

Визначення частоти хромосомних аберацій і динаміки асоціацій акроцентричних хромосом у дітей, які хворі на цукровий діабет 1 типу

Р. Ф. Єрмоменко¹, В. І. Ковальова¹, О. М. Литвинова¹, О. О. Паламарчук¹,
В. С. Литвинов²

¹Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна, ²Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

Нині в Україні майже 1 млн хворих на цукровий діабет (ЦД), але реальна кількість хворих у 2–3 рази більша, оскільки діагностика цього захворювання здійснюється, як правило, вже на стадії вираженого патологічного процесу.

Мета роботи – дослідити кількісні та якісні цитогенетичні показники в лімфоцитах периферичної крові дітей, які хворі на цукровий діабет 1 типу.

Матеріали та методи. Цитогенетичне дослідження виконали 30 дітям віком від 5 до 17 років, які хворі на цукровий діабет 1 типу, та 40 практично здоровим одноліткам. Асоціації акроцентричних хромосом (ААХ) оцінювали за допомогою критеріїв, що розроблені К. D. Zang та Е. Back (1968). Аналіз метафазних пластинок виконали за допомогою бінокулярного мікроскопа фірми LeicaGalenIII (Австрія), окуляр $\times 15$, об'єктив $\times 100$, бінокулярна насадка $\times 1,25$. Результати статистично опрацьовані за допомогою пакетів прикладних програм Excel, SPSS Statistica 17,0.

Результати. Встановлені зміни стабільності генома соматичних клітин дітей, які хворі на ЦД 1 типу. Так, спонтанний рівень хромосомних аберацій в основній і контрольній групах перебував у межах 3,66 % та 0,96 % відповідно та вірогідно ($p < 0,005$) перевищував контрольні показники. У дітей виявили геномні порушення: поліплоїдію та гіпоплоїдію, а також зменшення KL_{0+2} , – що свідчить про зниження імунореактивності організму хворих дітей і дає можливість вважати їх особами із вторинним імунodefіцитом.

Висновки. Спонтанний рівень хромосомних аберацій у лімфоцитах периферичної крові дітей, які хворі на ЦД 1 типу, вірогідно перевищував контрольні показники. Під час цитогенетичного обстеження дітей, які хворі на ЦД 1 типу, виявили геномні порушення у вигляді поліплоїдних клітин, що не визначали в контрольній групі. У групі обстежених визначили також зміну стабільності генома у вигляді гіпоплоїдної анеуплоїдії. У дітей, які страждають на ЦД 1 типу, виявили зниження здатності акроцентричних хромосом вступати в асоціації, що дає можливість вважати їх особами з вторинним імунodefіцитом.

Ключові слова:

цукровий діабет 1 типу, хромосомні аберації, поліплоїдія, анеуплоїдія.

Запорізький медичний журнал

– 2018. – Т. 20, № 5(110). – С. 701–707

DOI:

10.14739/2310-1210.2018.5.141719

E-mail:

klinlab@nuph.edu.ua

Определение частоты хромосомных aberrаций и динамики ассоциаций акроцентрических хромосом у детей, страдающих сахарным диабетом 1 типа

Р. Ф. Еременко, В. И. Ковалева, О. Н. Литвинова, О. А. Паламарчук, В. С. Литвинов

В Украине около 1 млн больных сахарным диабетом (СД), но реальное их количество в 2–3 раза больше, так как диагностика этого заболевания осуществляется, как правило, уже на стадии выраженного патологического процесса.

Цель работы – исследовать количественные, качественные цитогенетические показатели в лимфоцитах периферической крови детей, больных сахарным диабетом 1 типа.

Материалы и методы. Цитогенетическое исследование выполнено у 30 детей в возрасте от 5 до 17 лет, больных сахарным диабетом 1 типа, и у 40 практически здоровых сверстников. Ассоциации акроцентрических хромосом (ААХ) оценивали с помощью критериев, разработанных К. D. Zang та Е. Back (1968). Анализ метафазных пластинок проводили с помощью бинокулярного микроскопа фирмы Leica Galen III (Австрия), окуляр $\times 15$, объектив $\times 100$, бинокулярная насадка $\times 1,25$. Статистическая обработка результатов проведена с помощью пакетов прикладных программ Excel, SPSS Statistica 17,0.

Результаты. Установлены изменения стабильности генома соматических клеток детей, больных СД 1 типа. Так, спонтанный уровень хромосомных aberrаций в основной и контрольной группах находился в пределах 3,66 % и 0,96 % соответственно и достоверно превышал контрольные показатели ($p < 0,005$). У детей установлены геномные нарушения в виде полиплоидии и гипоплоидии, а также уменьшение KL_{0+2} , что свидетельствует о снижении иммунореактивности организма больных детей и позволяет отнести их к лицам с вторичным иммунодефицитом.

Выводы. Спонтанный уровень хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови детей, больных СД 1 типа, достоверно превышал контрольные показатели. При цитогенетическом обследовании детей, больных СД 1 типа, установлены геномные нарушения в виде полиплоидных клеток, которые не определены в контрольной группе. В группе обследованных установлены также изменения стабильности генома в виде гипоплоидной анеуплоидии. У детей, больных СД 1 типа, отмечено снижение способности акроцентрических хромосом вступать в ассоциации, что позволяет считать их лицами с вторичным иммунодефицитом.

Ключевые слова:

сахарный диабет 1 типа, хромосомные aberrации, полиплоидия, анеуплоидия.

Запорожский медицинский журнал

– 2018. – Т. 20, № 5(110). – С. 701–707

Determination of the chromosome aberrations frequency and the dynamics of acrocentric chromosomes associations in children with type I diabetes

R. F. Yeromenko, V. I. Kovalova, O. M. Lytvynova, O. O. Palamarchuk, V. S. Lytvynov

To date, it's known that in Ukraine there are about 1 million patients with diabetes, but their real number is 2–3 times more, since this disease is usually diagnosed at the stage of already manifested pathological process. Unfortunately, diabetes mellitus

Key words:

type 1 diabetes, chromosome aberrations, polyploidy, aneuploidy.

remains an incurable disease, but it is possible to prolong life of patients or improve its quality by preventing or delaying its complications.

Objective. To study quantitative and qualitative cytogenetic indices in peripheral blood lymphocytes of children with type 1 diabetes mellitus.

Materials and methods. Cytogenetic study was performed in 30 children with type 1 diabetes aged from 5 to 17 years and 40 practically healthy peers. Associations of acrocentric chromosomes (AAX) were evaluated using criteria developed by K. D. Zang and E. Back (1968). Metaphase plate analysis was performed using a Leica Galen III binocular microscope (Austria), an eyepiece of $\times 15$, a lens of $\times 100$, a binocular nozzle of $\times 1.25$. The statistical processing of the results was carried out using Excel application packages, SPSS Statistica 17.0.

Results. Changes in the somatic cells genome stability of children with type 1 diabetes have been revealed. Thus, the spontaneous level of chromosomal aberrations in the main and control groups was within 3.66 % and 0.96 %, respectively, and significantly exceeded the control indices ($P < 0.005$). In children, genomic abnormalities in the form of polyploidy and hypoploidy, as well as a decrease in CL_{0+2} , were found, which indicates a decrease in the immunoreactivity of the sick children organism and allows to consider them as persons with secondary immunodeficiency.

Conclusions. The spontaneous level of chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes in children with type 1 diabetes significantly exceeded the control indices. Cytogenetic examination of children with type 1 diabetes has revealed genomic disorders in the form of polyploid cells, which have not been detected in the control group. Changes in the genome stability in the form of hypoploid aneuploidy have also been found in the examined group. In children with type 1 diabetes a decrease in the acrocentric chromosomes ability to join associations has been identified, which makes it possible to consider these children as persons with secondary immunodeficiency.

Початок третього тисячоліття ознаменувався усвідомленням людством істинних масштабів загрози, якою є цукровий діабет (ЦД). Захворювання, поширюючись зі швидкістю епідемії, повсюдно потребує колосальних затрат – прямих та непрямих витрат для його лікування в різних країнах світу становлять 10–15 % від бюджету охорони здоров'я. Враховуючи зростання темпів захворювання, Міжнародна федерація діабету прогнозує, що за відсутності профілактичних заходів можливий розвиток ситуації, коли економічні витрати, необхідні для лікування ЦД, перевищать прибутки від економічного зростання всіх країн [1]. Кількість випадків ЦД 1, які щороку реєструють у світі, становить 218 000 осіб, щорічний приріст захворюваності дітей дорівнює 3 % [2].

Нині в Україні понад 1 млн хворих на цукровий діабет, але реальна кількість хворих у 2–3 рази більша, оскільки діагностика цього захворювання здійснюється, як правило, вже на стадії вираженого патологічного процесу. На жаль, діабет не виліковний, але можливо запобігти або відтермінувати його ускладнення, а отже, продовжити життя та поліпшити його якість [3,4].

За останні два десятиріччя досягнутий прогрес у дослідженнях генетичних основ цукрового діабету. Так, сканування генома виявило наявність різних хромосомних ділянок, пов'язаних із розвитком ЦД. За генетичною етіологією розрізняють 3 групи випадків захворювання на діабет: моногенні, полігенні (майже 90 % від усіх випадків) і мітохондріальні (пов'язані з мутаціями в мітохондріальній ДНК). Розвиток моногенних форм зумовлений мутацією в поодинокому гені. У полігенних форм вплив кожного гена, що залучений у розвиток діабету, незначний, генетична сприйнятливість визначається комбінацією алелів багатьох генів. Припускають, що в розвиток діабету 1 типу може бути залучено від 50 до 100 генів. Але для його розвитку цього недостатньо – необхідна сукупність генетичної сприйнятливості та вплив факторів довкілля [5,6].

Відомо, що майже 20 генів-кандидатів схильності до ЦД 1 картовано на хромосомі 11p15(1DDM2) та 6q15(1DDM2), ген інсуліну – на хромосомі 11p15(1DDM) [7]. Не відомо, який механізм призводить до мутацій у

генах факторів транскрипції та є причиною розвитку ЦД. З'являється все більше доказів, що ядерні фактори гепатоцитів відіграють ключову роль у розвитку, регуляції проліферації та метаболізму β -клітин. Поєднання цих факторів, імовірно, призводить до прогресування порушення функції β -клітин. Понад 300 різних мутацій, які призводять до розвитку MODY 3, виявлені як у кодуючій послідовності, так і в промоторі гена HNF1A [8].

У деяких дослідженнях показано [9], що в людини, яка народилася з генетичною схильністю, під впливом провокуючих факторів довкілля виникають імунологічні порушення в β -клітинах – інсуліт, який проявляється появою аутореактивних Т-клітин та аутоантитіл, з поступовим руйнуванням β -клітин, зниженням інсулінової секреції та розвитком ЦД 1 типу, коли вже загинуло 90 % клітин.

Нині накопичено досить даних про те, що в носіїв мутацій маніфестація діабету провокується факторами, котрі викликають зниження чутливості до інсуліну. До них належать такі стани, як період активного росту та статевого дозрівання, надлишкова маса тіла, інфекційний процес тощо [10–12].

Серед генетичних факторів особливу увагу привертає дослідження хромосомного апарату у хворих на ЦД 1 типу. Вивчення закономірностей появи асоціацій акроцентричних хромосом (AAX) людини давно привертало увагу вчених, але вперше цей феномен описаний Fergusson-Smith і Handmaker (1961) і отримав назву «супутньої асоціації».

Це питання вивчали й інші автори [13–15] для визначення імунореактивності організму людини, діагностики імунodefіцитних станів, для оцінювання Т-клітинного імунітету, а також проліферативної здатності лімфоцитів, оскільки у клітинах, які активно діляться, асоціацій акроцентричних хромосом немає або вони представлені двома акроцентричними хромосомами.

У деяких дослідженнях [16] показано, що в онкологічних хворих спостерігають підвищену асоціативну здатність хромосом, яка може призвести до нерозходження акроцентричних хромосом у мітозі, в результаті чого можуть виникати хромосомні перебудови (реципрокні транслокації, делеції тощо).

Асоціативну здатність хромосом вивчали й інші автори [17], які визначили, що середня кількість асоціюючих акроцентричних хромосом на клітину у хворих на ревматоїдний артрит у 1,7 раза нижча порівняно зі здоровими однолітками, що вказує на зниження проліферативної активності Т-лімфоцитів.

З початку 20-х років минулого сторіччя інсулінотерапія стала основним методом компенсації вуглеводного обміну при ЦД, значення якої зростає зі зниженням функції β -клітин підшлункової залози, але поряд із компенсацією вуглеводного обміну вона може призвести до таких негативних наслідків, як гіпоглікемія, зростання маси тіла, потребує від пацієнтів додаткових зусиль щодо контролю захворювання, знань і навичок. За останній час здійснили ряд клінічних досліджень, в яких оцінювали ефективність і безпечність інсулінів пролонгованої дії [18–20].

Мутагенною дією характеризується ряд лікарських препаратів, що постійно поповнюється. Так, дворічні дослідження канцерогенності інсуліну гларгіну, проведені в щурів, показали, що в місцях ін'єкцій у самців утворювалися гістоцитоми, але результати не дали можливість зробити остаточні висновки [16].

У дослідженнях, що здійснені у Великій Британії [21], показано: в пацієнтів із ЦД 2 типу постійна інсулінотерапія асоціюється зі значно підвищеним ризиком колоректального раку порівняно з хворими, які не отримували інсулін. У рамках іншого дослідження [22] показаний дозозалежний зв'язок щодо інсуліну гларгіну та ризику розвитку раку, але не щодо інших аналогів інсуліну або людського інсуліну.

Враховуючи це, дослідження кількісних і якісних цитогенетичних показників у лімфоцитах периферичної крові дітей, які хворі на ЦД 1 типу, є необхідним та актуальним, оскільки успіх лікування цукрового діабету визначає, з одного боку, прогноз життя пацієнтів, а з іншого, – зниження витрат на лікування цього тяжкого хронічного захворювання.

Мета роботи

Дослідити кількісні та якісні цитогенетичні показники в лімфоцитах периферичної крові дітей, які хворі на цукровий діабет 1 типу.

Матеріали і методи дослідження

Цитогенетичне обстеження виконали у 30 дітей віком від 5 до 17 років, які хворі на цукровий діабет 1 типу, та 40 практично здорових однолітків. Культивування лімфоцитів периферичної крові дітей здійснили відповідно до загальноприйнятого методу [23]. За 3 години до фіксації додавали колхіцин у концентрації 7,5 мкг/мл. Від кожної дитини аналізували до 100 метафазних пластинок. Враховували аберації хроматидного (поодинокі фрагменти – хроматидні делеції) та хромосомного (парні фрагменти – термінальні делеції, кільцеві хромосоми) типів. Анеуплоїдні клітини поділяли на гіпоплоїдні, які мали від 42 до 45 хромосом, біядиплоїдні клітини з 30–45 хромосомами та поліплоїдні, що мали понад 48 хромосом. Аналізували препарати, що забарвлені рутинним методом.

Асоціації акроцентричних хромосом оцінювали за допомогою критеріїв, що розроблені К. D. Zang та E. Back (1968). В їх основі – специфічне розміщення (AAX) у метафазі: короткі плечі акроцентричних хромосом орієнтовані одне до іншого та розміщені між ними без урахування супутників (сателітів), не перевищують розмір довгого плеча хромосоми з групи G, при паралельній або дуговій орієнтації осей хромосом центромери асоціюючих хромосом лежать на одній центромерній лінії (лінія, що проходить через центромеру, перпендикулярна осі хромосом). Загалом проаналізували 2853 метафазу у хворих на цукровий діабет 1 типу та 3524 пластинки здорових однолітків. У дослідженні враховували рівень AAX, середню кількість асоціацій на клітину, загальне та середнє число хромосом, які беруть участь в асоціації (СЧААХ), розподіл асоціацій за їх кількістю. Коефіцієнт СЧААХ розраховували як відношення загальної кількості хромосом, що вступають в асоціації, до загальної кількості проаналізованих клітин [24]. Аналіз метафазних пластинок виконали за допомогою бінокулярного мікроскопа фірми LeicaGalenIII (Австрія), окуляр $\times 15$, об'єктив $\times 100$, бінокулярна насадка $\times 1,25$.

Статистичне опрацювання результатів дослідження. Для визначення вірогідної різниці між наведеними групами встановили частоту хромосомних аберацій для кожної з них окремо. Порівняння цих груп виконали за допомогою критерію Стьюдента [28].

Частота аберацій хромосом розрахована за допомогою середнього арифметичного:

$$\bar{x} = \frac{\sum x}{n} \quad (1)$$

x : окремі показники, n : кількість показників.

Похибку середнього розраховували за формулою:

$$s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}} \quad (2)$$

У формулі використовували показник стандартного відхилення (стандартне відхилення для якісних ознак), які знаходили за формулою:

$$s = \sqrt{p\% (100 - p\%)}; \quad p\% = \frac{m}{n} 100\% \quad (3)$$

$p\%$: відсоток, m : число об'єктів, які належать до однієї категорії, n : обсяг вибірки.

Порівняння середнього арифметичного виконали а допомогою t -критерію Стьюдента:

$$t = \frac{d}{s_d}, \quad \text{де } d = \bar{x}_1 - \bar{x}_2 \quad (4)$$

\bar{x}_1 і \bar{x}_2 : середнє арифметичне груп, які порівнюються, s_d : статистична похибка різниці, яку розраховують за формулою:

$$s_d = \sqrt{s_{\bar{x}_1}^2 + s_{\bar{x}_2}^2} \quad (5)$$

Число ступенів свободи груп, які порівнюються, $df = n_1 + n_2 - 2$. Якщо $t_{\text{факт}} \geq t_{\text{табл}}$, то H_0 (нульова гіпотеза) відхиляється на прийнятому рівні значущості p .

Таблица 1. Частота хромосомних аберацій у хворих на ЦД 1 типу

Типи аберацій		Хворі на ЦД 1 типу, n = 30	Контрольна група, n = 40	P*
Хроматидний	Одинокі фрагменти	1,30 ± 0,21	0,88 ± 0,16	p < 0,05
Хромосомний	Парні фрагменти	0,91 ± 0,18	0,79 ± 0,15	p > 0,05
	Передчасне розходження центромер	0,88 ± 0,17	0,03 ± 0,03	p < 0,01
	Розриви по центромері	0,39 ± 0,11	0,00 ± 0,00	p < 0,01
	Дицентричні хромосоми	0,07 ± 0,09	0,00 ± 0,00	p < 0,01
Всього хромосомного типу		3,66 ± 0,34	0,96 ± 0,16	p < 0,001
Анеуплоїдні клітини		6,73 ± 0,45	0,00 ± 0,00	p < 0,0001
Поліплоїдні клітини		1,82 ± 0,26	0,14 ± 0,06	p < 0,0001

P*: вірогідність відмінностей за t критерієм порівнюючи дітей, які хворі на цукровий діабет 1 типу, з дітьми контрольної групи.

При $t_{\text{факт.}} < t_{\text{табл.}}$, різниця між вибірковими середніми не доведена.

Розрахунки виконали на PC із використанням прикладного пакета програм EXCEL і SPSS Statistics 17,0.

Результати

У результаті досліджень на основі аналізу 2853 метафазних пластинок у групі дітей, які хворі на ЦД 1 типу, та 3524 метафаз у контролі отримали дані, що наведені в таблиці 1. Серед аберацій хроматидного типу поодинокі ацентричні фрагменти становили 1,30 % у хворих і 0,88 % у контролі. Структура хромосомних аберацій представлена також парними ацентричними фрагментами, котрі становили 0,91 % у хворих дітей і 0,79 % у контролі.

Передчасне розходження центромер в обстежених хворих реєстрували з частотою 0,88 %, а у групі здорових дітей визначили тільки в одному випадку (0,03 %; p < 0,001). У хворих на ЦД 1 типу виявили розриви по центромері (0,39 %). За сучасними уявленнями, ознаки хромосомної центромерної нестабільності розглядають як можливий ефект генотоксичної дії мутагенних факторів [24]. У двох випадках знайдені дицентричні хромосоми (0,07 %), які не супроводжувалися парними фрагментами, що, за даними М. А. Пілінської, свідчить про їхнє походження зі стовбурових кровотворних клітин [26].

Під час цитогенетичного обстеження дітей основної групи виявили також поліплоїдні клітини. У контрольній групі цей вид геномних порушень визначили в 0,14 % випадків (табл. 1). Так, частота поліплоїдії у групі хворих на ЦД 1 типу дорівнювала (1,82 %).

У групі обстежених визначена також наявність змін стабільності генома у вигляді гіподиплоїдної анеуплоїдії (табл. 1). Частка клітин з анеуплоїдним каріотипом коливалась у межах 1,8–6,0 %. Найбільш поширеними виявились клітини з 42–45 хромосомами (5,40 %), біядиплоїдні клітини із 30–45 хромосомами (8,03 %). Згідно з даними фахової літератури [25], вірогідним механізмом втрати хромосом і формування гіпоплоїдної анеуплоїдії вважають передчасне розділення центромер сестринських хроматид.

Враховуючи аутоімунний характер цукрового діабету, визначили динаміку ААХ у хворих на цукровий діабет 1 типу, оскільки частота ААХ є важливим показником реактивності організму, що показує активність лімфоїдних клітин in vivo.

Усього до асоціацій залучили 789 акроцентричних хромосом. Відсоток клітин з асоціаціями дорівнював

27,66 %, а середня кількість асоціацій на клітину – 0,34, що не перевищувало частоту цього показника у здорових осіб – 1,07. Середнє число асоціюючих акроцентричних хромосом (СЧААХ) на клітину становило 0,81, що в 4,9 раза рідше, ніж у здорових – 3,97 [24]. У лімфоцитах периферичної крові дітей, котрі страждають на ЦД 1 типу, частота класу лімфоцитів із різним числом ААХ суттєво коливалась. Так, частіше були асоціації, що склалися з двох АХ – 14,23 %, потім асоціації, які склалися з трьох АХ – 4,91 %, чотирьох АХ – 5,78 %, п'яти АХ – 1,58 %, шести АХ – 0,98 % та семи АХ – 0,14 % ААХ.

Отже, результати дослідження підтвердили наявність зміни стабільності генома соматичних клітин дітей, які хворі на ЦД 1 типу. Безумовна небезпека генетичної нестабільності соматичних клітин для організму людини зумовлює необхідність цитогенетичного обстеження хворих дітей для своєчасного виявлення осіб із підвищеним ризиком розвитку злоякісних новоутворень.

Обговорення

Спонтанний рівень хромосомних аберацій (ХА) у лімфоцитах периферичної крові, що одержані в основній і контрольній групах, перебував у межах (3,66 % та 0,96 %) відповідно та вірогідно (p < 0,001) перевищував контрольні показники.

В обстежених хворих реєстрували передчасне розходження центромер. За даними фахової літератури [25], повне передчасне розходження центромер здійснюється у клітинах із нестабільним геномом, в яких не відбувалася ефективна репарація пошкодженої ДНК. Це явище асоціюється з ризиком онкогенної трансформації.

У дітей основної групи виявили також поліплоїдні клітини. За даними авторів [24], поліплоїдія свідчить про порушення процесів клітинного поділу в результаті нерозходження хромосом при блокаді веретена поділу, дуже рідко виявляється в популяціях, що не обтяжені дією мутагенних факторів.

За даними [27], поліплоїдія характерна як для культивованих клітин, так і для клітин in vivo, що виконують суттєве функціональне навантаження, наприклад, гепатоцити, кардіомиоцити, м'язові клітини, мегакаріоцити, остеобласти, хондрокласти, клітини поверхневого епітелію, плаценти тощо. Перевагою поліплоїдії в диференційованих тканинах може бути «запас міцності» множинних копій генів в умовах підвищеного ризику виникнення мутацій (наприклад, під впливом ксенобіотиків). Аналогічний механізм може зумовлювати осо-

близості клітинного циклу пухлинних клітин, які можуть бути визнані зразками життєздатності.

Нещодавно встановили [29,30], що поліплоїдія як прекурсор анеуплоїдії пов'язана з початком онкогенної трансформації, при цьому деполіплоїдизація після ендоредуплікації з наступним вступом у мітоз із відтворенням дочірніх клітин із численними змінами хромосом асоціюється з агресивною формою канцерогенезу та вважається однією з вагомих причин неефективності протипухлинної терапії.

Є також дані, що недостатність процесів метилування ДНК може викликати порушення хромосомної сегрегації, а це може призвести до анеуплоїдії чи поліплоїдії, що є основою формування нестабільності генома з усіма наслідками, включаючи, наприклад, процес реплікативного старіння клітини та завершуючи індукцією того чи іншого патологічного процесу на різних стадіях онкогенезу організму [13,14]. У деяких дослідженнях [16] із вивчення частоти ХА в культурах лімфоцитів периферичної крові хворих на гліоми головного мозку також виявили поліплоїдні клітини та встановили, що їхня кількість збільшується зі збільшенням ступеня злоякісності. На думку автора, можливо, це є однією із захисних функцій організму проти пухлин.

У групі обстежених була визначена також наявність змін стабільності генома у вигляді гіподиплоїдної анеуплоїдії. Згідно з даними фахової літератури [27], вірогідним механізмом втрати хромосом і формування гіподиплоїдної анеуплоїдії є передчасне розділення центромер сестринських хроматид.

Вивчення динаміки ААХ у хворих на цукровий діабет 1 типу показало частіше визначення класу лімфоцитів із двома, трьома й чотирма ААХ (КЛ₂, КЛ₃, КЛ₄), котре можна пояснити тим, що ААХ є наслідком злиття гомологічного ядерцевого матеріалу в інтерфазному ядрі, тому більшість асоціюючих груп складається з білкових, РНК-кових, ДНК-кових ниток, причому вона міцніша при асоціаціях із двох, трьох або чотирьох чи більше хромосом [24].

Частота асоціації акроцентричних хромосом тісно пов'язана з їхньою імунореактивністю. Найбільш тісно корелює з проліферативною активністю лімфоцитів частота клітин із 0 і 2 ААХ (КЛ₀₊₂), яка показує клітинну імунореактивність та є реальною на момент обстеження *in vivo*. Клітини з 3 і більше ААХ (КЛ₃₊₁₀) вважають неактивними, тимчасово інтактними, довго рециркулюючими. У дітей, які страждають на ЦД 1 типу, виявили зниження здатності ААХ вступати в асоціації, що призводить до зменшення частоти КЛ₀₊₂ і свідчить про зниження імунореактивності організму хворих.

У деяких дослідженнях показано [13], що в периферичній крові хворих на хламідійну інфекцію відбувається перерозподіл частот активних (КЛ₀₊₂) і неактивних (КЛ₃₊₁₀) лімфоцитів. Так, частота (КЛ₀₊₂) збільшувалась і досягала вірогідної різниці від показників у групі без загострення цього захворювання ($37,7 \pm 2,0\%$ і $26,3 \pm 1,8\%$ відповідно; $p < 0,05$).

У групі хворих, яких обстежили, кількість активованих Т-лімфоцитів із двома ААХ становила 14,23 %, тоді як у популяційному контролі цей показник дорівнює $35,0 \pm 2,0\%$ ($p < 0,001$). За даними авторів [24], основною причиною зниження частоти КЛ₀₊₂ у периферичній крові

є перерозподіл в організмі активованих лімфоцитів і тимчасове їх депонування в місцях локалізації антигенів і розвитку специфічних імунних реакцій. Це свідчить також про зниження проліферативної активності Т-лімфоцитів, що дало можливість вважати дітей, які хворі на ЦД 1 типу, особами із вторинним імунodefіцитом.

Висновки

1. Спонтанний рівень хромосомних аберацій у лімфоцитах периферичної крові дітей, які хворі на ЦД 1 типу, вірогідно перевищував контрольні показники.
2. Під час цитогенетичного обстеження дітей, які хворі на ЦД 1 типу, виявили геномні порушення, а саме поліплоїдні клітини, що не визначені в контрольній групі.
3. У групі обстежених визначили також зміну стабільності генома, а саме гіподиплоїдну анеуплоїдію.
4. У дітей, які страждають на ЦД 1 типу, виявили зниження здатності акроцентричних хромосом вступати в асоціації, що також призводить до зменшення частоти КЛ₀₊₂ та, крім того, свідчить про зниження імунореактивності організму хворих і дає змогу вважати цих дітей особами із вторинним імунodefіцитом.

Перспективи подальших досліджень. Небезпека генетичної нестабільності соматичних клітин для організму людини зумовлює необхідність цитогенетичного обстеження хворих дітей для своєчасного виявлення осіб із підвищеним ризиком розвитку злоякісних новоутворень.

Участь авторів:

концепція статті – Р. Ф. Єрьоменко, В. І. Ковальова, О. М. Литвинова; збір матеріалу – В. І. Ковальова, О. О. Паламарчук, В. С. Литвинов; написання та редагування – Р. Ф. Єрьоменко, В. І. Ковальова, О. М. Литвинова, О. О. Паламарчук, В. С. Литвинов.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Єрьоменко Р. Ф., д-р біол. наук, доцент, зав. каф. клінічної лабораторної діагностики, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.
Ковальова В. І., канд. біол. наук, старший науковий співробітник, доцент каф. клінічної лабораторної діагностики, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.
Литвинова О. М., д-р мед. наук, професор каф. клінічної лабораторної діагностики, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.
Паламарчук О. О., канд. мед. наук, доцент каф. клінічної лабораторної діагностики, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.
Литвинов В. С., студент медичного факультету, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна.

Сведения об авторах:

Еремченко Р. Ф., д-р биол. наук, доцент, зав. каф. клинической лабораторной диагностики, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.
Ковалева В. И., канд. биол. наук, старший научный сотрудник, доцент каф. клинической лабораторной диагностики, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.
Литвинова О. Н., д-р мед. наук, профессор каф. клинической лабораторной диагностики, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Паламарчук О. А., канд. мед. наук, доцент каф. клинической лабораторной диагностики, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Литвинов В. С., студент медицинского факультета, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина.

Information about authors:

Yeromenko R. F., PhD, DSc (Biology), Associate Professor, Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Kovalova V. I., PhD (Biology), Senior Researcher, Associate Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Lytynova O. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Palamarchuk O. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Lytynov V. S., Student of the Medical Faculty, V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 09.04.2018

Після доопрацювання / Revised: 23.05.2018

Прийнято до друку / Accepted: 31.05.2018

Список літератури

- [1] Шестакова М.В. Расширение группы препаратов, основанных на действии генкретиннов: новый ингибитор ДДП – 4 саксаглиптин / М.В. Шестакова // Проблемы эндокринологии. – 2012. – Т. 56. – №5. – С. 52–60.
- [2] Никонова Т.П. Сахарный диабет 1-го типа и латентный аутоиммунный диабет взрослых (LADA): клинические, иммунологические и гормонально-метаболические аспекты [Электронный ресурс] / Т.П. Никонова // Международный эндокринологический журн. – 2011. – №7(39). – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/22986>.
- [3] Психологічні аспекти самоконтролю цукрового діабету у дітей : посібник / О.А. Будрейко, Е.А. Михайлова, О.О. Кирилова та ін. – К. : Люди у білому, 2015. – 80 с.
- [4] Будрейко О.А. Характеристика серцево-судинної системи дітей, хворих на цукровий діабет I типу, залежно від рівня фізичної активності / О.А. Будрейко, О.В. Морозов, С.О. Чумак // Український журнал дитячої ендокринології. – 2015. – №2. – С. 28–35.
- [5] Диморфизм -23 HphI гена INS (rs689): ассоциация с сахарным диабетом 1-го типа в популяциях РФ, межпопуляционное сравнение частот / О.Н. Иванова, С.М. Степанова, Н.Б. Смирнова и др. // Проблемы эндокринологии. – 2014. – №6. – С. 4–11.
- [6] Воронько О.С. Использование SNP-маркеров для оценки индивидуальной генетической предрасположенности к сахарному диабету типа 1 и 2 / О.С. Воронько, Н.В. Бодаев, А.И. Арчаков // Биомедицинская химия. – 2007. – Т. 53. – Вып. 4. – С. 373–384.
- [7] Скудаев С.А. Эффективность применения инсулина гларгин в условиях реальной клинической практики: результаты наблудений программы LAURUS – 2 / С.А. Скудаев, Н.И. Вербовая // Проблемы эндокринологии. – 2012. – №6. – С. 15–20.
- [8] Неонатальный сахарный диабет: эффективность терапии препаратами сульфонилмочевины в зависимости от типа мутаций в гене KCNJ11 / А.О. Емельянов, Т.Л. Кураева, С.А. Прокофьев и др. // Проблемы эндокринологии. – 2014. – Т. 60. – №1. – С. 57–61.
- [9] Титович Е.В. Молекулярно-генетические, иммунологические основы и перспективы профилактики сахарного диабета у детей / Е.В. Титович // Проблемы эндокринологии. – 2011. – Т. 57. – №1. – С. 9–18.
- [10] Динамика концентрации инсулина и глюкозы крови после стандартной пероральной углеводной нагрузки у подростков с нормальной, недостаточной и избыточной массой тела / Т.В. Чайченко, Е.С. Рыбка, Н.Р. Бужинская и др. // Украинський журнал дитячої ендокринології. – 2016. – №2. – С. 24–31.
- [11] Левенец С.А. Инсулинорезистентность при расстройствах менструальной функции у девочек-подростков / С.А. Левенец // Украинський журнал дитячої ендокринології. – 2014. – №2. – С. 83–84.
- [12] Будрейко Е.А. Половые различия динамики чувствительности к инсулину у детей с ожирением на фоне терапии метформином / Е.А. Будрейко, А.В. Косовцова // Украинський журнал дитячої ендокринології. – 2014. – №4. – С. 13–17.

- [13] Козлов В.А. Метилирование ДНК клетки и патология организма / В.А. Козлов // Медицинская иммунология. – 2008. – Т. 10. – №4–5. – С. 307–318.
- [14] Ковалева О.А. Цитологические аномалии в соматических клетках млекопитающих / О.А. Ковалева // Цитология и генетика. – 2008. – Т. 42. – №1. – С. 58–72.
- [15] Ковалева В.И. Иммуноцитогенетическая характеристика детей, страдающих сахарным диабетом I типа / В.И. Ковалева, Е.А. Будрейко, С.А. Чумак // Фактори експериментальної еволюції організмів: збірник наукових праць. – К., 2014. – Т. 14. – С. 204–207.
- [16] Болтіна І.В. Частота аберацій хромосомом в культурі лімфоцитів периферичної крові хворих на гліоми головного мозку при дії модельних мутагенів мітоміцину С та диметостеартрозу : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня к.біол.н. : спец. 03.00.15 «Генетика» / І.В. Болтіна. – К., 2012. – 18 с.
- [17] Багацкая Н.В. Особенности ассоциирования акроцентрических хромосом у больных ревматоидным артритом / Н.В. Багацкая, Е.В. Медвянская // Вісник ХНУ ім. В.Н. Каразіна. Серія: Біологія. – 2012. – Вип. 14. – №971. – С. 71–76.
- [18] Цитогенетическая характеристика детей, больных сахарным диабетом I типа, с учетом применяемой инсулинотерапии / Н.В. Багацкая, В.И. Ковалева, Е.А. Будрейко, С.А. Чумак // Вісник Харківського національного університету імені Н.В. Каразіна. Серія: Біологія. – 2015. – Вип. 24. – №1153. – С. 29–35.
- [19] Будрейко О.А. Застосування аналогів інсуліну у дітей та підлітків: проблемні питання та можливості досягнення оптимальної компенсації цукрового діабету I типу / О.А. Будрейко // Международный эндокринологический журнал. – 2013. – №2. – С. 87–93.
- [20] Будрейко О.А. Удосконалення навчання самоконтролю цукрового діабету I типу у дітей та підлітків. Медичні рекомендації / О.А. Будрейко // Український журнал дитячої ендокринології. – 2016. – №1. – С. 67–82.
- [21] Grant R.W. Персонализовано генетичне консультування о предрасположенности к диабету как стимул к соблюдению профилактических рекомендаций / R.W. Grant, К.Е. O'Brien, J.L. Waxler, et al // Диабет ожиріння метаболічний синдром. – 2013. – №1(11). – С. 81–88.
- [22] Ruiters R. Риск развития онкозаболеваний у пациентов на инсулине гларгин и других аналогов инсулина в сравнении с пациентами на человеческом инсулине: результаты большого популяционного кампанестического исследования / R. Ruiters, L.E. Visser, M.P. van Herk-Sukel // Диабет ожиріння метаболічний синдром. – 2012. – №1. – С. 59–69.
- [23] Зерова-Любимова Т.Е. Стандарти аналізу препаратів хромосом людини : методичні рекомендації / Т.Е. Зерова-Любимова, Н.Г. Горюченко. – К., 2003. – 52 с.
- [24] Фролов А.К. Иммуноцитогенетика / А.К. Фролов, Н.Г. Арцимович, А.А. Сохин. – М. : Медицина, 1993. – 240 с.
- [25] Акопян Г.Р. Цитогенетична нестабільність та поліморфізм хромосом в нормі при патології людини : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня д.мед.н. : спец. 03.00.15 «Генетика» / Г.Р. Акопян. – К., 2012. – 40 с.
- [26] Генетические эффекты в соматических клетках лиц, работающих в условиях хронического облучения разной интенсивности после аварии на Чернобыльской АЭС / М.А. Пилинская, А.М. Шеметун, С.С. Дыбский, Д.В. Редько // Цитология и генетика. – 1996. – Т. 30. – №2. – С. 17–21.
- [27] Порівняльний аналіз каріотипу нової лінії клітин людини 4ВL в умовах тривалого культивування, плідність хромосомного набору / Г.Р. Акопян, Н.Л. Гулюк, В.О. Кушнірук та ін. // Цитология и генетика. – 2013. – Т. 47. – С. 55–69.
- [28] Атраментова Л.А. Статистические методы в биологии / Л.А. Атраментова, О.М. Утевская. – Горловка, 2008. – 247 с.
- [29] King R.W. When 2 + 2 = 5: the origins and fates of aneuploid and tetraploid cells / R.W. King // Biochim. Biophys. Acta. – 2013. – Vol. 1786. – №1. – P. 4–14.
- [30] Mosieniak G. Polyploidy: the link between senescence and cancer / G. Mosieniak, E. Sikora // Curr. Pharm. Des. – 2010. – Vol. 16. – №6. – P. 734–740.

References

- [1] Shestakova, M. V. (2010). Rasshirenie grupy preparatov, osnovannykh na dejstvii genkretinov: novyi ingibitor DDP – 4 saksagliptin [Extension of a group of drugs based on the action of genkretin: a new inhibitor of DDP-4 saxagliptin]. *Problemy e'ndokrinologii*, 56(5), 52–60. [in Russian].
- [2] Nikonova, T. P. (2011). Sakharnyi diabet 1-go tipa i latentnyj autoimmunnyj diabet vzroslykh (LADA): klinicheskie, immunologicheskie i gormonal'no-metabolicheskie aspekty [Diabetes type 1 and latent autoimmune diabetes of adults (LADA): clinical, immunological and hormone-metabolic aspects]. *Mezhdunarodnyj e'ndokrinologicheskij zhurnal*, 7(39). Retrieved from <http://www.mif-ua.com/archive/article/22986>. [in Russian].

- [3] Budreyko, O. A., Mykhailova, E. A., Kyrlyova, O. O., et al. (2015). *Psykhologichni aspekty samokontroliu tsukrovoho diabetu u ditei* [Psychological aspects of self-control of diabetes in children]. Kyiv: Liudy u bilomu. [in Ukrainian].
- [4] Budreyko, O. A., Morozov, A. V., & Chumak, S. A. (2015). Kharakterystyka sertsevo-sudynnoi systemy ditei, khvorykh na tsukrovoyi diabet i typu, zalezno vid rivnia fizychnoi aktyvnosti [Characteristics of the cardiovascular system of children with diabetes type I, depending on the level of physical activity]. *Ukrainskyi zhurnal dytiachoi endokrynologii*, 2, 28–35. [in Ukrainian].
- [5] Ivanova, O. N., Stepanova, S. M., Smirnova, N. B., et al. (2014). Dimorfizm-23 HphI gena INS (rs689): asociaciya s sakharным diabetom 1-go tipa v populaciakh RF, mezhpopyulacionnoe sravnenie chastot [Dimorphism-23 HphI gene INS (rs689): association with type 1 diabetes mellitus in RF populations, interpopulation comparison of frequencies]. *Problemy e'ndokrinologii*, 6, 4–11. [in Russian].
- [6] Voronko, O. S., Bodaev, N. V., & Archakov, A. I. (2007). Ispol'zovanie SNP-markero dlya ocenki individual'noj geneticheskoy predispozitsionnosti k sakharomu diabetu tipa 1 i 2 [The use of SNP markers for estimation of individual genetic predisposition to diabetes mellitus type 1 and 2]. *Biomeditsinskaya khimiya*, 53(4), 373–384. [in Russian].
- [7] Skudaev, S. A., & Verbovaya, N. I. (2011). E'fektivnost' primeneniya insulina glargin v usloviyakh real'noj klinicheskoy praktiki: rezul'taty nabludeniya programmy LAURUS – 2 [The effectiveness of insulin glargine in the conditions of real clinical practice: the results of observations of the program LAURUS – 2]. *Problemy e'ndokrinologii*, 6, 15–20. [in Russian].
- [8] Emelyanov, A. O., Kuraeva, T. L., Prokofiev, S. A., Medvedeva, E. D., & Peterkova, V. A. (2014). Neonatal'ny sakharный diabet: e'fektivnost' terapii preparatami sulfonilmocheviny v zavisimosti ot tipa mutatsii v gene KCNJ11 [Neonatal diabetes mellitus: the effectiveness of therapy with sulfonilurea preparations depending on the type of mutation in the KCNJ11 gene]. *Problemy e'ndokrinologii*, 60(1), 57–63. [in Russian]. doi: 10.14341/probl201460157-63.
- [9] Titovich, E. V. (2011). Molekulyarno-geneticheskie, immunologicheskie osnovy i perspektivy profilaktiki sakharного diabetu u ditei [Molecular-genetic, immunological bases and prophylaxis of diabetes mellitus in children]. *Problemy e'ndokrinologii*, 57(1), 9–18. [in Russian].
- [10] Chaychenko, T. V., Rybka, O. S., Buginska, N. R., Shulga, N. V., & Lutay, T. V. (2016). Dinamika koncentracii insulina i glyukozy krovi posle standartnoy peroral'noy uglevodnoy nagruzki u podrostkov s normal'noj, nedostatochnoy i izbytochnoy massoy tela [The dynamics of blood glucose and insulin concentration after the standard oral glucose tolerance test in overweight, underweight and normal weight adolescents]. *Ukrainskyi zhurnal dytiachoi endokrynologii*, 2, 24–31. [in Russian].
- [11] Levenec, S. A. (2014). Insulinorezistentnost' pri rasstrojstvakh menstrual'noj funktsii u devochek-podrostkov [Insulin resistance in menstrual disorders in adolescent girls]. *Ukrainskyi zhurnal dytiachoi endokrynologii*, 2, 83–84. [in Russian].
- [12] Budreyko, E. A., & Kosovcova, A. V. (2014). Polovye razlichiya dinamiki chuvstvitelnosti k insulinu u ditei s ozhireniem na fone terapii metforminom [Sexual differences in the dynamics of insulin sensitivity in obese children with metformin therapy]. *Ukrainskyi zhurnal dytiachoi endokrynologii*, 4, 13–17. [in Russian].
- [13] Kozlov, V. A. (2008). Metilirovanie DNK kletki i patologiya organizma [Methylation of cellular dna and pathology of the organism]. *Meditsinskaya immunologiya*, 10(4–5), 307–318. [in Russian].
- [14] Kovaleva, O. A. (2008). Citologicheskie anomalii v somaticheskikh kletkakh mlekoptyayushchikh [Cytological anomalies in somatic cells of mammals]. *Citologiya i genetika*, 42(1), 58–72. [in Russian].
- [15] Kovaleva, V. I., Budreyko, E. A., & Chumak, S. A. (2014). Immunocitogeneticheskaya kharakteristika ditei, stradayushchikh sakharным diabetom I tipa [Immunocytogenetic characteristics in children with type I diabetes mellitus]. *Faktory eksperimentalnoi evoliutsii orhanizmv*, (Vol. 14), (P. 204–207). Kyiv. [in Russian].
- [16] Boltina, I. V. (2012). Chastota aberatsii khromosom v kulturi limfotsytov peryferichnoi krovi khvorykh na hliomy holovnoho mozku pry dii modelnykh mutaheniv mitomitsynu S ta dymetosteoarozu [Frequency of aberrant chromosomes in cultures of lymphocytes in peripheral blood vessels on the glomi of the brain in the case of model mutagenesis with mitomycin with dimethosteoarthritis. (Extended abstract of candidate's thesis). Kyiv. [in Ukrainian].
- [17] Bagatskaya, N. V., & Medzanovskaya, E. V. (2012). Osobennosti asociirovaniya akrocentricheskikh khromosom u bol'nykh revmatoidnym artritom [Features of the association of acrocentric chromosomes in patients with rheumatoid arthritis]. *Visnyk KhNU im. V.N. Karazina. Seriya: Biologiya*, 14(971), 71–76. [in Russian].
- [18] Bagatska, N. V., Kovaleva, V. I., Budreyko, Ye. A., & Chumak, S. A. (2015). Citogeneticheskaya kharakteristika ditei, bol'nykh sakharным diabetom I tipa, s uchetoм primenyaemoy insulinoterapii [Cytogenetic characteristics of children with type 1 diabetes mellitus with consideration of the applied insulinotherapy]. *Visnyk Kharkivskoho natsionalnoho universytetu imeni N.V. Karazina. Seriya: Biologiya*, 24(1153), 29–35. [in Russian].
- [19] Budreyko, O. A. (2013). Zastosuvannya analogiv insulynu u ditei ta pidlitkiv: problemni pytannya ta mozhlyvosti dosiahnennia optymalnoi kompensatsii tsukrovoho diabetu I typu [Use of insulin analogues in children and adolescents: topical issues and possibilities for achieving optimal type 1 diabetes mellitus compensation]. *Mezhdunarodnyy e'ndokrinologicheskij zhurnal*, 2, 87–93. [in Ukrainian].
- [20] Budreyko, O. A. (2016). Udoskonalennia navchannia samokontroliu tsukrovoho diabetu I typu u ditei ta pidlitkiv [Improvement of self-control training of type 1 diabetes in children and adolescents]. *Ukrainskyi zhurnal dytiachoi endokrynologii*, 1, 67–82. [in Ukrainian].
- [21] Grant, R. W., O'Brien, K. E., Waxler, J. L., et al. (2013). Personalizirovannoe geneticheskoe konsul'tirovanie o predispozitsionnosti k diabetu kak stimul k soblyudeniyu profilakticheskikh rekomendatsii [Personalized genetic counseling about a predisposition to diabetes as an incentive to follow preventive recommendations]. *Diabet ozhyrinnia metabolichnyi syndrom*, 1(11), 81–88. [in Russian].
- [22] Ruiters, R., Visser, L. E., van Herk-Sukel, M., Coebergh, P. P., Haak, J. W. W. H. R., Geelhoed-Duijvestijn, P. H., et al. (2012). Risk razvitiya onkozabolevanij u pacientov na insuline glargin i drugikh analogov insulina v sravnenii s pacientami na chelovecheskom insuline: rezul'taty bol'shogo popyulacionnogo katamnesticheskogo issledovaniya [The risk of cancer development in patients on insulin glargine and other insulin analogues in comparison with patients on human insulin: the results of a large population follow-up study]. *Diabet ozhyrinnia metabolichnyi syndrom*, 1, 59–69. [in Russian].
- [23] Zerova-Lyubimova, T. E., & Horovenko, N. G. (2003). *Standarty analizu preparativ khromosom liudyni* [Standards for the analysis of human chromosomal preparations: methodical recommendations]. Kyiv [in Ukrainian].
- [24] Frolov, A. K., Arcimovich, N. G., & Sokhin, A. A. (1993). *Immunocitogenetika* [Immunocytogenetics]. Moscow: Medicina [in Russian].
- [25] Akopian, H. R. (2012). *Tsytohenetychna nestabilnist ta polimorfizm khromosom v normi i pry patolohii liudyny* (Avtoref. dis... dokt. med. nauk) [Cytogenetic instability and polymorphism of chromosomes in norm and at human pathology. Dr. med. sci. diss.]. Kyiv. [in Ukrainian].
- [26] Pilinskaya, M. A., Shemetun, A. M., Dybskij, S. S., & Red'ko, D. V. (1996). Geneticheskie e'ffekty v somaticheskikh kletkakh lic, rabotayushchikh v usloviyakh khronicheskogo oblucheniya raznoy intensivnosti posle avarii na Chernobyl'skoy AE'S [Genetic effects in somatic cells of individuals working under conditions of chronic irradiation of different intensity after the Chernobyl accident]. *Citologiya i genetika*, 30(2), 17–21. [in Russian].
- [27] Akopian, H. R., Huleiuk, N. L., Kushniruk, V. O., et al. (2013). Porivniálny analiz kariotypu novoi linii klityny liudyny 4VL v umovakh trvaloho kulturyuvannya, ploidynt khromosomnoho naboru [Comparative analysis of the karyotype of a new line of human cells 4BL in conditions of prolonged cultivation, chromosome ploidy set]. *Citologiya i genetika*, 47, 55–69. [in Ukrainian].
- [28] Atramentova, L. A., & Utevskaia, O. M. (2008). *Statisticheskie metody v biologii* [Statistical methods in biology]. Gorlovka. [in Russian].
- [29] King, R. W. (2013). When $2 + 2 = 5$: the origins and fates of aneuploid and tetraploid cells. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1786(1), 4–14. doi: 10.1016/j.bbcan.2008.07.007.
- [30] Mosieniak, G., & Sikora, E. (2010). Polyploidy: the link between senescence and cancer. *Curr. Pharm. Des.*, 16(6), 734–740. doi: 10.2174/138161210790883714.