

••• ГЕНЕТИКА ••• GENETICS •••

УДК: 616.379 – 008.64 – 053.2/5:575 + 612.349.8

Цитогенетическая характеристика детей, больных сахарным диабетом I типа, с учетом применяемой инсулинотерапии

Н.В.Багацкая, В.И.Ковалева, Е.А.Будрейко, С.А.Чумак

*Государственное учреждение «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН»
(Харьков, Украина)
n_bagatskaya@mail.ru*

Изучены цитогенетические особенности детей, страдающих сахарным диабетом 1 типа, с учетом применяемой инсулинотерапии. У больных сахарным диабетом I типа, которые получали два вида инсулина, частота хромосомных нарушений в 1,3 раза превышала частоту хромосомных aberrаций у больных, которые применяли один вид инсулина, за счет нарушений хромосомного и хроматидного типов, причем данные нарушения были более выражены у мальчиков. Следовательно, полученные в результате цитогенетического анализа данные позволили установить наличие изменений стабильности генома соматических клеток детей, больных СД 1 типа, получавших различные виды инсулинов.

Ключевые слова: сахарный диабет, дети, хромосомные aberrации, полиплоидия, анеуплоидия.

Цитогенетична характеристика дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, з урахуванням застосованої інсулінотерапії

Н.В.Багацька, В.І.Ковальова, О.А.Будрейко, С.О.Чумак

Вивчено цитогенетичні особливості дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, з урахуванням застосованої інсулінотерапії. У хворих на цукровий діабет I типу, які отримували два види інсуліну, частота хромосомних порушень в 1,3 рази перевищувала частоту хромосомних aberrацій у хворих, які застосовували один вид інсуліну, за рахунок порушень хромосомного і хроматидного типів, причому дані порушення були більш виражені у хлопців. Отже, отримані в результаті цитогенетичного аналізу дані дозволили виявити наявність змін стабільності геному соматичних клітин дітей, хворих на ЦД 1 типу, які отримували різні види інсулінів.

Ключові слова: цукровий діабет, діти, хромосомні aberrації, поліплоїдія, анеуплоїдія.

Cytogenetic characteristics of children with type 1 diabetes mellitus with consideration of the applied insulinotherapy

N.V.Bagatska, V.I.Kovaleva, Ye.A.Budreyko, S.A.Chumak

Cytogenetic characters of children with type 1 diabetes have been studied considering the applied insulinotherapy. In children with type I diabetes who received two or more types of insulin, the incidence of chromosomal abnormalities (CA) was 1.3 times higher than the incidence of CA in patients who used one type of insulin due to breaks of the chromosome and chromatid types and all these abnormalities were more common for boys. Therefore, the data, obtained by the cytogenetic analysis, made it possible to reveal the presence of the genome instability in the somatic cells of children with type 1 diabetes, received different types of insulin.

Key words: diabetes mellitus, chromosomal aberrations, polyploidy, aneuploidy.

Введение

Исследования последних лет свидетельствуют о том, что сахарный диабет (СД) является одним из наиболее распространенных заболеваний у человека. По оценке ВОЗ, в мире насчитывается около 347 млн. больных СД (Зубкова и др., 2014) и, несмотря на все усилия современной медицины, государственных органов здравоохранения, остановить рост этого заболевания пока не удается. Согласно последнему изданию Diabetes Atlas 2011 года, было установлено, что во всем мире 490100 детей, не достигших возраста 15 лет, живут с СД I типа (Guariguta, 2011).

В Україні распространенность и заболеваемость диабетом имеет стойкую тенденцию к увеличению: в 2012 г. общее количество больных СД составило более 1330 тыс.; причем 212 тыс. больных, из которых 8 тыс. – дети, нуждаются в инсулинотерапии (Бездетко, Кириченко, 2014). Ежегодно в Украине приблизительно 800 детей и 250 подростков заболевают СД, практически столько же каждый год получают инвалидность (Большова, Самсон, 2008).

Особое значение приобретают поиски генетических маркеров формирования СД. Так, сканирование генома человека выявило наличие различных хромосомных областей, связанных с развитием СД: около 20 генов-кандидатов предрасположенности к СД I типа было картировано на хромосомах 11p15(*IDDM2*) и 6q15(*IDDM2*), кроме того, ген инсулина – на хромосоме 11p15(*IDDM*) (Болдырева и др., 2005).

В работах ряда исследователей было установлено, что из всех ассоциированных с СД I типа генов и генетических локусов полиморфизм в промоторной области гена инсулина 5' VNTR *INS* имеет наибольший риск развития заболевания. Ассоциация локуса *INS* с СД I типа впервые была установлена в 1984 году. Выявлено, что 5' VNTR *INS* представляет собой разное число повторов (variable number of tandem repeat) 14-нуклеотидной последовательности – 5'-ACAGGGGTGTGGGG-3' (Иванова и др., 2014).

Кроме того, также накапливаются данные о роли стресса эндоплазматического ретикулума; фактора, который контролирует экспрессию огромного количества генов и принимает участие в аутоиммунной деструкции клеток (Тяжка та ін., 2014). Согласно генетической этиологии, все случаи заболеваемости диабетом делятся на 3 большие группы: моногенные, полигенные (около 90% от всех случаев) и митохондриальные (связанные с мутациями в митохондриальной ДНК). Развитие моногенных форм обусловлено мутацией в одном гене. При полигенных формах влияние каждого гена, вовлеченного в развитие диабета, незначительна и генетическая предрасположенность определяется комбинацией аллелей многих генов. Полагают, что в развитие диабета I типа может быть вовлечено от 50 до 100 генов (Воронько и др., 2007).

Изучение цитогенетических показателей в лимфоцитах периферической крови (ЛПК) детей, больных СД I типа, является необходимым и актуальным, поскольку возрастающее медико-социальное и экономическое бремя СД обуславливает настоятельную необходимость осуществления мер, направленных на профилактику этого заболевания и проведение мероприятий по стабилизации генома больных детей.

Учитывая вышеизложенное, целью настоящего исследования явилось изучение состояния хромосомного аппарата у детей и подростков обоего пола, больных сахарным диабетом I типа, с учетом применяемой инсулинотерапии.

Материалы и методы исследования

Цитогенетический анализ проведен у 30 детей, больных СД I типа (15 мальчиков и 15 девочек). Все больные были разделены на 2 группы – 1 группа – больные СД I типа, получавшие только ультракороткий инсулин (10 человек на инсулиновой помпе); 2 группа – больные, получавшие базис-болюсную терапию в виде сочетания короткого (ультракороткого) и базального инсулинов (20 человек).

Детям были назначены различные виды инсулинов (табл. 1), механизм действия которых на мышечные и жировые клетки заключается в усилении транспорта глюкозы через мембраны клеток – мишеней инсулинозависимых тканей. Инсулин оказывает влияние на все виды обмена веществ, способствует анаболическим процессам, увеличивает синтез гликогена, жиров и белков, тормозя эффекты многочисленных контринсулярных гормонов (глюкагона, катехоламинов, глюкокортикоидов и соматотропина). Все эффекты инсулина по скорости их реализации подразделяют на 4 группы: очень быстрые (через несколько секунд) – гиперполяризация мембран клеток (за исключением гепатоцитов), повышение проницаемости для глюкозы, активация Na-K-АТФазы, входа K^+ и откачивания Na^+ , подавление Ca^{2+} -насоса и задержка Ca^{2+} ; быстрые эффекты (в течение нескольких минут) – активация и торможение различных ферментов, подавляющих катаболизм и усиливающих анаболические процессы; медленные процессы (в течение нескольких часов) – повышенное поглощение аминокислот, изменение синтеза РНК и белков-ферментов; очень медленные эффекты (от часов до суток) – активация митогенеза и размножения клеток.

Важнейшим эффектом инсулина в организме является увеличение в 20–50 раз транспорта глюкозы через мембраны мышечных и жировых клеток путем облегченной диффузии по градиенту

концентрации с помощью чувствительных к гормону мембранных белковых переносчиков, называемых ГЛЮТ. В мембранах разных видов клеток выявлено 6 типов ГЛЮТ, но только один из них – ГЛЮТ-4 – является инсулинозависимым и находится в мембранах клеток скелетных мышц, миокарда, жировой ткани. Стимуляция инсулином приводит к увеличению скорости поступления глюкозы внутрь клетки в 20–40 раз. При стимуляции инсулином наблюдается увеличение в 5–10 раз содержания транспортных белков глюкозы в плазматических мембранах при одновременном уменьшении на 50–60 % их содержания во внутриклеточном пуле. Требующееся при этом количество энергии в виде АТФ необходимо в основном для активации инсулинового рецептора, а не для фосфорилирования белка-транспортера. Транслокация транспортеров глюкозы к мембране клетки наблюдается уже через несколько минут после взаимодействия инсулина с рецептором, и для ускорения или поддержания процесса циклирования белков-транспортеров необходимо дальнейшее стимулирующее влияние инсулина. При нарушении экспрессии инсулина в тимусе ускоряется развитие сахарного диабета (Иванова и др., 2014).

Культивирование лимфоцитов периферической крови (ЛПК) проводили по стандартному методу (Зерова-Любимова, Горovenko, 2003). Препараты хромосом окрашивали GTG-методом с использованием красителя Гимза.

У каждого пациента анализировали по 100 метафазных пластинок; всего проанализировано 3000 метафаз у больных, страдающих СД I типа. Учитывали aberrации хроматидного (одиночные ацентрические фрагменты, обмены) и хромосомного (парные ацентрические фрагменты, дицентрики, кольцевые хромосомы, преждевременное расхождение центромер) типов. Анеуплоидные клетки делили на гипоплоидные, которые имели от 37 до 40–41 хромосомы, и полиплоидные, которые имели больше 48 хромосом.

Анализ метафазных пластинок проводили с помощью бинокулярного микроскопа фирмы Leica Galen III (Австрия), окуляр 15×, объектив 100×, бинокулярная насадка 1,25×.

Таблица 1.

Характеристика инсулинов, которые применялись у больных СД I типа

N п/п	Название инсулина	Тип инсулина	Время, через которое начинается действие инсулина	Пик действия	Длительность действия (часы)
1	актрапид	короткий	через 30 мин	через 2,5–5 часов	6
2	гларгин	длительный	1–1,5 часа	безпиковый	24
3	детемир	длительный	через 2 часа	небольшой пик через 8–18 часов	16–20
4	протафан	средней продолжительности	через 2 часа	через 6–8 часов	10–12
5	аспарт	ультракороткий	через 5–15 минут	60 мин	3–4
6	хумалог	ультракороткий	через 10–15 минут	30–70 минут	4
7	хумулин Н	средней продолжительности	через 1–2 часа	через 6–8 часов	10–12
8	глюлизин	ультракороткий	через 5–10 минут	40–60 мин	3

Статистические расчеты выполнены на PC с использованием прикладного пакета программ Excel, SPSS Statistics 17,0. Для выявления значимости различий между сравниваемыми показателями использовали критерий Стьюдента (Атраментова, Утевская, 2008).

Результаты и обсуждение

У всех обследованных пациентов, больных СД I типа, получавших один или два вида инсулинов, зарегистрирован нормальный мужской (46,XY) или женский (46,XX) кариотип.

У больных, получавших один вид инсулина (гларгин, хумулин Н, аспарт), общая частота ХА составила $3,60 \pm 0,59$ на 100 клеток (табл. 2); индивидуальная частота ХА колебалась от 1,0 до 8,0 на 100 клеток.

У больных СД I типа, получавших два инсулина в течение дня, уровень хромосомных аберраций (ХА) составил $4,90 \pm 0,48$ на 100 метафазных пластинок (см. табл. 2). Индивидуальная частота ХА в этой группе больных, получавших два вида инсулина в течение дня, колебалась от 0,0 до 10,0 на 100 метафазных пластинок.

Во второй группе больных с СД I типа среди аберраций хромосомного типа преобладали парные ацентрические фрагменты и преждевременное расхождение центромер; среди аберраций хроматидного типа – одиночные ацентрические фрагменты (табл. 3).

Сопоставление частоты ХА в ЛПК больных детей и подростков, которые получали один вид инсулина, и больных, которым было назначено два вида и/или проводилась смена инсулинов, свидетельствовало о наличии достоверных различий в частоте аберраций хроматидного типа (2,75 против 1,10 на 100 клеток соответственно, $p < 0,001$) за счет увеличения уровня одиночных ацентрических фрагментов у больных 2 группы (2,75 против 1,0 на 100 метафазных пластинок соответственно, $p < 0,001$), что может указывать на мутагенный эффект нескольких инсулинов в сравнении с эффектом у больных 1 группы, получавших один вид инсулина.

Таблица 2.

Характеристика хромосомных аберраций в лимфоцитах периферической крови больных СД I типа (n=10), получавших один вид инсулина

Типы хромосомных аберраций	Число метафазных пластинок	
	n=1000	
	n	%±S%
хроматидного типа:	11	1,10 ± 0,33
одиночные ацентрические фрагменты	10	1,00 ± 0,31
обмены	1	0,10 ± 0,10
хромосомного типа:	25	2,50 ± 0,49
парные ацентрические фрагменты	10	1,00 ± 0,31
преждевременное расхождение центромер	13	1,30 ± 0,36
кольцевая хромосома	1	0,10 ± 0,10
дицентрики	1	0,10 ± 0,10
Всего ХА	36	3,60 ± 0,59

Таблица 3.

Частота хромосомных аберраций в лимфоцитах периферической крови больных СД I типа (n=20), получавших два вида инсулина

Типы хромосомных аберраций	Число метафазных пластинок	
	n=2000	
	n	%±S%
хроматидного типа:	55	2,75 ± 0,37
одиночные ацентрические фрагменты	55	2,75 ± 0,37
обмены	0	0,00 ± 0,00
хромосомного типа:	43	2,15 ± 0,32
парные ацентрические фрагменты	28	1,40 ± 0,36
преждевременное расхождение центромер	13	0,65 ± 0,18
кольцевая хромосома	1	0,05 ± 0,05
дицентрики	1	0,05 ± 0,05
Всего ХА	98	4,90 ± 0,48

Анализируя частоту хромосомных нарушений у мальчиков и у девочек, больных СД I типа, получавших один вид инсулина, нами были получены следующие результаты: спонтанный уровень ХА в ЛПК девочек достоверно превышал аналогичный показатель у мальчиков и находился в пределах $5,50 \pm 0,59$ против $2,33 \pm 0,33$ на 100 клеток соответственно, $p < 0,05$ (рис. 1).

Среди аберраций хроматидного типа частота одиночных ацентрических фрагментов составила 2,98 у девочек против 1,33 у мальчиков на 100 клеток и достигала статистически значимой разницы

($p < 0,001$). Структура аберраций хромосомного типа была представлена парными ацентрическими фрагментами, частота которых достоверно отличалась и составила 1,39 у девочек против 0,73 у мальчиков на 100 метафазных пластинок, $p < 0,05$. Преждевременное расхождение центромер у обследованных нами девочек и мальчиков регистрировалось в 0,86% случаев. Согласно литературным данным (Акопян, 2006), полное преждевременное расхождение центромер осуществляется в клетках с нестабильным геномом, в которых отсутствует эффективная репарация поврежденной ДНК. Это состояние ассоциируется с риском онкогенной трансформации. По данным А.Ф.Фролова и др. (1993), признаки хромосомной центромерной нестабильности рассматриваются как возможный эффект генотоксического действия ксенобиотиков.

Сравнивая уровень ХА в ЛПК мальчиков, получавших один вид инсулина, с аналогичным показателем у больных второй группы, использовавшимися для компенсации углеводного обмена, нами были зарегистрированы следующие уровни хромосомных аберраций: 2,33 против 3,89 на 100 клеток, $p > 0,05$. Вместе с тем, уровень аберраций хроматидного типа у мальчиков, получавших два инсулина, значительно превышал аналогичный показатель у мальчиков, получавших один вид инсулина (2,0 против 0,33 на 100 клеток, $p < 0,001$) за счет увеличения числа одиночных ацентрических фрагментов. Следует также отметить достоверное увеличение частоты такого показателя, как преждевременное расхождение центромер у мальчиков 1 группы (1,50 против 0,44 на 100 клеток соответственно, $p < 0,05$).

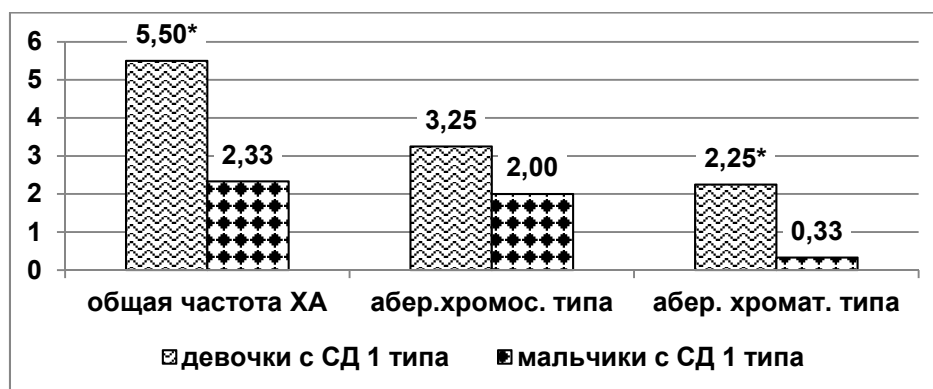


Рис. 1. Сравнение частоты ХА в ЛПК больных СД 1 типа, получавших один тип инсулина, %

Примечание: значимость различий между частотой ХА у больных и здоровых пробандов: * – $p < 0,05$.

Сравнительный анализ, проведенный в двух группах девочек, больных СД I типа, получавших один или два вида инсулинов, свидетельствовал об отсутствии достоверных различий в частоте всех аберраций хромосом. Спонтанный уровень ХА в обеих группах больных составил 5,50 и 5,73 на 100 метафаз соответственно. Установлено также, что такие аберрации хроматидного типа, как одиночные ацентрические фрагменты, в обеих группах больных составили 2,25 и 3,36 на 100 клеток соответственно. Были также зарегистрированы парные ацентрические фрагменты, частота которых составила 3,25 и 2,27 на 100 метафазных пластинок соответственно. Преждевременное расхождение центромер было выявлено как у девочек, получавших один вид инсулина, так и два вида инсулинов (1,0 и 0,82 на 100 метафаз). Дицентрическая хромосома была зарегистрирована в обеих группах больных, кольцевая хромосома лишь у девочек, получавших один вид инсулина.

Следует отметить, что у всех больных СД I типа частота полиплоидии, независимо от применяемой инсулинотерапии, составила 1,82%. В некоторых исследованиях (Фролов и др., 1993) было показано, что полиплоидия, которая свидетельствует о нарушении процессов клеточного деления в результате нерасхождения хромосом при блокаде веретена деления, очень редко встречается в популяциях, неотягощенных действием мутагенных факторов.

Согласно современным данным (Акопян та ін., 2013), полиплоидия встречается как в культивированных клетках, так и в клетках *in vivo*, которые выполняют значительную функциональную нагрузку, например, гепатоциты, кардиомиоциты, клетки мышц, мегакариоциты, остеобласты, клетки

поверхностного слоя эпителия, плаценты и т.д. Преимуществом полиплоидии в дифференцированных тканях может быть «запас прочности» множества копий генов в условиях повышенного риска возникновения мутаций (например, под влиянием ксенобиотиков). Аналогичный механизм может обуславливать особенности клеточного цикла опухолей, которые могут быть признаны образцами жизнеспособности.

В последние десятилетия было установлено (Болтина, 2005; King, 2008; Lee, Davidson, 2009; Mosieniak, Sikora, 2010), что полиплоидия, как прекурсор анеуплоидии, связана с началом онкогенной трансформации. При этом деплоидизация после эндоредупликации с дальнейшим вступлением в митоз и восстановлением дочерних клеток с числовыми изменениями хромосом ассоциируется с агрессивной формой канцерогенеза и считается одной из важных причин неэффективности противоопухолевой терапии. Имеются также данные (Козлов, 2008; Ковалева, 2008) о том, что недостаточность процессов метилирования ДНК может вызвать нарушение сегрегации хромосом, что, в свою очередь, может привести к анеу- или полиплоидии, которые являются основой формирования нестабильности генома со всеми последствиями, включая например, процесс репликативного старения клеток или индукцию того или иного патологического процесса на разных стадиях онкогенеза организма. Мутационный процесс – это источник, генератор новых случаев наследственных заболеваний, врожденных пороков развития и злокачественных заболеваний.

В группе обследованных детей было выявлено наличие изменений стабильности генома в виде гипоплоидной анеуплоидии. Частота клеток с анеуплоидным кариотипом колебалась в пределах от 1,8 до 6,0%. Наиболее распространенными были клетки с 42–45 хромосомами (5,40%) и околодиплоидные клетки с 30–45 хромосомами (8,03%).

Выводы

Таким образом, полученные данные подтвердили наличие изменений стабильности генома соматических клеток детей, больных СД 1 типа, получавших различные виды инсулинов. Безусловная опасность генетической нестабильности соматических клеток для организма человека обуславливает необходимость цитогенетического обследования больных детей для своевременного выявления лиц повышенного риска развития онкологических заболеваний.

Список литературы

- Акопян Г.Р. Цитогенетична нестабільність та поліморфізм хромосом в нормі і при патології людини. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 03.00.15 – «генетика». – К., 2006. – 40с. /Akopyan G.R. Tsytogetnychna nestabil'nist' ta polimorfizm khromosom v normi i pry patologiyi lyudyny. Avtoref. dys. ... d-ra med. nauk: 03.00.15 – «genetyka». – К., 2006. – 40s./
- Акопян Г.Р., Гулеюк Н.Л., Кушнірук В.О. та ін. Порівняльний аналіз кариотипу нової лінії клітин людини 4ВL в умовах тривалого культивування, пloidність хромосомного набору // Цитология и генетика. – 2013. – Т.47. – С. 55–69. /Akopyan G.R., Guleyuk N.L., Kushniruk V.O. ta in. Porivnyal'nyy analiz kariotypu novoyi liniyi klityn lyudyny 4VL v umovakh tryvalogo kul'tyvuvannya, ployidnist' khromosomnogo naboru // Tsytologiya i genetyka. – 2013. – Т.47. – С. 55–69./
- Атраментова Л.А., Утевская О.М. Статистические методы в биологии: учебник для студ. высш. зав. – Горловка: «Ліхтар», 2008. – 248 с. /Atramentova L.A., Utevskaia O.M. Statisticheskiye metody v biologii: uchebnik dlya stud. vyssh. zav. – Gorlovka: «Likhhtar», 2008. – 248s./
- Бездетко Н.В., Кириченко О.Н. Фармакоэкономический анализ применения инсулина гларгин при сахарном диабете 2-го типа в условиях реальной клинической практики в Украине // Международный эндокринологический журнал. – 2014. – №3(59). – С. 77–82. /Bezdetko N.V., Kirichenko O.N. Farmakoekonomicheskyy analiz primeneniya insulina glargin pri sakharnom diabete 2-go tipa v usloviyakh real'noy klinicheskoy praktiki v Ukraine. // Mezhdunarodnyy endokrinologicheskyy zhurnal. – 2014. – №3(59). – С. 77–82./
- Болдырева М.Н., Хаитов Р.М., Дедов И.И. и др. Новый взгляд на механизм HLA-ассоциированной предрасположенности к сахарному диабету 1-го типа. Теоретические и прикладные аспекты // Иммунология. – 2005. – №6. – С. 324–329. /Boldyreva M.N., Khaitov R.M., Dedov I.I. i dr. Novyy vzglyad na mekhanizm HLA-assotsirovannoy predraspolozhennosti k sakharnomu diabete 1-go tipa. Teoreticheskiye i prikladnye aspekty // Immunologiya. – 2005. – №6. – С. 324–329./
- Болтина І.В. Частота аберацій хромосом в культурі лімфоцитів периферичної крові хворих на гліоми головного мозку при дії модельних мутагенів мітоміцину С та диметостеоартрозу. Автореф. дис.... канд. біол. наук: 03.00.15 – «генетика». – К., 2005. – 18с. /Boltina I.V. Chastota aberatsiy khromosom v kul'turi limfotsytiv peryferichnoyi krovi khvorykh na gliomy golovnoho mozku pry diyi model'nykh mutageniv mitomitsynu S ta dimetosteoartrozu. Avtoref. dys. ...kand. biol. nauk: 03.00.15 – «genetyka». – К., 2005. – 18s./

- Большова О.В., Самсон О.Я. Цукровий діабет у дітей та підлітків України: епідеміологія, діагностика, лікування, ускладнення. // Сімейна медицина. – 2008. – №1. – С. 23–28. /Bol'shova O.V., Samson O.Ya. Tsukrovyy diabet u ditey ta pidlitkiv Ukrainy: epidemiologiya, diagnostyka, likuvannya, uskladnennya. // Simeyna medytsyna. – 2008. – №1. – С. 23–28./
- Воронько О.С., Бодоев Н.В., Арчаков А.И. Использование SNP-маркеров для оценки индивидуальной генетической предрасположенности к сахарному диабету типа 1 и 2 // Биомедицинская химия. – 2007. – Т.53, вып.4. – С. 373–384. /Voron'ko O.S., Bodoyev N.V., Archakov A.I. Ispol'zovaniye SNP-markerov dlya otsenki individual'noy geneticheskoy predraspolozhennosti k sakharnomu diabētu tipa 1 i 2 // Biomeditsinskaya khimiya. – 2007. – Т.53, вып.4. – С. 373–384./
- Зерова-Любимова Т.Е., Горovenko Н.Г. Стандарти аналізу препаратів хромосом людини: методичні рекомендації. – Київ, 2003. – 52 с. /Zerova-Lyubymova T.Ye., Gorovenko N.G. Standarty analizu preparativ khromosom lyudyny: metodychni rekomendatsii. – Kyiv, 2003. – 52s./
- Зубкова Н.А., Арбатская Н.Ю., Петрайкина Е.Е. и др. Сахарный диабет типа MODY3: Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика 9 случаев заболевания // Проблемы эндокринологии. – 2014. – №1. – С. 51–57. /Zubkova N.A., Arbatskaya N.Yu., Petrayaikina Ye.Ye. i dr. Sakharnyy diabet tipa MODY3: Klinicheskaya i molekulyarno-geneticheskaya kharakteristika 9 sluchayev zabolevaniya // Problemy endokrinologii. – 2014. – №1. – С. 51–57./
- Иванова О.Н., Степанова С.М., Смирнова Н.Б. и др. Диморфизм -23 HphI гена INS (rs689): ассоциация с сахарным диабетом 1-го типа в популяции РФ, межпопуляционное сравнение частот // Проблемы эндокринологии. – 2014. – №6. – С. 4–11. /Ivanova O.N., Stepanova S.M., Smirnova N.B. i dr. Dimorfizm -23 HphI gena INS (rs689): assotsiatsiya s sakharnym diabétom 1-go tipa v populyatsiyakh RF, mezhpopulyatsionnoye sravneniye chastot // Problemy endokrinologii. – 2014. – №6. – С. 4–11./
- Ковалева О.А. Цитологические аномалии в соматических клетках млекопитающих // Цитология и генетика. – 2008. – №1. – С. 58–72. /Kovaleva O.A. Tsitologicheskiye anomalii v somaticheskikh kletkakh mlekopitayushchikh // Tsitologiya i genetika. – 2008. – №1. – С. 58–72./
- Козлов В.А. Метилирование ДНК клетки и патология организма // Медицинская иммунология. – 2008. – № 4–5. – С. 307–318. /Kozlov V.A. Metilirovaniye DNK kletki i patologiya organizma // Meditsinskaya immunologiya. – 2008. – №4–5. – С. 307–318./
- Тяжка О.В., Мінченко Д.О., Молявко О.С. та ін. Експресія генів ALDOC, TIGAR, ENO1 та ENO2 у клітинах крові дітей чоловічої статі з ожирінням, ускладненим резистентністю до інсуліну // Современная педиатрия. – 2014. – №6(62). – С. 112–114. /Tyazhka O.V., Minchenko D.O., Molyavko O.S. ta in. Ekspresiya geniv ALDOC, TIGAR, ENO1 ta ENO2 u klitynakh krovi ditey cholovichoyi stati z ozhyrinnyam, uskladnenym rezystentnistyu do insulynu // Sovremennaya pediatriya. – 2014. – №6(62). – С. 112–114./
- Фролов А.К., Арцимович Н.Г., Сохин А.А. Иммуноцитогенетика. – М.: Медицина, 1993. – 240с. /Frolov A.K., Artsimovich N.G., Sokhin A.A. Immunotsitogenetika. – M.: Meditsina, 1993. – 240s./
- Guariguata L. Estimating the worldwide burden of type 1 diabetes // Diabetes Voice. – 2011. – Vol.56, is.2. – P. 5–8.
- Lee H.O., Davidson J.M. Endoreplication: polyploidy with purpose // Genes. Dev. – 2009. – Vol.23, №21. – P. 2461–2477.
- King R.W. When 2 + 2 = 5: the origins and fates of aneuploid and tetraploid cells // Biochim. Biophys. Acta. – 2008. – Vol.1786, №1. – P. 4–14.
- Mosieniak G., Sikora E. Polyploidy: the link between senescence and cancer // Curr. Pharm. Des. – 2010. – Vol.16, №6. – P. 734–740.

Представлено: Л.А.Страшок / Presented by: L.A.Strashok
Рецензент: В.В.Мартиненко / Reviewer: V.V.Martynenko
Подано до редакції / Received: 06.05.2015