

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X (Print), ISSN 2523-4277 (Online).— 2023.— № 1.— С. 11—15.

Цитогенетичні особливості у дівчат-підлітків з аномальними матковими кровотечами, що коморбідні з мультифакторними захворюваннями

**Н.В. Багацька**^{1, 2}¹ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», Харків²Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

Мета роботи — дослідити стан хромосомного апарату у дівчат-підлітків з аномальними матковими кровотечами, коморбідними з мультифакторними захворюваннями.

Матеріали та методи. Цитогенетичний аналіз проведено у 25 дівчат віком 14–17 років з аномальними матковими кровотечами (АМК), коморбідними з мультифакторними хворобами (ендокринними та нервовими). У контрольну групу було залучено 25 здорових дівчат аналогічного віку. Усіх дівчат обстежено в лабораторії медичної генетики Інституту охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України. Статистичну обробку результатів дослідження проводили за критерієм Стьюдента із застосуванням програм Excel.

Результати та обговорення. За даними цитогенетичного аналізу встановлено, що загальна частота хромосомних аберацій у лімфоцитах крові хворих дівчат становила 5,44 % та перевищувала таку у здорових дівчат у 2,2 разу. Відзначено збільшення кількості аберацій хромосомного типу в 1,8 разу, з них удвічі частіше реєстрували парні ацентричні фрагменти. Аберації хроматидного типу у лімфоцитах крові дівчат з АМК траплялися частіше в 2,9 разу порівняно з показником у здорових дівчат, переважно за рахунок збільшення кількості поодиноких ацентричних фрагментів. Частота порушень геномного типу становила 0,60 % і в 5 разів перевищувала таку у лімфоцитах крові здорових дівчат.

Висновки. Цитогенетичний аналіз, проведений у дівчат-підлітків з АМК та коморбідною патологією, виявив підвищення загальної частоти хромосомних аберацій порівняно зі здоровими дівчатами. Серед аберацій хромосомного типу переважали парні ацентричні фрагменти, серед аберацій хроматидного типу — поодинокі ацентричні фрагменти, серед порушень геномного типу — поліплоїдні клітини.

Ключові слова: аномальні маткові кровотечі, дівчата-підлітки, хромосоми, аберації.

В Україні, як і в багатьох країнах світу, спостерігається тенденція до збільшення порушень менструальної функції як у дорослих жінок, так і у дівчат підліткового віку [1, 6, 7, 18]. Загальновідомо, що до чинників ризику, які спричиняють

розвиток патологічних змін менструальної функції, належать медико-біологічні, екологічні, соціально-гігієнічні тощо [2, 19]. Особливу увагу приділяють питанням формування порушень менструальної функції за наявності коморбідної

патології [4, 5, 12, 15, 17], а також ролі генетичних чинників у виникненні порушень статевої функції, що зумовлено їхнім негативним впливом на формування та перебіг репродуктивних розладів жіночого організму [9, 11].

Одним із питань, яке потребує глибокого дослідження, є аналіз хромосомного апарату дівчат підліткового віку з розладами менструальної функції [3, 19]. Це пов'язано з тим, що важливу роль у формуванні порушень статевої системи відіграють хромосомні аномалії, причому ступінь хромосомного дисбалансу корелює з тяжкістю порушень фертильності, а також може бути підґрунтям для виникнення порушень імунної системи, розвитку канцерогенезу, зменшення тривалості життя [18]. Антропогенне забруднення природного та виробничого середовища генотоксичними агентами призводить до збільшення інтенсивності мутагенезу в соматичних і статевих клітинах людини, а отже, до генетичної нестабільності, виявом якої на цитогенетичному рівні є збільшення частоти хромосомних порушень, а результатом — частіший розвиток патології з мутаційною компонентою [16].

Мета роботи — дослідити стан хромосомного апарату у дівчат-підлітків з аномальними матковими кровотечами, коморбідними з мультифакторними захворюваннями.

Матеріали та методи

Цитогенетичний аналіз проведено у 25 дівчат віком 14–17 років з аномальними матковими кровотечами (АМК), коморбідними з мультифакторними захворюваннями (ендокринними хворобами та розладами з боку нервової системи) та 25 здорових дівчат аналогічного віку.

Діагноз АМК встановлено у відділенні дитячої гінекології Інституту охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України відповідно до наказу МОЗ України № 353 від 13.04.2016 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при аномальних маткових кровотечах (Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) і третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Аномальні маткові кровотечі») [8]. Групу здорових дівчат відбирали під час профілактичних оглядів підлітків, що мешкають у м. Харкові.

Цитогенетичний аналіз у дівчат обох груп проведено в лабораторії медичної генетики Інституту охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України відповідно до міжнародних вимог [14]. Для забарвлення препаратів хромосом (гомогенне та диференційне GTG) використовували барвник Гімзи. Ураховували всі типи порушень хромосомного апарату (структурні аберації хроматидного (поодинокі ацентричні фрагменти, обміни) і хромосомного (парні ацентричні фрагменти, дицентричні та кільцеві хромосоми, дуплікації) типу,

геномні порушення (поліплоїдні клітини та клітини з ендоредуплікацією)). Як у хворих, так і у здорових дівчаток проаналізовано по 2500 метафазних пластинок за допомогою біокулярного мікроскопа Leica СМЕ (Австрія), окуляри 10 × 18, об'єктиви × 100, біокулярні насадки × 1,25.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за критерієм Стьюдента із застосуванням програм Excel [13].

При цитогенетичному обстеженні хворих та здорових дівчат-підлітків дотримувалися принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про захист прав і гідності людини в біології і медицині та відповідних законів України. Від батьків та дівчат віком понад 14 років отримано інформовану згоду на проведення цитогенетичних досліджень. Протокол дослідження ухвалено етичним комітетом з біоетики та деонтології Інституту.

Результати та обговорення

У дівчат-підлітків з АМК діагностовано коморбідну мультифакторну патологію з боку ендокринної та нервової систем. Із порушень ендокринної системи зареєстровано дифузний нетоксичний зоб I–II ступеня, гіпоталамічний синдром пубертатного періоду, надлишкову або недостатню масу тіла, ожиріння, із порушень нервової системи — тривожно-депресивний розлад, вегето-судинну дисфункцію, головний біль напруження, нервову анорексію тощо.

Аналіз хромосомних ушкоджень у лімфоцитах периферичної крові обстежених пробандів виявив, що у 20,0 % здорових дівчат не було структурних ушкоджень хромосом, у 56,0 % частота хромосомних аберацій відповідала показникам, характерним для нормального спонтанного мутагенезу серед населення (від 0,0 до 3,0 %), у 24,0 % — підвищений рівень аберацій хромосом (від 4,0 до 7,0 %).

Серед дівчат-підлітків з АМК та коморбідною патологією 32,0 % мали рівень хромосомних аберацій від 1,0 до 3,0 %, 68,0 % — підвищений рівень хромосомних пошкоджень (від 4,0 до 14,0 %), тобто в лімфоцитах крові хворих дівчат майже втричі частіше спостерігалось порушення хромосомного апарату.

Каріотип у всіх обстежених дівчат відповідав нормальному жіночому — 46 XX, рівень хромосомних аберацій становив 5,44 на 100 метафазних пластинок. Загальний рівень структурних хромосомних аберацій у лімфоцитах периферичної крові хворих дівчаток у 2,2 разу перевищував такий у здорових дівчат аналогічного віку (табл. 1).

Відзначено збільшення в 1,8 разу кількості аберацій хромосомного типу, зокрема вдвічі частіше реєстрували парні ацентричні фрагменти, зрідка — дицентричні клітини. Аберації хроматидного типу в 2,9 разу частіше виявляли в лімфоцитах крові хворих дівчаток, переважно за рахунок збільшення

Таблиця 1
Характеристика цитогенетичних порушень у дівчат-підлітків з аномальними матковими кровотечами і коморбідною патологією та здорових дівчат-однолітків

Абсолютне число АХ на 100 клітин у ЛПК	Хворі дівчата (n = 25)		Здорові дівчата (n = 25)	
	Абс.	%	Абс.	%
0	0	0,0	5	20,0
1	4	16,0	6	24,0
2	3	12,0	5	20,0
3	1	4,0	3	12,0
4	4	16,0	2	8,0
5	3	12,0	2	8,0
6	0	0,0	1	4,0
7	4	16,0	1	4,0
8	1	4,0	0	0,0
9	2	8,0	0	0,0
11	1	4,0	0	0,0
13	1	4,0	0	0,0
14	1	4,0	0	0,0

Примітка. АХ – аберації хромосом; ЛПК – лімфоцити периферичної крові.

кількості поодиноких ацентричних фрагментів. Рідко виявляли хроматидно-ізохроматидні обміни (табл. 2).

В 11 обстежених дівчат-підлітків з АМК мали місце ендокринні хвороби, у 16 – розлади з боку нервової системи. У дівчат з АМК та коморбідною ендокринною патологією загальна частота хромосомних аберацій становила 5,50 %, у дівчат з АМК та розладами нервової системи – 5,36 % (рисунок).

Частота інших порушень хромосомного апарату (порушень хромосомного, хроматидного та геномного типів) також статистично не відрізнялася у досліджуваних групах.

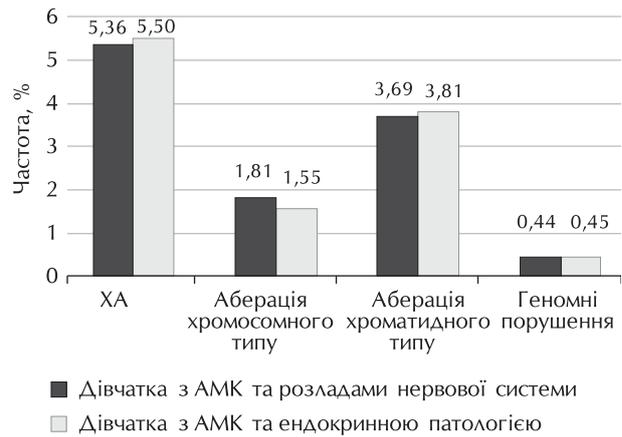


Рисунок. Частота хромосомних пошкоджень у дівчат з аномальними матковими кровотечами і супутніми нервовими та ендокринними порушеннями

Питання про причини виникнення хромосомної нестабільності потребує детального вивчення, але відомо, що тип пошкоджень хромосом (аберації хромосомного або хроматидного типу) залежить від стадії клітинного циклу. Аберації хромосомного типу виникають на пресинтетичній стадії (G1), коли хромосома представлена однією ниткою, аберації хроматидного типу – після реплікації хромосом у фазах S і G2 та зачіпають структуру однієї з хроматид. Розриви в хромосомах відрізняються від обмінних конфігурацій за їхнім фізичним видом у метафазі та є справжнім ушкодженням безперервності хромосоми з чітким зсувом фрагментів, зокрема фрагментів, хромосомне ушкодження яких іноді неможливо визначити [9].

При аналізі частоти геномних порушень установлено, що їхня частота в 5 разів перевищувала таку в лімфоцитах крові здорових дівчат переважно за рахунок збільшення кількості поліплоїдних клітин. У поодиноких випадках реестрували кліти-

Таблиця 2
Частота порушень хромосом у лімфоцитах периферичної крові дівчат-підлітків з аномальними матковими кровотечами і коморбідною патологією та здорових дівчат-однолітків, %

Цитогенетичний показник	Хворі дівчата (n = 25)	Здорові дівчата (n = 25)	p
Загальний рівень хромосомних аберацій	5,44	2,44	< 0,001
Аберації хромосомного типу:	1,80	1,00	< 0,05
парні ацентричні фрагменти	1,80	0,92	< 0,01
дицентричні хромосоми	0,00	0,08	> 0,05
Аберації хроматидного типу:	3,64	1,24	< 0,001
поодинокі ацентричні фрагменти	3,56	1,20	< 0,01
Хроматидно-ізохроматидні обміни	0,08	0,04	> 0,05
Геномні порушення	0,60	0,12	< 0,01
Поліплоїдні клітини	0,44	0,12	< 0,05
Клітини з ендоредуплікацією	0,04	0,00	> 0,05
Передчасне розходження центромер	0,12	0,00	> 0,05

Примітка. p – статистична значущість різниці між групами.

ни з ендоредуплікацією та передчасним розходженням центромер. Це зумовлено тим, що недостатність процесів метилування ДНК може призводити до порушення сегрегації хромосом і внаслідок цього — до анеуплоїдій або поліплоїдій, які є основою формування нестабільності геному (наприклад, запуск процесу реплікативного старіння клітини або індукції будь-якого патологічного процесу на різних стадіях онкогенезу організму) [10]. Поява поліплоїдних клітин в організмі або культурі клітин може бути наслідком змін в ахроматиновому апараті клітини (пошкодження скоротливої функції ниток веретена, втрата полярності в клітині, що ділиться, стан центромер та центріолей), що пов'язано зі змінами загального фізіологічного стану клітини, або впливу мутагенних речовин на веретено поділу [16]. У формуванні багатьох мультифакторних хвороб важливу роль відіграють не точкові мутації, особливо якщо при цьому спостерігаються порушення з боку нервової системи, а

порушення функціонування всього геному, що призводить до глобальної дизрегуляції експресії нейрональних генів.

Висновки

Цитогенетичний аналіз, проведений у дівчат-підлітків з АМК та коморбідною патологією, виявив підвищення загальної частоти хромосомних аберацій порівняно зі здоровими дівчатами. Серед аберацій хромосомного типу переважали парні ацентричні фрагменти, серед аберацій хроматидного типу — поодинокі ацентричні фрагменти, серед порушень геномного типу — поліплоїдні клітини. Виявлені порушення хромосомного апарату в лімфоцитах крові хворих свідчать про нестабільність хромосомного апарату дівчат з АМК і коморбідною патологією та потребують застосування лікарських засобів, які стабілізують хромосомні порушення.

Конфлікту інтересів немає.

ЛІТЕРАТУРА

1. Антипкін ЮГ, Вдовиченко ЮП, Грациоттін А та ін. Маткові кровотечі та якість життя жінки. Резолюція Експертної ради. Репродуктивна ендокринологія. 2019;3:8-12.
2. Багацька НВ, Дынник ВА, Гавенко АА, Верхошанова ОГ. Аномальні маточні кровотечення у дівчаток-підлітків: наследственные и средовые факторы риска. Georgian Medical News. 2021;10(319):36-41.
3. Багацька НВ, Нефідова ВЕ. Хромосомні аномалії у дівчат-підлітків з первинною олігоменореєю. Сучасна педіатрія. Україна. 2020;8:26-32.
4. Боршуляк АА, Андрієць ОА, Боднарчук ОІ, Андрієць АВ. Фактори ризику виникнення порушення менструальної функції на тлі ожиріння. Медицина сьогодні і завтра. 2021;2:8. doi: 10.35339/msz.2021.90.2.bab.
5. Гафійчук СМ. Характеристика перебігу пубертатного періоду у дівчаток-підлітків та основні чинники ризику розладів менструальної функції на тлі ендемічного зобу. Галицький лікарський вісник. 2020;2:4-6. doi: 10.21802/gmj.2020.2.9.
6. Динник ВО, Водолажський МЛ, Сидоренко ТП та ін. Актуальні питання дослідницького процесу як складової охорони репродуктивного потенціалу дівчат-підлітків. Zdorov'e Rebenka. 2022;1:18-22. doi: 10.22141/2224-0551.17.1.2022.1487.
7. Ковалишин ОА. Репродуктивне здоров'я жінок, які мали порушення менструальної функції у пубертатний період. Health of Woman. 2020;4:73-79. doi: 10.15574/HW.2020.150.73.
8. Наказ № 353 МОЗ України від 13.04.2016 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при аномальних маткових кровотечах». 2016.— С. 24-34.
9. Педан ЛР, Гончарова РІ, Качко ГО та ін. Спадкова патологія людини і геномна нестабільність. Environment & Health. 2018;2:4-9.
10. Радиационная цитогенетика. Русско-английский словарь-справочник: Под ред. НА Дружини. К.: Здоров'я, 2009. 368 с.
11. Семенюк ЛМ, Яроцький МЕ. Генетичні фактори розвитку оваріальної гіперандрогенії у жінок. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2016;2:14-19. <http://jcees.endo-center.kiev.ua/article/view/75858/71380>.
12. Синкіна АА, Нікітіна ІМ. Порушення менструального циклу в дівчат підліткового віку на тлі метаболічного синдрому (огляд літератури). Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2021;2:114-119. doi: 10.11603/24116-4944.2021.2.12887.
13. Староста ВІ. Навчально-методичний посібник для самостійної роботи здобувачів освіти. Ужгород: ДВНЗ «УжНУ», 2021. 64 с.
14. An international system for human cytogenetic nomenclature — high-resolution banding (1981): ISCN (1981). Report of the Standing Committee on Human Cytogenetic Nomenclature. Cytogenet. Cell Genet. 1981;31(1):5-23. doi: 10.1159/000131621.
15. Dynnik VA, Bagatska NV, Dynnik AA, et al. Comorbid pathology issues in pediatric gynecology. Modern Pediatrics. Ukraine. 2022;8:32-36. doi: 10.15574/SP.2022.128.32.
16. Elbakrawy EM, Hill MA, Kadhim MA. Radiation-induced Chromosome Instability: The role of dose and dose rate. Genome Integr. 2019;10(1):1-7. doi: 10.4103/genint.genint_5_19.
17. Maurya P, Meher T, Muhammad T. Relationship between depressive symptoms and self-reported menstrual irregularities during adolescence: evidence from UDAYA, 2016. BMC Public Health. 2022;22(1):758. doi: 10.1186/s12889-022-13196-8.
18. Munro MG, Critchley HO, Fraser IS. The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding: Malcolm G. Munro, Hilary O.D. Critchley, Ian S. Fraser, for the FIGO Working Group on Menstrual Disorders. Int J Gynaecol. Obstet. 2011;113(1):1-2. doi: 10.1016/j.ijgo.2011.01.001.
19. Varghese L, Saji A, Bose P. Menstrual irregularities and related risk factors among adolescent girls. Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol. 2022;11(8):2158-2165. doi: 10.18203/2320-1770.ijrcog20221929.
20. Wiksten-Almströmer M, Lindén Hirschberg A, Hagenfeldt K. Menstrual disorders and associated factors among adolescent girls visiting a youth clinic. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica. 2007;86(1):65-72.

Cytogenetic features in adolescent girls with abnormal uterine bleeding which is comorbid with multifactor diseases

N.V. Bagatska^{1,2}

¹ SI «Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

² V.N. Karazin Kharkiv National University

Objective — to study the state of chromosomal apparatus in adolescent girls with abnormal uterine bleeding which is comorbid with multifactor diseases.

Materials and methods. Cytogenetic analysis has been carried out in 25 girls aged 14 to 17 with abnormal uterine bleeding (AUB) which is comorbid with multifactor diseases (endocrine and nervous). The comparison group included 25 age-matching healthy girls. All the girls have been examined in the Laboratory of Medical Genetics of the Institute. Statistical processing of the study results has been carried out following the Student's ttest with the use of Excel software package.

Results and discussion. According to the data of cytogenetic analysis, it has been established that the total level of chromosome aberrations in blood lymphocytes of sick girls constituted 5.44 % and exceeded this value by a factor of 2.2 in comparison with the frequency in healthy girls. A 1.8fold increase of the number of chromosome aberrations was observed; among them the paired acentric fragments have been recorded twice as often. Chromatidtype aberrations in blood lymphocytes were observed in 2.9 times oftener in girls with AUB, mainly due to an increase in the number of single acentric fragments. The frequency of genomic disorders was 0.60 % that is five times more than their frequency in blood lymphocytes of healthy girls.

Conclusions. Cytogenetic analysis conducted in adolescent girls with abnormal uterine bleeding and comorbid pathology have revealed an increase of the overall level of chromosome aberrations in comparison with healthy girls. Paired acentric fragments prevailed among chromosome aberrations; single acentric fragments prevailed among chromatidtype aberrations; polyploid cells prevailed among genomic disorders.

Keywords: abnormal uterine bleeding, adolescent girls, chromosomes, aberrations.