

ТКАЧ І. Р.¹✉, ГУЛЕЮК Н. Л.¹, ЗАСТАВНА Д. В.¹, БЕЗКОРОВАЙНА Г. М.¹, ГЕЛЬНЕР Н. В.¹, СНИЖКО Т. Б.², БЕНЬКО О. В.³

¹ Державна Установа «Інститут спадкової патології НАМН України», Україна, 79008, м. Львів, вул. Лисенка, 31а, ORCID: 0000-0002-8370-6935, 0000-0001-7697-4117, 0000-0002-3858-7180, 0000-0002-1940-9928

² Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра акушерства та гінекології ім. І. Д. Ланового,

Україна, 76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2

³ КНП «3-я міська клінічна лікарня м. Львів»,

Україна, 79000, м. Львів, вул. Русових, 4

✉ tkach.iryana.ihp@gmail.com

ГЕНДЕРНІ ОСОБЛИВОСТІ МАТЕРІАЛУ РЕПРОДУКТИВНИХ ВТРАТ

Мета. Прогноз репродуктивної функції жінок із втратами вагітності є складним і у багатьох випадках спирається на результати каріотипування матеріалу ранніх репродуктивних втрат. Згідно з літературними даними під час зачаття формується однакова кількість плодів чоловічої та жіночої статі, але народжується більше хлопчиків. Вивчали гендерний внесок у генез репродуктивних втрат. **Методи.** Використовували стандартний цитогенетичний (GTG) та молекулярно-цитогенетичний (інтерфазний FISH з набором центромерних міток до хромосом 13, 14, 15, 16, 17, 18, 21, 22, X та Y) методи дослідження. **Результати.** Проведено молекулярно-цитогенетичне дослідження 497 зразків ворсин хоріону втрачених вагітностей. Серед усіх зразків жіночий каріотип було встановлено у 273 випадках (54.9 %), а чоловічий у 224 випадках, що становить 45.1 %. Співвідношення жіночої статі до чоловічої у матеріалі втрачених вагітностей незалежно від наявності або присутності хромосомної патології становить 1.22:1. **Висновки.** Залежно від наявності або відсутності хромосомної патології у зразках РВ відрізняється гендерне співвідношення: при нормальному каріотипі співвідношення жіночої статі до чоловічої становить 1.09:1, а при аномальному каріотипі – 1.6:1 відповідно.

Ключові слова: репродуктивні втрати, аномалії каріотипу, гендерне співвідношення.

Згідно з літературними даними під час зачаття формується однакова кількість плодів чоловічої та жіночої статі. Станом на 2021 рік у світі налічується 3 970 238 390 або 3 970 мільйонів або 3,97 мільярда чоловіків, що становить

50.42 % світового населення. Жіноча популяція у світі оцінюється в 3 904 727 342 або 3 905 мільйонів або 3,905 мільярда, що становить 49.58 % світового населення. У світі на 65 511 048 чоловіків більше, ніж жінок, або на 65,51 мільйона.

Втрата вагітності – одна з найпоширеніших проблем сучасної репродуктології. За даними Opitz J.M. [1] 45 % усіх зачаття втрачається. Wilcox A.J. зі співавторами [2] стверджують, що на доімплантанційному етапі вагітність втрачається у 22 % випадків, а на етапі біохімічного встановлення вагітності – 31 %. За узагальненими даними, 15-20 % клінічно діагностованих вагітностей закінчується мимовільним перериванням, при цьому на перший триместр припадає до 78-80 % випадків, в другому триместрі елімінується 18-20 % вагітностей, а в третьому – від 7 до 30 % вагітностей [3-4]. Причини таких втрат також різні: ранні втрати частіше обумовлені генетичними чинниками у порівнянні з втратами пізнішими, більшою мірою, обумовленими ендокринними, інфекційними, фізіологічними передумовами.

Спектр аномалії каріотипу в матеріалі ранніх репродуктивних втрат (РРВ) представлений наступними хромосомними аномаліями (ХА): у 80 % випадків зустрічаються чисельними (кількісними) порушення хромосом; хромосомний мозаїцизм зустрічається у 8 % випадків, структурні перебудови хромосом зустрічаються у 6 % випадків [5-7]. Найбільший відсоток ХА становлять аутосомні трисомії – 50-70 %, поліплоїдію – 20-25 % та моносомії – 10-15 % [8-10].

Слід зазначити, що трисомії характерні для всіх аутосом, але з різною частотою. Най-

вищий відсоток трисомій характерний для хромосом 16, 22, 21, 15, 13, 18 в порядку спадання [6, 11]. Рідко зустрічаються трисомії по хромосомах 5, 11 і 17 [12]. На післяімплантаційних стадіях розвитку не зареєстровано випадків трисомій хромосом 1 і 19, припускається, що трисомії за цими хромосомами не сумісні з післяімплантаційним розвитком та елімінуються на стадії бластомера [13].

Ембріони/плоди з трисомією по статевих хромосомах (X та Y) мають кращі прогнози для успішного завершення вагітності у порівнянні з ембріонами із трисоміями по аутосомах. У випадку каріотипу 47, XXУ в ембріоні шанс пролонгування такої вагітності аж до народження дитини складає 50 % [14]. Ембріони/плоди з трисомією по хромосомі X (47, ХХХ), а також з додатковими хромосомами Y в каріотипі (47, ХУУ) у 99 % випадків народжуються [14-15].

Зважаючи на вищевказане, доцільним є аналіз внеску порушень каріотипу у матеріалі ранніх репродуктивних втрат залежно від статі.

Матеріали і методи

Матеріалом досліджень слугували ворсини хоріону (ВХ), отримані внаслідок раннього мимовільного. Аналіз отриманих зразків проводили з використанням стандартного цитогенетичного (GTG-метод) та молекулярно-цитогенетичного (інтерфазний FISH з набором центромерних міток до хромосом 13, 14, 15, 16, 17, 18, 21, 22, X та Y) методів.

Результати та обговорення

Проведено молекулярно-цитогенетичне дослідження 497 зразків ворсин хоріону і плаценти, отриманих з матеріалу завмерлих і перерваних по показах вагітностей в терміні 4-19 тижнів. Серед усіх зразків жіночий каріотип було встановлено у 273 випадках (54.9 %), а чоловічий у 224 випадках, що становить 45.1 % (рис. 1). Співвідношення жіночої статі до чоловічої у матеріалі втрачених вагітностей незалежно від наявності або присутності хромосомної патології становить 1.22:1.

У результаті проведеної роботи у 354 випадках (71.2 %) було встановлено нормальний каріотип, а патологічний – у 143 (28.8 %) (рис. 1). Серед зразків з нормальним каріотипом жіноча стать встановлена у 185 випадках (52.3 %), а чоловічий – 169 випадках (47.7 %). У зразках з аномальним каріотипом жіноча стать встановлена у 88 випадках (61.5 %), а чоловіча – 55 випадках (38.5 %) (рис. 2). Залежно від наявності або відсутності хромосомної патології у зразках РВ відрізняється гендерне співвідношення: при нормальному каріотипі співвідношення жіночої статі до чоловічої становить 1.09:1, а при аномальному каріотипі – 1.6:1 відповідно.

Встановлено, що у зразках репродуктивних втрат з патологічним каріотипом переважає жіноча стать.

Серед хромосомних аномалій переважали трисомія по хромосомі 16 (39.2 %), триплоїдія (24.5 %) та гоносомна моносомія (14.7 %) (табл.).

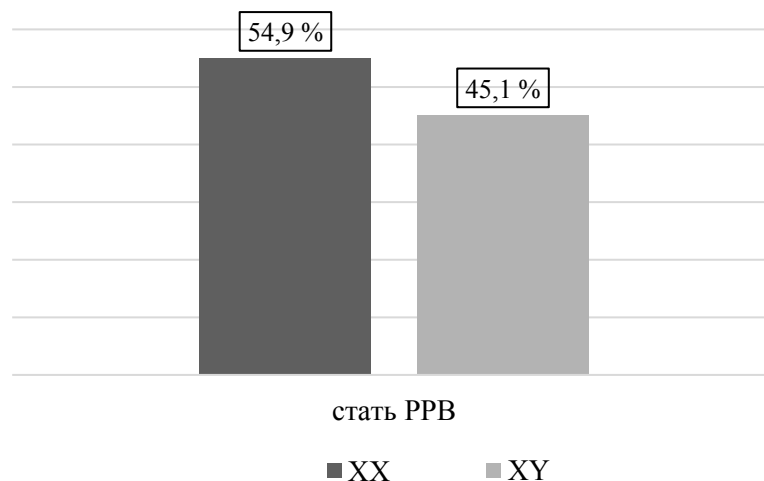


Рис. 1. Співвідношення між жіночою та чоловічою статтю в матеріалі РРВ.

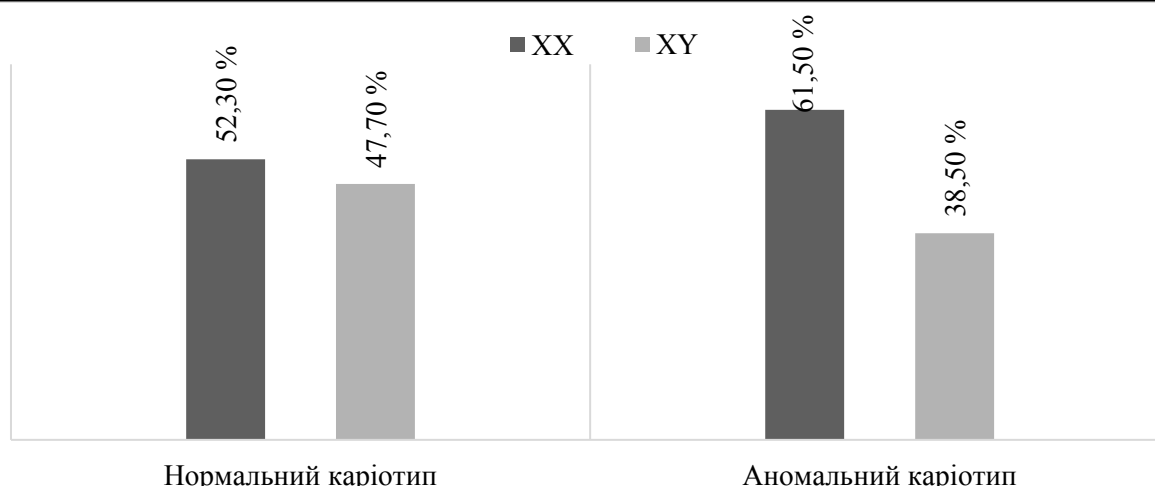


Рис. 2. Гендерне співвідношення в матеріалі РРВ залежно від наявності або відсутності хромосомної аномалії.

Таблиця. Гендерні особливості в матеріалі репродуктивних втрат залежно від хромосомної аномалії

Хромосомна патологія	Стать	
	Жіноча	Чоловіча
+13/21	4	2
+14/22	-	2
+15	6	4
+16	30	26
+18	3	-
3n	17	18
4n	7	3
X0	21	-

Серед зразків з аномальним жіночим кариотипом основними аномаліями є трисомія по хромосомі 16, триплоїдія та гоносомна моносомія, а з чоловічим – трисомія по хромосомі 16, триплоїдія та трисомія по хромосомі 15. Така відмінність зумовлена тим, що при моносомії X відсутня друга статеві хромосома (X або Y), що призводить до розвитку ембріона жіночої статі.

Співвідношення жіночої до чоловічої статі при аномальному кариотипі становить – 1.6:1. Якщо не враховувати гоносомні моносомії, то співвідношення жіночої до чоловічої статі 1.18 до 1.

Отже, значне переважання жіночої статі у матеріалі РВ з хромосомними аномаліями зумовлено гоносомною моносомією.

Висновки

1. Проведено молекулярно-цитогенетичне дослідження 497 зразків ворсин хоріону. Зміни кариотипу встановлено у 28.8 % випадків.

2. Співвідношення жіночої статі до чоловічої у матеріалі втрачених вагітностей незалежно від наявності або присутності хромосомної патології становить 1.22:1.

3. Залежно від наявності або відсутності хромосомної патології у зразках РРВ відрізняється гендерне співвідношення: при нормальному кариотипі співвідношення жіночої статі до чоловічої становить 1.09:1, а при аномальному кариотипі – 1.6:1 відповідно.

4. Значне переважання жіночої статі у матеріалі РВ з хромосомними аномаліями зумовлено

References

- Opitz J. M. The Farber lecture. Prenatal and perinatal death: the future of developmental pathology. *Pediatr Pathol.* 1987. Vol. 7. P. 363–394.

2. Wilcox A. J., Weinberg C. R., O'Connor J. F. et al. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med.* 1988. Vol. 319. P. 189–194.
3. Gilmore D. H., Mcnay M. B. Spontaneous fetal loss rate in early pregnancy. *Lancet.* 1985. Vol. 1 (8420): 107. doi: 10.1016/S0140-6736(85)91997-X.
4. Mills J. L., Simpson J. L., Driscoll S. G. et al. Incidence of spontaneous abortion among normal women and insulin-dependent diabetic women whose pregnancies were identified within 21 days of conception. *N Engl J Med.* 1988. Vol. 22. P. 1617–1623. doi: 10.1056/NEJM198812223192501.
5. Van den Berg M. M., van Maarle M. C., van Wely M., Goddijn M. Genetics of early miscarriage. *Biochim Biophys Acta.* 2012. Vol. 1822. P. 1951–1959. doi: 10.1016/j.bbdis.2012.07.001.
6. Dória S., Carvalho F., Ramalho C. et al. An efficient protocol for the detection of chromosomal abnormalities in spontaneous miscarriages or foetal deaths. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009. Vol. 147. P. 144–150. doi: 10.1016/j.ejogrb.2009.07.023.
7. Eiben B., Bartels I., Bähr-Porsch S. et al. Cytogenetic analysis of 750 spontaneous abortions with the directpreparation method of chorionic villi and its implications for studying genetic causes of pregnancy wastage. *Am J Hum Genet.* 1990. Vol. 47. P. 656–663.
8. Gimovsky A. C., Pham A., Moreno S. C. et al. Genetic abnormalities seen on CVS in early pregnancy failure. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018. Vol. 31. doi: 10.1080/14767058.2018.1542677.
9. Soler A., Morales C., Mademont-Soler I. et al. Overview of Chromosome Abnormalities in First Trimester Miscarriages: A Series of 1,011 Consecutive Chorionic Villi Sample Karyotypes. *Cytogenetic and Genome Research.* 2017. Vol. 152 (2). P. 81–89. doi: 10.1159/000477707.
10. Simpson J. L. Genetics of spontaneous abortion. W: Recurrent pregnancy loss. Causes, controversies and treatment (red. HJA Carp). *Informa Healthcare, London.* 2007. P. 23–34.
11. Warburton D. Cytogenetics of reproductive wastage: from conception to birth. In Mark, H. F. L. (ed.). *Medical Cytogenetics.* 2000. P. 213–246.
12. Jurkovic D., Overton C., Bender-Atik R. Diagnosis and management of first trimester miscarriage. *BMJ.* 2013. Vol. 346: f3676. doi: 10.1136/bmj.f3676.
13. Banzai M., Sato S., Matsuda H., Kanasugi H. Trisomy 1 in a case of a missed abortion. *J Hum Genet.* 2004. Vol. 49 (7). P. 396–397.
14. Egozcue S., Blanco J., Vendrell J. M. et al. Human male infertility: chromosome anomalies, meiotic disorders, abnormal spermatozoa and recurrent abortion. *Hum Reprod Update.* 2000. Vol. 6 (1). P. 93–105.
15. Tartaglia N. R., Howell S., Sutherland A. et al. A review of trisomy X (47, XXX). *Orphanet J Rare Dis.* 2010. Vol. 5: 8. doi: 10.1186/1750-1172-5-8.

TKACH I. R.¹, HULEYUK N. L.¹, ZASTAVNA D. V.¹, BEZKOROVAINA G. M.¹, HELNER N. V.¹, SNIZHKO T. B.², BENKO O. V.³

¹ State Institution “Institute of Hereditary Pathology NAMS of Ukraine”, Ukraine, 79008, Lviv, M. Lysenko str., 31a

² Ivano-Frankivsk National Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology I. D. Lanovogo, Ukraine, 76018, Ivano-Frankivsk, Halytska str., 2

³ Municipal non-profit enterprise “3rd city clinical hospital of Lviv”, Ukraine, 79000, Lviv, Rusovkykh str., 4

GENDER PECULIARITY OF THE MATERIAL OF REPRODUCTIVE LOSSES

Aim. The prognosis of the reproductive function of women with pregnancy loss is complex and partly based on the results of karyotyping of material of reproductive loss. According to the literature, during conception are formed the same number of male and female fetuses, but more boys are born. The purpose of this study was to evaluate the gender ratio and incidence of chromosomal anomalies in the products of conception (POC). **Methods.** Banding cytogenetic and interphase mFISH with the centromeric probe panel for chromosomes 13, 14, 15, 16, 17, 18, 21, 22, X and Y were used. **Results.** Were examined 497 cases of material POC. Among all samples, female karyotype was established in 273 cases (54.9 %), and male karyotype in 224 cases (45.1 %). Gender ratio of female to male in the POC, regardless of presence or absence of chromosomal anomalies, is 1.22:1. **Conclusions.** Depending on presence or absence of chromosomal anomalies in POC, the gender ratio differs: with a normal karyotype, female-to-male ratio is 1.09:1, and with an abnormal karyotype, it is 1.6:1, respectively.

Keywords: reproductive loss, karyotype abnormalities, gender ratio.