

ГУЛЕЮК Н. Л.<sup>1✉</sup>, БЕЗКОРОВАЙНА Г. М.<sup>2</sup>, ЗАСТАВНА Д. В.<sup>1</sup><sup>1</sup> ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України»,

Україна, 79008, м. Львів, вул. М. Лисенка, 31а, ORCID: 0000-0001-7697-4117, 0000-0002-3858-7180

<sup>2</sup> Львівський міжобласний медико-генетичний центр,

Україна, 79008, м. Львів, вул. М. Лисенка, 31а, ORCID: 0000-0002-1940-9928

✉ huleyuk@yahoo.com

## ЦИТОГЕНЕТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРИ ПОРУШЕННЯХ РЕПРОДУКТИВНОЇ ФУНКЦІЇ: РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ

**Мета.** Порухення фертильності – одна з найпоширеніших проблем сучасної репродуктології. Аномалії хромосом відіграють зачну роль у виникненні порушень репродукції. Метою дослідження було встановлення частоти та спектру аномалій каріотипу у подружніх пар із непліддям. **Методи.** У період з 2004 по 2022 рр. виконали каріотипування 652 подружніх пар із порушеннями репродуктивної функції, серед яких 203 подружні пари із первинним непліддям (ПН), 240 подружніх пар із навиковим невиношуванням вагітності (ННВ) та 209 – зі спорадичною втратою вагітності (СРВ). **Результати.** Чисельні та структурні відхилення каріотипу діагностували у 37 (2.84 %) із 1304 осіб із непліддям, найчастіше у групі із ПН – 3.4 % та ННВ – 3.3 %. Аномалії хромосом зафіксували у 3.1 % жінок та у 2.6 % чоловіків. Найпоширеніші (26 випадків із 37; 2 %) цитогенетичні порушення – це транслокації, реципрокні – 18 випадків (1.4 %) та робертсонівські – 8 випадків (0.6 %). Чисельні та структурні аномалії гоносом зафіксували у 9 осіб (0.7 %), додаткову маркерну хромосому – у 2 (0.14 %). **Висновки.** Аномалії каріотипу характерні для осіб із ПН та ННВ і зустрічаються з однаковою частотою серед жінок та чоловіків. Чисельні аномалії гоносом виявлені виключно у мозаїчній формі.

**Ключові слова:** непліддя, каріотип, аномалії хромосом.

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) вважає непліддя (що визначається як нездатність завагітніти після 12 місяців статевого життя без використання контрацептивів) як серйозну проблему, пов'язану зі здоров'ям. Дійсно, порушення репродукції спостерігається у понад 50 мільйонів пар у всьому світі [1].

Парам із порушенням фертильності рекомендоване каріотипування, що є логічним, вра-

ховуючи хоча б те, що частота носіїв збалансованих структурних перебудов хромосом в загальній популяції коливається у межах 1:400 ~ 1:500 (0.2 ~ 0.25 %) серед новонароджених, та зростає до 0.6 % серед неплідних пар та до 9.2 % серед подружніх пар із навиковим невиношуванням вагітності (ННВ) [2, 3].

Для осіб із непліддям характерні аномалії статевих хромосом, що зустрічаються у 1:400 новонароджених [4]. Частота Х-моносомії – 1:2000 живонароджених дівчат, с. Кляйнфельтера – 1:658 живонароджених хлопчиків [цит. по 4]. Детальний аналіз вказує, що особи із с. Тернера переважно є скритими мозаїками та мають клітинні лінії із нормальним набором статевих хромосом або зі структурними аномаліями гоносом [5, 6].

Серед хромосомних перебудов, здатних провокувати непліддя, особливе значення мають транслокації – реципрокні або з участю акроцентричних хромосом, т. з. робертсонівські транслокації (РТ) [7, 8].

Отже, аномалії хромосом є вагомим генетичним чинником формування порушень репродуктивної функції. Тому каріотипування є важливим при встановленні причини непліддя.

### Матеріали і методи

Проаналізували результати каріотипування осіб із непліддям. Подружні пари проходили медико-генетичне консультування з приводу порушення репродуктивної функції та планування вагітності у ДУ «ІСП НАМН України», Львівському міжобласному медико-генетичному центрі протягом 2004-2022 рр.

Цитогенетичні дослідження виконували на метафазних пластинах, отриманих із культури лімфоцитів периферійної крові згідно з загальноприйнятими методами [9, 10].

Серед 652 пар із порушеннями фертильності 203 пари (406 осіб) звернулися з приводу первинного непліддя, 240 пар (480 осіб) – із навиком невіношуванням вагітності, 209 пар (418 осіб) – зі спорадичними репродуктивними втратами.

### Результати та обговорення

Порушення фертильності – одна з найпоширеніших проблем сучасної репродуктології. Первинне непліддя (ПН) визначається як нездатність завагітніти після 12-ти місяців статевого життя без використання контрацептивів. Приблизно 25 % жінок втрачали принаймні одну вагітність. Така разова втрата вагітності окреслюється поняттям «спорадичні репродуктивні втрати» (СРВ). Найчастіше до одноразової втрати вагітності спричиняється тимчасова дія якогось умовного пошкоджуючого чинника (-ів), носить тимчасовий характер і не призводить до порушень репродуктивної функції жінки в подальшому. Однак, у 0,5-1 % випадків після першого мимовільного переривання вагітності відбувається наступний і жінка потрапляє в групу ризику навиком невіношування вагітності (ННВ). Щораз частіше ННВ окреслюється як 2- і та більше мимовільні втрати в анамнезі. До генетичних чинників порушення фертильності відносять порушення структури та чисельності хромосом.

Проаналізували результати каріотипування подружніх пар із непліддям. Серед 652 пар із порушеннями фертильності 203 пари (406 осіб) звернулися з приводу первинного непліддя, 240 пар (480 осіб) – із ННВ, 209 пар (418 осіб) – із СРВ. Чисельні та структурні відхилення каріотипу встановили у 37 (2.84 %) із 1304 обстежених осіб та найчастіше виявляли серед осіб із ПН – 3.4 % та ННВ – 3.3 % (табл. 1). Частота носіїв хромосомних змін найнижча у групі осіб із СРВ – 1.7 %. Частота носіїв аномалій каріотипу у нашому дослідженні є нижчою від аналогічних показників у дослідженнях Serapinas D. та співавт. [11] – 6.6 %, Andó S. та співавт. [12] – 8 %, та вищою від показників у дослідженнях Clementini E. та співавт. [13]. Це пов'язано із різними співвідношеннями груп обстежуваних із ПН та ННВ у цих дослідженнях, та відсутністю групи із СРВ.

Відхилення каріотипу зафіксували у 3.1 % жінок та у 2.6 % чоловіків, що відрізняється від

показників інших авторів [11-13]. Найвищий відсоток порушень каріотипу спостерігали у жінок із ННВ – 4.2 %, найнижчий – у чоловіків із СРВ – 1.4 %. Частота носіїв порушень каріотипу була практично однаковою в осіб різної статі у групі із ПН (із невеликою перевагою серед чоловіків – 3.9 % порівняно із 3.0 % – серед жінок) та СРВ (1.9 % серед жінок та 1.4 % серед чоловіків).

Проаналізували спектр змін каріотипу при порушеннях фертильності (табл. 2). Вагома частина – 26 із 37 цитогенетичних знахідок – це транслокації (2 %), реципрокні – 18 випадків (1.4 %) та робертсонівські – 8 випадків (0.6 %). Чисельні та структурні аномалії гоносом зафіксували у 9 осіб (0.7 %), присутність додаткової маркерної хромосоми невстановленого походження – у 2 осіб (0.14 %). Маркерні хромосоми у осіб із порушеннями репродуктивної функції описані у роботах Andó S. та співавт. [12] та Clementini E. та співавт. [13] та відсутні у Serapinas D. та співавт. [11], що пояснюється чисельно меншою вибіркою обстежуваних [11].

Кількість носіїв реципрокних транслокацій однакова серед жінок та чоловіків – по 9 осіб (0.7 %). У цих транслокаціях залучені 15 із 23 хромосом, окрім хромосом 7, 13, 14, 16, 18, 21, 22 та Y.

Слід наголосити, що чисельні аномалії гоносом виявлені у мозаїчній формі у 8 осіб (0.6 %), переважно у жінок (5 випадків, 0.38 %). Основна частка цієї патології зафіксована в осіб із ПН (5 випадків, 0.38 %). У дослідженні Andó S. та співавт. [12] чисельні аномалії гоносом зафіксовані у 2.22 % чоловіків та 0.36 % жінок, причому в останніх виключно у мозаїчній формі. Отже, наші дані щодо встановлення чисельного гоносомного мозаїцизму у жінок із непліддям співзвучні із результатами досліджень Andó S. та співавт. [12] та Clementini E. та співавт. [13].

Отже, для осіб із непліддям характерні як чисельні, так і структурні аномалії хромосом. Відмінність частот та спектру аномалій каріотипу у різних публікаціях залежить від величини груп обстежуваних та формування щодо типу репродуктивних порушень.

Приклади реципрокних та робертсонівських транслокацій висвітлені у рис. 1-4.

Таблиця 1. Частота змін каріотипу серед пар із порушеннями репродуктивної функції

| Діагноз                         | Жінки (абс.число/відсоток) |                 | Чоловіки (абс.число/відсоток) |                 |
|---------------------------------|----------------------------|-----------------|-------------------------------|-----------------|
|                                 | 46, XX                     | зміни каріотипу | 46, XY                        | зміни каріотипу |
| Первинне непліддя               | 197/97.0                   | 6/3.0           | 195/96.1                      | 8/3.9           |
| Навикове невиношування          | 230/95.8                   | 10/4.2          | 234/97.5                      | 6/2.5           |
| Спорадичні репродуктивні втрати | 205/98.1                   | 4/1.9           | 206/98.6                      | 3/1.4           |
| Всього                          | 632/96.9                   | 20/3.1          | 635/97.4                      | 17/2,6          |

Таблиця 2. Спектр змін каріотипу в осіб із порушеннями фертильності

| Первинне непліддя                          |            |   |            |
|--|------------|---|------------|
| Жінки                                      | абс. число | Чоловіки                                    | абс. число |
| 45, XX, der (13; 14) (q10; q10)            | 1          | 46, XY, t (2; 6) (q37; p11.2)               | 1          |
| mos 45, X [3] / 46, XX [30]                | 2          | 46, XY, t (3; 20) (p26 ~ 25; q13.1 ~ q13.2) | 1          |
| 46, XX, t (10; 12) (q24.1; q24.1)          | 1          | 46, XY, t (2; 10) (q13; q24.3)              | 1          |
| mos 46, Xr X [9] / 45, X [3] / 46, XX [35] | 1          | mos 45, X [3] / 46, XY [30]                 | 1          |
| mos 47, XX, + mar [4] / 46, XX [24]        | 1          | 46, XY, t (1; 5) (q22; q35)                 | 1          |
|  |            | 45, XY, der (13; 14) (q10; q10)             | 2          |
|  |            | mos 45, X [2] / 46, XY [33]                 | 1          |
| Навикове невиношування вагітності          |            |   |            |
| 46, XX, t (6; 9) (q25; p24)                | 1          | 46, XY, t (12; 19) (p13.3; p12 ~ 11)        | 1          |
| 46, XX, t (15; 17) (q22.3; p13 ~ 13)       | 1          | 46, XY, t (8; 17) (q22; p11)                | 1          |
| 45, XX, der (14; 22) (q10; q10)            | 1          | 45, XY, der (13; 14) (q10; q10)             | 1          |
| 46, XX, t (5; 11) (q23.2; p13)             | 1          | 45, XY, der (13; 15) (q10; q10)             | 1          |
| 46, XX, t (3; 8) (p25; q11.2)              | 1          | 46, XY, t (2; 8) (q21; q22)                 | 1          |
| mos 47, XXX [3] / 46, XX [24]              | 1          | 46, XY, t (3; 18) (q13.2; q23)              | 1          |
| 46, XX, t (10; 13) (q24; q22)              | 1          |   |            |
| 46, XX, t (X; 4) (q28; q31.2)              | 1          |   |            |
| 46, XX, t (3; 8) (q31; q24.3)              | 1          |   |            |
| 45, XX, der (15; 21) (q10; q10)            | 1          |   |            |
| Спорадичні репродуктивні втрати            |            |   |            |
| 47, XXX                                    | 1          | 46, XY, (6; 9) (q13; q13) 3024              | 1          |
| 46, XX, t (2; 9) (q31; q32)                | 1          | mos 45, X [3] / 46, XY [30]                 | 1          |
| mos 45, X [4] / 46, XX [29]                | 1          | mos 47, XY, + mar [5] / 46, XY [20]         | 1          |
| 45, XX, der (13; 14) (q10; q10)            | 1          |   |            |



Рис. 1. Кариограма 46, XX, t (6; 9) (q25; p24) жінки із ННВ.

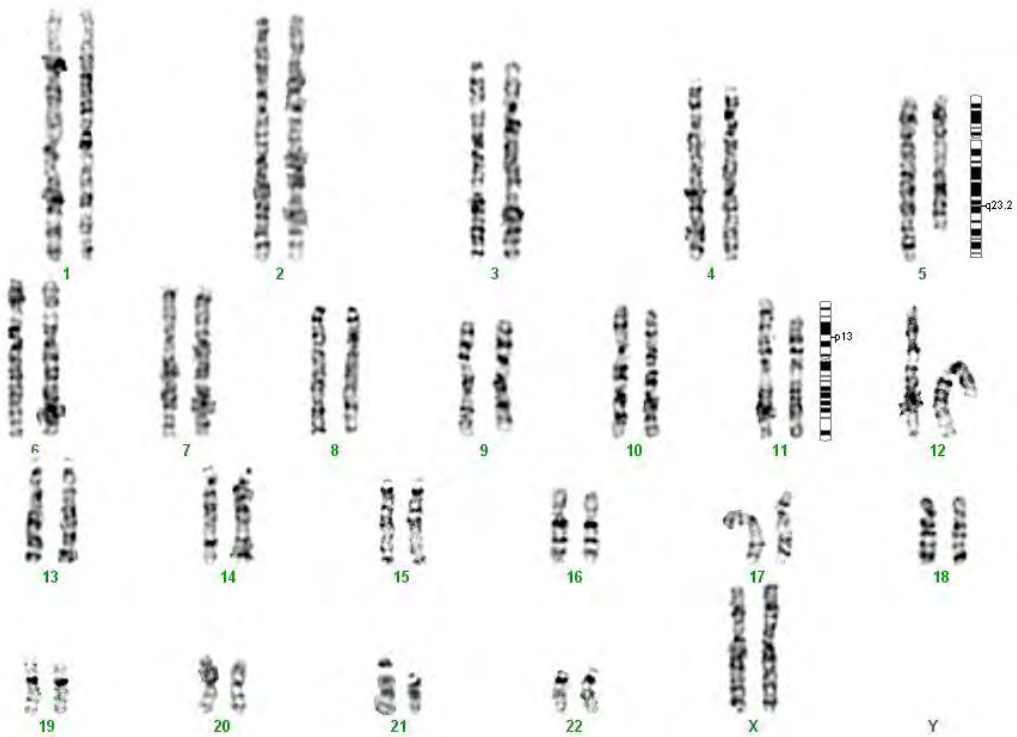


Рис. 2. Кариограма 46, XX, t (5; 11) (q23.2; p13) жінки із ННВ.

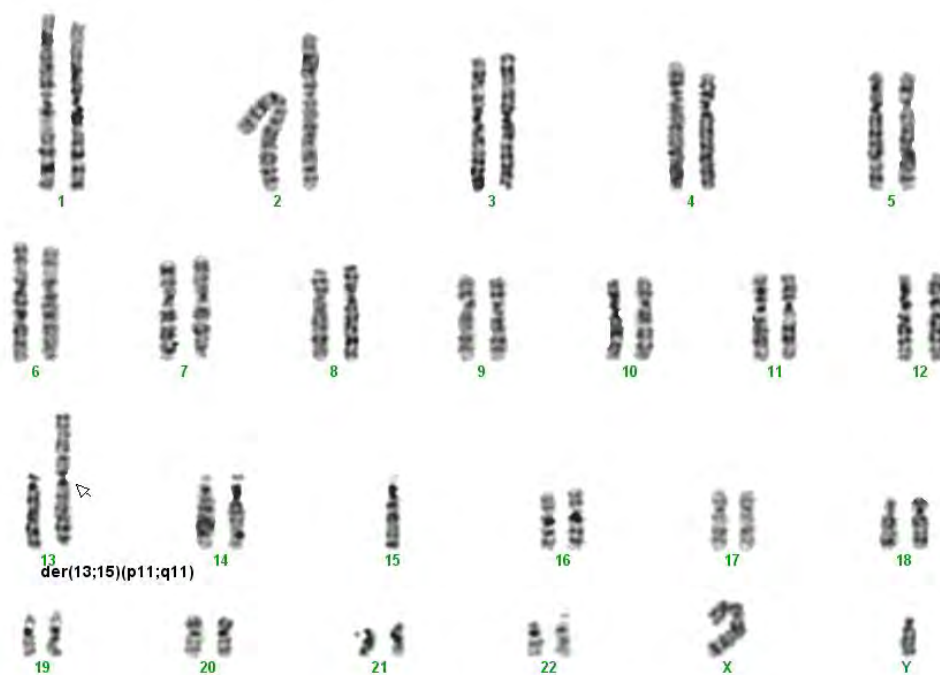


Рис. 3. Кариограма 45, XY, der (13; 15) (q10; q10) чоловіка із групи з ННВ.

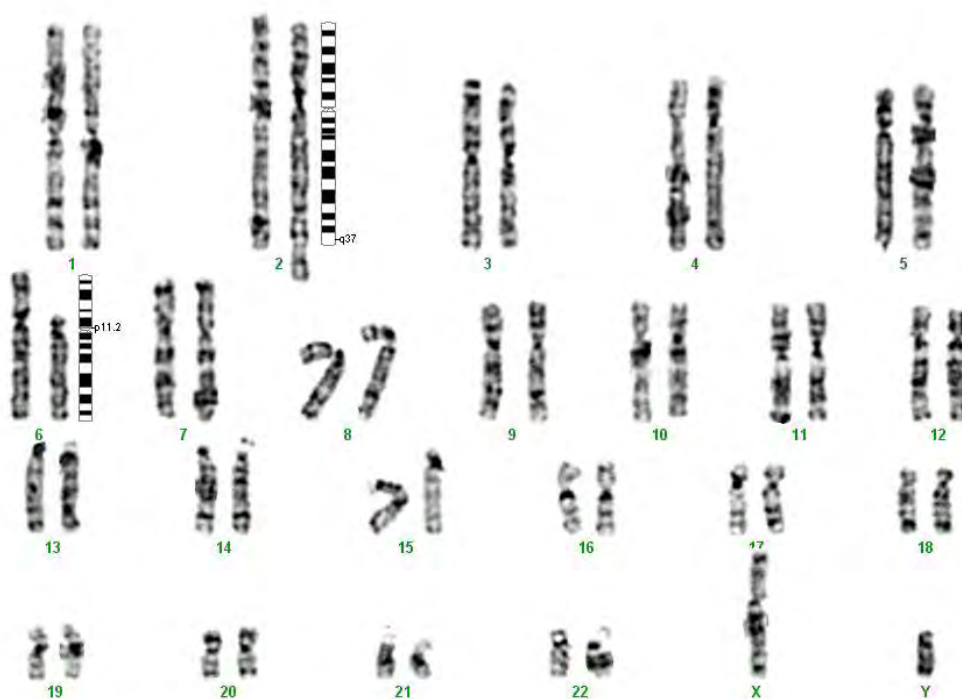


Рис. 4. Кариограма 46, XY, t (2; 6) (q37; p11.2).

### Висновки

Аномалії каріотипу характерні для осіб із первинним непліддям та навиковим невиношуванням вагітності і зустрічаються з однаковою

частотою серед жінок та чоловіків. Чисельні аномалії геносом виявлені виключно у мозаїчній формі.

## References

1. Agarwal A., Mulgund A., Hamada A., Chyatte M. R. A unique view on male infertility around the globe. *Reprod Biol Endocrinol RBE*. 2015. Vol. 13. P. 37. doi: 10.1186/s12958-015-0032-1.
2. Gardner R. J. M., Grant R., Sutherland, Shaffer L. G. *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling*, 4 ed. Oxford Monographs on Medical Genetics, 2011. 348 p. doi: 10.1093/med/9780195375336.001.0001.
3. Munne S. Analysis of chromosome segregation during preimplantation genetic diagnosis in both male and female translocation. *Cytogenet Genome Res*. 2005. Vol. 111. P. 305–309. doi: 10.1159/000086904.
4. Berglund A., Stochholm K., Gravholt C. H. The epidemiology of sex chromosome abnormalities. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2020. Vol. 184 (2). P. 202–215. doi: 10.1002/ajmg.c.31805.
5. Hook E. B., Warburton D. Turner syndrome revisited: review of new data supports the hypothesis that all viable 45,X cases are cryptic mosaics with a rescue cell line, implying an origin by mitotic loss. *Hum Genet*. 2014. Vol. 133 (4). P. 417–424. doi: 10.1007/s00439-014-1420-x.
6. Tuke M. A., Ruth K. S., Wood A. R., Beaumont R. N., Tyrrell J., Jones S. E., Yaghootkar H., Turner C. L. S., Donohoe M. E., Brooke A. M., Collinson M. N., Freathy R. M., Weedon M. N., Frayling T. M., Murray A. Mosaic Turner syndrome shows reduced penetrance in an adult population study. *Genet Med*. 2019. Vol. 21 (4). P. 877–886. doi: 10.1038/s41436-018-0271-6.
7. Farcas S., Belengeanu V., Popa C., Stoicanescu D., Stoian M., Veliscu M., Munteanu I. Role of chromosomal translocations in recurrent spontaneous abortion. *Timisoara Med J*. 2007. Vol. 57 (2–3). P. 117–121.
8. Kim S-R., Shaffer L. G. Robertsonian translocations: mechanism of formation aneuploidy and uniparental disomy and diagnostic considerations. *Genet Testing*. 2002. Vol. 6. P. 163–168. doi: 10.1089/109065702761403315.
9. Moorhead P. S., Nowell P. C., Mellman W. J., Battips D. M., Hungerford D. A. Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood. *Exp. Cell Res*. 1960. Vol. 20. P. 613–616. doi: 10.1016/0014-4827(60)90138-5.
10. Seabright M. A rapid banding technique for human chromosomes. *Lancet*. 1971. Vol. 2. P. 971–972. doi: 10.1016/S0140-6736(71)90287-X.
11. Serapinas D., Valantinavičienė E., Machtejevičienė E., Bartkevičiūtė A., Bartkevičienė D. Evaluation of Chromosomal Structural Anomalies in Fertility Disorders. *Medicina (Kaunas)*. 2021. Vol. 57 (1). P. 37. doi: 10.3390/medicina57010037.
12. Andó S., Koczok K., Bessenyei B., Balogh I., Ujfalusi A. Cytogenetic Investigation of Infertile Patients in Hungary: A 10-Year Retrospective Study. *Genes (Basel)*. 2022. Vol. 13 (11). P. 2086. doi: 10.3390/genes13112086.
13. Clementini E., Palka C., Iezzi I., Stuppia L., Guanciali-Franchi P., Tiboni G. M. Prevalence of chromosomal abnormalities in 2078 infertile couples referred for assisted reproductive techniques. *Hum Reprod*. 2005. Vol. 20 (2). P. 437–442. doi: 10.1093/humrep/deh626.

HULEYUK N. L.<sup>1</sup>, BEZKOROVAINA H. M.<sup>2</sup>, ZASTAVNA D. V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> State Institution «Institute of Hereditary Pathology of the National, Academy of Medical Sciences of Ukraine», Ukraine, 79008, Lviv, M. Lysenko str., 31a

<sup>2</sup> Lviv regional medical genetics center, Ukraine, 79008, Lviv, M. Lysenko str., 31a

## CYTOGENETIC STUDIES IN REPRODUCTIVE FUNCTION DISORDERS: A RETROSPECTIVE ANALYSIS

**Aim.** Fertility disorders are one of the most common problems of reproductive medicine. Chromosomal abnormalities play a crucial role in reproductive failure. The main purpose of our study was to determine the types and frequency of chromosomal aberrations in couples with history of infertility. **Methods.** Karyotyping was performed in 652 couples with reproductive failure between 2004 and 2022, including 203 couples with primary infertility (PI), 240 couples with recurrent pregnancy loss (RPL) and 209 – with sporadic pregnancy loss (SPL). **Results.** Numerical and structural karyotype abnormalities were detected in 37 (2.84 %) of 1304 individuals with infertility, most frequently in group with PI – 3.4 % and RPL – 3.3 %. Chromosomal abnormalities were detected in 3.1 % woman and 2.6 % men. The most common cytogenetic abnormalities (26 cases of 37; 2 %) are translocations, reciprocal – 18 cases (1.4 %) and Robertsonian – 8 cases (0.6 %). Numerical and structural gonosomal abnormalities were detected in 9 individuals (0.7 %), supernumerary marker chromosome – in 2 (0.14 %). **Conclusions.** Karyotype abnormalities are most common in individuals with PI and RPL and occur with the same frequency among women and men. Numerical gonosomal abnormalities were detected only as mosaic form.

**Keywords:** infertility, karyotype, chromosome abnormalities.