

Міністерство освіти і науки України
Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

Біологічний факультет

Кафедра генетики і цитології

До захисту допущено

Кафедрою генетики і цитології протокол № _____ від _____

завідувач кафедри _____

(підпис)

Наталя ВОЛКОВА

(ім'я, прізвище)

«05» грудня 2025 р.

Кваліфікаційна робота
здобувача другого (магістерського) рівня вищої освіти

**ЦИТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ У ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ З
АНОМАЛЬНИМИ МАТКОВИМИ КРОВОТЕЧАМИ, ЩО
КОМОРБІДНІ З ПСИХОПАТОЛОГІЄЮ**

(назва роботи)

Спеціальність (спеціалізація) 091 Біологія та біохімія

(код та найменування спеціальності; спеціалізації спеціальності - за наявності)

Освітня програма

Генетика

(назва освітньої програми)

Виконавець _____

(підпис)

Дар'я КАЛАЙДА

(ім'я, прізвище)

Науковий керівник _____

(підпис)

Наталія БАГАЦЬКА

(ім'я, прізвище)

Науковий консультант _____

(підпис)

(ім'я, прізвище)

Харків – 2025

РЕФЕРАТ

Роботу викладено на 48 с. друкованого тексту, ілюстровано 2 таблицями, 6 рисунками.

Об'єкт дослідження – лімфоцити периферичної крові хворих дівчат з аномальними матковими кровотечами, що коморбідні з психічними розладами і здорових дівчат.

Предмет дослідження – каріотип і частота хромосомних порушень в лімфоцитах периферичної крові хворих і здорових дівчат.

Мета дослідження – дослідження цитогенетичних особливостей у дівчат-підлітків з аномальними матковими кровотечами, що коморбідні з психічними розладами, *in vitro*.

Методи – цитогенетичний, статистичні.

У роботі було вивчено стан хромосомного апарату дівчат з аномальними матковими кровотечами (АМК), що коморбідні з психічними розладами. Каріотип у всіх пацієнток відповідав нормальному жіночому – 46,XX. Цитогенетичний аналіз встановив, що спонтанний рівень аберацій хромосом в загальній групі дівчат з АМК дорівнював 4,93% та достовірно перевищував рівень хромосомних порушень в лімфоцитах хворих дівчат. Серед аберацій хроматидного типу превалювали одиночні ацентричні фрагменти (2,93%), частота яких у дівчат з АМК вдвічі перевищувала їх частоту у здорових дівчат; серед аберацій хромосомного типу – парні ацентричні фрагменти. Частота геномних порушень переважала в лімфоцитах крові дівчат з АМК. Порівняння частоти та типів хромосомних порушень в лімфоцитах крові дівчат з АМК та психопатологією свідчило про відсутність достовірних розбіжностей порівняно з їх частотою у хворих з АМК без психічних розладів.

Ключові слова: аномальні маткові кровотечі, коморбідна психічна патологія, дівчата, хромосоми, аберації.

Використано 42 джерела літератури.

ЗМІСТ

РЕФЕРАТ.....	2
ЗМІСТ.....	3
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ ТА СПЕЦІАЛЬНИХ ТЕРМИНІВ.....	5
ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1. ПОРУШЕННЯ МЕНСТРУАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ У ЖІНОК (ОГЛЯД НАУКОВОЇ ЛІТЕРАТУРИ).....	8
1.1. Характеристика розладів жіночої статеві системи.....	8
1.1.1. Варіанти порушень жіночої статеві системи та їх частота...	9
1.1.2. Причини формування та клінічні прояви аномальних маткових кровотеч.....	14
1.2. Види та класифікація психічних розладів.....	15
1.3 Оцінка генетичних факторів у формуванні аномальних маткових кровотеч.....	21
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	24
2.1. Дизайн дослідження.....	24
2.2. Метод постановки культури лімфоцитів периферичної крові..	24
2.3. Критерії оцінки препаратів хромосом.....	26
2.4. Об'єктивність дослідження.....	26
2.5. Правила Комітету з біоетики та деонтології до проведення цитогенетичних досліджень	26
2.6. Статистичний аналіз даних.....	26
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	28
3.1. Статистичні гіпотези.....	28
3.2. Оцінка каріотипу та рівня хромосомних аберацій в загальній групі дівчат із АМК	28

3.3 Характеристика цитогенетичних показників в лімфоцитах крові здорових дівчат.....	32
3.4 Зіставлення рівня хромосомних порушень в лімфоцитах крові загальної групи дівчат із АМК і здорових дівчат.....	33
3.5 Порівняння частоти хромосомних порушень в лімфоцитах крові дівчат із АМК, що супутні з психічними розладами, та здорових дівчат...	37
3.6. Зіставлення частоти хромосомних ушкоджень в лімфоцитах крові дівчат із АМК та коморбідною психічною патологією та хворих дівчат без психічних розладів.....	39
ВИСНОВКИ.....	41
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	42
АНОТАЦІЯ.....	47
SUMMARY.....	48

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ ТА СПЕЦІАЛЬНИХ ТЕРМІНІВ

АМК	–	аномальні маткові кровотечі
АМ	–	аменорея
АХ (або ХА)	–	аберації хромосом (або хромосомні аберації)
ВА	–	Вторинна аменорея
ВООЗ	–	Всесвітня організація охорони здоров'я
ЛПК	–	лімфоцити периферичної крові
МКХ-10	–	Міжнародна класифікація хвороб Х перегляду
DSM-IV	–	Американський діагностичний та статистичний посібник з психічних розладів
ОМ	–	олігоменорея
ДР	–	депресивні розлади
ПР	–	Психічні розлади
ГТР	–	Генералізований тривожний розлад

ВСТУП

Актуальність роботи. Питання про причини виникнення порушень менструальної функції у жінок до цього часу привертають увагу широкого кола фахівців. Зокрема, проводяться дослідження щодо впливу різноманітних чинників на менструальний цикл у жінок.

В Україні, як і в багатьох країнах світу, спостерігається тенденція до збільшення порушень менструальної функції як у дорослих жінок, так і у дівчат підліткового віку [3]. Відомо, що до факторів ризику, які впливають на розвиток патологічних змін менструальної функції, відносять медико-біологічні, екологічні, соціально-гігієнічні чинники тощо.

Протягом останніх років значну увагу науковців привертають питання щодо ролі генетичних факторів у виникненні порушень статевої функції, особливо на тлі психічних розладів, що обумовлено їх негативним впливом на формування та перебіг репродуктивних розладів жіночого організму [13].

Одним із питань, яке потребує глибокого дослідження, є аналіз хромосомного апарату у дівчат з розладами менструальної функції, особливо якщо супроводжують розладами психічного здоров'я. Це пов'язано з тим, що важливу роль в формуванні порушень репродуктивної функції відіграють хромосомні аномалії, причому ступінь хромосомного дисбалансу корелює з тяжкістю порушень фертильності, а також може бути підставою для виникнення порушень імунної системи, розвитку канцерогенезу, зниження тривалості життя.

Мета дослідження: дослідження цитогенетичних особливостей у дівчат-підлітків з аномальними матковими кровотечами, що коморбідні з психічними розладами *in vitro*.

Завдання дослідження:

1. Визначити каріотип та проаналізувати частоту хромосомних аберацій в лімфоцитах периферичної крові дівчат із АМК, що коморбідні з психічними розладами.
2. Оцінити рівень цитогенетичних показників у здорових дівчат.
3. Порівняти рівень хромосомних порушень в лімфоцитах периферичної крові хворих з АМК та психічними розладами та здорових дівчат.
4. Оцінити стан хромосомного апарату у дівчат з АМК та психопатологією та АМК без психічних розладів.

Наукова новизна. Вперше проаналізований стан хромосомного апарату у дівчат з аномальними матковими кровотечами, що коморбідні з психічними розладами. Встановлено підвищений рівень хромосомних порушень в лімфоцитах крові дівчат з АМК та психопатологією порівняно з частотою у здорових однолітків.

Практичне значення. Практичне значення роботи полягає у ранньому виявленні дівчат з порушеннями хромосомного апарату при аномальних маткових кровотечах, що коморбідні з психічними розладами, задля проведення їм своєчасної корекції.

Особистий внесок магістра. Освоєння методики культивування лімфоцитів периферичної крові, аналіз частини каріотипу хворих дівчат, вивчення та аналіз літературних джерел, статистична обробка результатів дослідження, написання кваліфікаційної роботи магістра.

РОЗДІЛ 1

ПОРУШЕННЯ МЕНСТРУАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ У ЖІНОК (ОГЛЯД НАУКОВОЇ ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Характеристика розладів жіночої статеві системи

У жіночому організмі, починаючи з періоду статевого дозрівання і до настання менопаузи, відбуваються значні гормональні коливання та фізіологічні зміни, що в першу чергу є наслідком впливу репродуктивної системи [8].

Жіноча статева система – це система жіночого організму, яка забезпечує виконання репродуктивної та ендокринної функцій. До внутрішніх органів цієї системи належать яєчники, маткові труби, матка та піхва, що розташовані в порожнині малого таза. Зовнішніми статевими органами жінки є – вульва та клітор [2].

У сучасних умовах порушення в роботі жіночої статеві системи набувають все більшої актуальності та вимагають глибоко вивчення. Останнім часом спостерігається зростання випадків порушення менструального циклу серед жінок, зокрема вже з раннього віку [9].

У сучасному світі питання жіночого здоров'я залишається надзвичайно делікатною темою, але водночас потребує особливої уваги. Згідно зі статистикою, приблизно 60% жінок репродуктивного віку стикаються з гінекологічними проблемами, і близько 80% з них – через порушення гормонального балансу. Часто жінки не усвідомлюють наявності таких порушень, пов'язуючи симптоми з фізичним або емоційним виснаженням. Насправді ж хронічний стрес, недосипання, надмірне навантаження та сильні негативні емоційні переживання активізують роботу гіпофіза і надниркових залоз – органів, що контролюють функціонування яєчників і забезпечують регулярність гормональних процесів. Такий дисбаланс може стати причиною розвитку гінекологічних захворювань [33].

На сьогодні більшість порушень у функціонування жіночої статеві системи успішно піддаються лікуванню, тому надзвичайно важливо своєчасно їх виявити та якнайшвидше розпочати терапію.

1.1.1. Варіанти порушень жіночої статеві системи та їх частота

Жіноча репродуктивна система чутливо реагує на вплив чинників навколишнього середовища. Серед найпоширеніших її порушень можна назвати зміни тривалості менструального циклу, анормальні виділення, болісні менструації (дисменорею), передменструальні синдроми та синдром полікістозних яєчників [7].

Регулярний менструальний цикл є важливою складовою загального здоров'я жінки, оскільки впливає як на фізичний стан, так і на психічне благополуччя. У сучасному розумінні нормальна менструація – це циклічна кровотеча, яка виникає з тіла матки, що відбувається між менархе (першою менструацією) та менопаузою. Проте більшість жінок не звертають належної уваги на зміни в тривалості менструального циклу чи характеру виділень, що може свідчити про порушення.

До розладів тривалості менструального циклу відносять поліменорею, олігоменорею та аменорею [38].

Поліменорея – це порушення менструального циклу, яке характеризується надто короткими інтервалами між менструальними кровотечами. Такий стан може свідчити про різні патологічні процеси або функціональні збої і жіночому організмі, найчастіше пов'язані з гормональним дисбалансом. Основними причинами поліменореї є відсутність овуляції, недостатньо виражена або зовсім відсутня лютеїнова фаза, а також скорочення тривалості фолікулярної фази. Це порушення часто спостерігається у дівчат в період статевого дозрівання через незрілість гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної осі, а також у жінок перед менопаузою, коли фолікулярна фаза природно скорочується.

Часті менструації можуть призводити до анемії та дефіциту заліза внаслідок регулярної крововтрати. У деяких випадках поліменорея може зникати самостійно, не потребуючи медикаментозного втручання, окрім прийому біологічно активних добавок для компенсації нестачі заліза. Однак, якщо симптоми зберігаються або крововтрата стає надмірною, лікар може призначити лікування, зокрема прогестагени у лютеїнову фазу або комбіновані гормональні контрацептиви [34].

Олігоменорея (ОМ) – це порушення менструального циклу, яке характеризується тривалими інтервалами між менструаціями, що перевищують 35 днів. Згідно з Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду, ОМ поділяється на первинну та вторинну форму. Первинна олігоменорея спостерігається на початку менструального періоду у дівчат і може вважатися варіантом норми в процесі становлення циклу. Вторинна форма виникає у жінок, які раніш мали регулярні менструації.

Основним чинником розвитку ОМ є порушення гормонального балансу, хоча серед причин також можуть бути інфекційні захворювання та анатомічні відхилення в будові репродуктивних органів. Лікування залежить від конкретного етіологічного фактору: застосовують гормональну терапію, медикаментозне лікування інфекцій або хірургічне втручання при виявленні структурних аномалій [35].

Аменорея (АМ) – це порушення менструального циклу, яке проявляється відсутністю менструацій протягом певного часу. Подібно до ОМ, вона класифікується на первинну та вторинну форми. Первинна аменорея діагностується у дівчат віком від 15 років, якщо менструації ще не почалися. Найчастіше її спричиняє гормональний дисбаланс, хоча іноді причиною можуть бути анатомічні аномалії. Вторинна аменорея – це припинення менструацій на три або більше цикли у жінки, яка раніше мала регулярні менструації. Основним чинником, як у випадку з первинною формою, є порушення гормонального фону, однак серед причин вторинної АМ також значиться вагітність [26].

Порушення жіночої репродуктивної системи включають також розлади, пов'язані з виділеннями, зокрема аномальні маткові кровотечі (АМК). Цей термін охоплює широкий спектр станів, що проявляються кровотечами як менструального, так і немепструального походження. До таких розладів належать гіпоменорея, меноррагія та метрорагія.

Гіпоменорея – це порушення менструального циклу, яке проявляється надзвичайно слабкою кровотечею, обсяг якої не перевищує 30 мл за один цикл [18]. Такий стан часто спостерігається у жінок, які використовують оральні контрацептиви. Причиною цього є знижений рівень естрогену в більшості протизаплідних препаратів, що спричиняє утворення тонкого шару ендометрію, і, відповідно, залишаючи невелику кількість слизової оболонки матки, яка виходить з менструацією. Важливо розрізнати гіпоменорею, спричинену прийомом контрацептивів, від тієї, що виникає внаслідок патологій репродуктивної системи. Серед розладів, що можуть спричинити таке порушення є гіпертиреоз (надмірне виділення гормонів щитовидної залози), ниркова недостатність, а також запальні процеси ендометрію, пов'язані із захворюваннями органів малого таза [20].

Меноррагія – це порушення менструального циклу, яке проявляється надмірною інтенсивністю або тривалістю менструальних кровотеч. У деяких джерелах цей стан також називають гіперменореєю. Якщо об'єм крововтрати перевищує 80 мл за цикл або менструація триває понад 7 днів, це вважається ознакою меноррагії.

Найчастіше причиною таких змін є гормональний дисбаланс, що характерний для підлітків у перші роки після початку менструацій, а також для жінок у період наближення до менопаузи. Водночас, іноді меноррагія може бути симптомом серйозних патологій, таких як міома матки чи рак ендометрію. У вагітних жінок надмірні або запізнілі менструальні кровотечі можуть свідчити про загрозу викидня або позаматкову вагітність. Усі ці випадки є небезпечними для життя та потребують термінової медичної допомоги.

Серед інших можливих причин меноррагії – поліпи шийки матки або ендометрію, запальні процеси в органах малого тазу, аденоміоз, гіпотиреоз, системний червоний вовчак. Крім того, рясні менструації можуть спостерігатися у жінок з нирковою недостатністю, які проходять діаліз, а також у тих, хто користується внутрішньоматковими засобами контрацепції [20].

Метрорагія – це порушення менструального циклу, яке проявляється кровотечами, що виникають поза межами звичайної менструації. Її також називають матковою кровотечею. У деяких випадках така кровотеча може бути варіантом норми, зокрема під час овуляції. Жінки, які страждають на овуляторний синдром або відчувають мітельшмерц – гострий біль у нижній частині живота в середині циклу – нерідко спостерігають незначні кров'яністі виділення.

До розвитку метрорагії можуть призводити певні методи контрацепції, зокрема внутрішньоматкові спіралі та гормональні таблетки. Однак іноді причиною міжменструальних кровотеч стають патологічні стани, такі як розриви тканин піхви, її атрофія, поліпи шийки матки, ендометріоз, гіперплазія ендометрію, міома матки, позаматкова вагітність, запальні процеси в органах малого тазу або онкологічні захворювання цієї області [20].

Дисменорея, або болісні менструації, – це стан, що супроводжується спазматичним болем у нижній частині живота, який може віддавати в поперек, стегна або таз. Серед додаткових симптомів часто спостерігаються нудота, порушення роботи кишечника – діарея, запор або їх чергування протягом одного циклу.

Найпоширенішою формою є первинна дисменорея – менструальні болі, що не пов'язані з анатомічними порушеннями. Її виникнення пов'язують з надмірною кількістю простагландинів – біологічно активних жирних кислот, які спричиняють скорочення матки та активізують перистальтику кишечника. Ці речовини виробляються ендометрієм, який відшаровується під час менструації. Зазвичай первинна дисменорея проявляється в перші роки після

менархе, а з віком або після першої вагітності симптоми часто слабшають, хоча деякі жінки можуть відчувати дискомфорт аж до менопаузи.

Якщо ж болі спричинені структурними або функціональними порушеннями репродуктивної системи – таким як ендометріоз, аденоміоз, запальні процеси, міома матки або використання внутрішньоматкових засобів контрацепції – йдеться про вторинну дисменорею. У таких випадках для полегшення симптомів необхідне лікування основної патології [22].

Синдром полікістозних яєчників – це ендокринне порушення, спричинене надмірною кількістю андрогенів у жіночому організмі. Його основними проявами є нерегулярні менструації, надмірне оволосіння (гірсутизм), порушення овуляції, надлишкова вага, труднощі із зачаттям, а також збільшення яєчників із численними фолікулами, які не завжди здатні вивільнити яйцеклітину.

Хоча етіологія синдрому залишається невідомою, часто спостерігається спадкова схильність. У багатьох жінок із цим діагнозом виявляється інсулінорезистентність – знижена чутливість до інсуліну, що змушує організм виробляти більше гормонів для компенсації, зокрема тестостерону. Це додатково поглиблює гормональний дисбаланс.

Оскільки механізми розвитку синдрому досі недостатньо вивчені, лікування зазвичай спрямоване на полегшення симптомів і покращення якості життя пацієнтки [25].

Встановлено, що частота виникнення аномальних маткових кровотеч (АМК) значною мірою залежить від віку жінки та її способу життя. У структурі гінекологічних патологій серед дітей і підлітків АМК становлять від 20 до 37%, що свідчить про їх поширеність у період становлення репродуктивної системи. У жінок, які перебувають у фазі пременопаузи, цей показник може сягати 50%, що пов'язано з природними гормональними змінами, характерними для цього етапу життя.

Таким чином, порушення менструальної функції у жінок може викликатися внаслідок різних причин: фізіологічних, гормональних, інфекційних, генетичних, впливу чинників зовнішнього середовища тощо.

1.1.2. Причини формування та клінічні прояви аномальних маткових кровотеч

Аномальні маткові кровотечі – це порушення, при якому менструальна кровотеча триває довше, ніж звичайно, або з'являється поза межами регулярного циклу. Її інтенсивність може варіюватися – бути надмірною, або навпаки, слабкою – і виникати як часто, так і епізодично [27].

Менструальний цикл кожної жінки має індивідуальні особливості. В середньому його тривалість становить близько 28 днів, хоча нормальними вважаються коливання від 24 до 34 днів. Менструація зазвичай триває від 4 до 7 днів. У підлітків цикл може бути значно довшим – від 21 до 45 днів і більше. У жінок після 40 років менструації можуть ставати менш регулярними: інтервали між ними скорочуються або, навпаки, подовжуються [17].

У більшості жінок рівень статевих гормонів змінюється протягом кожного менструального циклу. Під час овуляції організм виробляє естроген і прогестерон – гормони, що регулюють репродуктивні процеси. Саме в цей період з яєчника вивільняється зріла яйцеклітина.

АМК можуть виникати внаслідок того, що яєчники не вивільняють яйцеклітину. Гормональні коливання здатні змінювати час настання менструації – вона може початися раніше або пізніше, ніж очікується. Іноді кровотеча буває інтенсивнішою, ніж зазвичай. Такий стан частіше спостерігається у підлітків та жінок у період перменопаузи. Крім того, надмірна маса тіла може підвищувати ризик розвитку АМК.

У багатьох випадках аномальні маткові кровотечі виникають через порушення гормонального балансу. Серед інших можливих причин – потовщення стінки або слизової оболонки матки, ендометріоз, гіперплазія, міома, поліпи, онкологічні захворювання яєчників, шийки матки чи піхви,

синдром полікістозних яєчників, інфекції, порушення згортання крові, а також різкі зміни маси тіла – як її значне зниження, так і надмірне збільшення. Крім того, АМК можуть бути спричинені використанням гормональних контрацептивів, зокрема таблеток або внутрішньоматкових спіралей.

Клінічні ознаки аномальних маткових кровотеч можуть включати міжменструальні кров'янисті виділення або кровотечі, а також зміну тривалості циклу – менструації можуть наступати з інтервалом менше 25 днів або понад 28 днів. Часто спостерігається нестабільність циклу, коли періоди між менструаціями варіюються щомісяця. До тяжких проявів належать надмірна кровотеча та її тривалість понад 7 днів, що може спричинити розвиток анемії і, в окремих випадках, призводити до втрати свідомості під час менструації [16].

Оскільки АМК здебільшого пов'язані з порушенням гормонального балансу, вони часто супроводжуються додатковими симптомами. Серед них - надмірне оволосіння за чоловічим типом (гірсутизм), емоційна нестабільність, загальне нездужання, підвищення втомлюваність, нудота, а також дискомфорт і сухість у ділянці піхви. Особливу стурбованість викликає поява АМК у дівчат підліткового віку, особливо якщо вони супроводжуються порушення психічного стану, що потребує всебічного обстеження та лікування.

1.2. Види та класифікація психічних розладів

Психічні розлади – це патологічні стани, що характеризуються значущим порушенням когнітивних функцій, емоційної регуляції або поведінки людини. Вони часто супроводжуються внутрішнім дискомфортом і ускладненням функцій та взаємодій у повсякденному житті. До найпоширеніших форм таких розладів належать депресія, тривожні стани, біполярний афективний розлад, шизофренія, дефіцит уваги, когнітивні порушення, залежності, розлади харчової поведінки та труднощі з контролем емоцій, зокрема гніву [42].

У деяких осіб із психічними розладами можуть виникати когнітивні порушення, які мають змінний характер – вони можуть бути тимчасовими, слабо вираженими або, навпаки, серйозними. Іноді виникають проміжні форми. При незначних порушеннях спостерігаються зміни у мисленні, пам'яті чи концентрації, але людина здатна справлятися з повсякденними обов'язками. У випадку тяжких порушень когнітивні функції настільки ослаблені, що це ускладнює самотійне життя – зокрема, через труднощі з плануванням, виконанням звичайних дій та прийняттям рішень.

У ХХІ столітті психічне здоров'я набуло статусу важливого індикатора як індивідуального благополуччя, так і соціальної рівноваги. Водночас прискорений ритм життя, часті соціальні кризи, військові конфлікти, економічні труднощі та інформаційне перевантаження спричиняють швидке зростання кількості випадків психічних порушень.

Особливої уваги потребує молодь, адже саме вона є рушієм економічного зростання та соціального прогресу. У період становлення особистості дівчат підліткового віку особливо вразливі до психоемоційних навантажень, що часто призводить до розвитку депресії, тривожних станів, соціальної ізоляції, панічних атак та інших психічних розладів. Такі порушення не лише знижують їхню здатність до навчання, продуктивної праці та участі у суспільному житті, а й можуть мати довготривалі наслідки для їхнього фізичного здоров'я, самооцінки та майбутнього професійного становлення.

Психічні розлади мають віддалені наслідки не лише для окремої особи, знижуючи якість її життя, працездатність і соціальну активність, але й для суспільства загалом. Вони створюють серйозне навантаження на систему охорони здоров'я, призводять до втрат продуктивності, збільшення витрат на соціальну підтримку та зростання економічного тягаря. Зі оцінками Всесвітнього економічного форуму, сукупні витрати, пов'язані з психічними захворюваннями – включно з медичними витратами, втратами продуктивності та соціальними наслідками – можуть перевищити 6 трлн доларів США до 2030

року, що більш ніж у двічі перевищує показник 2020 року, який становив 2,5 трлн. доларів [10].

У зв'язку з цим, дослідження, діагностика та профілактика лікування психічних розладів набувають особливої важливості. Вивчення спадкових чинників розвитку психічних розладів, зокрема, дозволяє не лише глибше розуміти природу таких станів, як депресія, шизофренія, аутизм чи тривожні розлади, але й відкриває нові можливості для ранньої діагностики, профілактики та персоналізованого лікування.

Депресивний розлад, або депресія – це поширений психічний стан, який характеризується зниженим настроєм або втратою задоволення чи інтересу до діяльності протягом тривалого часу. Це відрізняється від звичайних змін настрою та почуттів щодо повсякденного життя. Депресивні епізоди тривають більшу частину дня, майже щодня, протягом щонайменше двох тижнів. Особи, які страждають на депресію, часто стикаються з розладами сну та коливаннями апетиту. Їх можуть переслідувати відчуття меншовартості, думки про смерть і втрату надії на майбутнє. Серед поширених симптомів також – хронічна втома та труднощі з концентрацією уваги, що суттєво впливають на повсякденне функціонування.

Депресія є результатом складної взаємодії соціальних, психологічних та біологічних факторів. Люди, які пережили насильство, важкі втрати або інші несприятливі події, мають більшу ймовірність розвитку депресії. Проблеми в школі та на роботі також можуть призвести до депресії [41].

Депресивний розлад у підлітковому віці поширений у всьому світі. Захворюваність, особливо у дівчат, різко зростає після статевого дозрівання, і до кінця підліткового віку річний рівень поширеності перевищує 4%. Найсильнішими факторами ризику депресії у підлітків є сімейний анамнез депресії та вплив психосоціального стресу. Спадкові ризики, фактори розвитку, статеві гормони та психосоціальні несприятливі умови взаємодіють, збільшуючи ризик через гормональні фактори та пов'язані з ними порушення нервових шляхів.

Дві основні системи класифікації (Міжнародна класифікація хвороб-10 (МКХ-10) та Американський діагностичний та статистичний посібник з психічних розладів - IV(DSM-IV)) визначають депресію подібним чином, хоча DSM-IV робить виняток для дітей та підлітків, коли основним діагностичним симптомом вважається дратівливий, а не пригнічений настрій. Тим не менш депресію у підлітків частіше не помічають ніж у дорослих. Її часто пропускають, якщо основними проблемами, що проявляються, є незрозумілі фізичні симптоми, розлади харчової поведінки, тривога, відмова від відвідування школи, зниження успішності, зловживання психоактивними речовинами або проблеми з поведінкою [37].

Одним із найбільш вражаючих висновків в епідеміології депресії є більша поширеність як депресивних симптомів, так і діагностованої великої депресії у жінок порівняно з чоловіками. Як біологічні, так і соціальні фактори пояснюють це зростання депресивних симптомів у дівчат-підлітків. У підлітковому віці у період найбільших статевих змін саме у дівчат найбільший ризик розвитку депресії. Дослідники пов'язують це з концентрацією статевих гормонів, однак соціальні фактори, включаючи негативні життєві події та їх взаємодію з статевим дозріванням, пояснюють більшу варіативність негативного афекту, ніж лише біологічні фактори. Однак, у дівчат-підлітків, розвиток депресії може бути пов'язаний із генетичними факторами приблизно у 30% випадків, і лише решта – з унікальними впливами навколишнього середовища [36].

Більшість людей, у певний момент свого життя можуть відчувати тривогу. Це нормальний стан, оскільки багато людей турбуються про різні речі, наприклад такі як, сім'я, робота, гроші, здоров'я. Проте існує таке поняття, як тривожні розлади, симптоми яких заважають повсякденному життю та рутинній діяльності людини. У деяких важких випадках людина навіть може відчувати сильний страх у звичайних ситуаціях, уникати соціальних контактів або відмовлятися виходити з дому.

Тривожні розлади поділяють на декілька типів, це: генералізований тривожний розлад, панічний розлад, соціальний тривожний розлад та різні фобічні розлади.

Люди з генералізованим тривожним розладом (ГТР) частіше або інтенсивніше відчують неконтрольоване занепокоєння чи нервозність, навіть коли вони не відповідають ситуації. Цей розлад супроводжується постійним відчуттям тривоги або страху, яке заважає їм жити, оскільки може тривати місяцями або навіть роками. Надмірне занепокоєння, неспокій, проблеми зі сном, втома, дратівливість, пітливість тремтіння – одні з симптомів, які можуть бути присутніми у людей з ГТР. Для офіційного діагнозу симптоми мають бути стійкими протягом щонайменше пів року. Також існують генетичні дослідження, які показують, що численні гени задіяні в розвитку ГТР, навіть якщо багато з них, ще не дослідженні належним чином [31].

Панічний розлад – це виснажливий та тривожний розлад, що характеризується повторюваними та спонтанними епізодами страху, занепокоєння або дистресу. Ці панічні атаки супроводжуються щонайменше чотирма симптомами (тремтіння, прискорене серцебиття, страх смерті, поколювання в тілі та інші), пов'язаними з тривогою і можуть відрізнятися за своєю феноменологією, частотою та тяжкістю. Вони можуть траплятися як кілька разів на день, так і досить рідко – кілька разів на рік, і кожна може тривати від кількох хвилин до години, а іноді й довше. Хоча симптоми і нагадують серцевий напад, проте самі панічні атаки не є небезпечними для життя. Щоб діагностувати панічний розлад, людина повинна переживати повторювані панічні атаки і щонайменше 1 місяць хвилюватися про їх повторення або змінювати свою поведінку, щоб спробувати уникнути майбутніх атак [23].

Соціальний тривожний розлад характеризується сильним страхом перед соціальними ситуаціями, в яких людина може бути пильно розглянута іншими. Людина з соціальним тривожним розладом боїться негативної оцінки та

засудження інших людей. Цей страх часто є неконтрольованим і може заважати повсякденному життю. Симптоми розладу можуть коливатися з часом і посилюються в періоди значного стресу або змін. Також люди з цим розладом мають підвищену схильність до інших психічних розладів, таких як депресія. Дослідники виявили, що кілька частин мозку задіяні у виникненні страху та тривоги, і генетичні фактори впливають на функціонування цих ділянок мозку, крім того, велику роль відіграють стрес та фактори навколишнього середовища. Для діагностування соціально тривожного розладу, людина повинна мати сильний страх або тривогу щодо соціальних ситуацій де її можуть засуджувати або пильно розглядати інші протягом щонайменше 6 місяців [28].

Також у людей з тривожними розладами часто присутні фобії – сильний страх або відраза до певного об'єкта чи ситуації, який не відповідає реальній небезпеці. Вони бувають різними і можуть стосуватися будь-яких об'єктів чи ситуацій таких як, страх польотів, страх висоти, страх певних тварин. Іноді у людей можуть бути дві або більше фобії. Дослідження показують, що генетичні та екологічні фактори відіграють певну роль у розвитку певної фобії, але найчастіше головними причинами є фактори навколишнього середовища і певні травматичні події в минулому. Тривожно-фобічні розлади включають невротичні форми патологій з вираженими когнітивними та поведінковими симптомами. При цьому розладі наявні як фобії, так і цілий комплекс симптомів, що характеризують реакцію організму на явище страху [19].

Іноді у людей може спостерігатися стан, при якому одночасно і у рівному ступені можуть бути присутні симптоми як тривоги так і депресії. Такий стан називають змішаним тривожно-депресивним розладом. Тривоги та депресія традиційно вважалися окремими розладами зі значними відмінностями в клінічних ознаках, перебігу та прогнозі, патофізіології та лікуванні, але при цьому мали підвищену коморбідність один до одного. Для того, щоб діагностувати тривожно-депресивний розлад, симптоми повинні перешкоджати функціонуванню людини у повсякденному житті або

знижувати якість її життя. Зазвичай, якщо розглядати симптоми тривоги та депресії окремо – вони не є важкими, проте, разом вони мають значний вплив і викликають дистрес та зниження функціонування. Саме цей факт змусив дослідників та лікарів відділити тривожно-депресивний розлад як окремий вид психологічного розладу. Причинами тривожно-депресивного розладу можуть бути як генетичні фактори, так і психологічні і екологічні [15, 32].

Загалом, розглянуті розлади, мають складну природу, різноманітні прояви та значний вплив на якість життя людини. Класифікація психічних розладів дозволяє систематизувати їх, сприяє точній діагностиці та вибору ефективного лікування. Також важливу роль відіграють генетичні фактори у виникненні багатьох психічних розладів. Дослідження спадковості дозволяють краще розуміти біологічні механізми розвитку таких станів та сприяють ранньому виявленню та розробці нових методів лікування.

1.3. Оцінка генетичних факторів у формуванні анормальних маткових кровотеч

Генетичні фактори мають суттєвий вплив на розвиток анормальних маткових кровотеч. Хромосомний апарат людини є ключовим для правильного формування та функціонування жіночої репродуктивної системи. Його порушення можуть спричинити низку патологій, що, у свою чергу, ведуть до збоїв у менструальному циклі.

Наукові дослідження свідчать, що спадкові чинники, а також генетичні мутації та порушення можуть відігравати важливу роль у виникненні станів, що спричиняють анормальні маткові кровотечі. Зокрема, зміни в генах, відповідальні за синтез білків, які беруть участь у процесі згортання крові, можуть призводити до розвитку коагулопатій – порушень згортання, що часто супроводжуються інтенсивними менструальними кровотечами [12].

У жінок з анормальними матковими кровотечами іноді виявляється знижена активність генів MMR9 і MMR2, які беруть участь у процесах ремоделювання позаклітинного матриксу. Таке порушення може негативно

впливати на структуру та функціонування ендометрію, що, своєю чергою, сприяє розвитку АМК.

Як зазначалося раніше, аномальні маткові кровотечі нерідко виникають унаслідок гормонального дисбалансу та порушень роботи яєчників. Генетичні зміни, що впливають на функціонування гіпофіза або щитоподібної залози, здатні призводити до ановуляції, що, своєю чергою, може стати причиною розвитку АМК [29].

Хромосомні порушення вже тривалий час розглядаються як один із ключових чинників, що спричиняють атиповий розвиток статевої системи, повторні випадки втрати вагітності (викидня), безпліддя та збої менструального циклу. Відомо, що загальна поширеність хромосомних аберацій у популяції становить приблизно 0,5-3,0%, причому серед осіб із репродуктивними порушеннями цей показник зростає до 2,9-14%.

Існують окремі наукові дослідження, присвячені аналізу впливу генетичних чинників на розвиток порушень менструальної функції у дівчат. Виявлено спадкову схильність до аномальних маткових кровотеч у родинах, де дівчата мають такі порушення, а також визначено низку несприятливих чинників пренатального та постнатального періодів розвитку [14]. Крім того, зафіксовано підвищений рівень хромосомних аномалій у крові пацієнток із менструальними розладами [4].

Таким чином, проблема порушень менструального циклу серед дівчат залишається надзвичайно актуальною та потребує більш глибоких і комплексних цитогенетичних досліджень.

Отже, на основі аналізу наукових джерел можна сформулювати такі висновки:

- Менструальні порушення у дівчат-підлітків можуть бути зумовлені різноманітними причинами, зокрема дисфункцією гіпоталамо-гіпофізарної системи, порушенням гонадотропної регуляції або підвищеним рівнем пролактину в крові. У деяких випадках розлади виникають на тлі гіперандрогенії яєчникового

чи надниркового походження, а також під впливом інших чинників.

- Аномальні маткові кровотечі проявляються у вигляді міжменструальних виділень або кровотеч, а також змін у тривалості циклу – менструації можуть виникати з інтервалом менше 25 або більше 28 днів.
- Загалом, психічні розлади мають складну етіологію, різноманітні клінічні прояви та істотно впливають на якість життя людини. Важливу роль у виникненні багатьох психічних порушень відіграють генетичні чинники, а дослідження спадковості допомагають глибше зрозуміти біологічні механізми їх розвитку, що сприяє ранньому виявленню та вдосконаленню лікувальних підходів.
- У структурі гінекологічних захворювань серед дітей і підлітків частота АМК становить від 20% до 37%, що свідчить про їх значну поширеність у цій віковій групі.
- Серед генетичних чинників, що сприяють розвитку АМК, слід виділити спадкову схильність до порушень менструального циклу та підвищену частоту хромосомних аномалій. У дівчат із менструальними розладами ці показники значно перевищують рівень, характерний для здорових осіб. Виявлені хромосомні аберації можуть включати поодинокі або парні ацентричні фрагменти, що свідчить про нестабільність геному.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Дизайн дослідження

У ході виконання роботи було створено три групи: у першу групу були включені дівчата 11-17 років з діагнозом АМК, що супроводжувалася психічними розладами, у другу – дівчата з АМК без психічних розладів, які обстежувалися та лікувалися в ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН»; у третю – здорові дівчата того ж віку, що також були обстежені в інституті.

Цитогенетичний аналіз проведено у 25 дівчат-підлітків із АМК (16 дівчат з АМК та психічними розладами та 9 дівчат з АМК без психопатології) та 30 здорових дівчат-однолітків.

Об'єкт дослідження – лімфоцити периферичної крові хворих і здорових дівчат.

Предмет дослідження – каріотип і частота хромосомних порушень в лімфоцитах периферичної крові дівчат.

Генеральна сукупність – дівчата з аномальними матковими кровотечами (АМК). У вибірку включали дівчат з АМК 11-17 років, які мають порушення менструальної функції. У дівчат з АМК та психопатологією проаналізовано 2500 метафазних пластинок *in vitro* (1600 метафаз у дівчат з АМК та психопатологією і 900 метафаз у дівчат з АМК без психопатології).

Методи – цитогенетичний із застосуванням гомогенного забарвлення, статистичний.

2.2. Метод постановки культури лімфоцитів периферичної крові

Лімфоцити периферичної крові культивували згідно міжнародних вимог. Забір крові з ліктьової вени у дівчат здійснювали у стерильному боксі у кількості 1 мл крові. Культивування крові проводили у двох стерильних пробірках, що включали по 5 мл культуральної суміші *PB-MAX* (фірми Gibco,

USA). Суміш *PB-MAX* включала поживне середовище, ембріональну сироватку та фітогемагглютинін (ФГА). У кожную пробірку додавали 0,1 мл антибіотику, це дозволяло запобігти зараженню культури небажаними мікроорганізмами. У кожний флакон вносили по 0,5 мл крові дівчини й обережно перемішували; пробірки ставили у термостат при температурі $+37^{\circ}\text{C}$ та залишали на 72 години для культивування. Наступним етапом було зняття культури. За 2 години до зняття культури (а саме на 70-ій годині культивування) у кожную пробірку додавали 0,3 мл роз-ну колхіцину в концентрації 10 мк/мл. Колхіцин – алкалоїд, який впливає на центріолі при діленні клітини і зупиняє ділення на стадії метафази. На 72 годині культивування суміші центрифугували протягом 8 хвилин при швидкості 1000 об/хв. Надосадову рідину зливали, а осад, що залишився у пробірці, добре перемішували. До суміші додавали 2 мл гіпотонічного розчину KCl (0,555 мг KCl на 100 мл дистильованої води), який підігрівається до $+37^{\circ}\text{C}$. Культура витримувалася у роз-ні KCl 8 хвилин, після чого її центрифугували протягом 10 хв., надосадову рідину зливали, осад – перемішували. Під час експозиції у роз-ні KCl клітини набухають, їх зовнішня мембрана розривається, що сприяє вивільненню ядер та їх подальшому відділенню від інших органел клітини. Далі проводили фіксацію препаратів хромосом. Для цього використовували суміш етанолу та крижаної оцтової кислоти у співвідношенні 3:1. Фіксація відбувається протягом 40 хвилин охолодженим фіксатором. Надалі суміш 3 рази підлягає центрифугуванню по 10 хв. до того моменту, поки рідина не ставала прозорою. Фіксований осад наносився на вологе охолоджене предметне скло на відстані витягнутої руки за допомогою дозатора під витяжною шафою. Забарвлення препаратів виконується барвником Гімзи протягом 10-12 хвилин. Готові забарвлені препарати підлягають аналізували під світловим мікроскопом. Результати цитогенетичного аналізу фіксували у протоколі.

2.3. Критерії оцінки препаратів хромосом

Враховували всі типи порушень хромосомного апарату, зокрема такі як структурні аберації хроматидного (одиначні ацентричні фрагменти, обміни) і хромосомного (парні ацентричні фрагменти, дицентричні та кільцеві хромосоми, дуплікації) типів, так і геномні порушення (поліплоїдні клітини та клітини з ендоредуплікацією). Препарати хромосом оцінювалися у кількості 2700 метафазних пластинок – у дівчат із АМК та 3160 – у здорових дівчат-однолітків. Аналіз препаратів хромосом здійснювали на мікроскопах Leica SME (Австрія) та MicroMed (China), окуляр 10x18, об'єктив 100x, біокулярна насадка 1,25x.

2.4. Об'єктивність дослідження

Одержані препарати шифрували та аналізували «сліпим методом».

2.5. Правила Комітету з біоетики та деонтології до проведення цитогенетичних досліджень

Цитогенетичні дослідження проводилися з дотриманням принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідних Законів України. У роботі не використовувалися імена, прізвища та інші особисті дані пробандів. Доступ до переліку шифрів та можливість відстежити ту чи іншу особу є тільки у керівника роботи. Всі дані знаходяться в лабораторії медичної генетики ДУ «ІОЗДП НАМН».

2.6. Статистичний аналіз даних

Статистичні розрахунки даних здійснювались на РС з використанням прикладного пакету програм EXCEL.

Частоту аберацій розраховували за допомогою середньої арифметичної:

$$\bar{x} = \frac{\sum x}{n}, \quad (2.1)$$

де x – окремі дані, n – кількість дат.

Помилка середнього розраховувалася за формулою:

$$s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}} \quad (2.2)$$

У формулі використовувався показник стандартного відхилення (це стандартне відхилення для якісних ознак), який знаходили за формулою:

$$s = \sqrt{p\%(100 - p\%)}; \quad p\% = \frac{m}{n}100\%, \quad (2.3)$$

де $p\%$ - відсоток, m – число об'єктів відносяться до однієї категорії, n – обсяг вибірки.

Середні арифметичні порівнювалися за допомогою t-критерія Стьюдента:

$$t = \frac{d}{s_d}, \text{ де } d = \bar{x}_1 - \bar{x}_2 \quad (2.4)$$

$\bar{x}_1$ і $\bar{x}_2$ - середні арифметичні порівнюваних груп, s_d - статистична помилка різниці, яку розраховують за формулою:

$$s_d = \sqrt{s_{\bar{x}_1}^2 + s_{\bar{x}_2}^2}, \quad (2.5)$$

Якщо $t_{\text{факт.}} \geq t_{\text{табл.}}$, то H_0 (нульова гіпотеза) відхиляється на прийнятому рівні значущості p . При $t_{\text{факт.}} < t_{\text{табл.}}$, різниця між вибірковими середніми вважається статистично не доведеною.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1 Статистичні гіпотези

1. Частота та типи хромосомних аномалій у дівчат із АМК не відрізняється від частота хромосомних пошкоджень у здорових дівчат-однолітків.
2. Рівень цитогенетичних порушень в лімфоцитах крові дівчат з АМК та розладами психіки відрізняються від частоти хромосомних порушень у дівчат з АМК без порушень з боку нервової системи.

3.2 Оцінка каріотипу та рівня хромосомних аберацій в загальній групі дівчат із АМК

Дослідження стану хромосомного апарату у дівчат з розладами менструальної функції й дотепер залишається одним із питань, яке потребує глибокого вивчення [39, 5]. Це обумовлено тим, що важливу роль в формуванні порушень статевої системи жіночого організму відіграють ушкодження хромосомного апарату, які можуть бути підставою для виникнення порушень імунної системи, розвитку канцерогенезу, зниження тривалості життя, причому ступінь хромосомного дисбалансу корелює з тяжкістю цих порушень [40].

Антропогенне забруднення природного та виробничого середовища різними генотоксичними агентами призводить до зростання інтенсивності мутагенезу в соматичних та статевих клітинах людини і, таким чином, до генетичної нестабільності, проявом якої на цитогенетичному рівні є зростання частоти хромосомних порушень, а результатом – підвищення частоти патології з мутаційною компонентою [21].

Відомо про вагомий вплив на формування структурних аберацій хромосом таких чинників, як температура, ультрафіолетове випромінювання, радіація, хімічні сполуки, окремі лікарські препарати та фактори біологічної природи [24]. Треба враховувати й епігенетичні (метилування ДНК) причини

хромосомної нестабільності у людини, яка може виникати внаслідок зниження активності геномпротекторних систем і підвищення інтенсивності процесів ендомутагенезу за рахунок збільшеної генерації метаболітів-ендомутагенів під впливом патологічного процесу, що розвивається [11].

Аналіз цитогенетичних показників у дівчат з порушеннями менструальної функції свідчив про суттєве підвищення загального рівня хромосомних ушкоджень порівняно з їх частотою у здорових дівчат [5, 6]. В той же час аналіз стану хромосомного апарату у дівчат з порушеннями менструальної функції, що коморбідні з розладами нервової системи, потребують глибокого вивчення, що й обумовило необхідність проведення цитогенетичних досліджень у цього контингенту дівчат.

Оцінка каріотипу хворих дівчат свідчила про відсутність анеуплоїдного каріотипу, у всіх обстежених він відповідав нормальному жіночому – 46,XX. Середній вік дівчат становив 13,8 років.

Серед загальної групи дівчат з АМК у 9-ти реєструвався середній рівень хромосомних пошкоджень, який відповідав популяційному, що характерний для мешканців України (від 1,0 % до 3,0 %); у 5-ти – середній рівень ХА (від 4,0% до 5,0%); у 11-ти високий рівень ХА (від 7,0% до 14,0 %) (табл.1).

Співвідношення між абераціями хроматидного (3,07 на 100 клітин) та хромосомного (1,85 на 100 клітин) типу в середньому складало 1,7 : 1,0, тобто домінували аберації хроматидного типу, а саме одиночні ацентричні фрагменти (рис.1) і, в одному випадку визначався хроматидно-хроматидний обмін (рис.2).

Нестабільні аберації хромосомного типу були представлені парними ацентричними фрагментами (рис.3).



Рис.1 Одиночний ацентричний фрагмент хромосоми 2 групи А (вказано стрілкою)



Рис. 2 Хроматидно-ізохроматидний обмін між короткими плечами хромосом групи G та D (вказано стрілкою)

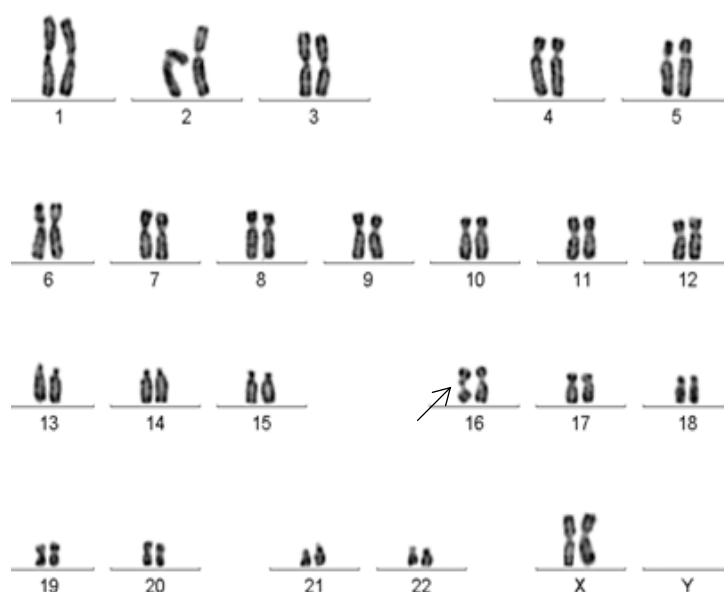


Рис. 3 Парний ацентричний фрагмент хромосоми 16 (вказано стрілкою)

Таблиця 1

Характеристика загальної групи дівчат-підлітків з АМК (n=25)

№ пробанда	Вік дівчат	Каріотип дівчат із АМК	Число метафазних пластинок	АХ у дівчат з АМК, абс. число	Частота АХ у дівчат з АМК, %
1	2	3	4	5	6
1	14	46,XX	100	3	3,0
2	13	46,XX	100	3	3,0
3	16	46,XX	100	9	9,0
4	14	46,XX	100	1	1,0
5	13	46,XX	100	7	7,0
6	14	46,XX	100	1	1,0
7	14	46,XX	200	7	3,5
8	12	46,XX	100	1	1,0

№ пробанда	Вік дівчат	Каріотип дівчат із АМК	Число метафазних пластинок	АХ у дівчат з АМК, абс. число	Частота АХ у дівчат з АМК, %
1	2	3	4	5	6
9	12	46,XX	100	2	2,0
10	12	46,XX	100	1	1,0
11	16	46,XX	200	7	3,5
12	17	46,XX	100	4	4,0
13	12	46,XX	100	4	4,0
14	14	46,XX	100	4	4,0
15	14	46,XX	100	7	7,0
16	13	46,XX	100	7	7,0
17	12	46,XX	100	8	8,0
18	11	46,XX	100	1	1,0
19	12	46,XX	100	5	5,0
20	18	46,XX	100	14	14,0
21	13	46,XX	100	11	11,0
22	17	46,XX	100	4	4,0
23	13	46,XX	100	7	7,0
24	15	46,XX	100	2	2,0
25	13	46,XX	100	13	13,0
Усього	13,8	46,XX	2700	133	5,04

3.3 Характеристика цитогенетичних показників в лімфоцитах крові здорових дівчат

Цитогенетичний аналіз, проведений у групі здорових дівчат, свідчив, що каріотип у них відповідав нормальному жіночому – 46,XX, виявлено 84 аберації хромосом, що дорівнювало 2,66%.

У дівчат контрольної групи спектр порушень в лімфоцитах крові був дещо вужчим: серед порушень хромосомного апарату в лімфоцитах їх крові реєстрували парні ацентричні фрагменти та дицентричні хромосоми, загальна частота аберацій хромосомного типу складала 1,11%. Серед аберацій хроматидного типу (1,52 %) превалювали одиночні ацентричні фрагменти (1,52%).

Індивідуальна частота хромосомних аберацій в лімфоцитах периферичної крові здорових дівчат-підлітків коливалась від 0 до 11 аберацій хромосом на 100 клітин. У 22-х здорових дівчат частота аберацій хромосом коливалась від 0 до 3,0%, у 8-ми дівчат – від 3,5% до 11,0%.

Отже, у здорових дівчат також спостерігалися хромосомні порушення, які мали незначний рівень, що відповідав середньо популяційному, характерному для мешканців України (до 3,0 %).

Співвідношення між абераціями хроматидного та хромосомного типів складало 1,0 : 1,0, що відповідає нормальному співвідношенню аберацій хромосом у здорових осіб.

3.4. Зіставлення рівня хромосомних порушень в лімфоцитах крові загальної групи дівчат із АМК і здорових дівчат

При проведенні порівняльного аналізу у частоті хромосомних порушень в ЛПК загальної групи хворих з АМК та здорових дівчат встановили достовірне підвищення загального рівня хромосомних аберацій в 1,9 разів у дівчат з АМК (табл. 2).

Частота хромосомно-ізохроматидних обмінів в лімфоцитах периферичної крові хворих дівчат склала 0,15% за повної відсутності цих ушкоджень в лімфоцитах крові здорових дівчат.

Відмічено підвищений рівень аберацій геномного типу за рахунок поліплоїдних клітин.

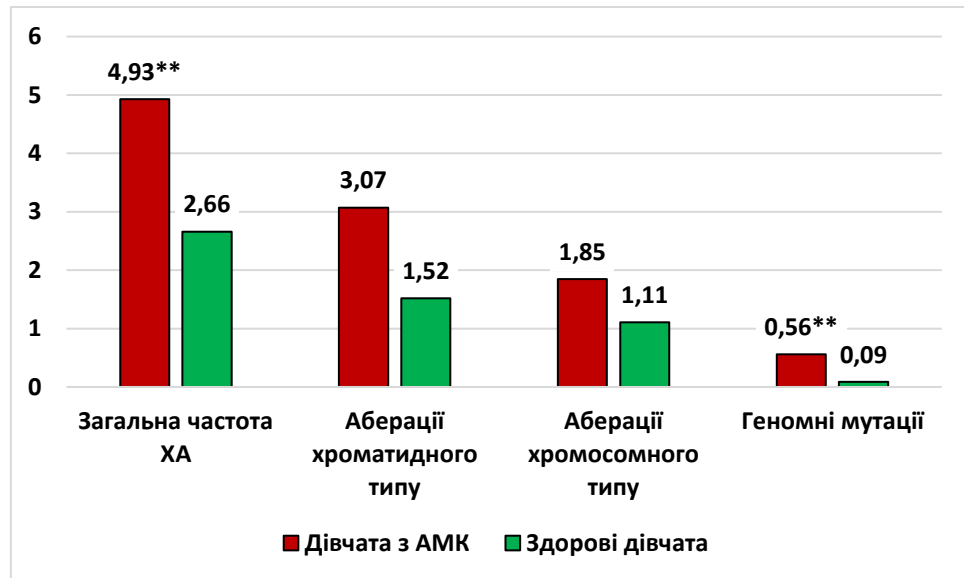
Стосовно інших хромосомних порушень їх частота в групах порівняння не розрізнялась (рис. 4).

Таблиця 2

**Основні структурні аномалії в лімфоцитах крові загальної групи
дівчат з АМК і здорових дівчат-підлітків**

Типи аберацій хромосом	Дівчата з АМК (n=25)			Здорові дівчата (n=30)			t	P
	Число метафаз, n=2700	$\bar{x}_1, \%$	$\pm s_d$	Число метафаз, n=3160	$\bar{x}_2, \%$	$\pm s_d$		
Загальний рівень аберацій хромосом	133	4,93	0,42	84	2,66	0,65	2,93	<0,01
Парні ацентричні фрагменти	50	1,85	0,26	33	1,04	0,84	0,92	>0,05
Дицентричні хромосоми	0	0,00	0,00	2	0,06	0,25	0,25	>0,05
Усього аберацій хромосомного типу	50	1,85	0,26	35	1,11	0,85	0,84	>0,05
Одиночні ацентричні фрагменти	79	2,93	0,32	48	1,52	0,89	1,49	>0,05
Хромосомно- ізохроматидні обміни	4	0,15	0,07	0	0,00	0,00	2,00	<0,05
Усього аберацій хроматидного типу	83	3,07	0,33	48	1,52	0,89	1,64	>0,05

Примітки: n – число обстежених хворих; $\bar{x}_1$, $\bar{x}_2$ – середня частота ознаки; s_d – похибка середньої, t – різниця між ознаками, P – достовірність відмінностей.



Примітка. ** – $p < 0,01$ достовірність розбіжностей.

Рис.4 Порівняння частоти хромосомних порушень в лімфоцитах крові загальної групи дівчат з АМК та здорових дівчат, %

Серед причин формування хромосомних аномалій в лімфоцитах крові хворих, можна припустити, що їх поява обумовлена помилкою в поділі клітини на стадії мітозу або мейозу, яка може виникнути в будь-який період розвитку (пренатальний, постнатальний або передімплантаційний) [30].

Відомо, що поділ на аберації хромосомного або хроматидного типу відбувався на підставі того, в який момент клітинного циклу – до або після реплікації хромосом вони виникли. Аберації хромосомного типу виникають на пресинтетичній стадії – G_1 , коли хромосома представлена у вигляді однієї нитки. Аберації хроматидного типу виникають після реплікації хромосом в фазах S і G_2 , і зачіпають структуру однієї з хроматид.

Крім того, розриви відрізняються від обмінних конфігурацій за їх фізичним видом у метафазі і є справжнім ушкодженням безперервності хромосоми з чітким зсувом фрагментів, включаючи також фрагменти, хромосомне ушкодження яких іноді неможливо визначити.

Геномні порушення були надані переважно поліплоїдними клітинами,

частота яких частіше спостерігалась в ЛПК хворих дівчат (рис.5).

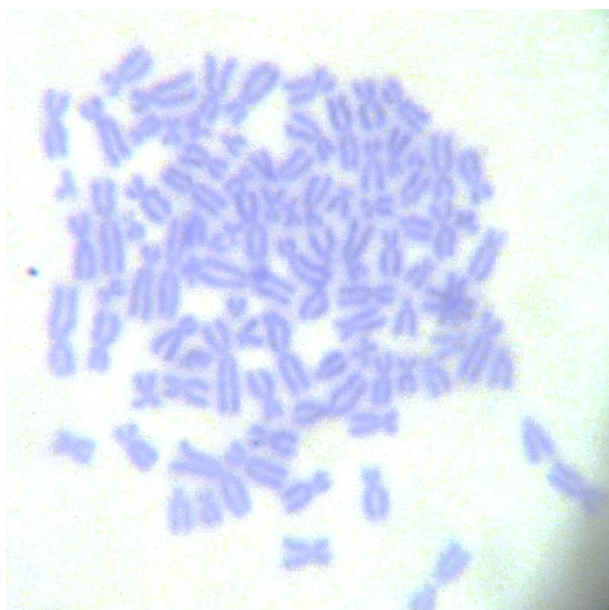


Рис. 5 Поліплоїдна клітина в ЛПК дівчат з АМК

Слід відзначити, що явище поліплоїдії та передчасного розходження хромосом є закономірною реакцією організму у відповідь на екзогенне та ендогенне ушкодження ДНК, а також може бути як елемент генетичної програми, пов'язаної з процесами тканинної диференціації, онкогенетичної трансформації та загибелі клітини [1].

Поліплоїдні клітини в організмі можуть виникати внаслідок змін в ахроматиновому апараті клітини, коли відбуваються пошкодження скорочувальної функції ниток веретена; втрата полярності в клітині, що ділиться; стан центромер та центріолей, це може бути пов'язано зі змінами загального фізіологічного стану клітини або внаслідок впливу мутагенних речовин на веретено поділу.

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що рівень хромосомних порушень в лімфоцитах крові дівчат з АМК достовірно перевищував такий у здорових дівчат за рахунок хромосомного, хроматидного

та геномного типів, тобто нульова гіпотеза не підтверджується з достовірністю $p < 0,01$.

3.5. Порівняння частоти хромосомних порушень в лімфоцитах крові дівчат із АМК, що супутні з психічними розладами, та здорових дівчат

При проведенні порівняльного цитогенетичного дослідження серед групи здорових дівчат було вибрано вільно 16 здорових дівчат та 16 дівчат з АМК та супутньою психопатологією.

Цитогенетичний аналіз, проведений у дівчат двох груп порівняння (хворих із АМК, що коморбідні з нервово-психічними розладами, і здорових дівчат), дозволив встановити, що каріотип відповідав нормальному жіночому – 46,XX, тобто у всіх обстежених дівчат анеуплоїдний каріотип не діагностовано. В той же час у лімфоцитах периферичної крові обстежених осіб виявлено хромосомні аберації (ХА), загальний рівень яких у дівчат з АМК, що коморбідні з розладами нервової системи, в 3,6 разів відповідно перевищував такий у здорових дівчат (5,50 % проти 1,69%, $p < 0,001$) (табл. 2).

Частота аберацій хромосомного типу виявлялися практично з однаковою частотою як в лімфоцитах крові хворих із АМК та психопатологією, так і здорових дівчат. Вони були представлені переважно парними ацентричними фрагментами та в поодиноких випадках – дицентричними хромосомами, які відносяться до нестабільних хромосомних аберацій.

Аберації хроматидного типу визначалися частіше в ЛПК дівчат із АМК порівняно з їх частотою у здорових дівчат-однолітків (3,93 % проти 0,75 %, $p < 0,001$) за рахунок збільшення числа одиночних ацентричних фрагментів (3,80 % проти 0,69 %, $p < 0,001$).

Таблиця 2

Порівняння частоти порушень хромосом у лімфоцитах крові дівчат із АМК (n=16) та супутньою патологією з боку нервової системи і здорових дівчат-однолітків (n=16), %

Цитогенетичні показники	Дівчата		Р
	АМК, ПР (n=1600)	Здорові (n=1600)	
Загальний рівень хромосомних аберацій	5,50	1,69	<0,001
Аберації хромосомного типу	1,93	0,94	>0,05
Парні ацентричні фрагменти	1,93	0,88	>0,05
Дицентричні хромосоми	0,00	0,06	>0,05
Аберації хроматидного типу	3,93	0,75	<0,001
Одиночні ацентричні фрагменти	3,80	0,69	<0,001
Хроматидно-ізохроматидні обміни	0,13	0,06	>0,05
Геномні порушення	0,47	0,19	>0,05
Поліплоїдні клітини	0,33	0,19	>0,05
Клітини з ендоредуплікацією	0,07	0,00	>0,05
Передчасне розходження центромер	0,07	0,00	>0,05

Слід відзначити, що формування порушень хромосомного апарату обумовлено не тільки надмірною активністю або дефектом окремих генів, але й передусім *порушеннями регуляції активності генів під час ембріонального розвитку*.

Геномні порушення були надані переважно поліплоїдними клітинами, частота яких виявлялася з однаковою частотою в групах порівняння. Клітини з ендоредуплікацією виявлялися лише у дівчат з АМК; а передчасне розходження центромер – в ЛПК хворих дівчат обох груп за повної відсутності цих порушень в лімфоцитах крові здорових дівчат-однолітків.

3.6 Зіставлення частоти хромосомних ушкоджень в лімфоцитах крові дівчат із АМК та коморбідною психічною патологією, і хворих дівчат без психічних розладів

Зіставлення частоти хромосомних порушень в ЛПК дівчат з психопатологією та без психічних розладів показав відсутність достовірних розбіжностей в їх частоті (рис. 6).

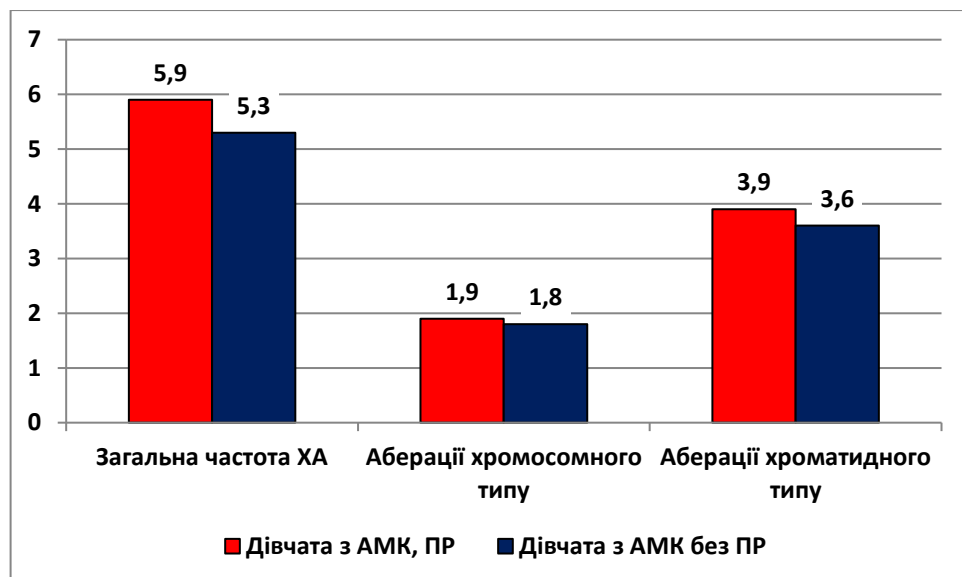


Рис. 6 Порівняння частоти хромосомних аберацій в ЛПК дівчат з АМК, що коморбідна з нервовими розладами та без порушень, %

Таким чином, на підставі цитогенетичного дослідження, проведеного у хворих із АМК, встановлено як в загальній групі дівчат з АМК, так і у хворих з АМК та психопатологією, достовірне підвищення загального рівня хромосомних аберацій порівняно з загальною частотою хромосомних порушень у здорових однолітків.

В той же час у дівчат з АМК та психопатологією та хворих з АМК без розладів психіки загальна частота хромосомних порушень та аберацій хромосомного та хроматидного типу достовірно не розрізнялась.

ВИСНОВКИ

За результатами цитогенетичного дослідження, проведеного у дівчат з аномальними матковими кровотечами, встановлено збільшення частоти хромосомних ушкоджень при порівнянні з їх частотою у здорових дівчат.

1. Каріотип дівчат-підлітків з аномальними матковими кровотечами відповідав нормальному жіночому – 46,XX. Загальний рівень хромосомних аберацій у лімфоцитах периферичної крові загальної групи дівчат з АМК в 1,9 раз перевищував такий у здорових дівчат.

2. Серед аберацій хроматидного типу переважно виявлялися одиночні ацентричні фрагменти в обох групах спостереження, частота яких у дівчат-підлітків з аномальними матковими кровотечами вдвічі перевищувала їх частоту у здорових дівчат.

3. Геномні порушення були представлені поліплоїдними клітинами в обох групах дівчат, які вірогідно частіше визначалися в лімфоцитах крові хворих дівчат.

4. Рівень хромосомних аберацій в лімфоцитах периферичної крові дівчат з АМК та психопатологією в 3,3 рази достовірно перевищував рівень хромосомних ушкоджень в лімфоцитах крові здорових дівчат.

5. Частота та типи хромосомних порушень в лімфоцитах крові дівчат з АМК та психічними розладами не розрізнялась від частоти хромосомних ушкоджень у дівчат з АМК без психопатології.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Акопян Г.Р. Центромерна нестабільність та поліморфізм хромосом в нормі і при патології людини: автореф. дис. ... докт. мед. наук: спец. 03.00.15 «Генетика». Київ, 2006. 40 с.
2. Акушерство і гінекологія: У 2 кн. — Кн. 2: Гінекологія: підручник / За ред. В.І. Грищенко, М.О. Щербини. Київ: ВСВ «Медицина», 2011. 376 с.
3. Антипкін Ю.Г., Вдовиченко Ю.П., Грациоттін А., Камінський В.В., Татарчук Т.Ф. Маткові кровотечі та якість життя жінки. Резолюція Експертної ради. Репродуктивна ендокринологія. 2019; 3(47): 8–12. URL: <http://www.reproduct-endo.com.ua>
4. Багацька Н.В. Цитогенетичні особливості у дівчаток з аномальними матковими кровотечами, що коморбідні з мультифакторними захворюваннями. Український журнал дитячої ендокринології. 2023; 1: 5–9. URL: <http://doi.org/10.30978/UJPE2022-3-4-5>
5. Багацька Н.В., Нефідова В.Є. Хромосомні аномалії у дівчат-підлітків з первинною олігоменореєю. Сучасна педіатрія. Україна. 2020; 8(112): 26–32. URL: <https://doi.org/10.15574/SP.2020.112.26>
6. Багацька Н.В., Нефідова В.Є., Новохатська С.В. Вторинна аменорея у дівчат: генеалогічні та цитогенетичні особливості. Фактори експериментальної еволюції організмів. Київ, 2021; 29: 142–146
7. Горбань Н.Ю., Вовк І.Б., Хойда Н.Г., Лінчак О.В. Порушення менструальної функції: ситуація в світі і в Україні – у жінок репродуктивного віку та з неатиповою гіперпроліферативною патологією ендометрія. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2019; 3: 77–83. URL: <https://doi.org/10.11603/1681-2786.2019.3.10596>

8. Боднар П.М., Комісаренко Ю.І., Михальчишин Г.П. та ін. Ендокринологія: підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів. Вінниця: Нова Книга, 2017. 449 с.
9. Кондратюк В.К., Горбань Н.Є., Дзісь Н.П., Кондратюк К.О., Дзюба Г.А. Порушення менструального циклу в жінок репродуктивного віку: сучасний погляд на проблему. *Ukrainian Journal Health of Woman*. 2024; 2(171): 5–11. URL: <https://doi.org/10.15574/HW.2024.171.5>
10. Мощицька В.В. Теоретико-методологічні підходи до дослідження психічного здоров'я у конструктивних і деструктивних родин. Особистісне зростання: теорія і практика: матеріали IV Міжнар. наук.-практ. інтернет конф. Житомир, 2020. С. 178–183
11. Чернюк Н.В., Яцишин Р.І., Ковальчук Л.Є., Камінський В.Я. Сучасні погляди на роль генетичних і епігенетичних факторів у формуванні бронхіальної астми. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2019; 2(115): 5–10. URL: <http://www.kiai.com.ua>
12. Akram Z. et al. Expression deregulation of matrix metalloproteinases and vasoconstriction related genes in Pakistani females with abnormal uterine bleeding. *BMC Women's Health*. 2022; 22(1). URL: <https://doi.org/10.1186/s12905-022-02132-y>
13. Bagatska N.V. Determination of predictive factors in families of girls with menstrual disorders comorbid with endocrine system pathology. *Український журнал дитячої ендокринології*. 2024; 1: 26–34. URL: <http://doi.org/10.30978/UJPE2024-1-26>
14. Bagatskaya N.V., Dynnik V.A., Gavenko A.A., Verhoshanova O.G. Abnormal uterine bleeding in adolescent girls: hereditary and environmental risk factors. *Georgian Medical News*. 2021; 10(319): 36–41.
15. Balestrieri M., Isola M., Quartaroli M., Roncolato M., Bellantuono C. Assessing mixed anxiety-depressive disorder. A national primary care survey. *Psychiatry Res*. 2010; 176(2-3): 197–201. URL: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.11.011>

16. Benetti-Pinto C.L., Rosa-E-Silva A.C.J.S., Yela D.A., Soares Júnior J.M. Abnormal Uterine Bleeding. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2017; 39(7): 358–368. URL: <https://doi.org/10.1055/s-0037-1603807>
17. Castillo-Martínez L. et al. Menstrual cycle length disorders in 18- to 40-y-old obese women. *Nutrition.* 2003; 19(4): 317–320. URL: [https://doi.org/10.1016/s0899-9007\(02\)00998-x](https://doi.org/10.1016/s0899-9007(02)00998-x)
18. Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations. 3rd ed. Boston: Butterworths, 1990. 1087 p.
19. Craske M.G., Waters A.M. Panic disorder, phobias, and generalized anxiety disorder. *Annu Rev Clin Psychol.* 2005; 1: 197–225. URL: <https://doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.1.102803.143857>
20. Eisenstat S.A., Ziporyn T., Carlson K.J. The New Harvard Guide to Women's Health. Belknap Press, 2004. 704 p.
21. Elbakrawy E.M., Hill M.A., Kadhim M.A. Radiation-induced Chromosome Instability: The role of dose and dose rate. *Genome Integr.* 2019; 10: 1–7. URL: <https://www.genome-integrity.org/text.asp?2019/10/1/1/269969>
22. Gutman G., Nunez A.T., Fisher M. Dysmenorrhea in adolescents. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2022; 52(5): 101186. URL: <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2022.101186>
23. Hoppe L.J., Ipser J., Gorman J.M., Stein D.J. Panic disorder. *Handb Clin Neurol.* 2012; 106: 363–374. URL: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52002-9.00020-6>
24. Kaplan M.I., Limoli C.L., Morgan W.F. Perpetuating radiation-induced chromosomal instability. *Radiat Oncol Invest.* 1997; 5: 124–128
25. Khmil M.S., Khmil-Doswald A.S., Khmil S.V. Синдром полікістозних яєчників як чинник ендокринного безпліддя. Вісник медичних і біологічних досліджень. 2020; 2: 77–83. URL: <https://doi.org/10.11603/bmbr.2706-6290.2019.2.10607>

26. Klein D.A., Paradise S.L., Reeder R.M. Amenorrhea: A Systematic Approach to Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2019; 100(1): 39–48. PMID: 31259490
27. Lebduska E., Beshear D., Spataro B.M. Abnormal Uterine Bleeding. *Med Clin North Am*. 2023; 107(2): 235–246. URL: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2022.10.014>
28. Leichsenring F., Leweke F. Social Anxiety Disorder. *N Engl J Med*. 2017; 376(23): 2255–2264. URL: <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1614701>
29. Matteson K.A. et al. Abnormal Uterine Bleeding, Health Status, and Usual Source of Medical Care: Analyses Using the Medical Expenditures Panel Survey. *Journal of Women's Health*. 2013; 22(11): 959–965. URL: <https://doi.org/10.1089/jwh.2013.4288>
30. Milani D.A.Q., Tadi P. Genetic disorders traditionally fall into three main categories: single-gene defects, chromosomal abnormalities, and multifactorial conditions. *Genetics, Chromosome Abnormalities*. 2023 Apr 24. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557691/>
31. Mishra A.K., Varma A.R. A Comprehensive Review of the Generalized Anxiety Disorder. *Cureus*. 2023; 15(9): e46115. URL: <https://doi.org/10.7759/cureus.46115>
32. Möller H.J., Bandelow B., Volz H.P., Barnikol U.B., Seifritz E., Kasper S. The relevance of 'mixed anxiety and depression' as a diagnostic category in clinical practice. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2016; 266(8): 725–736. URL: <https://doi.org/10.1007/s00406-016-0684-7>
33. Pask A. The Reproductive System. *Non-coding RNA and the Reproductive System*. Dordrecht, 2015. P. 1–12. URL: https://doi.org/10.1007/978-94-017-7417-8_1
34. Prior J.C. The Ageing Female Reproductive Axis II: Ovulatory Changes with Perimenopause. *Endocrine Facets of Ageing*. Chichester, UK, 2008. P. 172–192. URL: <https://doi.org/10.1002/0470846542.ch11>

35. Riaz Y., Parekh U. Oligomenorrhea. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan—. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557691/>
36. Silberg J., Pickles A., Rutter M., Hewitt J., Simonoff E., Maes H., Carbonneau R., Murrelle L., Foley D., Eaves L. The influence of genetic factors and life stress on depression among adolescent girls. *Arch Gen Psychiatry*. 1999; 56(3): 225–232. URL: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.3.225>
37. Thapar A., Collishaw S., Pine D.S., Thapar A.K. Depression in adolescence. *Lancet*. 2012; 379(9820): 1056–1067. URL: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60871-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60871-4)
38. Tscherne G. Menstrual Irregularities. *Pediatric and Adolescent Gynecology*. Basel, 2004. P. 129–139. URL: <https://doi.org/10.1159/000077081>
39. Varghese L., Saji A., Bose P. Menstrual irregularities and related risk factors among adolescent girls. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2022; 11(8): 2158–2165. URL: <https://doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20221929>
40. Wiksten-Almströmer M., Lindén Hirschberg A., Hagenfeldt K. Menstrual disorders and associated factors among adolescent girls visiting a youth clinic. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2007; 86(1): 65–72
41. World Health Organization. Mental health atlas 2020. Geneva: World Health Organization, 2021. 112 p.
42. World Health Organization. Mental health. Geneva: WHO, 2025. URL: https://www.who.int/health-topics/mental-health#tab=tab_1

АНОТАЦІЯ

Робота присвячена характеристиці стану хромосомного апарату у дівчат-підлітків з аномальними матковими кровотечами, що коморбідні з психічними розладами. Було проведено цитогенетичний аналіз для встановлення рівня аберацій хромосом у пробандів в порівнянні із здоровими дівчатами. Метою роботи було дослідження каріотипу та структурних порушень хромосомного апарату в лімфоцитах периферичної крові дівчат з аномальними матковими кровотечами *in vitro*. Використано цитогенетичний та статистичний методи для оцінки результатів. Встановлено наявність достовірних розбіжностей у частоті хромосомних порушень в лімфоцитах периферичної крові як в загальній групі дівчат з АМК (4,93%), так і хворих з АМК та психопатологією (5,50%) порівняно з їх частотою у здорових дівчат; а також відсутність достовірних відмінностей між групами дівчат з АМК та психопатологією та порушень психіки. Раннє виявлення дівчат із порушеннями хромосомного апарату дозволить заздалегідь розкрити проблему та своєчасно провести терапію для запобігання порушень нормальної функції організму.

Ключові слова: аномальні маткові кровотечі, коморбідна психічна патологія, дівчата, хромосоми, аберації.

SUMMARY

The work is devoted to the characterization of the state of the chromosomal apparatus in adolescent girls with abnormal uterine bleeding comorbid with mental disorders. A cytogenetic analysis was performed to determine the level of chromosomal aberrations in probands compared to healthy girls. The aim of the study was to investigate the karyotype and structural disorders of the chromosomal apparatus in peripheral blood lymphocytes of girls with abnormal uterine bleeding *in vitro*. Cytogenetic and statistical methods were used to evaluate the results. Significant differences were found in the frequency of chromosomal abnormalities in peripheral blood lymphocytes in both the general group of girls with AMK (4.93%) and patients with AUB and psychopathology (5.50%) compared to their frequency in healthy girls; as well as the absence of significant differences between groups of girls with AUB and psychopathology and mental disorders. Early detection of girls with chromosomal abnormalities will allow the problem to be identified in advance and timely therapy to be carried out to prevent disturbances in the normal functioning of the body.

Key words: abnormal uterine bleeding, comorbid mental pathology, girls, chromosomes, aberrations.