაზიანების ფორმირება ქრომოსომულ აბერაციად მხოლოდ მაშინ მოხდება, თუკი უჯრედი გაივლის სინთეზის ფაზას.

ოლიგოფრენიის არადიფერენცირებული ფორმებით დაავადებული ინდივიდები ჯანმრთელ დონორებთან შედარებით არ არიან მგრძნობიარე მუტაგენის დამაზიანებელი მოქმედების მიმართ (Дубинина, 1990).

ლიტერატურული მონაცემები ეგზოგენური და ენდოგენური ფაქტორებით ინდუცირებული ქრომოსომული დარღვევების შესახებ რეპარაციული სისტემების დაზიანებით გამოწვეული პათოლოგიების დროს მცირერიცხოვანია. ზოგიერთი მათგანი მიუთითებს დაავადებულ ინდივიდთა უჯრედების ქრომოსომული ნაკრების მგრძნობელობის გაზრდაზე სხვადასხვა აგენტის მიმართ, რაც ქრომოსომული აბერაციების სიხშირის გაზრდაში გამოიხატება. ლიტერატურაში გვხვდება ცნობები დნმ-ისა და ქრომოსომული სტრუქტურების ჰიპერმგრძნობელობის შესახებ რეპარაციულ სისტემასთან დაკავშირებული პათოლოგიების დროს. ინდუცირებული ქრომოსომული აბერაციების სიხშირის მომატება არის აღწერილი დაუნის სინდრომისა და კოკეინის სინდრომის დროს (Bohr et al., 1989; Wghray et al., 1991; Zdieniocka et al., 1994)

მიღებული შედეგები შესაბამისობაშია ლიტერატურულ მონაცემებთან. კერძოდ, ოლიგოფრენიის დროს ქიმიური აგენტით მოქმედებისას 3 ინდივიდში აღინიშნა ქრომოსომულ დარღვევათა მაღალი სიხშირე 22,9±5,5 და 25,0±0,22% საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, ხოლო 5 ინდივიდში ქრომოსომული დარღვევების სიხშირე

17,20±1,74% არ განსხვავდებოდა საკონტროლო მაჩვენებლისაგან. ამ პათოლოგიებისათვის საერთოა არასტაბილური გენომის არსებობა.

გაცვლითი ტიპის ქრომოსომული დარღვევები ძირითადად წარმოდგენილი იყო ქრომატიდული სიმეტრიული ტრანსლოკაციებით, აღირიცხებოდა აგრეთვე ქრომოსომული ასიმეტრიული ტრანსლოკაციები დიცენტრული ქრომოსომებით. ყველა ავადმყოფს ჰქონდა გაზრდილი გეპების შემცველი მეტაფაზების პროცენტული რაოდენობა. იგი მერყეობდა 6,0±2,43-დან 8,0±0,91%-მდე (საკონტროლო მაჩვენებელი 4,04±0,91% რაც ადასტურებს, რომ ოლიგოფრენიის არადიფერენცირებულ ფორმებს ახასიათებთ ქრომოსომული არასტაბილურობა.

რაც შეეხება პოლიპლოიდური ქრომოსომული ნაკრების შემცველი უჯრედების სიხშირეს ოლიგოფრენიების შემთხვევებში, ეს სიდიდე მნიშვნელოვნად მომატებული აღმოჩნდა საკონტროლო მაჩვენებელთან შედარებით (0,1±0,3%). იგი მერყეობდა 1-დან 8,75%-მდე. ამის მიზეზი მიტოზის აპარატის (ცენტრიოლების პოლუსებისკენ გადასვლის) დარღვევაში უნდა ვეძებოთ.

ოლიგოფრენიების არადიფერენცირებული ფორმებში შესწავლილი იქნა ფრაგილური საიტების ექსპრესია. ბოლო წლებში ფართოდ გამოიყენება ქრომოსომათა ფრაგილური საიტების გამოვლენა და აღრიცხვა ამა თუ იმ პათოლოგიისას. ასეთი საიტები სპეციფიკური ზემოქმედების შედეგად გამოვლენილია როგორც აუტოსომებზე, ისე სასქესო ქრომოსომებზე (Kadotani, Watabe, 1998). ოლიგოფრენიის ერთ-ერთი დიფერენცირებული ფორმა მარტინ-ბელის სინდრომი ასოცირებულია სწორედ ფრაგილურ X ქრომოსომასთან.

ბოლო წლების მონაცემებით დადგინდა, რომ მსხვრევადი X ქრომოსომის სინდრომი გამოვლენილ იქნა FMR 1 გენში CGG ტრიპლეტის სიგრძის მატებით. სრული მუტაცია მდგომარეობს CpG უბნის მეთილირებაში და FMR 1 გენის გაჩუმებაში (D. Heins-Suner, 2003).

ექსპერიმენტში ქრომოსომათა ფრაგილური საიტების ექსპრესიისათვის კულტურები მუშავდებოდა ორი სხვადასხვა აგენტით: ერთ შემთხვევაში ეს იყო 5-ბრომდეზოქსიურიდინი – თიმინის ანალოგი და მეორე შემთხვევაში კი – მეტატრექსატი – ფოლიუმის მჟავას ანტაგონისტი. საიტების ფრაგილურობას ვსაზღვრავდით გეპების აღრიცხვით (Kadotani, Watnabe, 1998), რომელთა სიხშირე მნიშვნელოვნად გაიზარდა 23,2±1,9% (კონტროლში – 3,0±0,56%). ასევე მომატებული იყო ქრომოსომათა სტრუქტურული დარღვევები. გეპები განიხილება როგორც დნმ-ის დესპირალიზაციის შედეგი, რასაც თან ახლავს მეტაფაზური ქრომოსომების კომპაქტიზაციის დარღვევა. სპორადული ქრომატიდული გეპების გაჩენა შეიძლება აიხსნას იმ პროცესებით, რომლებიც მიმდინრეობს G_1 სტადიაზე, თუმცა იზოქრომატიდული გეპები ჩნდება G_2 სტადიაზე.

ლიტერატურაში არსებობს ცნობები, რომ ფრაგილური საიტები ძირითადად აღირიცხება A, B და C ჯგუფებში. ჩვენი შედეგები თანხვედრაშია ლიტერატურულ მონაცემებთან (Nesina et al., 2000).

ცნობილია, რომ ცოცხალი ორგანიზმების მდგრადობა სხვადასხვა ფიზიკური, ქიმიური და ბიოლოგიური ფაქტორების მოქმედების მიმართ დამოკიდებულია თვით ამ ორგანიზმთა უნარზე აღიდგინონ დაზიანებული სტრუქტურები. ამ პროცესში განსაკუთრებულ როლს ასრულებს დნმ-ის რეპარაციული სისტემა.

ასევე ცნობილია, რომ რეპარაციული სისტემა დარღვეულია ისეთი დაავადებების დროს, როგორიცაა დაუნის სინდრომი, ბლუმის სინდრომი, კოკეინის სინდრომი (German, 1984; Жестяников, 1985 б, Leroux et al.,1984, Баренфельд и др.,1985, Kocker et al., 1985; Schwaiger et.al., 1986, Weirich-Schwaiger et al., 1994).

დნმ-ის რეპარაციის სინთეზის შესწავლისას გამოკვლეულ იქნა 9 ინდივიდი, აქედან 2 ინდივიდი იყო კლინიკურად ჯანმრთელი, 7 – ოლიგოფრენიის არადიფერენცირებული ფორმებით დაავადებული; მათ შორის – 4

ინდივიდი – დებილი, 2 – იმბეცილი და 1 – სომატური გადახრებით. რეპარაციის ინდექსი მნიშვნელოვნად იყო გაზრდილი ყველა დაავადებულ ინდივიდში (2-დან 4-მდე), საკონტროლო მაჩვენებელთან შედარებით (1-ის ტოლი).

ერთ-ერთ ლიტერატურულ წყაროში ცნობილია, რომ მსხვრევადი X სინდრომის მქონე ინდივიდები ხასიათდებიან ჰიპერმგრძნობელობით ბლეომიცინით ინდუცირებული ქრომატიდული გახლეჩების მიმართ. მეცნიერთა ჯგუფი იკვლევდა ხასიათდება თუ არა მსხვრევადი X უჯრედები ჰიპერმგრძნობელობით დნმ-ის დაზიანებების მიმართ და აქვთ თუ არა დნმ-ის რეპარციის შემცირებული უნარი. ლიმფობლასტოიდური უჯრედული ხაზს გამოყოფილს მსხვრევადი X დონორებიდან გააჩნია ფოლატისადმი მგრძნობიარე ფრაგილური საიტი Xq 27,3 უბანში, სადაც არ ხდება ან დაბალია FMRP-ს ექსპრესია და მომატებულია CGG განმეორებადობები. შედეგებმა აჩვენა, რომ ნორმალური უჯრედებთან შედარებით ფრაგილური X უჯრედები არ არიან მგრძნობიარე მუტაგენით ინდუცირებული დნმ-ის ერთძაფოვანი წყვეტების მიმართ და მათ არ აქვთ დნმ-ის რეპარაციის შემცირებული უნარი, უფრო მეტიც ერთმა მსხვრევადმა X უჯრედულმა ხაზმა გამოავლინა ჰიპერმგრძნობელობა დნმ-ის ერთძაფოვანი წყვეტების მიმართ, რომელსაც იწვევდნენ H2O2-ით ბლეომიცინით და ეთილ მეთანსულფონატით (Shing T. et al., 2002).

Ag-NOR პოზიტიური ბირთვაკმაორგანიზებელი უბნების გამოვლენის და ასოციაციების სიხშირეები მიუთითებენ რიბოსომული გენების ექსპრესიის დაქვეითებაზე. ჩვენს შემთხვევაში Ag^+ – პოზიტიური ქრომოსომების რიცხვი თითქმის არ განსხვდებოდა საკონტროლო მაჩვენებლისგან. 2 ქულიანი Ag^+ – პოზიტიური ქრომოსომების სიხშირე აღმოჩნდა დაქვეითებული 0,99±0,05%, საკონტროლო მაჩვენებელთან შედარებით 1,22±0,05%. ასოციაციების სიხშირე დაკლებული იყო საკონტროლო მაჩვენებელთან შედარებით 39,5±2,4% (კონტროლი 52,0±3,2). ასოციაციების DD/DG/GG ტიპებიდან, მნიშვნელოვნად იყო

გაზრდილი D-G ტიპის ქრომატიდული ასოციაციები, საშუალო მაჩვენებელი იყო 63,3±3,7% (საკონტროლო მაჩვენებელი 44,73±5,7%), ხოლო დაკლებული იყო D-D და G-G ტიპის ქრომატიდული ასოციაციები, საშუალო მაჩვენებელი ასოციაციების D-D ტიპისთვის იყო 26,0±3,4% (კონტროლი 42,10±5,6%), G-G ტიპისთვის კი – 10,7±2,4% (კონტროლი 13,16±3,8%).

მიღებული შედეგები მიუთითებენ რიბოსომული ცისტრონების ტრანსკრიფციული აქტივობის მკვეთრად გამოხატულ დაქვეითებაზე ოლიგოფრენიის არადიფერენცირებული ფორმებით დაავადებული ინდივიდების შემთხვევებში. მსგავს მოვლენას ადგილი აქვს in vivo და in vitro დაბერების შემთხვევაში, აგრეთვე ნაადრევი დაბერების სინდრომის, დუნის სინდრომის დროს (Lezhava, Dvalishvili, 1992; Lezhava 1999), წითელი მგლურასა და რევმატოიდული ართრიტის შემთხვევებში (Lezhava, Dvalishvili, 1992; Lezhava 1999, სიგუა 1999). აღნიშნულს საფუძვლად უდევს აროცენტრულ ქრომოსომათა თანამგზავრული ძაფების კონდენსაცია.

ადამიანის ქრომოსომების ცალკეული უბნების სტრუქტურულ-ფუნქციური თვისებების შესწავლაში დიდი ადგილი უჭირავს ჰეტეროქრომატინული უბნების ანალიზს. ქრომოსომების C – ბლოკები ვლინდება C – ბენდირებისას. ამ უბნების მახასიათებელ თვისაბად ითვლება C – ბლოკების ზომები ნორმაში და პათოლოგიის დროს (Закс Л., 1976; Кузнецова С. и др., 1986).

ადამიანის 1-ელი, მე-9, მე-16 ქრომოსომებში ლოკალიზებულია დიდი ზომის ჰეტეროქრომატინული ბლოკები, რომელთა ზომები შეიძლება შეფასდეს რაოდენობრივად. რიგი ავტორის მიერ აღწერილი იქნა სინდრომი, რომელიც კლინიკური გამოვლინებით მსგავსი იყო ქრომოსომული დაავადებებისა, სადაც გამოვლინდა 1-ელი, მე-9, მე-16 და Y ქრომოსომებში პატარა ჰეტეროქრომატინული ბლოკები (Подукольникова и др., 1984). ზოგიერთი ავტორი C – ჰეტეროქრომატინს ნეიტრალურ მახასიათებლად წარმოგვიდგენს, სხვები მიუთითებენ C – სეგ-

მენტების კავშირზე სხვადასხვა გენოტიპურ გამოვლინებასთან როგორიცაა რეპროდუქციული ფუნქცია, სიმსივნური დაავადებები, ზოგიერთი ფიზიოლოგიური და ანთროპოლოგიური მაჩვენებლები (Подукольникова и др., 1984, Berger R. et al., 1985).

პაციენტებს, რომელთაც აღენიშნებოდა სპონტანური აბორტები, მკვდრად შობადობა, ბავშვები მრავლობითი სიმახინჯეებით, C – ჰეტეროქრომატინული ბლოკები უფრო დიდი ზომის იყო, ვიდრე ჯანმრთელ დონორებში (Каретникова, 1981).

1-ელი, მე-9 და მე-16 ქრომოსომების C – სეგმენტების ჰეტერომორფიზმის ანალიზისას აღმოჩნდა, რომ 1-ელი ქრომოსომებისთვის ყველაზე მეტი სიხშირით დაფიქსირდა დიდი ზომის d და საშუალო ზომის c ბლოკები $X^2 3=31,87$, $p<0,01$. მე-9 ქრომოსომისთვის ყველაზე მაღალი სიხშირით დაფიქსირდა C ბლოკების c და d ვარიანტები, სადაც $X^2 3=25,36$, $p<0,01$, ხოლო მე-16 ქრომოსომაზე მაღალი სიხშირით იყო C ბლოკების a ვარინტი, $X^2 3=47,37$, $p<0,01$.

ოლიგოფრენიით დავადებულ ინდივიდებში ჰეტეროგენულობა დაფიქსირდა სამივე წყვილი 1-ელი, მე-9 და მე-16 ქრომოსომებისათვის. ლიტერატურული მონაცემებით C – ჰეტეროქრომატინის პოლიმორფულობა დამახასიათებელია ოლიგოფრენიის დიფერენცირებული ფორმებისთვისაც. შედეგები მიუთითებენ, რომ გონბრივი ჩამორჩენილობის არადიფერენცირებული ფორმებისას შეინიშნა 1-ელი, მე-9 და მე-16 ქრომოსომების მაღალი ჰეტეროგენულობა საკონტროლო მაჩვენებელთან შედარებით, ეს კი შესაძლოა პერსპექტიული აღმოჩნდეს ოლიგოფრენიების არადიფერენცირებული ფორმების კლასიფიცირებისათვის.

ამრიგად, ქრომოსომების მორფოფუნქციური მახასითებლების შესწავლის შედეგად გამოვლენილი ქრომოსომული აბერციების, ანეუპლოიდიისა და პოლიპლოიდიის მაღალი სიხშირე, Ag-NOR სეგმენტებისა და ასოციაციების დონის დაქვეითება, C – სტრუქტურული ჰეტე-

როქრომატინის პოლიმორფიზმი, ფრაგილური საიტების ექსპრესია, დნმ-ის არაგეგმიანი სინთეზის ცვალებადობის ხასიათი საშუალებას გვაძლევს დავასკვნათ, რომ ოლიგოფრენიის არადიფერენცირებული ფორმებით დაავადებული ინდივიდები ხასიათდებიან ჰიპერმგრძნობიარე გენეტიკური ფონით, რაც გამოწვეულია ქრომოსომული არასტაბილურობით.

დასკვნები

შესწავლილ იქნა 44 გონებრივად ჩამორჩენილი და 10 ჯანმრთელი დონორის პერიფერიული სისხლის კულტივირებული ლიმფოციტების ქრომოსომათა სტრუქტურულ-ფუნქციური მახასიათებლები. ჩატარებული კვლევების შედეგად დადგინდა:

1. ოლიგოფრენიის არადიფერენცირებული ფორმებით დაავადებული ინდივიდების ქრომოსომული აბერაციების შემცველი უჯრედების სიხშირის მატება, შესაბამისად 4,8±0,6%, საკონტროლო მაჩვენებელი 1,6±0,4%. ერთი ინდივიდის უჯრედების 15%-ში გამოვლენილი იქნა C ჯგუფის მარკერული ქრომოსომა, რომელსაც გრძელ მხარზე აღენიშნებოდა მეორეული ჭიმები.

ანეუპლოიდურ უჯრედთა რაოდენობა არ აღემატებოდა საკონტროლო მაჩვენებელს, ამავდროულად გამოვლინდა პოლიპლოიდიის მაღალი დონე. პოლიპლოიდურ უჯრედთა სიხშირე ვარირებდა 1-დან 5%-მდე.

2. ოლიგოფრენიის არადიფერენცირებული ფორმების დროს ქრომოსომული სტაბილურობის დონის შეფასების მიზნით ჩატარებული ფრაგილური საიტების ანალიზისას დაფიქსირდა მათი გამოვლენის მაღალი სიხშირე (23,3±2,6%), კონტროლთან შედარებით (11,5±2,3%,), რაც ასევე ქრომოსომული არასტაბილურობის მაჩვენებელია.

3. დნმ-ის არაგეგმიანი სინთეზის განსაღვრისას ოილიგოფრენიის არადიფერენცირებული ფორმებით დაავადებული ინდივიდების რეპარაციული პროცესების ინტენსივობის დონე მნიშვნელოვნად იყო გაზრდილი საკონტროლო მაჩვენებელთან შედარებით.

4. ოლიგოფრენიის არადიფერენცირებული ფორმებით დაავდებულ ინდივიდებში Ag^+ – პოზიტიური ქრომოსომების რიცხვი (4,91±0,11%) არ განსხვავდებოდა საკონტროლო მაჩვენებლისაგან (5,3±0,11%). 2 ქულიანი ქრომოსომების სიხშირე კი (0,99±0,05%) დაქვეითეული იყო საკონტროლო მაჩვენებელთან (1,22±0,05%), შედარებით. აგრეთვე დაქვეითებული იყო Ag^+ ქრომოსომული თანამგზავრების ასოციაციებში გაერთიანების სიხშირე 39,5±2,4% (კონტროლი 52,0±3,2%), რაც რიბოსომული ცისტრონების ტრანსკრიბციული აქტივობის დაქვეითებაზე მიუთითებს.

5. C–სტრუქტურული ჰეტეროქრომატინის პოლიმორფიზმის შესწავლისას გამოირკვა, რომ ოლიგოფრენიის არადიფერენცირებული ფორმებით დაავადებულ ინდივიდებში ჰეტეროგენულობა აღინიშნა სამივე შესწავლილ ქრომოსომულ წყვილში: 1-ელი, მე-9 და მე-16 ქრომოსომებში.

ლიტერატურის სია

- გამყრელიძე შ. შიზოფრენიის მკურნალობა გახანგრძლივებული მოქმედების ფსიქოტროპული პრეპარატებით. თბ. საბჭოთა საქართველო 1985 გვ.82.
- გიგინეიშვილი დ. ფსიქიური აშლილობანი სომატური (ფსევდონევროლოგიური) სიმპტომებით: სომატომორფული და სხვა "როლის" აშლილო-ბანი დ. სარაჯიშვილის სახ. ნევროლოგიისა და ნეიროქირურგიის სამეც. კვ. ინს-ტი თბ. 2001, გვ. 35.
- კვაჭაძე ი. დაუნის დაავადება და თანდაყოლილი ტოქსოპლაზმოზი. კრებული უბნის ექიმის დასახმარებლად. 1970, 1-2, 97-104.
- ლეჟავა თ., დანელია გ., ადამიანის გენეტიკა, თბ. უნ-ტის გამომც. თბ. 1994, გვ. 463.
- ლეჟავა თ., ადამიანის გენეტიკა, თბ. უნ-ტის გამომც. თბ. 1998, გვ. 340.
- ნანეიშვილი თ. ქცევის ფიზიოლოგია. თბ. 2003, მე-2 გამომც, გვ. 387.
- პერტენავა გ. ბავშვთა გონებრივი ჩამორჩენილობის სამედიცინო ფაქტორები. საქ. სამედ. მოამბე. 1992, 1, 65-66.
- სიგუა ნ., ქრომოსომების ფუნქციური მახასიათებლების შესწავლა ზოგიერთი შემაერთებელ ქსოვილოვანი დაავადების (სისტემური წითელი მგლურისა და რევმატოიდული ართრიტის) დროს. ბიოლ. მეცნ. კანდ. დისერტ; ავტორეფერატი 1999, 3-45.
- ქოჩაკიძე ნ., ფიროსმანიშვილი მ., ყუბანეიშვილი მ. დნმ არაგენგმიური სინ-თეზისა და ქრომოსომების შესწავლა დაუნის სინდრომით დაავადებულთა პერიფერიული სისხლის ლიმფოციტებში. საბჭ. მედიცინა, 1981, 43-45.
- ჭითავა ო. ოლიგოფრენიის ფსიქოგენურ რეაქციათა კლინიკისათვის. შრ. ფსიქიატრიის სამეცნ. საკვლ. ინ-ტის. 1961, 85-90.
- ჯოხაძე თ. მეტალთა იონების გავლენა ქრომოსომათა სპონტანურ და ინდუცირებულ აბერაციებზე უჯრედთა

განსხვავებული ფიზიოლოგიური მდგომარეობისას. ბიოლ. მეცნ. კანდ. დისერ., ავტორეფერატი 1999, 3-42.

- Айала Ф. , Каигер Д. Современная генетика; Пер.с. анг.- М: Мир, 1987.
- Акопиян Г., Бужиевская Т. С. Полиморфизм хромосом 1, 9, 16 и у новорожденных детей различного гестационного возраста. Цитология и генетика. 1986, 20, 2, 134-137.
- Александров И., Юров Ю., Миткевич С. и др. Клонированный фрагмент аль-фойдной ДНК человека – молекулярный маркер прицентромерного района 18 хромосомы. Генетика 1986, 22, 5, р 868.
- Андриадзе М. СХО вызываемые лучевыми мутагенами в лимфоцитах крови здоровых доноров и болъных пигментой ксеродермой. IV Всесоюзная меж. университетская конф., Тбилиси, 1985, 1, 23-25.
- Антощина М., Порядкова Н. Методика дифференциалъной окраски сестринских хроматид без применениа флуорохромов. Цитология и генетика, 1978, 12, 4, 349-352.
- Ахмадеваа Э., Каюмов Ф. Цитохимические исследования клеток крови новорожденных. Лаб. Дело. 1991, 8, 59-62.
- Бадалян Л., Маторин Г., Малыгина Н., Петрухин А. Редкий случай мозаицизма хромосомы 18 с кариотипом 46XX del (18) (P11) (46,XX,il8q). Генетика, 1983 19(11), 1912-1916.
- Бактон К., Эванс Г. Методы анализа хромосомных аберраций у человека. ВОЗ, Женева, 1975, 3-64.
- Беневоленская Л., Мякоткин В., Ондрашик М., Гемер Б. Клинико-генетические аспекты ревматических бозней. Москва, Медицина, 1989, 3-145.
- Баренфелъд Л., Билъдик В., Плескач Н., Прокофъева В. Радиорезистентный синтез ДНК в фибробластах больного с синдромом Дауна. Цитология, 1985, 27(5), 582-586.
- Бочков Н., Захаров А., Иванов В. Трисомия 21. Медицинская генетика, 1984, 137.
- Бочков Н.П. Синдром дауна. Клиническая генетика, “ Медицина”, 1997, 110.

– Бочков Н.П. Синдром умственной осталости с ломкой Х-хромосомой, Клиническая генетика “Медицина”, 1997, 91.

– Блюмина М.Г. Олигофрения с ломкой Х-хромосомой. Генетика 1989, 34(6).

– Блюмина М.Г. Распостраненностъ олигофрении с ломкой Х-хромосомой (FraXq27). Генетика 1987, 23(1), 184-187.

– Бужиевская Т., Выговская Т. Анеуплоидия 1990, 24(3), 66-72.

– Велътицев Ю., Ворсанова С., Демидова И. Олигофрениа – диагноз – цито-диагностика. Вопр. Охраны материнство и детство, 1989, 34(11), 22-26.

– Верлинская Д., Прозорова М., Хитрикова Л. Перицентрическая инверсия хромосом 1, 9, 16 у болъных с аномалиями половых хромосом. Цитология и генетика. 1988, Т16, 57-60.

– Власова Л., Зарубина Е., Куликова Н., Ефиморочкина Е. Прогнозирование и профилактика нарушений здоровъя матери и ребенка . Иванова, 1988, 157-161.

– Гинзбург И., Лисиченко О., Китаиник Г. Случай несбалансированной транслокации (18.22) у ребенка с врождунных слабоумием. Цитология и генетика, 1988, 22(3), 52-53.

– Городкова Т., Корнетов А., Лившид С., Шизофрения . Под общ. Ред. Проф. И.А. Полищука. Киев: “ Здоровья” , 1976, 21, 260-262.

– Грабовская И., Мамаева С., Мамаев Н. Изучение способности к серебрению и ассоциациям акроцентрических хромосом нормальных и лейкозных клеток человека. Цитология. 1986, 28, 6, 350-359.

– Давиденко Е., Шварц Е. Хромосомный дисбаланс и проблема преждевременного старения. Мат. III Всесоюзного съезда геронтологов и гериатров, Киев, 1976, 82.

– Давиденкова Е., Бутомо И., Ковалева Н. Изучение происхождения дополнителъной хромосомы 21в семьях детей с болезнъю Дауна. Генетика, 1988, 24(9), 1671-1678.

– Дедоните Б., Лазутка Ю., Лекявичюс Р. Сестринские хроматидные обмены в лимфоцитах хронических алкоголиково биология (Лит. ССР) 1989, 27, 144-149.

– Дерягин Т., Иорданский А. Фенотическая изменчивостъ спутничных хромосом. Сообщения I . Allium cepa L., Allium fistulosum L и Allium Aetaikum. Генетика 1971, 7-10, 13-22.

– Двалишвили Н., Сигуа Н., Лежава Т. Сестринские хроматидные обмены при заболеваниях соединителъной ткани (при системной красной волчанке и ревматоидной артрите). Georgian Medical News, 1999, 10(55).

– Двалишвили Н., Гургенидзе М., Шакулашвили Н., Чихладзе Х., Лежава Т. Хромосомная нестабилъностъ при синдроме гипермобилъности суставов. Georgian Medical News, 1999, 12(57), 4-5.

– Дерягин Г.В. Структурно-функциональное разнообразие кариотипа человека. 1981, Т7, 153-198.

– Дружинин В.Г. Особености локализации индуцированных разрывов в хромосомах человека. Цитология, 1990, 32(8), 847-851.

– Жестяников В. Стабилъностъ генома и репарация ДНК. В. Кн. Успехи биотехнологии. 1985 б.

– Жимулев И.Ф. Общая и молекулярная генетика. 2 изд, “Новосибирск”, 2003.

– Засухина Г., Синелъцикова Т. Репарационные процессы в клетках млекопитающих. Усп. Совп. Генет. 1979, 8, 84-96.

– Захаров А. Хромосомы человека. М., Медицина, 1977, 192.

– Захаров А.Ф. Полиморфизм хромосом в человеческих популяциях. Перспективы медицинской генетики. Под Ред. Н.П. Бочкова – М.; Медицина, 1982, 94–122.

– Захаров А., Беню́м В., Кулешов Н., Барановская Л. Атлас – М: Медицина, 1982.

– Захаров А., Беню́м В., Кулешов Н., Барановская Л. Хромосомы человека, 1982, 3-261.

– Зацепина О., Поляков Ю., Чунцов Н. Электронно-микроскопическое изучение хромосомы и хромомеров в митотических и интерфазных хромосомах. Цитология, 1983, 25, 2, 123-129.

– Зинченко Л., Круминь А., Вевере И. Частота и распределение ассоциации акроцентрических хромосом в лимфоцитах человека. Цитология и Генетика, 1986, 2, 20, 102-106.

– Зыбина Т., Зыбина Е. Количественное изучение Ag-положителъных участков ядрышек, выявляемых в интерфазных ядрах клеток трофобласта соединительной плаценты крысы методом серебрения. Цитология, 1989, 31, 11, 1292-1392.

– Ковалева Н., Новикова И. Двойные спутники не увеличивают риск нерасхождения хромосомы 21, Цитология, 1989, 31(20), 244-247.

– Козлова С., Демикова Н., Семенова Е., Блиникова О. Наследственные синдромы и медико-генетическое консулътирование. Изд. 2-е-М. Практика, 1996.

– Коротяев А., Лищенко Н. Молекулярная биология и медицина. М. Медицина, 1987, 286.

– Крачунова М., Михайлова А. Размер и вариабелъность на С-сегментите на вешките хромосомы. Генетика и селекцию, 1982, 5, 15, 387-392.

– Каретникова Н.А. Клинико-цитогенетические и дерматоглифические параллели у супружеских пар с привычными выкидышами и детъми с врожденными пороками развития. М. Изд-во АМН СССР, 1981,176-185.

– Лежава Т., Гогниашвили О., Гвазава Э. Характеристика функционалъной организации хроматина в старческом возрасте. Программа и тезисы симпозиума.Тб. 1977, 53-54.

– Лежава Т., Читашвили Р., Хмаладзе Э. Частота акроцентрических хромосом с выраженными спутниками при наличии ассоциации или без них в старческом возрасте, Труды Тбилиси Гос. Универ., 1977, 192, 85-93.

– Лежава Т. Морфология акроцентрических хромосом человека. Цитология, 1966, 10, 2, 241-146.

– Лежава Т., Читашвили Р., Сестринские хроматидные обмены в лимфицитах человека в глубокой старости. Цитология, 1982, 26, 1, 59-65.

– Лежава Т. Гетерохроматинизация – один из ведуших факторов старения. Цитология и генетика. 1980, 14, 3, 71-76.

– Лъвова Г.,Чекова А., Засухина Г. Механизмы нарушений репарации ДНК в клетках человека. 1989, 25, 6, 1095-1100.

– Малыгина Н., Ремизова О., Акифъев А. Индуцированные митомицином структурные изменения гетерохроматических районов хромосом 1, 9, 16 и Y человека. Цитология, 1988, 30, 11, 1350-1354.

– Марынчева. Умственная отсталостъ при наследственных болезнях. М. Медицина, 1988, 236-239.

– Мисионжник Э., Вартапетян М., Турова Н. К аминокидазной активности сыворотки крови у детей с интеллектуальной недостаточностъю. 1988, 34(2) 61-64.

– Михайленко Е., Мозалевский А. Влияние генотипических особенностей организма матери на адаптацию плода к внутриутробной и внеутробной жизни. Акушерство и гинекология. 1990, 7, 35-37.

– Михайлов В., Сергиенко К., Филипова Т. Социалъно-гигиенические и организационные проблемы педиатрии. В огл. 3-ой авт, Т.Б. Филипова, 1989, 85-88.

– Михелсон В. Дефекты репарации ДНК и хромосом при наследственных заболеваниях человека. Усп. совр. генетики, 1979, 8, 57-83.

– Несина И., Полищук Л., Олийниченко П. Определение хромосомной сайт-ломкости лимфоцитах периферической крови больных королектальным раком учетом отягощенности семейного анамнеза по онкопатологии. Цитология и генетика. 2000, 34(1), 3-9.

– Нергадзе С., Плескач Н., Михельсон В., Прокофьева В., Баренфельд Л. Репликация ДНК в интактных и облученных Х-лучами клетках при синдроме кокеина. Цитология, 1993, 35, 9, 24-29.

– Никулин Л., Бурундукова А., Литвинова Г., Кононова В. Ранняя диагностика репинатальных повреждений головного мозга у новорожденных высокой степени риска. Вопр. Охраны ма-теринства и детства. 1991, 36(1), 11-15.

– Орлова М. Патоангиоархитектоника коры мозга при болезни Алцгеймера в сравнении с некоторыми другими типами слабоумия (олигофрения, болезнь дауна). Невропатология и психиатрия. 1990, 90, 10, 18-41.

– Орлова М. Ангиоархитектоника и клеточные структуры лимбической области коры мозга в сравнительном ряду млекопитающих: Автореф. дис. канд. Мед. наук. М., 1982.

– Подугольникова О.А. Анализ наследования гетерохроматических районов хромосом 1, 9, 16 и Y у человека. Цитология и генетика, 1987, Т 21, N 5, 339-341.

– Прокофьева-Бельговская А. Полиморфизм хромосом человека. Теоретические проблемы медицинской генетики, 1979,84-99.

– Прокофьева-Бельговская А., Захаров А. Полиморфизм хромосом у человека. М. Изд-во АМН СССР, 1981, 247.

– Прокофьева-Бельговская А. Гетерохроматические районы хромосом. М. Наука, 1986, 3-431.

– Прокофьева-Бельговская А. Природа ассоциаций акроцентрических хромосом человека. Цитология, 1966, 8(2), 169-178.

– Пурас Д. Умственная отсталость выраженой степени в детской городской популяции. Журн. Невропатологии и психиатрии им. Корсакова, 1987, 87(3), 389-392.

– Саляева М., Куликова Н., Власова Л., Аксенов А., Филатова Е. Метаболические критерии нарушений адаптации у новорож-денных. Акумерство и гинекология, 1990, 38-40.

– Сигуа Н., Двалишвили Н., Каландадзе Н., Гургенидзе М., Спонтанные и индуцированные хромосомные нарушения при некоторых заболеваниях соединительной ткани. Georgian Medical News, 1999, 6(51), 49-51.

– Симпсон Д., Голбус М., Мартин Э., Сарто Г. Генетика в акушерстве и гинекологии. Пер. с анг. М. Медицина, 1985.

– Талаев В. Повышенная чуствительность Т-лимфоцитов новорожденных к активационному апоптозу. Педиатрия, 2000, 3, 8-11.

– Тератология человека. Изд. 2-е/Под. Ред. Г.И. Лазюка, М., Медицина, 1991.

– Трубников В. Советско-американский симпозиум “Молекулярная генетика психических болезней.” Журн. Невропатологии и психиатрии. им. Корсакова, 1991, 91(3), 140.

– Турин Н. Болезни новорожденных и детей грудного возраста: Учеб. пособие, Гос. Ком СССК по нар. Образованию; 2изд. Испр. М. изд-во унив. дружбы народов. 1991,112(1).

– Устинова Э. Имбециальность легкой степени у детей школьного возроста. Журн. Невропотологии и психиатрии. Корсакова, 1989, 89, 3, 28-32.

– Фогель Ф., Мотульски А. Х-сцепленые гены. Генетика человека, 1989, 1, 204-206.

– Фогель Ф., Мотульски А. Генетика поведения человека. Генетика человека. Москва ’’Мир’’, 1990, 60-110.

– Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека: Пер. с англ. М: Мир, 1989.

– Фролов А. Частота ассоциаций акроцентрических хромосом в длительной культуре лимфоцитов человека. Цитология и генетика 1986, 20(3), 166-171.

– Юров Ю., Миткевич С., Александров И. Молекулярно-цитогенетическое исследование полиморфизма участков структурного гетерохроматина хромосом человека. Генетика, 1988, 24, 2, 356-365.

– Anneren G., Custavson Kh. Fgagil secondary constriction on chromosom 2 in five patients with different clinical features. Hereditas 95, 1981, 63.

– Barbi G and steinbach P. Increase in the incidence of the fragile site Xq 27 in prometaphases. Hum. Genet. 1982, 61, 82.

– Ban S., Cologne J., Nerishi K. Effect of radiation and cigarette smoking on expression of FudR inducible common fragile sites in human peripheral lymphocytes. Mutation Res. 1995, 334, 197-203.

– Bowen P., Bioderman B., Swallow K.A. The X-linked syndrome of macro-orchidism and mental retardation: futher observations. Am. J. Med. Genet. 2: 1978, 409-414.

– Brown T., Robertson F., Dawson B., et al. Individual variation of centric heterochromatin in man. Hum. Genet. 1980, 55(3), 367-373.

– Carpenter NJ, Jone M., Lindley W., Carr G. Controlled six-month stidy of oral folic acid therapy in boys with fragile X-linked mental retardation. Amer. J. Hum. Genet. 1983, 82A, 35.

– Chao L., Mishra R., Strong L., Sauders G. Missense mutations in the DNA-binding region and termination codon in PAX6. Hum. Mutat. 2003, 21(20), 138-45.

– Cora T., Demirel S., Ascar. Chromosomal abnormalities in mentally retarded children in the komia region-Turkey. Genet Couns. 2000, 11(1), 53-5.

– Croci G. Brdu-sensitive fragile site on long arm of chromosome 16. Am. J. Hum. Genet, 1983, 35, 530.

– Crocker J. Nucleolar organizer regions. Curr. Top. Pathol., 1990, 82, 91-149.

– Crossen P., Morgan W. Lymphocyte Proliferation in Down's syndrome measured by sister chromated Differential Staining , Hum. Genet. 1980, 53, 311-313.

– Dolan l., Willson K., Willson W., et al. 18p-syndrom with a singl central maxillary incisor. 1981, 18(6), 396-398.

– Dubowitz L., Dubowitz V., Goldberg C. Clinilal assasment of gestational age in the newborn infant. 1970, 77(1), 1.

– Erdtmann B. Aspects of evolution significans and evolution of human C-band heteromorphism. Hum. Genet. 1982, 61, PR 81.

– Ericson R., Wolf J., Darling S., et al. Cloning centromeric sequences from the human Y chromosome. Amer. J. Hum. Genet.1984. V. 36, p. 136.

– Fenech M., Morley A. The effect of donore age on spontaneous and induced micronuclei. Mutat. Res., 1985, 148, 112, 99-105.

– Finucane B., Heas-Gilver b., Simon E. Genetics, mental retardation and the forming of new alliances. Am. J. Med. Genet. 2003, 15, 117C(1), 66-72.

– Fisher C.B. Goodness-of-fit ethic for informed conset ro research involving adults with mental retardation and developmental disabilities. Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev. 2003, 9(1), 27-31.

– Fox P., Fox D., gerrard J. X-linked mental retardation: Renpenning revisited. Amer. J. Hum. Genet.1980. 7. 491-196.

– Gedeon A. Baker E., Robinson H., Partington M., Gross B., Manca A., Korn B., Poustka A., Mulley J. Fragile X syndrome without CCG amplification has an FMR1deletion. Nature Genet. 1: 1992, 341-344.

– Glover T., Fudr induction of the X chromosome fragile site evidence for the mechanism of folic acid and thymidine inhibitor. Amer. J. Hum. Genet., 1981, 33. 234-242.

– Goessens G. Nucleolar organizer regions. Int. rev. cytol. 1984, 87, 107-158.

– Green J., Rosenbaum K., Rapoport S., Schapiro M., White B. Variant nucleolar organizing region and the risk of Down syndrome. Clin. Genet, 1989, 35(4), 243-50.

– Hansnann L. Structural variability of human chromosome 9 in relations to its evolution. Hum. Genet. 1976, 31, 247-262.

– Hecht F., Cannizzaro L., Hecht B. Gene symbols for fragile sites: a proposal. Hum Genet. 1989, 82: 394.

– Herbst D., Miller J. Nonspecific x-linked mental retardation II: the frequency in British Columbia. Am. J. Med. Genet. 1980, 7, 461-470

– Herbst D., Nonspecific x-linked mental retardation: a review with information from 24 new families. Am. J. Med. Genet. 1980, 7, 443-460.

– Hernardez-Verdun D., Derenzini M., Bouteille M. Relationship between the Ag-NOR proteins and ribosomal chromatin in situ during drug-induced RNA synthesis inhibitor . Ultrastruct. Res. 1984. 88, 55-65.

– Holmguist G., Comings D. Sister chromatid exchanges and chromosome organization based on bromodeoxiuridine gimsa-c-banding technique. Chromosoma, 1975, 52, 4, 245-259.

– Howard-Peebles P. Fragile sites in human chromosomes II: demonstration of the fragile site Xq27 in carries of X-linked mental retardation. Am. J. med. Genet. 1980, 7, 497-502.

– Hsu LY., Benn P.A., Tannenbaum HL., Perlis TE., Carlson AD. Chromosomal polymorphisms of 1, 9, 16 and Y in 4 major ethnic groups a large prenatal study. Am. J. Med. Genet. 1987, 26(10), 95-101.

– Ishii Y. Nature of the mitomycin C-induced lesion causing sister chromatid exchange. Mut, Res., 1981, 51-55.

– Jacky P., Dill F. Expression in fibroblast culture of the satellited X chromosome associated with familial sex-linked mental retardation. Hum. Genet., 1980, 52, 263-269.

– Jack E., Harrison C., Allen T., Harris R. The structural basis for C-banding. A. scanning electron microckopy study. Chromosoma, 1985, 91,5, 363-363.

– Jacobs P. et al. More on marker x chromosomes mental retardation and macro-orchidism. N. Engl. J. Med. 1979, 300, 737-738.

– Jacobs P. A. Human chromosome heteromorphisms. Prog. Med. Genet. 1977, 2, p251.

– Joseph J., Brasch J., Smyth. Patterns of exchange induced by mitomycin C in C-bands of human chromosomes 1, 9 and 16. Hum. Genet. 1982, 62, 342-345.

– Jenkins E., Brown W. Brooks J., Duncan C., Rudelli R., Wisniewski H., Experience with prenatal fragile X detection. Am.J. Genet. 1984, 215-239.

– Jobs E., Meyers D., Bias W. et al. Homologous sequences with chromosome specific variation characterize centromeric region of all human chromosomes. Am. J. Med. Genet. 1984, 334, 141.

– Joseph J., Brasch J., Smyth D. Patterns of exchange induced by mitomicin C in C-band of human chromosomes. I. Relationship to C0band size in nhromosomes 1, 9, and 16. Human Genet. 1982. vol 62. pp. 342-345.

– Jyothy A., Kumar KS., Rao GN., Rao VB. et al. Cytogenetic studies of 1001 Down syndrome cases from Andhra Pradesh, India. Indian J. Med. 2000, 111, 133-7.

– Kadotani T., Watanabe Y., Kurosa Ki N. A study on the fragile site in aged woman and comparison with newborn. Proc. Japan Acad. 1988b. 64B, 245-248.

– Kadotani T., Watanabe Y., Kurosa ki N. Fragile site in newborns. Proc.Japan acad. 1988a. 64B, 61-63.

– Kadotani T., Watanabe Y., Chromosomal fragile sites in the parents and their babies. Chromosome science 1998, 2, 151-153.

– Kanata S., Kadotani T., Watanabe Y., Kurosaki N., Kodana H. A chromosomal aberration on senile dementia. Proc, Japan Acad., 1989, 65, B.

– Klaauck s., Munstermann E., Bieber-Martig B., Ruhl D., Lish S., Swchmotzer G., Poustka A. Molecular genetic analysis of the FRM-! Gene in a larg collection of autistic patients. Hum. Genet. 100: 1997, 224-229.

– Klessler B., LaCchapelle A. de Meiosis and spermatogenesis in two post-pubertal males, with Down's syndrome, 47, XY, Gt. Clin. Genet. 1971, 2, 50-57.

– Kovaleva N., Butomo L., Novikova L. Acrocentric chromosomal association in the families of children with Down's diseases. 1993, 35(10), 33-43.

– Koulisher L., Gillerot Y. Down's syndrome in Wallonia (South Belgium), 1971-1978: Cytogenetic and Incidence. Hum. Genet. 1980, 54, 243-250.

– Kozma C., Mason S. Survey of nursing and medical profile prior to deinstitutionalization of a population with profound mental retardation. Clin. Nurs. Res. 2003, 12(1), 8-22.

– Kuznietsova SM., Hurianova NV., Kalashnikov MV, Chromosomal polyjmorphism: the bioplogical and medical aspects. Tsitol. Genet. 1996, 30(2), 67-74.

– Lau Y., Huang J., Dozy M. et al. A rapid screening test for antenatal sex determination. Lancet. 1984, 5, 1, p14.

– Legeune J., Maunoury C., Rethore M.O., Prieur M. Raoul O. Site fragile Xq27 et metabolizme de la frequence de la lacune chromosomique par traitement in vitro et invivo. CR. Acad. SC., (Paris), 292 (serie III), 1981, 491-193.

– Le Mares B., Rousseg M., Picard F. Anomalies des chromosomes du group E (chromosome 16, 17, 18). Med. 1981, 7(2), 681-683.

– Lezhava T., Bablishvili N. Reactivation of heterochromatin induced by sodium hydro-phosphate at the old age. Proceedings of the Georgian Academy of Sciences, B, 2003, 1-2, vol 1, 1-5.

– Lezhava T., Dvalishvili N. Cytogenetic and biochemical studies on nucleous organizing region of chromosomes in vivo and in vitro aging. Age, 1992, 15, 41-43.

– Lezhava T., Chromosome in very seline age: 80 years and over. Moscow "Nauka" 1999, 3-225.

– Lezhava T., Chitashvili R., Khmaladze E. Use of the mathematical "Satellite model "for associations of acrocentric chromosomes depending on human age. Biomedical Computing 1972, 3, 101-199.

– Lezhava T. Heterochromatinization as akey factor in ageing. Mech, Ageing and dev., 1984b, 28,(2-3), 279-288.

– Lezhava T. Sister chromatid exchange in human lympocytes in extrem age. Proc. Japan Acad., 1987, 63, serb, 369-372.

– Liapunova N., Kravest-Mandron I., Isvetkova T. Cytogenetic of nucleolar organizer regions (NOR) of human chromosomes, identification of four morphofunctional variants of NOR, their inter-individual and inter-chromosomal distribution. Genetika. 1998, 34(9), 1298-306.

– Lustig J., Yanko R., Zilberman U. Use of dental implants in patients with Down syndrome: a case report. Spec. Care. Dentist. 2002, 22(5), 201-4.

– Manning C., Goodman H. Parental origin of chromosome in Down's syndrome. Hum. Genet. 1981, 59, 101-103.

– Major Y., Szende B., Lapis K., Khess Z. Increased SCE inducibity by low doses of methylcholanthrene in lymphocytes obtained from patient with Down's disease. Mutat. Res. 149, 51-55.

– Mikelssar A., Schwarzacheer H., Schnede W. et al. Inheritance of Ag-stainability of nucleolus organizer regions. Investigations in 7 families with trisomy 21. Human Genet. 1977, 38, 183-188.

– Mikelssar A., Ilus T. Population polymorphism in silver staining of nucleolus organizer regions (NoRs) in human acrocentric chromosomes. Human Genetics, 1979, 51, 281-285.

– Mikelssar M. The effect of material age on the incidence of Down's syndrome. Humagenetik, 1972, 16, 141-146.

– Mikelssar M., Epidemiology of trisomy 21 population peri and antenatal data. In G.R. Burgio et al., eds., trisomy 21, an International symposium. Springer-verlag. 1981, 211-226.

– Miller K. Different proliferation kinetikcs of mitogen stimulated human peripheral blood B and T lymphocytes, Abst. 7th Int. cong. Hum. Genet., Berlin (west). 1986, 2, 164-165.

– Miller D., Tantravahi R., Deb V., Miller O. Frequency of satellite association human chromosomes is correlated with amount of Ag-staining of the nucleolus organizer region, Amer.J. Human Genet, 1977, 29, 490-502.

– Mitchell R., Call E., Kelly J. Ear nose and throat disorders in children with Down syndrome. Laryngoscope, 2003, 113(2), 259-63.

– Moorhead P., Nowell P., Mellan W., Pattils D., Hungerford D. Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood. Exp. Cell. Res., 1960, 20, 3, 613-616.

– Ochs R., Lischwe M., O'Leavy P., Bush H. Localization of nucleolar phosphoproteins B27 and C23 during mitosis. Exp. Cell Res., 1983, 146, 139-149.

– Parniewski P., Bacolla A., Joworski A., Wells R. Nucleotide excision repair affects the stability of long transcribed (CTG –CAG) tracts in an orientatiodependent manner in Fscherichia coli. Prenat. Diagn. 1998.

– Parloil C., Fryns J., Berghe V. Down's syndrome in brother and sister without evident trisomy 21. Hum. Genet. 1979, 51, 227-230.

– Patil S., Lubs M. Classification of region in human chromosomes 1,9,16, by c-banding. Hum. Genet. 1977, 38, 1, 35-38.

– Petkovic I. Constitutive heterochromatin of chromosomes No 1, 9, and 16 in 90 patients with malignant disease and 91 controls Cancer Genet. Cytogenet. 1983, Vol. 10, p. 151-158.

– Pincheira J., Galoo C., Bravo M. et al. G2 repair and aging: influence of donor age on chromosomal aberrations in human lymphocytes. Mut. Res. 1993, 295, 2, 55-62.

– Podugolnikov O., Solonichenko V. A cytogenetic study of the functions of the variable region in human C heterochronatin. III. The relationship between the amount of C heterochromatin and the occurrence of the fetal alcohol syndrome. Tsitologia, 1994, 36(11), 1049-52.

– Podugolnikov O., Solonichenko V. The C heterochromatin of chromosomes 1,9,16 and Y in the paients with Noonan's syndrome. Tsitol. Genet., 1994, 28(3), 85-88.

– Prieto F., Badian L., Beneyto M., Palau F. Nucleolus organizer regions (NoRs) inserted in 6q15. Hum. Genet. 81, 3, 283-290.

– Ranhl H., Huwer H., Rang K. Cytogenetic studies on the nucleolar organizer region (NOR) activity in meninguoma cells with normal and hypodiploid karyotipes. Cancer genet and cytogenet., 6,1, 47-53.

– Raoul O. et al ., trisomies patielles du chromosome 21 par Translocation maternelle t(15;21) (q26.2; 21) Ann. Genet., 1976, 19, 187-190.

– Rethore M.O. et al. Mere et fille rtisomiques 21. Ann. Genet. 1970, 13, 42-45.

– Ross E., Oliver G. The assessment of mood in adults who have severe or profound mental retardation. Clin. Psychol. Rev. 2003, 23(2), 225-45.

– Rousseau F., Heitz D., Biancalana V., Blumenfeld S., Kretz C., Boue J., Mandel J. Direct diagnosis by DNA analysis X syndrome of mental retardation. New Eng. J. Med. 325: 1991, 1673-1681.

– Sbrana I., Musio A. Enhanced expression of common fragile site with occupation Exposure to pesticides. Cancer Genet. Cytogenet, 1995, 82, 123-127.

– Schubert I., Riger R. Sister chromatid exchanges and heterochromatin. Hum. Genet. 1981, vol. 57, 119-130.

– Shubber E., Hamany H., Al-Allk B. Sister chromatid exchanges with Down's syndrome Environ and Mol. Mutagenes, 1989, 3-186.

– Simi S. Mitomycin C-induced mosaicism in C-band regions of human chromosomes 1, 9, 16 and Y. Hum. Genet. 1985, 62, 243-245.

– Singer M.F. Highly repeated sequences in mammalian genomes. Internat. Rev. Cytol. 1982, 5, 76, p76.

– Sinet P. et al. Trisomie 21 et superoxyde dismutase-1 (IPOA). Tentative de localization sur la sousbande 21q22.1. Exp. Cell. Res. 1976, 97, 47-55.

– Smeets D., Scheres J., Hustinx T. The most common fragile site in man is 3p14. Hum. Genet. 1986, 72, 215-220.

– Smeets D., Merkx G. Neither age nor sex influence the expression of folate sensitive Common fragile site on human chromosomes. Hum. Genet., 1990, 86, 76-78.

– Smith D.W. Recognizable patterns of human malformation. Genetic embryologic and clinical aspects. 4th LED. Philadelphia W.B. Saunders company, 1988.

– Spinner N., Eupu D., Schmicker R. et al. The role of cytology of trisomy 21. Amer. J. Hum. Genet., 1989, 3, 44, 5, 631-638.

– Stoll C., Bolender C., Geraudel A., Finck S., Alembik Y., Dott B. Are some multiple congenital anomalies with Mental retardation (MCA/MR) the clinical expression of rare autosomal fragile site. Genet. Couns. 1991, 2(4), 211-5.

– Sutherland GR., Mulley JC. Fragile X syndrome and Fragile XE mental retardation. Prenat. Diagn. 1996, 16(13), 1191-211.

– Tuck-Muller C., Bordson B., Vorela M., Bennett J. NOR associations with heterochromatin. Cytol. Cell. Genet., 1984, 38, 3, 165-170.

– Veltishev U., Votsanova I., Demidov E., Deriegin G. Cytogenetic Diagnosis of undifferentiated forms of mental retardation in children suffered from congenital malformations and microanomalies. J. of Neurology and Psichiatry. 1989, T89, 1.

– Verella-Garcia M., Tayaraa E. Prominent satellites in shizophrenic, malformed patients: incidence, frequency of satellite associations and karyotype-prenatype comparisons. Acta Anthropogenet. 1982, (1), 69-84.

– Verma Rom S., Harwey Dosik. Human chromosomal heteromorphisms. Nature and clinical significance. 1980, 62p, 361-383.

– Vinter A., Detable C. Implicit learing in children and adolescents with mental retardation. Am. J. Ment. Retard. 2003, 108 (2), 94-107.

– White B., Ayad M., Entwistle T., Winkler S., Sbeiti A., Fenwick R. A 6-year experience demonstrates the utility of screening for both cytogenetic and FMR-1 abnormalities in patient with mental retardation. Genet. Test. 1999, 3(3), 291-6.

– Williams M., Kleiscmidt J., Krohen G., Franek W. Agryrophilic nuclear and nucleolar proteins of xenopus leavis oocytes identified by gel electrophoresis. Exp. Cell, Res., 1982, 137, 341-351.

– Wuu K., Wuu S., Liu I. A cytogenetic survey of mentally retarded children in Taiwan final report on the incidence of chromosome abnormalities. Proc. Natt. Sci. Counc. Repub. China b. 1984, 8(10), 83-8.

– Xu J., Chen Z. Advances in molecular cytogenetics for the evaluation of mental retardation. Am. J. Med. Genet. 2003, 15, 117(10), 15-24.

– Yassen A., A-Musawi T. Cytogenetics study in severely mentally retarded patients Saudy Med. J. 2001, 22(5), 444-9.

– Zosidze N., Koplatadze K. Chromosome functional stability at hypothyreodism associated with thyroid hypoplasia. Proceedings of the Georgian Academy of Sciences, 2003, B, 1-2, vol. 1, 26-31.

CHROMOSOMAL INSTABILITY OF OLIGOPHRENIA

Despite numerous scientific investigations lots of questions dealing with undifferentiated forms of Oligophrenia still remain obscure.

It is known that, differentiated forms of Oligophrenia as Down syndrome, Martin Bell's Syndrome and other's in the etiology and pathology important are variants of chromosomal anomaly. Also these forms have a common chromosomal instability. According to researches at last year, patients with undifferentiated forms of Oligophrenia also characterized with chromosomal instability (Bochkov N., 1997; Yassen 2001).

More then 50% of undifferentiated forms of Oligophrenia are hereditary. Researches of these pathologies basic are Clinical- Genialogy and Immuno-Genetics.

Therefore genetic research of the mentioned pathologies on the base of various test-systems giving the opportunity of their identification is one of the primary importances. Genetic testing together with Clinical characterize is necessary to distinguish undifferentiated forms of Oligophrenia with other forms (Marincheva, 1988; Veltishev and etc., 1989).

Nowadays the identification of the appropriate form of undifferentiated forms of Oligophrenia represents a significant problem for clinicians, because the treatment strategies for this pathology are completely different. Our results acquire the additional significance because of the comparative analyses of the undifferentiated forms of Oligophrenia probably having the clinical and practical importance.

ХРОМОСОМНАЯ НЕСТАБИЛЬНОСТЬ ПРИ ОЛИГОФРЕНИИ

Несмотря на интенсивные исследования, патогенез и механизмы развития форм Олигофрении на сегодняшний день изучены недостаточно.

Известно, что при недифференцированных формах Олигофрении, таких как – синдром Дауна, синдром Мартина-Белла и др., ведущую роль в этиологии и патогенезе заболевания играют отдельные аномальные хромосомные варианты. Известно также, что указанные дифференцированные формы характеризуются общей хромосомной нестабильностью. В литературе последних лет появились данные свидетельствующие, что хромосомная нестабильность наблюдается и при недифференцированных формах Олигофрении (Бочков Н., 1997; Yassen 2001).

Примерно для половины недифференцированных форм Олигофрении установлен наследственный характер. Генетическое изучение этой группы патологии ограничивается в основном клинико-генеалогическими и имуно-генетическими исследованиями.

При патологиях, носящих наследственный характер, представляется целесообразным проводить также и цитогенетические исследования, которые позволили бы выявить как отдельные аномальные хромосомные варианты, так и общую хромосомную нестабильность, что в свою очередь создало бы дополнительную информационную базу для диагностирования заболевании с одной стороны, а с другой – могло бы сыграть существенную роль в выявлении дифференцированных форм в этой группе патологий (Маринчева, 1988; Велтищев и др.,1989)

Следовательно, оценка хромосомных параметров лиц с недифференцированными формами Олигофрении приобретает особую актуальность с клинико-практической точки зрения.