

**Н.В. Багацька<sup>1,2</sup>, В.Є. Нефідова<sup>1</sup>**

## Хромосомні аномалії в дівчат-підлітків із первинною олігоменореєю

<sup>1</sup>ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків

<sup>2</sup>Харківський державний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. 8(112): 26-32. doi 10.15574/SP.2020.112.26

**For citation:** Bagatska NV, Nefidova VE. (2020). Chromosomal abnormalities in adolescents girls with primary oligomenorrhea. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(112): 26-32. doi 10.15574/SP.2020.112.26

В Україні, як і в більшості розвинутих країн світу, зростає кількість порушень менструальної функції серед дівчат-підлітків, що в подальшому може спричинити відхилення в репродуктивній системі в оптимальному фертильному віці. Найчастішим варіантом таких порушень є олігоменорея (первинна та вторинна). Серед факторів ризику розвитку патологічних змін менструального циклу визначають медико-біологічні (генетичні), екологічні, соціально-гігієнічні тощо.

**Мета** — вивчити цитогенетичні особливості в лімфоцитах крові дівчат-підлітків із первинною олігоменореєю для поліпшення ефективності діагностики захворювання.

**Матеріали та методи.** Цитогенетичний аналіз проведено у 25 дівчат-підлітків віком 12–17 років із первинною олігоменореєю. Діагноз первинної олігоменореї встановлено у відділенні дитячої гінекології на підставі локальних протоколів, розроблених в інституті; цитогенетичне обстеження дівчат проведено в лабораторії медичної генетики інституту. До групи контролю увійшли 25 здорових дівчат-однолітків з регулярним менструальним циклом без соматичної патології, яких виявили спеціалісти інституту під час профілактичних оглядів в школах і ліцєях м. Харкова. Статистичну обробку отриманих даних здійснено із застосуванням програм *Excel* за критерієм Стюдента.

**Результати.** За результатами цитогенетичного аналізу, серед обстежених дівчат-підлітків із первинною олігоменореєю нормальний жіночий каріотип (46,XX) виявлено у 95,45%, каріотип 47,XXX — у 4,55% випадків. Спонтанний рівень хромосомних аберацій у хворих дівчат дорівнював 6,52% і перевищував цей показник у 3,4 раза у здорових дівчат (1,92%). Рівень аберацій хроматидного типу в лімфоцитах крові хворих дівчат становив 4,84%, що в 4,9 раза перевищувало рівень аберацій у здорових дівчат (0,97%,  $p < 0,001$ ). Частота аберацій хромосомного типу також відрізнялася в дівчат основної групи (1,68%) порівняно з дівчатами контрольної (0,94%) групи. Порушення геномного типу (поліплоїдні клітини і клітини з ендоредуплікацією) у дівчат із первинною олігоменореєю реєструвалися утричі частіше, ніж у здорових дівчат. Серед дівчат із первинною олігоменореєю виявлено пацієнтку з каріотипом 47,XXX і описано клінічний випадок.

**Висновки.** Встановлено, що 95,45% дівчат із первинною олігоменореєю мали нормальний жіночий каріотип — 46,XX, а 4,55% — каріотип 47,XXX. Зареєстровано суттєве підвищення загального рівня хромосомних аберацій та всіх типів порушень (хромосомного, хроматидного, геномного) в лімфоцитах крові хворих дівчат, що свідчить про дестабілізацію їхнього геному і потребує подальшого спостереження в генетика з призначенням препаратів, які стабілізують ДНК.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** первинна олігоменорея, дівчата, хромосоми, аберації.

## Chromosomal abnormalities in adolescents girls with primary oligomenorrhea

**N.V. Bagatska<sup>1,2</sup>, V.E. Nefidova<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>SI «Institute of Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

<sup>2</sup>V.N. Karasin Kharkiv National University, Ukraine

In Ukraine, as in most developed countries of the world, there is an increase in menstrual dysfunction among adolescent girls, which in the future can lead to disorders in the reproductive system at the optimal fertile age. The most common variant of such disorders is oligomenorrhea (primary and secondary). Among the risk factors for the development of pathological changes in the menstrual cycle are biomedical (genetic), environmental, social and hygienic, etc.

**Purpose** — to study cytogenetic characteristics in the blood lymphocytes of adolescent girls with primary oligomenorrhea in order to improve the efficiency of diagnosis of the disease.

**Materials and methods.** Cytogenetic analysis was carried out in 25 adolescent girls with primary oligomenorrhea, 12–17 years old. The diagnosis of primary oligomenorrhea was established in the department of pediatric gynecology on the basis of local protocols developed at the institute; cytogenetic examination was carried out in the laboratory of medical genetics of the institute. The control group included 25 healthy girls of the same age with a regular menstrual cycle without somatic pathology, which were identified by the institute's specialists during routine examinations of schools and lyceums in Kharkov. Statistical processing of the data obtained was carried out using Excel programs according to Student's test.

**Results.** According to the results of cytogenetic analysis, it was found that among the examined adolescent girls with primary oligomenorrhea, the normal female karyotype (46, XX) was detected in 95.45%, the karyotype 47, XXX — in 4.55% of cases. The spontaneous level of chromosomal aberrations in sick girls was 6.52% and exceeded this indicator in healthy girls (1.83%) by 3.4 times. The level of chromatid-type aberrations in the blood lymphocytes of sick girls was 4.84%, which was 4.9 times higher than the level of aberrations in healthy girls (0.97%,  $p < 0.001$ ).

The frequency of chromosomal aberrations also differed in girls of the main group (1.68%) when compared with girls in the control group (0.94%,  $p < 0.05$ ). Disorders of the genomic type (polyploid cells and cells with endoreduplication) in girls with primary oligomenorrhea were recorded three times more often than in healthy girls. Among girls with primary oligomenorrhea, a patient with karyotype 47, XXX was identified and a clinical case was described.

**Conclusions.** It was found that 95.45% of girls with primary oligomenorrhea had a normal female karyotype — 46, XX, and 4.55% had a 47, XXX karyotype. A significant increase of the total level of chromosomal aberrations and of all types of disorders (chromosome-type, chromatid-type, genomic) in the blood lymphocytes of sick girls was recorded, which indicates the destabilization of their genome and requires further monitoring by a geneticist with the appointment of drugs stabilizing DNA.

The study was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the institution specified in the work. Informed consent was obtained from the parents of the children for the research.

The authors declare no conflicts of interest.

**Key words:** primary oligomenorrhea, girls, chromosomes, aberrations.

**Хромосомные аномалии у девочек-подростков с первичной олигоменореей****Н.В. Багацкая<sup>1,2</sup>, В.Е. Нефидова<sup>1</sup>**<sup>1</sup>ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», г. Харьков<sup>2</sup>Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

В Украине, как и в большинстве развитых стран мира, увеличивается количество нарушений менструальной функции среди девочек-подростков, что в дальнейшем может привести к нарушениям в репродуктивной системе в оптимальном фертильном возрасте. Наиболее частым вариантом таких нарушений является олигоменорея (первичная и вторичная). Среди факторов риска развития патологических изменений менструального цикла выделяют медико-биологические (генетические), экологические, социально-гигиенические и др.

**Цель** — изучить цитогенетические особенности в лимфоцитах крови девочек-подростков с первичной олигоменореей для улучшения эффективности диагностики заболевания.

**Материалы и методы.** Цитогенетический анализ проведен у 25 девочек-подростков в возрасте 12–17 лет с первичной олигоменореей. Диагноз первичной олигоменореи поставлен в отделении детской гинекологии на основании локальных протоколов, разработанных в институте; цитогенетическое обследование проведено в лаборатории медицинской генетики института. В группу контроля вошли 25 здоровых девочек-сверстниц с регулярным менструальным циклом без соматической патологии, которых выявили специалисты института при профилактических осмотрах в школах и лицеях г. Харькова. Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием программ Excel по критерию Стьюдента.

**Результаты.** По результатам цитогенетического анализа, среди обследованных девочек-подростков с первичной олигоменореей нормальный женский кариотип (46,XX) выявлен в 95,45%, кариотип 47,XXX — в 4,55% случаев. Спонтанный уровень хромосомных aberrаций у больных девочек составил 6,52% и превышал этот показатель у здоровых девочек в 3,4 раза (1,83%). Уровень aberrаций хроматидного типа в лимфоцитах крови больных девочек составил 4,84%, что в 4,9 раза превышало уровень aberrаций у здоровых девочек (0,97%,  $p < 0,001$ ). Частота aberrаций хромосомного типа также отличалась у девочек основной (1,68%) группы в сравнении с девочками контрольной (0,94%,  $p < 0,05$ ) группы. Нарушения геномного типа (полиплоидные клетки и клетки с эндоредупликацией) у девочек с первичной олигоменореей регистрировались в 3 раза чаще, чем у здоровых девочек. Среди девочек с первичной олигоменореей выявлена пациентка с кариотипом 47,XXX и описан клинический случай.

**Выводы.** Установлено, что 95,45% девочек с первичной олигоменореей имели нормальный женский кариотип — 46,XX, а 4,55% — кариотип 47,XXX. Зарегистрировано существенное повышение общего уровня хромосомных aberrаций и всех типов нарушений (хромосомного, хроматидного, геномного) в лимфоцитах крови больных девочек, что свидетельствует о дестабилизации их генома и требует дальнейшего наблюдения у генетика с назначением препаратов, стабилизирующих ДНК.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования утвержден Локальным этическим комитетом указанного в работе учреждения. На проведение исследований получено информированное согласие родителей, детей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** первичная олигоменорея, девочки, хромосомы, aberrации.

Безперечної актуальності останніми роками набуває необхідність поглибленого вивчення стану жіночої статевий системи. В Україні, як і в більшості розвинутих країн світу, поступово збільшується частота порушень менструальної функції в дівчат-підлітків [7,15]. Відомо, що порушення менструального циклу — звичайне явище в підлітковому віці, особливо в перші 2–3 роки після менархе, але повна відсутність або припинення менструації не є нормою і може бути серйозним приводом для занепокоєння, тому потребує поглибленого дослідження. Розлади менструальної функції можуть виникати в дівчат-підлітків унаслідок порушень центрального генезу, зокрема, порушень гонадотропної функції гіпоталамо-гіпофізарного комплексу або за рахунок підвищення пролактину в крові; в іншій частині дівчат — на тлі гіперандрогенії яєчникового або надниркового походження [17,20]. Водночас, множинний вплив негативних факторів навколишнього середовища, економічні та соціальні негаразди, біологічні (генетичні) фактори можуть призводити до формування мультифакторної патології в дітей та підлітків, у тому числі запальної гінекологічної [1,3].

Серед усіх порушень менструальної функції в дівчат-підлітків найчастіше реєструється первинна олігоменорея [16]. За МКХ-10, первинна

олігоменорея (I OM) — це порушення менструального циклу, яке характеризується скудними та рідкими менструаціями, має код 91.3 та спостерігається у 11–14% дівчат-підлітків. Доведено негативний вплив I OM на стан здоров'я дівчини, який проявляється відхиленнями у функціонуванні серцево-судинної, нервової, травної та інших систем. У дівчат з I OM нерідко виникають депресивні стани, порушуються особистісні взаємовідносини, формується знижена самооцінка й працездатність [8,9,11].

Під час дослідження генетичних причин порушень статевий системи значну увагу фахівці приділяють вивченню цитогенетичних аномалій при порушеннях репродуктивної функції в чоловіків і жінок [23,25]. У цих роботах підкреслено важливість застосування сучасних цитогенетичних і молекулярно-цитогенетичних методів для діагностики чоловічого або жіночого безпліддя. Визначається високий рівень хромосомних аномалій у пацієнтів із порушенням репродуктивної функції, який становить 6,05% (анеуплоїдії — 1,63%, структурні aberrації хромосом — 2,11%, хромосомні поліморфізми — 2,4%), рівень яких удвічі перевищує такий у популяції (0,5–3,0%), [6]. Також відмічаються зміни кариотипу при ранніх репродуктивних втратах у жінок (35,8%). Серед цитогенетичних аномалій у плодів спо-

стерігаються поліплоїдії (30,7%), гоносомні анеуплоїдії (24,7%) та аутосомні анеуплоїдії (44,6%) [10]. Цитогенетичне обстеження дівчат-підлітків із вторинною аменореєю вказує на підвищений рівень хромосомних порушень (майже в 5 разів) порівняно з частотою цих аномалій у лімфоцитах крові здорових дівчат (8,35% у хворих проти 1,81% у здорових дівчат,  $p < 0,001$ ), [21]. Автори доводять, що в дівчат із вторинною аменореєю збільшується частота всіх типів порушень хромосом (хроматидного, хромосомного і геномного). Причому спектр аберацій хромосомного типу представлений парними ацентричними фрагментами (2,64%), розривами по центромері (0,40%) та дуплікаціями (0,13%). Особливу стурбованість викликає збільшення в 15 разів кількості геномних порушень (передчасного розходження центромер і поліплоїдних клітин) у хворих дівчат порівняно зі здоровими однолітками, що може свідчити про нестабільність геному хворих.

Також описані випадки підвищення рівня хромосомних аномалій при передчасній яєчниковій недостатності, які реєструються переважно на X-хромосомі. Такого роду мутації можуть призводити до делецій; порушень структури окремих генів, що беруть участь у репродукції; впливати на процеси інактивації X-хромосоми, унаслідок чого може порушуватися нормальний мітотичний цикл. Відомо, що тривала вторинна аменорея призводить до безпліддя. За даними [4], частота носіїв збалансованих структурних перебудов хромосом у сім'ях із повторними спонтанними абортами істотно перевищує загальний популяційний показник. Ступінь хромосомного дисбалансу корелює з тяжкістю порушень фертильності. При цьому одним із найбільш несприятливих факторів є екстремальні варіанти коротких плечей акроцентричних хромосом. Така особливість обумовлена тим, що в них розташовані ядерцетворювальні райони, що несуть кластери генів РНК. Найчастіше в сім'ях із повторними спонтанними абортами зустрічаються різні структурні порушення хромосом: реципрокні та робертсоновські транслокації, інверсії.

У зв'язку з цим дівчата з різними порушеннями статеві системи потребують клініко-лабораторного та інструментального обстеження, у тому числі обов'язкової консультації генетика. Це обумовлено тим, що наявність спадкової обтяженості щодо незапальних гінекологічних захворювань у родовах дівчат-підлітків із первинною олігоменореєю та цитогенетичних

порушень у лімфоцитах їхньої крові є факторами ризику порушень репродуктивного потенціалу дівчат, безпліддя і невиношування вагітності в майбутньому. Отже, проблема менструальних розладів у дівчат на сьогодні є надзвичайно актуальною і потребує особливої уваги.

**Мета** дослідження — дослідити цитогенетичні особливості в лімфоцитах крові дівчат-підлітків із первинною олігоменореєю для поліпшення ефективності діагностики захворювання.

### Матеріали та методи дослідження

Цитогенетичний аналіз проведено у 25 дівчат-підлітків віком 12–17 років з I OM (основна група). Діагноз I OM встановлено у відділенні дитячої гінекології на підставі локальних протоколів (які включають алгоритм обстеження та лікування хворих), розроблених в інституті; генетичне обстеження — у лабораторії медичної генетики інституту. Групу порівняння становили 25 здорових дівчат-однолітків із регулярним менструальним циклом без соматичної патології (контрольна група), виявлених під час профілактичних оглядів у школах та ліцєях спеціалістами інституту.

Цитогенетичне дослідження виконано відповідно до міжнародних вимог [24]. Матеріалом для цитогенетичного аналізу слугували препарати хромосом, отримані з культури лімфоцитів периферичної крові (ЛПК). Для культивування ЛПК застосовано культуральну суміш *PB-Max* (фірми *Gibco*, USA). Культивування лімфоцитів здійснено протягом 72 год у термостаті за температури 37 °C у двох пробах. Зупинку мітозів на стадії метафази проведено внесенням колхіцину фірми *Gipco* (USA) до культуральної суміші в кінцевій концентрації 0,1 мкг/мл. Далі культуральну суміш оброблено розчином хлориду калію (0,075 M). Зафіксовано клітини сумішшю 96° етанолу та льодяної оцтової кислоти (співвідношення 3:1) протягом 40 хв із наступним триразовим центрифугуванням. Нанесено суміш на мокрі охолоджені скельця. Забарвлення препаратів проведено із застосуванням барвника Гімзи (гомогенне, диференційне GTG- та CBG-). Враховано всі структурні аберації хроматидного (одиначні ацентричні фрагменти, обміни) та хромосомного типів (парні ацентричні фрагменти, кільцеві та дицентричні хромосоми) та геномні порушення (поліплоїдні клітини та клітини з ендоредуплікацією). У хворих дівчат-підлітків проаналізовано 2563 метафазні пластинки, у здо-

Таблиця

Характеристика цитогенетичних порушень у дівчат із первинною олігоменореєю та здорових однолітків

| Аберації хромосом у лімфоцитах крові на 100 клітин (абс.) | Група обстежених дівчат |                    |                        |                     |
|---|-------------------------|--------------------|------------------------|---------------------|
|   | основна (n=25)          |                    | контрольна (n=25)      |                     |
|   | дівчата з І ОМ (абс. )  | дівчата з І ОМ (%) | здорові дівчата (абс.) | здорові дівчата (%) |
| 0   | 0                       | 0,0                | 6                      | 24,0                |
| 1   | 0                       | 0,0                | 7                      | 28,0                |
| 2   | 0                       | 0,0                | 2                      | 8,0                 |
| 3   | 3                       | 12,0               | 2                      | 8,0                 |
| 4   | 7                       | 28,0               | 2                      | 8,0                 |
| 5   | 2                       | 8,0                | 3                      | 12,0                |
| 6   | 3                       | 12,0               | 0                      | 0,0                 |
| 7   | 5                       | 20,0               | 2                      | 8,0                 |
| 8   | 1                       | 4,0                | 0                      | 0,0                 |
| 9   | 1                       | 4,0                | 0                      | 0,0                 |
| 11  | 1                       | 4,0                | 1                      | 4,0                 |
| 15  | 1                       | 4,0                | 0                      | 0,0                 |
| 17  | 1                       | 4,0                | 0                      | 0,0                 |

Примітка: n – загальне число пробандів.

рових однолітків – 2860 метафаз. Аналіз виконано за допомогою біокулярних мікроскопів *Leica CME* (Австрія) та *Leica Gallen III* (Австрія), окуляри 10x18, об'єктиви 100x, біокулярні насадки 1,25x.

Статистичний аналіз отриманих даних здійснено із застосуванням програм *Excel* та *SPSS Statistics 17,0*. Розраховано такі показники: частоту ознаки (%) у групі, статистичну помилку вибіркової частки (m%); критерій Ст'юдента (для порівняння вибірових часток) [14].

Під час цитогенетичного дослідження дотримано принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про захист прав і гідності людини щодо застосування в біології та медицині, відповідних законів України. Протокол дослідження ухвалено Комітетом з біоетики та деонтології ДУ «ІОЗДП НАМН». На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків і дівчат.

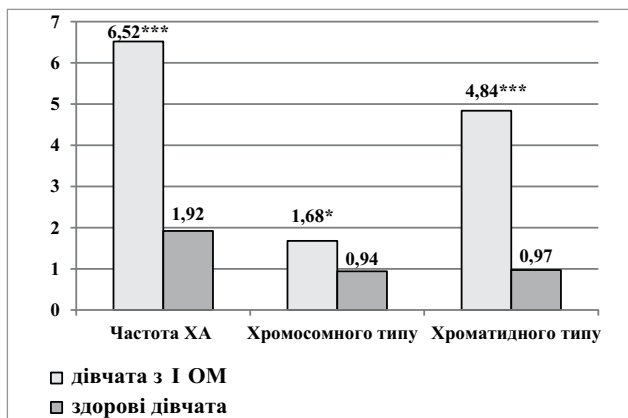
## Результати дослідження та їх обговорення

Серед обстежених дівчат-підлітків з І ОМ нормальний жіночий каріотип (46,XX) відмічався у 24 дівчат, а в 1 дівчини – каріотип 47,XXX. У всіх дівчат з І ОМ були хромосомні аберації (ХА): їх число варіювало від 3 до 17 аберацій, а у здорових дівчат – від 0 до 11 аберацій на 100 клітин (табл.).

Загальний рівень ХА у хворих дівчат становив 6,52%, що в 3,4 раза перевищувало рівень аберацій у лімфоцитах крові здорових дівчат (1,92%,  $p < 0,001$ ). В обох групах дівчат аномалії хромосом представлені аберациями хромосомного і хроматидного типів (рис. 1).

Серед аберацій хромосомного типу переважали парні ацентричні фрагменти (1,59% проти 0,89% у здорових дівчат,  $p < 0,001$ ), у 2 хворих та 2 здорових дівчат виявлялися дицентричні хромосоми (0,08% проти 0,07% відповідно,  $p > 0,05$ ). Серед аберацій хроматидного типу найчастіше реєструвалися одиночні ацентричні фрагменти (4,79% проти 0,98% відповідно,  $p < 0,001$ ) та хроматидно-ізохроматидний обмін (0,03% проти 0,00% відповідно,  $p > 0,05$ ). В основній групі співвідношення між аберациями хроматидного (4,84 на 100 клітин) та хромосомного (0,97 на 100 клітин) типів у середньому становило 5,0:1,0, тобто домінували аберация хроматидного типу.

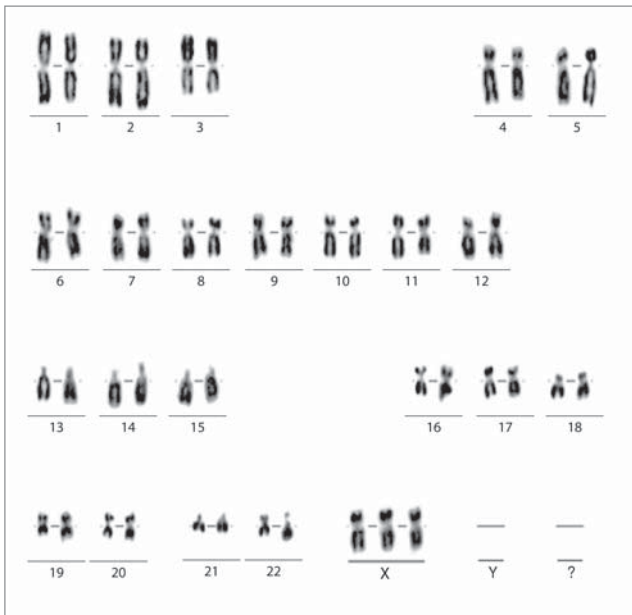
Поділ на аберация хромосомного або хроматидного типу відбувався на підставі того, в який момент клітинного циклу (до або після реплікації хромосом) вони виникли. Аберация хромосомного типу виникають на пресинтетич-



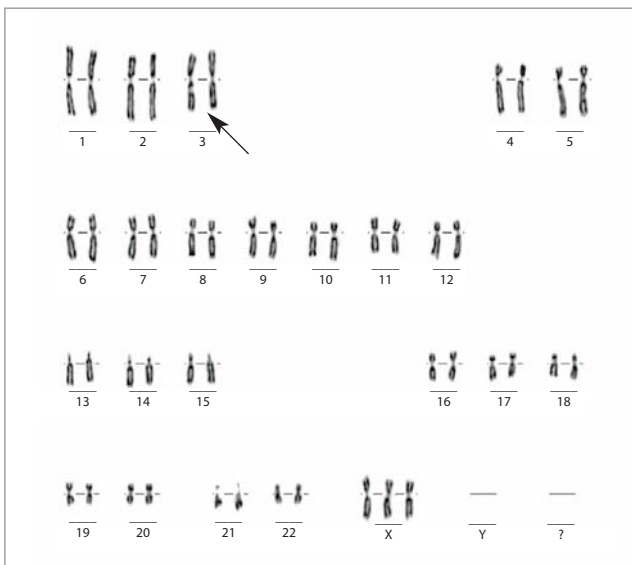
Примітка. \* –  $p < 0,05$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .

Рис. 1. Частота аберацій хромосом у лімфоцитах крові хворих і здорових дівчат-підлітків, %





**Рис. 2.** Каріотип 47,XXX у дівчинки К.С., 12,9 року із первинною олігоменореєю



**Рис. 3.** Одиночний фрагмент у довгому плечі хромосоми 3 (q13,1–13,3) у хворої дівчинки з каріотипом 47,XXX

ній стадії — G1, коли хромосома представлена у вигляді однієї нитки. Аберації хроматидного типу виникають після реплікації хромосом у фазах S і G2, і зачіпають структуру однієї з хроматид [2]. Крім того, розриви відрізняються від обмінних конфігурацій за їхнім фізичним видом у метафазі і є справжнім ушкодженням безперервності хромосоми з чітким зсувом фрагментів, включаючи також фрагменти, хромосомне ушкодження яких іноді неможливо визначити [22].

У дівчат контрольної групи спектр порушень у лімфоцитах крові був дещо вужчим: аберації хроматидного типу представлені лише одиночними ацентричними фрагментами; абе-

рації хромосомного типу — парними ацентричними фрагментами та дицентричними хромосомами. Співвідношення між аберациями хроматидного (0,97 на 100 клітин) та хромосомного (0,94 на 100 клітин) типів становило 1,0:1,0, що відповідає нормальному співвідношенню абераций хромосом у здорових осіб [5].

Для отримання повнішої інформації про нестабільність геному дівчат з І ОМ проаналізовано частоту поліплоїдних клітин і порушень сегрегації хромосом (клітин із ендоредуплікацією). Відомо, що недостатність процесів метилювання ДНК може призводити до порушення сегрегації хромосом і внаслідок цього — до анеу- або поліплоїдій, які є основою формування нестабільності геному зі всіма наслідками (наприклад, включаючи процес реплікативного старіння клітини або індукції будь-якого патологічного процесу на різних стадіях онкогенезу організму), [13]. Мутаційний процес є джерелом, генератором нових випадків спадкових захворювань, вроджених вад розвитку та злоякісних захворювань [12]. За нашими даними, кількість поліплоїдних клітин і клітин з ендоредуплікацією в дівчат основної групи перевищувала таку втричі у здорових дівчат (0,23% у хворих дівчат проти 0,07% у здорових дівчат,  $p < 0,05$ ). Крім того, виникнення поліплоїдних клітин в організмі або культурі клітин може бути наслідком змін в ахроматиновому апараті клітини (пошкодження скорочувальної функції ниток веретена; втрата полярності в клітині, що ділиться; стану центромер та центріолей), що пов'язано зі змінами загального фізіологічного стану клітини, а також наслідком впливу мутагенних речовин на веретено поділу [19].

Під час аналізу клінічних проявів І ОМ у дівчат із високим рівнем абераций хромосом у лімфоцитах крові визначено, що у 5 хворих виявлялося від 8 до 17 ХА на 100 клітин. В усіх дівчат реєструвався гірсутизм та більша тривалість перебігу олігоменореї (понад 2 роки). Серед цих хворих у 2 дівчат реєструвалася нормальна маса тіла (індекс маси тіла — 18,5–24,9 кг/м<sup>2</sup>), 2 дівчини мали надлишкову масу тіла, 1 дівчина — дефіцит маси тіла. Серед обстежених дівчат з І ОМ виявлено цікавий клінічний випадок.

#### **Клінічний випадок дівчини з каріотипом 47,XXX**

Відомо, що синдром потрійної X-хромосоми реєструється лише в жінок, виникає спорадично і характеризується наявністю додаткової

X-хромосоми (каріотип 47,XXX). Причиною виникнення цього стану є нерозходження хромосом у мейозі під час гаметогенезу або мозаїцизм, який виникає внаслідок порушення клітинного ділення на ранніх етапах розвитку плода. До клінічних проявів цього захворювання відноситься високий зріст, порушення мовного розвитку, гіпотонус м'язів, клінодактилія, але нерідко окремі пацієнтки можуть не мати вираженої симптоматики особливо за наявності мозаїчної форми синдрому [18].

З анамнезу життя: дівчинка народилася від III вагітності, яка перебігала із загрозою переривання. Пологи мали фізіологічний перебіг. Дівчинка народилася з масою тіла 3300 г, довжиною тіла 51 см. На грудному вигодуванні знаходилася до 1,5 року. Відомо про негативний вплив на стан здоров'я дитини шкідливих умов праці батьків до її народження [1,21].

За даними родоводу, мати дівчинки до її народження працювала в шкідливих умовах (хімічне виробництво). Вік матері на момент народження дівчинки становив 36 років.

Дівчинка часто хворіла на гострі респіраторні вірусні інфекції, у ранньому дитинстві лікувалася з приводу пієлонефриту.

Об'єктивно: на момент обстеження в дівчини стан задовільний, шкірні покриви чисті, дихання везикулярне. Є скарги на затримку менструації, носові кровотечі, головний біль, запаморочення, біль у животі та суглобах, стомлюваність. Дівчинка висока на зріст (174 см), вага — 71 кг. Менархе з 12 років 2 міс. із порушенням менструального циклу.

Дані лабораторного обстеження: тестостерон — 1,19 нмоль/л, пролактин — 291,1 мМО/л, вітамін А — 0,8 мкмоль/л, вітамін Е — 18 мкмоль/л, ТТГ — 3,0 мМО/л, Т<sub>4св</sub> — 14,8 пмоль/л, інсулін — 24,7 мкМО/мл, вміст глюкози — 5,72 ммоль/л. Перелічені показники відповідають нормі. Водночас, виявлено дефіцит 25-ОН вітаміну D — 19,3 нг/мл та підвищення індексу НОМА — 6,3.

За результатами родоводу: спадковість обтяжена за гінекологічними незапальними хворобами по обох лініях одночасно (бабуся з боку батька, бабуся та прабабуся з боку матері). Визначено сімейне накопичення серцево-судинних (гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, аритмія), ендокринних (цукровий діабет 2-го типу, патологія щитоподібної залози) захворювань і патології шлунково-кишкового тракту (дискінезія жовчовивідних шляхів, холецистит) у родичів II та III ступенів спорідненості.

За результатами цитогенетичного аналізу каріотип дівчинки — 47,XXX (рис. 2).

Крім того, у цієї хворої визначено підвищений рівень хромосомних аберацій (14%) переважно за рахунок одиночних і парних фрагментів, на рис. 3 надано одиночний ацентричний фрагмент довгого плеча хромосоми 3.

Відомо, що в подальшому житті жінок із трипло-Х збільшується частота самовільних викиднів і можливе народження дітей з анеуплоїдією [18].

## Висновки

Таким чином, серед пацієнток із первинною олігоменореєю жіночий каріотип (46,XX) встановлено у 95,45%, каріотип 47,XXX — у 4,45%. Зареєстровано суттєве підвищення як загального рівня хромосомних аберацій, так і всіх типів порушень (хромосомного, хроматидного, геномного) у лімфоцитах крові хворих дівчат, що свідчить про дестабілізацію їхнього геному і потребує подальшого спостереження в спеціаліста з призначенням препаратів, які стабілізують ДНК (фолієва кислота і цитофлавін).

## Перспективи подальших досліджень

На подальшому етапі досліджень слід вивчити цитогенетичні порушення у хворих дівчат з урахуванням їхнього гормонального статусу та спадкової обтяженості щодо незапальних гінекологічних захворювань.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Bagatska NV, Nefidova Vle, Druzhynina Ale. (2020). Do pytannia pro rol seredovyshchnykh ta spadkovykh chynnykiv u formuvanni hipomenstrualnoho syndromu u divchat. Faktory eksperymentalnoi evoliutsii orhanizmv. 27: 174–178. [Багацька НВ, Невідова ВЕ, Дружиніна АЕ. (2020). До питання про роль середовищних та спадкових чинників у формуванні гіпоменструального синдрому у дівчат. Фактори експериментальної еволюції організмів. 27: 174–178]. doi.org/10.7124/FEEO.v27.1322.
2. Baranov VS, Kuznetsova TV. (2007). Tsitogenetika embrionalnogo razvitiya cheloveka. Izd-vo N-L: SPb: 640. [Баранов ВС, Кузнецова ТВ. (2007). Цитогенетика эмбрионального развития человека. Изд-во Н-Л: СПб: 640].
3. Belushkina NN, Chemezov AS, Paltsev MA. (2019). Geneticheskie issledovaniya multifaktorialnykh zabolevaniy v kontseptsii personalizirovannoy meditsiny faktory riska neynfektsionnykh zabolevaniy. Profilakticheskaya meditsina. 3: 26–30. [Белушкина НН, Чемезов АС, Пальцев МА. (2019). Генетические исследования мультифакториальных заболеваний в концепции персонализированной медицины: факторы риска неинфекционных заболеваний. Профилактическая медицина. 3: 26–30].

4. Bespalova ON. (2009). Geneticheskiye faktory ryska nevynashivaniya beremennosti: dys. Nauch-ysled yu-t akusherstva u hynekologhy ym DO Otta RAMN: 264. [Беспалова ОН. (2009). Генетические факторы риска невынашивания беременности. дис. Науч-исслед ин-т акушерства и гинекологии им ДО Отта РАМН: 264].
5. Boltina IV. (2007). Ispolzovanie pokazatelya «chastota aberratsiy hromosom» pri formirovaniy grupp riska otnositelno onkologicheskikh zabolevaniy. Tsitologiya i genetika. 1: 66–74. [Болтина ИВ. (2007). Использование показателя «частота aberrаций хромосом» при формировании групп риска относительно онкологических заболеваний. Цитология и генетика. 1: 66–74].
6. Feskov O, Zhylkova Ye, Rudenko V, Chumakova N, Yehunkova O. (2019). Osoblyvosti stanu khromosomnoho aparatu podruzhzhia pry porushenni reproduktivnoy funktsii. Visnyk Kharkivskoho natsionalnoho universytetu imeni VN Karazina. Seriya «Biologiya». 33 (41–47). [Феськов О, Жилкова Е, Руденко В, Чумакова Н, Егункова О. (2019). Особенности stanu хромосомного аппарата подружжя при порушенні репродуктивної функції. Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Біологія». 33 (41–47)]. doi.org/10.26565/2075-5457-2019-33-6.
7. Galstyan AG. (2016). Rol nasledstvennosti i sredy v formirovaniy zdorovya cheloveka. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. [Галстян АГ. (2016). Роль наследственности и среды в формировании здоровья человека. Современные проблемы науки и образования]. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25084>.
8. Grishko AA. (2018). Osoblyvosti psihoseksualnogo rozvitu divchat-pidlitkiv z porushenniyami menstrualnoy funktsiyi. dis kand psihol nauk: Kharkiv: 303. [Гришко АА. (2018). Особливості психосексуального розвитку дівчат-підлітків з порушеннями менструальної функції. дис канд психол наук: Харків: 303].
9. Haschenko EP, Uvarova EV, Baranova AV, Vyisokih MYu, Salnikova IA. (2018). Vyrazhennost depressivnykh simptomov u podrostkov na fone oligo- i amenorey s uchetom endokrinnykh faktorov. Reproduktyvnoe zdorove detey i podrostkov. 14 (4): 87–94. [Хашченко ЕП, Уварова ЕВ, Баранова АВ, Высоких МЮ, Сальникова ИА. (2018). Выраженность депрессивных симптомов у подростков на фоне олиго- и аменореи с учетом эндокринных факторов. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 14, 4: 87–94]. doi: 10.24411/1816-2134-2018-14009.
10. Kach IR, Huleiuk NL, Zastavna DV, Bezkorovaina HM, Fedyshyn TV. (2017). Vnesok khromosomnykh anomalii u genez sporadychnykh ta zvyklykh rannikh reproduktivnykh vtrat. Faktory eksperymentalnoi evoliutsii orhanizmu. 21: 340–344. [Кач ИР, Гулеюк НЛ, Заставна ДВ, Безкорвайна ГМ, Федьшин ТВ. (2017). Внесок хромосомних аномалій у генез спорадичних та звичайних ранніх репродуктивних втрат. Фактори експериментальної еволюції організмів. 21: 340–344].
11. Kalynychenko DO. (2019). Social-hygienic aspects of reproductive behavior and reproductive settings of girls aged 17–22. Ukrayins'kij zhurnal medycyny, bi'ologiyi ta sportu. 4,5 (21): 332–337. doi: 10.26693/jmbs04.05.332.
12. Kaplan MI, Limoli CL, Morgan WF. (1997). Perpetuating radiation-induced chromosomal instability. Radiat Oncol Invest. 5: 124–128.
13. Kozlov VA. (2008). Metilirovaniye DNK kletki i patologiya organizma. Meditsinskaya immunologiya. 10 (4–5): 307–318. doi.org/10.15789/1563-0625-2008-4-5-307-318. [Козлов ВА. (2008). Метилирование ДНК клетки и патология организма. Медицинская иммунология. 10 (4–5): 307–318].
14. Lakin GF. (1990). Biometriya. M: Vysshaya shkola: 352. [Лакін ГФ. (1990). Биометрия. М: Высшая школа: 352].
15. Levenets SA, Dyinnik VA, Nachetova TA. (2012). Narusheniya menstrualnoy funktsii u devochek-podrostkov. H: Tochka: 196. [Левенец СА, Дынник ВА, Начетова ТА. (2012). Нарушения менструальной функции у девочек-подростков. Х: Точка: 196].
16. Levenets SO, Nachotova TA, Novohatska SV, Udovikova NO, Belyaeva OE, Orlichenko VG. (2016). Diagnostika i profilaktika oligomenorey i vtorninnoy amenorey u divchat-pidlitkiv. metodichni rekomendatsiyi. K: 28. [Левенец СО, Начетова ТА, Новохатська СВ, Удовікова НО, Беляева ОЕ, Орліченко ВГ. (2016). Діагностика і профілактика олігоменореї та вторинної аменореї у дівчат-підлітків. Методичні рекомендації. К: 28].
17. Levenets SO, Udovikova NO, Novohatska SV. (2019). Kliniko-gormonalni osoblivosti divchat-pidlitkiv iz pervinnoy ta vtorninnoy oligomenoreeyu. Ukr zhurnal dityachoy endokrinologiyi. 2: 28–31. [Левенец СО, Удовікова НО, Новохатська СВ. (2019). Клініко-гормональні особливості дівчат-підлітків із первинною та вторинною олігоменореєю. Укр журнал дитячої ендокринології. 2: 28–31]. doi: org/10.30978/UJPe2019-2-28.
18. Maarten Otter, Constance TRM Schrander-Stumpel, Leopold MG Curfs. (2010). Triple X syndrome: a review of the literature. Eur J Hum Genet. 18 (3): 265–271. doi: 10.1038/ejhg.2009.109.
19. Mosieniak G, Sikora E. (2010). Polyploidy: the link between senescence and cancer. Curr Pharm Des. 16,6: 734–740.
20. Nachetova TA, Bagatskaya NV. (2018). Vtorichnaya amenoreya u devochek-podrostkov: kliniko-geneticheskie aspekty: monografiya. New York, USA: 170. [Начетова ТА, Багацкая НВ. (2018). Вторичная аменорея у девочек-подростков: клинко-генетические аспекты: монография. New York, USA: 170].
21. Nachetova TA, Nefidova VE. (2014). Tsitogeneticheskaya karakteristika devochek-podrostkov s vtornichnoy amenorey. Meditsinskie novosti Gruzii. 11 (236): 78–81. [Начетова ТА, Нефидова ВЕ. (2014). Цитогенетическая характеристика девочек-подростков с вторичной аменореей. Медицинские новости Грузии. 11 (236): 78–81].
22. Pedan LR, Goncharova RY, Kachko GO, Omelchenko EM, Timchenko OI. (2018). Spadkova patologiya lyudini i genomna nestabilnist. Environment&Health. 2: 4–9. [Педан ЛР, Гончарова РИ, Качко ГО, Омельченко ЕМ, Тимченко ОІ. (2018). Спадкова патологія людини і геномна нестабільність. Environment&Health. 2: 4–9].
23. Polodiienko OB. (2014). Khromosomni anomalii u cholovikiv iz podruzhnikh par z porushenniam reproduktivnoy funktsii. Visnyk ONU. Ser: Biologiya. 19,1 (34): 35–45. [Полодієнко ОБ. (2014). Хромосомні аномалії у чоловіків із подружніх пар з порушенням репродуктивної функції. Вісник ОНУ. Сер: Біологія. 19,1 (34): 35–45].
24. Shaffer LG, McGowan-Jordan J, Schmid M. (2013). An International System for Human Cytogenetic Nomenclature Recommendations of the International Standing Committee on Human Cytogenetic Nomenclature: Published in collaboration with 'Cytogenetic and Genome Research' Plus fold-out: 'The Normal Human Karyotype G- and R-bands'. ISCN. Switzerland, Basel: Karger Publishers.
25. Sukhonos OS, Nykyforov OA, Avramenko NV. (2019). Henetychni aspekty porushennia reproduktivnoy funktsii u cholovikiv. Visnyk problem biologii i medycyny. 2,1 (150): 65–71. [Сухонос ОС, Никифоров ОА, Авраменко НВ. (2019). Генетичні аспекти порушення репродуктивної функції у чоловіків. Вісник проблем біології і медицини. 2,1 (150): 65–71]. doi: 10.29254/2077-4214-2019-2-1-150-65-71.

## Відомості про авторів:

**Багацкая Наталия Васильевна** - д.біол.н., проф., зав. лабораторії медичної генетики ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей і підлітків НАМН України»; проф. каф. генетики та цитології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Адреса: м. Харків, пр. Ювілейний, 52-А. <https://orcid.org/0000-0002-4335-7224>.

**Нефідова Валентина Євгенівна** - к.біол.н., ст.н.с. лабораторії медичної генетики ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей і підлітків НАМН України». Адреса: м. Харків, пр. Ювілейний, 52-А. <https://orcid.org/0000-0002-6383-2205>.

Стаття надійшла до редакції 04.09.2020 р., прийнята до друку 6.12.2020 р.