

Частота та спектр аномалій каріотипу ембріонів/плодів від завірмерлих вагітностей із залученням статевих хромосом

М. Р. Лозинська¹, Ю. С. Прокопчук², А. С. Прокопчук²

¹ДУ «Інститут спадкової патології Національної академії медичних наук України», м. Львів

²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Мета дослідження: оцінювання спектра цитогенетичних порушень із залученням статевих хромосом в ембріонів/плодів залежно від віку вагітних та терміну завірмерлих вагітностей.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективний аналіз результатів каріотипування біологічного матеріалу завірмерлих вагітностей від жінок, які мали ембріони/плоди з аномаліями статевих хромосом. Виконували хоріонбіопсію для подальшої діагностики хромосомних аномалій ембріонів/плодів у ворсинах хоріона.

Усього було досліджено 74 зразки протягом 2017–2024 рр. спостереження. Середній вік пацієнток становив $29,6 \pm 0,62$ року. Статистичне опрацювання отриманих експериментальних даних здійснювали із застосуванням методів варіаційної статистики.

Результати. Установлено, що найчастішими серед аномалій статевих хромосом у матеріалі завірмерлих вагітностей була моносомія хромосоми X, яка становила 90,5%. У 61,4% жінок ембріони з моносомією хромосоми X, включаючи мозаїчні варіанти каріотипів із цією аномалією, виявляли під час першої вагітності. У 74,1% жінок, у яких були ембріони з моносомією хромосоми X і які мали кілька вагітностей, виявлено повторні репродуктивні втрати.

У групі жінок, які мали ембріони/плоди з аномаліями статевих хромосом, завірмерання вагітності частіше реєстрували у терміні гестації менше 12 тиж. порівняно з терміном більше 12 тиж. ($93,2\%:6,8\%$). Мозаїчні каріотипи із залученням моносомії X виявили у 4,1% ембріонів. У 5,4% випадках встановлено порушення, пов'язані з хромосомою Y, включаючи мозаїчний каріотип 47,XXY[14]/48,XXYY[15].

Висновки. Генетичне тестування матеріалу завірмерлих вагітностей з аномаліями статевих хромосом, які сумісні з життям і призводять до народження дітей із синдромами Тернера та Кляйнфельтера, потребують комплексного аналізу продуктів зачаття на підставі генетичної етіології та клінічної інформації. Консультація на підставі етіологічного аналізу має вирішальне значення для зменшення тривожності та страждань вагітних.

Ключові слова: аномалії статевих хромосом, ембріони, плоди, жінки, які мали завірмерлі вагітності, термін гестації.

Frequency and spectrum of karyotype abnormalities of embryos/fetuses from missed pregnancies with the involvement of sex chromosomes

М. Р. Lozynska, Yu. S. Prokopchuk, A. S. Prokopchuk

The objective: to evaluate the spectrum of cytogenetic aberrations with involving of sex chromosomes in embryos/fetuses depending on the age of pregnant women and the term of missed pregnancies losses.

Materials and methods. It was analyzed the results of karyotyping of biological samples from women who had embryos/fetuses with abnormalities of sex chromosomes. A chorionic biopsy was performed for further diagnosis of chromosomal abnormalities in chorionic villi.

A total of 74 abortions from 2017-2024 were examined retrospectively. The average age of the pregnant women was 29.6 ± 0.62 years. Statistical analysis of the experimental data was carried out using the methods of variation statistics.

Results. It was determined that the most frequent among sex chromosome abnormalities in the samples from missed pregnancies was monosomy of chromosome X, which accounted in 90.5% samples. In 61.4% of women, who had embryos with monosomy X, including mosaic variants of karyotypes, the abnormalities were detected during the first pregnancy. In 74.1% of women who had embryos with monosomy X and had several pregnancies, recurrent pregnancy losses were found.

In the group of women who had embryos/fetuses with sex chromosome aberrations, missed pregnancy was found more often in the term of less than 12 weeks, compared to more than 12 weeks ($93.2\%:6.8\%$). Mosaic karyotypes involving monosomy X were found in 4.1% of embryos. In 5.4% of cases, abnormalities related to the Y chromosome, including a mosaic karyotype of 47,XXY[14]/48,XXYY[15], were detected.

Conclusions. Genetic testing of the biological material of embryos/fetuses with abnormalities of sex chromosomes, which are compatible with life and lead to the birth of children with Turner and Klinefelter syndromes, require a comprehensive analysis of the products of conception based on genetic etiology and clinical information. Clinical consultation based on etiologic analysis is critical to reducing anxiety and distress in pregnant women.

Keywords: abnormalities of sex chromosomes, embryos, fetuses, women who had missed pregnancies, term of pregnancy.

Щороку в світі майже 23 млн вагітностей закінчуються спонтанними абортами, причому найчастіше втрати реєструють у терміні 8–9 тиж. внутрішньоутробного розвитку. Відомо, що в 10,8% жінок репродуктивні втрати (РВ) фіксують один раз, у 1,9% жінок – два рази і в 0,7% жінок – три, найпоширенішою причиною яких на ранніх термінах вважають аномалії розвитку ембріонів, зумовлені генетичними чинниками [1]. Установлено, що 10–15% клінічно розпізнаних вагітностей є результатом спонтанних втрат, а додаткові преклінічні втрати становлять 22% [2, 3].

На підставі мета-аналізу було виділено 53 найбільш вагомі поліморфні варіанти 37 генів, які асоційовані з імунною відповіддю, тромбофілією, функціями плаценти, гормональною детоксифікаційною системою, що впливають на патогенез РВ [4]. За результатами досліджень останніх років встановлено, що саме гени TP53, CTNBN1, UBE3A, EP300, SOX2, ATM MECRP2 можуть мати важливе значення у їхньому виникненні [5]. Хоча значущість цих асоціацій була підтверджена при РВ, однак необхідні подальші дослідження стосовно їхньої ролі як біомаркерів у клінічній рутинній практиці [6].

Завмирання вагітності є одним з найпоширеніших ускладнень. Рівень РВ у світі, в тому числі завмирання вагітності, демонструє тенденцію до зростання [7]. Затримка виходу загиблого плідного яйця негативно відображається на майбутній репродуктивній функції жінки, загрожує її здоров'ю і життю [8]. У жінок, які мали завмирання вагітності, часто відзначається звичне невиношування, зокрема, ризик спонтанного аборт у жінок після одного викидня становить 12–20%. Після двох викиднів ризик зростає до 29%, а після трьох – до 36% [9].

Виділяють два варіанти вагітності, що не розвивається: анембріонія та внутрішньоутробна загибель ембріона/плода [10]. Відомо, що для нормального розвитку плідного яйця важливе значення має стан материнського організму та безпосередньо порожнини матки. Адже саме гравідарний ендометрій для ембріона, що росте, є зовнішнім середовищем [11]. Тому будь-які порушення і розлади в I триместрі вагітності, коли відбувається закладання органів і систем плода, формування плаценти, можуть виявитися фатальними для гестаційного процесу.

Приблизно 80% РВ виникають на термінах гестації менше 12 тиж., і майже в 50% випадків вони зумовлені хромосомними аномаліями (ХА) [12–14]. Аномалії кількості хромосом виявляють найчастіше: це майже 70% вагітностей, що не розвиваються до 6 тиж., 50% – до 10 тиж. і 5% – після 12 тиж. Усі інші причини, а це приблизно 30% випадків, можуть бути наявними одночасно [3]. При завмерлій вагітності найбільш поширеними аномаліями є трисомії автосом, які становлять 60% від усіх випадків, моносомії хромосоми X виявляють у 10–20% зразків [4, 7], а поліплоїдії – у 20% [15].

Зведені дані цитогенетичних аналізів від спонтанної втрати вагітності отримано протягом 11 років спостереження на підставі ретроспективних досліджень 1252 продуктів зачаття і оцінено частоту та профілі ХА відповідно до класифікації жінок за віком, попередніми викиднями в анамнезі, нормальною історією пологів

живонародженими і різними способами зачаття [16]. Загалом було виявлено 53,2% випадків із ХА, з яких 47,3% становили аномалії кількості хромосом, 3,0% випадків – структурні аномалії і 3,0% – мозаїчні аберації.

Моносомію X частіше виявляли в абортівному матеріалі від жінок із природним зачаттям порівняно зі штучним. Частота та профілі ХА при РВ тісно пов'язані з клінічною інформацією, що включає вік матері, наявність попередніх викиднів, історію живих пологів і спосіб зачаття. Цитогенетичний аналіз продуктів зачаття слід рекомендувати жінкам з першим викиднем, при завмерлій вагітності та жінкам із нормальними пологами [16].

Крім традиційного каріотипування за РВ у I триместрі використовують також молекулярно-генетичний метод QF-PCR (Quantitative Fluorescent Polymerase Chain Reaction) для виключення можливої контамінації [17]. Усі зразки з каріотипом 46,XX перевіряють на контамінацію материнських клітин за допомогою даного методу, порівнюючи численні мікросателітні маркери в крові матері з культурою клітин і зразками тканин.

У зразках, відібраних у пацієнток зі спорадичними викиднями в I триместрі, найбільш поширеним типом виявилася одиночна автосомна трисомія (52,6%), потім – моносомія X (17,8%) і поліплоїдія (17,0%). Поєднання звичайного каріотипування та QF-PCR може сприяти підвищенню частоти виявлення ХА при РВ у I триместрі. Такі тестування надають надійну інформацію для генетичного консультування пацієнток, хоча необхідні подальші масштабні дослідження з використанням різних генетичних методів [18]. Установлено, що вік матері, викидні в анамнезі та розмір ембріона/плода на момент викидня можуть бути незалежно пов'язані з частотою або профілями цитогенетичних аномалій на ранніх етапах вагітності [17].

Актуальність цієї роботи зумовлена важливістю генетичного тестування абортівного матеріалу з метою виявлення аномалій статевих хромосом, які сумісні з життям і призводять до народження дітей із синдромами Тернера та Кляйнфельтера. Важливим є ретельний збір репродуктивного анамнезу жінок, які мали завмерлі вагітності, з урахуванням віку, терміну завмирання, кількості вдалих/невдалих вагітностей, визначення каріотипу ембріона/плода, а також низки чинників, таких як хронічні захворювання, сімейний анамнез та ін. Клінічна консультація на підставі етіологічного аналізу має вирішальне значення для зменшення тривожності та страждань вагітних.

Мета дослідження: оцінювання спектра цитогенетичних порушень із залученням статевих хромосом в ембріонів/плодів залежно від віку вагітних та терміну завмерлих вагітностей.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Виконано ретроспективний аналіз результатів каріотипування біологічного матеріалу 74 ембріонів/плодів від завмерлих вагітностей із аномаліями статевих хромосом у клініці «Ехомед» м. Львова за 2017–2024 рр. Вік вагітних знаходився в інтервалі від 17 до 41 року. Ураховували репродуктивний анамнез жінок. Проводили хоріонбіопсію, яка полягає в отриманні ворсин хоріона для подальшої діагностики хромосомних аномалій ембріонів/плодів.

Зв'язок спектра аномалій статевих хромосом в матеріалі завірлених вагітностей з віком жінок та терміном гестації менше/більше 12 тиж.

Аномалії статевих хромосом	Вік жінок із РВ в анамнезі, роки	Термін перерваної вагітності, тиж.	
		<12	> 12
		Абс. число (%) (I група)	Абс. число (%) (II група)
Моносомія хромосоми X, n = 67	29,5 ± 0,67	63 (94,0)	4 (6,0)
Мозаїчні каріоти́пи, асоційовані з моносомією хромосоми X, n = 3	29 (28–32)	3 (100,0)	0
Аномалії, пов'язані з хромосо́мою Y, n = 4	31 (26–36)	3 (75,0)	1 (25,0)
Усього, n = 74	29,6 ± 0,62	69 (93,2)	5 (6,8)

Цитогенетичне дослідження метафазних хромосом виконували з ворсин хоріона із застосуванням прямого методу приготування препаратів (без культивування) в лабораторії медико-генетичного центру «Геном» (м. Київ). Здійснювали диференційне забарвлення GTG (300–400 сегментів на гаплоїдний набір) отриманих препаратів метафазних хромосом із використанням барвника Романовського–Гімзи.

Аналіз проводили за допомогою світлового мікроскопа з програмним забезпеченням AXIO Imager M2 та використанням рекомендацій ISCN [19]. Цитогенетичні дослідження виконували з дотриманням вимог локального етичного комітету. Інформовану згоду про проведення аналізу біологічного матеріалу отримано від усіх пацієнток.

Статистичне опрацювання отриманих експериментальних даних виконували із застосуванням методів варіаційної статистики шляхом розрахунку медіани, середнього арифметичного (M) та стандартного відхилення (m) з урахуванням кількості спостережень. Статистичний аналіз даних проводили з використанням пакета прикладних програм STATISTICA 8.0. Встановлення достовірності різниці між досліджуваними групами було проведено за допомогою Microsoft Excel 10 на підставі Z-тесту.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Незважаючи на широке використання молекулярно-генетичних методів, традиційне каріотипування все ще вважається важливим методом під час аналізу продуктів зачаття. Тому оцінювання особливостей найпоширеніших цитогенетичних порушень в ембріонів/плодів від завірлених вагітностей на сьогодні залишається актуальним. Проведено дослідження спектра аномалій статевих хромосом в ембріонів/плодів від завірлених вагітностей.

Результати аналізу спектра аномалій статевих хромосом в матеріалі завірлених вагітностей і їхній зв'язок із віком жінок і терміном гестації менше 12 тиж. (I група)/більше 12 тиж. (II група) наведено в таблиці.

Загалом було виявлено 67 (90,5%) аномалій, пов'язаних із моносомією хромосоми X, у 3 (4,1%) випадках діагностували мозаїчні каріоти́пи із залученням моносомії X і в 4 (5,4%) – аномальні каріоти́пи із залученням хромосоми Y.

На підставі Z-тесту між групами вагітних, які мали ембріони/плоди з моносомією хромосоми X, встановлено достовірно більш часте замирання вагітності на

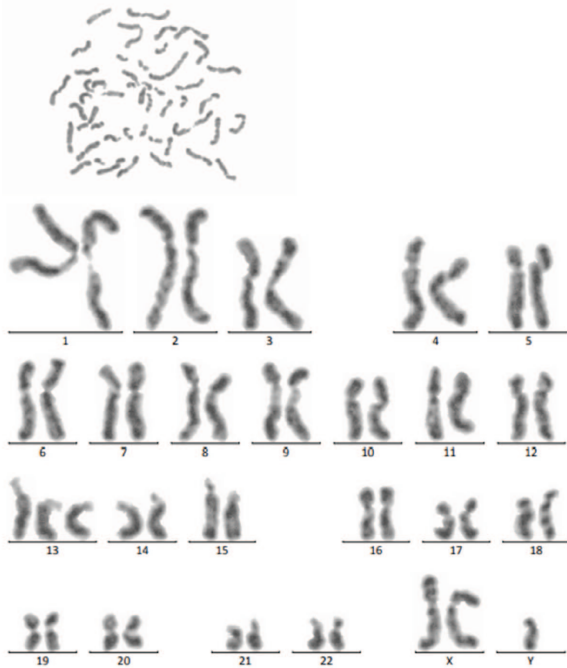
терміні менше 12 тиж. порівняно з більшим терміном з рівнем надійності 99,6% (Z=5,4); між вагітними двох груп дослідження (див. таблицю), які мали ембріони/плоди з усім спектром аномалій статевих хромосом, частіше замирання вагітності спостерігали на терміні менше 12 тиж. з рівнем надійності 99,8% (Z=5,6).

У матеріалі завірлених вагітностей аномалії, пов'язані з хромосо́мою Y, теж переважно діагностували на терміні менше 12 тиж. За отриманими раніше результатами спостережень на цьому терміні найчастіше виявляють також ембріони з додатковою копією хромосоми 16 [20].

Отримані дані свідчать про те, що середній вік жінок, у яких виявлено ембріони з каріотипом 45,X при завірлій вагітності, становить $29,5 \pm 0,67$ року із міжквартильним інтервалом 17–41 рік, він виявився менший порівняно із середнім віком жінок $34,4 \pm 1,44$ року, у яких замирання вагітності було спричинено розвитком ембріонів/плодів із додатковою копією хромосоми 21 за результатами попередніх досліджень [20]. Лише 12 (17,1%) жінок, у яких при завірлій вагітності було виявлено ембріони з моносомією хромосоми X, у тому числі в комбінації з мозаїчними клонами клітин, були у віці 36 років і старше.

У 43 (61,4%) жінок ембріони з моносомією хромосоми X, включаючи мозаїчні варіанти каріотипів із цією аномалією, частіше виявляли при першій вагітності, у 18 (25,7%) жінок – при другій і в 9 (12,9%) – при третій та більш вагітностях. Двадцять сім (38,5%) жінок, у яких визначено ембріони з моносомією хромосоми X, мали більше ніж одну вагітність, із яких у 20 (74,1%) осіб виявлено повторні РВ. У двох жінок цієї групи перша вагітність завершилась народженням дітей з вродженими вадами розвитку, а в однієї, яка мала чотири вагітності, першу вагітність було перервано у зв'язку з виявленим синдромом Едвардса у плода, двоє наступних вагітностей завершилися народженням здорових дітей, а в ембріона за четвертої вагітності діагностували моносомією хромосоми X. За даними Американської асоціації репродуктивної медицини, повторними втрати вважаються у випадку двох чи більше мимовільних абортів [21].

Мозаїчні каріоти́пи зареєстрували у трьох ембріонів із залученням клонів із моносомією хромосоми X: двічі патологічний клон поєднувався з нормальним каріотипом, а в одного ембріона разом з моносомією хромосоми X виявили клони клітин із каріотипом 47,XXX (mos45,X[13]/47,XXX[11]) (у квадратних дужках зазначено кількість аномальних клонів клітин). Аномальні



Каріотип ембріона 48,XXY,+13 з клітин хоріона від заведеної першої вагітності

каріотипи із залученням хромосоми Y включали: каріотип 47,XXY; 48,XXY,+13 та мозаїчний каріотип – mos47,XXY[14]/48,XXYY[15] (у квадратних дужках зазначено кількість аномальних клонів клітин).

Рідкісний каріотип 48,XXY,+13 із залученням клонів клітин з аномаліями статевих хромосом XXY і додатковою копією хромосоми 13, яка призводить до виникнення синдрому Патау, встановлено у плода від заведеної вагітності у жінки віком 26 років на терміні менше 12 тиж. (в її чоловіка віком 27 років було діагностовано інверсію хромосоми 9 – 46,XY,inv(9)(p11;q21).

Ідіограму аномального хромосомного набору наведено на рисунку.

За даними літератури, 50% (41–58%) ембріонів із трисомією хромосоми 13 мають ймовірність вижити до терміну 12 тиж. і 84% (73–90%) – до терміну 39 тиж.; не було виявлено статистично істотної різниці у виживанні між ембріонами різної статі [22].

Рідкісний мозаїчний аномальний каріотип із залученням хромосоми Y (XXY/XXYY) визначено у плода від заведеної вагітності у жінки віком 33 роки на терміні понад 12 тиж. Дисомію хромосоми Y діагностували в ембріона від заведеної вагітності на терміні 6–7 тиж. від першої вагітності жінки віком 29 років.

Як свідчать дані літератури, поширеність синдрому Клайнфельтера оцінюється в 0,1–0,2% новонароджених чоловічої статі, а поширеність каріотипу 47,XXY серед чоловічих бластоцист без автосомних анеуплоїдій становить близько 1% [23]. Однак фенотип синдрому надзвичайно варіабельний, і у чоловіків каріотип 47,XXY і менш явні ознаки можуть лишитися не виявленими. Жоден чинник ризику для каріотипу 47,XXY у продуктах зачаття ще не був чітко визначений, тому

немає даних щодо поширеності цього каріотипу серед ембріонів людини до імплантації.

Наявність бластоцист з каріотипом 47,XXY призводить до більш високої частоти ранніх викиднів, ніж еуплоїдні ембріони (за оцінками – приблизно 10%); у пацієнок старшого віку з безпліддям, направлених на преімплантаційне генетичне тестування анеуплоїдій (ЕКЗ/ПГТ-А), виявляють більшу кількість бластоцист з аномальним каріотипом 47,XXY [23].

Отже, сучасні методи обстеження при заведеної вагітності мають на меті виконання комплексного аналізу продуктів зачаття за даними генетичної етіології та клінічної інформації. На підставі отриманих результатів встановлено, що серед аномалій, пов'язаних зі статевими хромосомами, домінувала моносомія хромосоми X. За даними літератури, моносомія X діагностують у 10,4% ембріонів [5], а трисомія автосом є найбільш частими аномаліями, які виявляють у 64,6% ембріонів/плодів, триплоїдії – у 13,1%, комбіновані аномалії – у 8,9%, плацентарний мозаїцизм – у 3,5% випадків [24, 25]. Результати спостережень американських вчених за 2000–2017 рр. свідчать, що поширеність синдрому Тернера, діагностованого протягом першого року життя, становить 3,2:10 000 живонароджених плодів жіночої статі (95% ДІ = 3,0–3,3, програмний діапазон: 1,0–10,4) і 1,9:10 000 – для випадків живонародження та мертвонародження (≥ 20 тиж. вагітності; 95% ДІ = 1,8–2,1, програмний діапазон: 0,2–3,9).

Найпоширенішим дефектом при синдромі Тернера була коарктація аорти (11,6% випадків) [26]. Пацієнтки з синдромом Тернера мають широкий спектр супутніх захворювань, включаючи низький зріст, затримку статевого дозрівання та лівосторонні вади серця [27, 28]. Вроджені вади серця, такі як двостулковий аортальний клапан і коарктація аорти, пов'язані з ранньою смертю [29]; 70–80% пренатальних випадків із синдромом Тернера реєструють як мертвонародження [30], і їхній облік може бути необхідним для точного оцінювання поширеності синдрому.

Виявлено також расові та етнічні відмінності в поширеності цього захворювання. Результати популяційних досліджень вимагають подальшого вивчення і можуть бути корисними для практики та пренатального консультування.

Отримані дані свідчать про те, що каріотипування ембріонів і плодів у матеріалі заведеної вагітностей дозволить прогнозувати виявлення осіб групи ризику з підвищеною вірогідністю розвитку аномалій статевих хромосом, сумісних із життям, та приймати рішення щодо збереження вагітності чи елімінації продуктів зачаття. Це сприятиме наданню адекватної генетичної консультації і, за необхідності, проведенню пренатальної діагностики.

Консультація жінок із використанням цитогенетичного аналізу матеріалу заведеної вагітностей має вирішальне значення для зменшення тривожності та страждань вагітних. Генетичне тестування продуктів зачаття у жінок із заведеної вагітностями може допомогти визначити основну етіологію та прогнозувати наступну вагітність.

ВИСНОВКИ

1. Середній вік жінок, у яких виявлено ембріони/плоди з аномаліями статевих хромосом при завармрлий вагітності, становить $29,6 \pm 0,62$ року. Завмирання вагітності у цих жінок частіше реєстрували у терміні менше 12 тиж. порівняно з терміном більше 12 тиж. (93,2%;6,8%).

2. У 61,4% жінок ембріони з моносомією хромосоми Х, включаючи мозаїчні варіанти каріотипів із цією аномалією, частіше виявляли при першій ва-

гітності, у 25,7% жінок – при другій і в 12,9% – при третій і більше вагітностях. У 74,1% жінок, у яких виявляли ембріони з моносомією хромосоми Х і мали кілька вагітностей, фіксували повторні репродуктивні втрати.

3. Мозаїчні каріотиби із залученням моносомії Х зареєстрували у 4,1% ембріонів. У 5,4% випадках виявили порушення, пов'язані з хромосомою Y, включаючи мозаїчний каріотип.

Відомості про авторів

Лозинська Марія Ростиславівна – д-р біол. наук, ДУ «Інститут спадкової патології Національної академії медичних наук України», м. Львів; тел.: (050) 581-94-18. E-mail: maria_lozynska@ukr.net

ORCID: 0000-0003-3034-4237

Прокопчук Юрій Сергійович – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; тел.: (096) 885-80-17. E-mail: hotline27@icloud.com

ORCID: 0009-0002-7605-3507

Прокопчук Анна Степанівна – МЦ «Ехомед», м. Львів; тел.: (068) 327-43-65. E-mail: annaglado@gmail.com

ORCID: 0009-0004-2831-1676

Information about the authors

Lozynska Maria R. – PhD, DSc, Institute of Hereditary Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Lviv; tel.: (050) 581-94-18. E-mail: maria_lozynska@ukr.net

ORCID: 0000-0003-3034-4237

Prokopchuk Yuriy S. – Danylo Halytsky Lviv National Medical University; tel.: (096) 885-80-17. E-mail: hotline27@icloud.com

ORCID: 0009-0002-7605-3507

Prokopchuk Anna S. – Ehomed Medical Center, Lviv; tel.: (068) 327-43-65. E-mail: annaglado@gmail.com

ORCID: 0009-0004-2831-1676

ПОСИЛАННЯ

- Essers R, Lebedev IN, Kurg A, Fonova EA, Stevens SJC, Koeck RM, et al. Prevalence of chromosomal alterations in first-trimester spontaneous pregnancy loss. *Nat Med.* 2023;29(12):3233-42. doi: 10.1038/s41591-023-02645-5.
- El Hachem H, Crepaux P, Legendre G, Bouet PE. Recurrent pregnancy loss: current perspectives. *Int J Womens Health.* 2017;9(3):331-45. doi: 10.2147/IJWH.S100817.
- Shahine L, Lathi R. Recurrent pregnancy loss: evaluation and treatment. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2015;42(1):117-34. doi: 10.1016/j.ogc.2014.10.002.
- Shi X, Xie X, Jia Y, Li S. Maternal genetic polymorphisms and unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Clin Genet.* 2017;91(2):265-84. doi: 10.1111/coge.12910.
- Shao S, Yang S, Cheng L, Duan J, Jin L, Jiawei K, et al. Identification of chromosomal abnormalities in miscarriages by CNV-Seq. *Mol Cytogen.* 2024;17(4):671-7. doi: 10.1186/s13039-024-00671-7.
- Tur-Torres MH, Garrido-Gimenez C, Alijotas-Reig J. Genetics of recurrent miscarriage and fetal loss. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017;42:11-25. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.03.007.
- Li X, Kang H, Yin H, Liu T, Hou Q, Yu X, et al. How many missed abortions are caused by embryonic chromosomal abnormalities and what are their risk factors? *Front Genet.* 2023;(13):1058261. doi: 10.3389/fgene.2022.1058261.
- Voronkova NM. Optimization of the restoration of reproductive function of women with a history of frozen pregnancy and endometrial pathology [abstract]. *Kyiv: Shupyk National Healthcare Organization of Ukraine;* 2018. 20 p.
- Jaslow CR, Carney JL, Kutteh WH. Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses. *Fertil Steril.* 2010;93(4):1234-43. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.01.166.
- Jauniaux E, Johns J, Burton GJ. The role of ultrasound imaging in diagnosing and investigating early pregnancy failure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25(6):613-24. doi: 10.1002/uog.1892.
- Agenor A, Bhattacharya S. Infertility and miscarriage: common pathways in manifestation and management. *Womens Health (Lond).* 2015;11(4):527-41. doi: 10.2217/whe.15.19.
- Diejomaoh MF. Recurrent spontaneous miscarriage is still a challenging diagnostic and therapeutic quagmire. *Med Princ Pract.* 2015;24(1):38-55. doi: 10.1159/000365973.
- Vlachadis N, Papadopoulou T, Vrachnis D, Manolagos E, Loukas N, Christopoulos P, et al. Incidence and Types of Chromosomal Abnormalities in First Trimester Spontaneous Miscarriages: a Greek Single-Center Prospective Study. *Maedica (Bucur).* 2023;18(1):35-41. doi: 10.26574/maedica.2023.18.1.35.
- Vlachadis N, Tsamadias V, Vrachnis N, Kaparos G, Vitoratos N, Kouskouni E, et al. Genetic heterogeneity of platelet glycoproteins Ia and IIIa and the risk of spontaneous miscarriages. *J Maternal-Fetal Neonatal Med.* 2017;(30):1309-13.
- Silver RM, Branch D. Sporadic and Recurrent Pregnancy Loss. In *Clinical obstetrics: The fetus & mother: 3rd ed.* In: Reece EA, Hobbs JC, editors. Boston: Blackwell Publishing; 2007. p. 143-60. doi: 10.1002/9780470753293.ch11.
- Wu X, Su L, Xie X, He D, Chen X, Wang M, et al. Comprehensive analysis of early pregnancy loss based on cytogenetic findings from a tertiary referral center. *Mol Cytogenet.* 2021;14(1):56. doi: 10.1186/s13039-021-00577-8.
- Ozawa N, Ogawa K, Sasaki A, Mitsui M, Wada S, Sago H. Maternal age, history of miscarriage, and embryonic/fetal size are associated with cytogenetic results of spontaneous early miscarriages. *J Assist Reprod Genet.* 2019;36(4):749-57. doi: 10.1007/s10815-019-01415-y.
- Popescu-Hobeanu G, Riza AL, Streată I, Tudorache Ș, Comănescu A, Tănase F, et al. Cytogenetic Analysis of Sporadic First-Trimester Miscarriage Specimens Using Karyotyping and QF-PCR: A Retrospective Romanian Cohort Study. *Genes (Basel).* 2022;13(12):2246. doi: 10.3390/genes13122246.
- Kacprzak M, Chrzanowska M, Skoczylas B, Moczulska H, Borowiec M, Sieroszewski P. Genetic causes of recurrent miscarriages. *Ginekol Pol.* 2016;87(10):722-6. doi: 10.5603/GP.2016.0075.
- Lozynska M, Prokopchuk N, Mikula M, Korinets Y, Oleksiuk O. Clinical and genetic features of spouses with a history of reproductive losses caused by the development of embryos/fetuses with an abnormal karyotype. *Visn Probl Biol Med.* 2020;157(3):170-3.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2012;98(5):1103-11. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.048.
- Cavadino A, Morris JK. Revised estimates of the risk of fetal loss following a prenatal diagnosis of trisomy 13 or trisomy 18. *Am J Med Genet A.* 2017;173(4):953-8. doi: 10.1002/ajmg.a.38123.
- Mazzilli R, Cimadomo D, Rienzi L, Capalbo A, Levi Setti PE, Livi C, et al. Prevalence of XXY karyotypes in human blastocysts: multicentre data from 7549 trophectoderm biopsies obtained during preimplantation genetic testing cycles in IVF. *Hum Reprod.* 2018;33(7):1355-63. doi: 10.1093/humrep/dey110.
- Marqui TDA. Chromosomal abnormalities in recurrent miscarriages by conventional karyotyping analysis. *Rev Bras Saude Mater Infant.* 2018;18(2):n. pag.
- Soler A, Morales C, Mademont-Soler I, Margarit E, Borrell A, Borbio V, et al. Overview of Chromosome Abnormalities in First Trimester Miscar-

riages: A Series of 1,011 Consecutive Chorionic Villi Sample Karyotypes. Cytogenet Genome Res. 2017;152(2):81-9. doi: 10.1159/000477707.

26. Martin-Giacalone BA, Lin AE, Rasmussen SA, Kirby RS, Nestoridi E, Liberman RF, et al. Prevalence and descriptive epidemiology of Turner syndrome in the United States, 2000-2017: A report from the National Birth Defects Prevention Network.

Am J Med Genet A. 2023;191(5):1339-49. doi: 10.1002/ajmg.a.63181.

27. Fuchs MM, Attenhofer JC, Babovic-Vuksanovic D, Connolly HM, Egbe A. Long-Term Outcomes in Patients With Turner Syndrome: A 68-Year Follow-Up. J Am Heart Assoc. 2019;8(11):e011501. doi: 10.1161/JAHA.118.011501.

28. Lin AE, Prakash SK, Andersen NH, Viuff MH, Levitsky LL, Rivera-Davila M, et

al. Recognition and management of adults with Turner syndrome: From the transition of adolescence through the senior years. Am J Med Genet A. 2019;179(10):1987-2033. doi: 10.1002/ajmg.a.61310.

29. Silberbach M, Roos-Hesselink JW, Andersen NH, Braverman AC, Brown N, Collins RT, et al. Cardiovascular Health in Turner Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circ Genom

Precis Med. 2018;11(10):e000048. doi: 10.1161/HCG.0000000000000048.

30. Gruchy N, Vialard F, Blondeel E, Le Meur N, Joly-Hélas G, Chambon P, et al. Pregnancy outcomes of prenatally diagnosed Turner syndrome: a French multicenter retrospective study including a series of 975 cases. Prenat Diagn. 2014;34(12):1133-8. doi: 10.1002/pd.4439.

Стаття надійшла до редакції 30.10.2024. – Дата першого рішення 06.11.2024. – Стаття подана до друку 10.12.2024

ВИМОГИ ДО ПОДАННЯ НАУКОВИХ СТАТЕЙ

Редакція приймає на розгляд статті за умови, що:

- це перша публікація
- стаття не передавалася для публікації в інші редакції
- оформлення виконано відповідно до вимог щодо оформлення наукових статей нашого видання.

Під час подання статті до журналу автори повинні підтвердити її відповідність усім встановленим вимогам, зазначеним нижче. У разі виявлення невідповідності поданої роботи до пунктів цих вимог редакція повертатиме авторам матеріали на доопрацювання.

Стаття подається до редакції українською та англійською мовами як файл у форматі Microsoft Word .docx, доданий до електронного листа. Стаття англійською мовою публікується без перекладу на українську мову. Рукопис має бути набраний у Microsoft Word, формат листа A4, шрифт Times New Roman, кегль 14, міжрядковий інтервал 1,5.

Стаття повинна супроводжуватися листом-заявою у довільній формі з підписами автора/авторів.

Стаття складається з наступних елементів: титул, основний текст, резюме українською, англійською мовами з ключовими словами, список літератури, відомості про автора/авторів.

Титул

1. УДК (Універсальна десятична класифікація)

2. ПІБ автора

3. Назва статті

- заголовки наукових статей повинні бути інформативними, передавати основний зміст статті (не більше 150 символів),
 - у назвах статей можна використовувати тільки загальноприйняті скорочення,
 - у перекладі назв статей англійською мовою не повинно бути транслітерації, крім неперекладних назв власних імен, приладів та інших об'єктів, що мають власні назви; також не використовується неперекладний сленг.
4. Місце роботи автора/авторів.

Основний текст

- Основний текст статті та матеріали до нього за структурою та змістом мають відповідати певному виду наукової публікації (оригінальна стаття, оглядова стаття, опис клінічних випадків, матеріали наукових медичних форумів).
- У статті не допускається скорочення слів, крім загальноприйнятих в науковій літературі. Усі вимірювання подаються у системі одиниць СІ. Аббревіатури, що наводяться у статті, повинні бути розшифровані при першому згадуванні.
- Ілюстрації (таблиці, рисунки) повинні розташовуватися після першого згадування у тексті.
- У тексті слід вказувати бібліографічні посилання у вигляді цифри у квадратних дужках, що відповідає номеру у списку цитованої літератури.

Додатки до основного тексту

До статті повинні бути додані всі використані в роботі таблиці, ілюстрації, список літератури.

Ілюстрації мають бути подані у формі фотографії, слайду, рентгенограми, електронного файлу та підготовлені на високому якісному рівні.

- Ілюстрації мають відповідати основному змісту статті.
- Ілюстрація повинна бути максимально вільна від написів, які слід перенести у підпис до неї.
- Підписи до ілюстрацій подаються на окремому аркуші у кінці статті.
- Кожна ілюстрація повинна мати загальну назву.
- Оригінальні ілюстрації слід передавати в окремому конверті із зазначенням назви статті та ПІБ автора.
- У статті слід зазначити місце, де, на думку автора, бажано було б помістити ілюстрацію.
- Ілюстрація, подана в електронному вигляді, повинна мати роздільну здатність не менше 300 dpi (масштаб 1:1).

Таблиці повинні мати заголовки і порядковий номер. На всі таблиці повинні бути посилання в основному тексті. Їх слід пронумерувати послідовно у тому порядку, в якому вони зустрічаються в основному тексті.

- Розміщувати таблиці слід в основному тексті статті одразу після абзацу, де вони згадуються.
- Посилання на таблицю робиться за допомогою арабських цифр.
- Таблиці не повинні дублювати зміст тексту.
- Автори повинні переконаватися, що дані у таблицях відповідають тим, які зазначені у відповідних місцях у тексті.
- Підсумкові суми необхідно складати коректно, а відсотки – правильно розраховувати.
- Назви стовпців і рядків повинні відповідати їхньому змісту, текст подається без скорочень.
- Примітки до таблиці розміщуються під таблицею.

Резюме

До статті додаються резюме українською та англійською мовами. Резюме на всіх мовах обов'язково містять назву статті (малими літерами, починаючи з великої), автора/авторів (ініціали та прізвище), назви організації (повні, без аббревіатур), місто, країна, ключові слова. Обсяг резюме має становити не менше ніж 1800 знаків.

Текст резюме є самостійним і повноцінним джерелом інформації з коротким і послідовним викладенням матеріалу публікації, що висвітлює зміст статті. Посилання на джерела літератури, рисунки і таблиці у резюме недопустимі.

- Резюме для оригінальних статей повинні бути структурованими з наступними підзаголовками: мета дослідження, матеріали та методи, результати, заключення та ключові слова.
- Структурування резюме оглядових статей не вимагається.

- Резюме статей, присвячених опису клінічних випадків, можуть бути структурованими з наступними підзаголовками: вступ, клінічний випадок, заключення, ключові слова.

Список літератури

- Список літератури наводиться латиницею. Джерела на українській та російській мовах наводяться у тому написанні, як вони зазначені та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. Якщо джерело не має назви англійською мовою – воно наводиться транслітерацією.

- Оформлення списку літератури здійснюється відповідно до стилю Vancouver (Банкуверський) англійською мовою.

- Посилання в тексті наводяться у квадратних дужках, повний бібліографічний опис джерела у списку літератури в порядку згадування у тексті статті.

- У список літератури – включаються тільки рецензовані джерела (статті з наукових журналів і монографії), що використовуються в тексті статті. Якщо необхідно посилатися на статтю у засоби масової інформації, на текст з онлайнового ресурсу, слід помістити інформацію про джерело у посиланні.

- Посилання на прийняті до публікації, але ще не опубліковані статті, повинні бути позначені словами «у друку»; автори повинні отримати письмовий дозвіл для посилання на такі документи і підтвердження того, що вони прийняті до друку. Інформація з неопублікованих джерел повинна бути відзначена словами «неопубліковані дані / документи», автори також повинні отримати письмове підтвердження на використання таких матеріалів.

Рекомендовано навести не менше: 25 літературних джерел в дослідницьких роботах, 40–50 – в теоретичних роботах/оглядах літератури. Автори несуть відповідальність за точність посилань.

Відомості про авторів

Відомості про авторів наводяться у кінці рукопису і містять інформацію про авторів українською та англійською мовами:

- Прізвища, імена, по-батькові (повністю).
- Науковий ступінь, вчене звання, посада в установі/установах (якщо автор працює у декількох організаціях, зазначаються дані за всіма організаціями).
- Робоча адреса з поштовим індексом, службовий номер телефону (за бажанням – особистий).
- Адреса електронної пошти всіх авторів.
- Ідентифікатор ORCID (<https://orcid.org/register>).

Скорочення не допускаються.

На останній сторінці статті повинні бути підписи авторів та зазначено внесок кожного автора у підготовку рукопису.

Стаття, схвалена редакційною колегією, може бути опублікована у термін до трьох місяців, включаючи період рецензування.

Контакти:

Електронна адреса alexandra@professional-event.com

Адреса для листування: 03039, м. Київ, а/с 61, Видавничий Дім «Професіонал-Івент». <http://repro-health.com.ua/>

Тел.: (044) 257-27-27