

WILLIAMS TEXTBOOK OF ENDOCRINOLOGY

13th EDITION

Selected chapters 23, 24 and 25

Shlomo Melmed, MBChB, MACP

Professor of Medicine

Senior Vice President and Dean of the Medical Faculty

Cedars-Sinai Medical Center

Los Angeles, California

Kenneth S. Polonsky, MD

Richard T. Crane Distinguished Service Professor

Dean of the Division of the Biological Sciences and the Pritzker School of Medicine

Executive Vice President for Medical Affairs

The University of Chicago

Chicago, Illinois

P. Reed Larsen, MD, FRCP

Professor of Medicine

Harvard Medical School

Senior Physician

Division of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism

Brigham and Women's Hospital

Boston, Massachusetts

Henry M. Kronenberg, MD

Professor of Medicine

Harvard Medical School

Chief, Endocrine Unit

Massachusetts General Hospital

Boston, Massachusetts

ELSEVIER

**Шломо Мелмед, Кеннет С. Полонски,
П. Рид Ларсен, Генри М. Кроненберг**

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ПО ВИЛЬЯМСУ

ДЕТСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

**Избранные главы 23, 24 и 25
из «Williams Textbook of Endocrinology», 13th edition**

**Издание на русском языке под редакцией
академика РАН И.И. Дедова,
академика РАН Г.А. Мельниченко**



**Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2020**

*Shlomo Melmed, Kenneth S. Polonsky,
P. Reed Larsen, Henry M. Kronenberg*
Williams Textbook of Endocrinology
13th edition (Selected chapters 23, 24
and 25)

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие к изданию на русском языке	6
Предисловие к изданию на английском языке	8
Авторы	9
Список сокращений и условных обозначений	16
Глава 1. Нарушения формирования пола, выявляемые в детском возрасте.....	19
Основные положения	19
Развитие репродуктивной системы	20
Нарушения (отклонения) формирования пола	47
Диагностика и лечение при нарушениях формирования пола	115
Глава 2. Нормальный и патологический рост у детей.....	157
Основные положения	157
Нормальный рост	157
Эндокринная регуляция роста	171
Патологические основы задержки роста	205
Патологические основы ускоренного роста	249
Наблюдение и лечение при аномалиях роста	253
Глава 3. Физиология пубертата и нарушения полового созревания	393
Основные положения	393
Нарушения со стороны плода, приводящие к развитию заболеваний во взрослом возрасте	396
Определение возраста полового созревания и менархе	397
Вторичные половые признаки и физические изменения в пубертатном периоде.....	411
Анатомия, функционирование центральной нервной системы, психологические изменения и данные электроэнцефалографии в пубертатном периоде	439
Гормональные и метаболические изменения в пубертатном периоде	446
Центральная нервная система и половое созревание	463
Андрогены надпочечников и адренархе	500
Нарушения полового созревания	505
Справочник лекарственных средств, упоминаемых в книге	693
Предметный указатель.....	833

Глава 1

Нарушения формирования пола, выявляемые в детском возрасте

ДЖОН Ц. АЧЕРМАНН, ЮЭН А. ХЬЮЗ

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Несмотря на то что с нарушениями формирования пола (НФП) в разные возрастные периоды могут сталкиваться различные медицинские работники, детские и взрослые эндокринологи играют центральную роль в диагностике, лечении и оказании помощи пациентам с данной патологией.
- НФП — большая группа заболеваний различной этиологии. Понимание биологических основ полового развития и стероидогенеза может способствовать объяснению причин этих состояний.
- Постановка точного диагноза важна для объяснения причин развития специфических состояний, выявления ассоциированных симптомов, оценки эндокринного статуса и онкологического риска, а также для консультирования семей о принципах наследования заболевания. В некоторых ситуациях диагноз может повлиять на выбор половой принадлежности.
- Комплекс специальных биохимических анализов и генетических исследований может способствовать уточнению диагноза при большинстве нарушений стероидогенеза. В настоящее время генетический диагноз у детей с дисгенезией гонад устанавливают менее чем в половине случаев.
- Мультидисциплинарный командный подход служит ключевым методом сопровождения пациента с момента диагностики на протяжении дальнейшей жизни. Опытный психолог или врач смежной специальности может оказать помощь семьям и молодым людям в первые годы заболевания, а также при переходе во взрослую жизнь. Группы поддержки также играют важную роль.
- Часть НФП манифестирует в подростковом или даже взрослом возрасте. Взрослые эндокринологи играют очень важную роль в лечении молодых людей, у которых заболевание диагностируют во взрослом возрасте, а также в длительном наблюдении за пациентами с НФП, диагностированными в детстве. Поддержка и доверие очень важны.

НФП (или отклонения) представляют собой широкий спектр состояний, проявляющихся на разных этапах жизни, с которыми могут сталкиваться различные медицинские работники. В неонатальный период приблизительно 1 из 4500 новорожденных имеет неправильное (бисексуальное) строение половых органов и не может быть однозначно отнесен к мужскому или женскому полу без дальнейшего наблюдения специалистов и обследования. Однако НФП могут проявляться и по-другому, например в виде (1) несоответствия кариотипа и фенотипа в перинатальном периоде; (2) двусторонней грыжи и ассоциированных синдромальных состояний (например, патологии почек) в детстве; (3) вирилизации, отсутствия полового созревания или первичной аменореи в подростковом периоде; (4) бесплодия во взрослой жизни.

В связи с этим в диагностику и лечение НФП могут быть вовлечены различные медицинские работники, которые должны знать об этих состояниях, их клинических проявлениях и принципах лечения [1, 2].

Для диагностики и лечения НФП необходима мультидисциплинарная команда специалистов, опытных в ведении подобных заболеваний [2, 3]. Детский эндокринолог играет ключевую роль в этой команде в детском и подростковом периоде, тогда как взрослые эндокринологи должны быть вовлечены в лечение с момента перехода пациента во взрослую жизнь для решения таких долгосрочных вопросов, как заместительная гормональная терапия и профилактика остеопороза. Становится все более и более очевидным, что, кроме помощи урологов, гинекологов, биохимиков и генетиков, людям с НФП и их семьям в важные моменты жизни необходима опытная психологическая поддержка. Пациенты с НФП все еще подвергаются стигматизации. В прошлом десятилетии произошли изменения в терминологии и отношении к проблеме (табл. 1.1), но это постоянно развивающаяся область, и, чтобы определить лучшие способы оказания помощи пациентам на локальном и национальном уровнях, особенно важно сотрудничество с группами поддержки и сообществом пациентов с НФП.

Таблица 1.1. Новая номенклатура после пересмотра

Предыдущий термин	Предлагаемый термин
Гермафродитизм	НФП
Мужской псевдогермафродитизм	НФП, 46XY
Недостаточная вирилизация у мужчины XY	
Недостаточная маскулинизация у мужчины XY	
Женский псевдогермафродитизм	
Вирилизация у женщины XX	НФП, 46XX
Маскулинизация у женщины XX	
Истинный гермафродитизм	
XX-мужчина или XX-противоположный пол	Тестикулярные НФП, 46,XX
XY-противоположный пол	Полная дисгенезия гонад, 46,XY

Примечание. Воспроизведено с разрешения Hughes I.A., Houk C., Ahmed S.F. et al. Consensus statement of intersex disorders // Arch. Dis. Child. 2009. Vol. 91. P. 554–562.

В соответствии с предыдущими изданиями этого учебника в данной главе сначала будет описано развитие репродуктивной системы, затем представлен обзор ряда состояний, которые можно отнести к НФП, и наконец будут рассмотрены подходы к диагностике и лечению НФП в различные возрастные периоды [4].

РАЗВИТИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Развитие репродуктивной системы у человека начинается на 4–5-й неделе гестации и завершается после периода полового созревания с окончанием формирования вторичных половых признаков и фертильности (то есть производства жизнеспособных гамет). Половое развитие — динамический процесс, требующий взаимодействия многих генов, белков, сигнальных молекул, паракринных факторов и эндокринных стимулов [5–9]. У разных видов царства животных с вариабельными комплектами половых хромосом, особенностями развития гонад и гаметогенеза существуют значительные различия в основных механизмах детерминации пола, дифференцировки и репродуктивного развития [10, 11]. В этой главе мы сосредоточимся на основных механизмах развития репродуктивной системы человека. Мы также включили некоторые важные факты, полученные из исследований нормальных и трансгенных мышей. Более подробное описание нормального и нарушенного полового развития — см. в главе 3.

Детерминация пола и половая дифференцировка

Детерминация пола — процесс, в результате которого бипотентная гонада развивается в тестикулу или яичник. Для *половой дифференцировки* необходимо, чтобы развивающаяся гонада функционировала, синтезировала соответствующие пептидные гормоны и стероиды, оказывающие непосредственное влияние на развивающиеся половые органы.

У обычного мужчины процесс половой дифференцировки включает регресс мюллеровых структур (матка, маточные трубы и верхняя треть влагалища), стабилизацию вольфовых структур (семенные пузырьки, семявыносящие каналы и придатки тестикул), андрогенизацию внешних половых органов (член и мошонка) и опускание яичек от места их происхождения в области мочеполювого гребня к их конечному положению в мошонке (рис. 1.1).

У обычной женщины яичник обычно не выделяет стероидные гормоны до периода полового созревания, когда начинается синтез эстрогена, стимулирующего рост молочных желез и развитие матки, а развитие фолликулов приводит к становлению менструального цикла. В связи с этим нарушения развития яичников обычно проявляются в подростковом периоде в виде отсутствия полового созревания. Как следствие, развитие и дифференцировку яичников рассматривали в прошлом как «бездействие», или пассивный процесс. Несмотря на то обстоятельство, что дифференцировка пола по мужскому типу представляет собой, несомненно, более активный процесс развития, как доказано в классических экспериментах Альфреда Джоста (Alfred Jost) [12], исследования экспрессии генов демонстрируют, что в развитие и поддержание функционирования яичников вовлечен определенный комплект генов, некоторые из которых (например, *RSP01*) могут активно противодействовать дифференцировке тестикул [6, 13, 14]. Даже теории о постоянном количестве неактивных овариальных половых клеток при рождении и отсутствии овариального стероидогенеза подвергали сомнению [15, 16]. В связи с этим предполагают, что развитие яичников включает много активных процессов.

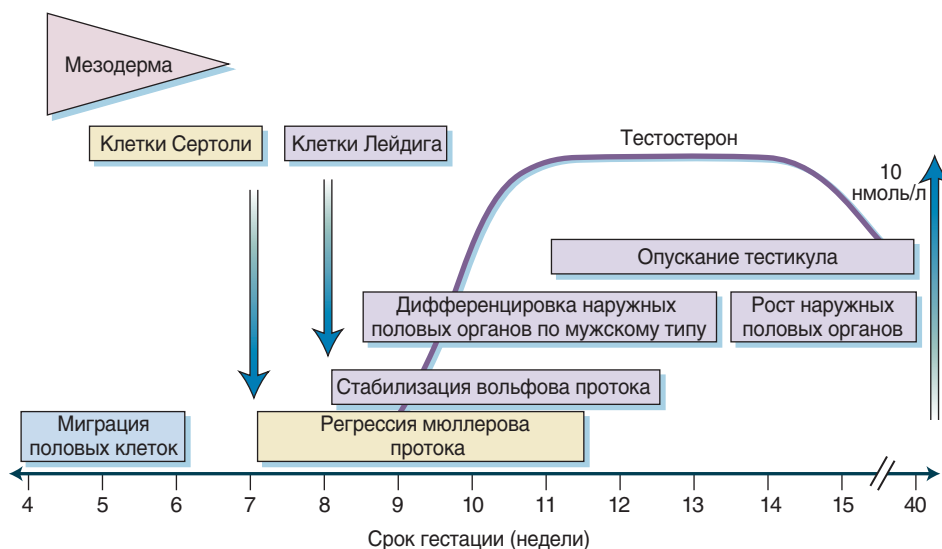


Рис. 1.1. События, связанные во времени с половой дифференцировкой плода мужского пола. Мезодерма служит источником для формирования клеток Сертоли и Лейдига. Сплошная линия изображает повышение концентрации тестостерона в сыворотке крови эмбриона с пиковой концентрацией приблизительно 10 нмоль/л (300 нг/дл)



Рис. 1.2. Деление полового развития на три главных компонента служит полезной основой для постановки диагноза и классификации. Хромосомный пол определяется кариотипом (46,XX; 46,XY или другие варианты). Гонадный пол определяется наличием тестикулы или яичника после процесса половой дифференцировки. Фенотипический (анатомический) пол определяется наличием внешних и внутренних половых органов после процесса половой дифференцировки

Классически детерминацию пола и половую дифференцировку можно разделить на три главных компонента: хромосомный пол (наличие хромосом Y/X), гонадный пол (наличие тестикулы или яичника) и фенотипический, или анатомический, пол (наличие мужских или женских внешних и внутренних половых органов) (рис. 1.2). Ни один из этих процессов не определяет пол человека абсолютно, и психосексуальное или гендерное развитие («ментальный пол») становится результатом влияния нескольких биологических факторов, а также экологических и социальных воздействий. Наличие или отсутствие Y-хромосомы или правильно сформированных яичек не должно быть основным фактором, влияющим на то, как врач рассматривает пациента с НФП после постановки диагноза или выбора плана лечения. В то же время рассмотрение полового развития с точки зрения хромосомного, гонадного и фенотипического (или анатомического) пола может быть целесообразно для понимания процессов развития репродуктивной системы. Такой подход может быть полезен при обследовании и диагностике этих состояний, особенно в связи с быстрой доступностью кариотипа. В этой главе описана хромосомно-гонадно-фенотипическая модель.

ХРОМОСОМНЫЙ ПОЛ

Хромосомный пол отражает комплект половых хромосом, присутствующих у человека (например, 46,XY; 46,XX). У человека обычный комплект из 46 хромосом состоит из 22 пар аутосом (с 1-й по 22-ю идентифицируют по размеру в порядке уменьшения) и 1 пары половых хромосом (XX или XY) (рис. 1.3). Другие виды животных имеют отличное число хромосом, а также у них могут быть диморфные в зависимости от пола аутосомы [10, 11].

У человека хромосомный пол обычно определяется во время оплодотворения, когда две гаплоидные гаметы (яйцеклетка и сперматозоид, с 23 хромосомами каждый) соединяются, чтобы образовать диплоидную зиготу (46 хромосом). Гаметы происходят непосредственно из зародышевых клеток, в которых сначала идет репликация набора хромосом, а затем — два мейотических деления, мейоз I (редукционное деление) и мейоз II для образования гаплоидных яйцеклетки или сперматозоида. Нормальная яйцеклетка имеет одну X-хромосому. Нормальный сперматозоид содержит одну Y-хромосому или одну X-хромосому, что приводит после оплодотворения к образованию зигот — соответственно 46,XY или 46,XX.

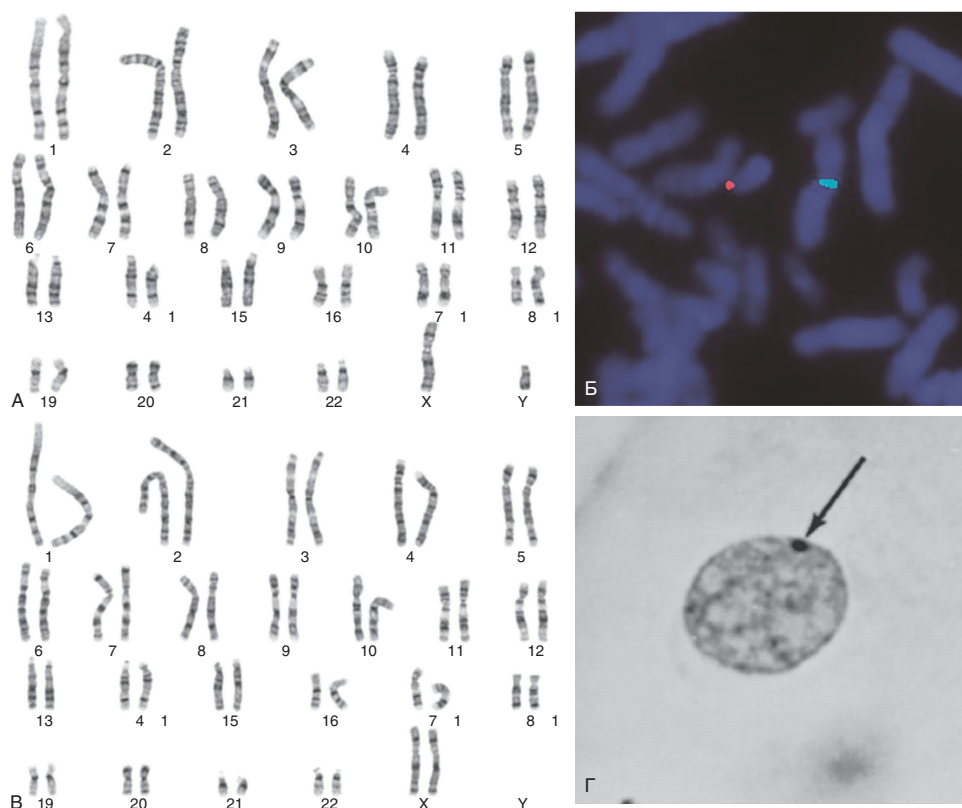


Рис. 1.3. Цитогенетическое исследование и исследования флуоресцентной гибридизации *in situ*. А — мужчина (46,XY), кариотипирование методом G-бэндинга. Б — мужчина (46,XY), анализ методом флуоресцентной гибридизации *in situ*, использующий флуоресцентные зонды, направленные на ген *SRY* (область, определяющая пол, на Y-хромосоме, красный спектр) и на X-центромеры (зеленый спектр). В — женщина (46,XX), кариотипирование методом G-бэндинга. Г — микрофотография показывает тельце хроматина X (тельце Барра, *стрелка*) в ядре клеток слизистой оболочки щеки женщины, 46,XX (окраска тионином; оригинальное увеличение, $\times 2000$). [С разрешения Grimsley L., Waters J., MD. Северо-восточная лондонская региональная лаборатория цитогенетики, больница Грейт-Ормонд-Стрит Фонда государственной службы здравоохранения, Лондон, Великобритания]

Нерасхождение — несостоявшееся разделение пары хроматид во время анафазы [17, 18]. *Мейотическое нерасхождение* во время гаметогенеза может привести к появлению яйцеклетки или сперматозоида с избыточным или недостаточным количеством половых хромосом. Оплодотворение такими гаметам способно вызвать образование зиготы с ненормальным количеством половых хромосом, так называемой *анеуплоидии половых хромосом*. К примеру, зигота с единственной X-хромосомой (45,X) приводит к развитию синдрома Тернера* (СТ), а наличие дополнительной X-хромосомы — к развитию синдрома Клайнфельтера** (47,XXY) или синдрома трипл-X (47,XXX) [18]. Зиготы без X-хромосомы (45,Y) нежизнеспособны.

Митотическое нерасхождение может произойти в зиготе (то есть после оплодотворения), что приведет к дисбалансу количества половых хромосом в *части* клеток организма, это состояние называют *мозаицизмом по половым хромосомам* (например,

* В русскоязычной литературе его называют синдромом Шерешевского–Тернера. (*Примеч. редакции*)

** Клайнфельтер (Klinefelter, Harry Fitch, Jr.; 1912–1990) — американский эндокринолог. В русскоязычной литературе часто пишут Клайнфельтер, что не совсем верно. (*Примеч. редакции*)

45,X/46,XY). В таких случаях две (или больше) клеточные линии происходят из единственной зиготы. Эта ситуация отличается от *химеризма*, который подразумевает существование двух или больше клеточных линий с различным генетическим происхождением в одном организме. Химеризм может быть реализован несколькими механизмами, такими как двойное оплодотворение (диспермия) двухъядерной яйцеклетки, слияние двух полных зигот или морул перед имплантацией, оплодотворение отдельными сперматозоидами яйцеклетки и ее полярного тельца.

Химеризм трудно обнаружить, если отдельные клеточные линии имеют однополые хромосомы. Однако если различные клеточные линии имеют различные половые хромосомы, формируется кариотип 46,XX/46,XY. Эта форма истинного *химеризма половых хромосом* встречается у человека очень редко. Проявления некоторых из перечисленных состояний у человека рассмотрены далее (см. «Нарушения формирования пола, обусловленные половыми хромосомами»).

Y-хромосома. Первоначально существовало мнение, что Y-хромосома инертна, однако обнаружение кариотипа 46,XY у здоровых мужчин и кариотипа 47,XXY у мужчин с синдромом Кляйнфельтера послужило доказательством того, что Y-хромосома несет ген (или гены), ответственный за детерминацию мужского пола.

Длина человеческой Y-хромосомы — приблизительно 60 мегаоснований (Mb — от англ. *megabases*), что составляет лишь 2% дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) генома человека (рис. 1.4) [19, 20]. Y-хромосома состоит из очень вариабельной и в

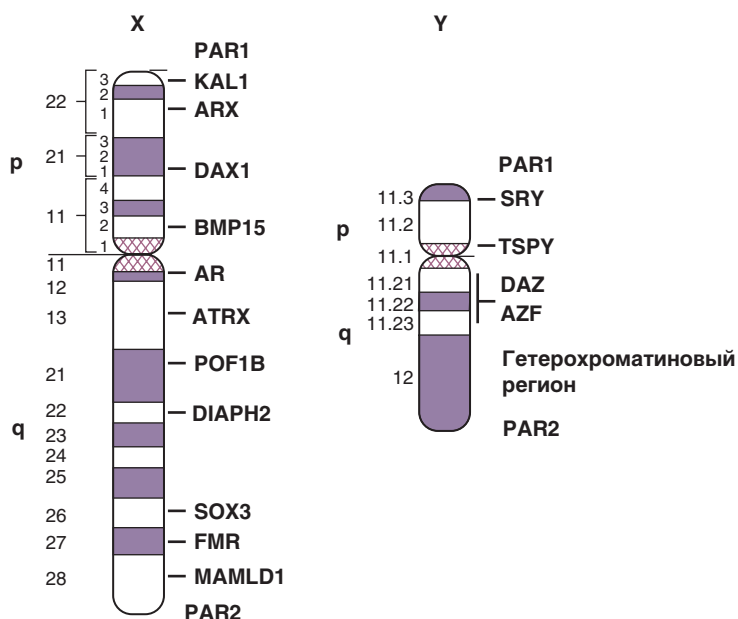


Рис. 1.4. Схематичные диаграммы X-хромосомы (слева) и Y-хромосомы (справа) демонстрируют ключевые регионы и гены, участвующие в формировании пола и репродукции. Гены: *AR* — андрогеновый рецептор; *ARX* — относящийся к безостным гомеобокс-ген на X-хромосоме; *ATRX* — ген α -талассемии с задержкой умственного развития на X-хромосоме; *AZF* — фактор азооспермии; *BMP15* — костный морфогенетический пептид 15; *DAX-1* — дозозависимое несоответствие пола, врожденная гипоплазия коры надпочечников, критический регион на X-хромосоме, тип 1; *DAZ* — делеции при азооспермии; *DIAP2* — человеческий гомолог гена *Drosophila diaphanous*; *FMR* — ломкая X-хромосома, задержка умственного развития; *KAL1* — синдром Кальманна, тип 1; *MAMLD1* — содержащий мастермайнд-подобный домен 1; p — короткое плечо; PAR — псевдоаутосомный регион; *POF1B* — актин-связывающий протеин, 34 кДа; q — длинное плечо; *SOX* — относящийся к *SRY* HMG-бокс 3; *SRY* — регион, определяющий мужской пол на Y-хромосоме; *TSPY* — специфичный для тестикул протеин на Y-хромосоме

основном генетически неактивной гетерохроматической области на длинном плече, остатков консервативной специфичной для мужского пола области и участков ауто-сомного происхождения, которые, как предполагают, были добавлены приблизительно 80–130 млн лет назад. Считают, что на Y-хромосоме существует приблизительно 200 генов, из которых по крайней мере 72 кодируют белки. Специфичная для мужского пола область подвержена быстрым изменениям в ходе эволюции, что значительно отличает человека даже от шимпанзе [21]. В области Y-хромосомы, специфичной для мужского пола, наряду с генами, оказывающими определенное влияние на рост, когнитивные процессы и развитие зубов, существуют гены, участвующие в регуляции развития и функционирования репродуктивной системы. К примеру, группа генов в локусе Yq11.22 (например, область *AZFc*) важна для сперматогенеза, а гены в локусе гонадобластомы (например, *TSPY*) повышают риск малигнизации, если присутствуют в дисгенетичных гонадах [22, 23].

Эухроматическая (консервативная) часть Y-хромосомы состоит из Y-специфического сегмента и областей в дистальных концах короткого и длинного плеч, называемых *псевдоаутосомными регионами* (ПАР) (см. рис. 1.4) [19, 24]. Эти ПАР гомологичны участкам на дистальных концах коротких и длинных плеч X-хромосом, они служат единственными областями, вовлеченными в спаривание и рекомбинацию во время мейоза. Этот процесс необходим для надлежащего распределения материала рекомбинированных половых хромосом дочерним клеткам и поддержания равноценности пары X–Y. ПАР1 (дистальная часть короткого плеча, Yr и Xp) содержит минимум 10 генов, включая гомеобокс-содержащий ген *SNOX* (раньше называвшийся *RNOG*). Гаплонедостаточность *SNOX* приводит к задержке роста при СТ, а также при синдроме Лери–Вейлля (дисхондростеозе) в случае делеции Xp или Yr. Гены в этой области не подвергаются «дозовой компенсации» (то есть инактивации генов). ПАР2 (дистальный участок длинного плеча) содержит гены, преимущественно кодирующие факторы роста и сигнальные молекулы. Эти области могут потенциально играть роль в поддержании мужской жизнеспособности и формировании ассоциированных с полом особенностей здоровья и болезней.

Поиск фактора, определяющего развитие тестикулы, на Y-хромосоме начался более 50 лет назад. Открытие Айхвальдом (Eichwald) и Силмсером (Silmsen) в 1955 г. мужского клеточного мембраноспецифического антигена, вызывающего отторжение кожных трансплантатов самками мыши, привело к тому, что антиген H-Y стал кандидатом на роль фактора, детерминирующего развитие тестикул [25]. В 1987 г. Мардон (Mardon) и Пейдж (Page) предположили, что ген, определяющий пол, расположен в сегменте длиной 140 килооснований (Kb — от англ. *kilobases*) на коротком плече в пределах Y-специфического эухроматического участка [26]. Ген транскрипционного фактора цинковых пальцев (*ZFY*) был первым кандидатом в этой области. Однако в 1989 г. Палмер (Palmer) и соавт. описали несколько *мужгин* с кариотипом 46,XX, у которых были транслокации с Y-хромосомы на X-хромосому хромосомного материала, который располагался дистальнее (связан с теломером) локуса *ZFY*. Это позволило сосредоточить внимание на области Y-хромосомы длиной 35 Kb рядом с псевдоауто-сомной границей [27]. Эта область содержала предполагаемый транскрипционный фактор, впоследствии названный *определяющим пол регионом* (*SRY* — от англ. *sex-determining region*), экспрессирующийся в соответствующих тканях (см. рис. 1.4).

Ряд изящных исследований на мышах и человеке позволил установить, что *SRY* — основной ген на Y-хромосоме, детерминирующий развитие тестикулы [28–30]. Первое точное доказательство было получено с поколением трансгенных XX-мышей, специфично экспрессирующих локус *SRY* (14 Kb). Некоторые из этих мышей имели мужской фенотип, развитые тестикулы (без сперматогенеза) и демонстрировали мужское половое поведение при спаривании (рис. 1.5) [31]. Эти результаты работы были подтверждены сообщениями о делециях и мутациях с потерей функции гена *SRY* у людей с полной дисгенезией гонад и кариотипом 46,XY (синдром Суайра; см. далее) [29, 32, 33].

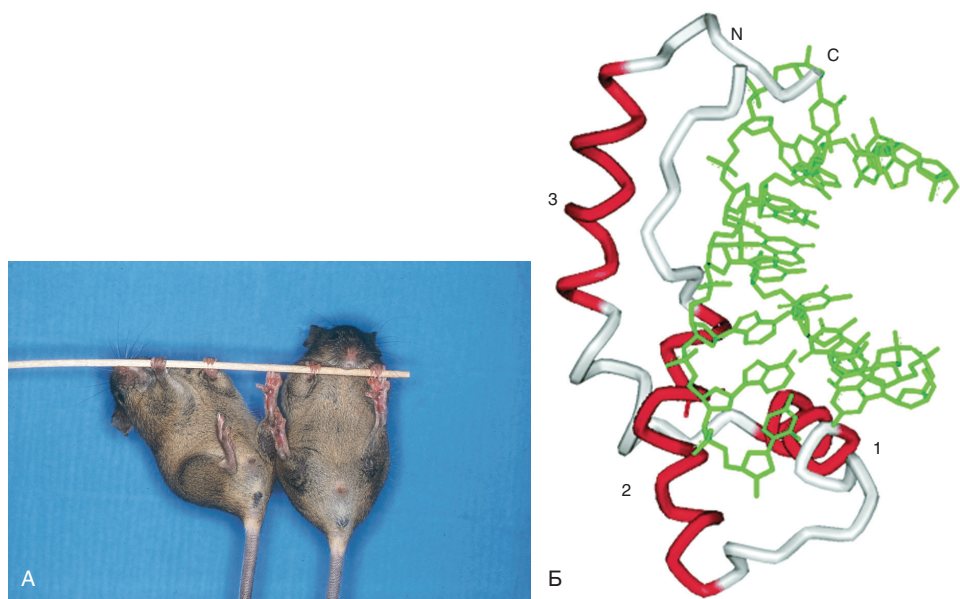


Рис. 1.5. А — у мыши, XXSRY+ (справа) есть развивающиеся тестикулы и мужской фенотип, что убедительно свидетельствует о том, что *SRY* (детерминирующая пол область на Y-хромосоме) служит геном, детерминирующим развитие тестикулы. Нормальное животное мужского пола (XY) показано для сравнения (слева). Б — модель структуры SRY-связанного с ДНК бокса группы высокоподвижных белков. Домен группы высокоподвижных белков содержит три α -спирали (красный цвет), которые подвержены L-образной конформации. Связывание этой области гена *SRY* с малой бороздой ДНК (зеленый цвет) способствует сгибанию и нераскручиванию. [А — с любезного разрешения профессора Robin Lovell-Badge, Национальный институт медицинских исследований, Лондон, Великобритания; Б — из Harley V.R., Clarkson M.J., Clarkson M.J. The molecular action and regulation of the testis-determining factors, *SRY* [sex-determining region on the Y chromosome] and SOX9 [SRY-related high-mobility group (HMG) box 9] // *Endocr. Rev.* 2003. Vol. 24. P. 466–487; с разрешения Endocrine Society, copyright 2003]

Х-хромосома. Х-хромосома — относительно большая и насыщенная генами хромосома по сравнению с Y-хромосомой, ее длина составляет приблизительно 160 Mb геномной ДНК (см. рис. 1.4) [19, 34, 35]. Эти ДНК содержат 5% гаплоидного генома и более чем 1200 экспрессируемых генов, из которых по крайней мере 800 кодируют белки. Гены на X-хромосоме играют важную роль в половом развитии у мужчин и женщин на уровне гонад и гаметогенеза, а также в регуляции гипоталамо-гипофизарной (гонадотрофы) функции [например, андрогеновый рецептор (*AR* — от англ. *androgen receptor*), *KAL1*, *DAX1* (*NR0B1*), *MAMLD1*, *SOX3*]. Более 100 генов X-хромосомы экспрессируются в тестикуле и герминативных клетках [34]. Однако большинство X-сцепленных генов не связано с половым развитием и имеет широкий диапазон клеточных функций.

Х-хромосома содержит ПАР в дистальном участке каждого плеча, подобно Y-хромосоме (см. рис. 1.4) [19]. Эти регионы и некоторые гены на их границах не подвержены X-дезактивации, они функционируют аутосомным образом с их гомологами в ПАР Y-хромосомы. Большое количество генов на X-хромосоме расположено за пределами ПАР и не имеет гомологов на Y-хромосоме. Поскольку многие из этих генов вовлечены в широкий спектр клеточных процессов, не связанных с половым развитием или специфичной для пола функцией, должен существовать механизм, поддерживающий баланс количества копий этих генов (так называемая доза гена) у мужчин с одной X-хромосомой и у женщин с двумя X-хромосомами.

Первое понимание *инактивации* X-хромосомы пришло после идентификации в 1949 г. телец хроматина (то есть телец Барра) в клетках у женщин (см. рис. 1.3). Одна из двух X-хромосом в покоящихся ядрах соматических клеток превращается в X-хроматин. Grumbach и соавт. показали, что X-хромосомы, дающие начало X-хроматину, заканчивают синтез ДНК позже, чем какая-либо другая хромосома [36]. Эти результаты исследований легли в основу концепции о том, что только одна X-хромосома генетически активна во время интерфазы, тогда как другая X-хромосома подвержена гетерохроматинизации и относительно неактивна. Эти изменения в состоянии активации происходят у человека на ранних сроках беременности (12–18 дней, поздняя стадия бластоциты) и представляют собой многоступенчатый процесс, приводящий к постоянному и эпигенетическому выключению генов на всех X-хромосомах сверх одной (гипотеза Лайон) [37]. Однако женские половые клетки вне стадии овогонии избегают X-инактивации, так как нужна вторая X-хромосома для развития половых клеток и яичников.

Инактивация X-хромосомы происходит случайным образом в различных клетках [38]. После того как инактивация произошла, неактивное состояние именно этой X-хромосомы передается всем потомкам клетки, таким образом женщины эффективно функционируют как генетические мозаики, поскольку X-связанные характеристики ограничены. Если исходная популяция клеток малочисленна, то может произойти избегание инактивации, несмотря на ее случайный характер. В таких ситуациях женщины — гетерозиготные носители X-связанных нарушений, у них могут присутствовать симптомы этих заболеваний. Субпопуляция генов на X-хромосоме может также подвергаться импринтингу.

Первоначально предполагали, что гены, вовлеченные в развитие и функционирование яичника, расположены на X-хромосоме, а также что изучение семей с нарушением овуляции или женщин с СТ, у которых есть хромосомные изменения, такие как потеря части X-хромосомы, приведет к идентификации локусов расположения ключевых генов [39, 40]. На X-хромосоме было идентифицировано несколько локусов и генов, отвечающих за преждевременное прекращение овуляции (POF — от англ. *premature ovarian failure*), первичную овариальную недостаточность (POI — от англ. *premature ovarian insufficiency*), в том числе POF1 (премутации *FMR1* на Xq26–q28), POF2A (*DIAPH2* на Xq22), POF2B [*POF1B* (актин-связывающий белок) на Xq21], и POF4 (*BMP15* на Xp11.2). Однако многие другие гены являются аутосомными: POF3 (*FOXL2*) на 3q23; POF5 (*NOBOX*) на 7q35; POF6 (*FIGLA*) на 2p12; POF7 (стероидогенный фактор 1 (*SF1* — от англ. *steroidogenic factor 1*), *NR5A1*) на 9q33; POF8 (*STAG3*) на 7q22; POF9 (*HFM1*) на 1p22; POF10 (*MCM8*) на 20p12 [41–50]. Классические варианты СТ с большей вероятностью включают овариальную дисфункцию (например, изо-хромосома для Xq), но, вероятно, ускоренная атрезия овоцита при СТ также отражает нарушенный мейоз и последующий апоптоз зародышевой клетки, вызванный патологией половых хромосом, а не только потерей определенных генетических локусов, содержащих гены, влияющие на развитие яичников [39].

ГОНАДНЫЙ ПОЛ

Гонадный пол отражает развитие гонады в качестве тестикулы или яичника. Основные эмбриологические и морфологические изменения, вовлеченные в развитие гонады, продемонстрированы на рис. 1.6 и подробно описаны [6–8].

Бипотенциальная гонада. Примитивная гонада появляется у человека в результате уплотнения медиовентрикулярной области мочеполювого гребня приблизительно через 4–5 нед после оплодотворения (см. рис. 1.6). Примитивная гонада отделяется от предшественника надпочечника приблизительно на сроке 5 нед, но остается бипотентной (индифферентной) до ~42 дней с момента оплодотворения. Тестикулы и яичники морфологически неразличимы между собой до ~6-й недели с момента оплодотворения (стадия 13 мм).

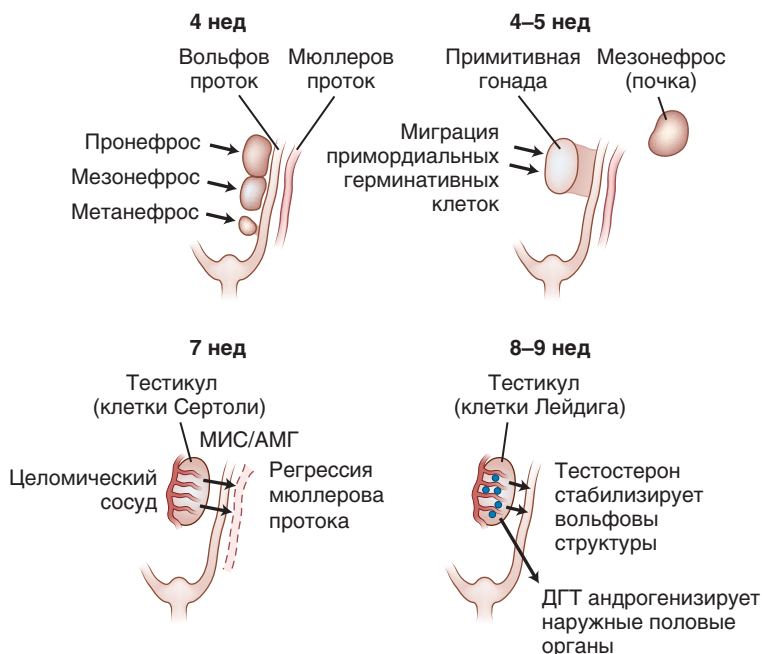


Рис. 1.6. Схематичное представление основных морфологических и функциональных событий во время раннего развития гонады или тестикулы у человека. ДГТ — дигидротестостерон; МИС/АМГ — мюллерова ингибирующая субстанция/антимюллеров гормон. [Модифицировано из Achermann J.C., Jameson J.L. Testis determination // *Top. Endocrinol.* 2003. Vol. 22. P. 10–14; использовано с разрешения Chapterhouse Codex]

В развивающемся мочеполовом гребне у мышей экспрессируется несколько важных генов, что способствует формированию бипотентной гонады. Они включают *Emx2*, *Lim1*, *Lhx9*, *M33/CBX2*, *Pod1*, *Six1/4*, *Map3k4*, *Wt1* (+KTS) и *Nr5a1/Sf1* [51–57]. Делеции этих генов приводят к дисгенезии гонад у мышей, а также могут быть ассоциированы с другой патологией (например, почек, мозга). До настоящего времени только для некоторых из них была продемонстрирована связь с НФП у человека (например, *WT1*, *CBX2*, *NR5A1/SF1*), возможно, благодаря их влиянию на различные компоненты развития и функционирования гонад [58].

Некоторые другие транскрипционные факторы и сигнальные пути, существующие в примордиальной гонаде, могут играть роль в прямом регулировании экспрессии *SRY* и развития тестикулы. *Gata4* (и его кофактор *Fog2/Zfp2*) кодирует транскрипционный регулятор, участвующий в раннем развитии сердца и гонад. Для мышей с делециями этих генов характерны кардиальные дефекты и различные гонадные фенотипы [59, 60]. Гаплонедостаточность и точечные мутации в *GATA4* были идентифицированы у больных с кардиальными дефектами, а также есть сообщения о мутациях, связанных с дисгенезией гонад [61]. Также недавно были описаны нарушения *FOG2/ZFP2*, ассоциированные с дисгенезией тестикул у человека [62].

Делеции различных компонентов сигнального пути инсулина [таких как инсулиновый рецептор, связанный с инсулином рецептор и рецептор инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1)] нарушают ранние стадии развития тестикулы и последующую экспрессию *SRY* у мышей, тогда как поражение *Map3k1* и *Map3k4* (раньше назывался *Mekk4*) влияет на сигналинг митоген-активированной киназы протеинкиназы, что приводит к нарушению роста гонады и миграции мезонефральных клеток, уменьшению экспрессии *SRY* и *SOX9* [57, 63, 64].

Влияние ключевых транскрипционных факторов таких генов, как ген опухоли Вильмса 1 (*WT1*) и *SF1* (*NR5A1*), на раннее развитие гонады стало более понятным при изучении мышиных моделей, а нарушения этих генов были найдены у больных с патологией развития гонад (см. «Нарушения формирования пола при кариотипе 46,XY») (рис. 1.7).

Ген *WT1* (11p13) кодирует транскрипционный фактор с четырьмя цинковыми пальцами, экспрессирующийся в развивающемся половом гребне, почке, гонадах и мезотелии [65]. Гомозиготные мутации гена, кодирующего *Wt1* у мышей, нарушают развитие почек и гонад [66]. Белок *WT1* подвергается сложной посттрансляционной модификации и сплайсингу. Считают, что существует минимум 24 изоформы *WT1* [67]. Два наиболее распространенных варианта — изоформа с альтернативным сплайсингом экзона 5 и вставкой из 17 дополнительных аминокислот в середине белка, а также изоформа, использующая альтернативный сайт донора сплайсинга для экзона 9, приводя к добавлению 3 аминокислот (лизина, треонина и серина; носит название «+KTS») между цинковыми пальцами 3 и 4. Полагают, что изоформы +KTS и –KTS имеют различные клеточные функции и оказывают разное влияние на развитие гонад и почек [68]. Соотношение изоформ +KTS и –KTS может быть важным в развитии тестикулы, причем изоформа +KTS играет автономную роль в регуляции экспрессии *SRY*, влиянии на клеточную пролиферацию и дифференцировке клеток Сертоли [69]. *WT1* также регулирует экспрессию *Sf1* и *Sox9* у мышей и может противодействовать β-катениновым сигнальным путям. Несмотря на то обстоятельство, что значительное понимание ролей различных изоформ *WT1* было получено благодаря трансгенным мышам, полная роль *WT1* в клеточной биологии сложна и не полностью понятна.

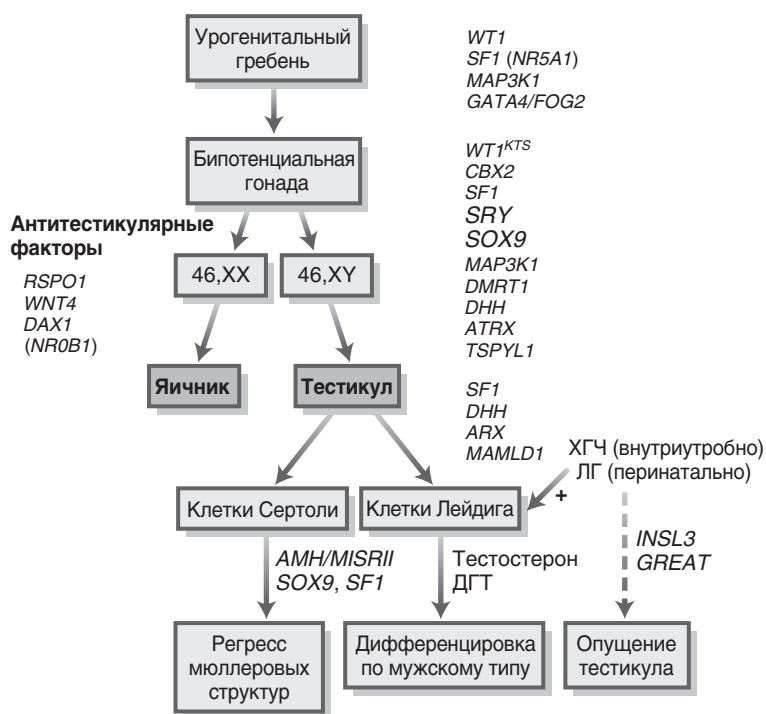


Рис. 1.7. Блок-схема представляет обзор основных событий в процессе детерминации пола и половой дифференцировки. Продemonстрированы известные мутации и делеции в генах, вызывающих нарушения формирования пола у человека. ХГЧ — хорионический гонадотропин человека; ЛГ — лютеинизирующий гормон

У человека транскрипты *WT1* можно обнаружить в индифферентном гонадном гребне в начале его формирования на 32-й день после овуляции [70]. Делеции и мутации *WT1* приводят к развитию определенных синдромов у людей. Гаплонедостаточность *WT1* из-за делеции хромосомного локуса, содержащего *WT1* и *PAX6* (11p13), вызывает синдром WAGR (от англ. *Wilms tumor, aniridia, genitourinary abnormalities and mental retardation* — опухоль Вильмса, аниридия, мочеполовые аномалии и задержка психического развития) [71]. Доминантные негативные точечные мутации в *WT1* приводят к синдрому Дени–Дреша (дисгенезия гонад, бисексуальное строение половых органов, нефропатия и предрасположенность к опухоли Вильмса) [72], тогда как мутации в сайте сплайсинга экзона 9 гена *WT1*, вызывающие смещение соотношения изоформ от +KTS в сторону преобладания –KTS, приводят к развитию синдрома Фрейзера (дисгенезия гонад, нефропатия с поздним началом и предрасположенность к гонадобластоме) (см. «Нарушения формирования пола при кариотипе 46,XY» и рис. 1.19) [73, 74]. Несмотря на то обстоятельство, что эти изоформы могут играть различные роли в регулировании развития почек и гонад на разных стадиях, вероятно, существует некоторое фенотипическое смещение последних двух состояний.

Другой ключевой транскрипционный фактор, экспрессирующийся в мочеполовом гребне, — *SF1* (*NR5A1*) [75]. Это член ядерного суперсемейства рецепторов, регулирующего транскрипцию, по крайней мере, 30 генов, которые участвуют в развитии гонад, надпочечников, стероидогенезе и репродукции. У мышей полные делеции этого гена, кодирующего *Sf1*, приводят к апоптозу развивающейся гонады и надпочечника на стадии раннего эмбрионального развития [76]. Другими особенностями этих животных с гомозиготными мутациями бывают персистенция мюллеровых производных и нарушенная андрогенизация у XY-животных, гипергонадотропный гипогонадизм, аномалии вентромедиального гипоталамуса, нарушение ответа на стресс и ожирение с поздним началом у взрослых животных, спасенных трансплантацией надпочечников [77]. У гетерозиготных животных уменьшены размеры гонад и нарушена реакция надпочечников на стресс [78].

SF1 экспрессируется на ранних стадиях формирования мочеполового гребня у человека (на 32-й день после овуляции), где он участвует в поддержании гонадной целостности и запуске тестикулярной дифференцировки [70]. В соответствии с фенотипом мыши гетерозиготные и гомозиготные мутации, ведущие к потере функции, были описаны у трех пациентов с первичной надпочечниковой недостаточностью, тяжелой дисгенезией гонад при кариотипе 46,XY и персистенцией мюллеровых производных (см. обсуждение далее) [79, 80]. Оказалось, что гаплонедостаточность *SF1* бывает относительно частой причиной НФП с кариотипом 46,XY [7, 81]. Данные, полученные на мышах, позволяют считать, что *SF1* играет решающую роль в развитии тестикулы и позволяет *SRY* регулировать экспрессию *SOX9* [82]. Хотя первоначально считали, что *SF1* играет менее значительную роль в развитии яичника по сравнению с развитием тестикулы, исследования на мышах и человеке показывают, что *SF1* служит также важным регулятором овариальной целостности и функций [47, 83, 84].

В дополнение к моногенным дефектам, описанным ранее, с нарушением развития гонады у пациентов было ассоциировано несколько хромосомных дупликаций или делеций. Дозозависимая чрезмерная или недостаточная экспрессия ключевых факторов в этих областях может быть ассоциирована с половым развитием. К примеру, о дупликации области X-хромосомы (Xp21, дозозависимая половая трансформация), содержащей ген, кодирующий *DAX1* (*NROB1*), сообщают в отношении нескольких пациентов с кариотипом 46,XY и нарушенным развитием тестикул или овотестисом [85]. В этих сообщениях предполагают, что орфанный ядерный рецептор *DAX1* может противодействовать развитию тестикулы как антитестикулярный ген. Эта концепция была подтверждена результатами исследований на мышах (*Mus poshiavinus*), в которых чрезмерная экспрессия *Dax1* вызывала нарушение развития тестикулы в

присутствии ослабленного локуса *Sry* [86]. Однако целенаправленная делеция *Dax1* в аналогичной линии мышей также приводила к нарушению развития тестикулы или образованию овотестиса. У пациентов с X-связанной врожденной гипоплазией надпочечников вследствие мутаций в гене, кодирующем DAX1, присутствуют патологическое строение тестикул и бесплодие. Это позволяет предположить, что критические дозы данных факторов играют важные роли, недостаточная или повышенная активность могла оказывать вредное влияние на различных стадиях развития гонад [87].

Нарушение развития гонад было описано у человека с кариотипом 46,XY и дупликацией 1p35, приводящей к чрезмерной экспрессии сигнальных молекул WNT4 и RSPO1. Это подтверждает концепцию о том, что гены в определенных локусах играют роль антагонистов развития тестикулы, главным образом, вероятно, посредством противопоставления влиянию SOX9 и сигнальным путям, участвующим в детерминировании тестикулы (см. далее) [88].

У людей с репродуктивными нарушениями описано много хромосомных перестановок и делеций. Самые частые, связанные с аномалиями развития тестикулы (9p24, 10q25-qter, Xq13), будут рассмотрены в этой главе далее.

Миграция примордиальных герминативных клеток (ПГК). ПГК — эмбриональные предшественники гамет (сперматоцита или яйцеклетки). Интересно, что у всех видов ПГК возникают на некотором расстоянии от развивающейся гонады и мигрируют на ранних стадиях эмбриогенеза [89, 90]. У человека ПГК происходят из полипотентных эпибластных клеток и первоначально расположены у 24-дневного эмбриона в области дорсальной энтодермы желточного мешка, около выпячивания аллантоиса (см. рис. 1.6). После митотического деления ПГК мигрируют в примитивную гонаду (между 4-й и 5-й неделями гестации) под влиянием сигнальных молекул, рецепторов и внеклеточных матричных белков, таких как KIT, его лиганд KITLG (раньше вызывался Steel), β_1 -интегрин, E-кадгерин, Wnt5a/Ror2, KIF13B, интерферон-индуцированный трансмембранный белок 1 (IFITM1) и IFITM3 [91, 92]. Экспансия задней кишки также может регулировать и обеспечивать этот процесс. Гонадная колонизация запускается CXCL12 (ранее назывался SDF1) и его рецептором CXCR4, а развивается под влиянием CXCR7.

За первые несколько месяцев беременности ПГК проходят многократные циклы митотического деления. В тестикуле существует самовосстанавливающаяся популяция половых клеток. Эти недифференцированные ПГК поддерживаются факторами, такими как POU5F1 (также называется OCT4), но они вступают в дифференцировку в ответ на экспрессию специфичных сигнальных молекул и транскрипционных факторов. После нескольких циклов митотического деления эти клетки задерживаются в митозе [93]. В дальнейшем тестикула может развиваться в отсутствие этой популяции половых клеток [94]. Мейоз происходит только во время прогрессирования сперматогенеза в период полового созревания.

В развивающемся яичнике примордиальные яйцеклетки (овогонии) проходят митотическое деление в первые несколько месяцев гестации (5–24 нед), что сопровождается редукционным мейотическим делением (8–36 нед) и мейотическим арестом (овоциты). Хотя первоначально считали, что вхождение в мейоз происходит автономно, полученные данные позволяют предположить, что этот процесс регулируется сигналингом ретиноевой кислоты из мезонефроса [95, 96]. Мужские половые клетки могут быть защищены от этого сигнала своим местоположением в зачатке тестикулы благодаря экспрессии в клетках Сертоли изофермента 26B1 цитохрома P450 (CYP26B1), расщепляющего ретиноевую кислоту. Мейотический арест происходит в первой профазе, когда хроматиды гомологичных пар уже начали отделяться, но фиксированы хиазмами (стадия диплотены). Наличие этих ПГК и последующих мейотических овоцитов очень важно для дифференцировки предфолликулярных клеток в фолликулярные и поддержания овариального развития.

В развивающемся яичнике на гестационном сроке приблизительно 16 нед существует более 6 млн овогониев и профазных овоцитов, и формирование овогониев из ПГК прекращается к 7-му месяцу. На этой стадии некоторые овоциты остаются в недифференцированных гнездах, тогда как другие связываются с соматическими предгранулезными клетками, чтобы сформировать примитивные или примордиальные фолликулы. Однако около 80% овогониев не формирует фолликулы и подвергается апоптозу, таким образом, к рождению в яичнике присутствует только 1 млн половых клеток. Эти покоящиеся примордиальные фолликулы могут остаться на этом этапе развития на протяжении всей репродуктивной жизни женщины, и мейоз начнется только в ответ на овуляцию граафова пузырька (приблизительно 400 раз в репродуктивной жизни женщины).

Детерминирование развития тестикул — активный процесс, начинающийся у человека приблизительно через 6 нед после оплодотворения и состоящий из нескольких различных генетических и морфологических событий [5–8]. Одним из первых и самых значительных событий в детерминировании развития тестикул становится транзитная волна экспрессии SRY по недифференцированной гонаде (рис. 1.8). Чтобы состоялось развитие тестикул, экспрессия SRY должна достичь определенного порога в определенном временном окне [97, 98]. Первоначально это происходит централизованно и сопровождается экспрессией в клетках, расположенных на головном и каудальном полюсах.

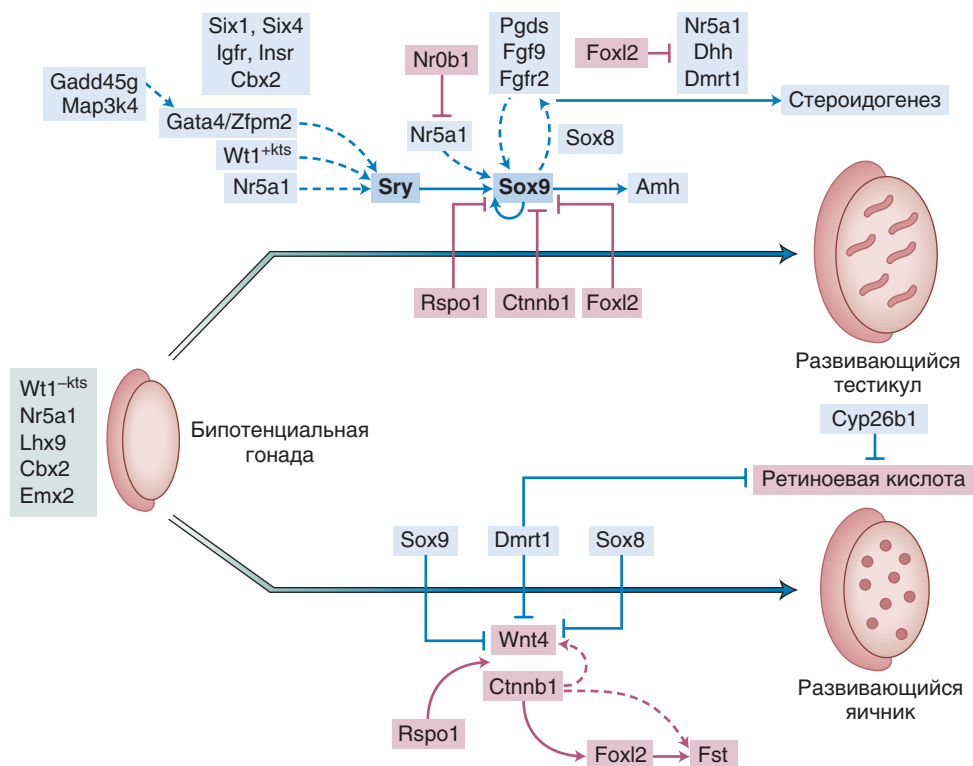


Рис. 1.8. Обзор некоторых событий на молекулярном уровне, которые, вероятно, участвуют в развитии биопотенциальной гонады, а также детерминации развития тестикулы и яичника. Эти данные получены преимущественно из исследований, проводимых на мышах. *Sry* служит главным фактором, детерминирующим развитие тестикулы, но множество других факторов взаимодействует на более низком уровне регуляции, чтобы поддержать развитие тестикулы и подавить развитие яичника, или наоборот

У человека *SRY* — ген с единственным экзоном (Yp11.3), кодирующим 204-аминокислотный транскрипционный фактор бокса группы высокоподвижных белков (HMG — от англ. *high-mobility group*) [97]. Мутации и делеции *SRY* имеют тенденцию группироваться в области, кодирующей бокс HMG. Их выявляют примерно у 10–15% пациентов со спорадическими или семейными формами дисгенезии гонад с кариотипом 46,XY (см. «Нарушения формирования пола при кариотипе 46,XY» и рис. 1.20). Как было описано ранее, транслокации или трансгенной экспрессии *SRY* достаточно, чтобы вызвать развитие тестикулы у людей и мышей с кариотипом XX (см. «Y-хромосома» и рис. 1.5).

У человека *SRY* впервые обнаруживают в гонаде XY на сроке ~42 дня с момента оплодотворения, непосредственно перед дифференцированием бипотентной гонады в тестикулу [99]. Уровни экспрессии достигают максимума, начиная приблизительно с 44-го дня, когда впервые становится видим зачаток тестикулы. Низкоуровневая экспрессия *SRY* у человека ограничена клетками Сертоли (52-й день), в которых она сохраняется во взрослой жизни.

HMG-бокс человеческого *SRY* — структура с 79 аминокислотами, имеющая умеренную гомологию с *SRY* других видов (приблизительно 70%) и HMG-боксом связанного SOX-белка (*SRY*-подобный HMG-бокс; 60%) (см. «Нарушения формирования пола при кариотипе 46,XY» и рис. 1.20) [97]. HMG-бокс состоит из трех α -спиралей, которые могут подвергаться L-образной или бумерангоподобной конфигурации (см. рис. 1.5). HMG-бокс связывается с вариациями на специфичных элементах (AACAAT/A) в малой борозде ДНК и вызывает 40–85-уровневое структурное скручивание в зависимости от последовательности. Точная функция направленной на белок конформации ДНК неизвестна, несмотря на тот факт, что это взаимодействие приводит к расширению малой борозды, раскручиванию ДНК и нарушению основной укладки. Эти эффекты, вероятно, меняют архитектуру ДНК в хроматине и дают возможность другим белковым комплексам взаимодействовать с ДНК, что приводит к активации или супрессии. Другие важные домены *SRY* — два сигнала ядерной локализации, которые могут взаимодействовать с кальмодулином и импортином- β , чтобы регулировать клеточную локализацию; несколько сывороточных остатков в аминоконце (N-конце) *SRY*, которые могут пройти фосфорилирование и влиять на связывание ДНК, и карбокси-конце (С-конце), 7-аминокислотная последовательность, которая взаимодействует с PDZ-доменом *SRY*-взаимодействующего-1 (SIP1) белка [100–104]. Экспрессия *SRY*, как предполагают, дает толчок клеткам-предшественникам, чтобы они стали преклетками Сертоли. Наглядные исследования химерных гонад XX-XY показали, что большинство клеток Сертоли имеет происхождение, ассоциированное с XY [105, 106]. Эти *SRY*-позитивные клетки могут сигнализировать другим клеточным поколениям, вызывая дифференцировку по мужскому типу, возможно, через рецептор фактора роста тромбоцитов α [7]. Начало экспрессии *SRY* сопровождается значительной клеточной пролиферацией и миграцией мезонефральных клеток в развивающуюся тестикулу (рис. 1.9) [5, 105, 106]. Считают, что эти мезонефральные клетки формируют эндотелиальные клетки сосудистой сети, тогда как точное происхождение клеток Лейдига и перитубулярных миоидных клеток остается неизвестным [7]. Кроме того, несмотря на убедительные данные, полученные более 20 лет назад, о том, что *SRY* служит основным детерминирующим развитием тестикулы геном, о регуляции экспрессии *SRY* известно относительно немного. Некоторые исследования продемонстрировали, что SF1, WT1 и GATA4 могут регулировать промоторную активность *SRY in vitro*, а также могут быть задействованы MAP3K4 и связанные с инсулином сигнальные пути, но точные механизмы, активирующие *SRY* в естественных условиях, остаются изучены плохо [107]. Мишени *SRY* также неизвестны, несмотря на то обстоятельство, что SOX9 — очевидный кандидат. *SRY* и SF1 могут синергетически регулировать экспрессию SOX9 благодаря специфичной для тестикулы области

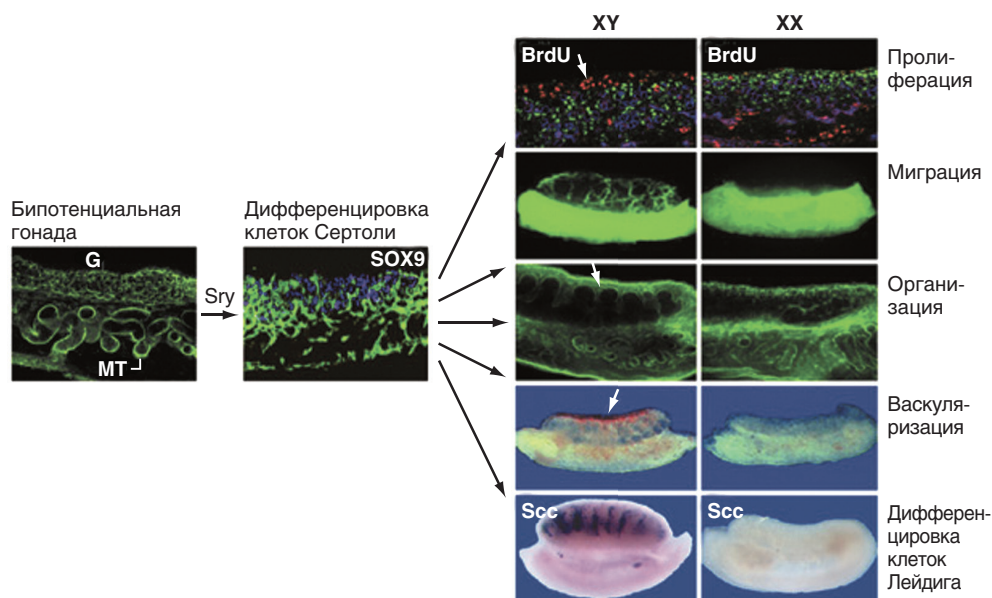


Рис. 1.9. Ключевые морфологические изменения в развивающейся тестикуле мыши. На стадии бипотентной гонады в период 10,5–11,5 дня после оплодотворения отсутствуют морфологические различия между гонадами XY и XX (крайнее изображение слева). В гонадах XY экспрессия *SRY* сопровождается экспрессией и ядерной локализацией *SOX9* (синий цвет) в клетках Сертоли (середина), что приводит к дифференцировке клеток Сертоли через 11,5 дня после оплодотворения [сосудистая сеть и герминативные клетки маркированы молекулой адгезии эндотелиальной клетки тромбоцита (PECAM), зеленый цвет]. Между днями 11,5 и 12,5 с момента оплодотворения в гонаде XY (надписи рядом с правым столбцом) происходят различные изменения, которые не отмечаются в гонадах XX (правый столбец). Эти изменения включают пролиферацию целомических эпителиоцитов (отмечено включением 5-бромодезоксиуридина; красный цвет, стрелка); миграцию клеток из мезонефроса (показано рекомбинантной культурой гонады дикого типа и мезонефросом, в котором клетки экспрессируют зеленый флуоресцентный белок); структурную организацию зачатков тестикулы (отмечено депонированием ламинина, зеленый цвет); специфичную для особи мужского пола васкуляризацию (световая микроскопия с клетками крови, обозначенными стрелкой); дифференцировку клеток Лейдига (обнаружено методом гибридизации на месте матричной рибонуклеиновой кислоты для фермента стероидогенеза P450scc). BrdU — бромдезоксиуридин; MT — базальная пластинка мезонефральных трубочек; G — гонада. [Из Brennan J., Capel B. One tissue, two fates: molecular genetic events that underlie testis versus ovary development // Nat. Rev. Genet. 2004. Vol. 5. P. 509–521; использовано с разрешения Macmillan Publishers, Ltd.]

энхансера [82, 108]. Остается неясным, существуют ли другие прямые целевые гены *SRY* и действует ли *SRY* так же, как отрицательный регулятор факторов, вовлеченных в супрессию тестикулы, таких как R-спондин 1 или β -катенин.

SOX9 является *SRY*-связанным фактором HMG-бокса, включающим 3 экзона (509 аминокислот), которому свойственна повышенная экспрессия и ядерная локализация в развивающейся тестикуле вскоре после первой волны экспрессии *SRY* [109–112]. У человека в период 44–52 дня после овуляции *SOX9* локализуется исключительно в развивающихся половых зачатках, а в дальнейшем экспрессируется в клетках Сертоли [99]. *SOX9* также экспрессируется в развивающемся хряще под действием связанного с паратормоном белка / сигнальные пути «индейского ежа». Гетерозиготные мутации и делеции *SOX9* приводят к кампомелической дисплазии — тяжелой форме скелетной дисплазии, ассоциированной с дисгенезией гонад приблизительно у 75% пациентов [109, 110]. Мутации были найдены в HMG-боксе гена *SOX9* в С-терминальном транскрипционном домене и области, взаимодействующей

с белками температурного шока (например, HSP70) (см. «Нарушения формирования пола при кариотипе 46,XY» и рис. 1.20) [111, 112].

Несмотря на тот факт, что SOX9 — главная мишень SRY, SOX9 может быть самостоятельным детерминирующим фактором тестикул, что подтверждено сообщениями о чрезмерной экспрессии SOX9 из-за дублирования 17q24.3–q25.1 у людей с кариотипом 46,XX с бисексуальным строением половых органов или овотестикулярными НФП [113, 114]. Кроме этого, трансгенная экспрессия Sox9 у мышей приводит к развитию тестикул у животных с кариотипом XX, и «передозированная» полость особей XX развивается в мужском поле вследствие разрушения регулирующего элемента на 1 Mb раньше по ходу транскрипции, чем расположен ген *Sox9*, что вызывает специфичную для развивающейся тестикулы чрезмерную экспрессию Sox9 [115, 116]. Подобное разрушение цис-регуляторной области, расположенной раньше по ходу транскрипции, приводящее к чрезмерной экспрессии SOX9, вызывает тестикулярные НФП при кариотипе 46,XX [117]. Регулирующая область промотора SOX9 очень велика. В отношении пациентов с кампомелической дисплазией и дисгенезией гонад сообщают о точках разрыва до 350 Kb от начала гена SOX9. У мышей *Sox9* может взаимодействовать напрямую с другими генами-мишенями (например, *Fgf9*, *Ptgds*, *Amh*), одновременно вызывая деградацию β -катенина, таким образом стимулируя механизмы развития тестикул, а не их антагонистов (см. рис. 1.8). Саморегуляторные циклы также могут играть свою роль в поддержании экспрессии SOX9.

В период экспрессии SRY и SOX9 (и их ядерной локализации) развивающаяся тестикула претерпевает серию различных клеточных и морфологических изменений (см. рис. 1.9). Понимание этих процессов появилось преимущественно благодаря исследованиям на мышах [5]. Как было упомянуто ранее, первая стадия развития тестикулы у мышей включает пролиферацию Sf1-положительных соматических клеток, приводящую к увеличению предшественников клеток Сертоли и дифференцировке клеток Сертоли. Этот процесс идет под влиянием факторов роста, таких как фактор роста фибробластов (*Fgf9*) и рецептор *Fgfr2*. Эти предшественники клеток Сертоли соединяются с перитубулярными миоидными клетками, чтобы сформировать первичные половые тяжи, которые в дальнейшем уплотняются, чтобы сформировать примитивные сперматогенные зачатки (у человека приблизительно через 7 нед после оплодотворения). Развитие половых тяжей сопровождается колоссальной перестройкой гонадной сосудистой сети в развивающейся тестикуле, что нетипично для яичника (см. рис. 1.9) [5, 118]. Эти изменения включают развитие дискретных целомических сосудов, ограничение локализации эндотелиальных клеток во внутритканевом пространстве между половыми тяжами и ускоренное ветвление кровеносных сосудов. На развитие этих сосудистых систем влияют сигнальные системы факторов роста, такие как рецептор фактора роста тромбоцитов α /PTGDS (простагландин синтаза D2), они могут быть подавлены системами Wnt4/ β -катенин/фоллистатин у мышей [118]. Эти изменения в сосудистой архитектуре играют важную роль в детерминировании дифференцировки и организации клеток в развивающейся тестикуле, что способствует развитию паракринных взаимодействий и транспортировке андрогенов от развивающихся клеток Лейдига в перинеальный и системный кровоток.

Несмотря на то обстоятельство, что экспрессия SRY играет важную роль как детерминирующий фактор тестикул, очевидно, что для их раннего развития необходимы многие другие факторы (см. рис. 1.7 и 1.8). Некоторые из них могут быть экспрессированы непосредственно в развивающейся тестикуле, в то же время как другие факторы играют благоприятную роль, поддерживая развитие гонады, а также экспрессируются в других развивающихся тканях (например, мозге).

Протеин «пустынный еж» (DHH — от англ. *desert hedgehog*) — представитель сигнального пути «ежей». Он экспрессируется у мышей в эмбриональных клетках Сертоли и интерстиции, играет ключевую роль в дифференцировке перитубулярных миоидных клеток, воздействуя на соответствующий рецептор [119]. Перитубулярные

миоидные клетки — плоские клетки, подобные гладкомышечным, окружающие зачатки тестикул. Они необходимы для их развития и структурной целостности. Делеции гена *Dhh* у мыши приводят к нарушению дифференцировки перитубулярных миоидных клеток и клеток Лейдига, а также к снижению андрогенизации у мужчин [119, 120]. В отношении человека сообщали о мутациях *DHH* у пациентов с нарушением тестикулярного развития, с минифасцикулярной невропатией или без нее [121, 122].

DMRT1 (двойной половой Mab3-связанный транскрипционный фактор 1; 9p24.3) кодирует белок с 373 аминокислотами, который гомологичен двойному гену полового развития *дрозофилы* и гену *Mab3* нематоды *Caenorhabditis elegans*. *DMRT1* демонстрирует специфичную для особи мужского пола экспрессию в развивающемся половом гребне, а также экспрессируется в развивающихся клетках Сертоли через 7 нед после оплодотворения [123]. Делеции *Dmrt1* у мышей приводят к нормальной андрогенизации, но с последующим регрессом тестикул при эмбриональном развитии [124]. Доминантная негативная точечная мутация в *DMRT1*, недавно описанная у человека, нарушает развитие гонад и приводит к НФП при кариотипе 46,XY, с проявлениями, аналогичными хорошо известному синдрому делеции 9p [125–127].

ARX (относящийся к безостным гомеобокс-ген, локализованный на X-хромосоме) кодирует транскрипционный фактор, регулирующий миграцию нейронов, развитие мозга и клеток Лейдига. Делеции *Arx* у мышей вызывают патологическое развитие нейронов и блок дифференцировки клеток Лейдига [128]. Мутации в *ARX* у человека приводят к развитию состояния, известного как *X-связанная лиссэнцефалия и бисексуальное строение половых органов* [128]. *MAMLD1* (содержащий мастермайнд-подобный домен 1, ранее называвшийся *CXORF6*) — регулятор эмбрионального функционирования клеток Лейдига. О дефектах в *MAMLD1* известно у новорожденных с тяжелыми формами гипоспадии [129]. Сигналы, поступающие через Pdgfr, а также Pdgfra, как стало известно после делеций этих генов у мышей, также играют важную роль в эмбриональной и взрослой дифференцировке клеток Лейдига [130].

Другие гены, которые, как предполагают, играют роль в раннем развитии тестикулы, были идентифицированы благодаря хромосомным делециям и различным исследованиям экспрессии. К примеру, транскрипционный фактор *ATRX* (Xq13.3; также известный как *XN2* или *XNP*) — делеция вызывает синдром α -талассемии и задержки психического развития [131]. Синдром включает широкий спектр половых фенотипов от частичной дисгенезии гонад до микропениса. Делеция в локусе, содержащем *SOX8*, приводит к развитию синдрома *ATR-16* (α -талассемия, задержка психического развития), поражающего кончик короткого плеча хромосомы 16p [132], а терминальные делеции хромосомы 10 (10q25-qter) часто связаны с мочеполовыми аномалиями и иногда с полной дисгенезией гонад [133]. Более 50 синдромальных состояний и хромосомных перестановок у человека ассоциировано с различными урогенитальными фенотипами [134, 135]. Кроме этого, изучение экспрессии генов в эмбриональной гонаде мыши подтверждает участие в развитии яичка и яичника множества экспрессированных и дифференцированно экспрессированных генов. Более детальный анализ хромосомных нарушений с использованием таких методов, как множественная сравнительная геномная гибридизация, позволяет идентифицировать намного меньшие хромосомные делеции, дупликации и перестановки, которые могут влиять на гены, связанные с половым развитием [136, 137].

Развитие яичника. Много лет считали, что развитие яичника — нерегулируемый (пассивный) процесс, потому что внешний женский фенотип формируется в отсутствие гонадной ткани и мюллеровых структур и сохраняется без антимюллерова гормона (АМГ; также известен как *мюллерова ингибирующая субстанция*). Хотя и раньше было известно, что наличие ПГК необходимо для поддержания овариальной целостности, в настоящее время получены доказательства, что овариальное развитие — активный процесс, требующий экспрессии ряда специфичных генов и факторов, необходимых для активного предотвращения развития тестикулы.

Несколько генов, в том числе *Dazl*, *Bmp8b*, *Smad5*, *Gja4* (ранее известный как *Cx37*), *Foxl2* и семейство POF генов, упоминавшихся ранее, участвуют в овариальном и фолликулярном развитии у мышей [8, 41–50]. Исследования, сравнивающие профили экспрессии генов в тестикулах и яичниках мышей на критических стадиях развития плода (с 10,5 по 13,5 день эмбрионального развития), показали, что определенная субпопуляция овариальных генов (например, ингибиторы фоллистатина, киназы циклина) включается вскоре после начала процесса детерминации тестикулы [13]. Остается неясным, существуют ли какие-либо факторы, детерминирующие развитие яичника, и играют ли эти факторы роль в поддержании овариального развития в отсутствие детерминирующей развитие тестикулы экспрессии гена. Однако вероятно, что существуют определенные активные процессы, потому что многие гены и белки (например, *Wnt4*, *Rspo1/β*-катенин, *Foxl2*, рецепторы эстрогена), а также мейотические герминативные клетки могут противодействовать развитию тестикулы и предотвращать развитие последовательности клеточных поколений мужского типа (см. рис. 1.8) [138–142]. Данные, полученные на мышах, позволяют предполагать, что эти процессы могут продолжаться в яичнике даже после рождения [143].

ФЕНОТИПИЧЕСКИЙ ИЛИ АНАТОМИЧЕСКИЙ ПОЛ

Развивающаяся гонада производит несколько стероидных и пептидных гормонов, осуществляющих половую дифференцировку и формирование фенотипического пола, определяемого при рождении. Альфред Джост (Alfred Jost) первым продемонстрировал важность эмбриональных тестикулярных андрогенов в этом процессе в 1947 г. [12]. В своих классических экспериментах Джост продемонстрировал, что хирургическое удаление гонад во время эмбрионального развития кролика приводит к развитию женских репродуктивных структур независимо от хромосомного пола эмбриона.

Половая дифференцировка по мужскому типу. Клетки Сертоли и регресс мюллеровых структур. Клетки Сертоли играют ключевую роль в поддержании выживания зародышевой клетки и синтезируют два важных пептидных гормона — АМГ и ингибин В. АМГ, гомодимер гликопротеида, — член суперсемейства трансформирующего фактора роста β. У человека он появляется приблизительно с 7–8-й недели после оплодотворения под влиянием ключевых транскрипционных факторов, таких как *SOX9*, *SF1*, *WT1* и *GATA4* (см. рис. 1.1 и 1.6) [144, 145]. АМГ вызывает регресс мюллеровых структур (таких, как фаллопиевы трубы, матка, верхние 2/3 влагалища) вследствие его паракринного воздействия на рецептор АМГ 2-го типа (*AMHR2* — от англ. *antimüllerian hormone type 2 receptor*).

Мюллеровы структуры, как оказалось, максимально чувствительны к АМГ между 9 и 12 нед гестации, в то время, когда развивающиеся тестикулы секретируют пиковые концентрации АМГ, но задолго до начала активного синтеза АМГ развивающимся яичником. Следовательно, мальчики с мутациями в генах *AMH* или *AMHR2* могут иметь синдром персистирующих мюллеровых протоков (СПМП) и неопущенные яички, но в остальном нормальные внешние половые органы. И напротив, тяжелые формы дисгенезии гонад с кариотипом 46,XY могут приводить к персистенции мюллеровых структур из-за нарушения развития клеток Сертоли и высвобождения АМГ. В некоторых случаях, когда развитие тестикул в большей степени нарушено с одной стороны, возможно присутствие гемиматки, но в то же время может быть нарушена андрогенизация наружных половых органов, что приводит к неправильному строению внешних половых органов у таких детей. Дефекты, ограниченные стероидогенезом клеток Лейдига при НФП с кариотипом 46,XY, не ассоциированы с персистирующими мюллеровыми структурами, так как образование АМГ клетками Сертоли не страдает. У мальчиков иногда сохраняется небольшой остаток мюллеровых структур в качестве тестикулярного придатка, а маточка или утрикулярный остаток бывают частыми находками у многих детей с НФП при кариотипе 46,XY. Ингибин В подавляет гипофизарную активность фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), но его

местная роль в период развития тестикул не совсем ясна. АМГ и ингибин В могут выполнять важные функции в течение жизни на различных уровнях гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси [146].

Фетальные клетки Лейдига и стероидогенез. Фетальные клетки Лейдига развиваются в интерстиции формирующихся тестикул и к 8–9-й неделе с момента оплодотворения начинают секретировать андрогены (см. рис. 1.1) [147]. Увеличение количества эмбриональных клеток Лейдига происходит между 14-й и 18-й неделями гестации, что приводит к заметному росту секреции тестостерона приблизительно на сроке 16 нед [147, 148]. Стероидогенез в эмбриональных клетках Лейдига стимулируется плацентарным хорионическим гонадотропином человека (ХГЧ) в течение первых двух триместров беременности, но развивающаяся гипоталамо-гонадотропная система синтезирует существенное количество лютеинизирующего гормона (ЛГ), начиная приблизительно с 20-й недели гестации [149, 150].

Схема стероидогенеза в тестикулах представлена на рис. 1.10. Роль отдельных ферментов освещена в связи с конкретными нарушениями стероидогенеза в этой главе далее, а также в нескольких подробных обзорах [151]. Вкратце — холестерин попадает в клетки Лейдига благодаря рецепторам липопротеинов низкой или высокой плотности или синтезируется *de novo* в циклах синтеза холестерина либо из эфира холестерина. Стимуляция рецептора ЛГ/ХГЧ соответствующим гликопротеидом увеличивает способность стероидогенного острого регуляторного белка (StAR — от англ. *steroidogenic acute regulatory protein*) переносить холестерин с внешней поверх-

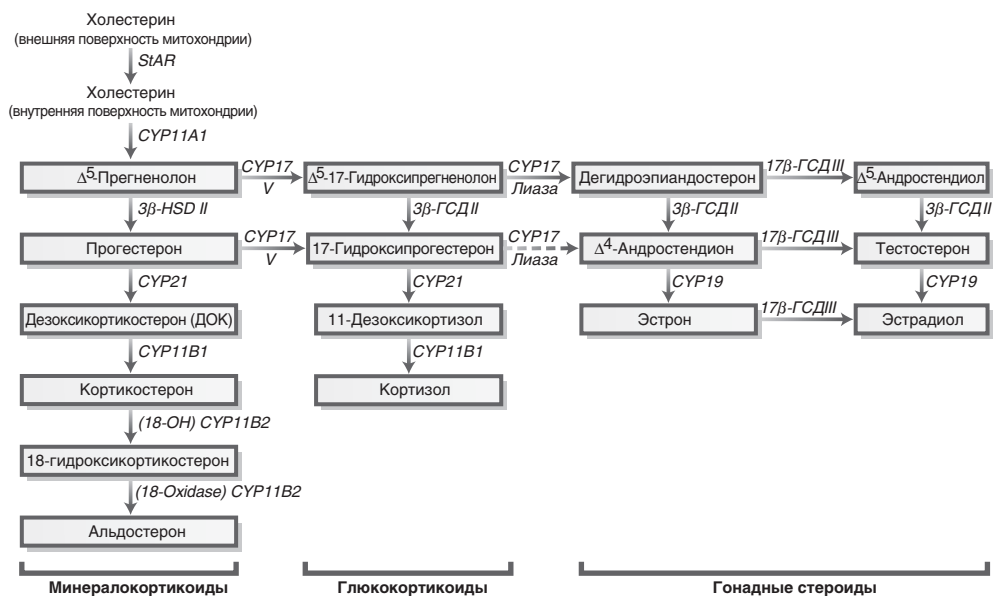


Рис. 1.10. Схематичная диаграмма демонстрирует пути стероидогенеза, приводящие к синтезу андрогенов в тестикулах. У человека основной путь синтеза андрогенов — образование дегидроэпиандростерона из 17-гидроксипрегненолона, а не андростендиона из 17-гидроксипрегестерона. В дальнейшем синтез тестостерона возможен при преобразовании дегидроэпиандростерона в андростендион [3β-гидроксистероиддегидрогеназа 2-го типа (3β-ГСД II)] и под действием 17α-гидроксистероиддегидрогеназы 3-го типа (17β-ГСД III) — в тестостерон, либо через промежуточный метаболит андростендиол. Во время дифференцировки по мужскому типу тестостерон преобразуется в дигидротестостерон с помощью 5α-редуктазы 2-го типа (не показано). В силу высокого сродства дигидротестостерона с андрогеновыми рецепторами наружные половые органы развиваются по мужскому типу. Синтез минералокортикоидов и глюкокортикоидов происходит в надпочечниках. Дополнительное или альтернативное образование дигидротестостерона возможно в тестикулах плода

ности митохондриальной мембраны на внутреннюю [152]. Первый фактор, ограничивающий скорость синтеза стероидных гормонов, включает три различные реакции: 20 α -гидроксилирование, 22-гидроксилирование и отщепление боковой цепи холестерина, что приводит к образованию прегненолона и изокапроновой кислоты. Эти реакции катализируются общим ферментом P450_{scc} (CYP11A1).

Прегненолон конвертируется в прогестерон микросомальным ферментом 3 β -гидроксистероиддегидрогеназой 2-го типа (3 β -ГСД 2-го типа) или может пройти 17 α -гидроксилирование под воздействием P450_{c17} (CYP17), чтобы стать 17-гидроксипрегненолоном. CYP17 также обладает 17,20-лиазной активностью, что позволяет отщеплять углеродные цепи в положении C17 и C20 от 17-гидроксипрегненолона, приводя к образованию дегидроэпиандростерона (ДГЭА). Эта 17,20-лиазная активность стимулируется в присутствии Δ 5-субстрата, окислительно-восстановительных компонентов, таких как оксидоредуктаза P450, цитохром b5 и при фосфорилировании серина. Эти реакции у человека потенцируются относительным избытком этих факторов в клетках Лейдига, и андрогены синтезируются преимущественно благодаря образованию ДГЭА из 17-гидроксипрегненолона, а не андростендиона из 17-гидроксипрогестерона [153]. В дальнейшем синтез тестостерона возможен при преобразовании ДГЭА в андростендион (3 β -ГСД 2-го типа), а под действием 3 β -ГСД 3-го типа — в тестостерон либо через промежуточный метаболит андростендиол (см. рис. 1.10). В процессе формирования мужского пола тестостерон подвергается локальному преобразованию в дигидротестостерон (ДГТ) под действием 5 α -редуктазы 2-го типа. Высокая аффинность ДГТ к AR приводит к андрогенизации внешних половых органов. Исследования фенотипа пациентов с дефицитом оксидоредуктазы P450 и эмбрионов кенгуру-валлаби позволяют предлагать, что у человека в тестикулах эмбриона может существовать альтернативный путь синтеза ДГТ (см. «Дефицит оксидоредуктазы P450») — так называемый «закулисный» путь (рис. 1.11) [154, 155].

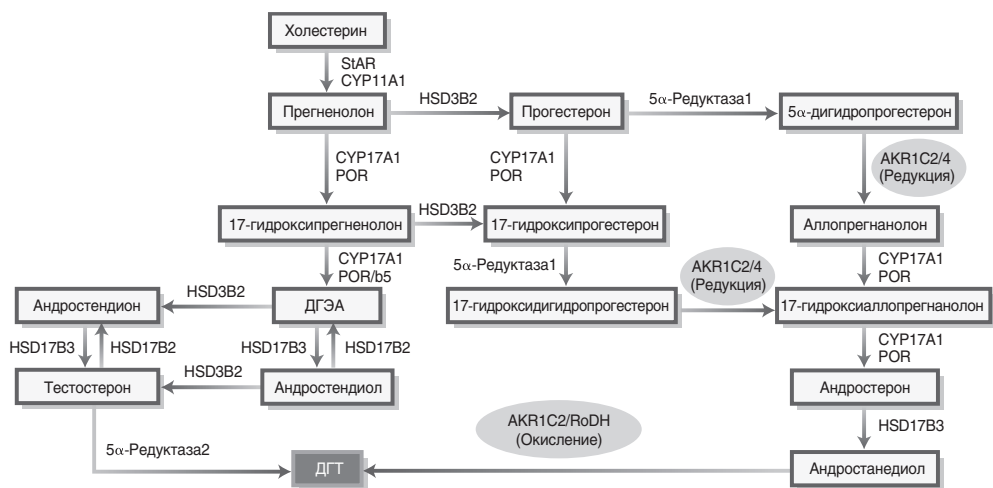


Рис. 1.11. Классические и альтернативные («закулисные») пути синтеза дигидротестостерона (ДГТ). Классический путь, приводящий к синтезу ДГТ, показан слева. Альтернативный путь, потенциально участвующий в синтезе ДГТ, показан справа. Альтернативный путь включает действие дополнительных ферментов: 5 α -редуктазы 1-го типа (кодируется геном *SRD5A1*), AKR1C2 (3 α -редуктаза 3-го типа), возможно, AKR1C4 (3 α -редуктаза 1-го типа) и RoDH (3-гидроксиэпимераза, кодируется геном *HSD17B6*). ДГЭА — дегидроэпиандростерон; ДГП — дегидропрогестерон; ГСД — гидроксистероиддегидрогеназа; POR — оксидоредуктаза P450; StAR — стероидогенный острый регулирующий белок. [Из Flück C.E., Meyer-Böni M., Pandey A.V. et al. Why boys will be boys: two pathways of fetal testicular androgen biosynthesis are needed for male sexual differentiation // Am. J. Hum. Genet. 2011. Vol. 89. P. 201–218; использовано с разрешения Elsevier, Inc.]

Местный синтез тестостерона стабилизирует вольфовы структуры, такие как придатки тестикул, семявыносящие протоки и семенные пузырьки. В то же время мощный метаболит ДГТ вызывает андрогенизацию внешних половых органов и уrogenитального синуса (рис. 1.12). У мужчины уrogenитальный синус преобразуется в простату и предстательную часть мочеиспускательного канала, половой узелок развивается в головку полового члена, уrogenитальные (уретральные) складки срастаются, чтобы сформировать ствол пениса, а уrogenитальные (лабиоскrotальные) валики формируют мошонку (рис. 1.13, 1.14) [156]. Различия между клитором и penisом на этом этапе определяются прежде всего размером, а также сращением малых половых губ для дальнейшего формирования кавернозных тел.

Тестостерон и ДГТ осуществляют свое влияние через AR (AR; Xq11-q12), который служит транскрипционным фактором. Более подробное описание AR и его действий представлено далее (см. «Нарушения формирования пола при кариотипе 46,XY»). О его участии в развитии вольфовых структур (тестостерон-чувствительных) и в основных тканях-мишенях (ДГТ-чувствительных) известно совсем не много. Исследования на мышах позволили выявить много факторов, необходимых для развития вольфовых протоков (например, Gdf7, Bmps4, Bmps7, Bmps8a, Bmps8b, Noxa10, Noxa11) и роста полового бугорка (например, Fgfs, Shh, Wnts, Noxa13, Noxd13, Bmp/ноггин, сигнальный эфрин). Нарушение действия андрогенов раз-

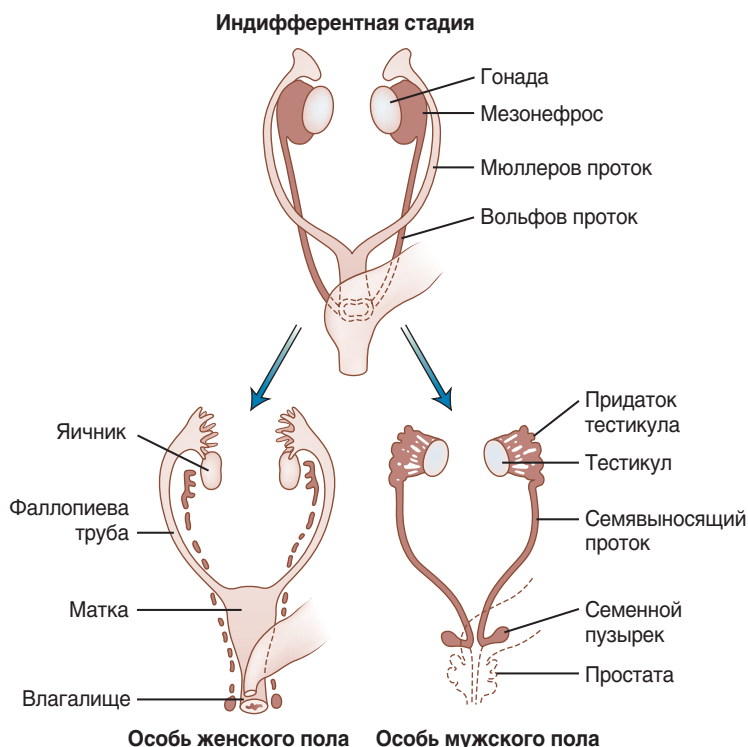


Рис. 1.12. Эмбриональная дифференцировка женских и мужских половых протоков из вольфовой и мюллеровой примордиальной ткани до опущения яичка в мошонку. У женщин мюллеровы структуры сохраняются, чтобы сформировать маточные трубы, матку и верхнюю часть влагалища. Нижняя часть влагалища и уретра образуются из уrogenитального синуса. У мужчин из вольфовых структур развиваются придатки яичек, семявыносящие канальцы и семенные пузырьки, тогда как предстательная железа и предстательная часть уретры образуются из уrogenитального синуса. В некоторых случаях у мужчин в качестве придатка тестикулы может сохраняться небольшой остаток мюллеровых структур

вивается при нескольких синдромальных состояниях, что может отражать дефекты генов, ответственных за реакцию тканей-мишеней и рост полового бугорка (например, *HOXA10*, *HOXA13*).

Опущение тестикул — двухэтапный процесс, который начинается приблизительно на 8-й неделе гестации и обычно завершается к середине III триместра [157]. Начальная *абдоминальная* стадия опущения тестикул (8–15 нед) включает сокращение и утолщение направляющей связки и дегенерацию эмбриональной краниосуспензорной связки. Эта стадия регулируется самой тестикулой благодаря секреции таких факторов, как инсулиноподобный белок 3 (INSL3 — от англ. *insulin-like 3*; релаксин-подобный фактор) и его G-протеиновый рецептор, GREAT (также называется LGR8

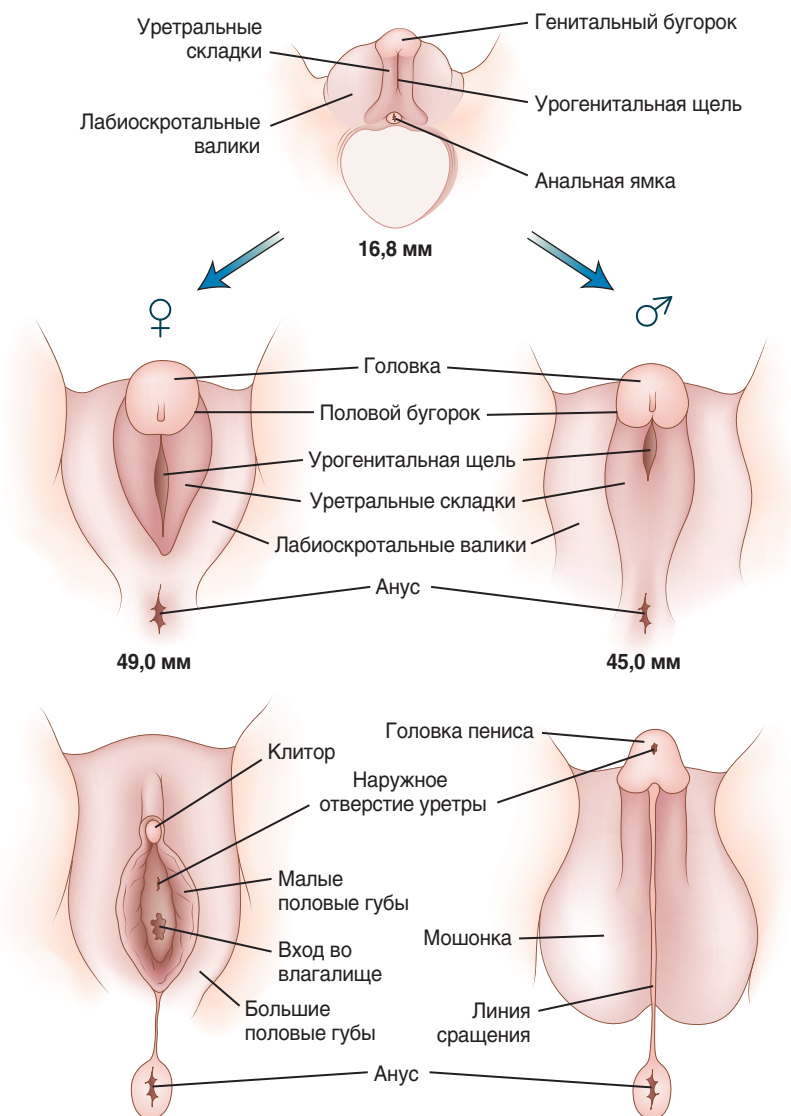


Рис. 1.13. Дифференцировка мужских и женских внешних половых органов. [Адаптировано из Spaulding M.H. The development of the external genitalia in the human embryo // Contrib. Embryol. Carnegie Inst. 1921. Vol. 13. P. 69–88]

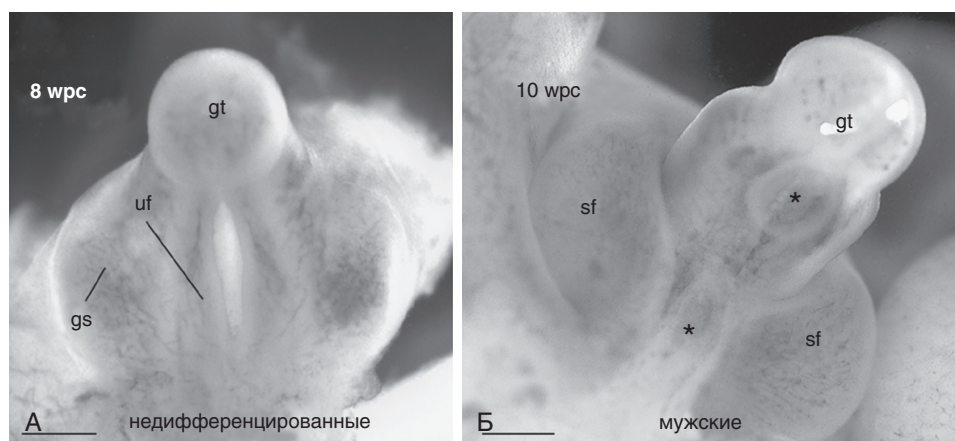


Рис. 1.14. Дифференцировка мужских внешних половых органов у человека между 8-й и 10-й неделями после оплодотворения. А — недифференцированные внешние половые органы человека на сроке 8 нед гестации (8 wpc). Б — дифференцировка скротальных складок и слияние уретральных складок (звездочки указывают на проходимые области с обеих сторон) через 10 нед после оплодотворения (10 wpc). gs — половой валик; gt — половой бугорок; sf — скротальные складки; uf — уретральные складки. Шкалы (полоски внизу): 500 мкм. [Из Goto M., Piper Hanley K., Marcos J. et al. In humans, early cortisol biosynthesis provides a mechanism to safeguard female sexual development // J. Clin. Invest. 2006. Vol. 116. P. 872–874; использовано с разрешения American Society for Clinical Investigation, copyright 2006]

или RXFP2) [158]. Другие тестикулярные факторы, вероятно, также участвуют в опущении тестикулы, так как в большинстве случаев дисгенетичные тестикулы располагаются внутрибрюшинно. Следующая паховая (или пахово-мошоночная) фаза опущения тестикулы (25–35 нед) регулируется, прежде всего, андрогенами. Бедренно-половой нерв и его нейромедиатор пептид, ассоциированный с геном кальцитонина (CGRP), также участвуют в этом процессе.

Последующее развитие тестикул. В течение II и III триместров тестикулы претерпевают несколько конкретных морфологических изменений, включая уменьшение эмбриональной массы клеток Лейдига, удлинение и извитость семенных канальцев. В это время не происходит никакого дальнейшего значимого развития половых клеток, и семявыносящие канальцы не растут до более позднего периода в детстве. Однако на данном этапе на тестикулу могут воздействовать грубые повреждающие факторы. К примеру, синдром исчезающей (отсутствующей) тестикулы с наибольшей вероятностью бывает следствием нарушений в период позднего эмбрионального развития, так как у мальчиков с этим состоянием присутствует адекватная андрогенизация и нет мюллеровых структур.

Половая дифференцировка по женскому типу. Процессы половой дифференцировки у женщин менее очевидны, чем у мужчин, и не требуют существенных изменений внешних половых органов. Мюллеровы структуры сохраняются, чтобы сформировать маточные трубы, матку и верхнюю часть влагалища (см. рис. 1.12). Нормальное внутриутробное развитие у мышей происходит в отсутствие яичника, но это не пассивный процесс, так как необходима масса факторов для внутриутробного развития (например, *Rax2*, *Lim1*, *Emx2*, *Wnt4/Lp*, *Noxa13*) и дифференцировки (например, *Wnt7a*, *Noxa10*, *Noxa11*, *Noxa13*, прогестерон и рецепторы эстрогена) [159]. Отсутствие локального синтеза тестостерона приводит к дегенерации вольфовых структур. Из уrogenитального синуса развиваются уретра и нижняя часть влагалища, из полового бугорка — клитор, уrogenитальные (уретральные) складки формируют малые половые губы, а уrogenитальные (лабиоскротальные) валики — большие половые губы (см. рис. 1.12 и 1.13).

В отличие от тестикулы, развивающийся яичник не экспрессирует рецепторы к ФСГ и ЛГ/ХГЧ до завершения 16-й недели гестации. Приблизительно на 20-й неделе концентрация ФСГ в плазме крови достигает пика, и формируются первые первичные фолликулы [150]. К 25-й неделе гестации яичник имеет четкие морфологические характеристики. Фолликулогенез может продолжаться, и некоторые граафовы пузырьки развиваются к III триместру [8]. Хотя некоторые исследования позволили предположить, что ранний эмбриональный яичник может синтезировать стероиды, количество эстрогенов, секретируемых развивающимся яичником, вероятно, будет незначительным по сравнению с плацентарным синтезом эстрогена, и яичник, как предполагают, остается обычно пассивным до активации в период полового созревания [16].

Ряд состояний может влиять на внутриутробное женское половое развитие. Воздействие андрогенов на плод приводит к андрогенизации внешних половых органов. Матка присутствует, но местная концентрация тестостерона, как правило, недостаточна, чтобы стабилизировать вольфовы структуры, так как андрогены обычно имеют надпочечниковое происхождение. Наиболее часто андрогенизация плода с кариотипом 46,XX развивается в результате нарушений надпочечникового стероидогенеза [например, дефицит 21-гидроксилазы (CYP21), 11 β -гидроксилазы, дефицит оксидоредуктазы P450] или умеренных андрогенных эффектов вследствие преобразования избыточного ДГЭА при дефиците 3 β -ГСД 2-го типа (будет рассмотрено позже). Редкие причины андрогенизации включают дефицит ароматаз, резистентность к глюкокортикоидам, овотестикулярные НФП и материнские вирилизирующие опухоли (например, лютеома беременности). Предполагают, что причиной внутриутробной андрогенизации может быть воздействие определенных химических веществ во время беременности, но данные по этому вопросу ограничены. О других аномалиях развития женского полового тракта (например, синдром Рокитанского–Майера–Кюстера–Хаузера) — см. «Нарушения формирования пола при кариотипе 46,XX».

ПСИХОСЕКСУАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ

Традиционно считают, что психосексуальное развитие включает нескольких различных компонентов (табл. 1.2). *Половая идентификация* отражает самопредставление человека или его самостоятельную идентификацию как мужчины или женщины (учитывая, что некоторые люди могут не идентифицировать себя исключительно с точки зрения бинарной модели). *Гендерная роль* (полоролевое поведение) описывает выражение или изображение психологических особенностей, которые диморфичны в рамках популяции в целом, например предпочтения в выборе игрушек и физическая агрессия. *Сексуальная ориентация* относится к выбору полового партнера и эротического интереса (например, гетерополовая, биполовая, гомополовая) и включает поведение, фантазии и влечение.

Таблица 1.2. Терминология гендерного поведения

Термин	Объяснение
Половая идентификация	Идентификация своего пола как мужского или женского
Половая роль	Демонстрация диморфичного полового поведения Агрессия Формирование семейных навыков Партнерские и групповые взаимодействия Приклеивание ярлыков (например, «пацанка») Уход за внешностью
Сексуальная ориентация	Выбор сексуального партнера

За последние 50 лет увидело свет множество противоположных теорий о природе психосексуального развития и влиянии хромосом, гормонов, мозговых структур, социального и семейного окружения на его различные компоненты. В большинстве этих работ изучали грызунов и приматов. К примеру, Young и соавт. первыми в 1959 г. показали, что воздействие на морских свинок тестостерона во время беременности приводит к изменению поведения потомков женского пола при спаривании [160]. Эти эффекты особенно выражены, если воздействие приходится на критический период, а также у грызунов и некоторых приматов может частично зависеть от превращения андрогенов в эстрогены благодаря ароматизации, активности рецепторов и социальной среде [161]. Позже интерес сосредоточился на влиянии генов и хромосом на половое поведение. К примеру, исследования варибельности экспрессии генов в развивающемся мозге мышей продемонстрировали повышенную экспрессию различных генов X- и Y-хромосом на стадии раннего эмбрионального развития, предшествующую значимой секреции андрогенов развивающимися тестикулами [162]. Исследования мышей, у которых ген *Sry* был удален (XYSRY-) или трансгенным образом экспрессирован (XXSRY), продемонстрировали явные нейроанатомические различия между мышами с кариотипом XY и XX, независимо от развития гонады и эндокринного статуса [163]. Эти результаты подтверждают, что факторы, обусловленные комплектом хромосом, по крайней мере, обладают возможностью оказывать влияние на психосексуальное развитие независимо от действия половых гормонов, и для исследований могут быть более приемлемы модели, объединяющие классические организационные и активационные эффекты с эффектами половых хромосом [164].

Понимание сложных вопросов, связанных с человеческим психосексуальным развитием, намного более неоднозначно, особенно потому, что половая идентификация — компонент психосексуального развития, ее невозможно с легкостью оценить на примере других видов. Многие годы считали, что половая идентификация коррелирует с биологическим полом при условии, что ребенок был воспитан однозначно, а соответствующие хирургические и гормональные методы лечения были применены в соответствии с выбранным полом. Эта теория подразумевала психополовой нейтралитет при рождении, но это предположение подверглось пересмотру с точки зрения потенциальной важности пренатальных (например, эндокринных) и врожденных (например, хромосомных) влияний на психополовое развитие [165, 166]. Прямые данные, которые могли бы позволить оценить такие эффекты у человека, ограничены, но исследования женщин с синдромом полной нечувствительности к андрогенам (СПНА) свидетельствуют против явного влияния генов Y-хромосомы на психополовое развитие человека, так как, несмотря на кариотип 46,XY, психополовое развитие бывает почти всегда женским [167]. Однако гендерные особенности людей с Y-хромосомой и различной степенью подверженности влиянию андрогенов или с различной чувствительностью к андрогенам [например, синдром частичной нечувствительности к андрогенам (СЧНА), дефицит 17β-ГСД, дефицит 5α-редуктазы] могут варьировать, и порой трудно предсказать их долгосрочную половую идентификацию [168, 169].

Пренатальное воздействие андрогенов может также влиять на определенные аспекты психополового развития у особей с кариотипом 46,XX [166, 170]. Девочки с врожденной дисфункцией коры надпочечников (ВДКН), имеющие более тяжелые мутации и более выраженную андрогенизацию, с большей вероятностью будут предпочитать игрушки для мальчиков и иметь более очевидные мужские предпочтения во взрослой жизни [171]. Пренатальное воздействие андрогенов может также быть ассоциировано с другими психологическими аспектами, такими как половая ориентация [172]. Однако ассоциацию между выраженным пренатальным воздействием андрогенов и половой идентификацией обычно не отмечают, за исключением отдельных случаев тестикулярных НФП [173]. Несмотря на то обстоятельство, что гендерная неудовлетворенность (то есть недовольство выбранным полом) более распространена у людей с

НФП, более 90% пациентов с ВДКН и кариотипом 46,XX, если они зарегистрированы как девочки в грудном возрасте, в дальнейшем идентифицируют себя как женщин [166, 174]. Очень немногих пациентов с ВДКН вследствие поздней диагностики воспитывали как мальчиков на фоне кариотипа 46,XX. Несмотря на это, случаи трансгендерной идентификации встречаются значительно чаще, чем считали ранее [175, 176]. Причины гендерной неудовлетворенности плохо изучены, и зависимость от кариотипа, пренатального воздействия андрогенов, степени половой вирилизации и выбранного пола иногда труднопредсказуема. Поскольку половая идентификация, гендерное поведение и половая ориентация — отдельные компоненты психосексуального развития, важно понимать, что интерес к однополым отношениям (относительно пола выращивания) или сильный трансгендерный интерес у человека с НФП не обязательно являются индикатором неправильного выбора пола [3].

Сложности оценки половой идентификации у маленьких детей затрудняют поиск момента времени, когда она формируется. Предполагают, что это происходит между 18 и 36 мес или даже раньше [177]. Многие диморфные ассоциированные с полом различия в мозговых структурах, которые идентифицируют в период позднего детства, полового созревания или взрослой жизни, не выявляются в раннем детстве, поэтому они неприменимы как критерии при выборе пола [178, 179]. Как показали результаты обследования некоторых пациентов с такими состояниями, как дефицит 5 α -редуктазы, может существовать потенциальная пластичность психополового развития, что позволяет менять пол в подростковом возрасте. Необходимо лучшее понимание процессов человеческого психосексуального развития и влияний различных форм НФП, чтобы помочь правильно выбрать пол в раннем возрасте и оказывать психологическую поддержку в будущем. Некоторые люди с НФП не вписываются в бинарную модель пола. В нескольких странах произошли важные юридические изменения, позволяющие признать это и не указывать пол как мужской или женский в паспортах. Тем не менее во многих сообществах все еще сохраняется строго бинарное представление о поле, и людям, чувствующим, что они не соответствуют бинарной модели, трудно самовыразиться.

Развитие гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси у плода

Эмбриональное гипоталамо-гонадотрофное развитие происходит у человека, начиная с 6 нед после оплодотворения, параллельно с процессами детерминации пола и дифференцировки. Оно включает миграцию нейронов, синтезирующих гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ), от решетчатой пластинки до эмбрионального гипоталамуса, развитие гипоталамических ядер, формирование передней доли гипофиза из кармана Ратке, дифференцировку и созревание гонадотрофов гипофиза, которые способны синтезировать ЛГ и ФСГ, как часть функциональной гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Дефекты на этих уровнях могут привести к ряду клинических состояний, таких как синдром Кальманна, врожденный изолированный гипогонадотропный гипогонадизм (ИГГ) или недостаточность гонадотропина как часть множественного дефицита гормонов гипофиза.

Несмотря на то обстоятельство, что развитие гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси идет у человека параллельно с половым развитием, обычно считают, что импульсная секреция ЛГ и ФСГ отсутствует, поэтому не оказывает влияния на гонады приблизительно до 20-й недели с момента оплодотворения [150]. Главные эффекты гонадотропинов заключаются в поддержании последних стадий тестикулярного стероидогенеза, обеспечивающего удлинение полового члена, а также паховую стадию опущения тестикул. Следовательно, мальчики с врожденной недостаточностью гонадотропинов имеют риск недоразвития полового члена (микропенис) и двустороннего

крипторхизма. Подобным детям, вероятно, необходимо проводить скрининг ассоциированных состояний, таких как агенезия почек при синдроме Кальманна, дефицит гормона роста (ДГР) и аденокортикотропного гормона (АКТГ) (вызывает гипогликемию) при пангипопитуитаризме. Классически у мальчиков с гипоталамической или гипофизарной недостаточностью гонадотропинов нет гипоспадии, поскольку слияние уретральных складок происходит до 20-й недели гестации. В редких случаях гипоспадия сосуществует с нарушениями гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, что свидетельствует о патологии какого-то до сих пор неизвестного общего регулирующего фактора или факторов.

Гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось в грудном возрасте и детстве

При рождении младенец освобождается от влияния материнских и плацентарных гормонов и проходит ряд значительных эндокринных изменений.

ПОСТНАТАЛЬНЫЕ ЭНДОКРИННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ У МАЛЬЧИКОВ

У мальчиков низкую концентрацию тестостерона можно обнаружить стандартными методами при рождении, но она падает в течение первых нескольких дней жизни. В дальнейшем, приблизительно в возрасте 6 нед, происходит повторная активация гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, что в возрасте 2–3 мес приводит к пикам тестостерона, соответствующим среднепубертатным значениям (рис. 1.15) [180, 181]. Пик тестостерона ассоциирован с ускорением роста пениса в длину и может быть частично связан с ранним постнатальным созреванием гоноцитов в тестикуле [181]. В дальнейшем к 6-месячному возрасту гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось перестает функционировать и остается пассивной до начала полового созревания в позднем детстве.

При рождении ингибин В имеет высокую концентрацию, которая стремительно снижается в течение первых 2 лет жизни, прежде чем повыситься в период полового созревания в 11–15 лет (см. рис. 1.15) [182, 183]. Концентрация АМГ, наоборот, остается высокой с рождения на протяжении детства и уменьшается до низких значений с началом полового развития (см. рис. 1.15) [144, 145]. АМГ и ингибин В могут быть полезными маркерами активной тестикулярной ткани у мальчиков с крипторхизмом, анорхизмом и НФП с кариотипом 46,XY. Исследование гена *INSL3* может стать дополнительным маркером тестикулярной целостности в дальнейшем [184, 185].

ПОСТНАТАЛЬНЫЕ ЭНДОКРИННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ У ДЕВОЧЕК

Ранние постнатальные эндокринные события у девочек менее изучены. Плацентарная секреция эстрогена может привести к увеличению молочных желез до рождения, и в связи с выбросом эстрогенов и прогестерона через несколько дней после рождения возможно незначительное менструальноподобное кровотечение. Вероятно, у девочек в грудном возрасте также происходит дискретная активация гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Поддающиеся обнаружению концентрации эстрадиола [5–20 пг/мл (20–80 пмоль/л)] и ингибина В (50–200 пг/мл) выявляют в первые месяцы жизни, а поразительно высокие концентрации ФСГ с выраженной индивидуальной вариабельностью возможны в грудном возрасте и раннем детстве [медиана 3,8 МЕД/л; диапазон 1,2–18,8 МЕД/л (2,5–97,5%) у 3-месячных здоровых доношенных девочек] [186]. Ингибин А был предложен как маркер овариальной ткани в период новорожденности у детей с возможными овотестикулярными НФП, но его концентрации ниже определяемых пределов у многих новорожденных доношенных девочек, и для его обнаружения может понадобиться стимуляция ФСГ [187].

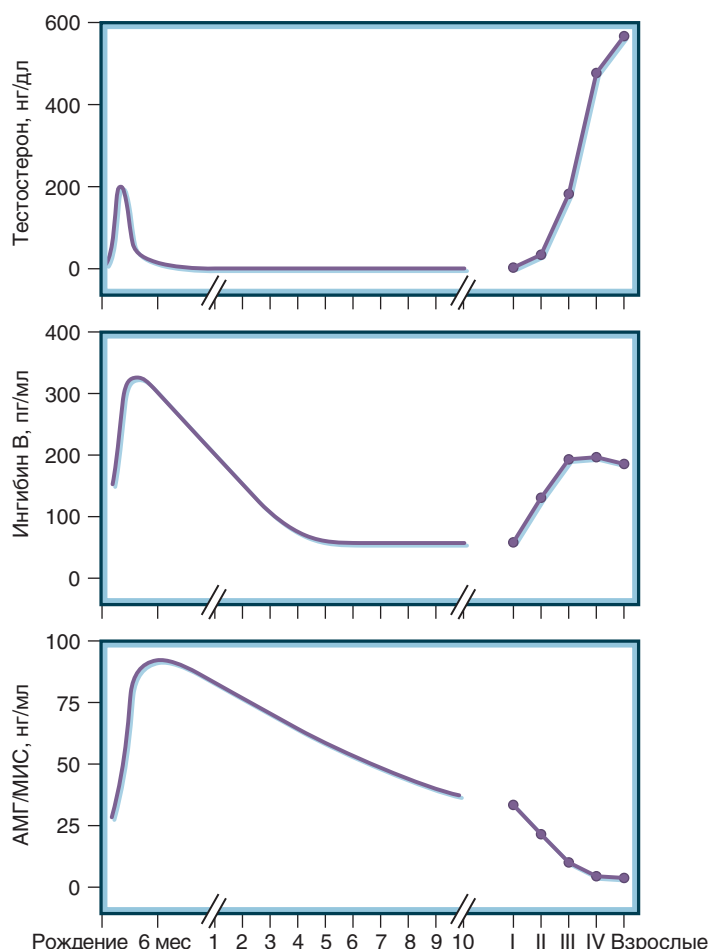


Рис. 1.15. Типичные постнатальные изменения тестостерона, антимюллерова гормона (АМГ/МИС) и ингибина В у здоровых мужчин от рождения до взрослой жизни. Стадии полового развития (I–IV). Пересчет: тестостерон, нг/дл $\times 0,0347$ для нмоль/л; АМГ/МИС, нг/мл $\times 7,14$ для пмоль/л; диапазоны могут меняться в зависимости от лабораторного метода, поэтому даны только значения, демонстрирующие тенденции во времени; МИС — мюллерова ингибирующая субстанция

НАРУШЕНИЯ (ОТКЛОНЕНИЯ) ФОРМИРОВАНИЯ ПОЛА

НФП могут быть представлены широким спектром фенотипов в зависимости от причины и тяжести патологии. С этим состояниями могут сталкиваться различные медицинские работники, включая неонатологов, генетиков, урологов, гинекологов и терапевтов. Когда младенец рождается с неправильно сформированными половыми органами, необходимость дальнейшего обследования обычно не вызывает сомнения. Однако пациенты с кариотипом 46,XY и тотальным дефицитом 17 α -гидроксилазы/17,20-лиазы могут впервые обратиться в раннем подростковом периоде с артериальной гипертензией и задержкой полового развития, а молодые женщины с полной нечувствительностью к андрогенам (46,XY) могут впервые прийти на прием к гинекологу в связи с аменореей.

Значительный прогресс в понимании молекулярных основ развития гонад достигнут в течение последних 20 лет. Однако, несмотря на описание нескольких новых

моногенных заболеваний, вызывающих дисгенезию гонад у человека, а также открытие новых генов-кандидатов благодаря исследованиям на мышах, доля пациентов с нарушениями развития гонад, у которых диагноз можно подтвердить на молекулярном уровне, остается неутешительно низкой (около 25%). В то же время молекулярный диагноз классических нарушений стероидогенеза можно установить в большинстве ситуаций. Выявление точных причин различных НФП может иметь большое значение при выборе пола, ожидании терапевтического эффекта (например, при заместительной терапии андрогенами), оценке ассоциированных симптомов (например, дисфункции надпочечников) и онкологического риска, определении вероятности деторождения и разработке долгосрочных рекомендаций для пациента и его семьи. Однако долгосрочные исследования исходов лечения часто неудовлетворительны, и доказательный подход к терапии во многих случаях невозможен.

Номенклатура и классификация нарушений формирования пола

НФП можно определить как «врожденные состояния, при которых формирование хромосомного, гонадного или анатомического пола неправильное» [1]. Это достаточно широкое определение, чтобы включить такие состояния, как экстрофия клоаки, но достаточно узкое, чтобы не включать, например, нарушения полового созревания. Табл. 1.3 демонстрирует, как такую систему классификации можно применить к НФП. Список не исчерпывающий, но служит основой для дальнейшего обсуждения наиболее частых причин НФП, таких как патология половых хромосом (хромосомные НФП), нарушения развития тестикул и андрогенизации (НФП, 46,XY), нарушения развития яичников и избыток андрогенов (НФП, 46,XX) (см. рис. 1.2). Как было изложено выше, кариотип действительно в некоторых ситуациях определяет пол. И кариотипирование, выполненное в короткие сроки, может стать очень полезной стартовой площадкой для определения направления исследований, помочь в консультировании семьи по вопросам наиболее вероятных причин заболевания и перспектив развития ребенка. Цель — установить точный диагноз у каждого ребенка, даже если он достаточно широк, например тестикулярная дисгенезия.

Таблица 1.3. Пример классификации нарушений формирования пола

Хромосомные НФП	НФП при кариотипе 46,XY	НФП при кариотипе 46,XX
A. 47,XXY (синдром Клайнфельтера и варианты). B. 45,X (СТ и варианты). C. 45,X/46,XY (смешанная дисгенезия гонад). D. 46,XX/46,XY (химеризм)	A. Нарушения развития гонад (тестикул). 1. Полная или частичная дисгенезия гонад (например, <i>SF1/NR5A1</i> , <i>WT1</i> , <i>GATA4</i> , <i>FOG2/ZFPM2</i> , <i>CBX2</i> , <i>SRY</i> , <i>SOX9</i> , <i>MAP3K1</i> , <i>DMRT1</i> , <i>TSPYL1</i> , <i>DHH</i> , <i>ARX</i> , <i>MAMLD/CXorf6</i>). 2. Овотестикулярные НФП. 3. Регресс тестикул. B. Нарушения синтеза или действия андрогенов. 1. Нарушения синтеза андрогенов. • Мутации рецептора ЛГ. • Синдром Смита–Лемли–Опитца. • Мутации StAR-протеина. • Отщепление боковых цепей холестерина (<i>CYP11A1</i>). • 3β-ГСД 2-го типа (<i>HSD3B2</i>). • 17α-гидроксилаза/17,20-лиаза (<i>CYP17</i>). • P450 оксидоредуктаза (<i>POR</i>). • Цитохром b ₅ (<i>CYP5A</i>). • Альдо-кеторедуктаза 1C2 (<i>AKR1C2</i>). • 17β-ГСД (<i>HSD17B3</i>). • 5α-редуктаза 2 (<i>SRD5A2</i>).	A. Нарушения развития гонад (яичников). 1. Дисгенезия гонад. 2. Овотестикулярные НФП. 3. Тестикулярные НФП (например, <i>SRY</i> , дубликации <i>SOX9</i> , дубликации <i>SOX3</i> , <i>RSP01</i> , <i>WNT4</i>). B. Избыток андрогенов. 1. Фетальный. • 3β-ГСД 2-го типа (<i>HSD3B2</i>). • 21-гидроксилаза (<i>CYP21A2</i>). • P450 оксидоредуктаза (<i>POR</i>). • 11β-гидроксилаза (<i>CYP11B1</i>). • Мутации глюкокортикоидного рецептора. 2. Фетоплацентарный. • Дефицит ароматаз (<i>CYP19</i>). • Дефицит оксидоредуктазы (<i>POR</i>). 3. Материнский. • Вирилизующие опухоли у матери (например, лютеомы). • Препараты андрогенов.

Хромосомные НФП	НФП при кариотипе 46,XY	НФП при кариотипе 46,XX
	2. Нарушения действия андрогенов. • Синдром нечувствительности к андрогенам (СНА). • Лекарственные препараты и факторы окружающей среды. С. Другое. 1. Синдромальные ассоциации с развитием мужских половых органов (например, аномалии клоаки, синдромы Робинова, Аарскога, рука-нога-половые органы, подколенный птеригиум). 2. СПМП. 3. Синдром исчезающей тестикулы. 4. Изолированная гипоспадия. 5. Врожденный гипогонадотропный гипогонадизм. 6. Крипторхизм (<i>INSL3</i>, <i>GREAT</i>). 7. Воздействие факторов окружающей среды	С. Другое. 1. Синдромальные ассоциации (например, аномалии клоаки). 2. Агенезия/гипоплазия мюллеровых протоков (например, синдром Рокитанского-Майера-Кюстера-Хаузера). 3. Аномалии матки (например, MODY5). 4. Атрезия влагалища (например, синдром Мак-Кьюсика-Кауфмана). 5. Сращение половых губ

Примечание. CYP — изофермент цитохрома P450; MODY5 — диабет зрелого возраста у молодых 5-го типа.

Нарушения формирования пола, обусловленные половыми хромосомами

Различия в количестве половых хромосом (анеуплоидии половых хромосом) можно считать хромосомными НФП. Эти состояния включают синдром Кляйнфельтера (47,XXY и его варианты), СТ (45,X и его варианты), мозаицизм 45,X/46,XY (иногда называемый смешанной дисгенезией гонад) и его варианты, истинный химеризм половых хромосом (46,XY/46,XX; табл. 1.4). Клеточная линия с кариотипом 45,Y нежизнеспособна.

Таблица 1.4. Клинические симптомы хромосомных нарушений формирования пола

Состояние	Кариотип	Гонады	Внутренние половые органы	Характеристики
Синдром Кляйнфельтера	47,XXY и варианты	Гиалинизированные тестикулы	Матка отсутствует	Маленькие тестикулы, азооспермия и гипоандрогенемия, высокий рост и удлиненные ноги, высокая частота проблем в обучении, ожирение, опухоли грудных желез, варикоз вен, нарушение толерантности к глюкозе
СТ	45,X и варианты	Стреки гонад или незрелые яичники	Матка	<i>Детство:</i> отеки вследствие застоя лимфы, широкая грудная клетка, крыловидные складки шеи, низкий рост волос, пороки сердца и коарктация аорты, аномалии почек и мочевого пузыря, низкий рост, девиация предплечий, гипоплазированные ногти, сколиоз, средний отит и снижение слуха, птоз и амблиопия, невусы, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, зрительно-пространственные проблемы в обучении