

Генетика пола и наследственные нарушения половой дифференцировки

В. Н. Горбунова

*Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет*

Очевидно, что дифференцировка пола происходит на нескольких уровнях: 1) генетическом; 2) гонадном; 3) гормональном; 4) фенотипическом; 5) психологическом.

Наследственные нарушения на каждом из этих уровней могут приводить к репродуктивной дисфункции

Этапы созревания половых клеток

У человека первичные половые клетки могут быть обнаружены в первичной полоске уже на 16-18 день развития, а их детерминация происходит еще раньше. Затем они долго мигрируют, попадая в желточный мешок, энтодерму средней кишки и на 6-ой неделе развития –

в половые валики (зачатки гонад), где преобразуются в оогонии или сперматогонии

В течение последующих 3-4 месяцев оогонии делятся митотически, в результате их количество от исходных 1500-2000 возрастает до нескольких миллионов. Максимальное число оогониев (до 7 млн) наблюдается в яичниках плодов женского пола на 7-ом месяце беременности.

Сразу за периодом размножения следует апоптоз, и большая часть оогониев погибают, а оставшиеся вступают в мейоз, но не заканчивают его, так как их деление блокируется на стадии

Они окружаются фолликулярными клетками и в виде ооцитов 1-го порядка сохраняются до половой зрелости. Количество ооцитов к концу беременности и у новорожденных уменьшается до 2 млн., к 7 годам – до 300 тысяч, а к началу полового созревания – до 40 тысяч.

Реально в течение всей жизни женщины овулирует не более **400-500**
ООЦИТОВ

До момента овуляции выжившие ооциты I порядка проходят период роста и вновь вступают в мейоз, который останавливается на стадии метафазы 2, когда они превращаются в ооциты 2-го порядка.

Мейоз полностью заканчивается лишь с началом оплодотворения

У половозрелых мужчин общая продолжительность сперматогенеза составляет **70-72** дня.

За это время стволовые клетки сперматогенного ряда (сперматогонии) проходят путь развития до зрелых сперматозоидов.

Сперматогонии образуются из первичных половых клеток путем митоза – этот процесс происходит в эмбриональном периоде при формировании мужских гонад

Затем они окружаются клетками
целомиического эпителия, образуя
«половые тяжи», и остаются в
недифференцированном виде
вплоть до начала полового
созревания. Основные этапы
дифференцировки
сперматозоидов проходят во
время первой фазы
сперматогенеза – тестикулярной

После митотического деления и дифференцировки сперматогонии вступают в два последовательных деления мейоза, образуя сперматоциты 1-го, а затем 2-го порядка и сперматиды с гаплоидным числом хромосом.

Эти процессы происходят в стенке извитых семенных канальцев. При этом клетки сперматогенного ряда находятся в цитоплазме клеток

Сертоли

Во время второй фазы
сперматогенеза –
эпидидемальной –
завершается созревание
спермиев, и они приобретают
подвижность. Ежедневно у
мужчин активного
репродуктивного возраста
образуется свыше 10
миллионов зрелых
сперматозоидов

До 6-недельного возраста зачатки гонад у эмбриона развиваются как бипотенциальные образования. Их дифференцировка в семенник или яичник зависит от хромосомного набора первичных половых клеток, мигрирующих в эмбриональную гонаду

Развитие по мужскому типу и дифференцировка гонады в семенник запускается *тестис-детерминирующим фактором (TDF)*, появление которого обусловлено наличием Y хромосомы в первичных половых клетках.

При отсутствии Y хромосомы в гоноцитах бипотенциальные эмбриональные гонады формируются в яичник, и развитие идет по женскому пути

***Генетический контроль и
наследственные
нарушения половой
дифференцировки***

Таким образом, определяющую роль в первичной детерминации пола у млекопитающих играет Y-хромосома.

Это свойство Y-хромосомы определяется наличием в ней гена *SRY*, продуктом которого является *TDF* – *транскрипционный фактор*, способный связываться с промоторами генов, детерминирующих половую дифференцировку

При мужском кариотипе и делеции гена *SRY* развитие идет по женскому типу, хотя при этом оно сопровождается дисгенезией гонад.

Эта наследственная патология получила название *синдрома Свайера*.

Все пациентки с женским фенотипом и наличием Y хромосомы должны подвергаться удалению гонад, так как велика вероятность их озлокачествления.

С другой стороны перенос на X-хромосому или аутосому локуса Yp11.31, содержащего ген *SRY*, приводит к формированию мужского фенотипа при женском кариотипе – *синдром де Ля Шапеля*.

У таких мужчин наблюдаются нарушения репродуктивной функции, обусловленные отсутствием локуса *AZF* (Yq11.21), участвующего в генетическом контроле сперматогенеза

В детерминации пола участвуют не только гены Y-хромосомы, но также аутосомные и X-хромосомные гены.

В настоящее время идентифицировано несколько десятков генов, участвующих в контроле развития либо яичек, либо яичников

Среди первой группы *SRY*-родственный ген *SOX9*. Ко второй группе относится ген *DAX1*.

В морфогенезе гонад на ранней бипотенциальной стадии участвует также ген *WT1* – ключевой регулятор морфогенеза мочеполовой системы. Ген *WT1* трансаktivирует ген *SRY*, а также ген *SF1* стероидогенного фактора 1, участвующего в дифференцировке гонад и стероидогенезе.

Ген *SF1*, в свою очередь, активирует ген *DAX1*

До начала половой дифференцировки выводящая система эмбриона представлена вольфовыми и мюллеровыми протоками.

Обособление наружных половых органов начинается с пятой недели беременности.

У женщин мюллеровы протоки преобразуются в фаллопиевы трубы, матку и верхнюю треть влагалища, а вольфовы протоки атрофируются

У мужчин наоборот, мюллеровы протоки атрофируются, а вольфовы преобразуются в семявыносящие протоки и семенные пузырьки.

За развитие мюллеровых протоков отвечает ген *WNT4*, продуктом которого является цистеин-богатый секретлируемый гликопротеин, принадлежащий семейству внеклеточных сигнальных факторов Wnt

Ген *WNT4* экспрессируется в желтом теле и его продукт на ранних стадиях фолликулярного роста, участвует в регрессии клеток Лейдига и в контроле мезенхимально-эпителиального перехода, необходимого для развития нефрона.

Согласованная экспрессия генов

DAX1, *SF1* и *WNT4*

необходима для закладки и развития
ЯИЧНИКОВ

Половая дифференцировка гонад сама по себе недостаточна для формирования мужского или женского фенотипа.

Вторичная детерминация пола происходит под действием гормонов, вырабатываемых надпочечниками и половыми железами

В формировании мужского фенотипа участвуют два гормона: *антимюллеровый*, вызывающий регрессию мюллеровых протоков, и *тестостерон*, или *андроген*, под влиянием которого формируются не только половые органы, но и вторичные мужские половые признаки

Ген антимюллерового гормона *AMH* активируется геном *SRY* на 7-ой неделе беременности, и его экспрессия продолжается до пубертатного периода.

Биосинтез тестостерона активируется продуктом гена *SF1*.

Важную роль в формировании мужских половых признаков играет не только андроген, но и его рецептор, кодируемый геном *AR*

Важную роль в детерминации пола играют также эстрогены и их рецепторы.

Однако при недостаточности мужских половых гормонов наружные половые органы формируются по женскому типу независимо от наличия или отсутствия эстрогенов

Мы перечислили только ключевые этапы первичной половой дифференцировки. Функциональные взаимоотношения между контролирующими эти процессы генами, определяют особенности репродуктивной системы, а нарушения их работы ассоциированы с развитием наследственных заболеваний, затрагивающих половую сферу

*Наследственные нарушения
мужской половой*

*дифференцировки, или реверсии
пола XY (РПХУ)* — это генетически
гетерогенная группа заболеваний,
характеризующихся развитием
половой системы по женскому
типу при нормальном мужском
кариотипе

Одним из генетических вариантов РПХУ является *синдром Свайера*.

К сходному фенотипу могут приводить *дупликации* гена *DAH1*.

Инактивирующие мутации в гене *DAH1* найдены у мальчиков с

врожденной гипоплазией надпочечников, сочетающейся с

гипогонадотропным

гипогонадизмом

К РПХУ могут приводить доминантные мутации в гене *SF1* и микроделеции цитогенетической области 9p24.3.

В последнем случае реверсия пола при кариотипе 46,XY с формированием наружных женских гениталий и матки не сопровождается какими-либо другими проявлениям хромосомного дисбаланса

Аутосомно-рецессивный тип РПХУ обусловлен мутациями в гене *транскрипционного фактора*, участвующего в морфогенезе гонад на ранней бипотенциальной стадии – *CBX2*

Аутосомно-доминантные типы РПХУ могут быть обусловлены мутациями в генах *митоген-активирующей киназы*, участвующей в контроле апоптоза (*MARCK1*); одного из *регуляторов полового морфогенеза* (*DHH*) и фермента, *дигидродиолдегидрогеназы*, участвующего, в частности, в метаболизме глюкокортикоидов, прогестинов и простагландинов (*AKR1C2*)

Реверсия пола при мужском кариотипе может наблюдаться у больных *кампомелической дисплазией*, обусловленной мутациями в гене транскрипционного фактора *Sox9*, который является одним из наиболее ранних маркеров дифференцировки яичек. Подчеркнем еще раз, что ген *SOX9* активируется продуктом гена *SRY*. А сам ген *SRY*, также как ген *SF1*, активируются продуктом гена *WT1*

Поэтому неудивительно, что некоторые мутации в гене *WT1* сопровождаются генитальными аномалиями у мужчин, вплоть до полной реверсии пола.

Эти аномалии сочетаются с почечной недостаточностью и высокой предрасположенностью к возникновению опухолей почек и гонад – аллельные *синдромы Дениса-Драша, Фрейзера, Мичема*

Причиной *реверсии пола XX* (РПХХ), то есть развития половой системы по мужскому типу при кариотипе 46,XX, могут быть транслокации гена *SRY* на X-хромосому (*синдром де Ля Шапеля*), а также делеции и транслокации проксимального отдела короткого плеча хромосомы 9

Мутации в гене *WNT4* обнаруживаются при двух аллельных заболеваниях с РПХХ: аутосомно-доминантной *аплазии мюллеровых протоков у женщин* в сочетании с *гиперандрогенизмом* и летальном аутосомно-рецессивном *SERKAL-синдроме* (РПХХ в сочетании с дизгенезией почек, надпочечников и легких).

При дупликациях гена *SOX9* с увеличением уровня его экспрессии также наблюдается мужской фенотип при кариотипе 46XX

Некоторые мутации в перечисленных выше генах приводят к различным формам *гермафродитизма*.

К мужскому ложному гермафродитизму могут приводить дефекты чувствительности тканей-мишеней к андрогенам, обусловленные, в частности, мутациями в генах *антимюллерового гормона* (АМН) и его *рецептора* (АМНР2) — аутосомно-рецессивные синдромы *персистенции (незаращения) мюллеровых протоков*

Больные мужчины при нормальном кариотипе имеют женское строение наружных половых органов в сочетании с гипоспадией и микропенисом.

Клиническими проявлениями заболевания могут быть паховые грыжи, недостаточное оволосение лобковой и подмышечной областей, часто в сочетании с женственным фенотипом.

При обследовании могут быть обнаружены фаллопиевы трубы в паховом канале, в некоторых случаях — зачатки матки

Дефекты метаболизма тестостерона в периферических тканях, обусловленные мутациями в гене *стероидной 5-альфа-редуктазы 2 (SRD5A2)*, также являются одной из наследственных причин развития мужского ложного гермафродитизма. Клиническими проявлениями этого синдрома являются неполная вирилизация наружных половых органов, гипоспадия со слепо заканчивающимся влагалищем, крипторхизм и гипоплазия предстательной железы

В большинстве случаев наружные половые органы имеют женский тип при наличии яичек в паховом канале. Иногда при достижении пубертатного периода наступает выраженная вирилизация наружных половых органов, требующая хирургической коррекции поло-

Врожденный идиопатический

гипогонадотропный

гипогонадизм (ВИГГ)

характеризуется низким уровнем циркулирующих гонадотропинов и тестостерона с выраженной задержкой полового созревания при отсутствии каких-либо иных гипоталамус-гипофизарных аномалий

Эта патология может развиваться при недостаточной секреции *гонадотропин-рилизинг гормона* (ГнРГ) – декапептида гипотоламуса, который является ключевым нейрорегулятором репродуктивных процессов.

Сопутствующими проявлениями заболевания могут быть варьирующие по степени тяжести расстройства обоняния (*синдром Каллмана*), расщепление неба, нейросенсорная тугоухость

В настоящее время
идентифицированы гены **18**
наследственных типов ВИГГ.

Эти гены составляют генетическую
сеть, ответственную за
нейроэндокринный контроль
репродукции человека.

При этом мутации в нескольких генах
в различных комбинациях могут
приводить к изолированной
недостаточности ГнРГ

Почти у 20% больных ВИГГ
одновременно присутствуют
мутации в двух и более генах,
причем в большинстве
олигогенных случаев, по
крайней мере, один ген
принадлежит к семейству
фибробластных факторов
роста

Генетически гетерогенный
синдром Каллмана объясняет
около *20%* всех случаев ВИГГ.

X-сцепленный тип
заболевания обусловлен
мутациями в гене *KAL1*,
который активно
экспрессируется в
обонятельных нервах, а его
продукт участвует в контроле
миграции ГцРГ

При аутосомно-доминантном типе мутации найдены в гене *рецептора 1 фибробластных факторов роста (FGFR1)* иногда в сочетании с гетерозиготными мутациями в генах *фибробластного фактора роста 8 (FGF8)* и *рецептора ГнРГ (GNRH1)*.
Причем изолированные доминантные мутации в каждом из этих двух генов также могут приводить к ВИГГ

Вторыми по частоте являются
типы ВИГГ, обусловленные
мутациями в генах
прокинецитина 2 (PROK2) и его
рецептора (PROKR2).

Они составляют около *10%*
всех случаев заболевания

Прокинецитины – это небольшие секреторные белки, участвующие в регуляции циркадных ритмов. Они присутствуют в гипоталамусе и обонятельных луковицах и действуют как хемоаттрактанты для нейрональных предшественников. Остальные типы ВИГГ, включая тот, который обусловлен рецессивными мутациями в гене **ГНРГ** (*GNRH*), встречаются значительно реже

***Мужское и женское
бесплодие***

Наследственные причины

первичного бесплодия

достаточно разнообразны, при этом нужно различать *мужское* и *женское* бесплодие.

Все варианты реверсии пола и гермафродитизма сопровождаются бесплодием

Нарушения гаметогенеза являются одним из ведущих проявлений **хромосомных** болезней.

У **2-3%** мужчин выявляется олигозооспермия или азооспермия. При этом у **10-15%** мужчин с азооспермией и у **5-8%** с олигозооспермией встречаются **аномалии кариотипа**

До 30% случаев
необструктивной азооспермии
и тяжелой олигозооспермии
вызваны микроделециями,
возникающими de novo в
клетках сперматогенного ряда

До **30%** случаев необструктивной **азооспермии** и тяжелой олигозооспермии вызваны микроделециями, возникающими de novo в клетках сперматогенного ряда.

Чаще всего эти дефекты располагаются в дистальной части длинного плеча Y-хромосомы, где находится локус **AZF**, получивший название

«фактора азооспермии»

Этот локус содержит 3 участка
(AZFa, AZFb и AZFc),

в каждом из которых присутствуют гены,
участвующие в контроле сперматогенеза.

Чаще всего у больных мужчин
наблюдаются микроделеции локуса AZFc.
Делеции в локусе AZFb связывают с более
тяжелыми нарушениями сперматогенеза.

Делеции в AZFa обычно
обнаруживаются при

*синдроме «только клетки Сертоли» I
типа*

В среднем, частота микроделеций в локусе AZF при азооспермии составляет **15%** и при тяжелой олигозооспермии – **6%**.

В дополнение к делециям этого локуса к необструктивной азооспермии и гипосперматогенезу приводят мутации в гене **USP9Y**, расположенном в локусе AZFa

Конечно, AZF – не единственный локус, связанный со сперматогенезом.

Наследственная

сперматогенная недостаточность

(СН) может быть связана с

реорганизациями хромосомы 1.

Основными причинами моногенных форм СН являются *дефекты мейоза*

в сперматоцитах или нарушения

морфологии сперматозоидов

К первому классу относится СН, обусловленная мутациями в гене *белка 3 синаптонемального комплекса (SYCP3)*.

Причиной другого типа СН являются нарушения в работе специфического *сперматогенного катионного канала*, обусловленные мутациями в гене *CATSPER*

Необычная морфология сперматозоидов (крупная головка, многожгутиковость) в сочетании с их полиплоидией, обусловлена мутациями в гене *AURKC*, продуктом которого является *протеинкиназа*, участвующая в *разделении центросомы и сегрегации хромосом* в митозе.

Дефекты *акросом*, приводящие к *глобозоспермии*, обусловлены мутациями в гене *сперматогенез-ассоциированного белка 16 (SPATA16)*

Однако в **75%** случаев причиной глобозооспермии у мужчин разного этнического происхождения является присутствие гомозиготных **200-кб делеций**, затрагивающих ген **DPY19L2**.

Этот ген избирательно экспрессируется в тестикулах и участвует в контроле сперматогенеза

При муковисцидозе наблюдается прогрессирующая непроходимость семявыводящих протоков и нарушения сперматогенеза.

Больные муковисцидозом мужчины, как правило, бесплодны

В настоящее время описаны более **80** мутаций в гене **муковисцидоза (CFTR)**, которые приводят к врожденному билатеральному отсутствию семявыносящих протоков и азооспермии, иногда без проявления других признаков муковисцидоза

Кроме того, частота *гетерозиготных* носителей мутаций в гене *CFTR* среди пациентов с билатеральным отсутствием семявыносящих протоков составляет *47%*.

По крайней мере, *14%* мужчин с азооспермией и *17%* – с олигозооспермией являются гетерозиготными носителями мутаций в гене *CFTR*

Наследственными вариантами первичного женского бесплодия являются *гипергонадотропная дисгенезия яичников* и *синдром преждевременной недостаточности яичников*.

Дизгенезия яичников объясняет около половины случаев первичной аменореи и часто она связана с крупными перестройками в X-хромосоме

Аутосомно-рецессивная
*гипергонадотропная дисгенезия
яичников 1-го типа* в сочетании с
тяжелым остеопорозом и
некоторыми другими
нарушениями обусловлена
мутациями в гене *рецептора
фолликуло-стимулирующего
гормона (FSHR)*. Это моногенное
заболевание особенно часто
встречается в Финляндии

Причиной развития
X-сцепленной дизгенезии
яичников *2-го типа* являются
доминантные мутации в гене
костного
морфогенетического белка,
участвующего в регуляции
фолликулогенеза (*BMP15*)

Синдром преждевременной недостаточности яичников – это гетерогенная группа заболеваний, при которых вторичная аменорея с повышенным уровнем сывороточных гонадотропинов развивается в возрасте до 40 лет.

В настоящее время идентифицированы 8 генов, ассоциированных с этим заболеванием

Три из них оказались
локализованы в длинном плече X-
хромосомы – *FMR1*, *DIAPH2* и
POF1B.

Мутации в каждом из этих генов
обладают доминантным
эффектом.

Напомним, что динамические мутации в гене *FMR1*, обусловленные экспансией CGG-повтора, приводят к синдрому Мартина-Белл.

У больных женщин с преждевременной недостаточностью яичников обнаруживаются премутации в гене *FMR1*, то есть количество CGG-триплетов колеблется в пределах от 40 до 50

Ген *DIAPH2* участвует в контроле *цитокинеза*, а ген *POF1B* кодирует *актин-связывающий белок*.

В некоторых случаях у больных женщин присутствуют сбалансированные транслокации, затрагивающие длинное плечо X-хромосомы.

При этом в точках разрыва часто оказываются локализованы гены *DIAPH2* или *POF1B*

хромосомой доминантный тип
преждевременной недостаточности
яичников является аллельным
вариантом дизгенезии яичников 2
типа, так как обусловлен мутациями в
гене *BMP15*.

Аутосомно-доминантные типы
заболевания обусловлены мутациями
в генах транскрипционных факторов,
преимущественно
экспрессирующихся в ооцитах (*FOXL2*;

Адрено-гениальный синдром

Адреногенитальный синдром (АГС)

— это гетерогенная группа аутосомно-рецессивных заболеваний, обусловленных мутациями в генах ферментов биосинтеза *стероидных гормонов надпочечников.*

Уменьшение или отсутствие активности некоторых ферментов стероидогенеза сопровождается *гиперплазией коры надпочечников*

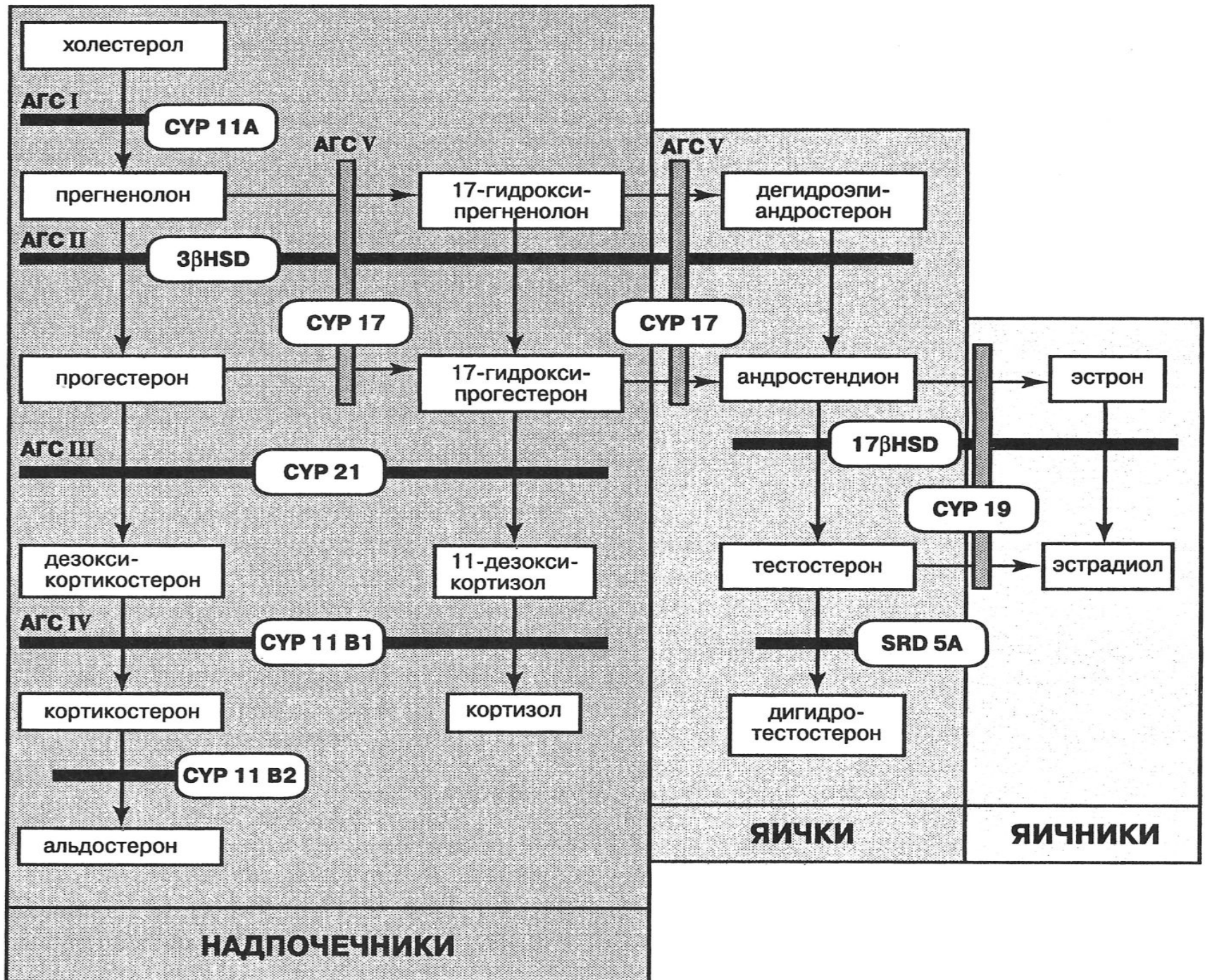
При этом нарушается выработка кортизола надпочечниками, и его дефицит приводит к избыточной продукции АКТГ-зависимых стероидов.

Общая распространенность АГС в разных популяциях составляет 1 случай на

5000 – 15000 новорожденных.

В настоящее время описано **5** генетических типов АГС.

Дефициту каждого из ферментов соответствует специфическая клиническая картина заболевания



является 3 тип АГС, или **синдром дефицита 21-гидроксилазы**, объясняющий более 90% всех случаев заболевания.

Он обусловлен мутациями в гене ключевого фермента биосинтеза гормонов коры надпочечников – 21-гидроксилазы (*CYP21A2*).

Этот фермент катализирует превращение 17-гидроксипрогестерона в 11-

Следствием дефицита 21-гидроксилазы является уменьшение содержания кортизола и альдостерона в плазме крови, избыточная секреция АКТГ, повышение продукции предшественников кортизола, андрогенов и половых стероидов. АКТГ непрерывно стимулирует синтез цитохромов P450, вовлеченных в производство кортизола

Накопление 17-гидроксипрогестерона вызывает потерю натрия и задержку калия, что сопровождается потерей воды.

Гиперэкспрессия АКТГ стимулирует синтез андрогенных предшественников и тестостерона, что приводит к нарушениям развития половой сферы, а также сопровождается повышенным выбросом меланостимулирующего гормона, объясняющим, в частности, гиперпигментацию наружных гениталий

Заболевание характеризуется значительным клиническим полиморфизмом. Классические варианты делятся на тяжелую сольтеряющую и более легкую, простую (вирильную) формы

В первом случае у больных наблюдаются выраженные нарушения солевого обмена в виде гипонатриемии и гиперкалиемии, которые у новорожденных или в раннем неонатальном периоде могут приводить к внезапным кризам

Длительность кризов варьирует от нескольких минут до получаса, а иногда они заканчиваются гибелью больного.

На 2–3-й неделе жизни у ребенка появляются неспецифические симптомы: вялое сосание, частые срыгивания и рвота, диарея, потеря массы тела

Нарастание электролитных нарушений приводит к развитию гипонатриемической дегидратации, гиперкалиемии, метаболическому ацидозу и кардиогенному шоку. Нарушения солевого метаболизма сопровождаются различными пороками развития наружных половых органов, выраженность которых зависит от степени остаточной активности дефектного фермента

Простая форма заболевания,
составляющая $1/3$ всех случаев,
проявляется в виде
изолированной вирилизации
наружных половых органов без
грубых нарушений гормонального
метаболизма.

У девочек с рождения
наблюдаются признаки
маскулинизации, иногда
затрудняющие определение пола
ребенка

У мальчиков вирильная форма диагностируется с 5 лет и старше при появлении признаков преждевременного полового и физического развития, что может быть причиной неадекватного поведения. Преждевременное созревание костной ткани приводит к низкорослости.

Рост больных женщин, в среднем, составляет 140-150 см, а мужчин — на 10 см больше

Неклассические или взрослые варианты АГС включают различные нарушения полового созревания в подростковом или пубертатном возрасте в виде гирсутизма, угрей, аменореи, бесплодия.

Для девочек характерно раннее менархе до развития молочных желез, маскулинное телосложение

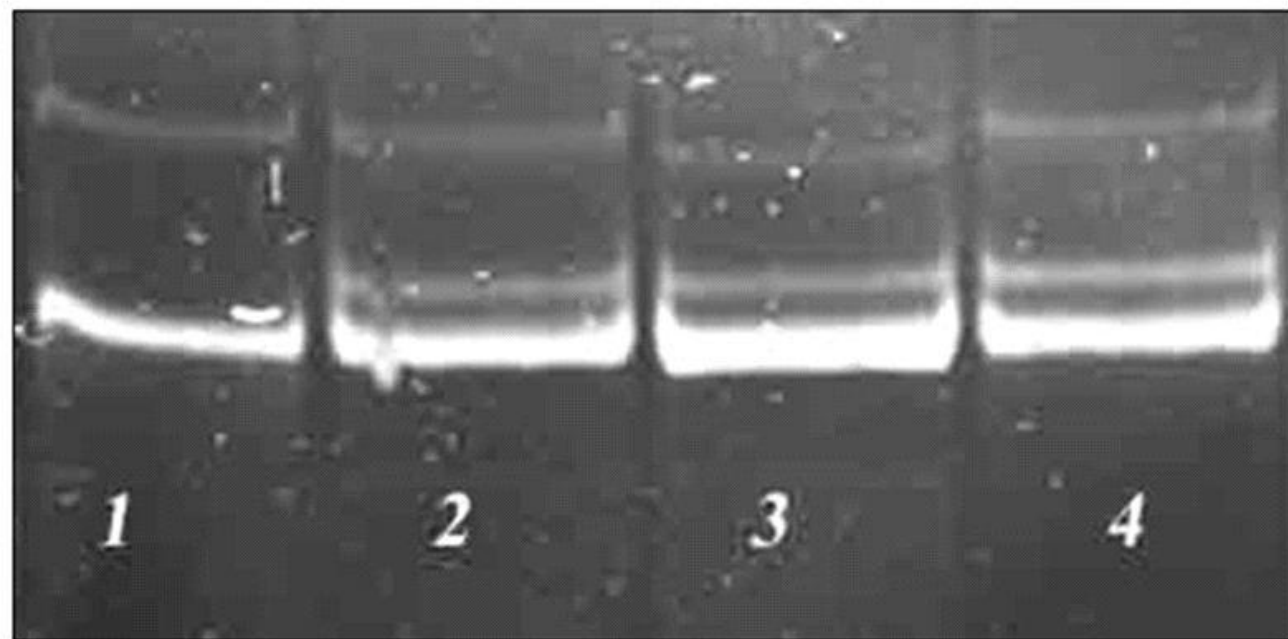
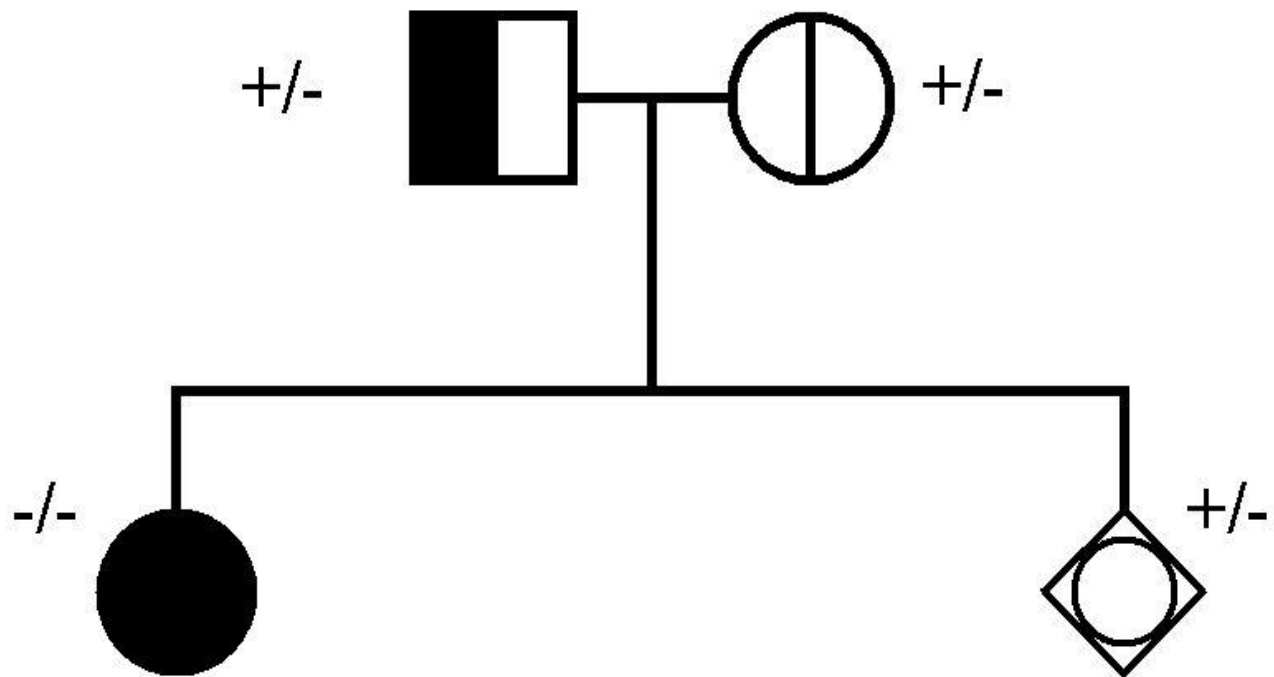
Ген *CYP21A2* расположен в области локализации генов HLA-комплекса, которая отличается высокой рекомбиногенной и мутагенной активностью. В непосредственной близости от гена *CYP21A2* расположен псевдоген *CYP21A1P*, неактивный вследствие наличия целой серии мутаций

Спектр мутаций в гене *CYP21A2* у больных АГС-3 хорошо изучен.

Широкое распространение в разных популяциях имеют крупные делеции, включающие весь ген *CYP21A2*, мутации, гомологичные тем, которые присутствуют в псевдогене *CYP21A1P* и «химерные» конструкции, состоящие из фрагментов гена *CYP21A2* и псевдогена *CYP21A1P*

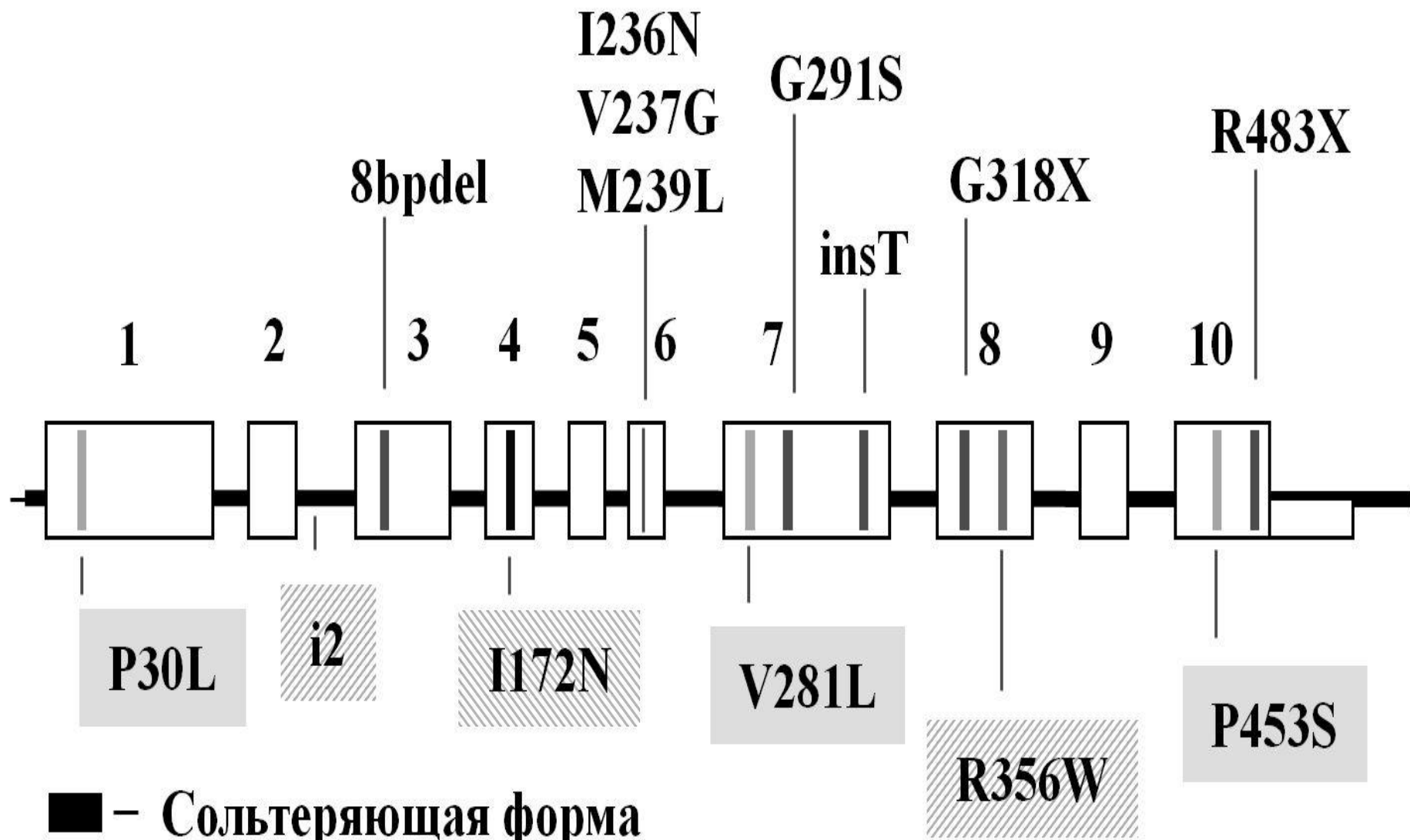
При классических вариантах АГСЗ – сольтеряющей и простой – выявляются разные мажорные мутации.

В первом случае самой частой является делеция всего гена (**delA2**), присутствующая почти у половины отечественных больных, в то время как во втором случае на первое место выходит одна из **сплайсинговых** мутаций (28%)



ГЕН
ПСЕВДОГЕН

Среди пациентов с
подозрением на
неклассический вариант
врожденной гиперплазии коры
надпочечников мутации в гене
CYP21A2 идентифицируются
примерно в 10% случаев



■ – Сольтерпящая форма

▨ – Простая форма

▩ – Простая или сольтерпящая формы

□ – Неклассическая форма

Синдром тестикулярной феминизации

Синдром тестикулярной феминизации, или синдром нечувствительности к андрогенам — X-сцепленное рецессивное заболевание, обусловленное присутствием инактивирующих мутаций в гене андрогенового рецептора (AR)

Патогенез синдрома связан с
полным или частичным
отсутствием чувствительности
тканей к андрогенам.

Распространенность
заболевания составляет 1
случай на 50000–70000
новорождённых

В зависимости от степени
нечувствительности
периферических рецепторов к
андрогенам различают полную
форму и неполную форму,
когда чувствительность
изначально частично
сохранена или частично
восстанавливается в
пубертатном периоде

Клинически болезнь у мальчиков проявляется в виде *ложного мужского гермафродитизма* при нормальном мужском кариотипе *46,XY*.

Полная форма характеризуется наличием наружных половых органов, сформированных по женскому типу. При этом влагалище заканчивается слепо, а матка, яичники и простата отсутствуют

Половые железы представлены яичками, которые располагаются внутрибрюшинно, в половых губах или паховом канале, формируя грыжевое выпячивание.

Аномальное расположение яичек способствует развитию герминогенных опухолей, которые могут появляться в возрасте 20-30 лет или старше

Молочные железы хорошо развиты, при этом подмышечное и лобковое оволосение — скудные.

Телосложение, эмоциональное и сексуальное поведение больных соответствует женскому типу

Неполные формы синдрома
тестикулярной феминизации
обусловлены снижением
количества рецепторов на
поверхности клеток-мишеней или
их связывающей способности

Фенотип больных, как правило, мужской, но сопровождается различной степенью гипоплазии половых органов, крипторхизмом, гипоспадией, расщеплением мошонки и нарушением сперматогенеза, слабо выраженным подмышечным и лобковым оволосением.

В некоторых случаях может развиваться рак грудной железы

Спектр мутаций в гене *AR* достаточно разнообразен. При полной форме синдрома тестикулярной феминизации у больных обнаруживаются внутригенные делеции или нонсенс-мутации.

К неполным формам чаще всего приводят миссенс-мутации. Некоторые из них найдены у больных как с полными, так и с неполными формами синдрома, что указывает на возможность модифицирующего влияния каких-то иных генетических или средовых факторов на проявление этих мутаций

Целью лечения больных с полной формой синдрома тестикулярной феминизации является предотвращение опухолевого перерождения тестикул (удаление половых желез), находящихся в брюшной полости.

При наличии врождённой вирилизации наружных половых органов показана феминизирующая пластика

При неполной форме необходимо предотвратить пубертатную вирилизацию наружных половых органов и огрубение голоса. В послеоперационном периоде у больных с этими формами проводят заместительную гормональную терапию эстрогенами с целью восполнения эстрогенового дефицита

Интересно отметить, что в первом экзоне гена *AR* локализован нестабильный тринуклеотидный CAG-повтор, экспансия которого, сопровождающаяся увеличением полиглутаминового трека в андрогеновом рецепторе, приводит к развитию *спинально-бульбарной мышечной атрофии*, или *болезни Кеннеди*, которая также может сопровождаться гинекомастией и мужским бесплодием, обусловленным атрофией яичек и олигоспермией

***БЛАГОДАРЮ
ЗА ВНИМАНИЕ***