

РІВЕНЬ ХРОМОСОМНИХ АБЕРАЦІЙ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ, ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1 ТИПУ, ЩО ПРИЙМАЛИ РІЗНІ ВИДИ ІНСУЛІНУ

Багацька Н. В.¹, Ковальова В. І.², Єрмоєнко Р. Ф.²

¹*ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України»,
м. Харків, Україна*

²*Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна
nv_bagatska@ukr.net*

Вступ. Дослідження останніх років свідчать, що цукровий діабет (ЦД) є одним із найбільш розповсюджених захворювань у людини. За оцінкою ВООЗ, у світі налічується майже 347 млн. хворих на ЦД, і на сьогодні зупинити зростання цієї хвороби не вдається. В Україні розповсюдженість і захворюваність на цукровий діабет має стійку тенденцію до збільшення: кількість хворих на ЦД склала більше 1330 тис.; причому 212 тис. хворих, з яких 8 тис. – діти, що потребують інсулінотерапії. Кожен рік в Україні приблизно 800 дітям і 250 підліткам встановлюється діагноз ЦД, практично стільки ж осіб отримують інвалідність. Пошуки генетичних маркерів формування ЦД дозволили встановити наявність різних хромосомних ділянок, які сполучені з розвитком ЦД: біля 20 генів-кандидатів схильності до ЦД I типа було картовано на хромосомах 11p15(*IDDM2*) і 6q15(*IDDM2*).

У зв'язку з цим, дослідження цитогенетичних аномалій в лімфоцитах периферичної крові (ЛПК) дітей, хворих на ЦД 1 типу, є надзвичайно актуальним, що обумовлено зростаючим медико-соціальним та економічним тягарем ЦД для суспільства та майбутнього життя дітей, їх репродуктивного здоров'я.

Мета дослідження. Дослідження хромосомного апарату у дітей і підлітків, хворих на цукровий діабет 1 типу, з урахуванням інсулінотерапії.

Матеріали і методи дослідження. Цитогенетичний аналіз проведено у 30 дітей, хворих на ЦД I типу, у віці від 10 до 17 років. Всіх хворих розділили на 2 групи – перша група – хворі, які отримували один інсулін (10 дітей); друга група – діти, які отримували два та більше інсулінів (20 хворих) протягом доби.

Культивування ЛПК проводили за стандартним методом. Препарати хромосом забарвлювали за гомогенним та GTG – методом із застосуванням барвника Гімза. Аналізували по 100 метафазних пластинок у кожного пацієнта; усього 3000 метафаз. Враховували аберації хроматидного (одиначні ацентричні фрагменти, обміни), хромосомного (парні ацентричні фрагменти, дицентрики, кільцеві хромосоми) і геномного (передчасне розходження центромер, поліплоїдію) типів. Анеуплоїдні клітини ділили на гіпоплоїдні, які мали від 37 до 40 – 41 хромосоми, і поліплоїдні, які включали більше 48 хромосом. Аналізували метафазні пластинки за допомогою мікроскопа фірми *Leica Galen III* (Австрія), окуляр 15×, об'єктив 100×, біокулярна насадка 1,25×. Статистичні розрахунки виконували із застосуванням прикладного пакету програм *Excel*, *SPSS Statistics 17,0*. Для визначення вірогідності відмінностей між ознаками застосовували критерій Стьюдента.

Результати та їх обговорення. В усіх хворих на ЦД I типу, які отримували один або більше інсулінів, визначено нормальний чоловічий (46,XY) або жіночий (46,XX) каріотип. Загальна частота аберацій хромосом у хворих першої групи, які отримували один вид інсуліну (лантус, хумалін або новорапід), дорівнювала 3,60 %; індивідуальна частота порушень хромосом коливалася від 1,0 до 8,0 на 100 клітин.

У хворих другої групи, які отримували два та більше видів інсуліну (актрапід, левемір, хумалог, епайдра, протофан) загальна частота аберацій склала 4,90 %, індивідуальна частота аберацій хромосом коливалась від 0 до 10 на 100 клітин.

Зіставлення загальної частоти аберацій у ЛПК хворих обох груп свідчило про наявність значущих відмінностей у частоті аберацій хроматидного типу (2,75 проти 1,10 на 100 клітин, $p < 0,001$) за рахунок збільшення рівня одиночних фрагментів у хворих 2 групи, що вказує на мутагенний вплив декількох інсулінів на стабільність хромосомного апарату.

Передчасне розходження центромер реєструвалось в 0,86 % випадків. За даними літератури, передчасне розходження центромер здійснюється в клітинах з нестабільним геномом, в яких відсутня ефективна репарація ушкодженої ДНК. Цей стан асоціюється з ризиком онкогенної трансформації. Також слід відзначити, що всі хворі, незалежно від застосованої терапії, мали поліплоїдні клітини, частота яких склала 1,82 %. Згідно сучасних уявлень, поліплоїдія виявляється як в культивованих клітинах, так і в клітинах *in vivo*, які виконують значне функціональне навантаження, наприклад, гепатоцитах, кардіоміоцитах, клітинах м'язів, остеобластах, клітини поверхневого шару епітелію, плаценти тощо.

У групі обстежених дітей було виявлено наявність змін стабільності генома у вигляді гіпоплоїдної анеуплоїдії. Частота клітин з анеуплоїдним каріотипом коливалась у межах від 1,8 до 6,0 %. Найбільш розповсюдженими були клітини з 42-45 хромосомами (5,40 %) та біядиплоїдні клітини з 30-45 хромосомами (8,03 %).

Висновки. Таким чином, отримані дані підтвердили наявність змін стабільності генома соматичних клітин дітей, хворих на ЦД I типу, які отримували різні види інсулінів. Безумовна небезпека генетичної нестабільності соматичних клітин для організму людини, обумовлює необхідність цитогенетичного обстеження хворих дітей для своєчасного виявлення осіб підвищеного ризику щодо розвитку онкологічних захворювань. Отримані дані про підвищення рівня хромосомних порушень в лімфоцитах крові хворих дітей може свідчити про наявність периферичної гіперінсулінемії, яка може обумовлювати канцерогенний ефект у подальшому. Не виключається також й можливість того, що інсуліни, які отримують хворі діти для компенсації вуглеводного обміну, володіють ушкоджуючою дією на стан хромосомного апарату хворих дітей.