

5. Antikainen M., Murtomaki S., Syvanne M. et al. The Gln-Arg 192 polymorphism of the human paraoxonase gene (*HUMPONA*) is not associated with the risk of coronary artery disease in Finns // J. Clin. Invest.— 1996.— Vol.98.— P. 883–885.

6. Sanghera D.K., Saha N., Aston C.E., Kamboh M.I. Genetic polymorphism of paraoxonase and the risk of coronary heart disease // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.— 1997.— Vol.17(6).— P. 1067–1073.

7. Kotur-Stevuljevic J., Spasic S., Stefanovic A. et al. Paraoxonase-1 (*PON1*) activity, but not *PON1* (*Q192R*) phenotype, is a predictor of coronary artery disease in a middle-ages Serbian population // Clin. Chem. Lab. Med.— 2006.— Vol.44(10).— P. 1206–1213.

8. Falconer D.S. The inheritance of liability to certain diseases with variable age of onset with particular reference to diabetes mellitus // Ann. Hum. Genet.— 1967.— Vol.31.— P. 1–20.

Резюме

Частоти SNP *Q192R* гена *PON-1* (p_O 0,65–0,70 и p_R 0,30–0,35), SNP +276G>T гена *APM-1* (p_G 0,45–0,50, p_T 0,50–0,55) не различаются у русских и украинцев, больных сахарным диабетом 2 типа и здоровых мужчин и женщин. Распределение этих SNP-генотипов не зависит от национальности и пола. Фактором риска по СД 2 типа является гомозиготность по указанным SNP.

Частоти SNP *Q192R* гена *PON-1* (p_O 0,65–0,70 и p_R 0,30–0,35), SNP +276G>T гена *APM-1* (p_G 0,45–0,50, p_T 0,50–0,55) не розрізняються у етнічних росіян і українців, хворих на цукровий діабет 2 типу і здорових чоловіків і жінок. Розподіл генотипів не залежить від національності і статі. Фактором ризику на ЦД 2 типу є гомозиготність за вивченими SNP.

The frequencies of SNP *Q192R* gene *PON-1* (p_O 0,65–0,70 and p_R 0,30–0,35) and SNP +276G>T gene *APM-1* (p_G 0,45–0,50 and p_T 0,50–0,55) are the same in Russians and Ukrainians, in patients with 2 type diabetes mellitus and healthy men and women. The distribution of genotypes does not depend on ethnicity and gender. The homozygotic persons have a higher risk of 2 type DM.

БАГАЦЬКА Н.В., КОВАЛЬОВА В.І., НЕФІДОВА В.С., МЕДЗЯНОВСЬКА О.В.

ДУ "Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків АМН України",

Україна, 61153, Харків, пр. 50-річчя ВЛКСМ, 52-А, e-mail: iozdp@ukrpost.ua

ОЦІНКА СТАНУ ХРОМОСОМНОГО АПАРАТУ ХВОРИХ ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ З РІЗНИМИ МУЛЬТИФАКТОРІАЛЬНИМИ ХВОРОБАМИ

На сьогодні особливу увагу дослідників привертає вивчення генетичних факторів у формуванні мультифакторіальних хвороб. Мультифакторіальні хвороби (МХ) — велика та різнобічна група, розвиток котрих визначається взаємозв'язком певних спадкових (мутацій або сполучень алелей) та середовищних факторів. Етіологія та патогенез МХ достатньо складні, багатоступеневі і остаточно ще не з'ясовані [5]. Відмічається зростання хронічних

неінфекційних захворювань, які виникають у різні періоди онтогенезу та призводять до передчасної інвалідності та смертності.

Негативні чинники середовища, до яких відносяться складні соціально-економічні умови і неповноцінне харчування, токсичні речовини і хвороботворні мікроби, психогенні та інші фізичні і хімічні впливи можуть бути чинниками ризику, котрі сприяють виявленню спадкової схильності до різної патології. Під впливом комплексу чинників навколишнього середовища відбуваються патологічні зміни в органах і системах; функціональні, морфологічні і генетичні зміни в організмі [2].

Однією з характеристик стану організму людини є оцінка її хромосомного апарату. В останні роки з'явилися роботи, присвячені дослідженню хромосомного апарату хворих з різними хронічними неінфекційними хворобами. Зокрема, роботи, спрямовані на вивчення стану хромосомного апарату у хворих з різною соматичною патологією, особливо ревматичною, нечисленні і суперечливі. Мутації хромосом можуть мати спадкову природу та бути причиною розвитку хромосомних захворювань, а з іншого, бути епізодом в онтогенезі людини і виникати внаслідок впливів на його геном різних факторів (радіації, хімічних речовин, вірусів і таке інше). Розлади метаболізму, які виникають у хворих з різною патологією, також можуть сприяти формуванню перебудов хромосом, що було підтверджено при цитогенетичному обстеженні дітей та підлітків з деякими хворобами [4], що, в свою чергу, дозволило авторам охарактеризувати такі перебудови, як неспецифічні та другорядні відносно до захворювання.

Вищезазначене обумовило мету дослідження — виявлення цитогенетичних особливостей у дітей та підлітків з різною мультифакторіальною патологією.

Матеріали і методи

Цитогенетичне дослідження проводилося за стандартною схемою [9]. Матеріалом для цитогенетичного аналізу були препарати хромосом, отримані з культури лімфоцитів периферичної крові. При відборі метафазних пластинок для хромосомного аналізу керувалися загальноприйнятими критеріями [1]. Ідентифікація хромосом проводилася на препаратах, які забарвлювались рутинним та диференційним методами.

Цитогенетичне обстеження виконано у 15 дітей 6–9 років з різними неінфекційними хворобами (неврологічними, органів травлення, порушеннями імунітету), народжених від батьків-ліквідаторів аварії на ЧАЕС; у 61 підлітка 14–18 років, хворого на остеоартроз (ОА); у 34 пробандів віком від 8 до 17 років із ревматоїдним артритом (РА).

Контрольну групу склали 34 практично здорових дитини, у яких було проаналізовано 2936 метафаз.

У всіх обстежених аналізували до 100 метафазних пластинок. У пробандів з різними неінфекційними хворобами, батьки яких зазнали радіаційного впливу внаслідок аварії на ЧАЕС, було досліджено 1496; у хворих на ОА — 5168; у пробандів із РА — 2860 метафазних пластинок. Усі діти і підлітки з МХ і здорові пробанди були обстежені в ДУ “ІОЗДП АМНУ”.

Аналіз метафазних пластинок хромосом проводили за допомогою бінокулярних мікроскопів “Leica Galen III”, “Ergoval” та “Leica CME”.

Статистична обробка результатів дослідження виконувалася на PC IBM з використанням табличних процесорів “SPSS Statistics 17,0”. Для визначення значущості розбіжностей між ознаками, що порівнювались, використовували критерій Стьюдента [3].

Результати та обговорення

Каріотип обстежених пробандів у всіх досліджуваних групах відповідав нормальному жіночому — 46,XX або чоловічому — 46,XY.

Цитогенетичне дослідження дітей із хронічними неінфекційними хворобами, батьки яких зазнали радіаційного впливу внаслідок аварії на ЧАЕС, показало, що у 100% пробандів визначено аберації хромосомного або хроматидного типу. Частота хромосомних мутацій в цій групі складала $3,61 \pm 0,48\%$, що вірогідно перевищувало частоту ХА у здорових дітей ($1,60 \pm 0,23\%$, $p < 0,001$).

Структура аберацій хромосомного типу представлена передчасним розходженням сестринських хроматид, нерозходженням хромосом, парними фрагментами, поліплоїдією. У одного хворого спостерігалось тотальне ушкодження хромосом. Вірогідні відмінності встановлено у частоті передчасного розходження хроматид ($0,47\%$ у хворих проти $0,0\%$ у здорових, $p < 0,01$) та поліплоїдій ($1,94\%$ проти $0,10\%$ відповідно, $p < 0,001$). Виникнення поліплоїдних клітин, які є проявом геномних порушень в організмі людини, обумовлено ендоредуплікацією хромосом у клітинах-попередниках і може виникати внаслідок формування анафазних дицентричних містків з наступним злиттям мітотично блокованих дочірніх ядер та здвоєння хромосомного набору зі всіма абераціями хромосомного набору в наступному мітозі [8]. У 40% дітей з різними МХ, батьки яких зазнали впливу іонізуючої радіації, були виявлені парні фрагменти ($0,47\%$ у хворих і $0,85\%$ у здорових дітей, $p > 0,05$).

Відомо, що хроматидні аберації можуть виникати внаслідок впливу різних мутагенних факторів: інкорпорованих радіонуклідів, хімічних мутагенів, вірусних та бактеріальних інфекцій, що не дозволяє вважати їх характерними ознаками впливу іонізуючої радіації. Частота аберацій хроматидного типу була практично однаковою в обох групах порівняння ($0,60\%$ у хворих на МХ і $0,65\%$ — у здорових осіб, $p > 0,05$). Отримані нами результати можна пояснити тим, що у зонах інтенсивного промислового виробництва накопичуються хімічно-шкідливі речовини у ґрунті та ґрунтових водах, що сприяє розвитку цитогенетичних порушень та призводить до зниження загального здоров'я і зростання числа хронічних неінфекційних захворювань [7].

Іншими групами досліджуваних були хворі на ОА та РА. У 95,0% хворих на ОА були визначені різні аномалії хромосомного апарату. Загальна частота аберацій у пробандів із ОА складала $5,59\%$, що вірогідно перевищувало рівень хромосомних мутацій у здорових однолітків ($1,60\%$, $p < 0,001$). Порушення структури хромосом були представлені аномаліями хромосомного та хроматидного типів.

Серед аберацій хромосомного типу переважали парні фрагменти, які визначалися у 89,0% хворих та складали 3,13% у хворих на ОА і 0,85% у здорових, $p < 0,001$; передчасне розходження сестринських хроматид — у 28,0% (0,43% і 0,0% відповідно, $p < 0,001$); поліплоїдні клітини — у 57% (1,20% і 0,10% відповідно, $p < 0,001$); у одного хворого на ОА реєструвався ізохроматидний обмін (0,02% і 0,0% відповідно, $p > 0,05$). Стосовно причин виникнення парних фрагментів хромосом вважається, що цей вид перебудов, по-перше, може ефективно індукуватися в лімфоцитах периферичної крові хімічними мутагенами, які ушкоджують ДНК на пресинтетичній стадії клітинного циклу, а, по-друге, виникати внаслідок трансформації хроматидних одиночних фрагментів, які утворилися в клітинах-попередників та перейшли у дочірні лімфоцити у ході мітотичних поділів лімфоцитпрекурсорів. При культивуванні зрілих лімфоцитів з успадкованими від клітин-попередників хроматидними фрагментами ці аберації можуть здвоюватися у фазі реплікації ДНК і на стадії мітозу будуть представляти вже парні фрагменти [6]. Також аберації хромосомного типу в групі хворих на ОА були представлені розривами по центромері (0,04% і 0,0% відповідно, $p > 0,05$), кільцевими хромосомами (0,04% і 0,0% відповідно, $p > 0,05$), нерозходженням хромосом (0,02% і 0,0% відповідно, $p > 0,05$), тотальним ушкодженням хромосом (0,02% і 0,0% відповідно, $p > 0,05$), які в групі здорових дітей не спостерігалися взагалі. Загальна частота аберацій хроматидного типу в групі пробандів із ОА складала 0,64%, що вірогідно не відрізнялося від частоти даних ушкоджень у здорових осіб (0,65%, $p > 0,05$). У 39,0% пробандів серед аберацій хроматидного типу виявлялися одиночні фрагменти. У трьох хворих на ОА реєструвалася делеція короткого плеча (0,06% і 0,0% відповідно, $p > 0,05$) та у одного — делеція довгого плеча (0,02% і 0,0% відповідно, $p > 0,05$) хромосом із групи С.

У 79,4% хворих на РА також реєструвалися аберації хромосом. Загальна частота ХА складала $2,44 \pm 0,29\%$, що вірогідно переважало рівень ХА у здорових осіб ($1,60 \pm 0,23\%$, $p < 0,05$). Цитогенетичні аномалії були представлені, як і в попередніх групах обстежених, аберациями хромосомного та хроматидного типів. Рівень аберацій хромосомного типу мав вірогідне підвищення у хворих на РА порівняно зі здоровими особами (1,68% проти 0,85%, $p < 0,01$), тоді як хроматидного типу не розрізнявся в обох групах спостереження (0,77% проти 0,65%, $p > 0,05$). Щодо спектра аберацій хромосомного типу, то у хворих на РА при порівнянні зі здоровими особами визначалося збільшення центромерного індексу (0,21% і 0,0% відповідно, $p < 0,01$) та кількості дицентричних хромосом (0,21% і 0,0% відповідно, $p < 0,01$).

Крім того, аберації хромосомного типу в групі хворих на РА були представлені дуплікацією довгих пліч хромосоми 15 (0,03% і 0,0% відповідно, $p > 0,05$) та розривами по центромері (0,10% і 0,0% відповідно, $p > 0,05$). На відміну від хворих перших двох груп у пробандів із РА поліплоїдні клітини не виявлялися взагалі, але, на нашу думку, це можна пояснити незначною кількістю обстежених хворих.

Аналізуючи типи аберацій хроматидного типу, ми встановили тільки підвищення частоти делецій короткого плеча (0,59% і 0,0% відповідно, $p < 0,001$) хромосом групи C, а одиночні фрагменти рееструвалися майже з однаковою частотою в обох групах порівняння (0,77% при РА і 0,65% у здорових осіб, $p > 0,05$). Цілком вірогідно, що ознаки хромосомної центральної нестабільності (ламкість, міжхромосомні перебудови та передчасне розділення центромер) розглядається як вірогідний ефект генотоксичних впливів. Раніше вважалось, що розриви хромосоми та їхнє возз'єднання виникають випадково за довжиною хромосоми, а їх частота залежить від кількості ДНК у даній хромосомі. В останні роки накопичуються дані про те, що залучення індивідуальних хромосом у цитогенетичні аномалії мають більш складний характер, тобто, така нерівномірність розподілу хромосомних аберацій по індивідуальних хромосомах може обумовлюватися локалізацією протоонкогенів.

Таким чином, проведені дослідження показали, що каріотип у всіх обстежених хворих і здорових дітей відповідав нормальному жіночому 46,XX або чоловічому — 46,XY. Встановлено суттєві відмінності у стані хромосомного апарату у дітей та підлітків із різними МХ порівняно зі здоровими однолітками, які виражалися у підвищеній частоті ХА та збільшенні структурних аномалій хромосом.

Висновки

1. Частота ХА у дітей з різною неінфекційною патологією, народжених від батьків-ліквідаторів аварії на ЧАЕС, складала у 3,61%, що вірогідно перевищувало частоту ХА у здорових дітей (1,60%, $p < 0,05$). Статистичні відмінності встановлено у частоті передчасного розходження хроматид та поліплоїдних клітин.

2. Рівень хромосомних мутацій у хворих на ОА дорівнював 5,59%, що майже у 3,5 рази вище за такий у здорових пробандів (1,60%, $p < 0,001$). Виявлено статистично значущі відмінності у частоті аберацій хромосомного типу (парних фрагментів, передчасного розходження хроматид, поліплоїдів) порівняно зі здоровими особами.

3. У хворих на РА частота ХА складала 2,44%, що вірогідно переважало рівень ХА у здорових осіб (1,60%, $p < 0,05$). Збільшення статистично значущих відмінностей встановлено у частоті аберацій хромосомного (збільшення центромери, кількості дицентричних хромосом) та хроматидного (делеція короткого плеча) типу.

Література

1. Бочков Н.П., Демин Ю.С., Лучник Н.В. Классификация и методы учета хромосомных абераций в соматических клетках // Генетика.— 1972.— Т.8, №5.— С. 133–141.
2. Веккер И.Р., Сетко Н.П., Антоненко Б.Н. Роль факторов окружающей среды в перинатальной патологии (обзор) // Гигиена и санитария.— 2001.— №3.— С. 29–32.
3. Гланц С. Медико-биологическая статистика.— М.: Практика, 1999.— 459 с.

4. *Крыжановский Г.Н.* Дизрегуляционная патология.— М., 2001.— 300 с.
5. *Лильин Е.Т., Богомазов Е.А., Гофман-Кадошников П.Б.* Генетика для врачей.— М.: Медицина, 1990.— 254 с.
6. *Мазник Н.А.* Роль факторов нерадиационной природы в формировании цитогенетических эффектов у эвакуантов из 30-км зоны Чернобыльской АЭС // Цитология и генетика.— 2004.— №6.— С. 33–44.
7. *Фролов А.К., Арцимович Н.Г., Сохин А.А.* Иммуноцитогенетика.— М.: Медицина, 1993.— 240 с.
8. *Kaplan M.I., Limoli C.L., Morgan W.F.* Perpetuating radiation-induced chromosomal instability // *Radiat. Oncol. Invest.*— 1997.— Vol.5.— P. 124–128.
9. *Moorhead P.S., Nowell P.C., Mellman W.J.* Chromosomes preparations of leucocytes cultured from human peripheral blood // *Exper. Cell. Res.*— 1960.— Vol.20.— P. 613–616.

Резюме

Проведено цитогенетическое исследование у детей и подростков с хроническими неинфекционными заболеваниями. Установлен высокий уровень хромосомных аберраций у пробандов в сравнении со здоровыми лицами (в 1,5–3,5 раза). Во всех группах больных частота аберраций хромосомного типа была достоверно повышенной.

Проведено цитогенетичне дослідження у дітей та підлітків із хронічними неінфекційними хворобами. Встановлено високий рівень хромосомних аберрацій у пробандів порівняно зі здоровими особами (у 1,5–3,5 рази). У всіх групах хворих частота аберрацій хромосомного типу була вірогідно підвищеною.

A cytogenetic study was performed in children and adolescents with chronic non-infectious diseases. A high level of chromosomal aberrations was established in probands in comparison with healthy persons (1,5–3,5 times above normal). In all groups of patients the incidence of aberrations of chromosomal type was increased significantly.

БОЛТИНА І.В.

*Институт екології та токсикології ім. Л. І. Медведя МОЗ України,
Україна, 03680 Київ, вул. Героїв оборони 6 e-mail: irina_boltina@i.ua*

ВИКОРИСТАННЯ ПОКАЗНИКІВ ТРИВОЖНОСТІ ДЛЯ ПРОВЕДЕННЯ ЦИТОГЕНЕТИЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Тривожність розглядають як негативний стан, пов'язуючи її зі стресовими переживаннями. У ряді робіт [2, 4, 5, 9, 11] розкривається зв'язок тривожності з особливостями нервової системи, з енергетикою організму, активністю біологічно активних точок шкіри, розвитком психоветегативних і соматичних захворювань.

Стандартизовані опитувальники тривожності Спілбергера, які були застосовані в роботі, вимірюють тривожність як властивість особистості та як емоційний стан, що дозволяє оцінити загальний рівень соціальної (особис-