



# ПОШИРЕНІСТЬ ТА СПЕКТР ХРОМОСОМНИХ АНОМАЛІЙ СЕРЕД ПОДРУЖНИХ ПАР ІЗ РАННІМИ РЕПРОДУКТИВНИМИ ВТРАТАМИ

## КАРІОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ 3657 БАТЬКІВ



### М.П. ВЕРОПОТВЕЛЯН

к. мед. н., головний лікар Міжобласного центру медичної генетики і пренатальної діагностики, м. Кривий Ріг  
ORCID: 0000-0003-3962-987X

### Л.Г. ШАПОВАЛЕНКО

завідувачка цитогенетичною лабораторією медико-генетичного центру Міжобласного центру медичної генетики і пренатальної діагностики, м. Кривий Ріг

### О.С. САВАРОВСЬКА

лікар лаборант-генетик лабораторії цитогенетики хоріальних клітин та лімфоцитів лабораторного відділу пренатальних досліджень Міжобласного центру медичної генетики і пренатальної діагностики, м. Кривий Ріг  
ORCID: 0000-0001-9095-3216

Контакти:

Веропотвелян Микола Петрович  
ОКЗ «Міжобласний центр медичної генетики і пренатальної діагностики»  
50000, Кривий Ріг,  
пл. Визволення, 3а  
тел.: + 380 (564) 92 49 30  
e-mail: genetika@ukrpost.ua

### ВСТУП

Невиношування вагітності (НВ) є однією з актуальних медико-соціальних проблем сучасного акушерства та репродуктології. Відомо, що 12–15% від усіх клінічно встановлених вагітностей завершується самовільним абортom (СА) [1, 2, 3], при цьому 84,2% з них переривається до 11 тижнів гестації [4]. Вагітність, що не розвивається, обумовлює 45–88% ранніх репродуктивних втрат (РРВ) [5].

Однією з вагомих і доведених причин замерлої вагітності (ЗВ) є хромосомні аномалії (ХА), поширеність яких у I триместрі коливається від 38 до 66% [6–10]. Зазвичай що раніше виникає ЗВ/СА, то вищою є частота ХА [2, 11]. Хоча більшість ХА, що ведуть до РРВ, виникають спорадично, безсумнівним фактором ризику НВ, окрім материнського віку [2, 12, 13], є батьківське носійство збалансованих та мозаїчних аберацій хромосом. За різними даними, відсоток ХА, виявлений серед подружжів з РРВ, варіює від 0,5 до 22,7%, що спостерігалось в дослідженнях з різним дизайном і особливостями вибірки та залежить, в першу чергу, від кількості ЗВ/СА в анамнезі [14–18].

Мета дослідження – з'ясувати поширеність та спектр ХА серед подружніх пар (ПП) зі спорадичними та звичними РРВ, що мешкають у центральних та південно-східних областях України.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Одним зі спеціалізованих напрямків діяльності ОКЗ «Міжобласний центр медичної генетики і пренатальної діагностики» (м. Кривий Ріг) є надання медико-генетичної консультативно-діагностичної та лікувально-профілактичної допомоги родинам із патологією репродуктивної функції, в тому числі з НВ.

З 1997 до 2016 р. до нашого центру звернулося 2855 подружніх пар із РРВ, що мешкають в шести областях (Дніпропетровська, Запорізька, Кіровоградська, Миколаївська, Черкаська, Херсонська) Центрального та Південно-Східного регіонів України. Всім подружжям проводилось медико-генетичне консультування (клініко-генеалогічний аналіз, соматогенетична оцінка фенотипу) та комплексне клінічне, інструментальне і лабораторне дослідження.

Окремо було проведено цитогенетичне дослідження 1869 жінкам, 1788 чоловікам та 1781 подружній парі (загалом 3657 індивідумів) із РРВ.

Каріотипування лімфоцитів периферійної крові проводилося непрямим методом з використанням поживного середовища для клітин та тканин RPMI (англ. *Roswell Park Memorial Institute medium*), сироватки ембріональної телячої, фітогемаглютиніну (в 1997–2005 рр.); з 2006 року використовувалася культуральна суміш РВ-MAX «Gibco» (США) [19].

Для аналізу застосовували GTG – традиційний цитогенетичний метод з використанням диференційного забарвлення, що дозволяє виявити відхилення в структурі і кількості хромосом. Хромосомні препарати аналізували за допомогою дослідницьких мікроскопів Axioimager A1 та Axioskop-40 «Zeiss» (Німеччина) та комп'ютерної програми «ВідеоТест-Каріо 3.1».

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В результаті комплексного клінічного, психосоматичного, лабораторного (в т. ч. гормонального) та інструментального (УЗД, гістероскопія, рентгенографія, КТ, МРТ) обстеження 2855 жінок із НВ (в терміні від 5 до

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2017.35.54-60>

УДК: 575.116.4.021.423:612.6

22 тижнів гестації та більше), які звернулись до нашого закладу в період від 1997 до 2016 р. включно, були виявлені аномалії розвитку матки, поліпи, субмукозні міоматозні вузли, істміко-цервікальна недостатність, деякі ендокринні захворювання та розлади як найбільш вірогідні самостійні фактори переривання вагітності. Окремо було проведено цитогенетичне дослідження 1869 жінок, 1788 чоловіків та 1781 подружньої пари (загалом 3657 індивідуумів) лише з РРВ. З числа цих каріотипованих пар 2 і більше СА/ЗВ в анамнезі мали 61% подружжів.

В 344 (9,4%) випадках каріотип пацієнтів містив різні типи хромосомних перебудов (табл. 1): перичентричні інверсії (inv), робертсонівські транслокації (der), реципрокні збалансовані транслокації (t), а також маркерні хромосоми (mar), які переважали над числовими мозаїчними хромосомними абераціями (94,77% та 5,23% випадків відповідно).

**Таблиця 1. Виявлені хромосомні аномалії та поліморфізм хромосом у подружніх пар із ранніми репродуктивними втратами**

Аналізована ознака	Подружні пари	Жінки	Чоловіки
<b>ВСЬОГО</b>	<b>1781</b>	<b>2855</b>	<b>1788</b>
≥ 1 СА/ЗВ	695	1101	698
≥ 2 СА/ЗВ	1086	1754	1090
<b>Каріотиповано</b>	<b>1781</b>	<b>1869</b>	<b>1788</b>
з ХА	21	189	155
ХА при 1 СА/ЗВ	4	66	59
ХА при ≥ 2 СА/ЗВ	17	123	96
<b>Інверсії:</b>			
Перичентричні	3	82	77
Парацентричні	–	–	–
<b>Хромосоми:</b>			
1	–	4	6
2	2	12	4
3	–	8	6
9	3	28	37
11	2	10	10
16	–	2	3
Y	–	–	1
Інші хромосоми	3	18	10
<b>Транслокації:</b>			
Реципрокна	6	84	69
Робертсонівська	–	9	4
<b>Маркерна хромосома</b>	–	–	1
<b>Мозаїцизм хромосом:</b>			
Моносомія Х (45,Х/46,ХХ)/і(Хq)	–	12	–
Полісомія Х (47,ХХХ/46,ХХ)	–	2	–
Синдром Клайнфельтера 47,ХУУ/46,ХУ	–	–	3
47,ХУУ/46,ХУ	–	–	1
<b>Поліморфізм:</b>			
ps+, pstk+	–	2	2
Y	–	–	13

Зусів виявлених ХА частіше за все зустрічались транслокації. Реципрокні транслокації виявлені у 153 випадках (48,3% від всіх ХА, виявлених серед жінок та чоловіків; частота транслокацій серед усіх обстежених склала 4,1%), при цьому в жінок – 84 (44,4% від усіх ХА) випадки, в чоловіків – 69 (44,5% від усіх

ХА) випадків, в обох у подружній парі – 6 (28,6%). Робертсонівські транслокації було виявлено в 13 випадках (9 у жінок та 4 у чоловіків), що загалом склало 3,8% від всіх ХА; серед усіх обстежених частота склала 0,35%. Перичентричні інверсії виявлені в 159 випадках (46,2% від усіх ХА); серед усіх обстежених частота склала 4,3%, при цьому в жінок – 82 (43,4% від всіх ХА), у чоловіків – 77 (49,7% від всіх ХА). Перичентрична інверсія 9 хромосоми була виявлена в 65 випадках, що склало 40,89% від усіх перичентричних інверсій і 18,89% від усіх ХА. Парацентричні інверсії серед каріотипованих подружжів із РРВ у нашому дослідженні не виявлені.

В 21 випадку спостерігалось поєднання різних ХА у ПП із НВ (табл. 2).

**Таблиця 2. Поєднання хромосомних аномалій у подружніх пар із невиношуванням вагітності**

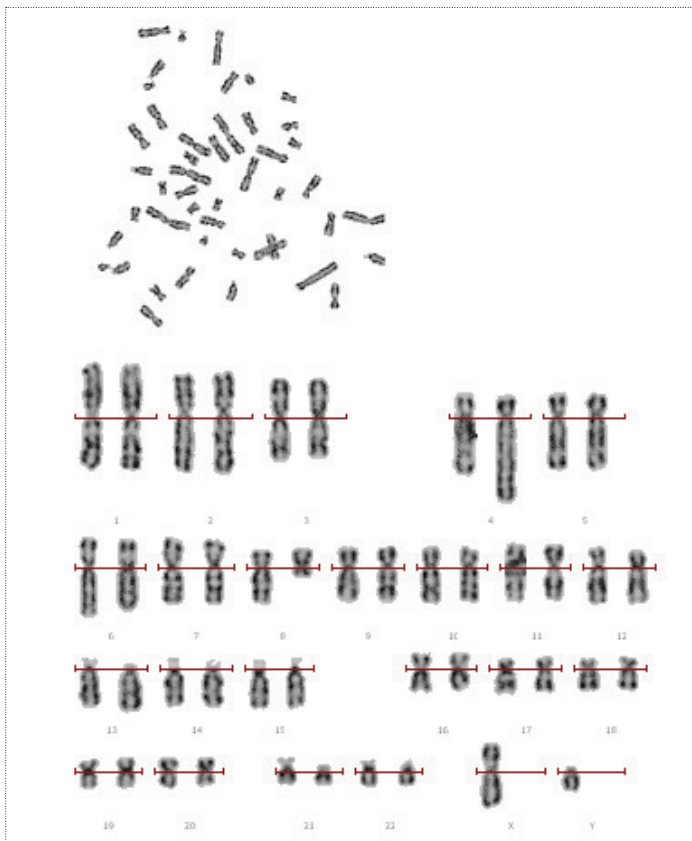
ПП з ХА	ПП	Кількість СА/ЗВ у ПП	Жінки	Чоловіки
Транслокація/ транслокація	6	1	46,XX, t (3;8)(p23;q23)	46,XY, t (16;21)(q22;p11)
		6	46,XX, t (16;20)(q22;q12)	46,XY, t (16;17)(q22;q24)
		4	46,XX, t (3;16)(p23;q23)	46,XY, t (1;3)(p31;p26)
		3	46,XX, t (16;18)(q22;p11)	46,XY, t (9;18)(q22;p11)
		2	46,XX, t (3;17)(p23;q24)	46,XY, t (16;20)(q22;q12)
		2	46,XX, t (3;16)(p23;q12)	46,XY, t (12;17)(q22;p12)
Транслокація/ інверсія	10	1	46,XX, inv (2)(p11q13)	46,XY, t (16;18)(p13;q21)
		1	46,XX, inv (2)(p11q14)	46,XY, t (3;9)(p21;p23)
		3	46,XX, t (16;22)(q22;p11)	46,XY, inv (9)(p13q13)
		4	46,XX, inv (12)(p12q12)	46,XY, t (12;17)(q22;q24)
		5	46,XX, t (2;16)(q31;q23)	46,XY, inv (11)(p13q13)
		3	46,XX, t (3;10)(q25;q25)	46,XY, inv (7)(p13q22)
		5	46,XX, t (1;4)(p21;q35)	46,XY, inv (9)(p13q13)
		3	46,XX, t (16;17)(q22;p11)	46,XY, inv (17)(p11;q25)
		2	46,XX, t (3;6)(q25;q25)	46,XY, inv (11)(p13q21)
		2	46,XX, inv (9)(p13q13)	46,XY, t (5;15)(p15;q11)
Транслокація/ ХУУ	1	2	46,XX, t (16;20)(q22;p12)	mos 47,ХУУ/46,ХУ
Транслокація/ і(Х)	1	1	46,Х, i (Хq)	46,XY, t (16;20)(q22;p12)
Інверсія/ інверсія	3	2	46,XX, inv (16)(p11q13)	46,XY, inv (7)(p11q25)
		2	46,XX, inv (17)(p11q25)	46,XY, inv (11)(p13q21)
		2	46,XX, inv (11)(p13q21)	46,XY, inv (7)(p11q22)

У 6 ПП чоловік та жінка мали транслокації, у 10 ПП мали місце комбінації транслокацій та інверсій; в 3 випадках обоє батьків мали інверсії, також відзначено по одному випадку комбінації транслокація/полісомія та ізохромосома Х/транслокація.

Кількість РРВ у цих випадках коливалась від 1 до 6, і була найбільшою в подружжів з транслокаціями (в середньому 3 ЗВ/СА) та при комбінації транслокація/інверсія (в середньому 2,9 ЗВ/СА), у випадку інверсії в обох батьків кількість ЗВ/СА в середньому склала 2.

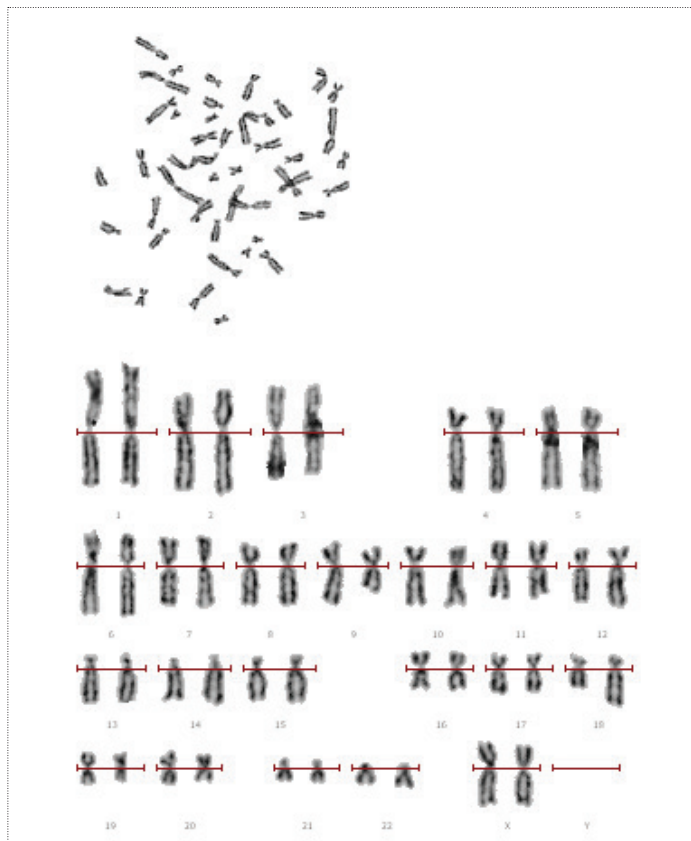
Серед реципрокних транслокацій, виявлених у подружжів з РРВ, як у жінок, так і в чоловіків найчастіше зустрічались транслокації 1,2,3,9 та 16 хромосом (рис. 1–3). У більшості випадків були задіяні наступні комбінації хромосом: (1;3); (2;3); (3;11); (9;11); (9;16); (16;17).

Що стосується робертсонівських транслокацій, то в нашому дослідженні найпоширенішою в каріотипах дериватною хромосомою виявилася der (13;14)(q10;q10) (рис. 4) – 69,23% від загального числа дериватних хромосом. Виявлено, що присутність такої ХА в каріотипі супроводжується порушенням сперматогенезу в чоловіків [20]. Це пояснюється тим, що в носія робертсонівської транслокації (каріотип 45,ХУ) внаслідок



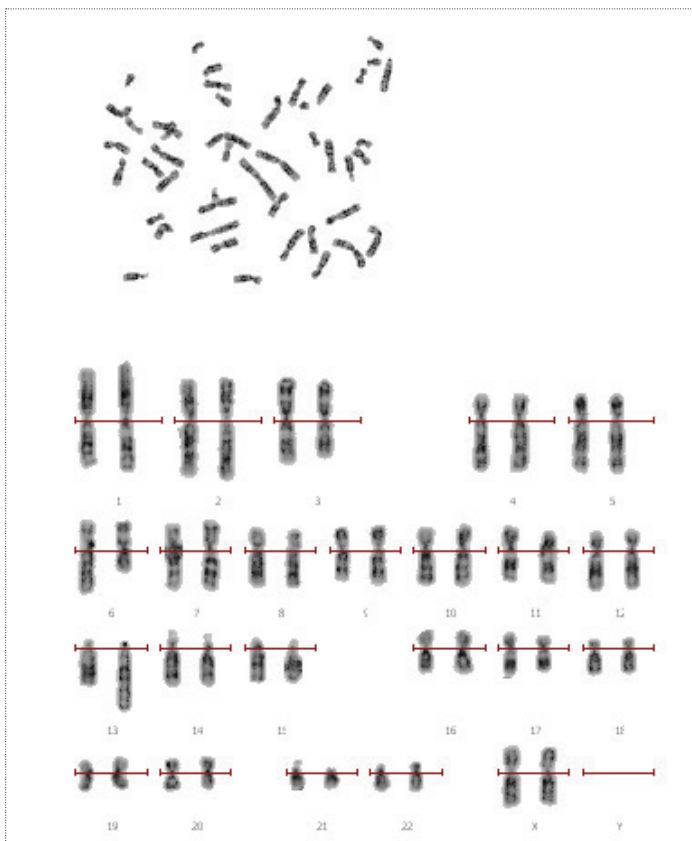
**Рисунок 1.** Кариограма пацієнта в матеріалі лімфоцитів периферійної крові: 46,XY, t (4;8)(q34;q12)

Збільшення 10 x 100, програмне забезпечення «ВідеоТест-Каріо 3.1»



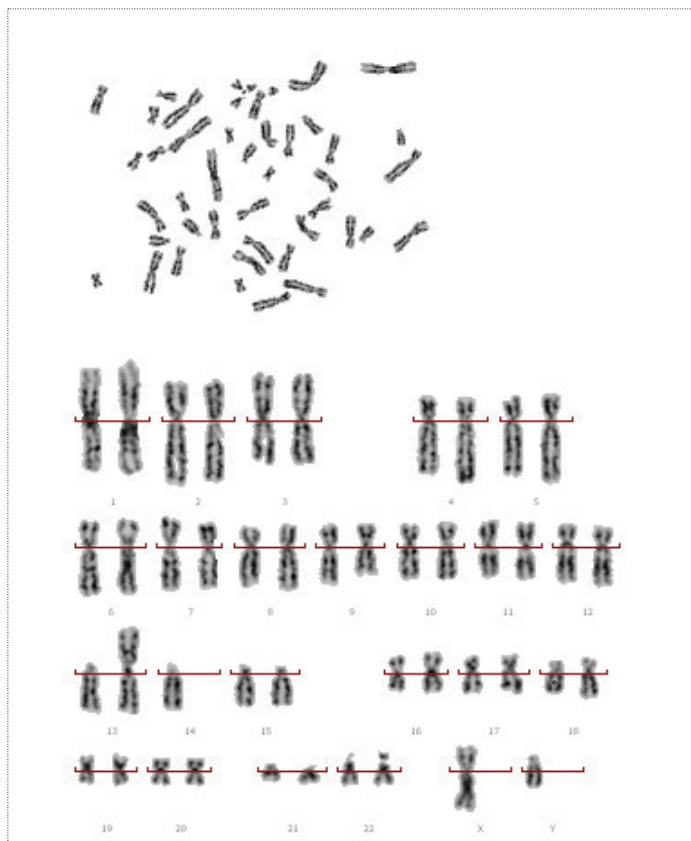
**Рисунок 3.** Кариограма пацієнтки в матеріалі лімфоцитів периферійної крові: 46,XX, t (9;18)(q22;q22)

Збільшення 10 x 100, програмне забезпечення «ВідеоТест-Каріо 3.1»



**Рисунок 2.** Кариограма пацієнтки в матеріалі лімфоцитів периферійної крові: 46,XX, t (6;13)(q15;q33)

Збільшення 10 x 100, програмне забезпечення «ВідеоТест-Каріо 3.1»



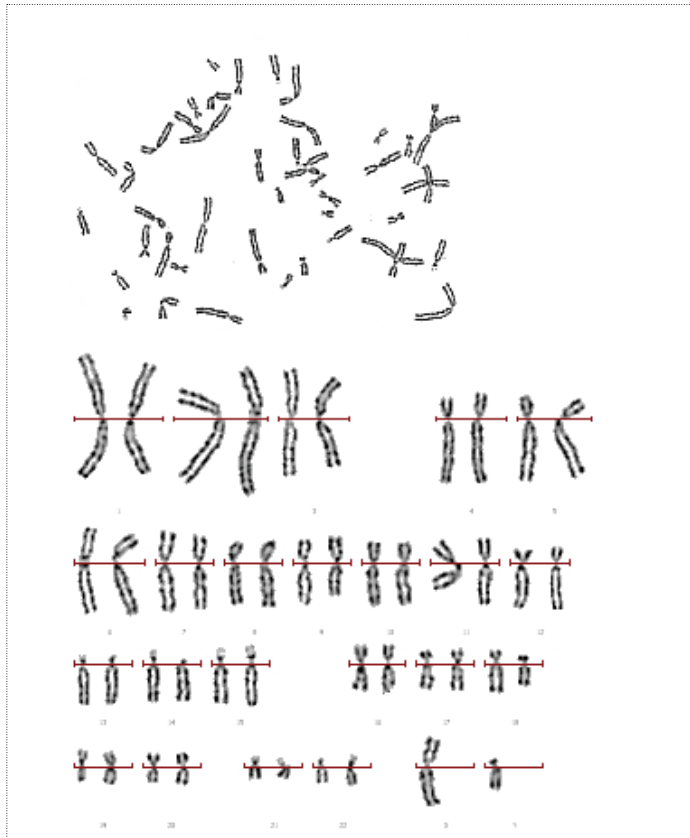
**Рисунок 4.** Кариограма пацієнта в матеріалі лімфоцитів периферійної крові: 45,XY, der (13;14)(q10;q10)

Збільшення 10 x 100, програмне забезпечення «ВідеоТест-Каріо 3.1»

док втрати обох коротких плечей замість двох пар хромосом залишається лише одна з двома довгими плечима, і гамети такого чоловіка можуть формувати нежиттєздатну зиготу.

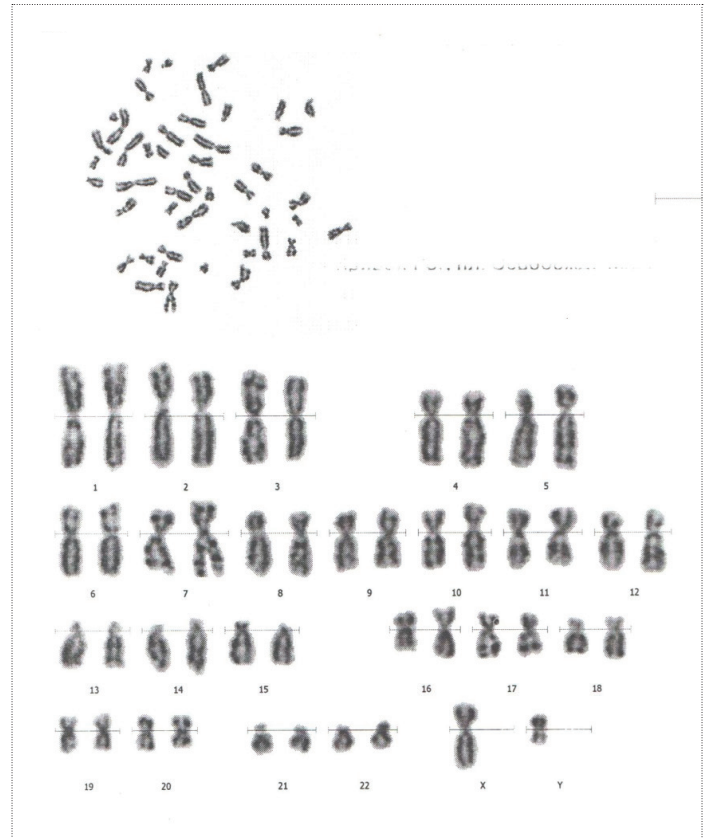
Така ж сама робертсонівська транслокація в жінки також знижує можливість народити дитину. Водночас відзначено рідкісні випадки, коли жінки-носії таких транслокацій народжували здорових дітей, але їх слід вважати винятком [21].

У нашому дослідженні найчастіше спостерігались перичентричні інверсії хромосоми 9 (40,9%) (рис. 5), хромосоми 11 (12,6%), хромосоми 2 (10,1%), хромосоми 3 (8,8%). Інверсії решти хромосом склали 27,7% (рис. 6).



**Рисунок 5.** Кариограма пацієнта в матеріалі лімфоцитів периферійної крові: 46,XY, inv (9)(p12q13)

Збільшення 10 x 100, програмне забезпечення «ВідеоТест-Каріо 3.1»



**Рисунок 6.** Кариограма пацієнта в матеріалі лімфоцитів периферійної крові: 46,X, inv (Y)(p11,2q12)

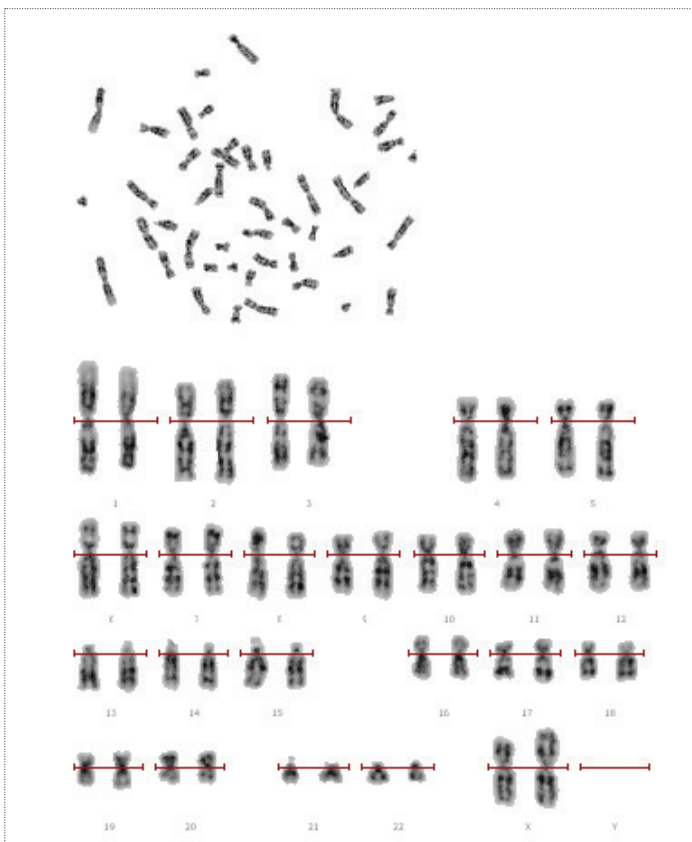
Збільшення 10 x 100, програмне забезпечення «ВідеоТест-Каріо 3.1»

**Таблиця 3.** Кількість випадків інверсії з урахуванням числа попередніх самовільних абортів/завмерлих вагітностей у подружжя або подружніх пар

Номер хромосоми з інверсією	Кількість СА/ЗВ	1 СА/ЗВ	2 СА/ЗВ	3 СА/ЗВ	4 СА/ЗВ	5 СА/ЗВ
1* <sup>-3</sup>		4	5	1	–	–
2* <sup>-1</sup>		6	3	6	1	–
3		5	5	2	1	1
6		5	3	–	–	–
7		–	2	1	1	–
9* <sup>-65</sup>		19	32	6	5	3
11		4	12	3	–	1
16		2	3	–	–	–
17		2	5	3	–	2
Y* <sup>-1</sup>		1	–	–	–	–
Інші		2	1	–	1	–
Всього		50	71	22	9	7

\* Перичентричні інверсії, які згідно з міжнародною класифікацією відносяться до варіантів норми.

ності ізохромосоми 45,X,i(Xq) (рис. 7), 2 випадки мозаїчного кариотипу полісомії за X (47,XXX/46,XX), 3 випадки дисомії X – синдром Клайнфельтера, 3 випадки делеції термінальної ділянки короткого плеча 46,X,del(X)(p21→pter). В залежності від розміру делеції короткого плеча X-хромосоми (відсутність всього плеча, термінальні, інтерстиціальні делеції) фенотип у жінок варіює від повної маніфестації ознак, характерних для синдрому Шерешевського-Тернера, до наявності неплідності без явних фенотипових проявів (критичний район синдрому Шерешевського-Тернера локалізований на короткому плечі хромосоми X на ділянці p 11.2–p22.1) [22].



**Рисунок 7.** Кариограма пацієнтки в матеріалі лімфоцитів периферійної крові: 46,X,i(Xq)

Збільшення 10 x 100, програмне забезпечення «ВідеоТест-Каріо 3.1»

В нашому дослідженні було виявлено лише один випадок із мозаїчною додатковою маркерною хромосомою (mar), що склало 0,4% від усіх ХА у ПП з РРВ. Згідно з літературними даними, додаткові маркерні хромосоми в залежності від вибірки зустрічаються з частотою 0,8–1,2% [23].

Крім ЗВ/СА, у 164 з усіх подружжів з РРВ в анамнезі було народження дітей, при цьому в 26 (1,45%) з усіх ПП також було зареєстровано обтяжений акушерський анамнез, обумовлений пізніми репродуктивними втратами, такими як антенатальна загибель плода (5 випадків, в одному з яких у батька була знайдена інверсія 6 хромосоми); мертвонародження незрозумілого походження (2 випадки); передчасні пологи до 32 тижнів (6 випадків у трьох родин); смерть у ранньому перинатальному періоді (2 випадки). Крім того, в 10 подружжів мало місце народження дітей з різними вродженими вадами розвитку (ВВР), серед яких були: критичні вроджені вади серця (3 випадки), діа-

фрагмальна кила (1), гамартома легені (1), при цьому батько мав перичентричну інверсію 9 хромосоми, гідроцефалія (1), аномалія опорно-рухового апарату (1) та множинні ВВР (3). Також в анамнезі цих подружжів зареєстровано народження двох дітей із регулярною трисомією 21, при цьому один з батьків був носієм збалансованої реципрокної транслокації (16;17). Ще в одній родині зафіксовано народження дитини з трисомією хромосоми 13.

У трьох подружжів пар мали місце переривання вагітності за медичними показаннями в зв'язку з ультразвуковою пренатальною діагностикою множинних ВВР (ці випадки не кариотиповані). Таким чином, розповсюдженість окремих ВВР та трисомії 21 в родині із РРВ в нашому дослідженні не відрізнялася від загальнопопуляційної частоти синдрому Дауна та ВВР.

В роботах інших дослідників відсоток виявлених ХА в парах із репродуктивними втратами варіює від 0,5 до 8% [24, 25]. Як зазначає О. Vespelova [16], численними дослідженнями було встановлено, що в подружжів із РРВ частота ХА, які призводять до СА, варіює від 1,3 до 22,7%.

Реципрокні транслокації в подружжів пар із невиношуванням вагітності в інших дослідженнях оцінюються на рівні 0,8–2,07% [18, 26]. Робертсонівські транслокації в дослідженнях мали місце в 0,6–0,86% пар [18, 26]. При цьому деякі дослідники оцінюють рівень транслокацій в парах зі звичним НВ у 4–5% [28–30].

Перичентричні інверсії, що супроводжуються морфологічними змінами хромосом, досить широко представлені в людській популяції та детально досліджені. За даними Американського товариства з репродуктивної медицини (American Society for Reproductive Medicine) від 2007 р. [18], частота інверсій у парах із невиношуванням вагітності складає близько 1,14%.

Перичентричні інверсії, особливо хромосом групи А, негативно впливають на фертильність (12% носіїв інверсії неплідні), тоді як у носіїв парацентричної інверсії фертильність зазвичай не порушена [31].

Ми проаналізували дані різних літературних джерел щодо частоти інверсій саме тих хромосом, що зустрічалися серед батьків у нашому дослідженні. Нам вдалося знайти інформацію лише стосовно окремих інверсій 2, 9 та Y-хромосоми (відносно поширеності решти хромосом та їх асоціації з розладами репродуктивної функції будь-яких даних ми не знайшли). Популяційна частота перичентричної інверсії 2 хромосоми серед новонароджених коливається від 0,0001 до 0,013 [32, 33].

У дорослих носіїв перичентричної інверсії двічі частіше спостерігаються СА та мертвонародження, ніж у загальній популяції. За даними М. Djalali та співавторів [34], у родині носіїв зазначеної інверсії 11,2% вагітностей завершилися мертвонародженням та СА. Хоча носії перичентричної інверсії 2 у своїй більшості мають звичайний фенотип, ця інверсія частіше виявляється серед осіб із розумовою відсталістю та/або вродженими аномаліями розвитку [35]. В нашому дослідженні загальна частота перичентричної інверсії хромосоми 2 склала в цілому 0,43% (серед жінок – 0,64%, серед чоловіків – 0,22%).

Найбільше опубліковано даних стосовно випадків перичентричної інверсії хромосоми 9, популяційна частота якої складає 0,13–1,07% [36–38]. Серед 600 осіб із вродженими вадами розвитку, затримкою розумового розвитку, ПП зі звичним НВ, мертвородженням та народженням дітей із синдромом Дауна перичентрична інверсія зустрічалась у 4% випадків [39]. В нашому дослідженні загальна поширеність перичентричної інверсії хромосоми 9 складала 1,7% (серед жінок – 1,49%, серед чоловіків – 2,07%).

Частота перичентричної інверсії Y-хромосоми inv (Y) (p11q11) загалом складає 1–2 випадки на 1000 [40], але варіює в різних популяціях. Наприклад, при цитогенетичному дослідженні 14 835 новонароджених в японській популяції було знайдено лише один випадок інверсії Y, тоді як серед мусульманського населення Південної Африки ця інверсія була знайдена в 5,7% [41], а серед тайванського – лише в 0,27% [28]. Зазвичай вона не впливає на фертильність її носіїв, але описано декілька випадків неплідності в чоловіків з такою інверсією, які мали астеноспермію та олігоспермію [42–44]. Проведені при цьому молекулярні дослідження показали наявність термінальних мікроделецій [42]. В нашому дослідженні інверсія Y була знайдена лише в одному випадку, відповідно її частота складала 0,056%.

Дослідження S. Patil та H. Lubs [45] показало, що подовжене довге плече Y-хромосоми (Yq+) в 5 разів частіше зустрічалось серед новонароджених хлопчиків, чиї матері мали понад 3 CA, ніж серед тих, матері яких мали спорадичні CA. З іншого боку, PPB вдвічі частіше спостерігались серед матерів, які народили хлопчиків із Yq+ [46].

В одному з масштабних досліджень 11 148 новонароджених Yq+ було знайдено у 0,52% хлопчиків [47]. Варіабельність дов-

жини Y-хромосоми серед чоловіків у двох індійських популяціях складала 3% та 5% [48], але це було суцільне дослідження без відбору пацієнтів з репродуктивними розладами в родині.

## ВИСНОВКИ

У нашому дослідженні хромосомні перебудови в жінок із ранніми репродуктивними втратами були виявлені в 10,11% випадків, у чоловіків – в 8,66%, але різниця зустрічаємості ХА між подружжям є недостовірною. При цьому деякі дослідники відзначали достовірно більшу поширеність хромосомних аберацій у жінок в порівнянні з чоловіками (Ж:Ч – 2:1 та 3:1) [18, 27].

Хромосомні аномалії мали 6,9% ПП з 1 CA/3В, тоді як у ПП з 2 і більше репродуктивними втратами ХА склали 7,7%. Хромосомні перебудови, зокрема деякі перичентричні інверсії, розглядаються як варіант норми відповідно до міжнародної номенклатури хромосом, наприклад, перичентрична інверсія хромосоми 9 (p13q13), хромосоми 1, хромосоми 2 (p11.2q13), хромосоми Y (p11.2q11.2) в нашому дослідженні зустрічалися в 40 чоловіків та 30 жінок.

З урахуванням виключення варіантів поліморфізму частота ХА серед жінок із PPB складала 8,5%, серед чоловіків – 6,4%, а в цілому серед усіх каріотипованих батьків – 7,5%, що не відрізняється від поширеності ХА у ПП з невиношуванням вагітності в інших популяціях.

Згідно з отриманими результатами, ХА в подружжя є вірогідним етіологічним чинником майже 10% випадків рецидивуючих ЗВ/СА. Таким чином, каріотипування подружніх пар із невиношуванням вагітності з наступною пренатальною/преімплантаційною діагностикою є незмінним стандартом у практиці медико-генетичного консультування.

## ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Sidelnikova, V.M., Sukhikh, G.T. Unintention of pregnancy: A guide for practicing doctors. Moscow. Medical Information Agency LLC (2010): 536 p.
- Howard, J.A. Carp. Recurrent Pregnancy Loss: Causes, Controversies, and Treatment. 2nd edition. Taylor&Francis Group, LLC (2007).
- García-Enguידanos, A., Calle, M.E., Valero, J., et al. "Risk factors in miscarriage: a review." Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 102.2 (2002):111–9.
- Makino, T., et al. "Survey of 1120 Japanese Women With a History of Recurrent Spontaneous Abortions." Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 44.2 (1992): 123–30.
- Radzinsky, V.E., Dimitrova, V.I., Mayskova, I.Y. Non-developing pregnancy. Moscow. GEOTAR-Media.
- Boue, J., Boue, A., Lazar, P. "Retrospective and prospective epidemiological studies of 1500 karyotyped spontaneous human abortions." Teratology 12.1 (1975): 11–26.
- Kline, J., Stein, Z. Epidemiology of Chromosomal Anomalies in Spontaneous Abortion: Prevalence, Manifestation and Determinants. Spontaneous and Recurrent Abortion. Chicago. Oxford Blackwell Scientific (1987): 29–50.
- Menasha, J., Levy, B., Hirschhorn, K., Kardon, N.B. "Incidence and spectrum of chromosome abnormalities in spontaneous abortions: New insights from a 12-year study." Genetics in Medicine 7.4 (2005): 251–63.
- Hassold, T., Chen, N., Funkhouser, J., et al. "A cytogenetic study of 1000 spontaneous abortions." Annals of Human Genetics 44.2 (1980): 151–64.
- Jacobs, P.A., Hassold, T.J. "The Origin of Numerical Chromosome Abnormalities." Advances in Genetics (1995): 101–33.
- Zimmermann, B., Hill, M., Gemelos, G., et al. "Noninvasive prenatal aneuploidy testing of chromosomes 13, 18, 21, X, and Y, using targeted sequencing of polymorphic loci." Prenatal Diagnosis 32.13 (2012): 1233–41.
- Веропотвелян, Н.П. Ассоциация возраста матери с ранними репродуктивными потерями хромосомной этиологии / Н.П. Веропотвелян // Здоровье женщины. – 2015. – №2 (98). – С. 44–48. Veropotvelyan, N.P. "Association of the mother's age with early reproductive loss of chromosomal etiology." Woman's health 2.98 (2015): 44–8.
- Веропотвелян, М.П. Прогностичний ризик анеуплоїдії при майбутній вагітності в залежності від числа попередніх репродуктивних втрат і віку матері / М.П. Веропотвелян // Здоровье женщины. – 2016. – №10. – С. 28–32. Veropotvelyan, M.P. "Predictive risk of aneuploidies during future pregnancies, depending on the number of previous reproductive loss and mother's age." Woman's Health 10 (2016): 28–32.
- Rubio, C., Simón, C., Vidal, F., et al. "Chromosomal abnormalities and embryo development in recurrent miscarriage couples." Hum Reprod 18.1 (2003):182–8.
- Celep, F., Karagüzel, A., Ozeren, M., Bozkaya, H. "The frequency of chromosomal abnormalities in patients with reproductive failure." Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 127.1 (2006): 106–9.
- Bespalova, O.N. "Genetics of miscarriage." Journal of Obstetrics and Women's Diseases LVI (2007): 81–95.
- Elghezal, H., Hidar, S., Mougou, S., et al. "Prevalence of chromosomal abnormalities in couples with recurrent miscarriage." Fertil Steril 88 (2007): 721–3.
- Sheth, F.J., Liehr, T., Kumari, P., et al. "Chromosomal abnormalities in couples with repeated fetal loss: An Indian retrospective study." Indian J Hum Genet 19.4 (2013): 415–22.
- Цитогенетичні методи дослідження хромосом людини. Методичні рекомендації. Київ (2003). Cytogenetic methods of human chromosomes. Guidelines. Kyiv (2003).
- Mikelssoor, R., Lissitsina, J. "Cytogenetic analyses of families with fertility problems." Congress LabMed 1 (2006): 171.
- Baranov, V.S., Kuznetsova, T.V. Cytogenetics of human embryonic development. St. Petersburg (2007): 640 p.
- Guttenbach, M. "Analysis of structural and numerical chromosome abnormalities in sperm of normal men and carriers of constitutional chromosome aberration. A review." Hum Genet 100.1 (1997): 1–21.
- Denisenko, S.V., Dariy, A.S., Kononenko, M.I., Zerova-Lyubimova, T.E. Genetics of reproduction. K.Perz-TA (2008): 652 p.
- Vorsanova, S.G., Yurov, Y.B. "Molecular-cytogenetic diagnosis of chromosomal abnormalities in married couples with reproductive disorders." Reproduction problems 4 (1998): 41–6.
- Chromosome abnormalities and genetic counseling. 4th edition. Oxford monographs on medical genetics. Ed. by R.J. McKinlay. Gardner (2011).
- Rubio, C., Simon, S., Vidal, F., et al. "Chromosomal abnormalities and embryo development in recurrent miscarriage couples." Hum Reprod 18 (2003): 182–8.

27. Fan, H.T., Zhang, M., Zhan, P., et al. "Structural chromosomal abnormalities in couples in cases of recurrent spontaneous abortions in Jilin Province, China." *Genet Mol Res* 22.1 (2016): 15.
28. Elghezel, H., Hidar, S., Mougou-Zerelli, S., Saad, A. "Prevalence of chromosomal abnormalities in couples with recurrent miscarriage." *Fertility and sterility* 88.3 (2007): 721–3.
29. Simpson, J.L., Meyers, C.M., Martin, A.O., et al. "Translocations are infrequent among couples having repeated spontaneous abortions but no other abnormal pregnancies." *Fertil Steril* 51 (1989): 811–4.
30. De Braekeleer, M., Dao, T.N. "Cytogenetic studies in couples experiencing repeated pregnancy losses." *Human Reprod* 5 (1990): 519–28.
31. Simpson, J.L., Elias, S., Martin, A.O. "Parental chromosomal rearrangements associated with repetitive spontaneous abortions." *Fertil Steril* 36 (1981): 584–90.
32. Jacobs, P.A., Melville, M., Ratcliffe, S.A. "A cytogenetic survey of 11,680 newborn infants." *Ann Hum Genet* 37 (1974): 359–76.
33. Nielsen, J., Sillesen, I. "Incidence of chromosome aberrations among 11,148 newborn children." *Hum Genet* 30.1 (1975): 1–12.
34. Djalali, M., Steinbach, P., Bullerdiek, J., et al. "The significance of pericentric inversions of chromosome 2." *Hum Genet* 72.1 (1986): 32–6.
35. Subrt, I., Kozák, J., Hníková, O. "Microdensitometric identification of the pericentric inversion of chromosome No.2 and of duplication of the short arm of chromosome No.7 in a reexamined case." *Hum Hered* 23.4 (1973): 331–7.
36. Hsu, L.Y.F., Benn, P.A., Tannenbaum, H.L., et al. "Chromosomal polymorphisms of 1, 9, 16, and Y in 4 major ethnic groups: A large prenatal study." *Am J Med Genet* 26 (1987): 95–101.
37. Boué, J., Taillemite, J.L., Hazaël-Massieux, P., et al. "Association of pericentric inversion of chromosome and reproductive failure in ten unrelated families." *Humangenetik* 30 (1975): 217–24.
38. Madan, K., Bobrow, M. "Structural variation in chromosome No. 9." *Annals Genet* 17 (1974): 81–6.
39. Metaxotou, C., Kalpini-Mavrou, A., Panagou, M., Tsenghi, C. "Polymorphism of chromosome 9 in 600 Greek subjects." *Am J Hum Genet* 30 (1978): 85–9.
40. Sutherland, G.R., Gardiner, A.J., Carter, R.F. "Familial pericentric inversion of chromosome 19, inv(19)(p13q13) with a note on genetic counseling of pericentric inversion carriers." *Clin Genet* 10.1 (1976): 54–9.
41. Jones, K.W., Corneo, G. "Location of satellite and homogeneous DNA sequences on human chromosomes." *Nat New Biol* 233.43 (1971): 268–71.
42. Bühler, E.M., Tsuchimoto, T., Jurik, L.P., Stalder, G.R. "Satellite DNA III and alkaline Geimsa staining." *Humangenetik* 26.4 (1975): 329–33.
43. Corneo, G., Ginelli, E., Polli, E. "Isolation of the complementary strands of a human satellite DNA." *J Mol Biol* 33.1 (1968): 331–5.
44. Miklos, G.L., John, B. "Heterochromatin and satellite DNA in man: properties and prospects." *Am J Hum Genet* 31.3 (1979): 264–80.
45. Patil, S.R., Lubs, H.A. "A possible association of long Y chromosomes and fetal loss." *Hum Genet* 35.2 (1977): 233–5.
46. Genest, P. "Chromosome variants and abnormalities in 51 married couples with repeated spontaneous abortions." *Clin Genet* 16.6 (1979): 387–9.
47. Nielsen, J. "Large Y chromosome (Yq+) and increased risk of abortion." *Clin Genet* 13.5 (1978): 415–6.
48. Ghosh, P.K., Singh, I.P. "Morphological variability of the human chromosomes in two Indian populations – Rajputs and Punjabis." *Humangenetik* 29.1 (1975): 67–78.

### ПОШИРЕНІСТЬ ТА СПЕКТР ХРОМОСОМНИХ АНОМАЛІЙ СЕРЕД ПОДРУЖНИХ ПАР ІЗ РАНИМИ РЕПРОДУКТИВНИМИ ВТРАТАМИ Кариологічний аналіз 3657 батьків

**М.П. Веропотвелян**, к. мед. н., головний лікар Міжобласного центру медичної генетики і пренатальної діагностики, м. Кривий Ріг  
**Л.Г. Шаповаленко**, зав. цитогенетичною лабораторією медико-генетичного центру Міжобласного центру медичної генетики і пренатальної діагностики, м. Кривий Ріг  
**О.С. Саваровська**, лікар лаборант-генетик лабораторії цитогенетики хоріальних клітин та лімфоцитів лабораторного відділу пренатальних досліджень Міжобласного центру медичної генетики і пренатальної діагностики, м. Кривий Ріг

**Мета дослідження:** встановлення поширеності та спектру хромосомних аномалій (ХА) серед подружніх пар (ПП) зі спорадичними та звичними раними репродуктивними втратами (РРВ), що мешкають в центральних та південно-східних областях України.

**Матеріали та методи:** окремо проведено цитогенетичне дослідження 1869 жінок, 1788 чоловіків та 1781 подружньої пари (загалом 3657 індивідуумів) із РРВ.

**Результати:** в 344 (9,4%) випадках каріотип пацієнтів мистив різні типи хромосомних перебудов. Реципрокні транслокації виявлені у 153 випадках (48,3% від всіх ХА, виявлених серед жінок та чоловіків); у пар із РРВ частота транслокації складала 4,1%, при цьому в жінок – у 84 (44,4% від всіх ХА) випадках, у чоловіків – в 69 (44,5% від всіх ХА), у подружніх пар – в 6 (28,6%). Робертсонівські транслокації виявлено у 13 випадках (9 у жінок та 4 у чоловіків), що загалом складало 3,8% від всіх ХА; у пар із РРВ їхня частота складала 0,35%.

Перицентричні інверсії виявлено в 159 випадках (46,2% від всіх ХА); у пар із РРВ їхня частота складала 4,3%, при цьому в жінок – у 82 (43,4% від всіх ХА) випадках, у чоловіків – в 77 (49,7% від всіх ХА). Перицентрична інверсія 9 хромосоми була виявлена в 65 випадках, що складає 40,89% від всіх перицентричних інверсій і 18,89% від всіх ХА. Парацентричні інверсії серед каріотипованих подружніх пар із РРВ у нашому дослідженні не зустрічалися.

Виявлено 5 випадків мозаїчного каріотипу 45,X/46,XX (1,5% від всіх ХА), 4 випадки з наявністю ізохромосоми 45,X, i(Xq), 2 випадки мозаїчного каріотипу полісомії за X (47,XXX/46,XX), 3 випадки дисомії X – синдром Клайнфельтера. 3 випадки делеції термінальної ділянки короткого плеча 46,X, del(X)(p21→pter).

**Висновки:** частота ХА серед жінок із РРВ складала 8,5%, серед чоловіків – 6,4%, а в цілому серед усіх каріотипованих батьків – 7,5%, що не відрізняється від поширеності ХА серед подружніх пар із невиношуванням вагітності в інших популяціях.

**Ключові слова:** ранні репродуктивні втрати, невиношування вагітності, самовільні аборти, зазмерлі вагітності, подружні пари, хромосомні аномалії.

### РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И СПЕКТР ХРОМОСОМНЫХ АНОМАЛИЙ СРЕДИ СУПРУЖЕСКИХ ПАР С РАНИМИ РЕПРОДУКТИВНЫМИ ПОТЕРЯМИ Кариологический анализ 3657 родителей

**Н.П. Веропотвелян**, к. мед. н., глав. врач Межобластного центра медицинской генетики и пренатальной диагностики, г. Кривой Рог  
**Л.Г. Шаповаленко**, зав. цитогенетической лабораторией медико-генетического центра Межобластного центра медицинской генетики и пренатальной диагностики, г. Кривой Рог  
**О.С. Саваровская**, врач лаборант-генетик лаборатории цитогенетики хоримальных клеток и лимфоцитов лабораторного отдела пренатальных исследований Межобластного центра медицинской генетики и пренатальной диагностики, г. Кривой Рог

**Цель исследования:** установление распространенности и спектра хромосомных аномалий (ХА) среди супружеских пар (СП) со спорадическими и привычными раними репродуктивными потерями (РРП), проживающих в центральном и юго-восточных областях Украины.

**Материалы и методы:** отдельно проведено цитогенетическое исследование 1869 женщин, 1788 мужчин и 1781 супружеской пары (всего 3657 индивидуумов) с РРП.

**Результаты:** в 344 (9,4%) случаях каріотип пацієнтів мистив різні типи хромосомних перебудов. Реципрокні транслокації виявлені у 153 випадках (48,3% від загального числа ХА, виявлених серед жінок і чоловіків); у пар с РРП частота транслокацій складала 4,1%, при цьому у жінок – в 84 (44,4% від всіх ХА) випадках, у чоловіків – в 69 (44,5% від всіх ХА), у подружніх пар – в 6 (28,6%). Робертсонівські транслокації виявлені у 13 випадках (9 у жінок і 4 у чоловіків), що в цілому складало 3,8% від всіх ХА; у пар с РРП їх частота складала 0,35%.

Перицентричні інверсії виявлені у 159 випадках (46,2% від загального числа ХА); у пар с РРП їх частота складала 4,3%, при цьому у жінок – в 82 (43,4% від всіх ХА) випадках і у чоловіків – в 77 (49,7% від всіх ХА). Перицентрична інверсія 9 хромосоми була виявлена в 65 випадках, що становить 40,89% від загального числа перицентричних інверсій і 18,89% від загального числа ХА. Парацентричні інверсії серед каріотипованих пар с РРП в нашому дослідженні не зустрічалися.

Виявлено 5 випадків мозаїчного каріотипу 45,X/46,XX (1,5% від всіх ХА), 4 випадки з наявністю ізохромосоми 45,X, i(Xq), 2 випадки мозаїчного каріотипу полісомії по X (47,XXX/46,XX), 3 випадки дисомії X – синдром Клайнфельтера. 3 випадки делеції термінального участка короткого плеча 46,X, del(X)(p21→pter).

**Выводы:** частота встречаемости ХА среди женщин с РРП составила 8,5%, среди мужчин – 6,4%, а в целом среди всех каріотипованих родителей – 7,5%, что не отличается от распространенности ХА у супружеских пар с невынашиванием беременности в других популяциях.

**Ключевые слова:** ранние репродуктивные потери, невынашивание беременности, самопроизвольные аборт, замершие беременности, супружеские пары, хромосомные аномалии.

### INCIDENCE AND SPECTRUM OF CHROMOSOMAL ABNORMALITIES DETECTED IN MARRIED COUPLES WITH EARLY LOSSES OF PREGNANCY A karyological analysis of 3657 parents

**M.P. Veropotvelyan**, PhD, Chief Physician of the Multiregional Center of Medical Genetics and Prenatal Diagnosis, Kryvyi Rih  
**L.G. Shapovalenko**, head of Cytogenetic laboratory of the Medical genetic center, Multiregional Center of Medical Genetics and Prenatal Diagnosis, Kryvyi Rih  
**O.S. Savarovska**, lab assistant at the Laboratory of cytogenetics of the chorion cells and lymphocytes of the Laboratory department of prenatal studies, Multiregional Center of Medical Genetics and Prenatal Diagnosis, Kryvyi Rih

**The aim of the study** was to establish the incidence and spectrum of chromosomal abnormalities (CA) in married couples (MC) with sporadic and habitual early pregnancy losses (EPL) inhabiting south-east and central regions of Ukraine.

**Materials and methods:** A cytogenetic study of 1869 women, 1788 men, and 1781 married couples (a total of 3657 individuals) with EPL was performed separately.

**Results:** In 344 cases (9.4%), the patients' karyotype contained various types of chromosomal rearrangements. Reciprocal translocations were found in 153 cases (48.3% of the total number of CA detected in women and men); in the case of couples with EPL the frequency of translocations was 4.1%, while in women – 84 (44.4% of all CA) cases, in men – 69 (44.5% of all CA), and in married couples – 6 (28.6%). Robertson's translocations were found in 13 cases (9 in women and 4 in men), which amounted to 3.8% of all CA; their frequency in couples with EPL was 0.35%.

Pericentric inversions were found in 159 cases (46.2% of the total number of CA), in couples with EPL their frequency made 4.3%, while in women – 82 (43.4% of all CA) cases and in men – 77 (49.7% of all CA). Pericentric inversion of chromosome 9 was detected in 65 cases, which is 40.89% of the total number of pericentric inversions and 18.89% of the total number of CA. Paracentric inversions in the karyotyped families with EPL are not detected by our study.

Five cases with a mosaic karyotype of 45,X/46,XX (1.5% of all CA), 4 cases with an isochromosome – 45,X, i(Xq), 2 cases with a mosaic karyotype of polysomy in X (47,XXX/46,XX), 3 cases of dysomia X – Klinefelter syndrome, 3 deletions of the terminal portion of short arm 46,X, del(X)(p21→pter).

**Conclusion:** The frequency of CA in women with EPL was 8.5%, in men – 6.4%, and totally in all karyotyped parents – 7.5%, which does not differ from the incidence of CA in couples who have miscarried in other populations.

**Keywords:** early pregnancy losses, miscarriage, spontaneous abortions, missed miscarriage, married couples, chromosomal abnormalities.