

ӨОЖ 618.33-076.5:575.113

А.М. Қалимағамбетов\*, Г.Ш. Ысқақова, С.С. Ануарбекова

Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті,  
Қазақстан Республикасы, Алматы қ.

\*E-mail: karla8408@mail.ru

**Балалардың жыныстық дамуының зақымдалуында  
хромосомалық бұзылыстардың түрлері және жиілігі**

Мақалада 1-18 жастағы 50 қыз және 25 ұл балалардың жыныстық дамуының зақымдалуында хромосомалық бұзылыстардың түрлері және жиілігі көрсетілген. Науқастар қойылған диагноздары бойынша бірнеше топтарға бөлінді. Шерешевский-Тернер синдромы диагнозы қойылған 33 қыз балалардың 27-де кариотиптері қалыпты болды – 46,XX, қалған 6-да кариотиптері өзгерген: 4-де – 45,X, 1-де – 46,X,i(Xq), 1-де – 46,XY. Біріншілік аменорея диагнозы қойылған 5 қыз балада қалыпты кариотиптер анықталды. Жыныстық дамуы тежелген 12 қыз балалардың 9-да кариотиптері қалыпты болды, ал 3 науқас қыз балаларда кариотиптері өзгерген – 45,X; 46,XX,+mar және 46,XY. Қыз балалардың жыныстық дамуы зақымдалынған жағдайында өзгерген кариотиптердің жалпы кездесу жиілігі 18,0% құрады. Клайнфельтер синдромы диагнозы қойылған 7 ұл балалардың 5-де кариотиптері қалыпты болды – 46,XY, ал 2-де кариотиптері өзгерген – 47,XXY және 48,XXY,+21. Гипогонадизм диагнозы бар 6 ұл балалардың 5-де кариотиптері қалыпты болды – 46,XY, 1-де кариотипі өзгерген – 45,X/46,XY. Крипторхизм жағдайында 1 балада 46,XX кариотипі табылды. Жыныстық дамуы тежелген 11 ұл балаларда кариотиптері қалыпты болды – 46,XY. Ұл балалардың жыныстық дамуы зақымдалған жағдайында өзгерген кариотиптердің жалпы кездесу жиілігі 16,0% құрады.

**Түйін сөздер:** кариотип, хромосомалық абберация, аменорея, гермафродитизм, гипогонадизм, крипторхизм, Клайнфельтер синдромы, Шерешевский-Тернер синдромы.

A.M. Kalimagambetov, G.Sh. Yskakova, S.S. Anuarbekova

**The frequency and types of chromosomal abnormalities  
in children with disorders of sexual development**

The article presents the frequency and types of chromosomal disorders in girls (n = 50) and boys (n = 25) aged 1-18 years. Among the 33 girls diagnosed with Turner's syndrome have a normal karyotype revealed 27 – 46, XX, the remaining 6 (18.2%) – an abnormal karyotype, of which: from 4 identified the karyotype 45,X, 1 – 46, X,i(Xq), 1 – 46,XY. In 5 girls with a diagnosis of primary amenorrhea installed a normal karyotype. Among the 12 girls with delayed puberty at 9-revealed normal karyotype – 46, XX, and at 3-altered karyotype – 45,X; 46,XX,+ mar and 46,XY. The overall incidence of abnormal karyotype in violation of sexual development in girls was 18.0%. Of 7 and boys with Klinefelter's syndrome have a normal karyotype was observed 5 – 46, XY, at 2 revealed an abnormal karyotype – 47,XXY and 48,XXY,+21. Among the 6-boys diagnosis of hypogonadism in 5 set normal karyotype and a 1-st – modified karyotype – 45 X / 46, XY. At the 1-st child diagnosed with cryptorchidism female karyotype revealed – 46, XX. In the 11 boys with delayed puberty karyotype was normal – 46, XY. The overall incidence of abnormal karyotype in boys with disorders of sexual development was 16.0%.

**Key words:** karyotype, chromosome aberrations, amenorrhea, hermaphroditism, hypogonadism, cryptorchidism, Turner syndrome, Klinefelter syndrome.

А.М. Калимагамбетов, Г.Ш. Ысқақова, С.С. Ануарбекова

**Частота и типы хромосомных нарушений у детей  
с нарушением полового развития**

В статье представлены частота и типы хромосомных нарушений у девочек (n=50) и мальчиков (n=25) в возрасте 1-18 лет. Среди 33 девочек с диагнозом синдрома Шерешевского-Тернера у 27

выявлен нормальный кариотип – 46,XX, у остальных 6-ти (18,2%) – измененный кариотип. Из них: у 4-х выявлен кариотип 45,X, у 1-ой – 46,X,i (Xq), у 1-ой – 46,XY. У 5 девочек с диагнозом первичной аменореи установлен нормальный кариотип. Среди 12-ти девочек с задержкой полового развития у 9-ти выявлен нормальный кариотип – 46,XX, а у 3-х – измененный кариотип – 45,X; 46,XX,+mar и 46,XY. Общая частота измененного кариотипа при нарушении полового развития у девочек составила 18,0%. Среди 7-ми мальчиков с синдромом Клайнфельтера у 5-х наблюдали нормальный кариотип – 46,XY, у 2-х выявлен измененный кариотип – 47,XXY и 48,XXY,+21. Среди 6-ти мальчиков с диагнозом гипогонадизма у 5-х установлен нормальный кариотип, а у 1-го – измененный кариотип – 45,X/46,XY. У 1-го ребенка с диагнозом крипторхизм выявлен женский кариотип – 46,XX. У 11-ти мальчиков с задержкой полового развития кариотип был нормальный – 46,XY. Общая частота измененного кариотипа у мальчиков с нарушением полового развития составила 16,0%.

**Ключевые слова:** кариотип, хромосомные аббераций, аменорея, гермафродитизм, гипогонадизм, крипторхизм, синдром Шерешевский-Тернера, синдром Клайнфельтера.

Хромосомалардың сандық және құрылымдық бұзылыстары хромосомалық аурулардың тұқым қуалайтынына және туа пайда болатын ауруларда елеулі орын алады [1]. Хромосомалық аурулардың саны қазіргі уақытта 1000 астамы анықталған. Олардың себебі: радиацияның, жасанды химиялық заттардың және вирустармен бактериялардың әсері болуы мүмкін [2].

Көптеген хромосомалық аурулар дені сау ата-анасының гаметасында немесе зиготаның бірінші бөлінуінде пайда болатын геномдық (полиплоидия, анеуплоидия) және хромосомалық (құрылымдық абберациялар) мутацияларға байланысты. Хромосомалық аурулардың фенотиптік негізі ұрықтың дамуындағы бұзылыстар. Сондықтан, патологиялық өзгерістер организмнің пренатальды даму кезеңінде қалыптасады, эмбрионның немесе ұрықтың өліміне әкеледі, жаңа туған нәресте ауруының негізгі клиникалық көрінісін құрайды. Мысалы, жыныстық дамудың бұзылуы жыныстық белгілердің жетілмеуімен анықталады [3,4].

Адамның жыныстық дамуының бұзылуы қазіргі таңда биология мен медицина салаларындағы өзекті мәселелерінің бірі болып саналады. Бұл ауытқулардың негізгі себептері – генетикалық, гормоналдық, психосоматикалық және т.б. [5-9]. Жыныстық дамудың туа біткен патологиясының негізгі генетикалық факторлары хромосомалардың сандық және құрылымдық бұзылыстары.

Әйел адамның жыныстық дамуының зақымдалуына себепті жиі кездесетін хромосомалық ауруға Шерешевский-Тернер синдромы жатады. Шерешевский-Тернер синдромында X-хромосомасының моносомиясымен (45,X) бірге аналық жыныс бездерінің жетілмеуі байқалады [3,4]. Жаңа туылған қыз балаларда X-хромосоманың моносомиялық күйі 1:2000 – 1:2500 жиілік ретінде кездеседі, сонымен бірге X-хромосоманың қысқа немесе ұзын иығының делециясы, изохромосо-

малық, инверсия және мозаикалық түрлері кездесуі мүмкін [10,11]. Бұл синдромда жиі кездесетін клиникалық белгілері байқалады: бойының қысқа болуы, аналық бездердің дисгенезиясы, әртүрлі ағзалардың аномалиясы [12,13].

Ер адамның жыныстық дамуы өте күрделі үдеріс. Бұл жағдайда жыныстың қалыптасуына генетикалық және гормоналдық факторлардың үлесі зор [14].

Ер адамдардың жыныстық дамуының зақымдалуына себепті жиі кездесетін хромосомалық ауруға Клайнфельтер синдромы жатады. Бұл синдромда көбінесе X-хромосома және Y-хромосоманың полисомиялық түрлері, сонымен бірге олардың мозаикалық түрлері және аталық жыныс бездерінің жетілмеуі байқалады. Ең жиі кездесетін сандық хромосомалық бұзылыс – 47, XXY. Жаңа туылған ұл балаларда бұл синдромның кездесу жиілігі 1:500-1:700 аралығында байқалады [3,4].

Жұмыстың мақсаты – жыныстық дамуында бұзылыстары бар қыз және ұл балалардың метафазалық клеткаларына цитогенетикалық зерттеу жүргізу.

*Материалдар мен әдістер.* Жыныстық дамуының зақымдалуына байланысты 1-18 жас аралығындағы қыз және ұл балаларға 2010-2013 жылдар аралығында қойылған диагнозды дәлелдеу мақсатында Алматы қалалық адам ұрпағын өрбіту орталығындағы медико-генетикалық бөлімінің зертханасына жіберілген 75 (50 қыз және 25 ұл балалар) балаларға цитогенетикалық зерттеу жүргізілді. Жұмыс барысында жалпыға белгілі цитогенетикалық әдіс қолданылды [15]. Зерттеу объектісі ретінде метафазалық хромосомалар болды. Цитогенетикалық талдауда науқастардың 15-20 метафазалық клеткалары жарық микроскоп (Axioskop 40, Zeiss, Germany) арқылы зерттелді.

*Нәтижелер мен оларды талдау.* Қыз балалардың жыныстық дамуының зақымдалуында хромосомалар жиынтықтарындағы сандық және сапалық бұзылыстар

Цитогенетикалық зерттеуге қойылған диагноздарын дәлелдеуге келген 50 қыз балалар жыныс-

тық дамуының зақымдалуына байланысты 3 топқа бөлінді: бірінші – жыныстық дамудың тежелуі (12 науқас), екінші – біріншілік аменорея (5 науқас), үшінші – Шерешевский-Тернер синдромы диагнозы қойылған 33 науқас. Цитогенетикалық зерттеулердің нәтижелері 1-кестеде көрсетілген.

**1-кесте** – Науқас қыз балалардың кариотиптері

| №                           | Қойылған диагноз                   | Науқастар саны | Кариотип   |
|-----------------------------|------------------------------------|----------------|------------|
| 1                           | Жыныстық дамудың тежелуі (n=12)    | 9              | 46,XX      |
|                             |                                    | 1              | 45,X       |
|                             |                                    | 1              | 46,XX,+mar |
|                             |                                    | 1              | 46,XY      |
| 2                           | Біріншілік аменорея (n=5)          | 5              | 46,XX      |
| 3                           | Шерешевский-Тернер синдромы (n=33) | 27             | 46,XX      |
|                             |                                    | 4              | 45,X       |
|                             |                                    | 1              | 46,X,i(Xq) |
|                             |                                    | 1              | 46,XY      |
| Барлығы – 50                |                                    |                |            |
| Ескерту: n – науқастар саны |                                    |                |            |

Жыныстық дамудың тежелуі диагнозы қойылған 12 науқастар ішінде 9 қыз балаларда қалыпты кариотип (46,XX) анықталды. Бір науқаста X-хромосоманың моносомиясы (45,X), бір қыз баланың кариотипінде маркерлі хромосома – (46,XX,+mar) анықталды, бір науқас қыз балада ұл баланың қалыпты кариотипі анықталды (46,XY). Сонымен, жыныстық дамудың тежелуі тобында өзгерген кариотиптердің кездесу жиілігі 25,0% болды.

Біріншілік аменореясы бар 5 қыз балаларда цитогенетикалық зерттеу жүргізген кезде хромосомалық жиынтықтарда өзгерістер табылған жоқ, олардың кариотиптері қалыпты екені анықталды – 46,XX.

Цитогенетикалық зерттеу барысында Шерешевский-Тернер синдромының диагнозы қойылған 33 тексерушілердің ішінде 27 қыз балаларда қалыпты кариотип дәлелденді – 46,XX. Қалғандардың ішінде: 4 науқас қыз балаларда бір X-хромосоманың жоқ болуына қатысты моносомиялық түрі байқалды, кариотип – 45,X (12,1%); 1 науқас қыз балада ұл баланың 46,XY кариотипі анықталды және 1 науқас қыз балада X-хромосоманың ұзын иығы бойынша изохромосоманың пайда болғаны айқындалды, кариотип – 46,X,i(Xq). Кариотиптері қалып-

ты тексерушілердің фенотиптік көрінісі Шерешевский-Тернер синдромына сәйкес болу себебі геннің нәзік бұзылыстарына, яғни молекулалық деңгейдегі жынысты қалыптастыруға жауап беретін гендегі бұзылыстар нәтижесіне байланысты болу мүмкін. Шерешевский-Тернер синдромының диагнозы қойылған науқас қыз балаларда хромосомалық бұзылыстардың жиілігі 18,2% құрады. Сонымен, қыз балаларда жыныстық дамудың зақымдалуында хромосомалық жиынтықтардағы бұзылыстардың кездесу жалпы жиілігі 18,0% құрады.

Цитогенетикалық зерттеулер бойынша Шерешевский-Тернер синдромның басқа хромосомалық аурулардан айырмашылығы бұзылған кариотиптің кең спектрімен сипатталатыны көрсетілді. Бұл синдромның классикалық формасы 40-60% тіркеледі, X-хромосомалардың құрылымдық абберациялары 5-10% аралығында байқалды, қалған жағдайларда (30-40%) анеуплоидты мозаикалық түрлері кездесті [16].

Ұл балалардың жыныстық дамуының зақымдалуында хромосомалар жиынтықтарындағы сандық өзгерістер

Ұл балалардың жыныстық дамуының бұзылуын байқататын клиникалық көрсеткіштерге жататын келесі белгілер бар: жыныстық даму-

дың тежелуі, аспермия, гипогонадизм, гермафродитизм, крипторхизм. Бұл ауытқулардың себептерін дәлелдеу үшін цитогенетикалық зерттеулер жүргізілді. Тексеруге келген 25 ұл балалар 4 топқа бөлінді: бірінші – жыныстық дамудың тежелуі (11 ұл балалар), екінші

– гипогонадизм (6 науқас), үшінші – крипторхизм (1 науқас) және төртінші – Клайнфельтер синдромы қойылған 7 науқас ұл балалар тобы болды. Жұмыс барысында жасалған цитогенетикалық зерттеулердің нәтижелері 2-кестеде көрсетілген.

## 2-кесте – Науқас ұл балалардың кариотиптері

| №            | Қойылған диагноз         | Науқастар саны | Кариотип                      |
|--------------|--------------------------|----------------|-------------------------------|
| 1            | Жыныстық дамудың тежелуі | 11             | 46,XY                         |
| 2            | Гипогонадизм             | 5<br>1         | 46,XY<br>45,X/46,XY           |
| 3            | Крипторхизм              | 1              | 46,XX                         |
| 4            | Клайнфельтер синдромы    | 5<br>1<br>1    | 46,XY<br>47,XXY<br>48,XXY,+21 |
| Барлығы – 25 |                          |                |                               |

Жыныстық дамудың тежелуі диагнозы қойылған 11 науқас ұл балалардың кариотиптері қалыпты болды – 46, XY. Гипогонадизм диагнозы қойылған 6 науқас ұл балалардың 5-де қалыпты кариотип анықталды – 46, XY, ал бір ұл балада кариотиптің мозаикалық түрі анықталды – 45, X/46 XY. Сонымен бірге крипторхизм диагнозы қойылған 1 ұл балада әйел адамның қалыпты кариотипі анықталды – 46, XX. Клайнфельтер синдромы диагнозы 7 науқас ұл балаларға қойылған. Олардың ішінде бір ұл балада осы синдромның X-хромосома бойынша полисомия түрі анықталды, кариотипі – 47, XXU, ал басқа бір ұл балада қосымша Даун синдромның трисомиялық түрі анықталды, кариотипі – 48, XXU, + 21. Қал-

ған 5 науқас ұл балалардың кариотиптері қалыпты болды – 46, XY. Цитогенетикалық әдіс бойынша дәлелденген Клайнфельтер синдромының жиілігі 14,3% құрады. Сонымен, ұл балаларда жыныстық дамудың зақымдалуында хромосомалық жиынтықтардағы бұзылыстардың кездесу жиілігі 16,0% құрады.

Зерттеу жұмыста алынған нәтижелер адамның жыныстық дамуының зақымдалу себебін анықтау және қойылған диагнозды дәлелдеу үшін цитогенетикалық зерттеулерді міндетті түрде қолдану қажеттілігін көрсетеді, яғни олардың науқастарға арнайы ем-шараларды қолдануда, сонымен бірге, қосымша репродуктивті технологияда пайдалану маңыздылығын көрсетеді.

## Әдебиеттер

- 1 Gersen S.L., Keagle M.B. The principals of clinical cytogenetics. Second edition/Totowa NJ, USA. – 2005. – 616 p.
- 2 Гинтер Е.К. Медицинская генетика. – М.: Медицина, 2003. – 448 с.
- 3 Бочков Н.П. Клиническая генетика. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 480 с.
- 4 Ньюсбаум Р.Л., Мак-Иннес Р.Р., Виллард Х.Ф. Медицинская генетика. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2010. – 624 с.
- 5 Ogilvy-Stuart A.L., Brain C.E. Early assessment of ambiguous genitalia// Arch. Dis. Child. – 2004. – Vol. 89. – P. 401–407.
- 6 Govind B.C., Dimitri A.P., Kamaldine O., Stephen F.M., Paul S.B., Foao L.P.S. Imaging of ambiguous genitalia: classification and diagnostic approach//RadioGraphics. – 2008. – Vol. 28. – P. 1891–1904.
- 7 Berenbaum S.A., Bailey J.M. Effects on gender identity of prenatal androgens and genital appearance. Evidence from girls with congenital adrenal hyperplasia//J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2003. – Vol. 88. – P. 1102–1106.
- 8 Maharaj D. Disorders of sex development: a review//Curr. Women's Health Rev. – 2008. – P. 223–239.
- 9 Kleinemeier E., Jürgensen M., Lux A., Widenka P-M., Thyen U. Psychological adjustment and sexual development of adolescents with disorders of sex development//Journal of Adolescent Health. – 2010. – Vol. 47. – P.463-471.

- 10 Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Соловьев И.В., Юров Ю.Б. Молекулярная цитогенетика в диагностике хромосомных и генных болезней у детей//Рос. вестн. перинатол. и педиат. – 2006. – № 6. – С.23-29.
- 11 Saenger P. Turner's syndrome//N. Engl. J. Med. – 1996. – Vol. 335. – P. 1749–1754.
- 12 Sybert V.P., McCauley E. Turner's Syndrome//N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 351. – P. 1227–1238.
- 13 Care of Girls and Women with Turner Syndrome: A Guideline of the Turner Syndrome //J. Clin. Endocrin. Metab. – 2006. – Vol. 10. – P. 1310–1374.
- 14 Zhu Y.-S., Imperato-McGinley J. Disorders in Male Sexual
- 15 Differentiation: Molecular Genetics, Gender Identity, and Cognition Hormones, Brain and Behavior (Second Edition)/2009. – P. 2787-2825.
- 16 Захаров А.Ф., Бенюш В.А., Кулешов Н.П., Барановская Л.И. Хромосомы человека. Атлас. – М.,1982. – 264 с.
- 17 Вяткина С.В. Комплексная характеристика нарушений половых хромосом у пациенток с синдромом Шерешевского-Тернера: дисс. канд.биол. наук. – СПб., 2003. – 157 с.

### References

- 1 Gersen S.L., Keagle M.B. The principals of clinical cytogenetics. Second edition/Totowa NJ, USA. 2005. – 616 r.
- 2 Ginter E.K. Medicinskaja genetika. – M.: Medicina, 2003. – 448 s.
- 3 Bochkov N.P. Klinicheskaja genetika. – M.: GJeOTAR-MED, 2004.–480 s.
- 4 N'jussbaum R.L., Mak-Innes R.R., Villard H.F. Medicinskaja genetika. – M.: GOJeTAR-Media, 2010. – 624 s.
- 5 Ogilvy-Stuart A.L., Brain C.E. Early assessment of ambiguous genitalia// Arch. Dis. Child. – 2004. – Vol. 89. – R. 401–407.
- 6 Govind B.C., Dimitri A.P., Kamaldine O., Stephen F.M., Paul S.B., Foao L.P.S. Imaging of ambiguous genitalia: classification and diagnostic approach//RadioGraphics. – 2008. – Vol. 28. – R. 1891–1904.
- 7 Berenbaum S.A., Bailey J.M. Effects on gender identity of prenatal androgens and genital appearance. Evidence from girls with congenital adrenal hyperplasia//J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2003. – Vol. 88. – R. 1102–1106.
- 8 Maharaj D. Disorders of sex development: a review//Curr. Women's Health Rev. – 2008. – R. 223–239.
- 9 Kleinemeier E., Jürgensen M., Lux A., Widenka P-M., Thyen U. Psychological adjustment and sexual development of adolescents with disorders of sex development//Journal of Adolescent Health. – 2010. – Vol. 47. – R.463-471.
- 10 Vorsanova S.G., Jurov I.Ju., Solov'ev I.V., Jurov Ju.B. Molekuljarnaja citogenetika v diagnostike hromosomnyh i gennyh boleznej u detej//Ros. vestn. perinatol. i pediat. – 2006. – № 6. – С.23-29.
- 11 Saenger P. Turner's syndrome//N. Engl. J. Med. – 1996. – Vol. 335. – P. 1749–1754.
- 12 Sybert V.P., McCauley E. Turner's Syndrome//N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 351. – P. 1227–1238.
- 13 Care of Girls and Women with Turner Syndrome: A Guideline of the Turner Syndrome //J. Clin. Endocrin. Metab. – 2006. – Vol. 10. – P. 1310–1374.
- 14 Zhu Y.-S., Imperato-McGinley J. Disorders in Male Sexual
- 15 Differentiation: Molecular Genetics, Gender Identity, and Cognition Hormones, Brain and Behavior (Second Edition)/2009. – P. 2787-2825.
- 16 Zaharov A.F., Benjush V.A., Kuleshov N.P., Baranovskaja L.I. Hromosomy cheloveka. Atlas. – M.,1982. 264 s.
- 17 Vjatkina S.V. Kompleksnaja harakteristika narushenij polovyh hromosom u pacientok s sindromom Shereshevskogo-Ternera//Diss. kand.biol. nauk. – SPb., – 2003. – 157 с.