

На правах рукопису

ІВЛЕНКО НАТАЛІЯ ЛЮБОВИРІВНА

СТАВ МЕТАФАЗНИЙ ХРОМОСОМ У ОСІВ  
З ПОРУШЕННЯМ МЕНСТРУАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ

03.00.15 - генетика

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеню  
кандидата біологічних наук

Київ - 1994



00756817 (Y)

AB 30.657

у науково-дослідному інституті спадкової патології МЗУ України.

Науковий керівник - кандидат медичних наук

О.О.Соваанський

Консультанти - доктор медичних наук,  
професор І.Р.Бариляк.

- доктор медичних наук,  
професор Л.Я.Давидов.

Офіційні опоненти - доктор медичних наук,  
І.П.Кривич.

- кандидат біологічних наук,  
Г.М.Шеметун.

Провідна установа - інститут молекулярної біології та генетики  
АН України.

Захист відбудеться "30" червня 1994 р. о 10 год.  
на засіданні Спеціалізованої вченої ради Д 01.37.01.  
а захисту докторських дисертацій  
в Українському науковому гігієнічному центрі  
254660, Київ - 94, вул.Полудренка, 50.

З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці Українського  
гігієнічного центру.

Автореферат розісланий "24" червня 1994 р.

Вчений секретар  
Спеціалізованої вченої ради,  
кандидат медичних наук

ЛННБ ім. В. Стефаніка  
АН України

Б.Ю.Селезньов.

Актуальність теми. Порухення менструальної функції є однією з найважливіших та складних проблем медичної практики. Ця патологія негативно впливає на репродуктивну функцію та часто викликає тяжкі порушення соціальної адаптації та значні ускладнення в наданні медичної допомоги хворим.

Часто у хворих з порушеннями менструальної функції спостерігають злоякісні новоутвори та підвищену частоту народження дітей з різноманітними аномаліями розвитку ( Tausi K., 1983, Симпсон Дж., 1985 ).

Значну роль у виникненні порушень менструальної функції відіграють аномалії хромосом (Кривич Е.П. с соавт., 1981, Anglani et all, 1984, Кириллова Е.А., 1989, ). Частота носіїв аномальних каріотипів в цій групі хворих досить висока і, по даним різних авторів, складає від 30 до 80% ( Jacobs P.A. et all, 1961 ). Також встановлено, що наявність соматичних аномалій розвитку значно збільшує імовірність виявлення хромосомної патології ( Anglani F. et all, 1984 ).

Спектр хромосомних аномалій, які спостерігають у цих хворих, різноманітний. Питання кореляції певних фенотипічних змін з порушеннями каріотипу залишається практично відкритим, навіть у випадку синдрому Тернера при X-моносомії ( Joseph A. et all, 1982 ).

Ефективність методів лікування залежить від своєчасності та коректності встановлення діагнозу. На жаль, за допомогою звертаються хворі після 18 років, коли лікування є малоефективним. Спеціальних досліджень, які б вказували на ефективність проведення цитогенетичного обстеження в підлітковому віці, ми не виявили.

В останні роки значну увагу приділяють також вивченню частоти та спектру аберацій хромосом, явищам передчасного розходження хроматид, ендоредуплікації та поліплоїдії. Встановлений взаємозв'язок між певними патологічними станами організму та ламкістю X-хромосоми, передчасним розходженням хроматид та с.Робертса та ін. ( German J., 1979, Tomkins D. et all, 1979, Nordenson I. et all, 1984 ).

Робіт такого напрямку при вивченні порушень менструальної функції в доступній літературі нами не виявлено.

Мета роботи: вивчити частоту та спектр аномалій хромосом в різних вікових групах пацієнтів з порушеннями менструальної функції та стан митотичних хромосом в групах з різними клінічними діагнозами.

Для реалізації мети були поставлені наступні завдання:

1) визначити частоту та спектр регулярних хромосомних аномалій у осіб з різною патологією менструальної функції з врахуванням віку;

2) вивчити частоту та спектр аберацій хромосом у хворих з різними клінічними діагнозами та у здорових жінок;

3) встановити частоту метафазних пластин з передчасним розходженням хроматид, поліплоїдією та ендоредуплікацією у хворих з різними порушеннями менструальної функції.

Наукова новизна. Вивчена частота та спектр аномалій хромосом при різних порушеннях менструальної функції. Підтверджено, що частота носіїв аномальних каріотипів серед підлітків не відрізняється від показника у дорослих жінок.

Вперше вивчена частота та спектр аберацій хромосом у осіб з нормальним та патологічним каріотипом при порушеннях менструальної функції.

Вперше вивчено частоту метафазних пластин з явищем передчасного розходження хроматид, поліплоїдією та ендоредуплікацією в лімфоцитах хворих з нормальним та аномальним каріотипом при порушеннях менструальної функції.

Виявлена широка клінічна гетерогенність проявів хромосомної патології, а також показана можливість формування однакових порушень менструальної функції при різноманітних аномаліях каріотипу.

Встановлена висока частота носіїв хромосомних аномалій серед хворих з гіпоменструальним синдромом, аменореєю-галактореєю, а також синдромом передчасного статевого дозрівання.

Практична цінність роботи. Показана необхідність та висока ефективність цитогенетичного обстеження для діагностики причин виникнення порушень менструальної функції.

Без каріотипування практично неможливо правильно та своєчасно поставити діагноз, що, безперечно, впливає на ефек-

тивність подальшої корекції.

Встановлено, що серед осіб з патологією менструальної функції та аномаліями соматичного розвитку частота носіїв хромосомних порушень є вищою, ніж у хворих без фенотипічних відхилень.

Показана висока ефективність та необхідність проведення цитогенетичного обстеження дівчаток та підлітків з порушеннями менструальної функції.

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати досліджень та основні рекомендації впроваджені в роботу Львівського Міжобласного медико-генетичного центру.

На основі результатів роботи видані методичні рекомендації "Цитогенетика порушень оваріально-менструального циклу" Львів- 1986 р.. Матеріали роботи включені в рекомендації ВОЗ та ПМСП " Роль первичної медико-генетической помощи по формированию здоровья школьников ", Алма-Ата - Львів, 1988 р., а також в рекомендації для впровадження в практику результатів наукових досліджень " Формы и методы диспансеризации населения", Львів - 1987 р. Виданий інформаційний лист " Принципы диспансеризации девочек-подростков, страдающих нарушениями оваріально-менструального циклу ", Львів - 1986 р.

Основні положення, що виносяться на захист.

1. В різних клінічних групах частота та спектр аномалій каріотипу не відрізняється у підлітків та дорослих індивідів. Це вказує на високу ефективність проведення цитогенетичного обстеження в підлітковому віці.

2. Існує широкий спектр патології хромосом у осіб з однотипним порушенням менструальної функції. З другої сторони, показана виражена фенотипічна гетерогенність проявів певної хромосомної аномалії. Тому, тільки на основі клінічних та параклінічних даних, без цитогенетичного обстеження, неможливо встановити коректний діагноз.

3. Виявлення носіїв аномальних каріотипів серед дівчаток з передчасним статевим дозріванням та осіб гіпоменструальним синдромом та аменоеєю-галактореєю вказує на необхідність каріотипування цих клінічних груп.

4. Існує достовірна різниця у частоті метафазних пластин

з аберациями хромосом у осіб з різними порушеннями менструальної функції порівняно із здоровими жінками.

5. Явище передчасного розходження хромосом характерне як для здорових жінок, так і для осіб з порушеннями менструальної функції та нормальним та аномальним каріотипом. Існує достовірна відмінність частоти метафазних пластин з явищем ПРХ в різних клінічних групах порівняно із показником групи здорових жінок.

Апробація роботи. Основні положення дисертації доповідались на Науковій конференції відділу цитогенетики людини Інституту Медичної генетики АМН СРСР, Москва - 1988 р., 1-му З'їзді медичних генетиків України, Львів - 1988 р., 6-му З'їзді медичних генетиків ЧССР, Банска-Бистрица, 1988 р., на Науковому засіданні відділу цитогенетики людини ІМГ АМН СРСР, 1990 р., на засіданні Вченої Ради НДІ спадкової патології, Львів - 1994 р.

Структура та об'єм дисертації. Дисертація викладена на 122 сторінках, включає вступ, огляд літератури, матеріали та методи, результати досліджень, обговорення, заключення, висновки та вказівник літератури. В роботі 19 таблиць та 2 малюнки. Вказівник літератури включає 20 слов'янських та 214 іншомовних джерел літератури.

## ЗМІСТ РОБОТИ

### Матеріал та методи дослідження

Загальна характеристика власного матеріалу дослідження. Цитогенетично обстежено 286 осіб у віці від 11 місяців до 40 років, які звернулись до міжобласного медико-генетичного центру з приводу порушень менструальної функції та передчасного статевого дозрівання. Діагностика та клінічні обстеження проводились лікарями медико-генетичного центру. На основі головного симптома звертання були сформовані наступні групи хворих:

- 1) аменорея-1 з фенотипом с.Тернера;
- 2) аменорея-1 без фенотипу с.Тернера;
- 3) аменорея-2 з супутніми соматичними змінами;
- 4) інші порушення менструальної функції .

5) синдром передчасного статевого дозрівання.

В залежності від віку всіх обстежених розділили на дві групи: дівчатка та підлітки до 18 років ( перша вікова група - 139 осіб ) та дівчата і жінки, старші 18 років ( друга вікова група - 147 осіб ).

Клінічна характеристика обстежуваних. В першу групу віднесли хворих, у яких, крім первинної аменореї спостерігали симптомокомплекс с. Тернера.

Друга об'єднала осіб з первинною аменореєю та дисгенезією гонад (ДГ), фенотипом с. Нуна, подвійною будовою геніталій (інтерсекс), с. Морріса та без порушень-соматичного розвитку.

В третю групу входили особи з аменореєю-2 та с. Штейна-Левенталя (с. ШЛ), аменореєю-галактореєю (АГ) та без комплексу стигм, які б вписувались в певний синдром.

В групу осіб з іншими порушеннями менструальної функції входили обстежені з гіпоменструальним синдромом (ГС), оліго- та спаніоменореєю, галактореєю та с. Штейна-Левенталя без перелічених порушень менструальної функції.

Особливий інтерес складала група дівчаток з с. передчасного статевого дозрівання (с. ПСД). У осіб цієї групи спостерігали: збільшення грудних залоз за рахунок залозистої тканини, гіпертрихоз, випередження в рості, невідповідність біологічного віку фактичному, кров'янисті виділення із статевих органів або ранне menarche.

Цитогенетичне обстеження хворих. Матеріалом дослідження служила культура лімфоцитів периферійної крові людини, яку отримували загальноприйнятим методом (Moorehead P.C. et al, 1960). Кров культивували 48 та 72 години в залежності від мети цитогенетичного обстеження. За дві години до фіксації в культуру вводили колхіцин ( 0,25 мкг/мл ). Гіпотонізацію та фіксацію здійснювали у відповідності до стандартного протоколу.

Приготовані хромосомні препарати забарвлювали за Романовським-Гімаєм ( гомогенний метод забарвлення ) та барвником Гімає на фосфатному буфері ( B-метод забарвлення ). Для локалізації перебудов додатково використовували C-метод забарв-

лення ( Seabright M.H, 1972 ) та Ag-забарвлення ядерцеутворюючих районів хромосом ( Соганский О.А., 1983 ).

При визначенні регулярних аномалій каріотипу вивчали до 25 метафазних пластин. При підозрі на мозаїцизм використовували метод, запропонований Н.П.Кулешовим, 1982.

Вивчення частоти та спектру аберацій хромосом (ХА), а також явища передчасного розходження хроматид (ПРХ), поліплоїдії (ПІІ) та ендоредуплікації (ЕР) проводили в наступних групах: с.Тернера та каріотипом 45,Х; аменорея-1 без фенотипічних змін та каріотипом 46,ХХ; аменорея-2 без соматичних відхилень та каріотипом 46,ХХ; с.передчасного статевого дозрівання та каріотипом 46,ХХ. Контрольною групою служили жінки 23 - 28 років із збереженою менструальною та репродуктивною функцією. Кожна група складалась з 10 індивідів, за винятком групи дівчаток з с.ПСД. В кожній групі досліджено по 1000 м.п. Дослідження метафазних пластин проводили по схемі, запропонованій Дж.Евансом та К.Бактоном, 1975.

Під метафазними пластинами з повним ПРХ розуміли клітини, в яких у 50% і більше хромосом спостерігали розходження хромосом. Під метафазними пластинами з частковим ПРХ розуміли клітини, в яких розходження хроматид було характерне для меншого числа хромосом.

Методи статистичного аналізу. Визначали середнє значення та стандартну похибку  $M \pm m$ , коефіцієнт Стьюдента  $t$ , показник  $p$  по таблиці Фішера (Урбах Ю.,1963). Ці обчислення застосовувались для вивчення частоти аберацій хромосом, метафазних клітин з ПРХ, ПІІ та ЕР в контрольній та дослідних групах.

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

### 1. Вивчення частоти та спектру аномалій каріотипу у осіб з різними порушеннями менструальної функції.

У відповідності з поставленим завданням провели каріотипування у 286 осіб з порушеннями менструальної функції та с.ПСД ( табл.1).

Серед хворих з фенотипом с.Тернера найчастіше спостерігали повну або часткову моносомію по Х-хромосомі, мозаїцизм. У

Таблиця 1

Результати цитогенетичного обстеження осіб з порушеннями  
менструального циклу

Діагноз : Кількість :		Результати каріотипування	
:спостережень:		каріотип	:_число
		46,XX	18
		45,X	20
с.Тернера	44	45,X/46,XX	3
		46,XrX	1
		46,Xdel Xq12	1
		46,XY	1
		46,XX	59
		45,X	7
		45,X/46,XX	4
		45,X/46,Xdel Xq12	1
Аменорея-1	85	45,X/46,XrX/46,X delXq12	1
		46,Xdel Xq12	1
		46,Xdel Xp21	1
		45,X fra 16	1
		46,XY	9
		47,XXX	1
		46,XX	64
		45,X/46,XrX	1
		46,Xdel Xq24	1
Аменорея-2	71	46,Xdel Xq22	1
		46,XX inv cen 11	1
		46,XX dup 9 (q12;q13)	1
		46,XX t(2;15)	1
		46,XX	20
с.ПД	22	45,X/46,XX	1
		47,XX+mar	1
Інші		46,XX	60
порушення		46,XrX	1
менструальної	64	45,X/46,XX	1
функції		46,Xdel Xq26	1
		46,Xdel Xp21	1
Всього	288	каріотип 46,XX	221
		жінки з каріотипом	65

однієї пацієнтки встановлений каріотип 46,XY. Не зафіксували змін хромосомного набору у 18 осіб, що склало 40,9% від загальної кількості обстежених.

Спектр хромосомної патології в групі осіб з аменореєю-1 без стигм с.Тернера складався з чисельних та структурних змін X-хромосоми, наявності декількох генетично відмінних клонів клітин. У 9 хворих встановили хромосомний набір 46,XY, причому у 4 не спостерігали фенотипічних відхилень, характерних для с.Морріса. Трисомію по X-хромосомі зафіксували у особи з клінічним діагнозом тестикулярної фемінізації (табл.1).

Спектр аномалій хромосом у осіб з аменореєю-2 не відрізнявся від попередніх (табл.1). Показник частоти хромосомних аномалій в цій групі був нижчим, ніж в попередніх групах. Не виявили повної моносомії по X-хромосомі. Цікавою знахідкою було встановлення збалансованої транслокації  $t(2;15)$  у жінки з с.аменореї-галактореї. Нами у мужчини з азооспермією та галактореєю була встановлена збалансована транслокація  $t(1;15)$ . Ці знахідки показують, що патологія менструальної та репродуктивної функції може бути спровокована не тільки змінами в статевих хромосомах, але й в аутосомах.

Дуплікацію сайту  $q12-q13$  хромосоми 9 зафіксували у двох сестер з с.Штейна-Левенталя та їх гінекологічно здорової матері. В даному випадку кореляція між патологією менструальної функції та змінюю в хромосомах є диспотною.

Аналіз літературних джерел дозволяє зробити висновок про спорадичність каріотипування дівчаток з с.ПСД. Нами у 2-х дівчаток виявлені зміни в хромосомах (табл.1), причому в одному випадку спостерігали каріотип 45,X/46,XX. Аналогічний випадок описаний Huseman, 1984. У другому випадку зафіксована додаткова маркерна бісателітна мікрохромосома, яка не виявлена у батьків та сібса пробанда. Незважаючи на велику кількість описаних спостережень додаткової маркерної бісателітної хромосоми, питання про її вплив на формування патологічного фенотипу залишається відкритим (Callen D.F. et al., 1990).

Цитогенетичне обстеження хворих з іншими порушеннями менструальної функції дозволило встановити широкий спектр аномалій каріотипу (табл.1).

Результати нашого дослідження та аналіз джерел літератури вказують, з однієї сторони, на існування широкого спектру аномалій каріотипу при певному фенотипі. З іншої сторони, потрібно вказати на різноманітність соматичного прояву певної хромосомної патології.

В табл.2 вказані аномалії каріотипу, які спостерігались нами у хворих з порушеннями менструальної функції. Вони показують, що питання відповідності фенотип-генотип є неоднозначним. Так, каріотип 46,XY, відзначений у осіб з діагнозом с.Морріса, гермафродитизмом та с.Тернера. Делеція довгого плеча X-хромосоми з розривом в бенді q12 викликає патологію менструальної функції в сполученні з різними соматичними порушеннями - від повного комплексу с.Тернера до низькорослості. Делеції короткого плеча статевої хромосоми також викликають широкий спектр фенотипічних змін. Соматичні відхилення, які спостерігають у осіб з rX, також різноманітні - від с.Тернера до відсутності будь-яких стигм. Для каріотипу 45,X/46,XX також характерний широкий спектр фенотипічних змін - від передчасного статевого дозрівання до симптомокомплексу с.Тернера.

Для встановлення ефективності проведення цитогенетичного обстеження в підлітковому віці усіх хворих розділили на дві вікові групи: дівчатка та підлітки віком до 17 років (I група) та дівчата і жінки, старші 17 років (II група).

Результати порівняння частоти носіїв аномалій каріотипу в різних клінічних групах в залежності від віку висвітлені в табл.3. Частота хромосомної патології серед осіб різних вікових груп з фенотипом с.Тернера та аменореею-1 без стигм с.Тернера є практично однаковою. Відмінності виявлені в групі з іншими порушеннями менструальної функції, що зв'язано з пізнім проявом цих захворювань.

Загальна частота аномалій хромосом в I та II вікових групах є практично однаковою - 23,1% та 22,5% відповідно. Наші результати свідчать про ефективність проведення цитогенетичного обстеження у дівчаток та підлітків з порушеннями менструальної функції.

Для визначення вікової структури обстежуваних та виявлення у них патології каріотипу всі хворі були розділені на шість

табл. 2

Різноманітність фенотипічних проявів аномалій каріотипу

Каріотип	Клінічні синдроми												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
45,XO	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
45,XO/46,XX	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+
45,XO/46,XrX	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
45,XO/46,XdelXq12	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
45,XO/46,XrX/46,XdelXq12	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
45,XO fra 16	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
46,X del X p21.0	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
46,X del X q12	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
46,X del X q21.0	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
46,X del X q24.0	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
46,X del X q26.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
46,X r X	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
46,XY	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
47,XXX	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
47,XX + mar	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
46,XX inv cen 11	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
46,XX dup 9 (q12;q13)	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
46,XX t (2;15)	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
46,XX	+	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+

Примітка: цифрами позначені різноманітні клінічні діагнози: 1-с.Тернера, 2-аменорея-1, 3-с.Морріса, 4-дисгенезія гонад, 5-с.Нунан, 6-інтерсекс, 7-аменорея-2, 8-с.Штейна-Левенталя, 9-AP, 10-ГМС, 11-олігоменорея, 12-спаніоменорея, 13 - с.ПСД.

підгруп без врахування типу порушення менструальної функції (рис.1). Спостерігали зростання кількості обстежених з піком в підгрупі 13 - 17 років з поступовим спаданням у старшому віці. Основна кількість пацієнтів обстежена у віці від 13 до 24 років - 175 осіб, найменше - у віці від 8 до 12 років.

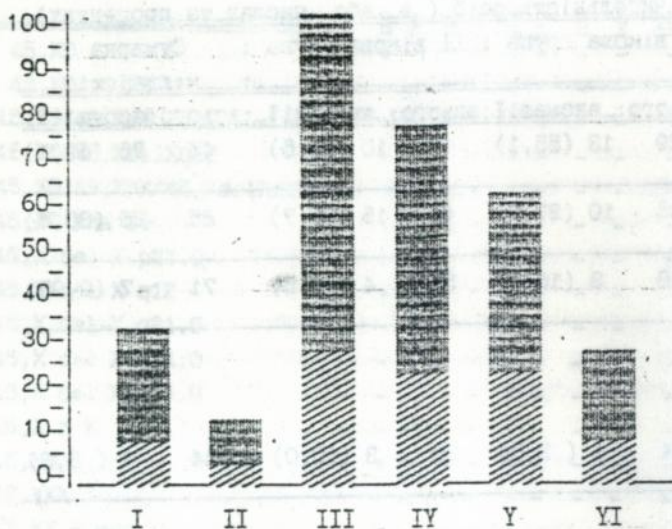
Серед 29 осіб 1 підгрупи аномалії хромосом спостерігали у

Таблиця 3

Частота аномалій каріотипу в різних клінічних і вікових групах

		Чисельність осіб (в абс. числах та процентах)					
Діагноз	I вікова група		II вікова група		Сумарна		
	:		:		:		
		кількість		кількість		кількість	
		: всього: аномалії		: всього: аномалії		: всього: аномалії	
с. Тернера	29	13 (55,1)	15	10 (66,6)	44	26 (59,1)	
Аменорея-1	36	10 (27,7)	49	16 (32,7)	85	26 (30,6)	
Аменорея-2	18	3 (16,3)	53	4 (7,5)	71	7 (9,95)	
Інші порушення менструальної функції	34	1 (3,0)	30	3 (10,0)	64	4 (6,3)	
с. передчасного статевого дозрівання	22	22 (9,1)	-	-	22	2 (9,1)	
Загальна кількість	139	32 (23,1)	147	33 (22,5)	286	65 (22,7)	

6 (20,7%), 10 осіб підгрупи II - у 3 (30%), 100 дівчаток підгрупи III - у 23 (23%), 75 пацієнток підгрупи IV - у 15 (20%), 51 жінки підгрупи V - у 13 (25,5%), 21 хвора підгрупи VI - у 5 (23,8%) (рис.1). Отже, відмінності у частоті носіїв патологічних каріотипів серед осіб різних вікових підгруп з описаними порушеннями менструальної функції є незначними. Проведений аналіз ще раз свідчить про ефективність проведення цитогенетичного обстеження в дитячому та підлітковому віці.



ААВ

Рис.1. Вікова структура звертань осіб і виявлення у них аномалій кариотипу

Ріжковими цифрами позначені різні вікові підгрупи:

- I- від 0 до 7 років; II- від 8 до 12 років; III- від 13 до 17 років; IV- від 18 до 24 років; V - від 25 до 30 років; VI - старші 31 року

Зашифрована частина вказує на кількість осіб з аномаліями геному.

Підсумовуючи викладені результати можна сказати наступне:

1) спектр виявлених аномалій каріотипу при порушеннях менструальної функції включає в себе пошкодження як статевих хромосом, так і аутосом, з перевагою перших;

2) встановлена клінічна гетерогенність прояву кожно́ї хромосомної патології;

3) для кожного порушення менструальної функції існує широкий спектр хромосомних пошкоджень;

4) виявлення патології спадкового матеріалу у групах осіб з гіпоменструальним синдромом, аменореєю-галактореєю та с.передчасного статевого дозрівання свідчить про необхідність включення каріотипування в комплекс обстежень цих хворих;

4) частота носіїв аномальних каріотипів є однаковою в різних вікових підгрупах. Це вказує на доцільність та високу ефективність проведення цитогенетичного обстеження в дитячому та підлітковому віці.

## 2. Вивчення частоти та спектру аберацій хромосом у осіб з порушеннями менструальної функції.

З літературних джерел відомо, що при захворюваннях, які супроводжуються фенотипічними відхиленнями, спостерігають підвищену частоту метафазних пластин з абераціями хромосом. В деяких випадках це пов'язують з ризиком виникнення злоякісних новоутворів, а також із гормональними змінами.

Ці факти служили для нас передумовою вивчення частоти та спектру аберацій хромосом у осіб з порушеннями менструальної функції (табл.4).

Результати нашого дослідження вказали на існування відмінностей у частоті та спектрі ХА в досліджуваних групах порівняно з контролем. У індивідів з с.Тернера не спостерігали аберацій хромосомного типу, а частота м.п. з абераціями хроматидного типу була достовірно вищою контрольного показника (8,1±1,03 проти 2,2±0,24). Відсутність аберацій хромосомного типу можна пояснити зниженим рівнем естрогенів в цих хворих.

Частота метафаз з абераціями хромосомного типу в інших досліджуваних групах - з аменореєю-1, аменореєю-2 та с.ПОД -

Таблиця 4

Порівняльна характеристика частоти та спектру аберцій хромосом у осіб з порушеннями менструального циклу та здорових жінок \*,\*\*.

Метафазні пластинки з аберраціями		Діагноз				
		с.Тернера	аменорея-1	аменорея-2	с.ПСД	контроль
хромосом- ного типу	M+m	0	0,3±0,21	0,2±0,1	0,2±0,1	0,5±0,28
	p	<0,01	>0,05	>0,05	>0,05	
хроматид- ного типу	M+m	8,1±1,03	1,1±0,33	0,4±0,3	2,8±0,21	2,2±0,24
	p	<0,01	<0,01	<0,01	<0,05	
всього	M+m	8,1±1,03	1,4±0,33	0,6±0,29	3,0±0,32	2,7±0,33
	p	<0,01	<0,01	<0,01	>0,05	

\* в кожній групі досліджено по 1000 м.п.

\*\* коефіцієнт p приведений для досліджуваної та контрольної групи

достовірно не відрізнялась від контрольної цифри (табл.4).

Середнє значення м.п. з аберациями хроматидного типу у осіб з первинною та вторинною аменореею достовірно нижче контрольного -  $1,1 \pm 0,33$ ,  $0,4 \pm 0,3$  проти  $2,2 \pm 0,24$ , а в дівчаток з с.ПСД достовірно більше -  $2,8 \pm 0,21$ . Ці результати свідчать на користь гіпотези про вплив статевих гормонів на спонтанний рівень ХА (D'Souza D. et all, 1988), так як у пацієнтів з аменореею-1 та аменореею-2 спостерігається падіння рівня естрогенів та зростання кількості гонадотропінів (Borovik S.L., 1984). У дівчаток з с.ПСД, навпаки, спостерігають зростання кількості естрогенів, не характерне для їх віку (Симпсон Дж. и др., 1985).

Середня частота м.п. з ХА у хворих з с.Тернера достовірно вища, а у осіб з первинною та вторинною аменореею достовірно нижча контрольної цифри -  $8,1 \pm 1,03$ ,  $1,4 \pm 0,33$ ,  $0,6 \pm 0,29$ ,  $2,7 \pm 0,33$  відповідно. Кількість аномальних м.п. в групі дівчаток з с.ПСД ( $3,0 \pm 0,32$ ) достовірно не відрізнялась від показника групи здорових індивідів.

Наші результати вказують на можливість існування залежності спонтанного рівня аномальних м.п. від гормонального статусу. Очевидно, зниження рівня естрогенів та підвищення кількості гонадотропінів викликає зменшення кількості абераций хроматидного типу і навпаки.

З цим припущенням не угаджується встановлений нами факт зростання в декілька раз частоти м.п. з аберациями хроматидного типу у хворих з с.Тернера. Логічно припустити, що спонтанний рівень аномальних м.п. формується не тільки під впливом статевих гормонів, а загального гомеостазу організму. Можливо, у осіб з с.Тернера порушені механізми, які захищають стабільність генетичного апарату. Питання первинності - відсутність Х-хромосоми знижує ефективність захисту спадкового матеріалу чи порушення цього механізму викликає втрату Х-хромосоми ще в статевих клітинах батьків, а підвищення частоти аберантних м.п. є тільки посереджованим свідченням цього процесу - вирішити досить складно.

3. Вивчення явища передчасного розходження хроматид, поліплоїдії та ендоредуплікації у осіб з порушеннями менструальної функції

При безвибірковогому аналізі препаратів метафазних хромосом підраховували кількість метафаз з явищем передчасного розходження хроматид (ПРХ) всіх хромосом, ПРХ частини хромосом, кількість поліплоїдів (ПП) та ендоредуплікантів (ЕР) (табл.5).

Середнє значення м.п. з частковим ПРХ в групі з с.Тернера вище показника у здорових жінок, а у групі з аменореєю-2 - нижче. В інших клінічних групах не встановлено достовірно значимої відмінності даних показників.

Результати дослідження м.п. з повним ПРХ показали зворотнє: достовірне зростання показника зафіксоване в групах з аменореєю-1 та с.ПСД.

Сумарна частота м.п. з ПРХ у всіх клінічних групах достовірно відрізнялась від контрольного показника, причому у осіб з аменореєю-2 показник нижчий, в інших групах - вищий контрольного.

Наші дослідження свідчать на користь гіпотези про існування залежності між гормональним статусом індивіду та явищем ПРХ (Fitzgerald P.H. et all, 1975, Nakagome Y. et all, 1984). Проведена робота не дає можливості відзначити, які власне порушення гормонального балансу викликають зниження чи підвищення кількості м.п. з явищем ПРХ.

Зростання частоти клітин з феноменом ПРХ спостерігали у хворих з новоутворами (Wurster-Hill D.H. et all, 1988). Досліджувані нами клінічні групи входять в групу ризику по виникненню новоутворів.

Вони також входять в групу ризику по порушенню репродуктивної функції та народженню анеуплоїдного потомства, у яких також виявили феномен ПРХ (Gabarron J. et all, 1986, Madan K. et all, 1987, Nens L. et all, 1989).

Сумуючи результати власних досліджень та літературні дані можна висловити припущення про вплив порушення внутрішнього гомеостазу організму на прояв феномену ПРХ.

При аналізі частоти м.п. з ПП та ЕР не виявили достовірних відмінностей в досліджуваній та контрольній групі.

Порівняльна характеристика структур популяцій лімфоцитів на стадії метафази  
у осіб з різними клінічними діагнозами \*,\*\*.

Структура популяцій метафазних пластин	Діагноз при скеруванні					
	с.Тернера	Аменорея I	Аменорея II	с.ПСД	Здорові індивіди	
із час-	<u>M+m</u>	5,0 $\pm$ 1,0	2,5 $\pm$ 0,54	1,7 $\pm$ 0,33	3,4 $\pm$ 0,41	3,0 $\pm$ 0,61
ковим	<u>p</u>	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05	
Кліти-	<u>M+m</u>	0,9 $\pm$ 0,37	4,6 $\pm$ 0,23	0,5 $\pm$ 0,05	4,0 $\pm$ 2,4	0,7 $\pm$ 0,21
ни з	<u>p</u>	>0,05	<0,01	>0,05	<0,01	
ПРХ	<u>M+m</u>	5,9 $\pm$ 0,37	7,1 $\pm$ 1,01	2,2 $\pm$ 0,61	7,4 $\pm$ 2,84	3,7 $\pm$ 0,55
	<u>p</u>	<0,01	<0,01	<0,05	<0,05	
	<u>M+m</u>	0,3 $\pm$ 0,15	0,3 $\pm$ 0,10	0,2 $\pm$ 0,1	0,2 $\pm$ 0,2	0,4 $\pm$ 0,2
ПП	<u>p</u>	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	
	<u>M+m</u>	0,2 $\pm$ 0,20	0,7 $\pm$ 0,16	0,1 $\pm$ 0,10	-	0,2 $\pm$ 0,10
ЕР	<u>p</u>	>0,05	<0,01	>0,05		

\* в кожній групі досліджено по 1000 м.п.

\*\*коефіцієнт р вказаний для досліджуваної та контрольної групи

### Висновки.

1. Частота носіїв аномальних каріотипів серед осіб з порушеннями менструальної функції не залежить від віку обстежуваних і складає в групі дівчаток та підлітків 23,1%, в групі жінок 22,5%. Цей факт вказує на високу ефективність проведення цитогенетичного обстеження в підлітковому віці при порушеннях менструальної функції.

2. В різних клінічних групах частота та спектр порушень каріотипу не відрізняється у підлітків та дорослих осіб.

3. Існує широкий спектр порушень каріотипу у осіб з однотопною патологією менструальної функції та виражена фенотипічна гетерогенність прояву певної хромосомної аномалії.

4. Встановлена необхідність каріотипування дівчаток з с.передчасного статевого дозрівання та осіб з іншими порушеннями менструальної функції.

5. Цитогенетичне дослідження необхідно включати в систему обстеження осіб з порушеннями менструальної функції.

6. Встановлене достовірне зростання частоти метафазних пластин з абераціями хромосом у осіб з с.Тернера та зниження в групах з аменореєю-1 та аменореєю-2 порівняно з показником групи здорових жінок.

7. Показане існування явища передчасного розходження хроматид як у здорових жінок, так і у осіб з порушеннями менструальної функції та нормальним і аномальним каріотипом. Зафіксоване достовірне зростання частоти метафазних пластин з передчасним розходженням хроматид в групах з с.Тернера, аменореєю-1, с.передчасного статевого дозрівання порівняно з показником групи здорових жінок.

### СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ПО ТЕМІ ДИСЕРТАЦІЇ.

1. Семейные формы синдрома аменореи-галактореи // Акушерство и гинекология.- 1986.-N7.-С.60-61 ( в соавторстве Созанский А.М., Созанский О.А).

2. Цитогенетика нарушений менструального цикла у девочек-подростков// Методические рекомендации.- 1986.- Львов.-

С.3-11.- ( в соавторстве Созанский О.А., Гнатейко О.З., Лескова Л.П., Служинская А.Б. ).

3. Принципы диспансеризации девочек-подростков, страдающих нарушениями овариально-менструального цикла // Министерство здравоохранения УССР.-1986.-Киев.-Информационное письмо .-С.11.- ( в соавторстве Созанский О.А., Гнатейко О.З., Лескова Л.П., Гончар Л.Т., Служинская А.Б. ).

4. Состояние генома при нарушениях овариально-менструального цикла // 5-й съезд генетиков и селекционеров Украины.- 1986, г. Умань.-Тезисы докладов.-Раздел 4.- С.43-44 ( в соавторстве Созанский О.А. )

5. Изучение характера связи между величиной С-сегментов и соответствующих эухроматических участков 1, 9, 16-й хромосом человека в процессе их митотической конденсации // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.-1987.- №4.-С.454-456 ( в соавторстве Созанский О.А., Акоюн Г.Р. ).

6. Роль медико-генетического консультирования в организации диспансерного наблюдения за девочками-подростками с нарушениями менструальной функции // Организация всеобщей диспансеризации населения.- Рекомендации для внедрения в практику результатов научных исследований.- 1987.- Львов.- С.30-31.- ( в соавторстве Созанский О.А., Лескова Л.П., Служинская А.Б., Гельнер Н.В., Гончар Л.И. ).

7. Роль цитогенетического исследования при нарушениях менструальной функции и преждевременном половом развитии // Акушерство и гинекология.-1987.- 9.- ст.46-48.- ( в соавторстве Созанский О.А. ).

8. Cytogenetics of human reproductive abnormalities // 6-й съезд медицинских генетиков.-Тезисы.-1988, 25-28 августа С.135, Банска Бистрица.- Чехословакия ( в соавторстве Созанский О.А., Гнатейко О.З., Яворовская О.М., Ковалишин В.И., Евтушенко А.В., Гаврилик Ю.И., Коновалова Т.В. ).

9. Роль первичной медико-генетической помощи по формированию здоровья школьников // Международный семинар ВОЗ по первичной медико-санитарной помощи.- Методические рекомендации.- 1989.- Алма-Ата-Львов.-20с.- ( в соавторстве Базилевич Я.П., Чаклоп И.Ф. ).

10. Структурная стабильность ядрышкообразующих районов хромосом человека // Сборник. "Хромосомы человека в норме и патологии". - Москва. - Конференция. - ноябрь 1989. - С.26-33. - ( в соавторстве Созанский О.А., Коновалова Т.В., Яворовская О.М., Лозинская М.Р.).

11. Додаткова маркерна бісателітна хромосома у дівчинки з передчасним статевим дозріванням // Педіатрія, акушерства і гінекологія. - 1989. - № 6. - 25-26. - ( в співавторстві Созанський О.О., Акопян Г.Р. ).

12. Изучение стабильности генома у женщин с нарушениями овариально-менструального цикла // Второй Всесоюзный съезд медицинской генетики. - Тезисы докладов. - 4-6 декабря 1990. - Алма-Ата. - С.117-118. - ( в соавторстве Созанский О.А.).

13. Существует ли необходимость цитогенетического исследования супругов с невынашиванием беременности? // Второй Всесоюзный съезд медицинских генетиков. - Тезисы докладов. - 4-6 декабря 1990. - Алма-Ата. - С. 202-203. - ( в соавторстве Созанский О.А., Ковальшин Б.И., Лозинская М.Р.).

14. Цитогенетические исследования при невынашивании беременности // Акушерство и гинекология. - 1990. - 2. - ст. 71 - 72 ( в соавторстве Созанский О.А., Ковалишин Б., Коновалова Т.)

15. Изучение состояния генома при различных нарушениях овариально-менструального цикла // Мед.генетика. - вып.1. - К., Здоровье. - 1990. - С784-90 - ( в соавторстве Евтушенко Е.И., Диснецкий В.Ф.).

16. Y- хромосома при нарушении дифференцировки пола по мужскому полу // Современные проблемы в клинической цитогенетике. - Сборник научных трудов. - 1991. - Москва. - С.2 - ( в соавторстве Созанский О.А., Акопян Г.Р., Седнева И.А.).

17. Случай добавочной маркерной хромосомы // Там же. - С.58 ( в соавторстве Созанский О.А., Акопян Г.Р.).

18. Случай мозаицизма по X хромосоме // Там же. - С.60 ( в соавторстве Созанский О.А., Служинская А.Б., Гельнер Н.В.).

19. Случай мозаичного кариотипа с наличием кольцевой X хромосомы // Там же. - С.61. - ( в соавторстве Созанский О.А., Служинская А.Б.).

20. Случай кольцевой X-хромосомы // Там же. - С.61. - ( в

соавторстве Созанский О.А., Шуварская В.И. ).

21. Случай делеции длинного плеча X-хромосомы // Там же.- С.5-6.- ( в соавторстве Аюпян Г.Р., Коновалова Т.В., Служинская А.Е. ).

22. Гетерохроматические районы хромосом человека и нарушения овариально-менструальной функции//Конгресс молодых ученых по клинической медицине.-Тезисы докладов.-Киев.-1992. -С. 44-45.- (в соавторстве Аюпян Г.Р., Созанский О.А., Седнева И.А.)

23. Особливості хромосомного апарату та функціонального стану шитовидної залози при аменореях у жінок // Цитологія і генетика.-Київ.- 1993.-т.27.-4.- С.55-61. ( в співавт. Шлома Д.В., Созанський О.О., Аюпян Г.Р., Невгода Н.В. ).

24. Цитогенетичне обстеження дівчаток-підлітків, які проживають в зоні радіаційного забруднення // В сб. Радиационно-экологические и медицинские аспекты последствий аварии на Чернобыльской АЭС.- Тезисы докладов.- Киев.- 1993.- С.86.



