

1998. – **13**. – P. 3032–3038.

*Kottler M.L., Lorenzo F., Bergametti F., Commercon P., Souchier C., Counis R.* Subregional mapping of the human gonadotropin-releasing hormone receptor (GnRH-R) gene to 4q between the markers D4S392 and D4S409 // *Hum. Genet.* – 1995. – **96**. – P.477–480.

*Krausz C., McElreavey K.* Y chromosome and male infertility // *Front. Biosci.* – 1999. – **4**. – P e1-8.

*Krausz C., McElreavey K.* Y chromosome microdeletions in 'fertile' males // *Hum. Reprod.* – 2001. – **16**. – P. 1306–1307.

*Krausz C., Bussani-Mastellone C., Granchi S., McElreavey K., Scarselli G., Forti G.* Screening for microdeletions of Y chromosome genes in patients undergoing intracytoplasmic sperm injection // *Hum. Reprod.* – 1999a. – **14**. – P. 1717–1721.

*Krausz C., Quintana-Murci L., Barboux S., Siffroi J.-P., Rouba H., Delafontaine D., Souleyreau-Therville N., Arvis G., Antoine J.M., Erdei E., Taar J.P., Tar A., Jeandidier E., Plessis G., Bourgeron T., Dadoune J.-P., Fellous M., McElreavey K.* A high frequency of Y chromosome deletions in males with nonidiopathic infertility // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1999b. – **84**. – P. 3606–3612.

*Krausz C., Quintana-Murci L., McElreavey K.* Prognostic value of Y deletion analysis // *Hum. Reprod.* – 2000. – **15**. – P. 1431–1434.

*Krege J.H., Hodgin J.B., Couse J.F., Enmark E., Warner M., Mahler J.F., Sar M., Korach K.S., Gustafsson J.-A., Smithies O.* Generation and reproductive phenotypes in mice lacking estrogen receptor- $\beta$  // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1998. – **95**. – P. 15677–15682.

*Kreidberg J.A., Sariola H., Loring J.M., Maeda M., Pelletier J., Housman D., Jaenisch R.* WT1 is required for early kidney development // *Cell.* – 1993. – **74**. – P. 679–691.

*Kremer H., Mariman E., Otten B.J., Moll G.W. Jr., Stoelinga G.B., Wit J.M., Jansen M., Drop S.L., Faas B., Ropers H.-H., Brunner H.G.* cosegregation of missense mutations of the

luteinizing hormone receptor gene with familial male-limited precocious puberty // *Hum. Mol. Genet.* – 1993. – **2**. – P. 1779–1783.

*Kremer H., Kraaij R., Toledo S.P.A., Post M., Fridman J.B., Hayashida C.Y., van Reen M., Milgrom E., Ropers H.-H., Mariman E., Themmen A.P.N., Brunner H.G.* Male pseudohermaphroditism due to a homozygous missense mutation of the luteinizing hormone receptor gene // *Nat. Genet.* – 1995. – **9**. – P. 160–164.

*Kremer H., Martens J.W.M., van Reen M., Verhoeff-Post M., Wit J.M., Otten B.J., Drop S.L.S., Delemarre-van de Waal H.A., Pombo-Arias M., De Luca F., Potau N., Buckler J.M.H., Jansen M., Parks J.S., Latif H.A., Moll G.W., Epping W., Saggese G., Mariman E.C.M., Themmen A.P.N., Brunner H.G.* A limited repertoire of mutations of the luteinizing hormone (LH) receptor gene in familial and sporadic patients with male LH-independent precocious puberty // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1999. – **84**. – P. 1136–1140.

*Kremer J.A.M., Tuerlings J.H.A.M., Meuleman E.J.H., Schoute F., Mariman E., Smeets D.F.C.M., Hoefsloot L.H., Braat D.D.M., Merkus H.M.W.M.* Microdeletions of the Y chromosome and intracytoplasmic sperm injection: from gene to clinic // *Hum. Reprod.* – 1997. – **12**. – P. 687–691.

*Kremer J.A.M., Tuerlings J.H.A.M., Borm G., Hoefsloot L.H., Meuleman E.J.H., Braat D.D.M., Brunner H.G., Merkus H.M.W.M.* Does intracytoplasmic sperm injection lead to a rise in the frequency of microdeletions in the AZFc region of the Y chromosome in future generations? // *Hum. Reprod.* – 1998. – **13**. – P. 2808–2811.

*Krone N., Riepe F.G., Grutzinger J., Partsch C.-J., Sippell W.G.* Functional characterization of two novel point mutations in the CYP21 gene causing simple virilizing forms of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – **90**. – P. 445–454.

*Kuhlenbaumer G., Kress W., Ringelstein E.B., Stogbauer F.* Thirty-seven CAG repeats in the androgen receptor gene in two healthy individuals // *J. Neurol.* – 2001. – **248**. – P. 23–26.

*Kumar C., Kleyman S.M., Samonte R.V.,*

- Verma R.S.* Marker chromosome in fetal loss // *Hum. Reprod.* – 1997. – **12**. – P. 1321–1324.
- Kumar T.R., Varani S., Wreford N.G., Telfer N.M., de Kretser D.M., Matzuk M.M.* Male reproductive phenotypes in double mutant mice lacking both FSH $\beta$  and activin receptor IIA // *Endocrinology*. – 2001. – **142**. – P. 3512–3518.
- Kurilo L.F., Lukasheva L.I., Bartzeva O.B. et al.* Investigation of deletions of AZF loci in infertile marriage: Abstr. 2<sup>nd</sup> Eur. Cytogen. Conf. (Vienna, 3–6 July, 1999) // *Cytogenet. Cell Genet.* – 1999. – **85**. – P. 53–54.
- Kuroda-Kawaguchi T., Skaletsky H., Brown L.G., Minx P.J., Cordum H.S., Waterston R.H., Wilson R.K., Silber S., Oates R., Rozen S., Page D.C.* The AZFc region of the Y chromosome features massive palindromes and uniform recurrent deletions in infertile men // *Nat. Genet.* – 2001. – **29**. – P. 279–286.
- Lahn B.T., Page D.C.* Functional coherence of the human Y chromosome // *Science*. – 1997. – **278**. – P. 675–680.
- Lahn B.T., Page D.C.* Retroposition of autosomal mRNA yielded testis-specific gene family on human Y chromosome // *Nat. Genet.* – 1999. – **21**. – P. 429–433.
- Lajic S., Clauin S., Robins T., Vexiau P., Blanche H., Bellane-Chantelot C., Wedell A.* Novel mutations in CYP21 detected in individuals with hyperandrogenism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – **87**. – P. 2824–2829.
- Lala D.S., Rice D.A., Parker K.L.* Steroidogenic factor I, a key regulator of steroidogenic enzyme expression, is the mouse homolog of fushi tarazu-factor I // *Mol. Endocrinol.* – 1992. – **6**. – P. 1249–1258.
- Lane A.H., Lee M.M.* Clinical applications of Mullerian inhibiting substance in patients with gonadal disorders // *Endocrinologist*. – 1999. – **9**. – P. 208–215.
- Lange R., Krause W., Engel W.* Analyses of meiotic chromosomes in testicular biopsies of infertile patients // *Hum. Reprod.* – 1997. – **12**. – P. 2154–2158.
- La Spada A.R., Wilson E.M., Lubahn D.B., Harding A.E., Fischbeck K.H.* Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy // *Nature*. – 1991. – **352**. – P. 77–79.
- La Spada A.R., Roling D.B., Harding A.E., Warner C.L., Spiegel R., Hausmanowa-Petrusewicz I., Yee W.C., Fischbeck K.H.* Meiotic stability and genotype–phenotype correlation of the trinucleotide repeat in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy // *Nat. Genet.* – 1992. – **2**. – P. 301–304.
- Latronico A.C., Chai Y., Arnhold I.J.P., Liu X., Mendonca B.B., Segaloff D.L.* A homozygous microdeletion in helix 7 of the luteinizing hormone receptor associated with familial testicular and ovarian resistance is due to both decreased cell surface expression and impaired effector activation by the cell surface receptor // *Mol. Endocrinol.* – 1998. – **12**. – P. 442–450.
- Lau Y.F.* Gonadoblastoma, testicular and prostate cancers, and the TSPY gene // *Am. J. Hum. Genet.* – 1999. – **64**. – P. 921–927.
- Laue L., Chan W.-Y., Hsueh A.J., Kudo M., Hsu S.Y., Wu S.-M., Blomberg L., Cutler G.B. Jr.* Genetic heterogeneity of constitutively activating mutations of the human luteinizing hormone receptor in familial male-limited precocious puberty // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1995. – **92**. – P. 1906–1910.
- Layman L.C.* The molecular basis of human hypogonadotropic hypogonadism // *Mol. Genet. Metab.* – 1999. – **68**. – P. 191–199.
- Ledig S., Jakubiczka S., Neulen J., Aulepp U., Burck-Lehmann U., Mohnike K., Thiele H., Zierler H., Brewer C., Wieacker P.* Novel and recurrent mutations in patients with androgen insensitivity syndromes // *Horm. Res.* – 2005. – **63**. – P. 263–269.
- Lejeune J.* Les consequences meiotiques des remaniements chromosomiques // *Ann. Genet.* – 1965. – **8**. – P. 9–10.
- Lespinasse J., North M.O., Paravy C., Brunel M.J., Malzac P., Blouin J.L.* A balanced complex chromosomal rearrangement (BCCR) in a family with reproductive failure // *Hum. Reprod.* – 2003. –

18. – P. 2058–2066.

*Leung M.Y., Al-Muslim O., Wu S.-M., Aziz A., Inam S., Awadh M., Rennert O.M., Chan W.-Y.* A novel missense homozygous inactivating mutation in the fourth transmembrane helix of the luteinizing hormone receptor in Leydig cell hypoplasia // *Am. J. Med. Genet. A.* – 2004. – **130**. – P. 146–153.

*Levallet J., Bilinska B., Mittre H., Genissel C., Fresnel J., Carreau S.* Expression and immunolocalization of functional cytochrome P450 aromatase in mature rat testicular cells // *Biol. Reprod.* – 1998. – **58**. – P. 919–926.

*Lewis-Jones D.I., Gazvani M.R., Mountford R.* Cystic fibrosis in infertility: screening before assisted reproduction: opinion // *Hum. Reprod.* – 2000. – **15**. – P. 2415–2417.

*Lieblich J.M., Rogol A.D., White B.J., Rosen S.W.* Syndrome of anosmia with hypogonadotropic hypogonadism (Kallmann syndrome): clinical and laboratory studies in 23 cases // *Am. J. Med.* – 1982. – **73**. – P. 506–519.

*Lim H.N., Nixon R.M., Chen H., Hughes I.A., Hawkins J.R.* Evidence that longer androgen receptor polyglutamine repeats are a causal factor for genital abnormalities // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – **86**. – P. 3207–3210.

*Lin D., Sugawara T., Strauss J.F. III, Clark B.J., Stocco D.M., Saenger P., Rogol A., Miller W.L.* Role of steroidogenic acute regulatory protein in adrenal and gonadal steroidogenesis // *Science.* – 1995. – **267**. – P. 1828–1831.

*Lindqvist A., Hughes I.A., Andersson S.* Substitution mutation C268Y causes 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase 3 deficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – **86**. – P. 921–923.

*Lindstedt G., Nyström E., Matthews C., Ernest I., Janson P.O., Chatterjee K.* Follitropin (FSH) deficiency in an infertile male due to FSH $\beta$  gene mutation: a syndrome of normal puberty and virilization but underdeveloped testicles with azoospermia, low FSH but high luteinizing hormone and normal serum testosterone concentrations // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 1998. – **36**. – P. 663–665.

*Liow S.L., Ghadessy F.J., Ng S.C., Yong E.L.Y.*

chromosome microdeletions, in azoospermic or near-azoospermic subjects, are located in the AZFc (DAZ) subregion // *Mol. Hum. Reprod.* – 1998. – **4**. – P. 763–768.

*Little M.H., Dunn R., Byrne J.A., Seawright A., Smith P.J., Pritchard-Jones K., van Heyningen V., Hastie N.D.* Equivalent expression of paternally and maternally inherited WT1 alleles in normal fetal tissue and Wilms' tumours // *Oncogene.* – 1992a. – **7**. – P. 635–641.

*Little M.H., Prosser J., Condie A., Smith P.J., Van Heyningen V., Hastie N.D.* Zinc finger point mutations within the WT1 gene in Wilms' tumor patients // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1992b. – **89**. – P. 4791–4795.

*Little M.H., Williamson K.A., Mannens M., Kelsey A., Gosden C., Hastie N.D., van Heyningen V.* Evidence that WT1 mutations in Denys-Drash syndrome patients may act in a dominant-negative fashion // *Hum. Mol. Genet.* – 1993. – **2**. – P. 259–264.

*Liu G., Duranteau L., Carel J.-C., Monroe J., Doyle D.A., Shenker A.* Leydig-cell tumors caused by an activating mutation of the gene encoding the luteinizing hormone receptor // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – **341**. – P. 1731–1736.

*Liu G.-Z., Wang H., Wang Z.* Identification of a highly conserved domain in the androgen receptor that suppresses the DNA-binding domain-DNA interactions // *J. Biol. Chem.* – 2003. – **278**. – P. 14956–14960.

*Lubahn D.B., Joseph D.R., Sullivan P.M., Willard H.F., French F.S., Wilson E.M.* Cloning of human androgen receptor complementary DNA and localization to the X chromosome // *Science.* – 1988. – **240**. – P. 327–330.

*Lubahn D.B., Moyer J.S., Golding T.S., Couse J.F., Korach K.S., Smithies O.* Alteration of reproductive function but not prenatal sexual development after insertional disruption of the mouse estrogen receptor gene // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1993. – **90**. – P. 11162–11166.

*Luisi S., Florio P., Reis F.M., Petraglia F.* Inhibins in female and male reproductive physiology: role in gametogenesis, conception, implantation and early pregnancy // *Hum.*

Reprod. Update. – 2005. – **11**. – P. 123–135.

Ma K., Sharkey A., Kirsch S., Vogt P., Keil R., Hargreave T.B., McBeath S., Chandley A.C. Towards the molecular localization of the AZF locus: mapping of microdeletions in azoospermic men within 14 subintervals of interval 6 of the human Y chromosome // *Hum. Mol. Genet.* – 1992. – **1**. – P. 29–33.

Ma K., Inglis J.D., Sharkey A., Bickmore W.A., Hill R.E., Prosser E.J., Speed R.M., Thompson E.J., Jobling M., Taylor K. et al. A Y chromosome gene family with RNA-binding protein homology: candidates for the azoospermia factor AZF controlling human spermatogenesis // *Cell.* – 1993. – **75**. – P. 1287–1295.

Ma K., Mallidis C., Bhasin S. The role of Y chromosome deletions in male infertility // *Eur. J. Endocrinol.* – 2000. – **142**. – P. 418–430.

Machev N., Saut N., Longepied G., Terriou P., Navarro A., Levy N., Guichaoua M., Metzler-Guillemain C., Collignon P., Frances A.-M., Belougne J., Clemente E., Chiaroni J., Chevillard C., Durand C., Ducourneau A., Pech N., McElreavey K., Mattei M.-G., Mitchell M.J. Sequence family variant loss from the AZFc interval of the human Y chromosome, but not gene copy loss, is strongly associated with male infertility // *J. Med. Genet.* – 2004. – **41**. – P. 814–825.

Madan K., Nieuwint A.W., van Bever Y. Recombination in a balanced complex translocation of a mother leading to a balanced reciprocal translocation in the child. Review of 60 cases of balanced complex translocations // *Hum. Genet.* – 1997. – **99**. – P. 806–815.

Maduro M.R., Lamb D.J. Understanding the new genetics of male infertility // *J. Urol.* – 2002. – **168**. – P. 2197–2205.

Maduro M.R., Casella R., Kim E., Lřvy N., Niederberger C., Lipshultz L.J., Lamb D.J. Microsatellite instability and defects in mismatch repair proteins: a new aetiology for Sertoli cell-only syndrome // *Mol. Hum. Reprod.* – 2003. – **9**. – P. 61–68.

Mahadevan M., Tsilfidis C., Sabourin L., Shutler G., Amemiya C., Jansen G., Neville C., Narang M., Barcelo J., O'Hoy K. et al. Myotonic

dystrophy mutation: an unstable CTG repeat in the 3' untranslated region of the gene // *Science.* – 1992. – **255**. – P. 1253–1255.

Mak V., Jarvi K.A. The genetics of male infertility // *J. Urol.* – 1996. – **156**. – P. 1245–1256.

Makridakis N.M., Di Salle E., Reichardt J.K. Biochemical and pharmacogenetic dissection of human steroid 5 alpha-reductase type II // *Pharmacogenetics.* – 2000. – **10**. – P. 407–413.

Mallet D., Bretones P., Michel-Calemard L., Dijoud F., David M., Morel Y. Gonadal dysgenesis without adrenal insufficiency in a 46,XY patient heterozygous for the nonsense C16X mutation: a case of SF1 haploinsufficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – **89**. – P. 4829–4832.

Manna P.R., Joshi L., Reinhold V.N., Aubert M.L., Suganuma N., Pettersson K., Huhtaniemi I.T. Synthesis, purification and structural and functional characterization of recombinant form of a common genetic variant of human luteinizing hormone // *Hum. Mol. Genet.* – 2002. – **11**. – P. 301–315.

Mark H.F.L. *Medical Cytogenetics.* – New York: Marcel Dekker, Inc., 2000. – 680 p.

Mark H.F.L., Deveau R.J. Modern medical genetics: a system approach // *J. Health Hum. Serv. Adm.* – 2001. – **24**. – P. 54–79.

Maroulis G.B., Parlow A.F., Marshall J.R. Isolated follicle-stimulating hormone deficiency in man // *Fertil. Steril.* – 1977. – **28**. – P. 818–822.

Marshall Graves J.A. Interactions between SRY and SOX genes in mammalian sex determination // *Bioessays.* – 1998. – **20**. – P. 264–269.

Martin R.H. Cytogenetic analysis of sperm from a man heterozygous for a pericentric inversion, inv (3) (p25q21) // *Am. J. Hum. Genet.* – 1991. – **48**. – P. 856–861.

Martin R.H., Ko E., Rademaker A. Distribution of aneuploidy in human gametes: comparison between human sperm and oocytes // *Am. J. Med. Genet.* – 1991. – **39**. – P. 321–331.

Martin R.H., Rademaker A. Reliability of aneuploidy estimates in human sperm: results of

- fluorescence in-situ hybridization studies using two different scoring criteria // *Mol. Reprod. Dev.* – 1995. – **42**. – P. 89–93.
- Martin R.H., Spriggs E., Rademaker A.W.* Multicolor fluorescence in situ hybridization analysis of aneuploidy and diploidy frequencies in 225,846 sperm from 10 normal men // *Biol. Reprod.* – 1996. – **54**. – P. 394–398.
- Martin R.H., Rademaker A.W., Greene C., Ko E., Hoang T., Barclay L., Chernos J.* A comparison of the frequency of sperm chromosome abnormalities in men with mild, moderate and severe oligozoospermia // *Biol. Reprod.* – 2003. – **69**. – P. 535–539.
- Martin R.M., Lin C.J., Costa E.M.F., de Oliveira M.L., Carrilho A., Villar H., Longui C.A., Mendonca B.B.* P450c17 deficiency in Brazilian patients: biochemical diagnosis through progesterone levels confirmed by Cyp17 genotyping // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – **88**. – P. 5739–5746.
- Martinez M.C., Bernabe M.J., Gomez E., Ballesteros A., Landeras J., Glover G., Gil-Salom M., Remohi J., Pellicer A.* Screening for AZF deletion in a large series of severely impaired spermatogenesis patients // *J. Androl.* – 2000. – **21**. – P. 65–655.
- Martini E., Geraedts J.P., Liebaers I., Land J.A., Capitano G.L., Ramaekers F.C., Hopman A.H.* Constitution of semen samples from XYY and XXY males as analysed by in-situ hybridization // *Hum. Reprod.* – 1996. – **11**. – P. 1638–1643.
- Massin N., Pecheux C., Eloit C., Bensimon J.-L., Galey J., Kuttann F., Hardelin J.-P., Dode C., Touraine P.* X chromosome-linked Kallmann syndrome: clinical heterogeneity in three siblings carrying an intragenic deletion of the KAL1 gene // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – **88**. – P. 2003–2008.
- Matzuk M.M., Lamb D.J.* Genetic dissection of mammalian fertility pathways // *Nat. Cell Biol.* – 2002. – 4 Suppl. – P. s41–s49.
- Mau U.A., Backert I.T., Kaiser P., Kiesel L.* Chromosomal findings in 150 couples referred for genetic counselling prior to intracytoplasmic sperm injection // *Hum. Reprod.* – 1997. – **12**. – P. 930–937.
- Mau-Holzmann U.A.* Somatic chromosomal abnormalities in infertile men and women // *Cytogenet. Genome. Res.* – 2005. – **111**. – P. 317–336.
- Mazen I., Gad Y.Z., Hafez M., Sultan C., Lumbroso S.* Molecular analysis of 5 $\alpha$ -reductase type 2 gene in eight unrelated egyptian children with suspected 5 $\alpha$ -reductase deficiency: prevalence of the G34R mutation // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* – 2003. – **58**. – P. 627–631.
- McCallum T.J., Milunsky J.M., Munarriz R., Carson R., Sadeghi-Nejad H., Oates R.D.* Unilateral renal agenesis associated with congenital bilateral absence of the vas deferens: phenotypic findings and genetic considerations // *Hum. Reprod.* – 2001. – **16**. – P. 282–288.
- McElreavey K., Cortes L.S.* X-Y translocations and sex differentiation // *Semin. Reprod. Med.* – 2001. – **19**. – P. 133–139.
- McGillivray B.C.* Genetic aspects of ambiguous genitalia // *Pediatr. Clin. North Am.* – 1992. – **39**. – P. 307–317.
- McLachlan R.I., de Kretser D.M.* Male infertility: the case for continued research // *Med. J. Aust.* – 2001. – **174**. – P. 116–117.
- McLaughlin D.T., Donahoe P.K.* Sex determination and differentiation // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – **350**. – P. 367–378.
- McNerlan S.E., Morrison P.J., McClure N., Nevin N.C.* A supernumerary chromosome 20, identified by FISH, in a male with azoospermia – cause or coincidence? // *Am. J. Med. Genet. A.* – 2003. – **117**. – P. 188–190.
- McPhaul M.J., Griffin J.E.* Male pseudohermaphroditism caused by mutations of the human androgen receptor // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1999. – **84**. – P. 3435–3441.
- McPhaul M.J., Marcelli M., Zoppi S., Griffin J.E., Wilson J.P.* Genetic basis of endocrine disease. 4. The spectrum of mutations in the androgen receptor gene that causes androgen resistance // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* –

1993. – **76**. – P. 17–23.

*Meeks J.J., Crawford S.E., Russell T.A., Morohashi K., Weiss J., Jameson J.L.* Dax1 regulates testis cord organization during gonadal differentiation // *Development*. – 2003. – **130**. – P. 1029–1036.

*Melo K.F.S., Mendonca B.B., Billerbeck A.E.C., Costa E.M.F., Inócio M., Silva F.A.Q., Leal A.M.O., Latronico A.C., Arnhold I.J.P.* Clinical, hormonal, behavioral, and genetic characteristics of androgen insensitivity syndrome in a Brazilian cohort: five novel mutations in the androgen receptor gene // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – **88**. – P. 3241–3250.

*Menke D.B., Mutter G.L., Page D.C.* Expression of DAZ, an azoospermia factor candidate, in human spermatogonia // *Am. J. Hum. Genet.* – 1997. – **60**. – P. 237–241.

*Meschede D., Horst J.* The molecular genetics of male infertility // *Mol. Hum. Reprod.* – 1997. – **3**. – P. 419–430.

*Meschede D., Froster U.G., Gullotta F., Nieschlag E.* Reproductive failure in a patient with neurofibromatosis – Noonan syndrome // *Am. J. Med. Genet.* – 1993. – **47**. – P. 346–351.

*Meschede D., Behre H.M., Nieschlag E., Horst J.* Kallmann–Syndrom. Pathophysiologie und Klinik // *Dtsch. Med. Wochenschr.* – 1994a. – **119**. – P. 1436–1442.

*Meschede D., Froster U.G., Bergmann M., Nieschlag E.* Familial pericentric inversion of chromosome 1 (p34q23) and male infertility with stage specific spermatogenic arrest // *J. Med. Genet.* – 1994b. – **31**. – P. 573–575.

*Meschede D., De Geyter C., Nieschlag E., Horst J.* Genetic risk in micromanipulative assisted reproduction // *Hum. Reprod.* – 1995. – **10**. – P. 2880–2886.

*Meschede D., Lemcke B., Exeler J.R., De Geyter C., Behre H.M., Nieschlag E., Horst J.* Chromosome abnormalities in 447 couples undergoing intracytoplasmic sperm injection – prevalence, types, sex distribution and reproductive relevance // *Hum. Reprod.* – 1998. –

**13**. – P. 576–582.

*Micic M., Micic S., Diklic V.* Low chiasma frequency as an aetiological factor in male infertility // *Clin. Genet.* – 1982. – **22**. – P. 266–269.

*Mifsud A., Sim C.K., Boettger-Tong H., Moreira S., Lamb D.J., Lipschultz L.I., Yong E.L.* Trinucleotide (CAG) repeat polymorphisms in the androgen receptor gene: molecular markers of risk for male infertility // *Fertil. Steril.* – 2001. – **75**. – P. 275–281.

*Miharu N., Best R.G., Young S.R.* Numerical chromosome abnormalities in spermatozoa of fertile and infertile men detected by fluorescence in situ hybridization // *Hum. Genet.* – 1994. – **93**. – P. 502–506.

*Milatiner D., Halle D., Huerta M., Margalioth E.J., Cohen Y., Ben-Chetrit A., Gal M., Mimon T., Eldar-Geva T.* Associations between androgen receptor CAG repeat length and sperm morphology // *Hum. Reprod.* – 2004. – **19**. – P. 1426–1430.

*Milazzo J.P., Rives N., Mousset-Simeon N., Mace B.* Chromosome constitution and apoptosis of immature germ cells present in sperm of two 47,XXY infertile males // *Hum. Reprod.* – 2006. – **21**. – P. 1749–1758.

*Millar R.P., Lu Z.-L., Pawson A.J., Flanagan C.A., Morgan K., Maudsley S.R.* Gonadotropin-releasing hormone receptors // *Endocr. Rev.* – 2004. – **25**. – P. 235–275.

*Miller W.L.* Congenital lipid adrenal hyperplasia: the human gene knockout for the steroidogenic acute regulatory protein // *J. Mol. Endocrinol.* – 1997. – **19**. – P. 227–240.

*Miller W.L.* Minireview: regulation of steroidogenesis by electron transfer // *Endocrinology*. – 2005. – **146**. – P. 2544–2550.

*Miller W.L., Strauss J.F. III.* Molecular pathology and mechanism of action of the steroidogenic acute regulatory protein, STAR // *J. Med. Genet.* – 1999. – **69**. – P. 131–141.

*Misrahi M., Meduri G., Pissard S., Bouvattier C., Beau I., Loosfelt H., Jolivet A., Rappaport R., Milgrom E., Bougneres P.* Comparison of immunocytochemical and molecular features

- with the phenotype in a case of incomplete male pseudohermaphroditism associated with a mutation of the luteinizing hormone receptor // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1997. – **82**. – P. 2159–2165.
- Mohandas T.K., Speed R.M., Passage M.B., Yen P.H., Chandley A.C., Shapiro L.J.* Role of the pseudoautosomal region in sex-chromosome pairing during male meiosis: meiotic studies in a man with a deletion of distal Xp // *Am. J. Hum. Genet.* – 1992. – **51**. – P. 526–533.
- Mongan N.P., Jддskeldinen J., Green K., Schwabe J.W., Shimura N., Dattani M., Hughes I.A.* Two de novo mutations in the AR gene cause the complete androgen insensitivity syndrome in a pair of monozygotic twins // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – **87**. – P. 1057–1061.
- Montague C.T., Farooqi I.S., Whitehead J.P., Soos M.A., Rau H., Wareham N.J., Sewter C.P., Digby J.E., Mohammed S.N., Hurst J.A., Cheetham C.H., Earley A.R., Barnett A.H., Prins J.B., O'Rahilly S.* Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans // *Nature*. – 1997. – **387**. – P. 903–908.
- Mooney S.D., Klein T.E., Altman R.B., Trifiro M.A., Gottlieb B.* A functional analysis of disease-associated mutations in the androgen receptor gene // *Nucleic Acids Res.* – 2003. – **31**. – P. e42.
- Moosani N., Chernos J., Lowry R.B., Martin R.H.* A 47,XXY fetus resulting from ICSI in a man with an elevated frequency of 24,XY spermatozoa // *Hum. Reprod.* – 1999. – **14**. – P. 1137–1139.
- Morel F., Roux C., Bresson J.L.* Segregation of sex chromosomes in spermatozoa of 46,XY/47,XXY men by multicolour fluorescence in-situ hybridization // *Mol. Hum. Reprod.* – 2000. – **6**. – P. 566–570.
- Morishima A., Grumbach M.M., Simpson E.R., Fisher C., Qin K.* Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1995. – **80**. – P. 3689–3698.
- Morohashi K.* Regulation of P-45011 beta gene (CYP11B) in steroidogenesis // *Tanpakushitsu Kakusan Koso.* – 1992. – **37**. – P. 3034–3042.
- Morris J.M.* The syndrome of testicular feminization in male pseudohermaphrodites // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1953. – **65**. – P. 1192–1211.
- Morrow A.F., Gyorki S., Warne G.L., Burger H.G., Bangah M.L., Outch K.H., Mirovics A., Baker H.W.* Variable androgen receptor levels in infertile men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1987. – **64**. – P. 1115–1121.
- Mosselman S., Polman J., Dijkema R.* ER $\beta$ : identification and characterization of a novel human estrogen receptor // *FEBS Lett.* – 1996. – **392**. – P. 49–53.
- Mueller B.A., Daling J.R.* Epidemiology of infertility. Extent of the problem-risk factors and associated social changes // *Controversies in reproductive endocrinology and infertility* / Ed M.R. Soules. – New York: Elsevier, 1989. – P. 1–13.
- Muller J., Gondos B., Kosugi S., Mori T., Shenker A.* Severe testotoxicosis phenotype associated with Asp578 $\rightarrow$ Tyr mutation of the lutrophin/choriogonadotrophin receptor gene // *J. Med. Genet.* – 1998. – **35**. – P. 340–341.
- Mueller R.F.* The Denys–Drash syndrome // *J. Med. Genet.* – 1994. – **31**. – P. 471–477.
- Munne S., Sandalinas M., Escudero T., Fung J., Gianaroli L., Cohen J.* Outcome of preimplantation genetic diagnosis of translocations // *Fertil. Steril.* – 2000. – **73**. – P. 1209–1218.
- Muscatelli F., Strom T.M., Walker A.P., Zanaria E., Recan D., Meindl A., Bardoni B., Guioli S., Zehetner G., Rabl W., Schwartz H.P., Kaplan J.-C., Camerino G., Meitinger T., Monaco A.P.* Mutations in the DAX-1 gene give rise to both X-linked adrenal hypoplasia congenita and hypogonadotropic hypogonadism // *Nature*. – 1994. – **372**. – P. 672–676.
- Mussig K., Kaltenbach S., Machicao F., Maser-Gluth C., Hartmann M.F., Wudy S.A., Schnauder G., Haring H.-U., Seif F.J., Gallwitz B.* 17 $\alpha$ -hydroxylase/17,20-lyase deficiency caused by a novel homozygous mutation (Y27Stop) in the

cytochrome CYP17 gene // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – **90**. – P. 4362–4365.

*Najmabadi H., Huang V., Yen P., Subbarao M.N., Bhasin D., Banaag L., Naseeruddin S., de Kretser D.M., Baker H.W., McLachlan R.I. et al.* Substantial prevalence of microdeletions of the Y-chromosome in infertile men with idiopathic azoospermia and oligozoospermia detected using a sequence-tagged site-based mapping strategy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1996. – **81**. – P. 1347–1352.

*Nakae J., Tajima T., Sugawara T., Arakane F., Hanaki K., Hotsubo T., Igarashi N., Igarashi Y., Ishii T., Koda N., Kondo T., Kohno H., Nakagawa Y., Tachibana K., Takeshima Y., Tsubochi K., Strauss J.F. III, Fujieda K.* Analysis of the steroidogenic acute regulatory protein (StAR) gene in Japanese patients with congenital lipoid adrenal hyperplasia // *Hum. Mol. Genet.* – 1997. – **6**. – P. 571–576.

*Navarro J., Templado C., Benet J., Lange R., Rajmil O., Egozcue J.* Sperm chromosome studies in an infertile man with partial, complete asynapsis of meiotic bivalents // *Hum. Reprod.* – 1990. – **5**. – P. 227–229.

*Navarro J., Benet J., Martorell M.R., Templado C., Egozcue J.* Segregation analysis in a man heterozygous for a pericentric inversion of chromosome 7 (p13;q36) by sperm chromosome studies // *Am. J. Hum. Genet.* – 1993. – **53**. – P. 214–219.

*Neesen J., Kirschner R., Ochs M., Schmiedl A., Habermann B., Mueller C., Holstein A.F., Nuesslein T., Adham I., Engel W.* Disruption of an inner arm dynein heavy chain gene results in asthenozoospermia and reduced ciliary beat frequency // *Hum. Mol. Genet.* – 2001. – **10**. – P. 1117–1128.

*Nef S., Parada L.F.* Cryptorchidism in mice mutant for INSL3 // *Nat. Genet.* – 1999. – **22**. – P. 295–299.

*Nef S., Parada L.F.* Hormones in male sexual development // *Genes Dev.* – 2000. – **14**. – P. 3075–3086.

*Nemeth A.H., Gallen I.W., Crocker M., Levy E., Maher E.* Klinefelter-like phenotype and primary infertility in a male with a paracentric Xq

inversion // *J. Med. Genet.* – 2002. – **39**. – P. e28.

*Netchine I., Sobrier M.-L., Krude H., Schnabel D., Maghnie M., Marcos E., Duriez B., Cacheux V., Moers A., Goosens M., Gruters A., Amselem S.* Mutations in LHX3 result in a new syndrome revealed by combined pituitary hormone deficiency // *Nat. Genet.* – 2000. – **25**. – P. 182–186.

*Neugebauer D.C., Neuwinger J., Jockenhovel F., Nieschlag E.* '9 + 0' axoneme in spermatozoa and some nasal cilia of a patient with totally immotile spermatozoa associated with thickened sheath and short midpiece // *Hum. Reprod.* – 1990. – **5**. – P. 981–986.

*New M.I.* Male pseudohermaphroditism due to 17 $\alpha$ -hydroxylase deficiency // *J. Clin. Invest.* – 1970. – **49**. – P. 1930–1941.

*Nielsen J., Sillesen I.* Incidence of chromosome aberrations among 11148 newborn children // *Humangenetik.* – 1975. – **30**. – P. 1–12.

*Nieschlag E.* Classification of andrological disorders // *Andrology: Male Reproductive Health and Dysfunction* / Eds E. Nieschlag and H. Behre. – Berlin: Springer-Verlag, 1997. – P. 81–83.

*Nilsson C., Pettersson K., Millar R.P., Coerver K.A., Matzuk M.M., Huhtaniemi I.T.* Worldwide frequency of a common genetic variant of luteinizing hormone: an international collaborative research // *Fertil. Steril.* – 1997. – **67**. – P. 998–1004.

*Noonan J.A.* Hypertelorism with Turner phenotype. A new syndrome with associated congenital heart disease // *Am. J. Dis. Child.* – 1968. – **116**. – P. 373–380.

*Oates R.D., Amos J.A.* The genetic basis of congenital bilateral absence of the vas deferens, and cystic fibrosis // *J. Androl.* – 1994. – **15**. – P. 1–8.

*O'Donnell L., Robertson K.M., Jones M.E., Simpson E.R.* Estrogen and spermatogenesis // *Endocr. Rev.* – 2001. – **22**. – P. 289–318.

*Okada H., Fujioka H., Tatsumi N., Kanzaki M., Okuda Y., Fujisawa M., Hazama M., Matsumoto O., Gohji K., Arakawa S., Kamidomo S.* Klinefelter's syndrome in the



- male infertility clinic // *Hum. Reprod.* – 1999. – **14**. – P. 946–952.
- Okuyama E., Nishi N., Onishi S., Itoh S., Ishii Y., Miyanaka H., Fujita K., Ichikawa Y.* A novel splicing junction mutation in the gene for the steroidogenic acute regulatory protein causes congenital lipoid adrenal hyperplasia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1997. – **82**. – P. 2337–2342.
- Olbrich H., Haffner K., Kispert A., Volkel A., Volz A., Sasmaz G., Reinhardt R., Hennig S., Lehrach H., Konietzko N., Zariwala M., Noone P.G., Knowles M., Mitchison H.M., Meeks M., Chung E.M.K., Hildebrandt F., Sudbrak R., Omran H.* Mutations in DNAH5 cause primary ciliary dyskinesia and randomization of left-right asymmetry // *Nat. Genet.* – 2002. – **30**. – P. 143–144.
- Oliva R., Margarit E., Ballesca J.-L., Carrio A., Sanchez A., Mila M., Jimenez L., Alvarez-Vijande J.-R., Ballesta F.* Prevalence of Y chromosome microdeletions in oligospermic and azospermic candidates for intracytoplasmic sperm injection // *Fertil. Steril.* – 1998. – **70**. – P. 506–510.
- Oliveira L.M.B., Seminara S.B., Beranova M., Hayes F.J., Valkenburgh S.B., Schipani E., Costa E.M.F., Latronico A.C., Crowley W.F. Jr., Vallejo M.* The importance of autosomal genes in Kallmann syndrome: genotype-phenotype correlations and neuroendocrine characteristics // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – **86**. – P. 1532–1538.
- Oliver-Bonet M., Navarro J., Codina-Pascual M., Carrera M., Egozcue J., Benet J.* Meiotic segregation analysis in a t(4;8) carrier: comparison of FISH methods on sperm chromosome metaphases and interphase sperm nuclei // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2001. – **9**. – P. 395–403.
- Omran H., Haffner K., Volkel A., Kuehr J., Ketelsen U.-P., Ross U.-H., Konietzko N., Wienker T., Brandis M., Hildebrandt F.* Homozygosity mapping of a gene locus for primary ciliary dyskinesia on chromosome 5p and identification of the heavy dynein chain DNAH5 as a candidate gene // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2000. – **23**. – P. 696–702.
- Oppelt P., Strissel P.L., Kellermann A., Seeber S., Humeny A., Beckmann M.W., Strick R.* DNA sequence variations of the entire anti-Mullerian hormone (AMH) gene promoter and AMH protein expression in patients with the Mayer-Rokitanski-Kuster-Hauser syndrome // *Hum. Reprod.* – 2005. – **20**. – P. 149–157.
- Pabst B., Glaubitz R., Schalk T., Schneider U., Schulze W., Miller K.* Reciprocal translocation between Y chromosome long arm euchromatin and the short arm of chromosome 1 // *Ann. Genet.* – 2002. – **45**. – P. 5–8.
- Page D.C., Mosher R., Simpson E.M., Fisher E.M.C., Mardon G., Pollack J., McGillivray B., de la Chapelle A., Brown L.G.* The sex-determining region of the human Y chromosome encodes a finger protein // *Cell.* – 1987. – **51**. – P. 1091–1104.
- Page D.C., Silber S., Brown L.G.* Men with infertility caused by AZFc deletion can produce sons by intracytoplasmic sperm injection, but are likely to transmit the deletion and infertility // *Hum. Reprod.* – 1999. – **14**. – P. 1722–1726.
- Park J.K., Ozata M., Chorich L.P., Cheng L., Bick D.P., Sherins R.J., Ozdemir I.C., Bolu E., Cogan J.D., Phillips J.A. III, Layman L.C.* Analysis of the PROP1 gene in a large cohort of patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* – 2004. – **60**. – P. 147–149.
- Park S.Y., Jameson J.L.* Minireview: transcriptional regulation of gonadal development and differentiation // *Endocrinology.* – 2005. – **146**. – P. 1035–1042.
- Parker K.L., Schedl A., Schimmer B.P.* Gene interactions in gonadal development // *Annu. Rev. Physiol.* – 1999. – **61**. – P. 417–433.
- Patrizio P., Leonard D.G.B., Chen K.-L., Hernandez-Ayup S., Trounson A.O.* Larger trinucleotide repeat size in the androgen receptor gene of infertile men with extremely severe oligozoospermia // *J. Androl.* – 2001. – **22**. – P. 444–448.
- Payne A.H., Hales D.B.* Overview of steroidogenic enzymes in the pathway from cholesterol to active steroid hormones // *Endocr. Rev.* –

2004. – **25**. – P. 947–970

*Pearson P.L., Ellis J.D., Evans H.J.* A gross reduction in chiasma formation during meiotic prophase and a defective DNA repair mechanism associated with a case of human male infertility // *Cytogenetics*. – 1970. – **9**. – P. 460–467.

*Pedersen H., Rebbe H.* Absence of arms in the axoneme of immotile human spermatozoa // *Biol. Reprod.* – 1975. – **12**. – P. 541–544.

*Pellestor F., Sele B., Jalbert H.* Chromosome analysis of spermatozoa from a male heterozygous for a 13;14 Robertsonian translocation // *Hum. Genet.* – 1987. – **76**. – P. 116–120.

*Pellestor F., Girardet A., Lefort G., Andreo B., Charlieu J.P.* Rapid chromosome detection in human gametes, zygotes, and preimplantation embryos using the PRINS technique // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 1996a. – **13**. – P. 675–680.

*Pellestor F., Girardet A., Coignet L., Andreo B., Charlieu J.P.* Assessment of aneuploidy for chromosomes 8, 9, 13, 16, and 21 in human sperm by using primed in situ labeling technique // *Am. J. Hum. Genet.* – 1996b. – **58**. – P. 797–802.

*Pellestor F., Quennesson I., Coignet L., Girardet A., Andreo B., Charlieu J.P.* Direct detection of disomy in human sperm by the PRINS technique // *Hum. Genet.* – 1996b. – **97**. – P. 21–25.

*Pellestor F., Imbert I., Andreo B., Lefort G.* Study of occurrence of interchromosomal effect in spermatozoa of chromosomal rearrangement carriers by fluorescence in-situ hybridization and primed in situ labelling techniques // *Hum. Reprod.* – 2001. – **16**. – P. 1155–1164.

*Pellestor F., Imbert I., Andreo B.* Rapid chromosome detection by PRINS in human sperm // *Am. J. Med. Genet.* – 2002a. – **107**. – P. 109–114.

*Pellestor F., Malki S., Andreo B., Lefort G.* Ultra-rapid multicolor PRINS protocol for detection in human sperm // *Chromosome Res.* – 2002b. – **10**. – P. 359–367.

*Pelletier J., Bruening W., Kashtan C.E., Mauer S.M., Manivel J.C., Striegel J.E., Houghton D.C., Junien C., Habib R., Fouser L., Fine R.N., Silverman B.L., Haber D.A., Housman D.* Germline mutations in the Wilms' tumor suppressor gene are associated with abnormal urogenital development in Denys-Drash syndrome // *Cell*. – 1991a. – **67**. – P. 437–447.

*Pelletier J., Bruening W., Li F.P., Haber D.A., Glaser T., Housman D.E.* WT1 mutations contribute to abnormal genital system development and hereditary Wilms' tumour // *Nature*. – 1991b. – **353**. – P. 431–434.

*Pennarun G., Escudier E., Chapelin C., Bridoux A.-M., Cacheux V., Roger G., Clement A., Goossens M., Amselem S., Duriez B.* Loss-of-function mutations in a human gene related to *Clamydomonas reinhardtii* dynein IC78 result in primary ciliary dyskinesia // *Am. J. Hum. Genet.* – 1999. – **65**. – P. 1508–1519.

*Peschka B., Leygraaf J., van der Ven K., Montag M., Schartmann B., Schubert R., van der Ven H., Schwanitz G.* Type and frequency of chromosome aberrations in 781 couples undergoing intracytoplasmic sperm injection // *Hum. Reprod.* – 1999. – **14**. – P. 2257–2263.

*Phillip M., Arbelle J.E., Segev Y., Parvari R.* Male hypogonadism due to a mutation in the gene for the  $\beta$ -subunit of follicle-stimulating hormone // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – **338**. – P. 1729–1732.

*Picard J.Y., Benarous R., Guerrier D., Josso N., Kahn A.* Cloning and expression of cDNA for anti-Mullerian hormone // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1986. – **83**. – P. 5464–5468.

*Pitteloud N., Boepple P.A., DeCruz S., Valkenburgh S.B., Crowley W.F. Jr., Hayes F.J.* The fertile eunuch variant of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: spontaneous reversal associated with a homozygous mutation in the gonadotropin-releasing hormone receptor // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – **86**. – P. 2470–2475.

*Pitteloud N., Hayes F.J., Boepple P.A., DeCruz S., Seminara S.B., MacLaughlin D.T., Crowley W.F. Jr.* The role of prior pubertal

- development, biochemical markers of testicular maturation, and genetics in elucidating the phenotypic heterogeneity of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – **87**. – P. 152–160.
- Pitteloud N., Villegas J., Dwyer A.A., Crowley W.F. Jr., McPhaul M.J., Hayes F.J.* Acute stress masking the biochemical phenotype of partial androgen insensitivity syndrome in a patient with a novel mutation in the androgen receptor // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – **89**. – P. 1053–1058.
- Pitteloud N., Acierno J.S. Jr., Meysing A.U., Dwyer A.A., Hayes F.J., Crowley W.F. Jr.* Reversible Kallmann syndrome, delayed puberty, and isolated anosmia occurring in a single family with a mutation in the fibroblast growth factor receptor 1 gene // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – **90**. – P. 1317–1322.
- Prader A., Anders G.J.* On the genetics of congenital lipoid hyperplasia of the adrenals // *Helv. Paediatr. Acta.* – 1962. – **17**. – P. 285–289.
- Prader A., Gurtner H.P.* Das Syndrom des Pseudohermaphroditismus masculinus bei kongenitaler Nebennierenrindenhypertrophie ohne Androgenüberproduktion (adrenaler Pseudohermaphroditismus masculinus) // *Helv. Paediatr. Acta.* – 1955. – **10**. – P. 397–412.
- Prader A., Siebenmann R.E.* Nebenniereninsuffizienz bei kongenitaler Lipoidhyperplasie der Nebennieren // *Helv. Paediatr. Acta.* – 1957. – **12**. – P. 569–595.
- Pryor J.L., Kent-First M., Muallem A., Van Bergen A.H., Nolten W.E., Meisner L., Roberts K.P.* Microdeletions in the Y chromosome of infertile men // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – **336**. – P. 534–539.
- Quigley C.A., De Bellis A., Marschke K.B., el-Awady M.K., Wilson E.M., French F.S.* Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspectives // *Endocr. Rev.* – 1995. – **16**. – P. 271–321.
- Quilter C.R., Svennevik E.C., Serhal P., Ralph D., Bahadur G., Stanhope R., Sutterlin M., Delhanty J.D.A., Taylor K.E.* Cytogenetic and Y chromosome microdeletion screening of a random group of infertile males // *Fertil. Steril.* – 2003. – **79**. – P. 301–307.
- Quintana-Murci L., Krausz C., Heyer E., Gromoll J., Seifer I., Barton D.E., Barrett T., Skakkebaek N.E., Rajpert-De Meyts E., Mitchell M., Lee A.C., Jobling M.A., McElreavey K.* The relationship between Y chromosome DNA haplotypes and Y chromosome deletions leading to male infertility // *Hum. Genet.* – 2001. – **108**. – P. 55–58.
- Qureshi S.J., Ross A.R., Ma K., Cooke H.J., McIntyre M.A., Chandley A.C., Hargreave T.B.* Polymerase chain reaction screening of Y chromosome microdeletions: a first step towards the diagnosis of genetically-determined spermatogenic failure in men // *Mol. Hum. Reprod.* – 1996. – **2**. – P. 775–779.
- Ramkisson Y., Goodfellow P.* Early steps in mammalian sex determination // *Curr. Opin. Genet. Dev.* – 1996. – **6**. – P. 316–321.
- Rave-Harel N., Madgar I., Goshen R., Nissim-Rafinia M., Ziadni A., Rahat A., Chiba O., Kalman Y.M., Brautbar C., Levinson D., Augarten A., Kerem E., Kerem B.* CFTR haplotype analysis reveals genetic heterogeneity in the etiology of congenital bilateral aplasia of the vas deferens // *Am. J. Hum. Genet.* – 1995. – **56**. – P. 1359–1366.
- Rawe V.Y., Brugo Olmedo S., Nodar F.N., Doncel G.D., Acosta A.A., Votullo A.D.* Cytoskeletal organization defects and abortive activation in human oocytes after IVF and ICSI failure // *Mol. Hum. Reprod.* – 2000. – **6**. – P. 510–516.
- Rawe V.Y., Galaverna G.D., Acosta A.A., Brugo Olmedo S., Chemes H.E.* Incidence of tail structure distortions associated with dysplasia of the fibrous sheath in human spermatozoa // *Hum. Reprod.* – 2001. – **16**. – P. 879–886.
- Raymond C.S., Shamu C.E., Shen M.M., Seifert K.J., Hirsch B., Hodgkin J., Zarkower D.* Evidence for evolutionary conservation of sex-determining genes // *Nature.* – 1998. – **391**. – P. 691–695.
- Raymond C.S., Parker E.D., Kettlewell J.R., Brown L.G., Page D.C., Kusz K., Jaruzelska J.,*

Reinberg Y., Flejter W.L., Bardwell V.J., Hirsch B., Zarkower D. A region of human chromosome 9p required for testis development contains two genes related to known sexual regulators // *Hum. Mol. Genet.* – 1999. – **8**. – P. 989–996.

Reddy J.C., Licht J.D. The WT1 Wilms' tumor suppressor gene: how much do we really know? // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1996. – **1281**. – P. 1–28.

Redman J.B., Fenwick R.G. Jr., Fu Y.H., Pizzuti A., Caskey C.T. Relationship between parental trinucleotide GCT repeat length and severity of myotonic dystrophy in offspring // *JAMA.* – 1993. – **269**. – P. 1960–1965.

Reijo R., Lee T.-Y., Salo P., Alagappan R., Brown L.G., Rosenberg M., Rozen S., Jaffe T., Straus D., Hovatta O., de la Chapelle A., Silber S., Page D.C. Diverse spermatogenic defects in humans caused by Y chromosome deletions encompassing a novel RNA-binding protein gene // *Nat. Genet.* – 1995. – **10**. – P. 383–393.

Reijo R., Alagappan R.K., Patrizio P., Page D.C. Severe oligozoospermia resulting from deletions of azoospermia factor gene on Y chromosome // *Lancet.* – 1996a. – **347**. – P. 1290–1293.

Reijo R., Seligman J., Dinulos M.B., Jaffe T., Brown L.G., Disteché C.M., Page D.C. Mouse autosomal homolog of DAZ, a candidate male sterility gene in humans, is expressed in male germ cells before and after puberty // *Genomics.* – 1996b. – **35**. – P. 346–352.

Repping S., de Vries J.W.A., van Daalen S.K.M., Korver C.M., Leschot N.J., van der Veen F. The use of spermHALO-FISH to determine DAZ gene copy number // *Mol. Hum. Reprod.* – 2003. – **9**. – P. 183–188.

Reutens A.T., Achermann J.C., Ito M., Ito M., Gu W.-X., Habiby R.L., Donohoue P.A., Pang S., Hindmarsh P.C., Jameson J.L. Clinical and functional effects of mutations in the DAX1 gene in patients with adrenal hypoplasia congenita // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1999. – **84**. – P. 504–511.

Revelli A., Tur-Kaspa I., Holte J.G., Massobrio M. *Biotechnology of Human Reproduction.* – Boca

Raton etc.: Parthenon Group, 2003. – 464 p.

Reynaud R., Chadli-Chaieb M., Vallette-Kasic S., Barlier A., Sarles J., Pellegrini-Bouiller I., Enjalbert A., Chaieb L., Brue T. A familial form of congenital hypopituitarism due to a PROP1 mutation in a large kindred: phenotypic and in vitro functional studies // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – **89**. – P. 5779–5786.

Reynaud R., Barlier A., Vallette-Kasic S., Saveanu A., Guillet M.-P., Simonin G., Enjalbert A., Valensi P., Brue T. An uncommon phenotype with familial central hypogonadism caused by a novel PROP1 gene mutant truncated in the transactivation domain // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – **90**. – P. 4880–4887.

Rigola M.A., Carrera M., Ribas I., Egozcue J., Miro R., Fuster C. A comparative genomic hybridization study in a 46,XX male // *Fertil. Steril.* – 2002. – **78**. – P. 186–188.

Risbridger G.P., Cancilla B. Role of activins in the male reproductive tract // *Rev. Reprod.* – 2000. – **5**. – P. 99–104.

Rivera H., Gutierrez-Angulo M., Gomez-Sanchez H., Machas-Gomez N., Barros-Nunes P. True vs. false inv(Y)(p11q11.2): a familial instance concurrent with trisomy 21 // *Ann. Genet.* – 2002. – **45**. – P. 63–65.

Rives N., Joly G., Machy A., Simeon N., Leclerc P., Mace B. Assessment of sex chromosome aneuploidy in sperm nuclei from 47,XXY and 46,XY/47,XXY males: comparison with fertile and infertile males with normal karyotype // *Mol. Hum. Reprod.* – 2000. – **6**. – P. 107–112.

Robertson K.M., O'Donnell L., Jones M.E.E., Meachem S.J., Boon W.C., Fisher C.R., Graves K.H., McLachlan R.I., Simpson E.R. Impairment of spermatogenesis in mice lacking a functional aromatase (*cyp19*) gene // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1999. – **96**. – P. 7986–7991.

Robinson D.O., Jacobs P.A. The origin of the extra Y chromosome in males with a 47,XXY karyotype // *Hum. Mol. Genet.* – 1999. – **8**. – P. 2205–2209.

- Robinson W.P., Binkert F., Schinzel A.A., Basaran S., Mikelsaar R.* Multiple origins of X chromosome tetrasomy // *J. Med. Genet.* – 1994. – **31**. – P. 424–425.
- Rose E.A., Glaser T., Jones C., Smith C.L., Lewis W.H., Call K.M., Minden M., Champagne E., Bonetta L., Yeger H., Housman D.E.* Complete physical map of the WAGR region of 11p13 localizes a candidate Wilms' tumor gene // *Cell.* – 1990. – **60**. – P. 405–508.
- Rossmann C.M., Lee R.M., Forrest J.B., Newhouse M.T.* Nasal ciliary ultrastructure and function in patients with primary ciliary dyskinesia compared with that in normal subjects and in subjects with various respiratory diseases // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1984. – **129**. – P. 161–167.
- Rotman G., Shiloh Y.* ATM: from gene to function // *Hum. Mol. Genet.* – 1998. – **7**. – P. 1555–1563.
- Rottger S., Pasantes J.J., Baldermann C., Reichl E., Yen P.H., Hansmann I., Schempp W.* Familial mosaicism of del(Y) and inv del(Y) // *Cytogenet. Cell Genet.* – 2000. – **91**. – P. 208–211.
- Rousseau-Merck M.F., Atger M., Loosfelt H., Milgrom E., Berger R.* The chromosomal localization of the human follicle-stimulating hormone receptor gene (FSHR) on 2p21-p16 is similar to that of the luteinizing hormone receptor gene // *Genomics.* – 1993. – **15**. – P. 222–224.
- Rousseaux S., Chevret E., Monteil M., Cozzi J., Pelletier R., Delafontaine D., Sele B.* Sperm nuclei analysis of a Robertsonian t(14q;21q) carrier, by FISH, using three plasmids and two YAC probes // *Hum. Genet.* – 1995. – **96**. – P. 655–660.
- Rubes J., Vozdova M., Robbins W.A., Rezacova O., Perreault S.D., Wyrobek A.J.* Stable variants of sperm aneuploidy among healthy men show associations between germinal and somatic aneuploidy // *Am. J. Hum. Genet.* – 2002. – **70**. – P. 1507–1519.
- Rubio C., Gil-Salom M., Simon C., Vidal F., Rodrigo L., Minguez Y., Remohi J., Pellicer A.* Incidence of sperm chromosomal abnormalities in a risk population: relationship with sperm quality and ICSI outcome // *Hum. Reprod.* – 2001. – **16**. – P. 2084–2092.
- Rudak E., Jacobs P.A., Yanagimachi R.* Direct analysis of the chromosome constitution of human spermatozoa // *Nature.* – 1978. – **274**. – P. 911–913.
- Ruggiu M., Speed R., Taggart M., McKay S.J., Kilanowski F., Saunders P., Dorin J., Cooke H.J.* The mouse Dazl gene encodes a cytoplasmic protein essential for gametogenesis // *Nature.* – 1997. – **389**. – P. 73–77.
- Rutland J., de Jongh R.U.* Random ciliary orientation. A cause of respiratory tract disease // *N. Engl. J. Med.* – 1990. – **323**. – P. 1681–1684.
- Saez J.M., De Peretti E., Morera A.M., David M., Bertrand J.* Familial male pseudohermaphroditism with gynecomastia due to a testicular 17-ketosteroid reductase defect. I. Studies in vivo // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1971. – **32**. – P. 604–610.
- Salameh W., Choucair M., Guo T.B., Zahed L., Wu S.-M., Leung M.Y.-K., Rennert O.M., Chan W.-Y.* Leydig cell hypoplasia due to inactivation of luteinizing hormone receptor by a novel homozygous nonsense truncation mutation in the seventh transmembrane domain // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2005. – **229**. – P. 57–64.
- Sasaki G., Ogata T., Ishii T., Kosaki K., Sato S., Homma K., Takahashi T., Hasegawa T., Matsuo N.* Micropenis and the 5 $\alpha$ -reductase-2 (SRD5A2) gene: mutation and V89L polymorphism analysis in 81 Japanese patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – **88**. – P. 3431–3436.
- Sato N., Katsumata N., Kagami M., Hasegawa T., Hori N., Kawakita S., Minowada S., Shimotsuka A., Shishiba Y., Yokozawa M., Yasuda T., Nagasaki K., Hasegawa D., Hasegawa Y., Tachibana K., Naiki Y., Horikawa R., Tanaka T., Ogata T.* Clinical assessment and mutation analysis of Kallmann syndrome 1 (KAL1) and fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1, or KAL2) in

- five families and 18 sporadic patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – **89**. – P. 1079–1088.
- Saunders P.T.K., Millar M.R., Macpherson S., Irvine S., Groome N.P., Evans L.R., Sharpe R.M., Scobie G.A.* ER $\beta$ 1 and the ER $\beta$ 2 splice variant (ER $\beta$ cx/ $\beta$ 2) are expressed in distinct cell populations in the adult human testis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – **87**. – R 2706–2715.
- Saut N., Terriou P., Navarro A., Levy N., Mitchell M.J.* The human Y chromosome genes BPY2, CDY1 and DAZ are not essential for sustained fertility // *Mol. Hum. Reprod.* – 2000. – **6**. – P. 789–793.
- Savitsky K., Bar-Shira A., Gilad S., Rotman G., Ziv Y., Vanagaite L., Tagle D.A., Smith S., Uziel T., Sfez S. et al.* A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase // *Science.* – 1995. – **268**. – P. 1749–1753.
- Saxena R., Brown L.G., Hawkins T., Alagappan R.K., Skaletsky H., Reeve M.P., Reijo R., Rozen S., Dinulos M.B., Distech C.M., Page D.C.* The DAZ gene cluster on the human Y chromosome arose from an autosomal gene that was transposed, repeatedly amplified and pruned // *Nat. Genet.* – 1996. – **14**. – P. 292–299.
- Schaffler A., Barth N., Winkler K., Zietz B., Rummele P., Knuchel R., Scholmerich J., Palitzsch K.-D.* Identification of a new missense mutation (Gly95Glu) in a highly conserved codon within the high-mobility group box of the sex-determining region Y gene: report on a 46,XY female with gonadal dysgenesis and yolk-sac tumor // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – **85**. – P. 2287–2292.
- Schedewie H.K., Reiter E.O., Beitins I.Z., Seyed S., Wooten V.D., Jimenez J.F., Aiman E.J., De Vane G.W., Redman J.F., Elders M.J.* Testicular Leydig cell hyperplasia as a cause of familial sexual precocity // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1981. – **52**. – P. 271–278.
- Schiff J.D., Palermo G.D., Veeck L.L., Goldstein M., Rosenwaks Z., Schlegel P.N.* Success of testicular sperm injection in men with Klinefelter syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – **90**. – P. 6263–6267.
- Schinzel A.A.* Catalogue of unbalanced chromosome aberrations in man. – Berlin etc.: Walter de Gruyter, 2001. – 966 p.
- Schmid T.E., Brinkworth M.H., Hill F., Slotter E., Kamischke A., Marchetti F., Nieschlag E., Wyrobek A.J.* Detection of structural and numerical chromosomal abnormalities by ACM-FISH analysis in sperm of oligozoospermic infertility patients // *Hum. Reprod.* – 2004. – **19**. – P. 1395–1400.
- Sedlmeyer I.L., Pearce C.L., Trueman J.A., Butler J.L., Bersaglieri T., Read A.P., Clayton P.E., Kolonel L.N., Henderson B.E., Hirschhorn J.N., Palmert M.R.* Determination of sequence variation and haplotype structure for the gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and GnRH receptor genes: investigation of role in pubertal timing // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – **90**. – P. 1091–1099.
- Seminara S.B., Achermann J.C., Genel M., Jameson J.L., Crowley W.F. Jr.* X-linked adrenal hypoplasia congenita: a mutation in DAX1 expands the phenotypic spectrum in males and females // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1999. – **84**. – P. 4501–4509.
- Sermon K.* Current concepts in preimplantation genetic diagnosis (PGD): a molecular biologist's view // *Hum. Reprod. Update.* – 2002. – **8**. – P. 11–20.
- Seshagiri P.B.* Molecular insights into the causes of male infertility // *J. Biosci.* – 2001. – **26**. – P. 429–435.
- Shah K., Sivapalan G., Gibbons N., Tempest H., Griffin D.K.* The genetic basis of infertility // *Reproduction.* – 2003. – **126**. – P. 13–25.
- Shahid M., Dhillon V.S., Jain N., Hedau S., Diwakar S., Sachdeva P., Batra S., Das B.C., Husain S.A.* Two new novel point mutations localized upstream and downstream of the HMG box region of the SRY gene in three Indian 46,XY females with sex reversal and gonadal tumour formation // *Mol. Hum. Reprod.* – 2004. – **10**. – P. 521–526.
- Sharland M., Burch M., McKenna W.M., Patton M.A.* A clinical study of Noonan syn-

- drome // Arch. Dis. Child. – 1992. – **67**. – P. 178–183.
- Sharland M., Morgan M., Smith G., Burch M., Patton M.A. Genetic counselling in Noonan syndrome // Am. J. Med. Genet. – 1993. – **45**. – P. 437–440.
- Sharlip I.D., Jarow J.P., Belker A.M., Lipshultz L.I., Sigman M., Thomas A.J., Schlegel P.N., Howards S.S., Nehra A., Damewood M.D., Overstreet J.W., Sadovsky R. Best practice policies for male infertility // Fertil. Steril. – 2002. – **77**. – P. 873–882.
- Sharp A., Kusz K., Jaruzelska J., Tapper W., Szarras-Czapnik M., Wolski J., Jacobs P. Variability of sexual phenotype in 46,XX(SRY+) patients: the influence of spreading X inactivation versus position effects // J. Med. Genet. – 2005. – **42**. – P. 420–427.
- Shawlot W., Behringer R.R. Requirement for Lim1 in head-organizer function // Nature. – 1995. – **374**. – P. 425–430.
- Shenker A., Laue L., Kosugi S., Merendino J.J. Jr., Minegishi T., Cutler G.B. Jr. A constitutively activating mutation of the luteinizing hormone receptor in familial male precocious puberty // Nature. – 1993. – **365**. – P. 652–654.
- Sherbet D.P., Tiosano D., Kwist K.M., Hochberg Z., Auchus R.J. CYP17 mutation E305G causes isolated 17,20-lyase deficiency by selectively altering substrate binding // J. Biol. Chem. – 2003. – **278**. – P. 48563–48569.
- Shi Q., Martin R.H. Aneuploidy in human sperm: a review of the frequency and distribution of aneuploidy, effects of donor age and lifestyle factors // Cytogenet. Cell Genet. – 2000. – **90**. – P. 219–226.
- Shi Q., Martin R.H. Aneuploidy in human spermatozoa: FISH analysis in men with constitutional chromosomal abnormalities, and in infertile men // Reproduction. – 2001. – **121**. – P. 655–666.
- Shi Q., Spriggs E., Field L.L., Ko E., Barclay L., Martin R.H. Single sperm typing demonstrates that reduced recombination is associated with the production of aneuploid 24,XY human sperm // Am. J. Med. Genet. – 2001. – **99**. – P. 34–38.
- Siffroi J.P., Benzacken B., Straub B., Le Bourhis C., North M.O., Curotti G., Bellec V., Alvarez S., Dadoune J.P. Assisted reproductive technology and complex chromosomal rearrangements: the limits of ICSI // Mol. Hum. Reprod. – 1997. – **3**. – P. 847–851.
- Siffroi J.P., Le Bourhis C., Krausz C., Barbaux S., Quintana-Murci L., Kanafani S., Rouba H., Bujan L., Bourrouillou G., Seifer I., Boucher D., Fellous M., McElreavey K., Dadoune J.P. Sex chromosome mosaicism in males carrying Y chromosome long arm deletions // Hum. Reprod. – 2000. – **15**. – P. 2559–2562.
- Silber S.J. The cure and proliferation of male infertility // J. Urol. – 1998. – **160**. – P. 2072–2073.
- Silber S.J., Repping S. Transmission of male infertility to future generations: lessons from the Y chromosome // Hum. Reprod. Update. – 2002. – **8**. – P. 217–229.
- Silber S.J., Alagappan R., Brown L.G., Page D.C. Y chromosome deletions in azoospermic and severely oligozoospermic men undergoing intracytoplasmic sperm injection after testicular sperm extraction // Hum. Reprod. – 1998. – **13**. – P. 3332–3337.
- Silveira L.F.G., MacColl G.S., Bouloux P.M.G. Hypogonadotropic hypogonadism // Semin. Reprod. Med. – 2002. – **20**. – P. 327–338.
- Simoni M. Molecular diagnosis of Y chromosome microdeletions in Europe: state-of-the-art and quality control // Hum. Reprod. – 2001. – **16**. – P. 402–409.
- Simoni M., Gromoll J., Dworniczak B., Rolf C., Abshagen K., Kamischke A., Carani C., Meschede D., Behre H.M., Horst J., Nieschlag E. Screening for deletions of the Y chromosome involving the DAZ (deleted in azoospermia) gene in azoospermia and severe oligozoospermia // Fertil. Steril. – 1997. – **67**. – P. 542–547.
- Simoni M., Kamishke A., Nieschlag E. Current status of the molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions in the work-up of male

- fertility. Initiative for international quality control // *Hum. Reprod.* – 1998. – **13**. – P. 1764–1768.
- Simpson E.R.* Genetic mutations resulting in estrogen insufficiency in the male // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 1998. – **145**. – P. 55–59.
- Simpson E.R., Davis S.R.* Minireview: aromatase and the regulation of estrogen biosynthesis – some new perspectives // *Endocrinology.* – 2001. – **142**. – P. 4589–4594.
- Sinclair A.H., Berta P., Palmer M.S., Hawkins J.R., Griffiths B.L., Smith M.J., Foster J.W., Frischauf A.-M., Lovell-Badge R., Goodfellow P.N.* A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif // *Nature.* – 1990. – **346**. – P. 240–244.
- Skaletsky H., Kuroda-Kawaguchi T., Minx P.J., Cordum H.S., Hillier L., Brown L.G., Repping S., Pyntikova T., Ali J., Bieri T., Chinwalla A., Delehaunty A., Delehaunty K., Du H., Fewell G., Fulton L., Fulton R., Graves T., Hou S.-F., Latrielle P., Leonard S., Mardis E., Maupin R., McPherson J., Miner T., Nash W., Nguyen C., Ozersky P., Pepin K., Rock S., Rohlfing T., Scott K., Schultz B., Strong C., Tin-Wollam A., Yang S.-P., Waterston R.H., Wilson R.K., Rozen S., Page D.C.* The male-specific region of the human Y chromosome is a mosaic of discrete sequence classes // *Nature.* – 2003. – **423**. – P. 825–837.
- Smith C.A., McClive P.J., Western P.S., Reed K.J., Sinclair K.H.* Conservation of a sex-determining gene // *Nature.* – 1999. – **402**. – P. 601–602.
- Smith E.P., Boyd J., Frank G.R., Takahashi H., Cohen R.M., Specker B., Williams T.C., Lubahn D.B., Korach K.S.* Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man // *N. Engl. J. Med.* – 1994. – **331**. – P. 1056–1061.
- Smith J.M., Koopman P.A.* The ins and outs of transcriptional control: nucleocytoplasmic shuttling in development and disease // *Trends Genet.* – 2004. – **20**. – P. 4–8.
- Smith K.D., Steinberger E., Steinberger S., Perloff W.H.* A familial centric chromosome fragment // *Cytogenetics.* – 1965. – **4**. – P. 219–226.
- Speiser P.W., White P.C.* Congenital adrenal hyperplasia // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – **349**. – P. 776–788.
- Speiser P.W., Dupont B., Rubinstein P., Piazza A., Kastelan A., New M.I.* High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency // *Am. J. Hum. Genet.* – 1985. – **37**. – P. 650–667.
- Spurdle A.B., Antoniou A.C., Duffy D.L., Pandeya N., Kelemen L., Chen X., Peock S., Cook M.R., Smith P.L., Purdie D.M., Newman B., Dite G.S., Apicella C., Southey M.C., Giles G.G., Hopper J.L.* The androgen receptor CAG repeat polymorphism and modification of breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers // *Breast Cancer Res.* – 2005. – **7**. – P. R176–R183.
- Stouffs K., Lissens W., Van Landuyt L., Tournaye H., Van Steirteghem A., Liebaers I.* Characterization of the genomic organization, localization and expression of four PRY genes (PRY1, PRY2, PRY3 and PRY4) // *Mol. Hum. Reprod.* – 2001. – **7**. – P. 603–610.
- Strobel A., Issad T., Camoin L., Ozata M., Strosberg A.D.* A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity // *Nat. Genet.* – 1998. – **18**. – P. 213–215.
- Stuppia L., Gatta V., Calabrese G., Guanciali Franchi P., Morizio E., Bombieri C., Mingarelli R., Sforza V., Frajese G., Tenaglia R., Palka G.* A quarter of men with idiopathic oligo-azoospermia display chromosomal abnormalities and microdeletions of different types in interval 6 of Yq11 // *Hum. Genet.* – 1998. – **102**. – P. 566–570.
- Sturgess J.M., Chao J., Wong J., Aspin N., Turner J.A.* Cilia with defective radial spokes: a cause of human respiratory disease // *N. Engl. J. Med.* – 1979. – **300**. – P. 53–56.
- Sun C., Skaletsky H., Rozen S., Gromoll J., Nieschlag E., Oates R., Page D.C.* Deletion of azoospermia factor a (AZFa) region of human Y chromosome caused by recombination



- between HERV15 proviruses // *Hum. Mol. Genet.* – 2000. – **9**. – P. 2291–2296.
- Sun F., Oliver-Bonet M., Liehr T., Starke H., Ko E., Rademaker A., Navarro J., Benet J., Martin R.H.* Human male recombination maps for individual chromosomes // *Am. J. Hum. Genet.* – 2004. – **74**. – P. 521–531.
- Swain A., Lovell-Badge R.* Mammalian sex determination: a molecular drama // *Genes. Dev.* – 1999. – **13**. – P. 755–767.
- Tachdjian G., Frydman N., Morichon-Delvallez N., Du A.L., Fanchin R., Vekemans M., Frydman R.* Reproductive genetic counselling in non-mosaic 47,XXY patients: implications for preimplantation or prenatal diagnosis: case report and review // *Hum. Reprod.* – 2003. – **18**. – P. 271–275.
- Taguchi O., Cunha G.R., Lawrence W.D., Robboy S.J.* Timing and irreversibility of Mullerian duct inhibition in the embryonic reproductive tract of the human male // *Dev. Biol.* – 1984. – **106**. – P. 394–398.
- Tajima T., Fujieda K., Kouda N., Nakae J., Miller W.L.* Heterozygous mutation in the cholesterol side chain cleavage enzyme (P450scc) gene in a patient with 46,XY sex reversal and adrenal insufficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – **86**. – P. 3820–3825.
- Takeda R., Ueda M.* Pituitary-gonadal function in male patients with myotonic dystrophy-serum luteinizing hormone, follicle stimulating hormone and testosterone levels and histological damage of the testis // *Acta Endocrinol. (Copenh.)*. – 1977. – **84**. – P. 382–389.
- Tapanainen J.S., Aittomaki K., Huhtaniemi I.T.* New insights into role of follicle-stimulating hormone in reproduction // *Ann. Med.* – 1997. – **29**. – P. 265–266.
- Tartaglia M., Mehler E.L., Goldberg R., Zampino G., Brunner H.G., Kremer H., van der Burgt I., Crosby A.H., Ion A., Jeffery S., Kalidas K., Patton M.A., Kucherlapati R.S., Gelb B.D.* Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome // *Nat. Genet.* – 2001. – **29**. – P. 465–468.
- Teixeira J., Maheswaran S., Donahoe P.K.* Mullerian inhibiting substance: an instructive developmental hormone with diagnostic and possible therapeutic applications // *Endocr. Rev.* – 2001. – **22**. – P. 657–674.
- Templado C., Marina S., Egozcue J.* Three cases of low chiasma frequency associated with infertility in man // *Andrologia*. – 1976. – **8**. – P. 285–289.
- Teng Y.-N., Lin Y.-M., Lin Y.-H., Tsao S.-Y., Hsu C.-C., Lin S.-J., Tsai W.-C., Kuo P.-L.* Association of a single-nucleotide polymorphism of the deleted-in-azoospermia-like gene with susceptibility of spermatogenic failure // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – **87**. – P. 5258–5264.
- Teo S.H., Tan M., Knight L., Yeo S.H., Ng I.* Pericentric inversion 9 – incidence and clinical significance // *Ann. Acad. Med. Singapore*. – 1995. – **24**. – P. 302–304.
- Tesarik J.* Paternal effect on cell division in the human preimplantation embryo // *Reprod. Biomed. Online* – 2005. – **10**. – P. 370–375
- Themmen A.P.N.* An update of the pathophysiology of human gonadotrophin subunit and receptor gene mutations and polymorphisms // *Reproduction*. – 2005. – **130**. – P. 263–274.
- Themmen A.P.N., Huntaniemi I.T.* Mutations of gonadotropins and gonadotropin receptors: elucidating the physiology and pathophysiology of pituitary-gonadal function // *Endocr. Rev.* – 2000. – **21**. – P. 551–583.
- Therman E., Susman M.* Human Chromosomes. Structure, Behaviour, and Effects. – New York: Springer-Verlag, 1993. – P. 273–287.
- Therrell B.L.* Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 2001. – **30**. – P. 15–30.
- Thigpen A.E., Davis D.L., Milatovich A., Mendonca B.B., Imperato-McGinley J., Griffin J.E., Francke U., Wilson J.D., Russell D.W.* Molecular genetics of steroid 5 alpha-reduc-

- tase 2 deficiency // *J. Clin. Invest.* – 1992. – **90**. – P. 799–809.
- Thigpen A.E., Silver R.I., Guileyardo J.M., Casey M.L., McConnell J.D., Russell D.W.* Tissue distribution and ontogeny of steroid 5 $\alpha$ -reductase isozyme expression // *J. Clin. Invest.* – 1993. – **92**. – P. 903–910.
- Thomas N.S., Collins A.R., Hassold T.J., Jacobs P.A.* A reinvestigation of non-disjunction resulting in 47,XXY males of paternal origin // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2000. – **8**. – P. 805–808.
- Thomas P.Q., Dattani M.T., Brickman J.M., McNay D., Warne G., Zacharin M., Cameron F., Hurst J., Woods K., Dunger D., Stanhope R., Forrest S., Robinson I.C.A.F., Beddington R.S.P.* Heterozygous HESX1 mutations associated with isolated congenital pituitary hypoplasia and septo-optic dysplasia // *Hum. Mol. Genet.* – 2001. – **10**. – P. 39–45.
- Tiepolo L., Zuffardi O.* Localization of factors controlling spermatogenesis in the nonfluorescent portion of the human Y chromosome long arm // *Hum. Genet.* – 1976. – **34**. – P. 119–124.
- Tilford C.A., Kuroda-Kawaguchi T., Skaletsky H., Rozen S., Brown L.G., Rosenberg M., McPherson J.D., Wylie K., Sekhon M., Kucaba T.A., Waterston R.H., Page D.C.* A physical map of the human Y chromosome // *Nature*. – 2001. – **409**. – P. 943–945.
- Toledo S.P.* Leydig cell hypoplasia leading to two different phenotypes: male pseudohermaphroditism and primary hypogonadism not associated with this // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 1992. – **36**. – P. 521–522.
- Topilko P., Schneider-Maunoury S., Levi G., Trembleau A., Gourdji D., Driancourt M.A., Rao C.V., Charnay P.* Multiple pituitary and ovarian defects in Krox-24 (NGFI-A, Egr-1)-targeted mice // *Mol. Endocrinol.* – 1998. – **12**. – P. 107–122.
- Trapman J., Klaassen P., Kuiper G.G., van der Korput J.A., Faber P.W., van Rooij H.C., Geurts van Kessel A., Voorhorst M.M., Mulder E., Brinkmann A.O.* Cloning, structure and expression of cDNA encoding the human androgen receptor // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1988. – **153**. – P. 241–248.
- Tremblay J.J., Viger R.S.* Transcription factor GATA4 enhances Mullerian inhibiting substance gene transcription through a direct interaction with the nuclear receptor SF1 // *Mol. Endocrinol.* – 1999. – **13**. – P. 1388–1401.
- Trifiro M.A., Lumbroso R., Beitel L.K., Vasiliou D.M., Bouchard J., Deal C., Van Vliet G., Pinsky L.* Altered mRNA expression due to insertion or substitution of thymine at position +3 of two splice-donor sites in the androgen receptor gene // *Eur. J. Hum. Genet.* – 1997. – **5**. – P. 50–58.
- Tsilfidis C., MacKenzie A.E., Mettler G., Barcelo J., Korneluk R.G.* Correlation between CTG trinucleotide repeat length and frequency of severe congenital myotonic dystrophy // *Nat. Genet.* – 1992. – **1**. – P. 192–195.
- Tuerlings J.H.A.M., de France H.F., Hamers A., Hordijk R., Van Hemel J.O., Hansson K., Hoovers J.M.N., Madan K., Van Der Blij-Philipsen M., Gerssen-Schoorl K.B.J., Kremer J.A.M., Smeets D.F.C.M.* Chromosome studies in 1792 males prior to intra-cytoplasmic sperm injection: the Dutch experience // *Eur. J. Hum. Genet.* – 1998. – **6**. – P. 194–200.
- Tusie-Luna M.T., White P.C.* Gene conversions and unequal crossovers between CYP21 (steroid 21-hydroxylase gene) and CYP21P involve different mechanisms // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1995. – **92**. – P. 10796–10800.
- Tut T.G., Ghadessy F.J., Trifiro M.A., Pinsky L., Yong E.L.* Long polyglutamine tracts in the androgen receptor are associated with reduced trans-activation, impaired sperm production, and male infertility // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1997. – **82**. – P. 3777–3782.
- Tzancheva M., Kaneva R., Kumanov P., Williams G., Tyler-Smith C.* Two male patients with ring Y: definition of an interval in Yq contributing to Turner syndrome // *J. Med. Genet.* – 1999. – **36**. – P. 549–553.
- Uehara S., Akai Y., Takeyama Y., Takabayashi T., Okamura K., Yajima A.* Pericentric inversion of chromosome 9 in prenatal diagnosis and infertility // *Tohoku J. Exp. Med.* – 1992. – **166**. –

P. 417–427.

*Umar A., Berrevoets C.A., Van N.M., van Leeuwen M., Verbiest M., Kleijer W.J., Dooijes D., Grootegoed J.A., Drop S.L.S., Brinkmann A.O.* Functional analysis of a novel androgen receptor mutation, Q902K, in an individual with partial androgen insensitivity // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – **90**. – P. 507–515.

*Valdes-Socin H., Salvi R., Daly A.F., Gaillard R.C., Quatresooz P., Tebeu P.-M., Pralong F.P., Beckers A.* Hypogonadism in a patient with a mutation in the luteinizing hormone beta-subunit gene // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – **351**. – P. 2619–2625.

*Van Assche E., Bonduelle M., Tournaye H., Joris H., Verheyen G., Devroey P., Van Steirteghem A., Liebaers I.* Cytogenetics of infertile men // *Hum. Reprod.* – 1996. – **11**, Suppl. 4. – P. 1–26.

*Van Den Akker E.L.T., Koper J.W., Boehmer A.L.M., Themmen A.P.N., Verhoef-Post M., Timmerman M.A., Otten B.J., Drop S.L.S., De Jong F.H.* Differential inhibition of 17 $\alpha$ -hydroxylase and 17,20-lyase activities by three novel missense CYP17 mutations identified in patients with P450c17 deficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – **87**. – P. 5714–5721.

*Van Landuyt L., Lissens W., Stouffs K., Tournaye H., Liebaers I., Van Steirteghem A.* Validation of a simple Yq deletion screening programme in an ICSI candidate population // *Mol. Hum. Reprod.* – 2000. – **6**. – P. 291–297.

*Vergnaud G., Page D.C., Simmler M.C., Brown L., Rouyer F., Noel B., Botstein D., de la Chapelle A., Weissenbach J.* A deletion map of the human Y chromosome based on DNA hybridization // *Am. J. Hum. Genet.* – 1986. – **38**. – P. 109–124.

*Vialard F., Ottolenghi C., Gonzales M., Choiset A., Girard S., Siffroi J.P., McElreavey K., Vibert-Guigue C., Sebaoun M., Joye N., Portnoi M.F., Jaubert F., Fellous M.* Deletion of 9p associated with gonadal dysfunction in 46,XY but not 46,XX human fetuses // *J. Med. Genet.* – 2002. – **39**. – P. 514–518.

*Viel M., Leroy C., Des Georges M., Claustres M., Bienvenu T.* Novel length variant of the polypyrimidine tract within the splice acceptor site in intron 8 of the CFTR gene: consequences for genetic testing using standard assays // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2005. – **13**. – P. 136–138.

*Vilain E., McCabe E.R.B.* Mammalian sex determination: from gonads to brain // *Mol. Genet. Metab.* – 1998. – **65**. – P. 74–84.

*Vilchis F., Canto P., Chavez B., Ulloa-Aguirre A., Mendez J.P.* Molecular analysis of the 5 $\alpha$ -steroid reductase type 2 gene in a family with deficiency of the enzyme // *Am. J. Med. Genet.* – 1997. – **69**. – P. 69–72.

*Vilchis F., Mendez J.P., Canto P., Lieberman E., Chavez B.* Identification of missense mutations in the SRD5A2 gene from patients with steroid 5 $\alpha$ -reductase 2 deficiency // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 2000. – **52**. – P. 383–387.

*Visootsak J., Graham J.M. Jr.* Klinefelter syndrome and other sex chromosomal aneuploidies // *Orphanet J. Rare Dis.* – 2006. – **1**. – P. 42.

*Vogt P.H.* Genetics of idiopathic male infertility: Y chromosomal azoospermia factors (AZFa, AZFb, AZFc) // *Baillieres Clin. Obstet. Gynaecol.* – 1997. – **4**. – P. 773–795.

*Vogt P.H.* Human chromosome deletions in Yq11, AZF candidate genes and male infertility: history and update // *Mol. Hum. Reprod.* – 1998. – **4**. – P. 739–744.

*Vogt P.H.* Molecular genetics of human male infertility: from genes to new therapeutic perspectives // *Curr. Pharm. Des.* – 2004. – **10**. – P. 471–500.

*Vogt P.H.* Introduction: basic science meets the clinic // *Reprod. Biomed. Online.* – 2005. – **10**. – P. 11–13.

*Vogt P.H., Fernandes S.* Polymorphic DAZ gene family in polymorphic structure of AZFc locus: artwork or functional for human spermatogenesis? // *APMIS.* – 2003. – **111**. – P. 115–127.

*Vogt P.H., Chandley A.C., Hargreave T.B., Keil R., Ma K., Sharkey A.* Microdeletions in

interval 6 of the Y chromosome of males with idiopathic sterility point to disruption of AZF, a human spermatogenesis gene // *Hum. Genet.* – 1992. – **89**. – P. 491–496.

Vogt P.H., Edelmann A., Hirschmann P., Kohler M.R. The azoospermia factor (AZF) of the human Y chromosome in Yq11: function and analysis in spermatogenesis // *Reprod. Fertil. Dev.* – 1995. – **7**. – P. 685–693.

Vogt P.H., Edelmann A., Kirsch S., Henegariu O., Hirschmann P., Kieseewetter F., Kohn F.M., Schill W.B., Farah S., Ramos C., Hartmann M., Hartschuh W., Meschede D., Behre H.M., Castel A., Nieschlag E., Weidner W., Grone H.-J., Jung A., Engel W., Haidl G. Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11 // *Hum. Mol. Genet.* – 1996. – **5**. – P. 933–943.

Vollrath D., Foote S., Hilton A., Brown L.G., Beer-Romero P., Bogan J.S., Page D.C. The human Y chromosome: a 43-interval map based on naturally occurring deletions // *Science.* – 1992. – **258**. – P. 52–59.

Voutilainen R., Miller W.L. Developmental expression of genes for the steroidogenic enzymes P450scc (20,22-desmolase), P450c17 (17 $\alpha$ -hydroxylase/17,20-lyase), and P450c21 (21-hydroxylase) in the human fetus // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1986. – **63**. – P. 1145–1150.

[www.Siesma.com](http://www.Siesma.com)

[www.mcgill.ca/androgendb](http://www.mcgill.ca/androgendb)

Wallerand H., Remy-Martin A., Chabannes E., Bermont L., Adessi G.-L., Bittard H. Relationship between expansion of the CAG repeat in exon 1 of the androgen receptor gene and idiopathic male infertility // *Fertil. Steril.* – 2001. – **76**. – P. 769–774.

Wang Q., Ghadessy F.J., Yong E.L. Analysis of the transactivation domain of the androgen receptor in patients with male infertility // *Clin. Genet.* – 1998. – **54**. – P. 185–192.

Warne G.L., Kanumakala S. Molecular endocrinology of sex differentiation // *Semin. Reprod. Med.* – 2002. – **20**. – P. 169–180.

Weiss J., Crowley W.F. Jr., Jameson J.L. Normal structure of the gonadotropin-releasing hormone (GnRH) gene in patients with GnRH deficiency and idiopathic hypogonadotropic hypogonadism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1989. – **69**. – P. 299–303.

Weiss J., Axelrod L., Whitcomb R.W., Harris P.E., Crowley W.F., Jameson J.L. Hypogonadism caused by a single amino acid substitution in the beta subunit of luteinizing hormone // *N. Engl. J. Med.* – 1992. – **326**. – P. 179–183.

Weiss J., Meeks J.J., Hurley L., Raverot G., Frassetto A., Jameson J.L. Sox3 is required for gonadal function, but not sex determination, in males and females // *Mol. Cell. Biol.* – 2003. – **23**. – P. 8084–8091.

White P.C., Speiser P.W. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // *Endocr. Rev.* – 2000. – **21**. – P. 245–291.

White P.C., Grossberger D., Onufer B.J., Chaplin D.D., New M.I., Dupont B., Strominger J.L. Two genes encoding steroid 21-hydroxylase are located near the genes encoding the fourth component of complement in man // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1985. – **82**. – P. 1089–1093.

White P.C., New M.I., Dupont B. Structure of human steroid 21-hydroxylase genes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1986. – **83**. – P. 5111–5115.

White P.C., Vitek A., Dupont B., New M.I. Characterization of frequent deletions causing steroid 21-hydroxylase deficiency // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1988. – **85**. – P. 4436–4440.

WHO laboratory manual for the examination of human sperm and semen-cervical mucus interaction. – Cambridge: Univ. Press, 1999. – 128 p.

Wiland E., Wojda A., Kamieniczna M., Szczygiet M., Kurpysz M. Infertility status of male individuals with abnormal spermiogram evaluated by cytogenetic analysis and in vitro sperm penetration assay // *Med. Sci. Monit.* – 2002. – **8**. – P. CR394–CR400.

- Williams C., Mayall E.S., Williamson R., Hirsh A., Cookson H.* A report on CF carrier frequency among men with infertility owing to congenital absence of the vas deferens // *J. Med. Genet.* – 1993. – **30**. – P. 973.
- Wilton L.J., Teichtahl H., Temple-Smith P.D., de Kretser D.M.* Structural heterogeneity of the axonemes of respiratory cilia and sperm flagella in normal men // *J. Clin. Invest.* – 1985. – **75**. – P. 825–831.
- Wong P.Y.D.* CFTR gene and male infertility // *Mol. Hum. Reprod.* – 1998. – **4**. – P. 107–110.
- Wortsman J., Hughes L.F.* Case report: olfactory function in a fertile eunuch with Kallmann syndrome // *Am. J. Med. Sci.* – 1996. – **311**. – P. 135–138.
- Wu S.-M., Hallermeier K.M., Laue L., Brain C., Berry A.C., Grant D.B., Griffin J.E., Wilson J.D., Cutler G.B. Jr., Chan W.-Y.* Inactivation of the luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptor by an insertional mutation in Leydig cell hypoplasia // *Mol. Endocrinol.* – 1998. – **12**. – P. 1651–1660.
- Yang J., Cui B., Sun S., Shi T., Zheng S., Bi Y., Liu J., Zhao Y., Chen J., Ning G., Li X.* Phenotype-genotype correlation in eight Chinese 17 $\alpha$ -hydroxylase/17,20 lyase-deficiency patients with five novel mutations of CYP17A1 gene // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – **91**. – P. 3619–3625.
- Yang-Feng T.L., Seeburg P.H., Francke U.* Human luteinizing hormone-releasing hormone gene (LHRH) is located on short arm of chromosome 8 (region 8p11.2-p21) // *Somat. Cell Mol. Genet.* – 1986. – **12**. – P. 95–100.
- Yen P.H.* A long-range restriction map of deletion interval 6 of the human Y chromosome: a region frequently deleted in azoospermic males // *Genomics.* – 1998. – **54**. – P. 5–12.
- Yen P.H., Chai N.N., Salido E.C.* The human autosomal gene DAZLA: testis specificity and a candidate for male infertility // *Hum. Mol. Genet.* – 1996. – **5**. – P. 2013–2017.
- Yen P.H., Chai N.N., Salido E.C.* The human DAZ genes, a putative male infertility factor on the Y chromosome, are highly polymorphic in the DAZ repeat regions // *Mamm. Genome.* – 1997. – **8**. – P. 756–759.
- Yogev L., Gamzu R., Paz G., Kleiman S., Botchan A., Hauser R., Yavetz H.* Rate of homologous chromosome bivalents in spermatocytes may predict completion of spermatogenesis in azoospermic men // *Hum. Genet.* – 2002. – **110**. – P. 30–35.
- Yong E.L., Chua K.L., Yang M., Roy A., Ratnam S.* Complete androgen insensitivity due to a splice-site mutation in the androgen receptor gene and genetic screening with single-stranded conformation polymorphism // *Fertil. Steril.* – 1994. – **61**. – P. 856–862.
- Yong E.L., Loy C.J., Sim K.S.* Androgen receptor gene and male infertility // *Hum. Reprod. Update.* – 2003. – **9**. – P. 1–7.
- Yoshida R., Fukami M., Sasagawa I., Hasegawa T., Kamatani N., Ogata T.* Association of cryptorchidism with a specific haplotype of the estrogen receptor  $\alpha$  gene: implication for the susceptibility to estrogenic environmental endocrine disruptors // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – **90**. – P. 4716–4721.
- Yu R.N., Ito M., Saunders T.L., Camper S.A., Jameson J.L.* Role of Ahch in gonadal development and gametogenesis // *Nat. Genet.* – 1998. – **20**. – P. 353–357.
- Yurov Y.B., Saias M.J., Vorsanova S.G., Erny R., Soloviev I.V., Sharonin V.O., Guichaoua M.R., Luciani J.M.* Rapid chromosomal analysis of germ-line cells by FISH: an investigation of an infertile male with large-headed spermatozoa // *Mol. Hum. Reprod.* – 1996. – **2**. – P. 665–668.
- Zamboni L.* The ultrastructural pathology of the spermatozoon as a cause of infertility: the role of electron microscopy in the evaluation of semen quality // *Fertil. Steril.* – 1987. – **48**. – P. 711–734.
- Zamora L., Espinet B., Salido M., Solís F., Ligorria C., Florensa L.* Report of 46,XX/46,XY/47,XXY/48,XXYY mosaicism in an adult phenotypic male // *Am. J. Med. Genet.* – 2002. – **111**. – P. 215–217.

- Williams C., Mayall E.S., Williamson R., Hirsh A., Cookson H.* A report on CF carrier frequency among men with infertility owing to congenital absence of the vas deferens // *J. Med. Genet.* – 1993. – **30**. – P. 973.
- Wilton L.J., Teichtahl H., Temple-Smith P.D., de Kretser D.M.* Structural heterogeneity of the axonemes of respiratory cilia and sperm flagella in normal men // *J. Clin. Invest.* – 1985. – **75**. – P. 825–831.
- Wong P.Y.D.* CFTR gene and male infertility // *Mol. Hum. Reprod.* – 1998. – **4**. – P. 107–110.
- Wortsman J., Hughes L.F.* Case report: olfactory function in a fertile eunuch with Kallmann syndrome // *Am. J. Med. Sci.* – 1996. – **311**. – P. 135–138.
- Wu S.-M., Hallermeier K.M., Laue L., Brain C., Berry A.C., Grant D.B., Griffin J.E., Wilson J.D., Cutler G.B. Jr., Chan W.-Y.* Inactivation of the luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptor by an insertional mutation in Leydig cell hypoplasia // *Mol. Endocrinol.* – 1998. – **12**. – P. 1651–1660.
- Yang J., Cui B., Sun S., Shi T., Zheng S., Bi Y., Liu J., Zhao Y., Chen J., Ning G., Li X.* Phenotype-genotype correlation in eight Chinese 17 $\alpha$ -hydroxylase/17,20 lyase-deficiency patients with five novel mutations of CYP17A1 gene // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – **91**. – P. 3619–3625.
- Yang-Feng T.L., Seeburg P.H., Francke U.* Human luteinizing hormone-releasing hormone gene (LHRH) is located on short arm of chromosome 8 (region 8p11.2-p21) // *Somat. Cell Mol. Genet.* – 1986. – **12**. – P. 95–100.
- Yen P.H.* A long-range restriction map of deletion interval 6 of the human Y chromosome: a region frequently deleted in azoospermic males // *Genomics.* – 1998. – **54**. – P. 5–12.
- Yen P.H., Chai N.N., Salido E.C.* The human autosomal gene DAZLA: testis specificity and a candidate for male infertility // *Hum. Mol. Genet.* – 1996. – **5**. – P. 2013–2017.
- Yen P.H., Chai N.N., Salido E.C.* The human DAZ genes, a putative male infertility factor on the Y chromosome, are highly polymorphic in the DAZ repeat regions // *Mamm. Genome.* – 1997. – **8**. – P. 756–759.
- Yogev L., Gamzu R., Paz G., Kleiman S., Botchan A., Hauser R., Yavetz H.* Rate of homologous chromosome bivalents in spermatocytes may predict completion of spermatogenesis in azoospermic men // *Hum. Genet.* – 2002. – **110**. – P. 30–35.
- Yong E.L., Chua K.L., Yang M., Roy A., Ratnam S.* Complete androgen insensitivity due to a splice-site mutation in the androgen receptor gene and genetic screening with single-stranded conformation polymorphism // *Fertil. Steril.* – 1994. – **61**. – P. 856–862.
- Yong E.L., Loy C.J., Sim K.S.* Androgen receptor gene and male infertility // *Hum. Reprod. Update.* – 2003. – **9**. – P. 1–7.
- Yoshida R., Fukami M., Sasagawa I., Hasegawa T., Kamatani N., Ogata T.* Association of cryptorchidism with a specific haplotype of the estrogen receptor  $\alpha$  gene: implication for the susceptibility to estrogenic environmental endocrine disruptors // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – **90**. – P. 4716–4721.
- Yu R.N., Ito M., Saunders T.L., Camper S.A., Jameson J.L.* Role of Ahc1 in gonadal development and gametogenesis // *Nat. Genet.* – 1998. – **20**. – P. 353–357.
- Yurov Y.B., Saias M.J., Vorsanova S.G., Erny R., Soloviev I.V., Sharonin V.O., Guichaoua M.R., Luciani J.M.* Rapid chromosomal analysis of germ-line cells by FISH: an investigation of an infertile male with large-headed spermatozoa // *Mol. Hum. Reprod.* – 1996. – **2**. – P. 665–668.
- Zamboni L.* The ultrastructural pathology of the spermatozoon as a cause of infertility: the role of electron microscopy in the evaluation of semen quality // *Fertil. Steril.* – 1987. – **48**. – P. 711–734.
- Zamora L., Espinet B., Salido M., Solís F., Ligorria C., Florensa L.* Report of 46,XX/46,XY/47,XXY/48,XXYY mosaicism in an adult phenotypic male // *Am. J. Med. Genet.* – 2002. – **111**. – P. 215–217.

Zanaria E., Muscatelli F., Bardoni B., Strom T.M., Guioli S., Guo W., Lalli E., Moser C., Walker A.P., McCabe E.R.B., Meitinger T., Monaco A.P., Sassone-Corsi P., Camerino G. An unusual member of the nuclear hormone receptor superfamily responsible for X-linked adrenal hypoplasia congenita // *Nature*. – 1994. – **372**. – P. 635–641.

Zenteno J.C., Canto P., Kofman-Alfaro S., Mendez J.P. Evidence for genetic heterogeneity in male pseudohermaphroditism due to Leydig cell hypoplasia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1999. – **84**. – P. 3803–3806.

Zhang L., Fischbeck K.H., Arnheim N. CAG repeat length variation in sperm from a patient with Kennedy's disease // *Hum. Mol. Genet.* – 1995. – **4**. – P. 303–305.

Zhao L., Bakke M., Krimkevich Y., Cushman L.J., Parlow A.F., Camper S.A., Parker K.L. Steroidogenic factor 1 (SF1) is essential for pituitary gonadotrope function // *Development*. – 2001. – **128**. – P. 147–154.

Zielenski J., Rozmahel R., Bozon D., Kerem B., Grzelczak Z., Riordan J.R., Rommens J., Tsui L.C. Genomic DNA sequence of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene // *Genomics*. – 1991a. – **10**. – P. 214–228.

Zielenski J., Bozon D., Kerem B., Markiewicz D., Durie P., Rommens J.M., Tsui L.C. Identification of mutations in exons 1 through 8 of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene // *Genomics*. – 1991b. – **10**. – P. 229–235.

Zielenski J., Markiewicz D., Rininsland F., Rommens J., Tsui L.C. A cluster of highly polymorphic dinucleotide repeats in intron 17b of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene // *Am. J. Hum. Genet.* – 1991b. – **49**. – P. 1256–1262.

Zuffardi O., Tiepolo L. Frequencies and types of chromosome abnormalities associated with human male infertility // *Genetic Control of Gamete Production and Fertility*. Serono Clinical Colloquia on Reproduction III. London: Acad. Press and Ggune & Stratton, 1982. – P. 261–273.

## **ГЛАВА III**

# **Патофизиологические механизмы и генетические аспекты нарушения репродуктивной функции у женщины**



### 3.1. Этиологические факторы нарушения репродуктивной функции у женщины

Перед репродуктивной функцией женского организма стоят более сложные задачи по сравнению с мужским: помимо выработки гамет, женская репродуктивная система обеспечивает условия для продвижения сперматозоидов к ооциту, оплодотворения, транспорта оплодотворенной яйцеклетки в матку и готовность последней к имплантации эмбриона, а также условия для успешного течения беременности и родов. Развитие нового организма зависит от поэтапного выполнения сложных биологических процессов: ооцит образуется в здоровых яичниках определенного строения и размера, необходима гармония ритмичных колебаний половых гормонов, обеспечивающих созревание женских гамет; в строго определенный момент зрелый ооцит выходит из фолликула, покидает поверхность яичника и захватывается маточной трубой, затем продвигается по направлению к матке. Клетка должна обладать восприимчивостью к сперматозоиду, а после оплодотворения успешно имплантироваться в матке с дальнейшим развитием. Соответственно, потенциал к фертильности (способность забеременеть) зависит от совместного скоординированного функционирования обеих репродуктивных систем – мужской и женской. Сложность и неоднозначность биологии воспроизведения потомства у человека определяют многофакторность бесплодия в браке.

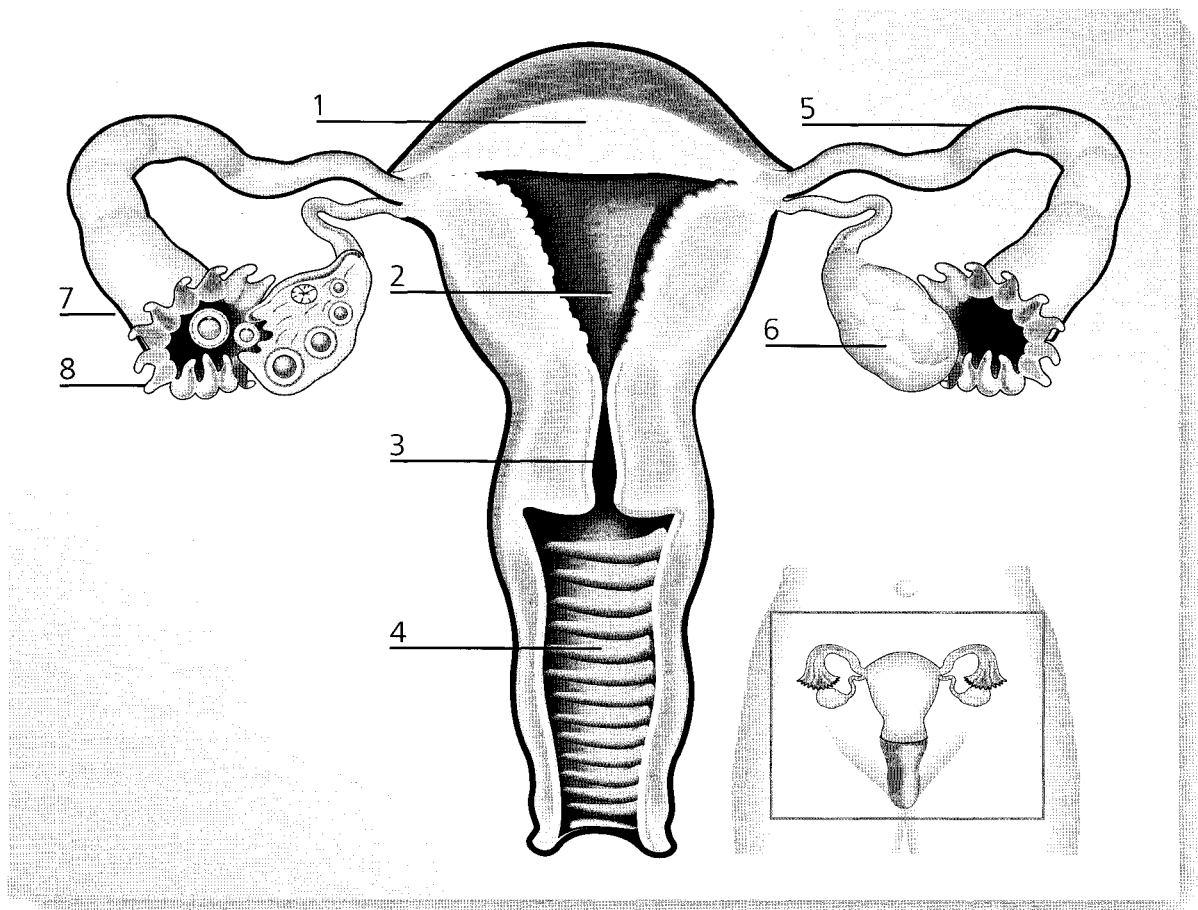
Термин "женский фактор бесплодия" используют в случае выявления нарушения репродуктивной функции у женщины, различают первичное, вторичное, абсолютное, относительное бесплодие, которые определяют с помощью медицинского обследования. При сочетании женского и мужского факторов бесплодия встречается его сочетанная форма.

Понятие "первичное бесплодие" относится к тем пациентам, у которых не было ни одной беременности в течение года регулярной половой жизни без средств контрацепции. Вторичное бесплодие характерно для супружеских пар, имевших по меньшей мере одну беременность в прош-

лом, независимо от того, чем она закончилась, – рождением ребенка, мертворождением, медицинским абортom, самопроизвольным выкидышем или внематочной беременностью, но на данный момент обследования беременность не наступает при регулярной половой жизни более года без контрацепции. Абсолютное бесплодие для женщины означает принципиальную потерю возможности самостоятельно забеременеть в связи с отсутствием яичников, матки, или по причине некоторых других аномалий строения и развития женских половых органов (например, отсутствие или стойкая непроходимость маточных труб). Абсолютное бесплодие является показанием к применению ВРТ с использованием донорских ооцитов, сурrogатного материнства, экстракорпорального оплодотворения (ЭКО или ЭКО с ICSI) с последующим переносом эмбрионов в полость матки. В случае иммунологической несовместимости супружеской пары говорят об относительном бесплодии, при этом оба партнера имеют нормальные показатели репродуктивной функции, однако дополнительные анализы выявляют иммунологическую несовместимость.

Результаты клинко-генеалогического обследования, а также обследования органов малого таза, данные лабораторного обследования обеспечивают предварительную оценку причин нарушения репродуктивной функции у женщины уже во время первичного приема.

У женщин, как и у мужчин, причины бесплодия неоднородны, среди них обращают на себя внимание анатомические дефекты (пороки развития половой системы в результате агенезии или дисгенезии мюллеровых протоков) и эндокринопатии, в том числе нарушения фолликулогенеза, иммунологические проблемы. В основе каждого из перечисленных факторов может лежать генетический (унаследованный или возникший *de novo*), что составляет примерно 20% всех причин нарушения репродуктивной функции у супружеских пар (примерно у 15% мужчин и 10% женщин) (Foresta et al., 2002).



**Рис. 3.1. Женские внутренние половые органы:**

1 – дно матки; 2 – полость матки; 3 – канал шейки матки; 4 – влагалище;  
5 – фаллопиева труба; 6 – яичник; 7 – воронка; 8 – фимбрии.

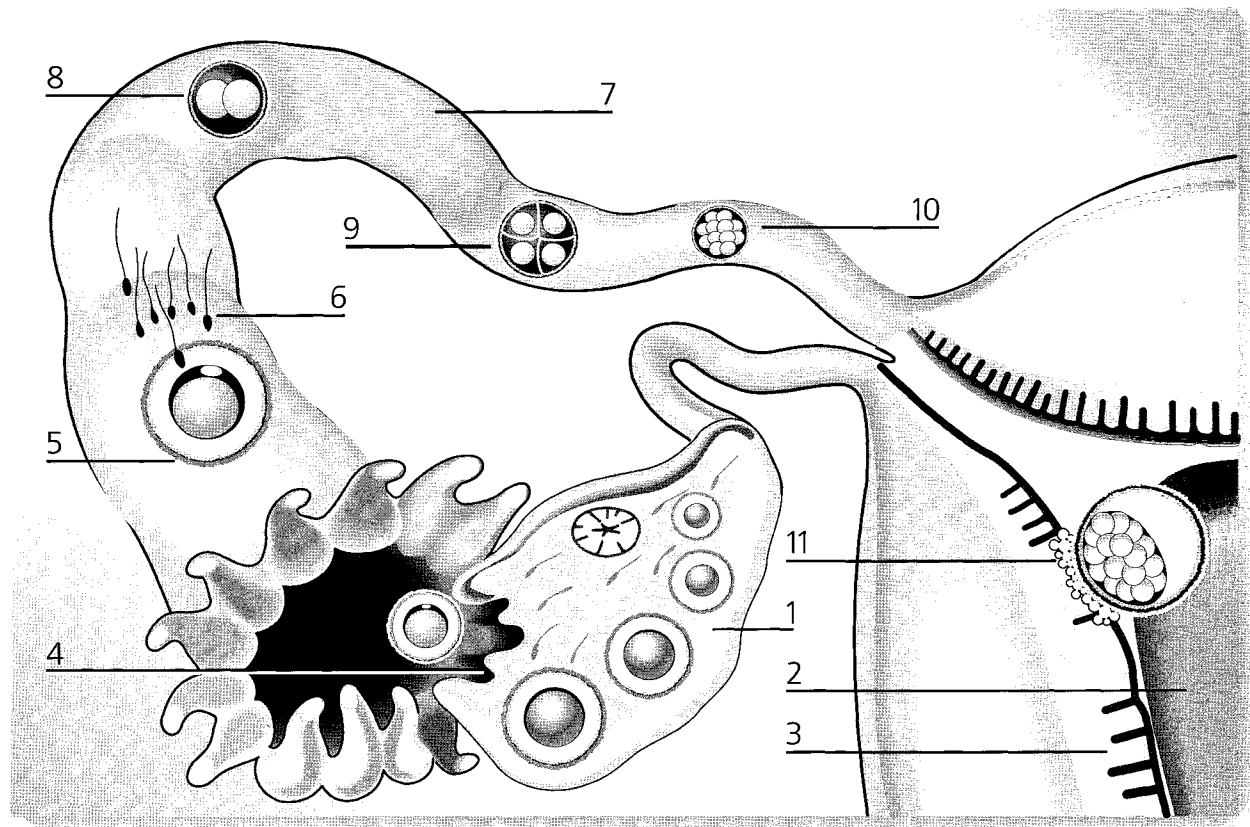
Для того чтобы понять причину нарушения репродуктивной функции у женщины, необходимо вкратце рассмотреть физиологию женской репродуктивной системы и механизм наступления беременности.

Репродуктивный тракт женщины включает два яичника, две фаллопиевы (маточные) трубы, матку, шейку матки (цервикс), влагалище (**рис. 3.1**).

В результате циклических гормональных процессов каждый месяц у половозрелой здоровой женщины в яичниках происходит созревание одного фолликула (редко двух или даже трех-четырех), овуляция, образование желтого тела и его функционирование до следующей менструации. Иными словами, менструальный цикл – физиологический процесс циклических изменений функций половой системы женщины, внешним проявлением которого является регулярное маточное кровотечение (менструация). Помимо изменений в ор-

ганах репродуктивной системы, циклические изменения наблюдаются в функциональном состоянии других систем женского организма. Во время менструального цикла происходит подготовка организма женщины к зачатию и беременности. Если зачатие не происходит, цикл повторяется. Первая менструация (менархе) наступает у девочек в период полового созревания, а прекращаются менструации с наступлением менопаузы, а также в период беременности и при некоторых заболеваниях.

Продолжительность менструального цикла определяется от первого дня менструации до первого дня следующей и составляет 21-36 дней, чаще – 28 дней. Менструация длится от 3 до 6 дней. Ведущая роль в регуляции менструального цикла принадлежит центральной нервной системе. Циклические изменения в яичниках делят на две фазы – фолликулярную и лютеиновую. Первую фазу менструального цикла (первые 14 дней при 28-дневном цикле)



**Рис. 3.2. Этапы овуляции и оплодотворения:**

- 1 – яичник; 2 – полость матки; 3 – эндометрий; 4 – процесс овуляции; 5 – оплодотворение; 6 – сперматозоиды; 7 – фаллопиева труба; 8 – оплодотворенная яйцеклетка; 9 – четырехклеточный эмбрион; 10 – морула; 11 – имплантация эмбриона.

еще называют пролиферативной в связи с ростом эндометрия.

На 14-16-й день цикла происходит разрыв фолликула, из его полости выходит зрелый, способный к оплодотворению ооцит (овуляция). Этот процесс осуществляется под влиянием выброса гонадотропных гормонов гипофиза, индуцированного растущим уровнем эстрогенов. В каждом цикле процесс созревания начинается в нескольких фолликулах, но овуляции достигает лишь один из них. Таким образом, в каждом менструальном цикле для оплодотворения доступен, как правило, только один ооцит. Однако приблизительно в одном из 200 циклов одновременно созревают два фолликула и могут быть оплодотворены два зрелых ооцита, что может привести к развитию разнояйцовых близнецов.

После выхода из фолликула зрелый ооцит мигрирует из яичника в брюшную полость, из которой направляется в просвет пери-

ферического отдела маточной трубы и передвигается в полость матки благодаря перистальтическим движениям маточной трубы. Если в брюшной полости или просвете маточной трубы находятся сперматозоиды, происходит оплодотворение ооцита, затем оплодотворенная яйцеклетка попадает в матку, где при благоприятных условиях эмбрион прикрепляется к стенке и дает начало развитию плода (**рис. 3.2**).

При овуляторном цикле лопнувший фолликул, из которого вышел зрелый ооцит, спадает, в его полости остается небольшой сгусток крови, место разрыва закрывается. Из лютеиновых клеток зернистого слоя фолликула, которые имеют желтый цвет, развивается временная эндокринная железа – желтое тело. Лютеиновые клетки усиленно размножаются, при этом выделяется гормон желтого тела – прогестерон. Желтое тело обычно функционирует 14 дней, т. е. вторую половину менструального цикла. Под влиянием повышенного



**Рис. 3.3. Условия, необходимые для наступления беременности, и факторы бесплодия, которые возникают в результате нарушения этих условий**

уровня прогестерона после овуляции в слизистой оболочке матки развиваются криптовидные железы. В этом состоянии матка наиболее подготовлена к беременности. Вторая фаза менструального цикла, связанная с образованием желтого тела в яичниках и желез в матке, называется лютеиновой, или секреторной.

Прогестерон действует на центры регуляции температуры тела, вызывая повышение базальной температуры приблизительно на полградуса. С окончанием функционирования желтого тела базальная температура снижается.

Если беременность не наступила, созревает новый фолликул, в матке отторгается слизистая оболочка, что вызывает кровотечение (менструацию). Соответственно, во время менструального цикла отмечают и другие циклические изменения: в шейке матки (в первой фазе наблюдается рост клеток и увеличивается

секреция слизи, во второй – рост клеток снижается), во влагалище (в первой фазе клетки эпителия разрастаются, во второй – отслаиваются), в молочных железах (в первой фазе происходит развитие системы канальцев и расширение долек железы, во второй – образование долек, увеличение объема железы).

Нарушение репродуктивной функции женского организма на одном из перечисленных этапов функционирования половой системы приводит к бесплодию (**рис. 3.3**).

Различают следующие формы женского бесплодия: ановуляторную, трубно-перитонеальную, маточную, цервикальную.

**Ановуляторное бесплодие** является одной из главных причин дисгармонии репродуктивной функции у женщины, возникает в результате дисфункции яичников и лежит в основе 30% случаев женского бесплодия. Клинически нарушения овуляции могут быть представлены дисфункци-

ональным маточным кровотечением, олигоменореей, аменореей. Среди нарушений функционирования яичников различают ановуляцию, синдром преждевременного истощения функции яичников, синдром поликистозных яичников, ятрогенные нарушения, которые включают синдромы гиперстимуляции и гиперторможения яичников.

При продолжительности менструального цикла менее 21 дня или более 35 дней повышена вероятность отсутствия созревания ооцита, что приводит к нарушению жизнеспособности ооцита и ановуляции. Также ановуляция может быть связана с такими нарушениями роста и созревания фолликулов, как атрезия фолликулов, не достигших преовуляторной стадии; персистенция фолликула – продолжение роста неовулировавшего фолликула до 30-40 мм в диаметре с накоплением фолликулярной жидкости; кистозная атрезия фолликулов с образованием поликистозных яичников; лютеинизация неовулировавшего фолликула.

Согласно классификации ВОЗ различают следующие нарушения менструального цикла: аменорею первичную, аменорею вторичную, олигоменорею, гипоменорею, полименорею, дисменорею, гиперменорею, меноррагию, опсоменорею, ложную аменорею.

Под аменореей понимают отсутствие менструации в течение шести месяцев и более. Различают физиологическую аменорею, которая наблюдается в детском возрасте, во время беременности, лактации и в период менопаузы; патологическую аменорею, которую отмечают при наследственных, эндокринных, нервных, гинекологических заболеваниях. Известна также аменорея военного времени, возникающая в результате стрессовой ситуации и голода. Первичная аменорея подразумевает отсутствие спонтанных менструаций за весь период жизни женщины, вторичная аменорея – отсутствие менструации в течение шести месяцев и более, что возникает после периода нормального или нарушенного менструального цикла. При олигоменорее наблюдают скудные и/или редкие менструации. Тер-

мин гипоменорея подразумевает скудные менструации, которые могут свидетельствовать о патологии эндометрия или об истощении функции яичников. Полименорея обозначает менструальный цикл менее 25 дней и наблюдается при расстройствах менструального ритма. Под дисменореей понимают болезненные менструации. Гиперменорея означает обильные менструации. При меноррагии отмечают длительные менструации, более семи дней. Опсоменорея подразумевает расстройство менструального цикла в виде увеличения его продолжительности свыше 35 дней. При ложной аменорее сохраняется нормальный менструальный цикл, но отсутствуют его внешние проявления в связи с нарушением оттока менструальной крови вследствие пороков развития половых органов (например, отсутствия влагалища, шейки матки, отверстия в девственной плеве и при других нарушениях), а также при приобретенных зарращениях канала шейки матки или влагалища.

Поскольку яичники функционируют в качестве органа репродуктивной системы и железы внутренней секреции гипоталамо-гипофизарно-гонадного тракта, нарушение их функционирования может быть первичным – вследствие патологического процесса, непосредственно поражающего яичники, или вторичным – вследствие нарушения функционирования системы гипоталамус–гипофиз–яичники. Измерение содержания ЛГ и ФСГ в сыворотке крови позволяет дифференцировать первичное и вторичное нарушения: при первичном нарушении функционирования яичников уровень ФСГ повышен, при вторичном – наблюдают снижение уровня ЛГ и ФСГ. В основе первичного и вторичного нарушения функционирования яичников могут лежать генетические факторы (рис. 3.4).

Под первичным нарушением функционирования яичников подразумевают аномалии половой дифференцировки с последующим врожденным отсутствием яичников и матки или недоразвитием яичников (дисгенезией яичников) и матки, что и обуславливает первичную яичниковую недостаточность.

Вторичное нарушение функционирования

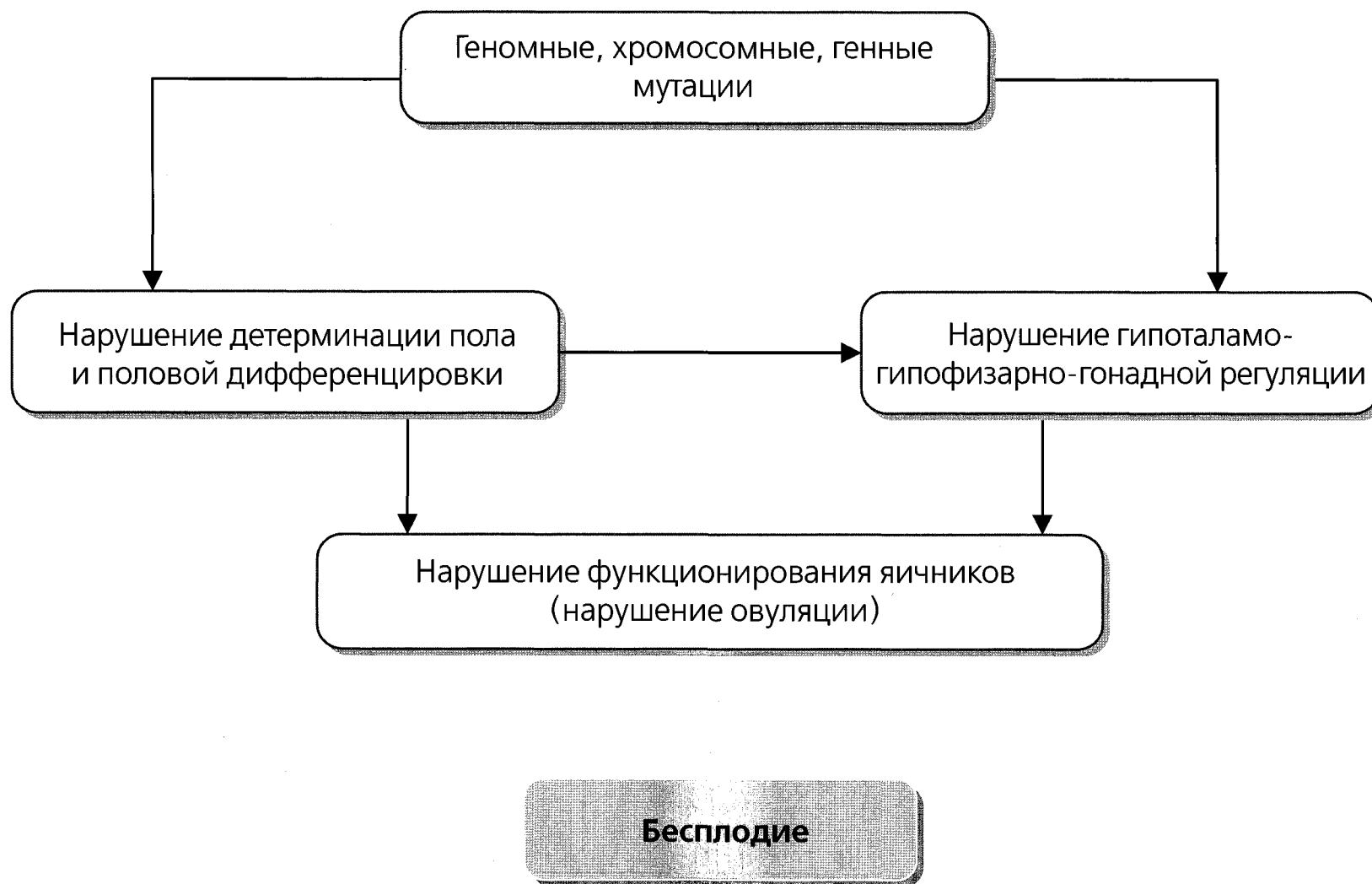


Рис. 3.4. Генетические факторы нарушения овуляции

яичников составляет основную часть нарушений овуляции (ановуляция), представляя ряд патологических состояний, связанных с нарушением реализации связи в системе гипоталамус–гипофиз–яичники, может наблюдаться также нарушение функции других эндокринных желез (надпочечников, щитовидной железы, поджелудочной железы). Гормональные нарушения у женщин встречаются значительно чаще, чем у мужчин. Отсутствие циклических изменений в системе гипоталамус–гипофиз–яичники–матка приводит к нарушению ритмичной выработки гормонов, в результате ооцит не созревает или нежизнеспособен.

Гормональные нарушения выявляют не только у супружеских пар с первичным бесплодием, но и в случаях привычного невынашивания (у четверти женщин с идиопатической причиной) (Coulam and Stern, 1994).

Эндокринный дисбаланс, приводящий к бесплодию, происходит на одном из уровней гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы – на уровне гипоталамуса, гипофиза или яичников.

Нарушение выработки ГнРГ (гипоталамус) приводит к неспособности продуцирования гипофизом ЛГ и ФСГ и, соответственно, к отсутствию зрелых ооцитов (встречается в 20% случаев ановуляции у женщин). Нарушение секреции ЛГ и ФСГ (гипофиз) приводит к отсутствию овуляции (около 30% причин ановуляции). Также следует учитывать избыточную секрецию пролактина (гиперпролактинемия), которая вызывает аменорею и галакторею. Остальные 50% случаев ановуляции обусловлены нарушениями, возникающими на уровне яичников. Если ооциты не созревают, овуляция отсутствует, оплодотворение невозможно. Наиболее часто такое патологическое состояние наблюдается при синдроме поликистозных яичников, который характеризуется аменореей, гирсутизмом, ановуляцией, бесплодием, снижением выработки ФСГ, нормальными или повышенными показателями концентрации ЛГ, эстрогенов и тестостерона.

Первичные и вторичные нарушения функ-

ционирования яичников объединяют в следующие группы: гипогонадотропный гипогонадизм, гипергонадотропный гипогонадизм, нормогонадотропная ановуляция, гиперпролактинемия, в основе всех перечисленных групп нарушений могут лежать генетические факторы.

Гипогонадизм проявляется в пренатальном периоде, у новорожденной девочки наблюдают двойственное строение гениталий. Гипогонадотропный гипогонадизм объединяет группу патологических состояний, которые могут встречаться и у женщин, и у мужчин (см. главу II). У пациентов наблюдают задержку или отсутствие полового созревания, вторичную аменорею, бесплодие, а также низкий уровень гормонов ЛГ и ФСГ (Weiss et al., 1992). Типы наследования включают X-сцепленный рецессивный, аутосомно-рецессивный, аутосомно-доминантный, а также спорадические формы. Гипогонадотропный гипогонадизм встречается с частотой 1/50 000 женщин (MacColl et al., 2002; Bhagavath et al., 2006). В основе гипогонадотропного гипогонадизма лежат нарушения на уровне гипоталамуса (MacColl et al., 2002).

Отличительными признаками гипергонадотропного гипогонадизма является повышенный уровень содержания ФСГ и ЛГ в результате отсутствия или низкого уровня секреции половых гормонов.

Гипергонадотропный гипогонадизм может возникать в результате хромосомной мутации (синдром Шерешевского–Тернера), генной мутации (инактивирующие мутации в генах, кодирующих гормоны гипоталамо-гипофизарного тракта) и сопровождать такие наследственные заболевания, как синдром ломкой хромосомы X, синдром поликистозных яичников, синдром преждевременного истощения функции яичников, моногенные заболевания (галактоземия, блефарофимоз–птоз–эпикант синдром, атаксия–телеангиэктазия). Гипергонадотропный гипогонадизм наблюдают также при нарушении половой дифференцировки (XX и XY гонадальная дисгенезия: семейная и спорадическая XX гонадальная дисгенезия и ее варианты, семейная и спорадическая XY гонадальная

дисгенезия и ее варианты).

По частоте встречаемости нарушения гипоталамо-гипофизарно-гонадного тракта стоят на первом месте, затем следует синдром поликистозных яичников, далее – синдромы преждевременного истощения функции яичников. В основе этих нарушений лежат различные патологические процессы, каждый из которых может быть обусловлен генетическим фактором, доминирующим среди других причин.

**Трубно-перитонеальное бесплодие** возникает в результате отсутствия или непроходимости маточных труб (трубная форма бесплодия), наличия спайки между яичником и фаллопиевой трубой (перитонеальная форма бесплодия), спаечного процесса, охватывающего трубу и яичник (трубно-перитонеальная форма бесплодия). Спайки могут возникнуть в результате эндометриоза, а также воспалительного процесса, абдоминального заболевания (аппендицит, колиты), осложнений после операций, эктопической беременности.

Более редкой причиной трубной формы бесплодия являются врожденные аномалии развития органов репродуктивной системы, что приводит к нарушению формирования маточных труб и, соответственно, к отсутствию одной или обеих фаллопиевых труб.

В маточной трубе происходят следующие процессы: сохранение и транспортировка сперматозоидов, их капацитация, оплодотворение зрелого ооцита, а также поддержание жизнедеятельности эмбриона на ранних стадиях развития и его перенос в полость матки. Для обеспечения этих процессов секреторные клетки вырабатывают слизь, гликопротеины, электролиты, простагландины, факторы роста. Трубный секрет создает условия для выживания и активизации сперматозоидов. В регуляции репродуктивных функций маточных труб задействованы эндокринные, аутокринные и паракринные механизмы. Помимо воспалительного генеза нарушения транспортной функции фаллопиевой трубы могут быть обусловлены и врожденными пороками, а также эндокринными

дисфункциями, в результате которых нарушается перистальтика маточных труб. Известно, что на работу мускулатуры стенки фаллопиевой трубы влияют эстрогены, которые повышают синхронную мышечную активность, и простагландины, которые оказывают стимулирующее и угнетающее воздействие. При трубном бесплодии также отмечают нарушение цилиарного транспорта. Патологии реснитчатого эпителия фаллопиевых труб, в том числе нарушения структуры аксонемы, приводят к гибели эпителиальных клеток, потере ими ресничек, снижению частоты движения ресничек и их дискоординации. Одной из причин этого патологического процесса выступает наследственный фактор.

**Маточная форма бесплодия** может быть обусловлена анатомическими аномалиями матки или ее функциональными нарушениями. Около 10% всех случаев женского бесплодия обусловлены аномалиями матки, которые могут быть как врожденными, так и приобретенными. К врожденным аномалиям относятся пороки развития матки, возникающие в результате нарушения половой дифференцировки (в частности, нарушения слияния мюллеровых протоков), среди них выделяют следующие: отсутствие или недоразвитие матки, седловидную матку, двойную матку, двуугольную матку, наличие перегородки в полости матки и др. Наиболее выраженные врожденные аномалии матки обуславливают первичное бесплодие и привычное невынашивание.

Нарушения строения матки могут возникать также в результате образований, деформирующих ее полость (полипы слизистой оболочки матки, миома матки, эндометриоидные образования), а также носить ятрогенный и поствоспалительный характер.

**Цервикальный фактор бесплодия**, или патологии шейки матки, – еще одна причина возникновения бесплодия у женщины. У здоровых женщин цервикальный канал заполнен слизью, облегчающей прохождение сперматозоидов по репродуктивному тракту. В отдельных случаях неспособность сперматозоидов проникать в полость матки через цервикальный канал



---

обусловлена повышенной густотой слизи, ее недостаточным количеством, нарушением химического состава, наличием в цервикальной слизи антиспермальных антител. Наиболее частой причиной этого фактора бесплодия является гормональный дисбаланс, в основном недостаток эстрогенов или избыток прогестерона. Иммунологические факторы составляют около 3% всех причин женского бесплодия (Т.А. Назаренко и др., 2004). В отдельных случаях наблюдают аномалии цервикального канала, например, цервикальный стеноз, возникающий в результате перенесенных оперативных вмешательств и препятствующий попаданию сперматозоидов в полость матки. Роль цервикального фактора в возникновении бесплодия несомненна, однако, как правило, вторична, при этом в репродуктивной системе выявляют

сочетанные изменения.

Таким образом, причиной бесплодия у женщины может быть как один из перечисленных факторов в цепи последовательных процессов, ведущих к наступлению и благоприятному течению беременности, так и наличие двух и даже трех причин, что представлено на **рис. 3.5**.

В основе каждого из упомянутых нарушений репродуктивной функции женского организма может лежать генетический фактор, включающий хромосомную или генную мутацию. Оценка репродуктивной функции у женщины позволяет в большинстве случаев установить причину бесплодия, от чего зависит выбор тактики лечения.



**Рис. 3.5. Причины бесплодия у женщины**

\* Под нарушением транспорта подразумеваются такие факторы бесплодия, как трубный и цервикальный.

## 3.2. Оценка репродуктивной функции

Диагностику бесплодия у супружеской пары проводят поэтапно в зависимости от клинической ситуации. Как правило, первой беспокоит женщина, поэтому именно гинекологи разработали планы поэтапной диагностики бесплодия. Первый этап включает обследование, позволяющее обратить внимание на все стороны фертильности как женщины, так и мужчины, и реализуется во время первичного приема – оценивают работу основных звеньев репродуктивной системы обоих супругов. Во время первичного приема после физического осмотра и клинко-генеалогического обследования проводят полное объективное обследование пациентки (рис. 3.6, 3.7).

Второй этап оценки включает дополнительное обследование репродуктивной системы и других органов женского организма, а также дополнительные лабораторные анализы для целенаправленной оценки возможной причины нарушения репродуктивной функции (ановуляторной, трубно-перитонеальной, маточной и цервикальной). Дальнейшее углубленное обследование зависит от выявленных во время первичной консультации особенностей женской репродуктивной системы, а также данных лабораторных анализов и результатов второго этапа обследования. Такая поэтапная структура оценки репродуктивной функции у женщины обусловлена широким спектром нарушений репродуктивной функции, который требует дополнительного обследования и диагностических анализов, что позволяет не только установить причину бесплодия, но и оценить общее состояние здоровья пациентки для исключения возможных противопоказаний к лечению бесплодия или необходимости предварительного лечения.

Рассмотрим этапы диагностики нарушения репродуктивной функции у женщины подробнее.

При физическом обследовании пациенток обращают внимание на рост, вес, тип телосложения, характер и степень оволосения, степень развития молочных желез, осматривают щитовидную железу, учиты-

вают информацию о самочувствии женщины (рис. 3.7, 3.11).

Во время клинко-генеалогического обследования проводят сбор данных анамнеза (включая семейный) путем опроса женщины (рис. 3.8).

При опросе следует получить данные о начале и особенностях полового развития, наличии системных заболеваний (туберкулез, диабет, болезни щитовидной железы, надпочечников и др.), о возможном действии определенных факторов окружающей среды, наличии вредных привычек, профессиональных вредностей, наступлении беременности ранее и ее исходе (роды, медицинские аборт, самопроизвольные аборт, рождение ребенка/детей), возможных осложнениях в родах, особенностях прохождения родов, а также наследственных заболеваниях с учетом их наличия у родственников первой и второй степени родства (рис. 3.8, 3.10). При клинко-генеалогическом обследовании учитывают также характер менструальной функции (рис. 3.9).

После физического осмотра и клинко-генеалогического обследования во время первичного приема проводят комплексное гинекологическое обследование, которое позволяет произвести оценку шейки матки, слизистой оболочки влагалища.

Кольпоскопия, разновидность эндоскопии, является одним из ведущих методов стереоскопического бесконтактного наблюдения состояния эпителия влагалища, шейки матки и нижней трети цервикального канала с помощью оптического прибора – кольпоскопа (бинокляра, снабженного источником света, разрешающая способность которого составляет увеличение в 30 раз). Результат кольпоскопии может быть представлен в виде кольпотографии и видеокольпоскопии. При кольпоскопическом осмотре проводят забор материала для онкоцитологического обследования, а при гинекологическом обследовании получают мазок из влагалища на флору. При наличии показаний во время кольпоскопии



Рис. 3.6. Использование гинекологических и лабораторных методов во время первичного приема пациентки

## Физический осмотр

### Телосложение

- по мужскому типу → гиперандрогения
- подростковое → гиперфункция щитовидной железы, гипергонадотропный гипогонадизм
- гиперстеничное → гиподисфункция щитовидной железы, гиперандрогения
- астеничное → гипергонадотропный гипогонадизм, гиперфункция щитовидной железы

### Рост

- патологически низкий → гиподисфункция щитовидной железы, гипопитуитаризм, гонадальный дисгенез
- патологически высокий → гипергонадотропный гипогонадизм, гиперфункция щитовидной железы, акромегалия

### Вторичные половые признаки

#### Молочные железы:

- гипоплазия → гипоэстрогения
- гипертрофия → гиперэстрогения

#### Соски:

- бледные → гипоэстрогения
- гиперпигментированные → гиперэстрогения
- плоские → гипоэстрогения, гипопрогестеронемия
- галакторея → гиперпролактинемия

#### Оволосение:

- гирсутизм → гиперандрогения

### Масса тела

- ожирение → гипоталамический синдром, гиперкортицизм, гиподисфункция щитовидной железы, гипопролактинемия (синдром Морганьи–Мореля–Стьюарта, опухоли мозга)
- дефицит массы тела → гиперфункция щитовидной железы, гипокортицизм, гипопитуитаризм

Рис. 3.7. Особенности обследования женщины с нарушением репродуктивной функции (цит. по М.Б. Аншиной, 2004)

**Состояние кожи и придатков**

## Цвет:

бледность	→ гипопункция щитовидной железы
гиперемия (плетора лица)	→ гиперкортицизм
пигментация в местах трения одежды (синдром "грязной шеи")	→ гиперинсулинемия
пигментация диффузная	→ гипокортицизм (бронзовая болезнь)
пигментация складок, рубцов, межфаланговых суставов	→ гиперкортицизм
пигментация пятнистая	→ гипопитуитаризм
витилиго	→ гиперфункция щитовидной железы, гипокортицизм

## Сухость

## Влажность

## Акне

## Стрии

## Волосы:

облысение очаговое	→ гиперфункция щитовидной железы
поредение, ломкость, сухость, жирность	→ гипопункция щитовидной железы, гипоэстрогения
выпадение латеральной части бровей	→ гипопитуитаризм
отсутствие волос на лобке и в подмышечных впадинах	→ гипопитуитаризм, гипокортицизм
отсутствие бровей	→ гипопункция щитовидной железы, гипокортицизм
дермографизм резко выраженный	→ гиперфункция щитовидной железы

## Ногти

ломкость	→ гипопункция щитовидной железы
----------	---------------------------------

## Гиперкератоз

## Явление себореи

## Ксантоматозные пятна

Гиперкератоз	→ гипопункция щитовидной железы
Явление себореи	→ гиперандрогения, гиперкортицизм
Ксантоматозные пятна	→ гипопункция щитовидной железы

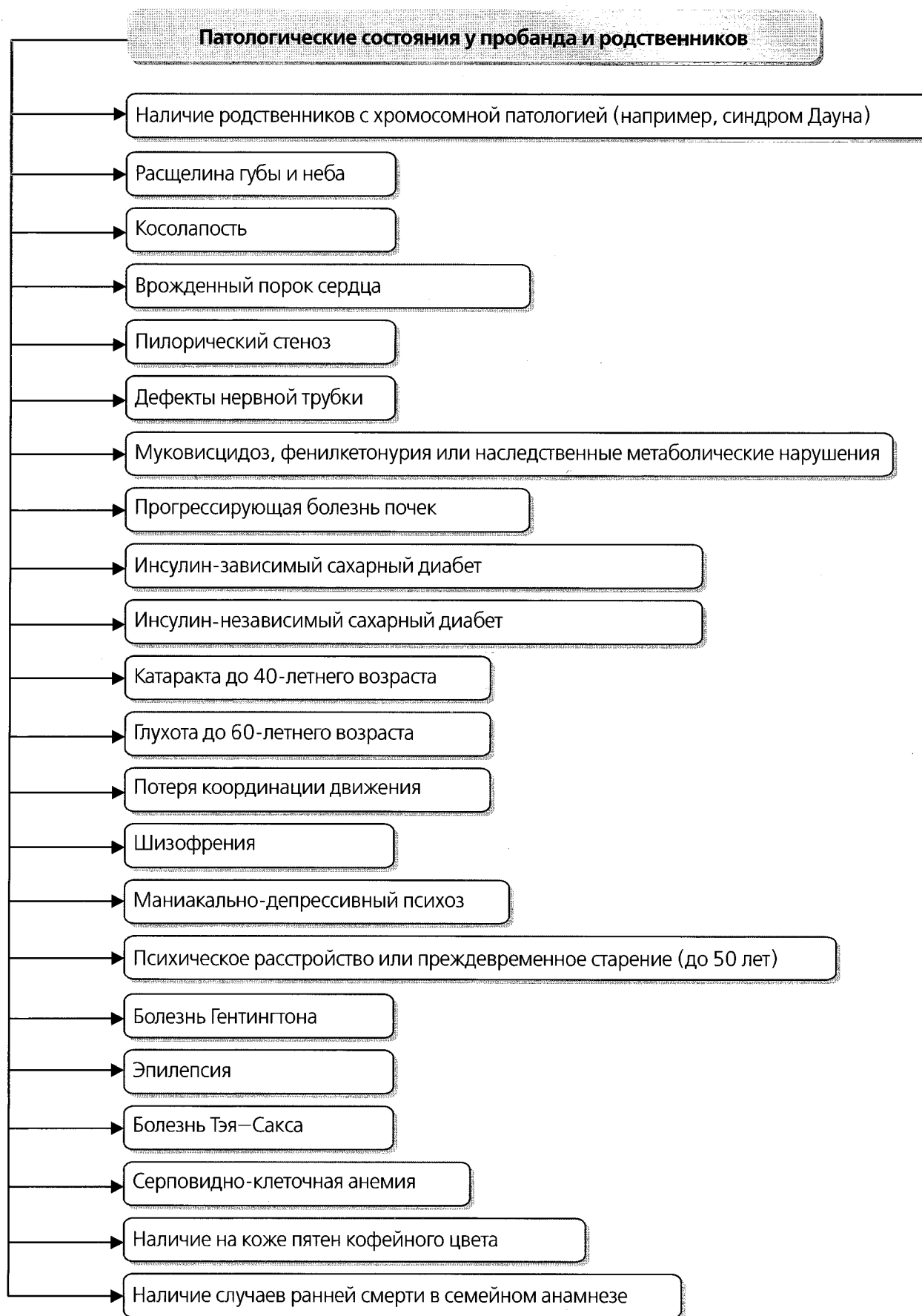
**Особенности внешнего вида**

Экзофтальм двусторонний	→ гиперфункция щитовидной железы, опухоль мозга (возможна гиперпролактинемия)
Экзофтальм односторонний	→ опухоль мозга (возможна гиперпролактинемия)
Тремор кистей	→ гиперфункция щитовидной железы
Отечность	→ гипопункция щитовидной железы
Крыловидные складки на шее	→ гипогонадизм (синдром Шерешевского–Тернера)

**Сопутствующие заболевания**

→ именно их наличием могут быть объяснены симптомы, приписываемые при других условиях эндокринным расстройствам

Рис. 3.7. (продолжение)



**Рис. 3.8. Учет патологических состояний при проведении клинко-генеалогического обследования женщины с нарушением репродуктивной функции**

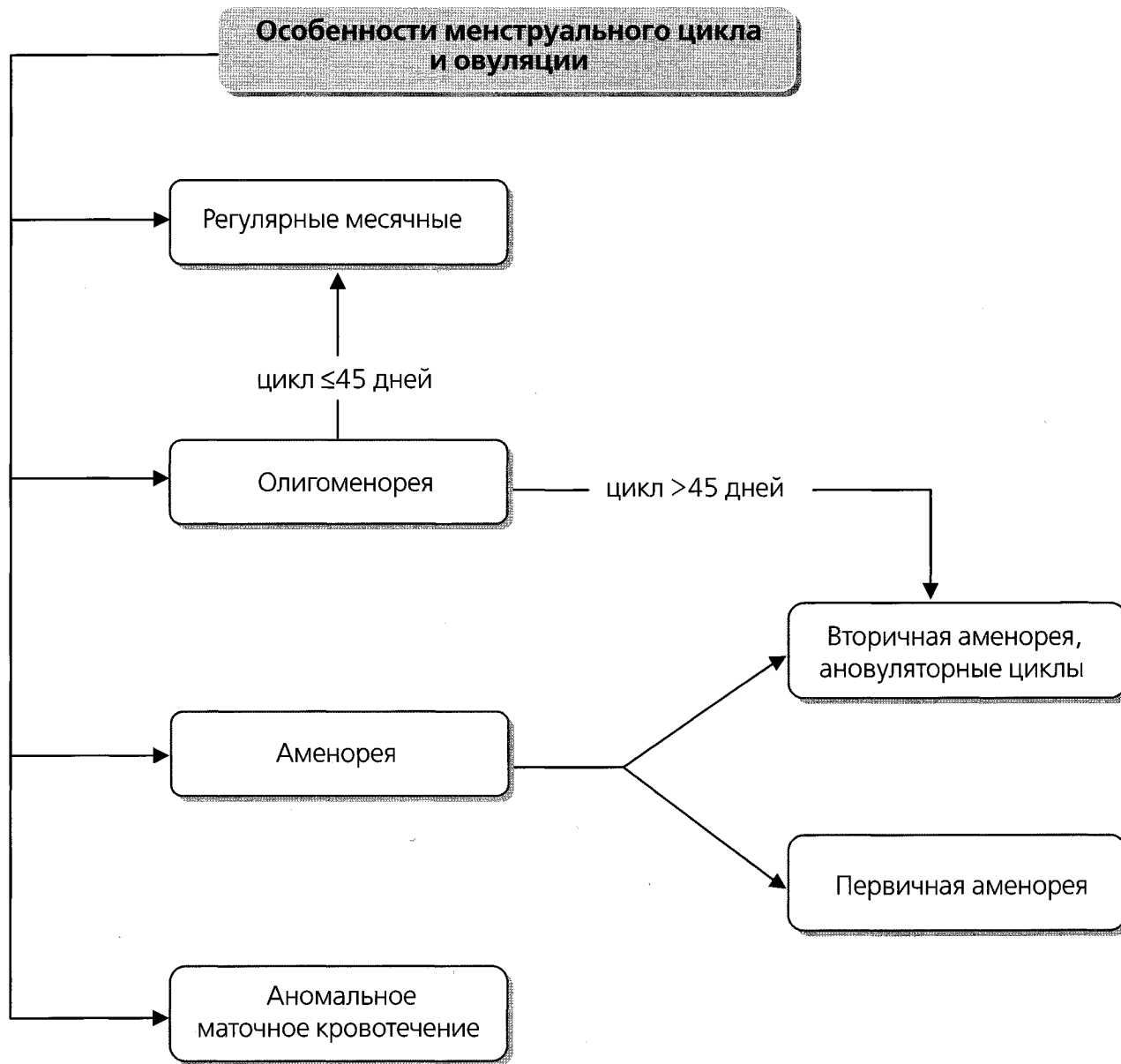


Рис. 3.9. Данные о характере менструального цикла





**Рис. 3.10. Клинико-генеалогическое обследование женщины с нарушением репродуктивной функции**

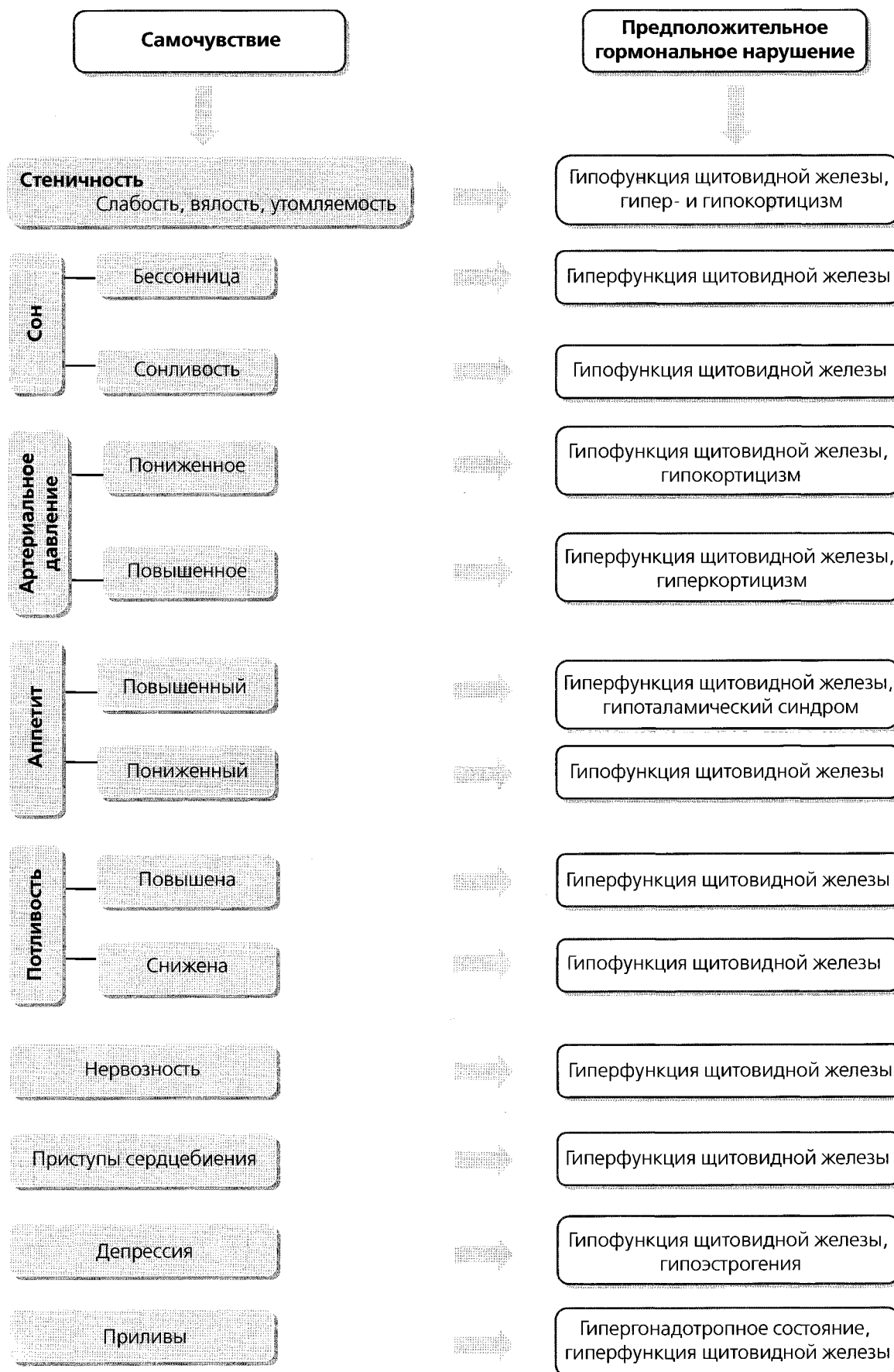
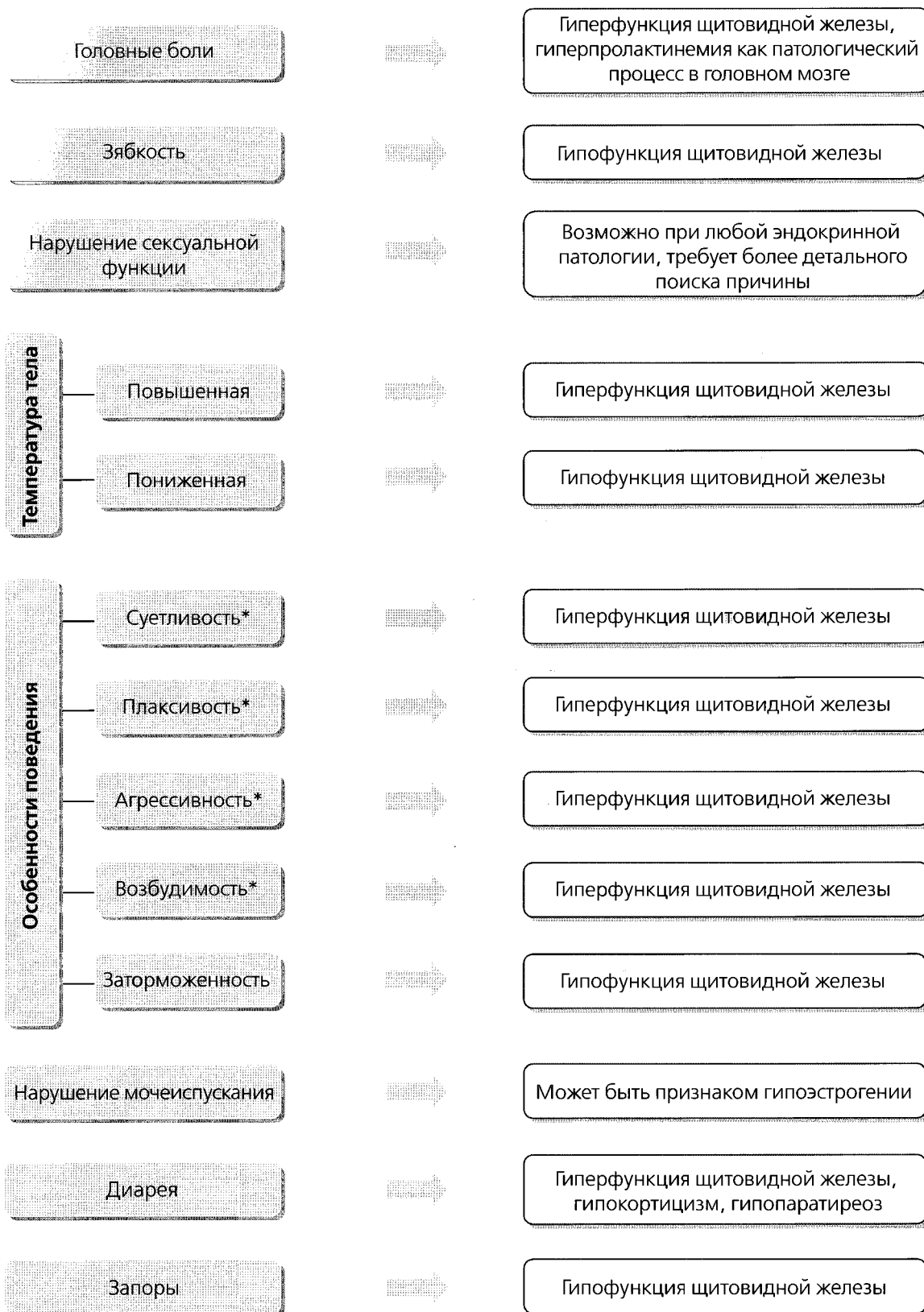
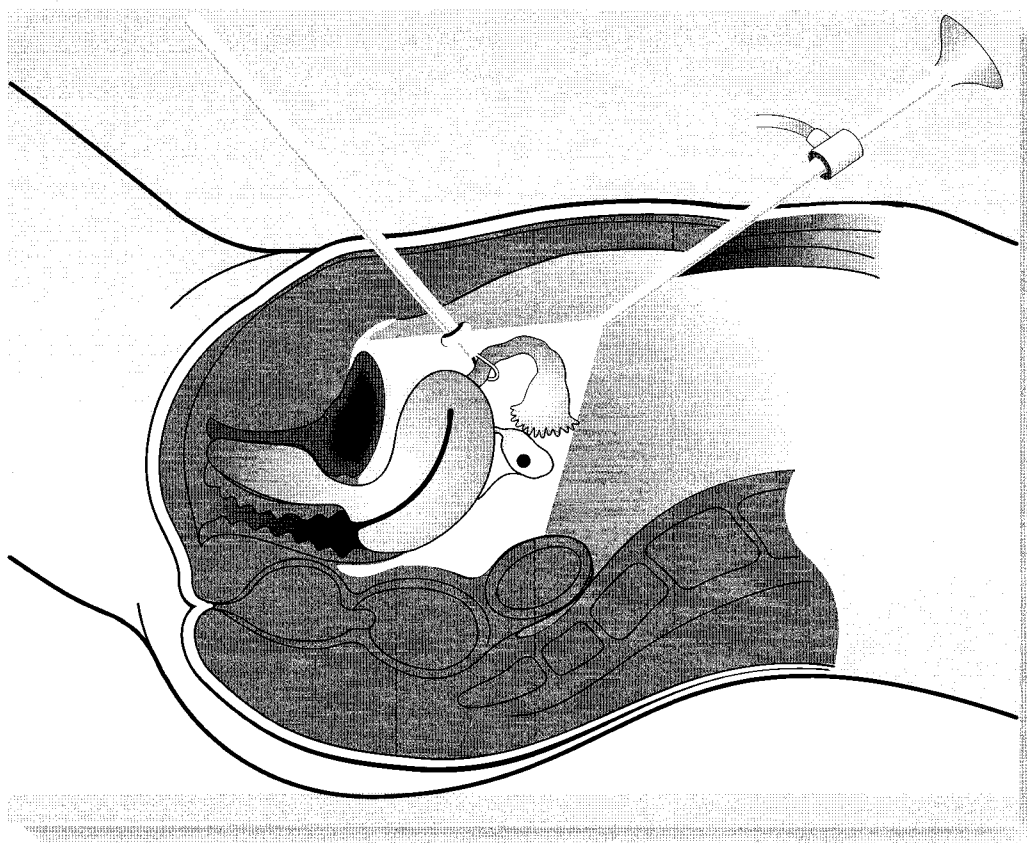


Рис. 3.11. Данные о самочувствии женщины и предположительное гормональное нарушение (цит. по М.Б. Аншиной, 2004)



**Рис. 3.11. (продолжение)**

\* Циклическое возникновение этих симптомов свидетельствует об их связи с предменструальным синдромом, а не эндокринным патологическим состоянием.



**Рис. 3.12. Принцип проведения лапароскопии**

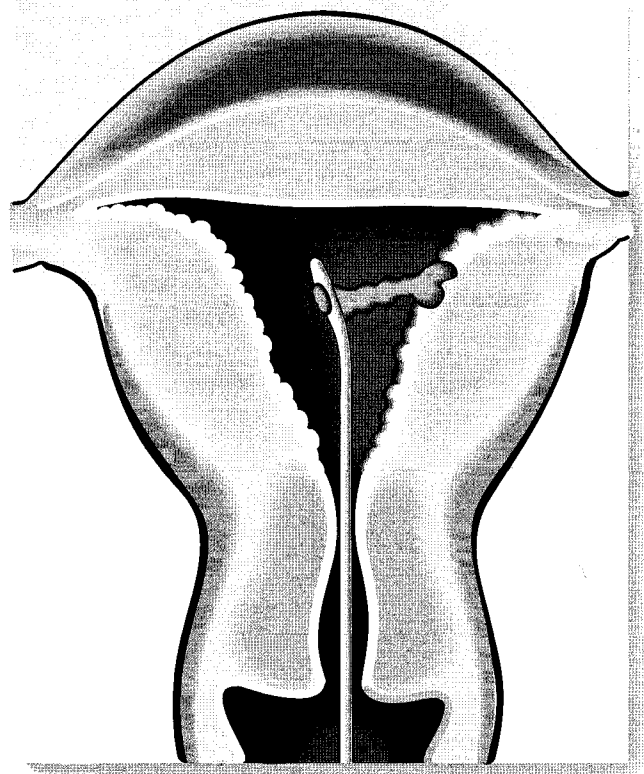
проводят также биопсию шейки матки. Существуют два вида кольпоскопии: стандартная, без использования медикаментозных средств и расширенная, с применением специальных тестов. Задачи кольпоскопии включают оценку состояния слизистой шейки матки и влагалища, выявление очага поражения, дифференцирование доброкачественных и злокачественных изменений, взятие мазков и проведение биопсии.

Первичная консультация включает также более детальное обследование органов репродуктивной системы с помощью ультразвукового исследования. В настоящее время УЗИ широко используют в гинекологической практике для оценки репродуктивной системы женщины и диагностики различных форм бесплодия. Под контролем УЗИ проводят инвазивные манипуляции: пункцию брюшной полости и различных образований в полости малого таза, пункцию фолликулов в лечебной программе ЭКО или ЭКО с ICSI, селективную редукцию эмбрионов при многоплодной беременности, амниоцентез и биопсию ворсин хориона для диагностики хромосомной и генной патологии у плода.

Обследование с помощью лабораторных методов, которое проводят во время первичного приема, включает бактериоскопический анализ выделений, онкоцитологическое исследование, определение по показаниям концентрации гормонов в сыворотке крови, цитогенетический анализ (рис. 3.6). При необходимости проводят дополнительное исследование хромосомной аномалии с использованием молекулярно-цитогенетического и молекулярного методов.

В зависимости от результатов клинического обследования и лабораторных анализов проводят дополнительное обследование других органов (например, с помощью магнитно-ядерного резонанса), дополнительные обследования репродуктивной системы женщины, а также дополнительные лабораторные исследования. Так, при олигоменорее и повышенном уровне пролактина пациентке рекомендуют проведение рентгенологического обследования черепа с целью оценки гипофиза для исключения пролактиномы.

Дополнительные обследования репродук-



**Рис. 3.13. Принцип проведения биопсии эндометрия**

тивной системы женщины проводят с помощью неинвазивных и инвазивных методов. С помощью неинвазивных методов оценивают состояние полости матки и маточных труб, как с помощью рентгенологических методов, так и под УЗ-контролем. К рентгенологическим относится гистеросальпингография. Опыт работы Клиники проблем планирования семьи (Киев, Украина) показывает, что эндоскопические методы обследования (гистероскопия и лапароскопия) являются гораздо более информативными, чем гистеросальпингография, а при надлежащем техническом обеспечении их применение необременительно для пациентов. Внедрение в клиническую практику эндоскопических методов расширило возможности диагностики и лечения различных форм бесплодия, полностью изменив подход к проведению оперативных вмешательств на органах малого таза у женщин репродуктивного возраста. Эти методы в большинстве случаев позволяют устранять патологические изменения при сохранении целостности репродуктивных органов и репродуктивной функции женского организма – бороться за наступление беременности в естественных условиях.

Гистероскопией называют метод прямой визуальной оценки состояния полости матки с целью выявления внутриматочной патологии (диагностическая), и хирургической коррекции (лечебная).

При диагностике причин бесплодия гистероскопия зачастую производится одновременно с лапароскопией, которая является наиболее точным методом оценки состояния фаллопиевых труб, яичников, матки и брюшной полости (**рис. 3.12**).

В ходе проведения гистероскопии, как правило, возникает необходимость cureтажа, биопсии эндометрия, которые целесообразнее осуществлять во второй фазе менструального цикла при подозрении на патологические изменения эндометрия, бесплодии неясного генеза, повторных неудачных программах ЭКО/ЭКО с ICSI (**рис. 3.13**).

Результаты гистологического анализа соскоба сопоставляют с днем менструального цикла, что позволяет оценить полноценность секреторной трансформации эндометрия (характерной для второй фазы цикла) и косвенно судить о состоянии рецепторного аппарата эндометрия.

Таблица 3.1. Методы генетического тестирования при различных нарушениях репродуктивной функции у женщины (цит. по Foresta et al., 2002)

Методы генетического тестирования	Аменорея (первичная или вторичная), включая преждевременное истощение функции яичников; олигоменорея с гипергонадотропным гипогонадизмом	Гипогонадотропный гипогонадизм	Спонтанные аборты	Идиопатический фактор
Цитогенетический анализ	Во время лабораторного обследования в начале программы ВРТ	—	Во время лабораторного обследования в начале программы ВРТ	В начале программы ВРТ; наличие в анамнезе замершей беременности
Молекулярный анализ ( <i>FRAXA</i> *)	Во время лабораторного обследования по показаниям	—	—	Рекомендован в начале программы ВРТ
Молекулярный анализ ( <i>KAL1</i> **)	—	Во время лабораторного обследования по показаниям	—	—
Молекулярный анализ ( <i>CFTR</i> ***)	—	—	—	Рекомендован в начале программы ВРТ

\* *FRAXA* – поиск мутации в гене *FRAXA*.

\*\* *KAL1* – поиск мутации в гене *KAL1*.

\*\*\* *CFTR* – поиск мутации в гене *CFTR*.

Результаты первичной консультации определяют проведение дополнительных лабораторных анализов, которые включают измерение концентрации гормонов, пробы на иммунологическую совместимость и генетическое тестирование (молекулярный анализ). Показаниями к проведению молекулярного анализа являются наличие у женщины синдрома преждевременного истощения функции яичников, гипогонадотропного гипогонадизма и олигоменореи с гипергонадотропным гипогонадизмом. Так, в настоящее время установлено, что около 5% женщин с преждевременным истощением функции яичников, наступившим до 40 лет, – носительницы премутации *FRAXA*. Согласно рекомендациям ESHRE молекулярные анализы проводят при аменорее (первичной или вторичной, включая преждевременное истощение функции яичников), олигоменорее с гипергонадотропным гипогонадизмом, а также при гипогонадотропном гипогонадизме, привычном невынашивании (Foresta et al., 2002) (табл. 3.1).

Согласно представленному на рис. 3.6 алгоритму обследования пациентки с по-

мощью описанных выше методов оценивают различные факторы женского бесплодия: ановуляторный, трубно-перитонеальный, маточный, цервикальный. Для оценки овуляции проводят ультразвуковой мониторинг, с помощью которого оценивают рост доминантного фолликула, определяют состояние эндометрия, желтого тела. В помощь ультразвуковому мониторингу проводят гормональное обследование, которое включает измерение уровней содержания гормонов в сыворотке венозной крови в определенные дни менструального цикла (табл. 3.2).

В начале менструального цикла, на 2-4-й день, определяют уровень концентрации эстрадиола, ЛГ, ФСГ, а при нерегулярном ритме менструаций – показатели содержания гормонов щитовидной железы (ТТГ, Т<sub>3</sub> свободного, Т<sub>4</sub> свободного), а также тестостерона и кортизола. Во второй половине цикла измеряют уровень прогестерона и эстрадиола. При аменорее уровень гормонов определяют в любой день. Измерение содержания указанных гормонов позволяет оценить овариальный резерв.

**Таблица 3.2. Гормональный статус женщины**

Гормон	Возраст	Фаза менструального цикла	Показатели
ЛГ, мЕд/мл	После пубертатного периода и до менопаузы	Фолликулярная фаза	1,84–26,97
		Овуляторная фаза	19,61–114,93
		Лютеиновая фаза	0,61–15,91
	Постменопауза		14,2–52,3
ФСГ, мЕд/мл	После пубертатного периода и до менопаузы	Фолликулярная фаза	2,45–9,47
		Овуляторная фаза	2,67–15,67
		Лютеиновая фаза	0,01–6,4
	Постменопауза		19,3–100,6
Прогестерон, пмоль/л	После пубертатного периода и до менопаузы	Фолликулярная фаза	0,32–2,23
		Овуляторная фаза	0,48–9,41
		Лютеиновая фаза	6,99–56,63
	Беременные	I триместр	8,9–468,4
		II триместр	71,5–303,1
III триместр		88,7–771,5	
	Постменопауза		<0,64
Тестостерон, нмоль/л	<6 месяцев		0,03–6,14
			0,07–0,24
			0,07–0,87
			0,10–1,04
	Стадии пубертатного развития	I	0,7–0,80
		II	0,17–2,43
		III	0,52–9,72
		IV	3,64–18,91
		V	9,19–27,76
	>15 лет		5,76 – 28,14
Пролактин, мЕд/л	После пубертатного периода и до менопаузы		25–628,5

Таким образом, с целью выявления эндокринного нарушения при ановуляции у женщины и уточнения его характера определяют уровень содержания ФСГ, ЛГ, про-

лактина, ТТГ в сыворотке крови. Измерение уровня ФСГ проводят с целью диагностики ановуляции: сниженный уровень ФСГ наблюдают при дисфункции гипоталамуса,



гипофиза, при поликистозе яичников и гиперпролактинемии, повышенный – при первичном гипогонадизме, недоразвитии яичников, в постменопаузе и при преждевременном истощении функции яичников. Измерение уровня ЛГ позволяет выявить нарушение овуляции: сниженный уровень ЛГ свидетельствует о дисфункции гипоталамуса или гипофиза, изолированном дефиците гормона; повышенный уровень ЛГ наблюдают при первичной дисфункции яичников, синдромах поликистозных яичников и преждевременного истощения функции яичников, аденоме гипофиза, во время постклимактерического периода. Такое гормональное исследование позволяет не только уточнить причину бесплодия, но и оценить функционирование яичников. Так, женщины с повышенным уровнем ФСГ и/или эстрадиола на 3-й день менструального цикла имеют низкий шанс созревания полноценных ооцитов и меньшую вероятность наступления беременности при использовании ВРТ. При повышенном уровне ЛГ на 3-й день менструального цикла снижена вероятность наступления беременности при лечении бесплодия.

Таким образом, обследование с помощью лабораторных методов позволяет установить клинко-патогенетическую причину ановуляции в каждом конкретном случае и выбрать при возможности наиболее оптимальный алгоритм обеспечения процесса овуляции. Такой комплексный подход является наиболее информативным, достоверным и экономичным.

Оценка трубно-перитонеального фактора (наиболее частая форма вторичного женского бесплодия) включает обследование проходимости и функциональной активности маточных труб (**рис. 3.14**). В Клинике проблем планирования семьи (Киев, Украина) для оценки состояния маточных труб применяют УЗИ и диагностическую лапароскопию; такой комплексный подход позволяет различить органические поражения и функциональные нарушения фаллопиевых труб. Оценка состояния маточных труб с помощью рентгенологического обследования или контрастной гистеросальпингосонографии является менее информативной.

Оценку маточного фактора бесплодия проводят с помощью УЗИ и гинекологического обследования, что позволяет выявить различные пороки развития внутренних половых органов, в том числе аномалии развития матки (однорогая, двурогая, седловидная, двойная матка, наличие перегородки в ней), визуализировать фибромиому матки, провести определение объема матки, оценить фиброматозные узлы, их размеры и экоструктуру (**рис. 3.15**). Во время проведения ультразвукового исследования матки возможно также выявить эндометриоз тела матки (аденомиоз) различной степени выраженности. Кроме этого, визуализируются гиперпластические процессы эндометрия, а также полипы эндометрия и злокачественные образования.

Оценка цервикального фактора бесплодия предполагает использование посткоитального теста (проба Шуварского, Курцрока–Миллера), к целесообразности применения которого необходимо подходить взвешенно.

Оценка репродуктивной функции женщины позволяет установить причину бесплодия, в основе которой может лежать генетический фактор. В большинстве случаев генетические причины бесплодия у женщин обусловлены хромосомными аномалиями, которые приводят к бесплодию или привычному невынашиванию в связи с аномальным развитием и функционированием яичников. Генетический фактор обуславливает патологические состояния, связанные с нарушением детерминации пола и/или дифференцировки репродуктивных органов, а также с дисфункцией гипоталамо-гипофизарно-гонадного тракта на разных уровнях. Кроме того, женщины могут быть носительницами генетических аномалий, например, премутации *FRAXA*. Перечисленные генетические нарушения приводят к отсутствию беременности вследствие аномальных процессов: ановуляции, нарушения оплодотворения, деления зиготы, имплантации бластоцисты и развития эмбриона, потери жизнеспособности плода. Первый и второй этапы обследования женщины позволяют установить генетический фактор нарушения репродуктивной функции, что и представлено на **рис. 3.16-3.18**.



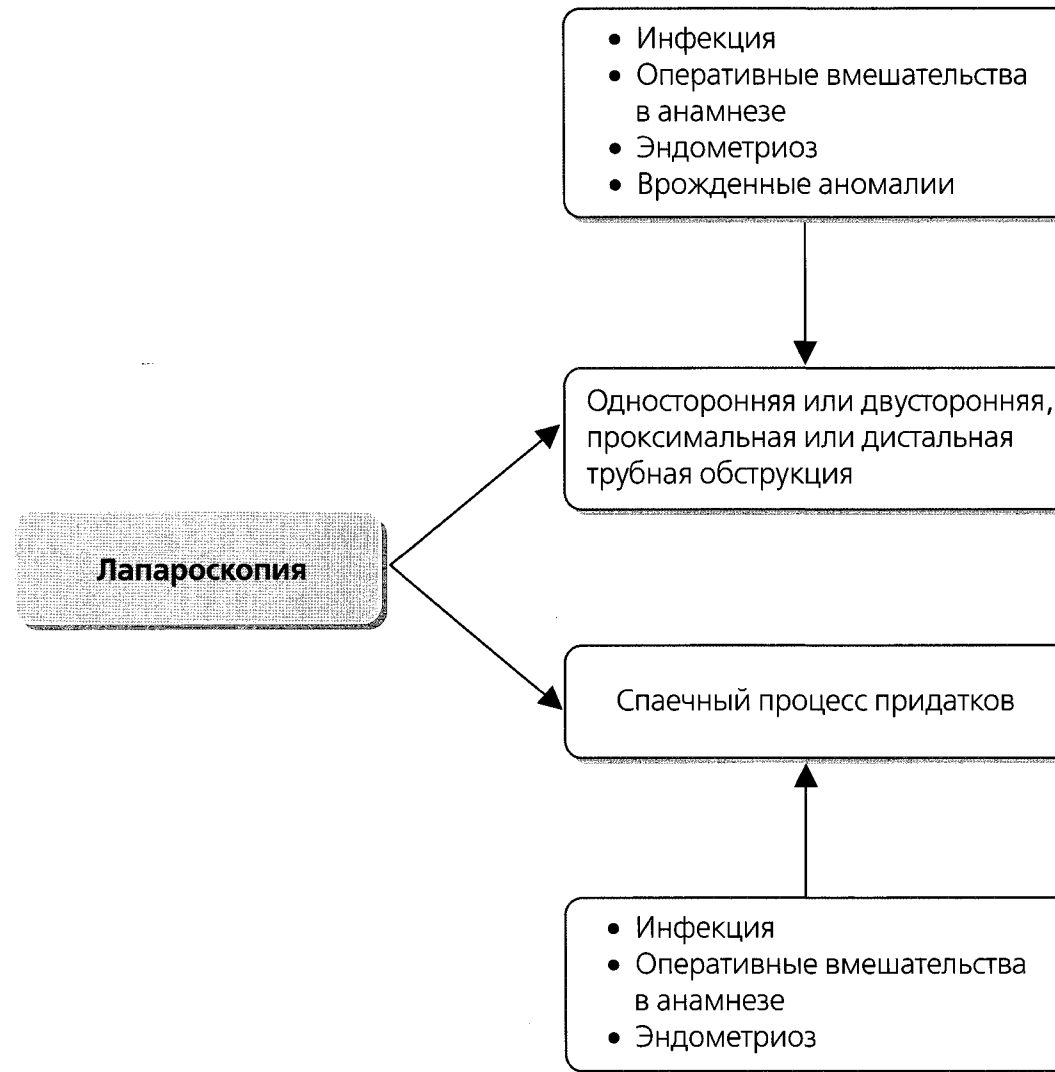


Рис. 3.14. Оценка трубно-перитонеального фактора бесплодия

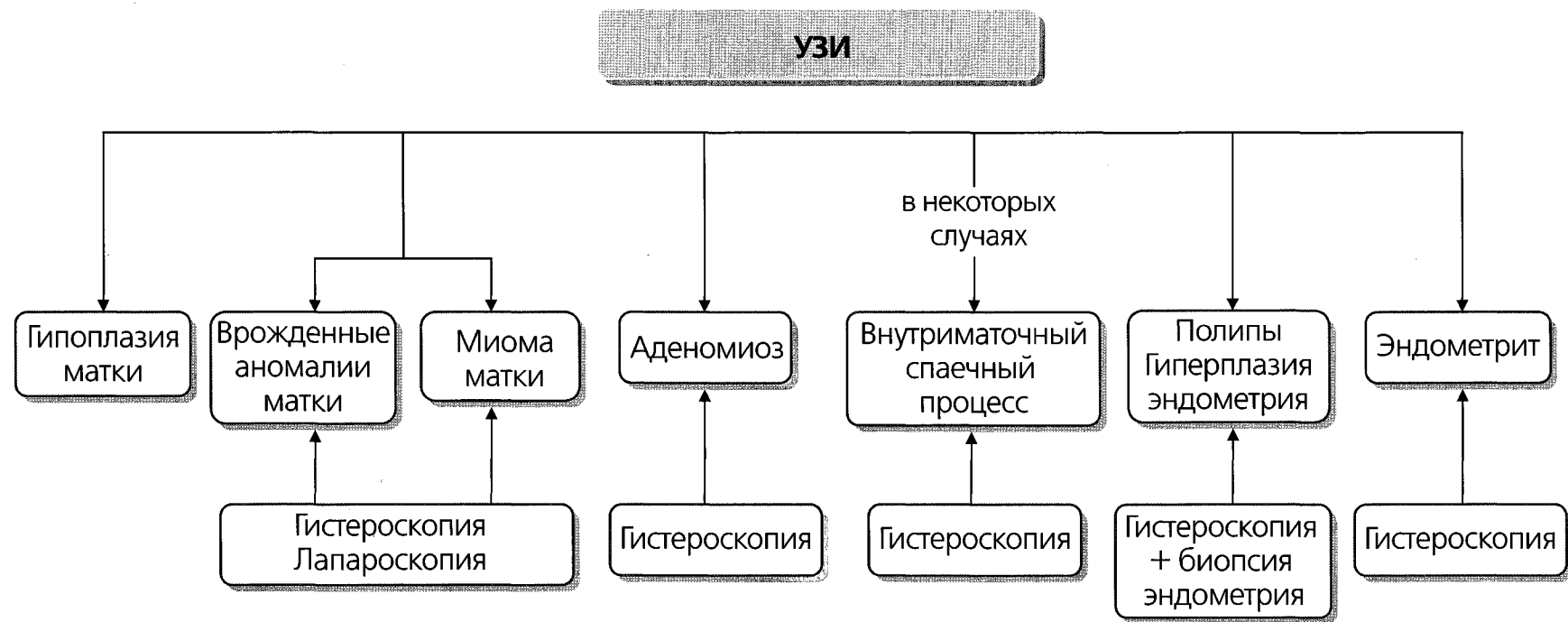


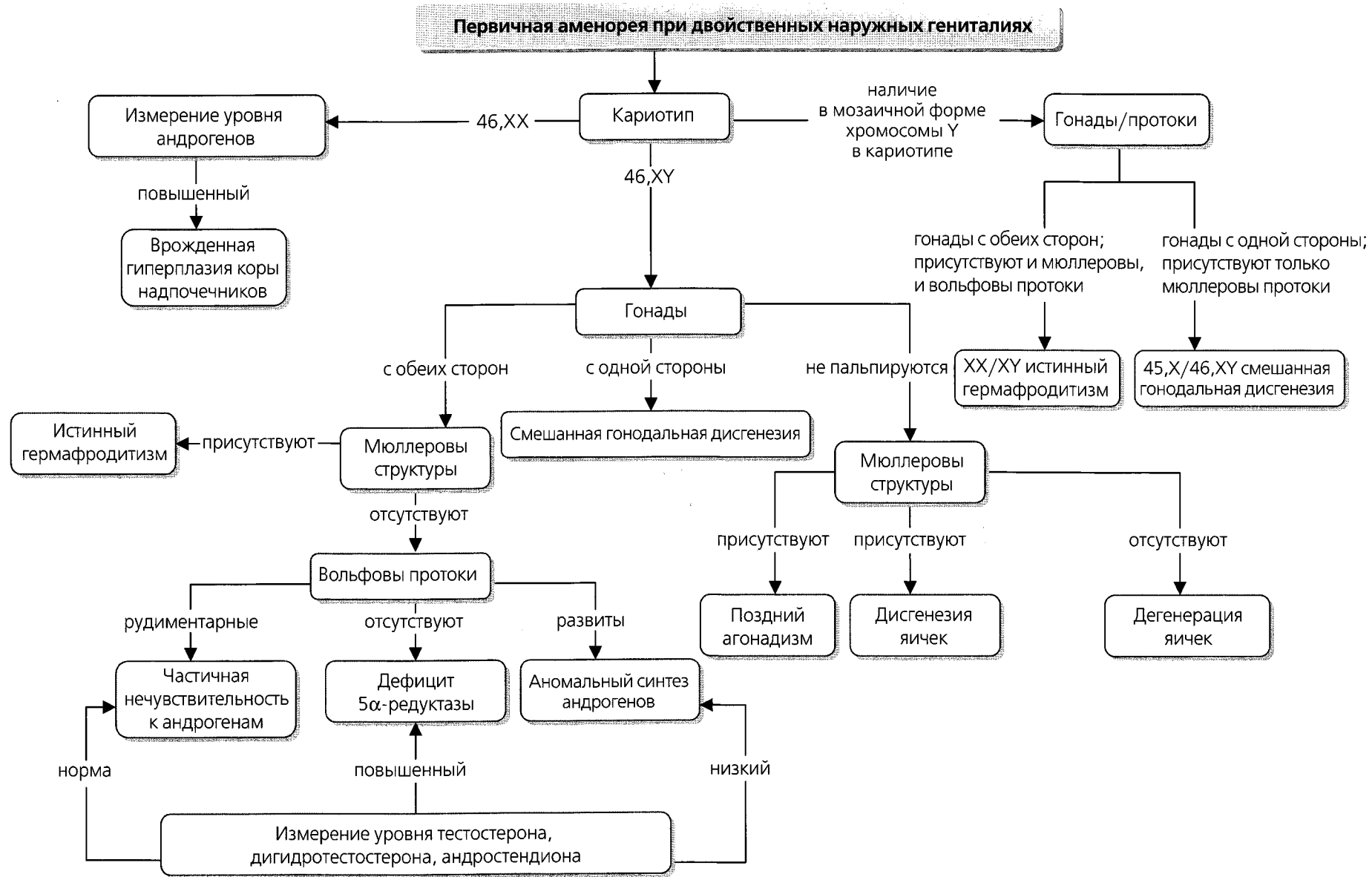
Рис. 3.15. Оценка маточного фактора бесплодия



**Рис. 3.16. Оценка бесплодия у женщин с первичной аменореей и отсутствием матки**



Рис. 3.17. Оценка бесплодия у женщин с вторичной аменореей и ановуляторными циклами



**Рис. 3.18. Оценка бесплодия у женщин с первичной аменореей и двойственными гениталиями**

### 3.3. Геномные и хромосомные мутации у женщин с нарушением репродуктивной функции

Обследование бесплодных супружеских пар с помощью цитогенетических методов демонстрирует повышенную частоту хромосомных аномалий, при этом среди них большую часть составляют количественные и структурные аномалии гоносом (С.Г. Ворсанова и др., 1998, 1999, 2006; Mau et al., 1997; Montag et al., 1997; Meschede et al., 1998; Peschka et al., 1999; Schreurs et al., 2000; Gekas et al., 2001). Связь между мужским бесплодием, обусловленным азооспермией или тяжелой олигозооспермией, и аномальным кариотипом установлена, однако исследования последних лет показали также повышенную частоту хромосомных aberrаций и среди женщин с бесплодием (Yoshida et al., 1996; Scholtes et al., 1998; Thielemans et al., 1998; Van der Ven et al., 1998; Schreurs et al., 2000; Sonntag et al., 2001; Raziell et al., 2002; Tachdjian et al., 2003). Аномалии хромосом выявляют у 7-10% женщин (по данным различных источников эти показатели варьируют от 1,1-3,3% до 15,3% случаев) (Meschede et al., 1998; Van der Ven et al., 1998; Gekas et al., 2001). Опыт работы Клиники проблем планирования семьи (Киев, Украина) наряду с практикой других медицинских центров, в которых используют вспомогательные репродуктивные технологии, показывает, что мужчины и женщины с нарушением репродуктивной функции имеют повышенный риск наличия хромосомной аномалии (Т.Э. Зерова-Любимова и др., 2005; Fryns and Van Buggenhout, 1998; Foresta et al., 2002). Среди супружеских пар, желающих прибегнуть к ЭКО с ICSI, частота хромосомных аномалий у женщин в 3-6 раз выше по сравнению с общепопуляционной (Sperling, 1984; Van der Ven et al., 1998). Частота имплантации эмбрионов в семьях, в которых матери – носительницы аутосомных перестроек, составила 16,3%, носительницы мозаицизма по хромосоме X – 9,4%, а отцы – носители аутосомных перестроек и мозаицизма по хромосоме X – 23,1 и 3,8%, соответственно (Scholtes et al., 1998). В семьях с отягощенным акушерским анамнезом (спонтанные аборт, особенно на ранних сроках, мертворождение,

рождение ребенка с МВПР) хромосомные нарушения встречаются в 5-15% случаев (С.Г. Ворсанова и др., 2006).

Реципрокные транслокации наблюдают у женщин и мужчин с нарушением репродуктивной функции в 7,3 и 7,7 раз чаще, чем в общей популяции, Робертсоновские транслокации – в 7,7 и 9,1 раз, а инверсии отмечают в 16,4 и 3,3% случаев, соответственно (Gekas et al., 2001).

В 25-50% случаев причиной первичной аменореи являются хромосомные аномалии, например, при синдроме Шерешевского–Тернера (кариотип 45,X). При вторичной аменорее аномалии кариотипа выявляют в 10-15% случаев. Среди женщин с вторичным бесплодием наблюдают значительно более высокую частоту встречаемости хромосомных аномалий, чем у женщин с первичным бесплодием (Papanikolaou et al., 2005).

Наличие в женском кариотипе конститутивной хромосомной аномалии, в основном реципрокной перестройки аутосом, может быть причиной привычного невынашивания (Montag et al., 1997). Такой кариотип, как 47,XXX, может быть выявлен у женщин с идиопатической причиной бесплодия.

Исследования по выявлению хромосомной патологии у обратившихся за медицинской помощью в связи с бесплодием женщин с нормальной овуляцией показали, что частота хромосомных аномалий не превышает аналогичного показателя в контрольной группе (0,58 и 0,79%, соответственно) (Papanikolaou et al., 2005). В то же время, у женщин с аменореей или вторичным бесплодием уровень хромосомных аномалий повышен. В настоящее время женщинам с нарушением репродуктивной функции и расстройством овуляторного цикла рекомендуют проведение цитогенетического анализа в сочетании с обследованием супруга. В случае выявления аномального кариотипа у одного из супругов (иногда у обоих) следует придерживаться следующей тактики: медико-генетическое

консультирование, преимплантационная генетическая диагностика, пренатальная диагностика. Медико-генетическое консультирование дает возможность супружеской паре получить исчерпывающую информацию о типе хромосомной аномалии и ее клиническом значении, позволяет оценить генетический риск, и только после проведения консультирования супружеская пара может принять осмысленное решение относительно применения ВРТ.

Показаниями к проведению цитогенетического анализа являются следующие нарушения репродуктивной функции у женщин: первичная аменорея, вторичная аменорея с нарушением функционирования яичников до 35 лет, наличие в семейной истории более двух самопроизвольных аборт, рождение ребенка с МВПР и/или микроаномалиями развития. Однако в Клинике проблем планирования семьи (Киев, Украина) цитогенетический анализ обязателен для обоих супругов в начале лечебной программы. Благодаря достижениям в области ВРТ материнство стало возможным для женщин с хромосомной аномалией и нарушением репродуктивной функции.

Типы хромосомных аномалий, встречающихся у женщин с нарушением репродуктивной функции, представлены на **рис. 3.19**.

Как показывает опыт работы Клиники проблем планирования семьи (Киев, Украина), а также других центров, работающих в области применения ВРТ, среди хромосомных аномалий, которые выявляют у женщин с нарушением репродуктивной функции, на первом месте по частоте встречаемости стоят аномалии, связанные с хромосомой X, как численные (анеуплоидия), так и структурные.

Известно, что аномалии гоносом ведут к нарушениям развития гонад, спектр проявления которых у новорожденного может варьировать от наличия половой железы с компонентами яичка и яичника, двойственных гениталий до гонадальной дисгенезии (McCauley, 1990; Dundar et al., 2001). Характерным признаком, присущим

носителницам хромосомного дисбаланса, связанного с хромосомой X, является первичная (гипергонадотропная) дисфункция яичников с первичной или вторичной аменореей, включая преждевременное истощение функции яичников, или олигоменореей. Так, примерно у 30% женщин с первичной аменореей наблюдают синдром Шерешевского–Тернера (Goddijn and Leschot, 2000; Foresta et al., 2002).

Наряду с моносомией или трисомией хромосомы X, у женщин с нарушением репродуктивной системы отмечается низкопроцентный, <10%, мозаицизм по хромосоме X или Y (Т.Э. Зерова и др., 2005; Meschede et al., 1998; Sonntag et al., 2001; Magli et al., 2002; Morel et al., 2002; Voigt et al., 2004). Под низкопроцентным мозаицизмом подразумевают выявление при проведении цитогенетического анализа лимфоцитов периферической крови и фибробластов 6–10% клеток с аномальным количеством гоносом (Meschede et al., 1998; Peschka et al., 1999). Согласно последним руководствам ESHRE мозаицизм с наличием менее 5% аномальных клеток не учитывается (Foresta et al., 2002). Частота встречаемости мозаицизма по хромосоме X у женщин значительно выше, чем у мужчин, и составляет от 2,4 до 7,2% (в среднем 3,8%) всех хромосомных аномалий, которые выявляют у женщин с нарушением репродуктивной системы (Meschede et al., 1998; Scholtes et al., 1998; Gekas et al., 2001; Capkova et al., 2004; Voigt et al., 2004).

Потеря половой хромосомы в отдельных клетках организма строго коррелирует с возрастом женщины и обусловлена преждевременным разделением центромер, в результате чего происходит нерасхождение хромосом и в соматических клетках, и в ооцитах (Guttenbach et al., 1995; Scholtes et al., 1998; Voigt et al., 2004).

Наличие мозаичного варианта анеуплоидии гоносом выявляют у 8,5% женщин с привычным невынашиванием (Holzgreve et al., 1984; Voigt et al., 2004). Как показывают результаты различных исследований, низкопроцентный мозаицизм по хромосоме X у женщин может быть причиной неудач использования репродуктивных технологий, обуславливать низкий уровень импланта-



Рис. 3.19. Типы хромосомных аномалий при женском бесплодии

ции эмбрионов (Scholtes et al., 1998; Gekas et al., 2001). Однако согласно данным отдельных ученых низкопроцентный мозаицизм у женщин не влияет на уровень фертильности среди супружеских пар, проходящих процедуру ICSI (Voigt et al., 2004).

Помимо численных аномалий хромосомы X, у женщин с нарушением репродуктивной функции выявляют также различные структурные aberrации как аутосом, так и гоносом (численные аномалии половых хромосом наблюдают у 2% женщин, структурные аномалии аутосом – у 2,1%) (Gekas et al., 2001; Foresta et al., 2002). Хромосома X может претерпевать структурные изменения в виде дупликаций, инверсий, а также перестроек, в которые вовлечены аутосомы и хромосома Y. Бесплодие в связи с преждевременным истощением функции яичников наблюдают у женщин, носительниц транслокаций между аутосомами и хромосомой X с вовлечением длинного

плеча хромосомы X (Xq13q26) (Therman and Susman, 1993; Prueitt et al., 2002; Pramparo et al., 2003).

У женщин структурные аномалии хромосом выявляют в большинстве случаев в связи с наличием в анамнезе привычного невынашивания, рождения ребенка с пороками развития или мертворождения (фото 3.1). Так, среди супружеских пар с привычным невынашиванием отмечено незначительное преобладание числа женщин со сбалансированными транслокациями аутосом над количеством мужчин с такой аномалией (Fryns and Buggenhout, 1998; Pramparo et al., 2003).

Приблизительно в 50% случаев робертсоновские транслокации возникают *de novo*, частота вновь возникших aberrаций составляет приблизительно  $3,9 \cdot 10^{-4}$  мутаций на гамету в одном поколении (Vogel and Motulsky, 1997; Bandyopadhyay et al.,



**Таблица 3.3. Эмпирический риск рождения ребенка с робертсоновской транслокацией (цит. по Verend et al., 2000)**

Тип робертсоновской транслокации	Носитель			
	мать		отец	
	Со сбалансирован- ным кариотипом, %	С несбалансирован- ным кариотипом, %	Со сбалансирован- ным кариотипом, %	С несбалансирован- ным кариотипом, %
13q14q	22	1	13	1
14q21q	24	10-14*	33	1

\* Риск возникновения анеуплоидии зависит от возраста матери.

2002). Среди робертсоновских транслокаций наиболее часто (более 80% случаев) встречаются транслокации между хромосомами 13 и 14, на втором месте – между хромосомами 14 и 21, при этом в 95% случаев эти транслокации возникают во время мейоза у матери (Page and Shatter, 1997; Vandyopadhyay et al., 2002). Носители робертсоновской транслокации имеют повышенный риск рождения ребенка с анеуплоидией, особенно с синдромом Дауна (трисомия хромосомы 21) или синдромом Патау (трисомия хромосомы 13). Для женщины, носительницы робертсоновской транслокации, эмпирический риск рождения ребенка с трисомией хромосомы 21 составляет около 10% плюс незначительный риск наличия однородительской дисомии хромосомы 14 (Scriven et al., 2001). В табл. 3.3. представлены данные об эмпирическом риске для потомства в случае материнского носительства наиболее распространенных робертсоновских транслокаций.

Роль полиморфизма длины и размера гетерохроматинового блока хромосом 1, 9, 16, длины и размера спутников и спутничных нитей акроцентрических хромосом в дисфункции системы репродукции дискутируется (С.Г. Ворсанова и др., 2008). Согласно последнему изданию номенклатуры хромосом полиморфизм длины и размера гетерохроматинового блока хромосом 1, 9, 16, длины и размера спутников и спутничных нитей акроцентрических хромосом, а также инверсии хромосом  $inv(1)(p13q21)$ ;  $inv(2)(p11.2q13)$ ;  $inv(3)(p11.2q12)$ ;  $inv(9)(p12q13)$ ;  $inv(10)(p11.2q21.2)$ ;  $inv(16)(p11.2q12.1)$  рассматриваются как варианты полиморфизма (ISCN, 2005).

Среди цитогенетических находок у супру-

жеских пар с нарушением репродуктивной функции отмечают различные варианты длины и размера гетерохроматинового блока хромосом 1, 9, 16, а также длины и размера спутников и спутничных нитей акроцентрических хромосом, наличие перичентрической инверсии хромосомы 9 ( $inv(9)(p12q13)$ ), которая является наиболее распространенным типом перичентрической инверсии у человека и считается парафизиологическим вариантом нормального кариотипа. Однако в литературе роль этого типа аберрации хромосомы 9 дискутируется. Известен феномен гетерохроматизации, в основе которого лежит факт нарушения работы генов эухроматинового района, расположенного вблизи прицентромерного гетерохроматина хромосомы 9, что может привести к репрессии генов в случае инверсии. Гены, локализованные в точках разрыва хромосом, могут терять привычную ориентацию и изменять свою функциональную активность.

У женщин с нарушением репродуктивной функции наиболее распространенными синдромами, этиология которых связана с численными аномалиями хромосомы X, являются синдром Шерешевского–Тернера и синдром трисомии хромосомы X.

**Синдром Шерешевского–Тернера** характеризуется низким ростом, гонадальной дисгенезией, кариотип пациенток содержит одну нормальную хромосому X, вторая хромосома X в большинстве случаев отсутствует (Ford et al., 1959) (**фото 3.2**).

Частота встречаемости синдрома колеблется от 1/2500 до 1/3000 новорожденных девочек (один из наиболее распространенных хромосомных синдромов) (Е.Ф. Давиденкова и др., 1973; С.Г. Ворсанова и др., 1999; Sybert and McCauley, 2004). Около 1-2% эмбрионов имеют ка-

риотип 45,X, большинство из них (99%) спонтанно элиминируются в первом триместре беременности и только в 1% случаев беременность заканчивается рождением девочки с синдромом Шерешевского–Тернера (Frias and Davenport, 2003). Смертность девочек с этим синдромом в три раза превышает общепопуляционный показатель, причиной смерти чаще всего являются пороки сердечно-сосудистой системы.

Впервые пациентка с синдромом Шерешевского–Тернера была описана в 1768 г. анатомом Д. Моргани, который представил подробную характеристику низкорослой женщины с пороками почек и гонадальной дисгенезией. В 1902 г. была описана 15-летняя девочка с низким ростом, крыловидными складками на шее, гонадальной дисгенезией, врожденной лимфедемой (Elsheikh et al., 2002). В 1925 г. Н.А. Шерешевский описал синдром полового инфантилизма, низкорослости и широкой складки на шее. В 1930 г. О. Ульрих проанализировал данные о своих больных с этими симптомами и пришел к выводу, что речь идет об отдельном патологическом состоянии. После того как К. Бонневи в 1932 г. описала подобные аномалии у мышей, синдром получил название "синдром Бонневи–Ульриха", или Ульриха. И только в 1938 г. Г. Тернер представил описание семи женщин с подобным фенотипом, выделив у них основную триаду признаков, подчеркнув нарушение функции гонад (Turner, 1938). Г. Тернер был первым, кто предложил заместительную терапию с применением эстрогенов для таких пациенток. С тех пор указанное патологическое состояние во всем мире называют синдромом Шерешевского–Тернера.

Диагноз синдрома Шерешевского–Тернера ставят обычно в пубертатном периоде, однако есть одна характерная черта синдрома, которая проявляется в первые дни после рождения, – наличие крыловидной складки на шее. Девочки рождаются своевременно с пренатальной гипоплазией (масса тела составляет до 2500 г). Уже после первого года жизни у ребенка наблюдают такие фенотипические черты, как антимонголоидный разрез глазных щелей, эпикант, птоз, высокий и широкий лоб, ретрогению, деформированные, низ-

ко расположенные ушные раковины, короткую шею с крыловидной складкой, низкую линию роста волос на шее, широкую грудную клетку, вальгусное положение локтей, клинодактилию мизинцев. Среди поражений внутренних органов отмечают пороки сердечно-сосудистой системы (порок сердца, коарктация аорты) и почек (подковообразная почка, гипоплазия, пиелэктазия, гидронефроз) (рис. 3.20). С наступлением пубертатного периода у девочек наблюдают резко выраженную низкорослость.

Интеллект приближен к норме, характерные признаки включают недоразвитые эмоционально-волевые проявления: узкие интересы, бедные абстракции, незначительную производительность мышления. При синдроме наблюдается неполное развитие вторичных половых признаков: железистая ткань молочных желез отсутствует, соски недоразвиты, отсутствует оволосение лобка, характерна первичная аменорея (при мозаичных вариантах синдрома может наблюдаться нарушение ритма менструального цикла). Гонады больных представляют собой соединительнотканые тяжи, в которых находятся недифференцированные клетки или рудименты женских гонад без овариальных элементов, примордиальные фолликулы отсутствуют. Большинство женщин с синдромом Шерешевского–Тернера бесплодны в связи с гонадальной дисгенезией, гонады дифференцируются до третьего месяца внутриутробного развития плода нормально, дегенерация яичников происходит между первыми месяцами после рождения и первыми годами жизни. Дегенерация ооцитов начинается с 18-й недели внутриутробного развития на стадии пахитены профазы I (Weiss, 1971; Elsheikh et al., 2002). Т. Огата и Н. Мацуо выдвинули гипотезу о том, что гонадальная дисгенезия возникает в результате отсутствия конъюгации хромосом во время профазы мейотического деления и, соответственно, невозможности формирования синаптонемального комплекса во время зиготены (Ogata and Matsuo, 1995; Simpson and Rajkovic, 1999). Степень тяжести гонадальной дисгенезии зависит от размера неспаренных участков гомологичных хро-

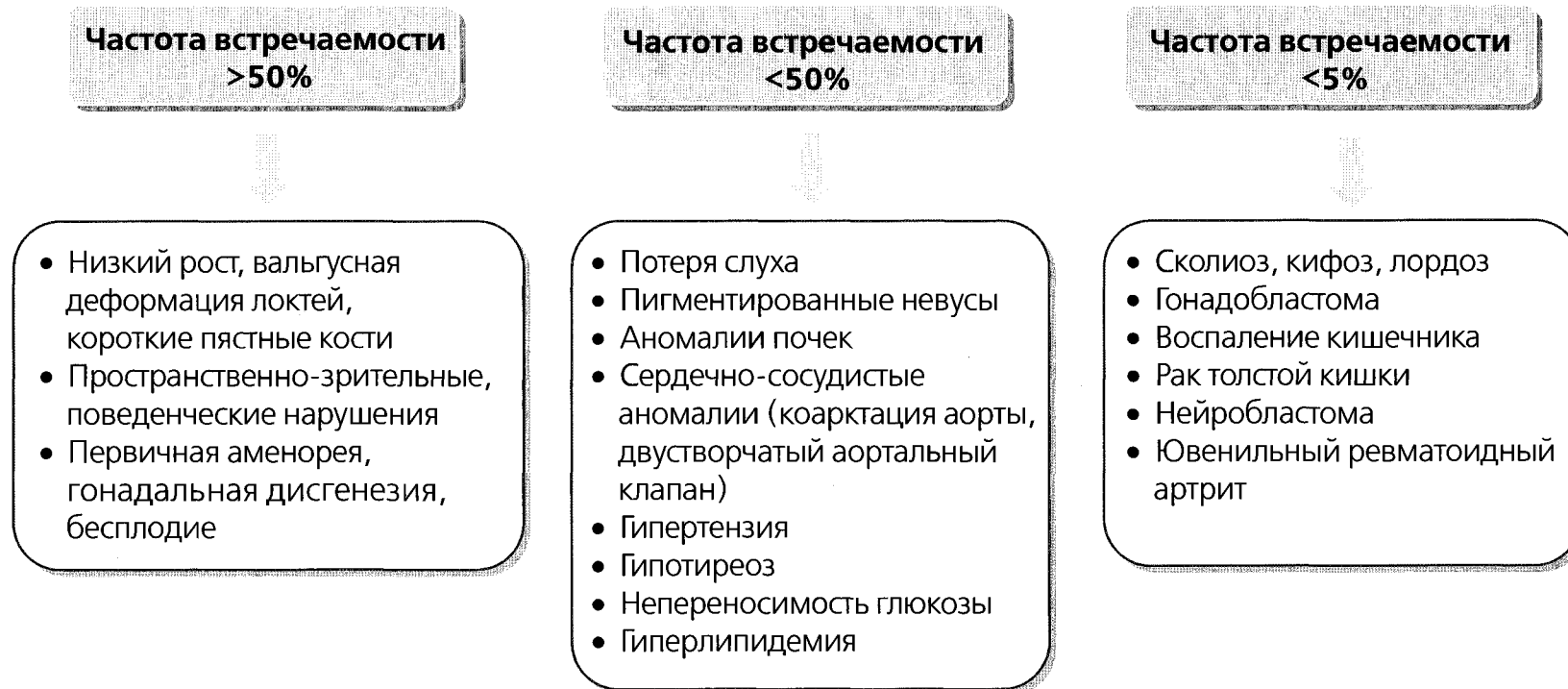


Рис. 3.20. Фенотипические признаки, характерные для пациенток с синдромом Шерешевского–Тернера

мосом: отсутствие конъюгации хромосом на протяжении большого участка приводит к дегенерации практически всех ооцитов до начала пубертата, первичной аменорее и слабому развитию вторичных половых признаков, тогда как потеря способности к конъюгации хромосом на небольшом участке ведет к созреванию некоторого количества ооцитов, вторичной аменорее и нарушению полового развития. При отсутствии лечения препаратами, содержащими эстрогены, у женщин с синдромом Шерешевского–Тернера матка гипопластичная и по размеру напоминает препубертатную.

Большинство клинических признаков, характерных для синдрома Шерешевского–Тернера, возникают в результате наличия одного набора генов вместо двух хромосомы X, тогда как гонадальная дисгенезия и потеря ооцитов являются следствием аномальной конъюгации половых хромосом во время мейоза (Saenger et al., 2001; Sybert, 2001).

Современные достижения в молекулярной биологии позволили картировать гены хромосомы X, отсутствие которых обуславливает характерную клиническую картину, присущую синдрому Шерешевского–Тернера (Matzuk and Lamb, 2002). Низкий рост объясняется потерей всей хромосомы X или отсутствием дистальной части короткого плеча хромосомы X (участка Xp11.2-p22.1), что дало возможность исследователям заподозрить существование в этом участке гена, мутации которого приводят к нарушению роста организма и аномалиям скелета (Rao et al., 1997). Этот ген – ген гомеобокса **SHOX** (short stature homeobox) (MIM 312865) – картирован в псевдоаутосомном районе хромосомы X (PAR1). Среди генов-кандидатов, объясняющих угасание функции яичников при синдроме Шерешевского–Тернера, описаны **ZFX**, **USP9X**, **BMP15**, **UBE1**, все они локализованы в коротком плече хромосомы X (Zinn et al., 1998; Matzuk and Lamb, 2002) (табл. 3.4).

Начиная с терминального участка p-плеча хромосомы X, первым кандидатом является ген **ZFX** (zinc finger protein, X-linked) (MIM 314980), картированный в локусе Xp22.2-

p21.3 и кодирующий повсеместно экспрессирующийся транскрипционный фактор цинковых пальцев, гомологичен гену **ZFY** хромосомы Y, его функция до конца не изучена. Делеции или мутации в одной копии гена могут приводить к гаплонедостаточности, так как ген **ZFX** избегает инактивации. Согласно результатам исследований на нокаутированных мышцах у самок мышей, гетерозиготных и гомозиготных носительниц мутации в гене **Zfx**, количество ооцитов снижено, что позволило выдвинуть предположение об участии гена **Zfx** в развитии преждевременного истощения функции яичников (Matzuk and Lamb, 2002).

Следующий ген-кандидат, картированный в коротком плече хромосомы X (в Xp11.4 – район, критический для преждевременного истощения функции яичников), – **USP9X** (ubiquitin-specific protease 9, X chromosome) (MIM 300072), известный также как **DDFRX** (drosophila fat facets-related, X-linked). **USP9X** так же, как и ген **ZFX**, экспрессируется повсеместно, имеет гомолога на хромосоме Y и избегает инактивации. Несмотря на отсутствие сообщений о точковых мутациях в **USP9X**, у мужчин с нарушением сперматогенеза описаны точковые мутации и мелкие делеции в гене **USP9Y**, гомологичном гену **USP9X**.

Ген **BMP15** (bone morphogenetic protein 15) (MIM 300247), известный также как **GDF9B** (growth/differentiation factor 9B), картирован в коротком плече хромосомы X, в районе Xp11.2, который является критическим для состояния, соответствующего преждевременному истощению функции яичников. **BMP15** относится к семейству генов, включающему факторы роста и дифференцировки, и экспрессируется специфически в ооцитах во время раннего фолликулогенеза. Мутации в гене **BMP15** (Tyr235Cys) были выявлены и описаны у двух сестер с гипергонадотропным истощением функции яичников (Di Pasquale et al., 2004). Таким образом, участок Xp11.2-p22.1 короткого плеча хромосомы X является критическим районом преждевременного истощения функции яичников у пациенток с синдромом Шерешевского–Тернера.

Для женщин с синдромом Шерешевского–Тернера характерно бесплодие. Среди

**Таблица 3.4. Гены-кандидаты синдрома Шерешевского–Тернера, картированные в коротком плече хромосомы X**

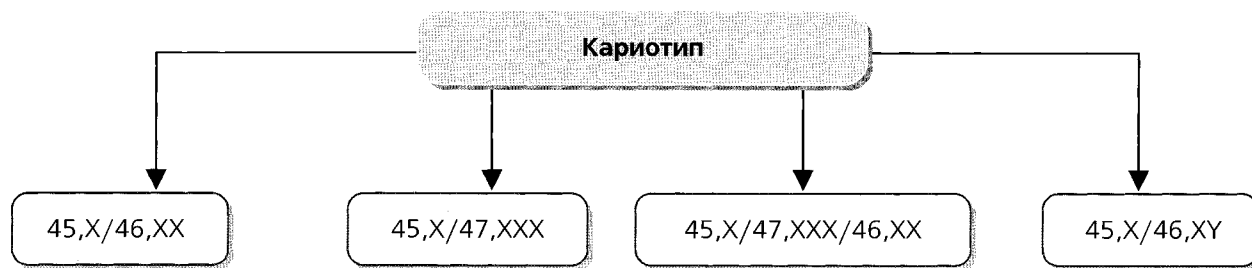
Ген-кандидат	Локализация	Y-сцепленные гомологи	Фенотип
<b>SHOX</b> (short stature homeobox) (MIM 312865)	Xpter-p22.32 (PAR1)	+	Низкий рост, аномалии скелета, черепно-лицевые аномалии
?	Xp.22.32/Yp11.3 (PAR1)	+	Пространственно-зрительные нарушения
<b>ZFX</b> (zinc finger protein, X-linked) (MIM 314980)	Xp22.2-p21.3	+	Низкий рост, преждевременное истощение функции яичников
<b>UBE1</b> (ubiquitin-activating enzyme 1) (MIM 314370)	Xp11.23	—	Преждевременное истощение функции яичников
<b>USP9X</b> (ubiquitin-specific protease 9, X chromosome) (MIM 300072)	Xp11.4	+	Преждевременное истощение функции яичников
<b>BMP15</b> (bone morphogenetic protein 15) (MIM 300247)	Xp11.2	—	Преждевременное истощение функции яичников

пациенток с мозаичным вариантом синдрома Шерешевского–Тернера (клон клеток с нормальным кариотипом 46,XX преобладает) описаны отдельные случаи спонтанного наступления беременности (по данным разных авторов от 2 до 5% случаев) (Novatta et al., 1999; Abir et al., 2001). Исход беременности у таких пациенток в большинстве случаев неблагоприятный. Известны случаи наступления беременности у женщин с синдромом Шерешевского–Тернера и структурными аномалиями хромосомы X с утраченным участком хромосомы X (Xq13-q26). Таких женщин около 2% от всех пациенток с синдромом Шерешевского–Тернера (Tarani et al., 1998). Примерно в 40% случаев беременность заканчивается спонтанным абортom. Для новорожденных детей таких пациенток существует 37-процентный риск наличия хромосомной аномалии (синдромы Дауна, Шерешевского–Тернера) или врожденных пороков развития, среди которых отмечены пороки сердечно-сосудистой системы и дефекты нервной трубки (Elsheikh et al., 2002). Среди описанных в литературе случаев наступления беременности у женщин с синдромом Шерешевского–Тернера 29% закончились выкидышами, в 7% случаев наблюдалась перинатальная гибель плода, 20% пациенток родили детей с множественными пороками развития и только у 38% женщин дети были здоровыми

(Khashtgir et al., 1997; Nagel and Tesch, 1997; Foudila et al., 1999). Такой исход беременности указывает на необходимость проведения медико-генетического консультирования женщин с синдромом Шерешевского–Тернера, а в случае наступления беременности – обязательного применения пренатальной диагностики.

Моносомия хромосомы X является результатом нерасхождения хромосом в связи с потерей свойства хроматид расходиться во время мейотического деления (полная моносомия хромосомы X) или на ранних стадиях развития эмбриона (мозаичный вариант моносомии X), в 80% случаев отсутствует хромосома X отцовского происхождения и в 20% – материнского (Loughlin et al., 1991; Larsen et al., 1995). По данным ряда авторов у пациенток с утраченной материнской хромосомой X в большей степени выражены крыловидные складки на шее и другие аномалии, присущие синдрому (Chu et al., 1994; Skuse et al., 1997; Uehara et al., 2001).

Моносомию хромосомы X (кариотип 45,X) отмечают приблизительно у 40-50% больных с синдромом Шерешевского–Тернера, тогда как 50-60% являются носительницами различных вариантов структурных аномалий хромосомы X или хромосомы Y или содержат мозаичный вариант (С.Г. Ворсанова и др., 1999; Elsheikh et al.,



**Рис. 3.21. Возможные типы мозаичных вариантов при синдроме Шерешевского–Тернера**

2002). Для последней группы характерно как полное проявление фенотипа, свойственного синдрому Шерешевского–Тернера, так и отдельные признаки. Идентичную картину при количественных и структурных аномалиях хромосомы X можно объяснить феноменом ее инактивации в клеточном цикле, что визуализируется в виде хроматина X в интерфазном ядре. Как известно, на второй неделе внутриутробного развития у эмбрионов женского пола происходит инактивация одной из хромосом X в каждой клетке организма. Этот процесс начинается в инактивационном центре, расположенном в длинном плече хромосомы X (Xq13), и распространяется на близлежащие участки хроматина, инактивируя практически всю хромосому по ее длине, кроме субтерминального сегмента короткого плеча хромосомы X, псевдоаутосомного сегмента, который остается функционально дисомным (именно в этом сегменте происходит конъюгация хромосом X и Y у мужчины во время I мейотического деления). Процесс этот называется компенсацией "дозы генов" хромосомы X. Это явление было открыто М. Лайон (Lyon, 1961). Инактивация одной отцовской или материнской хромосомы X в норме происходит случайно, а в случаях наличия в кариотипе аномальной хромосомы X в основном инактивируется aberrантная хромосома (Elsheikh et al., 2002).

Мозаичный вариант синдрома Шерешевского–Тернера подразумевает наличие в организме женщины клона клеток с моносомией хромосомы X и характеризуется стертой клинической картиной. Рост таких пациенток составляет более 152 см, отмечают наличие вторичных половых признаков, развитие молочных желез наблюдают

у 18% женщин (при полной моносомии хромосомы X – только у 5%), примерно у 12% отмечают менструацию, тогда как при полной моносомии хромосомы X – только у 3% (Simpson and Rajkovic, 1999). У пациенток наблюдают первичную, вторичную аменорею (преждевременное истощение функции яичников), в анамнезе отмечены спонтанные аборт.

Фенотипически пациентки с кариотипом 45,X/47,XXX и 45,X/46,XX не различаются. Помимо наиболее распространенного варианта мозаицизма (кариотип 45,X/46,XX), при синдроме Шерешевского–Тернера могут наблюдаться и другие мозаичные варианты (**рис. 3.21, фото 3.3**).

При кариотипе 45,X/46,XY наблюдают как наличие билатеральных тяжей, так и присутствие с одной стороны тяжа, а с другой – недоразвитого яичка (смешанная гонадальная дисгенезия), что отмечают чаще, чем билатеральные тяжи; существует повышенный риск развития гонадобластомы.

Кроме мозаицизма по хромосоме X или хромосоме Y, у пациенток с синдромом Шерешевского–Тернера при цитогенетическом анализе выявляют клон клеток с aberrантной хромосомой X или хромосомой Y (Gutierrez-Angulo et al., 2002; Sybert and McCauley, 2004) (**рис. 3.22**).

Один из вариантов мозаичной формы синдрома Шерешевского–Тернера представлен в виде наличия в кариотипе клон клеток с трисомией хромосомы X и встречается у 3-4% женщин с указанным синдромом (Kleczkowska et al., 1990; Sybert, 2002; Sybert and McCauley, 2004). Спонтанное менархе наступает в 70% случаев (Sybert and McCauley, 2004). Вероятность

Кариотип	Фенотип
45,X	Клиническая картина синдрома Шерешевского–Тернера
46,Xi(Xq)	Врожденные пороки не характерны; повышен риск возникновения аутоиммунных заболеваний и гипотиреоза
45,X/46,XX	Наиболее стертая картина фенотипа синдрома Шерешевского–Тернера. Ростовые показатели приближаются к норме. Спонтанное половое созревание и менструация возникают примерно в 40% случаев
46,X,r(X)	Спонтанная менструация наблюдается в 33% случаев; врожденные пороки не характерны; наблюдается когнитивная дисфункция
45,X/46,XY	Повышен риск развития гонадобластомы
45,X/46,X,idic(Y)	Повышен риск развития гонадобластомы
46,X,del(X)(Xp)	Фенотипические проявления подобны признакам, которые наблюдаются при синдроме Шерешевского–Тернера
46,X,del(X)(Xq)	Вариабельность фенотипических проявлений

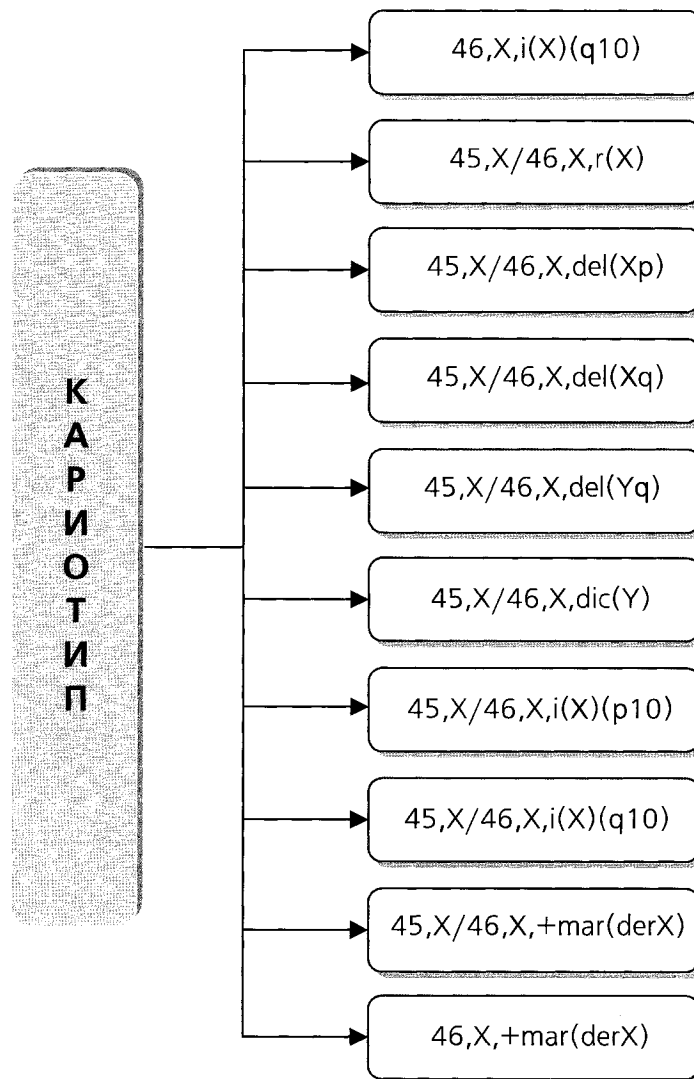
**Рис. 3.22. Проявления признаков синдрома Шерешевского–Тернера в зависимости от кариотипа**

наступления беременности выше у этих пациенток; рождение ребенка отмечают в 50% случаев (Sybert, 2002).

При цитогенетическом анализе пациенток с синдромом Шерешевского–Тернера выявляют структурные перестройки хромосомы X (С.Г. Ворсанова и др., 2006; Collins et al., 1994). Известны следующие варианты структурных аномалий: изохромосома длинного плеча хромосомы X, интерстициальная или терминальная делеция короткого или длинного плеча хромосомы X, кольцевая хромосома X, кольцевая хромосома Y, изодицентрическая хромосома Y (рис. 3.23). Среди упомянутых вариантов наиболее часто встречается изохромосома длинного плеча хромосомы X.

В большинстве случаев структурные перестройки при синдроме Шерешевского–Тернера представляют собой *изохромосомы по длинному плечу хромосомы X – i(Xq) (фото 1.13)*. Изохромосома по короткому плечу хромосомы X *i(Xp)* у пациенток с синдромом Шерешевского–Тернера не выявлена.

У пациенток с изохромосомой по длинному плечу хромосомы X рост составляет в среднем 136 см, признаки соответствуют характерным чертам классического синдрома Шерешевского–Тернера (кариотип 45,X), отмечают наличие соединительнотканых тяжей и первичную аменорею. Столь распространенный тип транслокации, в котором участвует длинное плечо хромосомы X, лег в основу гипотезы о су-



**Рис. 3.23. Типы структурных аномалий, которые встречаются у пациенток с синдромом Шерешевского–Тернера**

существовании инактивационного центра на проксимальном участке длинного плеча хромосомы X, который инактивируется в случае его расположения на аномальной хромосоме. При наличии изохромосомы по короткому плечу хромосомы X инактивационный центр отсутствует, инактивация не происходит, и зигота, будучи функционально трисомной по короткому плечу хромосомы X, нежизнеспособна. Последующие молекулярные исследования подтвердили эту гипотезу – центр инактивации расположен в районе Xq13.

В зависимости от размера *делеции короткого плеча* (отсутствие всего p-плеча, терминальные, интерстициальные делеции) фенотип у женщин варьирует от полного проявления характерных для синдрома

Шерешевского–Тернера признаков до наличия в анамнезе только бесплодия. Делеция всего короткого плеча хромосомы X у женщин всегда ассоциируется с классической картиной синдрома Шерешевского–Тернера: низкий рост, гонадальная дисгенезия и др. Пациентки с терминальными делециями короткого плеча хромосомы X невысокие, для них характерны отдельные признаки синдрома Шерешевского–Тернера, гонады функционируют. Критический район синдрома Шерешевского–Тернера находится в коротком плече хромосомы X – в участке p11.2-p22.1. Отсутствие именно этого участка приводит к появлению таких характерных для синдрома Шерешевского–Тернера признаков, как низкорослость, высокое небо, аутоиммунное заболевание щитовидной



железы, ановуляция (Zinn et al., 1998).

Низкорослость при классическом варианте синдрома обусловлена отсутствием хромосомы X, а при делециях короткого плеча хромосомы X – делецией гена *SHOX*, который расположен в псевдоаутосомном участке короткого плеча хромосомы X (James et al., 1998). Женщинам, носительницам делеции р-плеча хромосомы X, особенно если разрыв произошел в сегменте Xp11, присущи все признаки синдрома Шерешевского–Тернера. При делециях короткого плеча хромосомы X отмечают следующие точки разрыва: p11.1, p11.2, p11.4, p21, p22. Фертильность у женщин сохраняется в единичных случаях при делеции в точках разрыва p21 и p22.3 (Ogata et al., 2001a). Наиболее распространенная точка разрыва в коротком плече хромосомы X расположена в сегменте Xp11, при этом типе делеции присутствует только проксимальная часть Xp, делетированная хромосома имеет вид акроцентрической или телоцентрической. Половина случаев делеции короткого плеча с разрывом в сегменте Xp11 характеризуются первичной аменореей и гонадальной дисгенезией. Для остальных 45-50% случаев характерна вторичная аменорея, молочные железы у этих пациенток развиты нормально (Ogata and Matsuo, 1995; Simpson and Rajkovic, 1999).

Женщины с делецией более дистального района короткого плеча хромосомы X (Xp21.1-Xp22.1 или Xp22.2) в большинстве случаев бесплодны в связи с вторичной аменореей (Simpson and Rajkovic, 1999). Следует отметить, что в случае делеции участка короткого плеча дистальнее Xp22.2, например, при делеции Xp22.3, первичная аменорея не наблюдается. М. Фраккаро и соавт. еще в 1977 г. предположили, что гены, ответственные за овуляцию и рост, расположены в коротком плече хромосомы X, а также первыми описали семейный случай дистальной делеции короткого плеча хромосомы X (Fraccaro et al., 1977).

*Делецию длинного плеча хромосомы X можно выявить в кариотипе женщин с первичной аменореей и признаками, присущими мозаичному варианту синдрома Шерешевско-*

*го–Тернера, чаще всего точка разрыва расположена в сегменте Xq23 (Kocova et al., 1995; Mesa-Cornejo et al., 2001). Варианты делеции длинного плеча хромосомы X представлены на фото 3.4-3.7.*

Для женщин с делецией q-плеча хромосомы X характерны низкорослость, нарушение овуляции, отсутствие признаков синдрома Шерешевского–Тернера. Таких носительниц выявляют среди пациенток с синдромом преждевременного истощения функции яичников (Witchel et al., 1997).

Описаны отдельные случаи наличия нескольких клонов с aberrантной хромосомой X и моносомией хромосомы X, среди них известны случаи сочетания в кариотипе клона клеток с делецией короткого плеча хромосомы X и клона с кольцевой хромосомой X (Migeon et al., 1996; Ogata et al., 1998; Gutierrez-Angulo et al., 2002).

*Кольцевая хромосома X* представляет собой один из вариантов структурных аномалий хромосом, который выявляют у пациенток с синдромом Шерешевского–Тернера, и составляет 23% всех случаев структурных аномалий хромосомы X (Collins et al., 1994). У отдельных носительниц кольцевой хромосомы X отмечены более тяжелые пороки развития, в том числе и умственная отсталость. Этот феномен обусловлен потерей способности инактивироваться или частичной инактивацией центра инактивации хромосомы X (XIC) в участке Xq13.2 маленькой кольцевой хромосомы X, что приводит к наличию двух активных копий генов в перичентромерном районе хромосомы X и, соответственно, к функциональной дисомии хромосомы X (Van Dyke et al., 1992; Jani et al., 1995; Migeon et al., 1996).

В отдельных случаях у носительниц признаков синдрома Шерешевского–Тернера выявляют *парацентрические инверсии длинного плеча хромосомы X*: (X)(q11q13); (X)(q12q27); (X)(q13q24); (X)(q13.1q26.1); (X)(q13q28); (X)(q25q28); (X)(q26qter) (Pettenati et al., 1995).

У 3% пациенток с этим синдромом отмечают наличие *дополнительной маркерной хромосомы*, которая может происходить как от хромосомы X и аутосом, так и от

хромосомы Y (Tharapel et al., 1992; Gicquel et al., 1998; Quilter et al., 2002).

При синдроме Шерешевского–Тернера обнаруживают также *количественные* или *структурные аномалии хромосомы Y*, которая может присутствовать в различных вариантах: псевдодицентрическая и изодицентрическая по короткому плечу хромосома Y, псевдодицентрическая и изодицентрическая по длинному плечу хромосома Y Среди различных вариантов структурных аномалий хромосомы Y наиболее часто встречается изодицентрическая хромосома Y (Robinson et al., 1999). В большинстве случаев производная (дери-ват) хромосомы Y присутствует только в клоне клеток.

Наличие женского фенотипа и признаков синдрома Шерешевского–Тернера при кариотипе 45,X/46,X,mar(Y) может объясняться преобладанием клеточной линии с моносомией хромосомы X в соматических клетках и, что особенно важно, в гонадах, а в некоторых случаях объяснением может быть присутствие мутации(-ий) в некоторых Y-сцепленных генах (например, *SRY*) (Canto et al., 2000; Stankiewicz et al., 2001; Hsieh et al., 2002; Alvarez-Nava et al., 2003). Именно преобладание линии клеток с хромосомным набором 45,X определяет фенотип синдрома Шерешевского–Тернера независимо от наличия/отсутствия мутации в гене *SRY* (Yorifuji et al., 2001; Quilter et al., 2002).

Влияние дицентрической хромосомы Y на развитие гонад и организма в целом может широко варьировать, что объясняется наличием в различных тканях клона клеток с определенным типом перестройки хромосомы Y Так, цитогенетический анализ различных тканей (лимфоцитов, фибробластов, клеток, полученных при биопсии гонад) позволяет обнаружить до девяти типов клеточных линий с различными вариантами перестройки хромосомы Y (делеция длинного плеча хромосомы Y, кольцевая хромосома Y, дицентрическая хромосома Y) (Fryns, 2001). В большинстве случаев дицентрическая хромосома Y наблюдается в виде клона клеток. У таких больных можно выявить как черты, присущие синдрому Шерешевского–Тернера,

так и другие признаки. В связи с делецией гена *SRY* пациентки с мозаичным и немозаичным вариантами кариотипа 46,X,idic(Y) имеют женский фенотип, первичную аменорею, возможна низкорослость.

Установление присутствия хромосомы Y в кариотипе больных с синдромом Шерешевского–Тернера имеет важное диагностическое значение в связи с возможным формированием и развитием в 15-25% случаев гонадобластомы или дисгерминомы (Patsalis et al., 1998). Еще в 1987 г. была выдвинута гипотеза о связи между присутствием одного или нескольких генов хромосомы Y (например, локус *GBY*), локализованных в длинном плече, и развитием гонадобластомы у женщин с синдромом Шерешевского–Тернера (Page, 1987; Nishi et al., 2002). Как известно, локус *GBY* расположен в длинном плече хромосомы Y, в районе возле центромеры, наиболее вероятный ген-кандидат в этом локусе – *TSPY* (testis-specific protein, Y-linked) (MIM 480100) (Lau, 1999). У больных до 16 лет опухоли выявляют в 10,2% случаев, а в возрасте 20-30 лет этот показатель возрастает, составляя 30-35%. В основном опухоль прогрессирует в инвазивную дисгерминому, но может развиваться и в другую злокачественную форму (Larsen et al., 1995).

В связи с потенциальным риском малигнизации у пациенток с наличием в кариотипе хромосомы Y во многих странах проводят обследование всех больных с синдромом Шерешевского–Тернера, направленное на определение последовательностей хромосомы Y. Согласно рекомендациям ведущих специалистов поиск последовательностей хромосомы Y следует проводить у пациенток с синдромом Шерешевского–Тернера при явной вирилизации или в случае наличия в кариотипе маркерной хромосомы (Saenger et al., 2001). Выявление гена *SRY*, локализованного в коротком плече хромосомы Y, проводят с помощью молекулярно-цитогенетического (FISH) и молекулярного (ПЦР) методов (Patsalis et al., 1997; Alvarez-Nava et al., 2003). Носительницам структурных аномалий хромосом X и Y рекомендуют проводить молекулярно-цитогенетический анализ с целью

установления точек разрыва хромосом, задействованных в перестройке. Для этих целей применяют также метод количественного генотипирования, основанный на поиске единичных нуклеотидных полиморфизмов (SNP) (Ronaghi, 2003; Elahi and Ronaghi, 2004; Meng et al., 2005). Использование панели информативных маркеров SNP позволяет скринировать аномалии половых хромосом у пациенток с синдромом Шерешевского–Тернера и показывает 100-процентную чувствительность в идентификации частичной делеции хромосомы X, мозаицизма и других вариантов кариотипа при указанном синдроме (Meng et al., 2005).

В различных тканях организма может присутствовать различное содержание клонов клеток с хромосомой Y и даже разные варианты перестроек хромосомы Y (Fryns, 2001). Профилактическую гонадэктомию необходимо проводить тем женщинам, которые имеют мозаичный клон клеток с хромосомой Y, поскольку распределение клонов клеток с различными перестройками хромосомы Y может варьировать в тканях вплоть до присутствия незначительного клона с нормальной хромосомой Y (Fryns, 2001).

Особый интерес представляют случаи низкопроцентного (<5%) содержания хромосомы Y у женщин с мозаичным вариантом синдрома Шерешевского–Тернера (Binder et al., 1995; Quilter et al., 1998; Mendes et al., 1999; Elsheikh et al., 2002). Молекулярно-цитогенетический анализ позволяет выявить низкий процент клеток с материалом хромосомы Y у женщин с гонадобластомой и отсутствием хромосомы Y в лимфоцитах периферической крови (Jacobs et al., 1997; Damiani et al., 1999; Nishi et al., 2002).

Среди вариантов **синдрома полисомии хромосомы X** у женщин наиболее распространены трисомия (синдром трисомии X, кариотип 47,XXX), а также тетрасомия (48,XXXX) и пентасомия (49,XXXXX) (**фото 3.8, 3.9**).

Синдром трисомии X впервые описали Р. Джейкобс и соавт., частота встречаемости составляет 1/1000-2000 девочек,

тогда как среди умственно отсталых женщин – более 1% случаев (С.Г. Ворсанова и др., 2006; Jacobs et al., 1959; De la Chapelle, 1990; Guichet et al., 1996). Для данного синдрома характерны следующие признаки: микроцефалия, гипертелоризм, эпикант, уплощение переносицы, кифосколиоз, высокий рост. У девочек клиническая картина нечетко выражена, у женщин диапазон манифестации варьирует. Соматические аномалии у большинства больных выявляют лишь при детальном дополнительном обследовании, что объясняется явлением инактивации дополнительной хромосомы X (Guichet et al., 1996). У 2/3 больных интеллект снижен, при этом степень снижения в основном незначительна, страдает речь.

У женщин с наличием в кариотипе трисомии X наблюдают субфертильность, нарушения функционирования яичников менее тяжелые, чем при синдроме Шерешевского–Тернера (Kent-First, 2000; Goswami et al., 2003).

Носительниц трисомии X выявляют среди женщин с самопроизвольными абортами, мертворождениями, смертью ребенка в неонатальном периоде или в связи с аномальным кариотипом у ребенка – моносомия хромосомы X, трисомия хромосомы 13 (синдром Патау) или 21 (синдром Дауна) (Guichet et al., 1996; Goswami et al., 2003). У женщин с преждевременным истощением функции яичников трисомию хромосомы X выявляют в 3,8% случаев (Goswami et al., 2003). Следует заметить, что во время беременности у женщин, носительниц такого кариотипа, может наблюдаться внутриутробная задержка роста плода, а также наличие хромосомной патологии у плода (Chudley et al., 1990). Женщинам с таким кариотипом рекомендовано проведение медико-генетического консультирования, а в случае наступления беременности – преимплантационной и пренатальной диагностики. Последующее увеличение числа хромосом X в кариотипе выражается в появлении комплекса четко выявляемых соматических и половых аномалий. При тетрасомии X (кариотип 48,XXXX) наблюдают высокий рост, гипертелоризм, близорукость, эпикант, клинодактилию мизинцев, нарушение полового

развития и функционирования репродуктивной системы, реже – искривление позвоночника и синостоз лучевых и локтевых костей, тяжелую степень умственной отсталости, в отдельных случаях – эмоциональную неустойчивость, эпилептические припадки. При пентасомии (кариотип 49,XXXXX) наблюдаются еще более тяжелые дефекты (С.Г. Ворсанова и др., 1999). Кроме олигофрении, отмечают монголоидный разрез глазных щелей, эпикант, плоский затылок, косоглазие, гипертелоризм, короткую шею с низкой линией рос-

та волос, врожденные пороки сердца (незаращение артериального протока), клинодактилию мизинцев, микромелию, синостоз лучевой и локтевой костей, поперечные складки на ладонях. У больных постпубертатного возраста наблюдают аменорею и недоразвитие вторичных половых признаков.

### 3.4. Структура хромосомы X и клинические аспекты генетических изменений хромосомы X

Хромосома X представляет собой субметацентрическую хромосому, по размерам ее относят к хромосомам группы C; наличие двух хромосом X (кариотип 46,XX) определяет женский фенотип (рис. 3.24). Хромосома X составляет 5,3% длины гаплоидного набора хромосом; центромерный индекс – 0,38.

При окрашивании хромосом Q-методом в коротком плече хромосомы X различают два светящихся блока – ярко окрашенный дистальный блок и менее интенсивно окрашенный, расположенный недалеко от центромеры. В длинном плече хромосомы X различают один ярко светящийся блок, разделенный Q-темным сегментом.

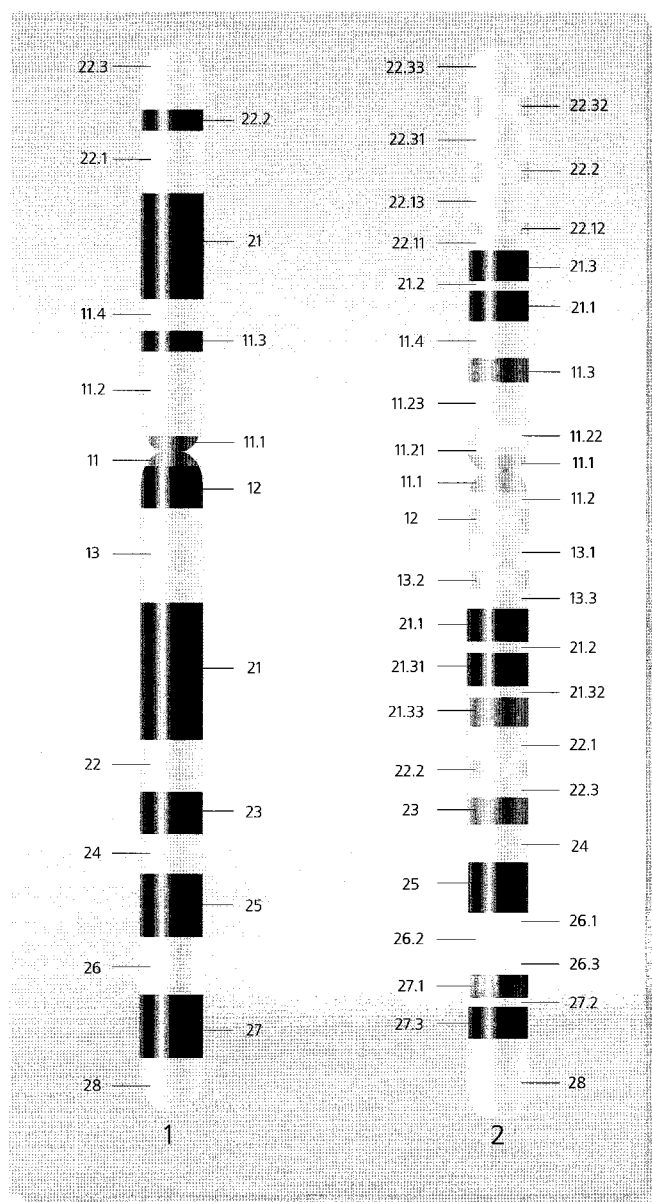
Гены, расположенные на хромосоме X, называются X-сцепленными. У мужчин все гены хромосомы X экспрессируются, поскольку отсутствует вторая хромосома X, которая подавляла бы эту экспрессию. Женский организм содержит две хромосомы X, и соответственно, в два раза больше генов этой хромосомы, однако благодаря феномену инактивации, механизму дозовой компенсации, одна из хромосом X инактивируется. Инактивированную хромосому X, тельце Барра (впервые было описано М. Барром и Э. Бертрамом в 1949 г.), визуализируют под микроскопом при анализе буккального эпителия в виде компактизированного окрашенного тельца в ядре.

Исследования генома человека позволили выявить неоднородную структуру хромосомы X и картировать гены. В апреле 2005 г. возглавляемая М. Россом международная команда исследователей, работающих в рамках проекта "Геном человека", опубликовала в журнале "Nature" отчет о картировании 99,3% эухроматина хромосомы X (Ross et al., 2005). Проведенная работа показала, что хромосома X является уникальной в геноме человека по своей насыщенности генами, а также в связи с особенностями поведения хромосомы в гаметогенезе и раннем эмбриогенезе (Н.В. Ковалева и И.А. Иванов, 2005). Только после расшифровки хромосомы X стало известно соотношение генов в мужской (хромо-

сома Y) и женской (хромосома X) гомосомах – 78 против 1098, соответственно, и соотношение пар нуклеотидов – примерно 23 млн против 160 млн, соответственно. При наличии в женском организме двух хромосом X генетический дефект в одной из них компенсируется неповрежденным участком другой. Когда же "запасная" хромосома отсутствует, последствия бывают самыми тяжелыми. Описано непропорционально большое количество менделевских заболеваний, сцепленных с хромосомой X, из них 168 объясняются мутациями в 113 генах хромосомы X, которые в большинстве случаев были установлены в результате секвенирования ДНК хромосомы X. Таким образом, более 10% всех наследственных болезней приходится на долю хромосомы X, при этом собственный генетический набор хромосомы X составляет лишь 4% всего генома человека.

Феномен инактивации одной из хромосом X в женском организме был открыт и описан в 1961 г. М. Лайон (Lyon, 1961). В результате действия этого механизма женщины, гетерозиготные носительницы, являются мозаиками по экспрессии генов, локализованных на хромосоме X, поскольку в одной части клеток экспрессируются гены материнской хромосомы X, а в другой части – отцовской (Therman et al., 1979). Первоначально процесс инактивации происходит в определенном участке хромосомы X, так называемом центре инактивации, от которого она распространяется в обе стороны. При инактивации хромосомы X отключаются не все гены: около 15% остаются активными, а в некоторых случаях продолжают работать еще 10% генов. Известно, что в этом процессе принимает участие такое явление, как метилирование ДНК, – химическая модификация ДНК, при которой происходит метилирование цитозина путем ферментативного присоединения к нему метильной группы (Van den Veyver, 2001). Такая химическая модификация необходима для завершения инактивации хромосомы X.

Среди генов, задействованных в инициа-



**Рис. 3.24. Хромосома X (различные степени спирализации):** 1 – 400 сегментов на гаплоидный набор; 2 – 850 сегментов на гаплоидный набор. Идиограмма (цит. по ISCN, 2005).

ции процессов инактивации хромосомы X, картирован ген ***XIST*** (X inactivation-specific transcript) (MIM 314670), локализованный в участке Xq13.2 и кодирующий нетранслируемую РНК (Penny et al., 1996; Willard, 1996). Участие этого и других генов в процессе инактивации хромосомы X изучается. Экспрессия гена *XIST* коррелирует со статусом метилирования его промотора: на инактивированной хромосоме ген *XIST* не метилирован и экспрессируется, а на активной хромосоме X – метилирован и молчит (Costello and Plass, 2001). Метилирование регуляторных элементов, к которым относятся промоторы, энхансеры и репрессоры, супрессирует их функцию.

Примерно 5-10% генов не подвергаются инактивации и экспрессируются биаллельно – с обеих хромосом (Н.В. Ковалева и И.А. Иванов, 2005). Эти гены расположены в активном районе дистальной части хромосомы X, который охватывает сегменты Xp22.13 и Xp22.3. В ооцитах, как и в сперматозоидах, хромосома X не инактивируется, а сам процесс инактивации происходит на ранней стадии развития эмбриона – тельце Барра становится видимым примерно на 16-й день на стадии бластоцисты.

В соматических клетках инактивация хромосом X, полученных от обоих родителей,

происходит случайно, при этом родительские хромосомы экспрессируются приблизительно в равной степени (Belmont, 1996; Sangha et al., 1999). Однако известны случаи отклонения от этого правила, в которых развитие патологического состояния связано с несимметричной инактивацией хромосомы X (skewed X chromosome inactivation) (Н.В. Ковалева и И.А. Иванов, 2005).

Несимметричную инактивацию отмечают в половине семей с X-сцепленной умственной отсталостью, а также у женщин с привычным невынашиванием или рождением ребенка с хромосомной аномалией – трисомией (Van den Veyver, 2001; Beever et al., 2003).

Описывая структурную организацию хромосомы X, мы будем останавливаться на тех генах, участие которых выявлено в репродуктивной функции женщины.

Характеризуя структурную организацию хромосомы X, следует начать с дистального конца р-плеча хромосомы X – псевдоаутосомного района (PAR1). Дистальные концы р-плеча хромосомы X и р-плеча хромосомы Y содержат ДНК последовательности размером 2,6 тыс п.н. и идентичны друг другу. Именно в этом участке происходит конъюгация хромосом X и Y (Meng et al., 2005). Районы, в которых происходит конъюгация хромосом X и Y, всегда находятся в активном состоянии и реплицируются синхронно. Гены в районе PAR1 избегают инактивации и присутствуют всегда в двух копиях. У носительниц терминальной делеции р-плеча хромосомы X, как и у мужчин с терминальной делецией р-плеча хромосомы Y, наблюдается низкий рост, в связи с чем еще до картирования в этом участке генов было выдвинуто предположение о наличии в этом районе гена, отсутствие или мутация которого сопровождается низким ростом (Davis, 1981; Ogata et al., 20016). В 1997 г. ген дистальной части района PAR1 был клонирован и назван **SHOX** (short stature homeobox) (MIM 312865) (Ellison et al., 1997; Rao et al., 1997). Этот ген известен также под названием **PHOG** (pseudoautosomal homeobox-containing osteogenic gene) и картирован в коротком плече хромосомы X между ее

терминальным концом и сегментом 22.32 (pter-p22.32), а у мужчины – в терминальном районе короткого плеча хромосомы Y в сегменте p11.3. Ген состоит из семи экзонов, кодирует два транскрипта и обладает высоким уровнем экспрессии в остеогенной ткани в течение эмбрионального периода; относится к факторам транскрипции и принадлежит к семейству генов гомеобокса, которые функционируют во время раннего эмбрионального развития, контролируя формирование многих систем организма. **SHOX** играет важную роль во внутриутробном росте плода и костеобразовании (Sabherwal et al., 2004).

Каждый мужчина и каждая женщина имеют по две функционально активные копии гена **SHOX**, так как одна его копия присутствует в псевдоаутосомном участке каждой из половых хромосом. Поскольку у больных с синдромом Шерешевского–Тернера присутствует одна хромосома X или делетировано р-плечо хромосомы X, у них наблюдается задержка роста. Средний рост доношенных девочек с синдромом Шерешевского–Тернера при рождении также снижен. Точковые мутации в этом гене, приводящие к скелетным дисплазиям, описаны при двух заболеваниях – дисхондростеозе Лери–Вейля и мезомелической дисплазии Лангера (Stuppia et al., 2003; Sabherwal et al., 2004). Таким образом, существует генотип–фенотип корреляция, которая проявляется у больных с синдромом Шерешевского–Тернера, при дисхондростеозе Лери–Вейля, мезомелической дисплазии Лангера и идиопатическом низком росте в случае отсутствия гена **SHOX** или мутации в нем.

Район Xcen-p11 короткого плеча хромосомы X является активным и относится к раннереплицирующимся районам. Участок Xp11.2-p22.1 является критическим районом, необходимым для нормального функционирования яичников. В этом районе (Xp11.2) картирован ген **BMP15**, точковые мутации (Tyr235Cys) которого обнаружены у пациенток с препубертатным началом гипергонадотропного истощения функции яичников в связи с гипоплазией яичников и первичной аменореей (Dube et al., 1998; Di Pasquale et al., 2004). Делеции короткого плеча хромосомы X с точкой разрыва в

Xp11.2 выявлены у пациенток с первичной аменореей и дисгенезией яичников. У 50% женщин с указанным типом хромосомной перестройки наблюдают первичную аменорею и у 45% – вторичную (Ogata and Matsuo, 1995; Simpson and Rajkovic, 1999; Gianelli and Green, 2000).

Описание длинного плеча хромосомы X следует начать с Q-темного участка вблизи центромеры, Xcen-q13, который относится к раннереплицирующимся районам. В этом участке не зарегистрирован ни один случай структурной перестройки. Расположенный в этом районе ген *XIST* всегда находится в активном состоянии, но только на инактивированной хромосоме X (более детально ген рассмотрен в связи с его участием в инактивации хромосомы X) (Brown et al., 1991a,б; Therman and Susman, 1993).

Первоначально исследования участка длинного плеча хромосомы X, расположенного дистальнее q13, базировались на анализе выявленных и описанных в литературе случаев структурных аномалий хромосомы X. У женщин, носительниц делеции длинного плеча с точкой разрыва в Xq13, выявляют первичную аменорею, истощение функции яичников (Simpson and Rajkovic, 1999; Gianelli and Green, 2000).

Описаны различные случаи несбалансированных структурных аномалий хромосомы X, среди них делеции, дупликации, изохромосомы по длинному плечу, пара- и перичентрические инверсии, кольцевые хромосомы. Наиболее часто структурные аномалии хромосомы X выявляют у женщин с синдромом Шерешевского–Тернера. Однако среди этих находок не выявлено ни одного случая изохромосомы по короткому плечу или делеции всего длинного плеча хромосомы X. Еще в 1974 г. Э. Терман и К. Патау выдвинули гипотезу, согласно которой именно в длинном плече находится центр инактивации хромосомы X, отсутствие которого приводит к летальному исходу (Therman and Patau, 1974).

Среди описанных в мировой практике случаев транслокаций с участием хромосомы X известны следующие: реципрокные сбалансированные X-аутосомные, при этом

количество хромосом в кариотипе составляет 46; несбалансированные X-аутосомные или X-X транслокации при наличии 46 хромосом в кариотипе; несбалансированные X-аутосомные транслокации с общим числом хромосом 45. Именно выявленные и описанные случаи перестроек, в основном делеций, в которых задействовано р-плечо хромосомы X, дали возможность предположить наличие гена, ответственного за рост (*SHOX*).

Выявленные случаи структурных перестроек с участием длинного плеча хромосомы X позволили картировать гены, мутации или делеции которых связаны с нарушениями овуляции у женщины. Впервые связь структурных перестроек длинного плеча хромосомы X с нарушениями функционирования яичников была отмечена в 1973 г. Г. Сарто и соавт., которые предположили, что участок от Xq13 до Xq26, определенный ими как "критический район", необходим для нормального функционирования яичников (Sarto et al., 1973). Дальнейшее накопление данных о генотип–фенотип корреляции, отдельных картированных генах хромосомы X позволило установить гены, отвечающие за функционирование яичников, в проксимальных участках короткого и длинного плеч хромосомы X (участок короткого плеча, расположенный дистальнее Xp11, а также два участка длинного плеча – Xq13-22 и Xq26-28). Первоначально дисфункция яичников была выявлена при синдроме Шерешевского–Тернера и у женщин с различными вариантами структурных перестроек, сопровождающих этот синдром. В коротком плече хромосомы X были картированы гены, отвечающие за преждевременное истощение функции яичников, а также за низкий рост при синдроме Шерешевского–Тернера (Zinn, 2001).

В участке Xq13-22, а именно Xq22, картирован ген **DIAPH2** (diaphanous, drosophila, homolog of, 2) (MIM 300108) (Bione et al., 1998). Преждевременное истощение функции яичников может быть обусловлено хромосомными транслокациями с точкой разрыва в сегменте Xq21, а молекулярное исследование этих случаев позволило уточнить точку разрыва в сегменте Xq22 и выявить мутацию в гене *DIAPH2*



(Sala et al., 1997; Bione et al., 1998). У женщин наблюдали преждевременное истощение функции яичников со сниженным уровнем эстрадиола и повышенным уровнем гонадотропинов в сыворотке крови (Braat et al., 1999).

Детальные исследования случаев X-аутосомных транслокаций, а также делеций критического участка Xq13.3-Xq22 у женщин с преждевременным истощением функции яичников позволили выявить 11 точек разрыва в районе Xq21 (Sala et al., 1997).

Еще одним критическим районом длинного плеча хромосомы X является Xq21.3-Xq27 (Fitch et al., 1982; Krauss et al., 1987; Veneman, 1991; Tharapel et al., 1993; Schwartz et al., 1994; Davison et al., 1998; Giovannucci-Uzielli et al., 1999). В 1987 г. было описано преждевременное истощение функции яичников в трех поколениях одной семьи, женщины в которой являлись носительницами интерстициальной делеции хромосомы X и имели кариотип 46,XX,del(X)(pter→q21.3::q27→qter). Выявлена делеция длинного плеча хромосомы X у матери и дочери с преждевременной менопаузой, кариотип обеих был 46,X,del(X)(q25→qter) (Krauss et al., 1987; Veneman et al., 1991). Анализ X-аутосомных транслокаций, делеций длинного плеча хромосомы X позволил идентифицировать два независимых локуса в длинном плече хромосомы X: Xq26-28 (POF1) и Xq13.3-q22 (POF2). При наличии дистальной делеции участка Xq26-qter преждевременное истощение функции яичников наблюдается у женщин в возрасте 24-39 лет (Krauss et al., 1987; Tharapel et al., 1993; Davison et al., 2000). При интерстициальной делеции участка Xq13.3-Xq21.1 преждевременное истощение функции яичников отмечают в более раннем возрасте, от 16 лет до 21 года (Powell et al., 1994; Davison et al., 2000). Изучение генетических механизмов преждевременного истощения функции яичников продолжается, так как указанное патологическое состояние гетерогенно по своей природе (Fimiani et al., 2006).

В дистальном районе длинного плеча хромосомы X находится участок Xq27.3, кото-

рый в отдельных случаях поврежден, район визуализируется в виде пробела в хромосоме X ("ломкая хромосома X"). Природа ломкой хромосомы X и ее связь с различными заболеваниями установлены. Синдром умственной отсталости, сцепленный с ломкой хромосомой X (fragile X mental retardation syndrome – FRAXA), или синдром Мартина–Белл (MIM 300624), наследуется по X-сцепленному типу с неполной пенетрантностью (С.Г. Ворсанова и др., 1998; Cronister et al., 1991; Fu et al., 1991; Laml et al., 2002; Moore et al., 2004). В основе молекулярной природы синдрома лежит экспансия полиморфного повтора CGG 5'-нетранслируемой области гена *FMR1* (fragile X mental retardation 1) (MIM 309550), или *FRAXA*, расположенного в сегменте Xq27.3 (Kremer et al., 1991; Oberle et al., 1991; Verkerk et al., 1991; Warren and Ashley, 1995; Laml et al., 2002; Gersak et al., 2003). Установлено, что у здоровых индивидов число повторов CGG составляет от 2 до 54 триплетов. Состоянием премутации называют увеличение числа повторов от 52 до 200 триплетов. Полная мутация представляет собой гиперметилирование CGG повторов области гена *FMR1*, соответственно происходит инактивация его транскрипции, что характерно для синдрома Мартина–Белл.

Впервые связь между ломкой хромосомой X и преждевременным истощением функции яичников была установлена у 8 женщин с нарушением репродуктивной системы среди 61 гетерозиготной носительницы мутации в гене *FMR1* (Cronister et al., 1991). В последующие годы подобные находки были сделаны и другими исследователями, как в спорадических, так и семейных случаях (Schwartz et al., 1994; Turner et al., 1994; Allingham-Hawkins et al., 1999; Gersak et al., 2003). При семейной форме преждевременного истощения функции яичников в трех поколениях у женщин была выявлена премутация в гене *FMR1*, а у одной из обследованных – мутация в гене *FMR1*, у сына этой женщины наблюдался синдром Мартина–Белл (Conway et al., 1995; Vianna-Morgante et al., 1996).

Частота встречаемости премутации у женщин со спорадической формой преж-

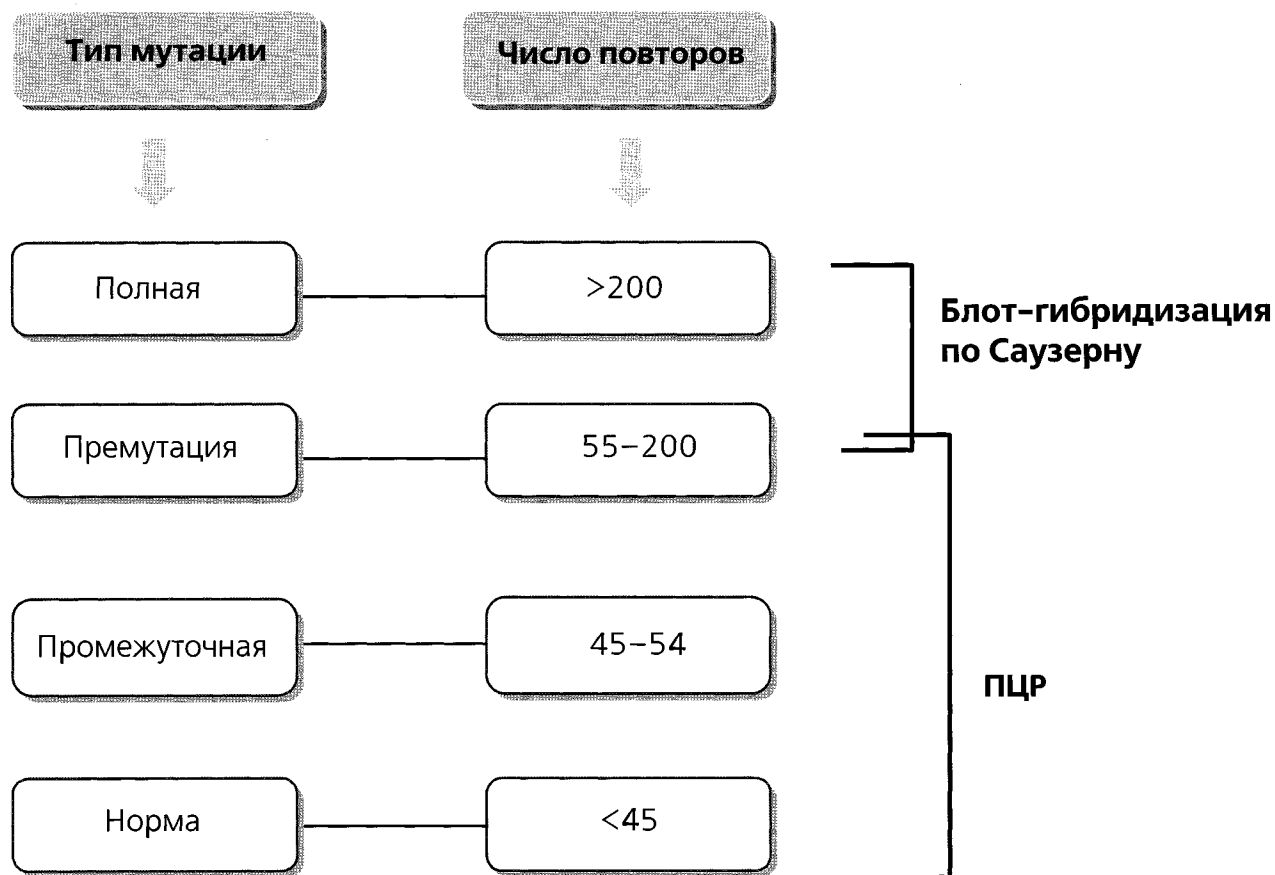


Рис. 3.25. Определение числа CGG повторов при проведении скрининга синдрома FRAXA

девременного истощения функции яичников составляет от 1,6 до 3,3%, тогда как показатель общепопуляционной частоты – только 0,04% (Kenneson et al., 1997; Conway et al., 1998; Marozzi et al., 2000; Murray et al., 1999; Shermann, 2000; Laml et al., 2002; Gersak et al., 2003).

Таким образом, проведение скрининга мутации в гене *FMR1* у женщин с преждевременным истощением функции яичников позволяет не только установить генетическую природу нарушения функционирования системы репродукции, но и оценить риск рождения у такой женщины ребенка с синдромом умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X. Такой скрининг проводят с помощью методов блот-гибридизации по Саузерну и ПЦР (рис. 3.25).

В рамках неонатального скрининга мутации исследования проводят с помощью метилчувствительной ПЦР, которая позволяет быстро оценить состояние метилирования промотора гена *FMR1*, однако упомянутый метод не может полностью заменить метод блот-гибридизации, поскольку изолированный анализ метилирования не позволяет дифференцировать бессимптомных носителей от здоровых индивидов. По этой причине диагностическое тестирование на наличие премутации у женщин с нарушением репродуктивной функции, сопровождаемым повышенным уровнем ФСГ, преждевременным истощением функции яичников или необъяснимой ранней менопаузой, проводится в настоящее время с использованием блот-гибридизации по Саузерну.

### 3.5. Хромосомные аномалии при невынашивании беременности

В акушерской практике невынашиванием беременности называется самопроизвольное прерывание в сроке до 37 недель от момента зачатия, считая с первого дня последней менструации. Различают следующие понятия: самопроизвольный аборт (*spontaneous abortion*) – самопроизвольное прерывание беременности сроком до 28 недель; преждевременные роды (*precocious delivery*) – самопроизвольное прерывание беременности в сроке от 28 до 37 недель; привычное невынашивание (*recurrent abortion*) – самопроизвольное прерывание беременности два и более раз подряд. Частота невынашивания беременности составляет 10-25% от общего числа беременностей. В основе невынашивания лежат различные этиологические факторы, большинство из которых генетически обусловлены, кроме инфекций и факторов окружающей среды:

- хромосомные нарушения, наследуемые от родителей или возникающие *de novo*;
- пороки развития матки;
- эндокринные нарушения (наиболее часто связаны с недостаточностью лютеиновой фазы и гиперандрогенией различного генеза);
- иммунологические нарушения (аутоиммунные и аллоиммунные);
- тромбофилические нарушения у женщины;
- инфекционные заболевания, в основном хронические персистентные инфекции, протекающие на фоне иммунодефицитного состояния пациентки.

Современные цитогенетические, молекулярно-цитогенетические и молекулярные методы (в том числе количественная ПЦР) позволили установить роль хромосомных aberrаций в репродуктивных потерях, возникающих во время гаметогенеза, оплодотворения или на первых стадиях деления во время дробления эмбриона (В.А. Бахарев и др., 1997; Б.Г. Гинзбург, 2000; Voullaire et al., 2002; Diego-Alvarez et al., 2005, 2006; Gutierrez-Mateo et al., 2005b). В соответствии с этапом возникновения хромосомной аномалии у супружеской пары может наблюдаться бесплодие, повторные не-

удачные лечебные программы ВРТ (отсутствие имплантации эмбриона) и невынашивание беременности. Так, возникновение хромосомной аномалии во время оплодотворения в 50% случаев приводит к самопроизвольному аборту до 10-й недели гестации. Те хромосомные аномалии, которые возникают на первых стадиях деления, приводят к мозаичным вариантам кариотипа с нормальным и аномальным клоном клеток.

Для супружеских пар с одним самопроизвольным абортom в анамнезе характерна высокая частота привычного невынашивания беременности. Отмечают повышенные показатели репродуктивных потерь у женщин, возраст которых составляет 37 лет и более, наряду с вероятностью рождения ребенка, имеющего хромосомную аномалию (Chandley, 1990; Bulletti et al., 1996; Radojicic Badovinac et al., 2000) (табл. 3.5).

В семьях с отягощенным акушерским анамнезом (самопроизвольный аборт, мертворождение, рождение ребенка с МВПР) хромосомные нарушения у одного из родителей, чаще у матери, встречаются в 5-15% случаев. У женщин с различными репродуктивными потерями также выявлены случаи низкопроцентного мозаицизма, в том числе трисомии хромосомы 21 (Duzcan et al., 2003).

В случае наличия в анамнезе только невынашивания частота выявления изменений в кариотипе у женщин составляет 3,4%, у мужчин – 1,6%. В семьях с наличием в анамнезе, кроме невынашивания, случаев мертворождения или рождения ребенка с пороками развития, этот показатель выше и составляет 16,4% у женщин и 4,2% у мужчин (Д.Л. Симпсон и др., 1985). Привычное невынашивание встречается у 0,5-3% супружеских пар и может быть обусловлено следующими факторами: аутоиммунным, эндокринным, анатомическим, инфекционным, наличием структурной сбалансированной хромосомной перестройки у одного из партнеров. Последний фактор составляет приблизительно 4%,

**Таблица 3.5. Частота синдрома Дауна в зависимости от возраста матери (цит. по Thompson and Thompson, 2001)**

Возраст матери, годы	Частота		
	Среди новорожденных	У плодов (при проведении амниоцентеза)	У плодов (при проведении анализа ворсин хориона)
15-19	1/1250	—	—
20-24	1/1400	—	—
25-29	1/1100	—	—
30	1/900	—	—
31	1/900	—	—
32	1/750	—	—
33	1/625	1/420	—
34	1/500	1/325	—
35	1/350	1/250	1/240
36	1/275	1/200	1/175
37	1/225	1/150	1/130
38	1/175	1/120	1/100
39	1/140	1/100	1/75
40	1/100	1/75	1/60
41	1/85	1/60	1/40
42	1/65	1/45	1/30
43	1/50	1/35	1/25
44	1/40	1/30	1/20
45 и старше	1/25	1/20	1/10

тогда как общепопуляционная частота встречаемости сбалансированных хромосомных перестроек – 0,2% (Li et al., 2002; Stephenson et al., 2002). Приблизительно в 40% случаев этиология привычного невынашивания неизвестна. Немаловажную роль играет такой фактор, как несимметричная инактивация хромосомы X, что подтверждают следующие наблюдения:

- некоторые делеции или мутации хромосомы X могут быть летальными для плодов мужского пола, кариотип которых содержит аномальную хромосому X (Pegoraro et al., 1997; Sangha et al., 1999);
- транслокации, в которые вовлечены хромосома X и аутосомы, обуславливают несбалансированный кариотип в отдельных гаметтах (Byrne and Ward, 1994; Satge et al., 1996; Sangha et al., 1999).

Известны случаи наличия клона клеток с трисомией хромосомы 21 в лимфоцитах

периферической крови одного из родителей в семьях, имеющих ребенка с синдромом Дауна (Uchida and Freeman, 1985; Sangha et al., 1999).

Среди хромосомных аномалий при привычном невынашивании наиболее часто выявляют сбалансированные транслокации (реципрокные и Робертсоновские), инверсии, а также скрытые хромосомные перестройки, которые идентифицируют с помощью метода сравнительной геномной гибридизации (CGH) (Cockwell et al., 2003).

### 3.6. Методы анализа ооцитов и хромосомные aberrации в них

Хромосомные аномалии в половых клетках являются одной из основных (40-50%) причин внутриутробной гибели плода. Наблюдения показали, что нерасхождение хромосом чаще происходит в оогенезе во время первого мейотического деления (Pellestor et al., 2003, 2005). Первые попытки анализа хромосом в ооцитах были предприняты в начале 70-х гг. прошлого столетия. В литературе описаны единичные случаи исследования хромосом в профазе I мейоза во время оогенеза. Возможности анализа хромосом во время первого мейотического деления ограничены, поскольку ооциты вступают в мейоз во время эмбрионального периода развития, а синапсис, рекомбинация и формирование хиазм происходят на 4-5-м месяцах внутриутробного развития женского организма. В то же время анализ мейотических хромосом представляет огромный научный интерес в связи с преобладанием случаев анеуплоидии материнского происхождения именно во время первого мейотического деления. Первое сообщение об анализе таких хромосом датируется 1982 г. (Wramsby et al., 1982). Современные молекулярно-цитогенетические технологии позволяют исследовать ооциты, а также первое и второе полярные тельца, что дает возможность изучить хромосомные аномалии женских половых клеток, понять механизм нерасхождения хромосом, установить соотношение нормальных и аномальных клеток у женщин с нарушением репродуктивной функции (Л.Ф. Курило и О.Л. Коломиец, 2001; Plachot, 2001). В настоящее время широко используют следующие методы: FISH с различными типами ДНК зондов, mFISH, cenM-FISH, PRINS, CGH (Paulasova and Pellestor, 2004; Gutierrez-Mateo et al., 2005a; Pellestor et al., 2005). С помощью перечисленных методов стало возможно проследить поведение индивидуальных пар хромосом в профазе мейоза, а также идентифицировать анеуплоидии (Dailey et al., 1996; Pellestor et al., 1996; Verlinsky and Kuliev, 1996; Anahory et al., 2003; Clyde et al., 2003; Pellestor et al., 2005). Среди выявленных хромосомных аномалий в исследованных ооцитах

анеуплоидия является наиболее распространенной. Частота встречаемости численных аномалий в ооцитах значительно превосходит этот показатель в сперматозоидах и колеблется в широком диапазоне – от 10 до 58% (Jacobs, 1992; Angell et al., 1994; Lim et al., 1995). Применение молекулярно-цитогенетических методов позволило уточнить среднюю частоту аномалий, которая составляет 24%, при этом 22,8% приходится на анеуплоидии и только 1,2% – на структурные aberrации (Marquez et al., 1998). Эти показатели значительно превышают частоту хромосомных aberrаций, выявляемых в сперматозоидах (8-10%). Такой высокий уровень аномалий в ооцитах по сравнению с частотой аномалий в сперматозоидах указывает на весомую роль материнского фактора в происхождении анеуплоидии у человека и получает подтверждение при установлении родительского происхождения наиболее распространенных трисомий человека – трисомии хромосом 13, 18 и 21 (Tease et al., 2002). Наиболее часто в нерасхождении принимают участие хромосомы групп E и G (Т.А. Горопашная и др. 1997; Dailey et al., 1996; Mahmood et al., 2000; Anahory et al., 2003; Pellestor et al., 2005).

Низкий показатель частоты структурных aberrаций объясняется малым количеством доступных для анализа клеток, а также низким качеством препаратов хромосом ооцитов в связи с высокой степенью конденсации хромосом зрелых ооцитов.

Количество ооцитов с несбалансированным кариотипом напрямую связано с возрастом матери (Montag et al., 1997; Volarcik et al., 1998; Kuliev and Verlinsky, 2003; Pellestor et al., 2003, 2005). Молекулярно-цитогенетический анализ неоплодотворенных ооцитов и полярных телец, полученных в рамках лечебной программы ЭКО с ICSI у женщин старшей возрастной группы (средний возраст 38,5 лет), показал, что в 41,8% ооцитов нарушения возникли во время I мейотического деления, 30,7% – во время II мейотического деления и 27,6% – во время I и II мейотических

делений (Kuliev and Verlinsky, 2003). Как известно, резерв ооцитов не пополняется, а "стареет". Среди нарушений хромосом в I мейотическом делении хроматидные aberrации встречаются чаще и составляют 63,5%.

Необходимо отметить, что большинство возникших *de novo* хромосомных пере-

строек, которые не включают робертсоновских транслокаций или ошибок сегрегации, имеют отцовское происхождение, и это совпадает с низкой частотой структурных аномалий, наблюдаемых в женских геметах. Таким образом, между полами существуют различия в мейотическом происхождении хромосомных аномалий.

### 3.7. Генетические аспекты детерминации пола и половой дифференцировки, нарушения этих процессов

Репродуктивные органы включают гонады, половые протоки, внутренние половые органы и наружные гениталии. Несмотря на то, что окончательное созревание половых органов происходит после рождения, критически важные этапы развития половой системы осуществляются во время эмбрионального и пренатального периодов развития организма. В процессе развития половой системы участвуют гены, действие которых реализуется как во время онтогенетического развития организма на уровне дифференцировки и развития гонад, внутренних и наружных половых органов, так и после рождения ребенка вплоть до наступления пубертатного периода.

Детерминация пола и половая дифференцировка представляют собой серию сложных запрограммированных процессов, которые ведут к половому диморфизму, наблюдаемому при рождении. Генетические и регуляторные факторы действуют поочередно в цепи запрограммированных преобразований первичных индифферентных гонад. Наличие в первичных половых клетках XX или XY набора хромосом инициирует дифференцировку первичной гонады, определяя, по какому типу происходит развитие – женскому или мужскому. Присутствие/отсутствие тестостерона и АМГ также необходимо для дифференцировки гонад по мужскому или женскому типу. Эти гормоны действуют в определенный критический момент развития на клетки-мишени и ткани-мишени. Концепция асимметричности половой дифференцировки А. Джоста остается правомерной и сегодня, объясняя развитие репродуктивной системы в женском организме по "пассивному" пути в отличие от "активного" развития мужского организма. Последний подразумевает присутствие хромосомы Y, а именно гена, детерминирующего мужской пол, *SRY*, и гормонов тестостерона и АМГ, действие которых обеспечивает развитие организма по мужскому типу. Половая дифференцировка по женскому типу происходит по "пассивному" пути, что обусловлено отсутствием гена *SRY*, а не действием каких-либо других факторов,

специфических для женского организма (Jost, 1953; Hughes, 2004).

Детерминация пола, иначе говоря, появление молекулярных различий в гонадах, происходит на 4-5-й неделе эмбрионального развития и определяется набором хромосом, т. е. зависит от генетического пола эмбриона. Женский генетический пол эмбриона обусловлен отсутствием хромосомы Y и наличием кариотипа 46,XX. Независимо от количества хромосом X при отсутствии хромосомы Y организм будет развиваться по женскому типу. У женщин с кариотипом 46,XY в хромосоме Y выявляют делецию или точковую мутацию в гене *SRY*, что говорит о дисгенезии гонад при синдроме Свайера (MIM 306100) (**фото 3.10**).

При отсутствии хромосомы Y происходит активация экспрессии гена *DAX1* и снижение экспрессии гена *SF1*. Транскрипционные факторы, участвующие в процессе дифференцировки бипотенциальной гонады, рассмотрены детально в главе II. Начиная с 6-й недели эмбрионального развития бипотенциальные гонады развиваются в яичники при наличии в первичных половых клетках кариотипа 46,XX.

Под гонадным полом понимают формирование мужских или женских половых желез (половая дифференцировка гонад). Гонадный пол, в свою очередь, обуславливает становление фенотипического пола – формирование и развитие половых протоков и наружных половых органов по женскому или мужскому типу (**рис. 3.26**).

В развивающемся яичнике различают три типа клеток: ооциты, фолликулярные клетки и клетки, продуцирующие стероидные гормоны. Для дифференцировки гонад необходимо наличие первичных половых клеток: половые тяжи дифференцируются в яичники при условии их заселения первичными половыми клетками с кариотипом 46,XX. Первичные половые клетки стимулируют пролиферацию и дифференцировку клеток мезенхимы, а также клеток эпителия в половых тяжах, в результате чего

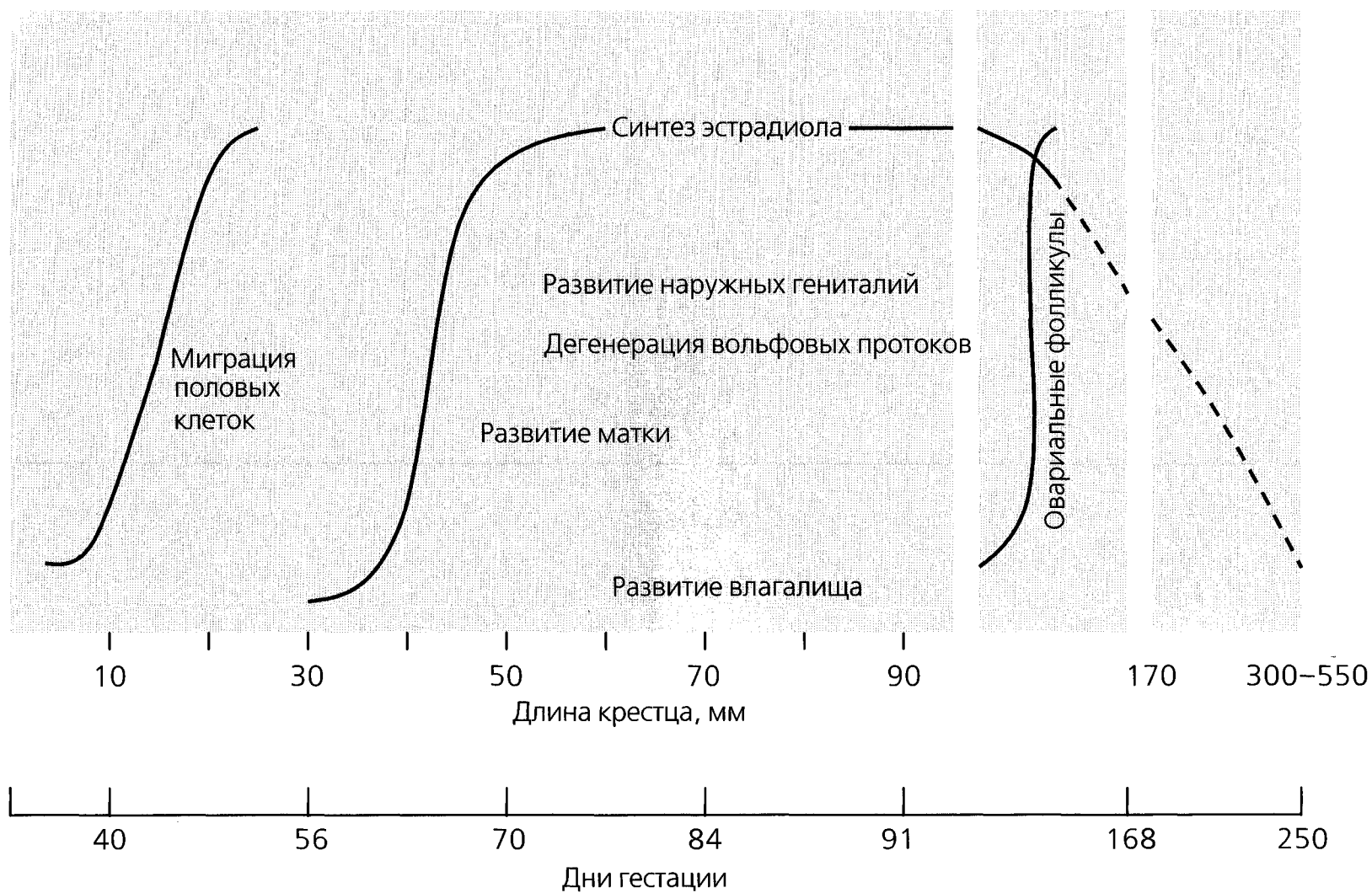


Рис. 3.26. Внутриутробное развитие репродуктивной системы женского организма (цит. по Gell, 2003)



последние преобразуются в яичники и отшнуровываются от первичных почек. В настоящее время идет интенсивный поиск и исследование генетического контроля дифференцировки гонад по женскому типу. Первоначально считалось, что ген *DAX1* принимает участие в развитии яичников, предотвращая транскрипцию гена *SOX9* путем репрессии транскрипции гена *SF1*. Однако исследования на нокаутированных мышцах показали, что при отсутствии участка хромосомы, содержащего этот ген, мыши имеют нормальный фенотип и фертильны (Yu et al., 1998; McLaughlin et al., 2001).

Таким образом, первый этап половой дифференцировки гонад по женскому типу обусловлен наличием кариотипа 46,XX в первичных половых клетках (Л.Ф. Курило, 1998). Вторым этапом является фолликулогенез с участием клеток гранулезы яичника, и третьим – развитие эндокринных клеток. Формирование структуры яичников завершается на 17-20-й неделях гестации. Фолликулы на разных стадиях созревания образуют корковое вещество яичника. Развитие яичников сопряжено с процессом дифференцировки первичных половых клеток и с фолликулогенезом. Первичные половые клетки у эмбрионов женского пола делятся митотически, преобразуясь в оогонии, количество которых к 5-6-му месяцу внутриутробного развития плода достигает максимума, примерно 7 млн. Около 15% оогониев трансформируются в ооциты I порядка, которые последовательно проходят все стадии профазы мейоза. В отличие от мужских половых клеток процессы конъюгации и кроссинговера в ооцитах происходят во время внутриутробного развития, наиболее активно – в период между 14-й и 26-й неделями развития. На стадии диплотены ооциты I порядка окружены одним слоем фолликулярных клеток – примордиальный фолликул. Активный переход ооцитов на стадию диктиотены начинается после 23-й недели внутриутробного развития, и к моменту рождения их количество на стадии диктиотены составляет около 15% общего числа половых клеток. Число примордиальных фолликулов у плода достигает максимума на 28-й неделе развития, а затем начинает постепенно уменьшаться, к моменту рождения

девочки их число составляет около 2 млн. У новорожденной девочки подавляющее большинство первичных половых клеток находится на стадии диплотены–диктиотены, процессы конъюгации и кроссинговера завершены, происходит активный метаболизм, ооциты заключены в фолликулы. Развитие примордиальных и первичных фолликулов не зависит от содержания гонадотропных гормонов в организме. Последующие стадии мейотического деления отмечают с наступлением половой зрелости: в каждом менструальном цикле 10-15 ооцитов вступают в дальнейшие этапы мейоза – завершается первое мейотическое деление, происходит овуляция (одного ооцита II порядка), начинается второе мейотическое деление, которое завершается после оплодотворения. Ооцит на стадии диктиотены пребывает до момента его вступления в созревание в половозрелом периоде женщины. В сложном процессе поддержания ооцита и контроля овуляции принимает участие множество факторов, в том числе ооцит-дифференцирующий фактор 9, BMP15, протеины 1, 2 и 3 зоны пеллюцида, а также продукты клеток гранулезы, которые действуют синергически.

Нарушение дифференцировки яичников может происходить вследствие следующих причин:

- отсутствия или недостаточного количества ооцитов (например, при синдроме Шерешевского–Тернера), нарушения их развития, что приводит к первичной или вторичной аменорее;
- нарушения процесса фолликулогенеза;
- действия внеяичниковых факторов (подразумевается секреция гормонов гипоталамо-гипофизарно-гонадного тракта, ФСГ и ЛГ, которые синхронизируют клетки гранулезы и теки на поздних стадиях фолликулогенеза).

Мутации, поражающие гены, задействованные в сложной цепи процесса развития женской репродуктивной системы, приводят к нарушению развития яичников и в дальнейшем – к бесплодию. По различным подсчетам в клетках яичников экспрессируется от 20 до 30% из 80 000 идентифицированных генов человека. Изобилие экспрессирующихся овариальных генов резко контрастирует с малым количеством генов, которые экспрессируются в других тканях орга-

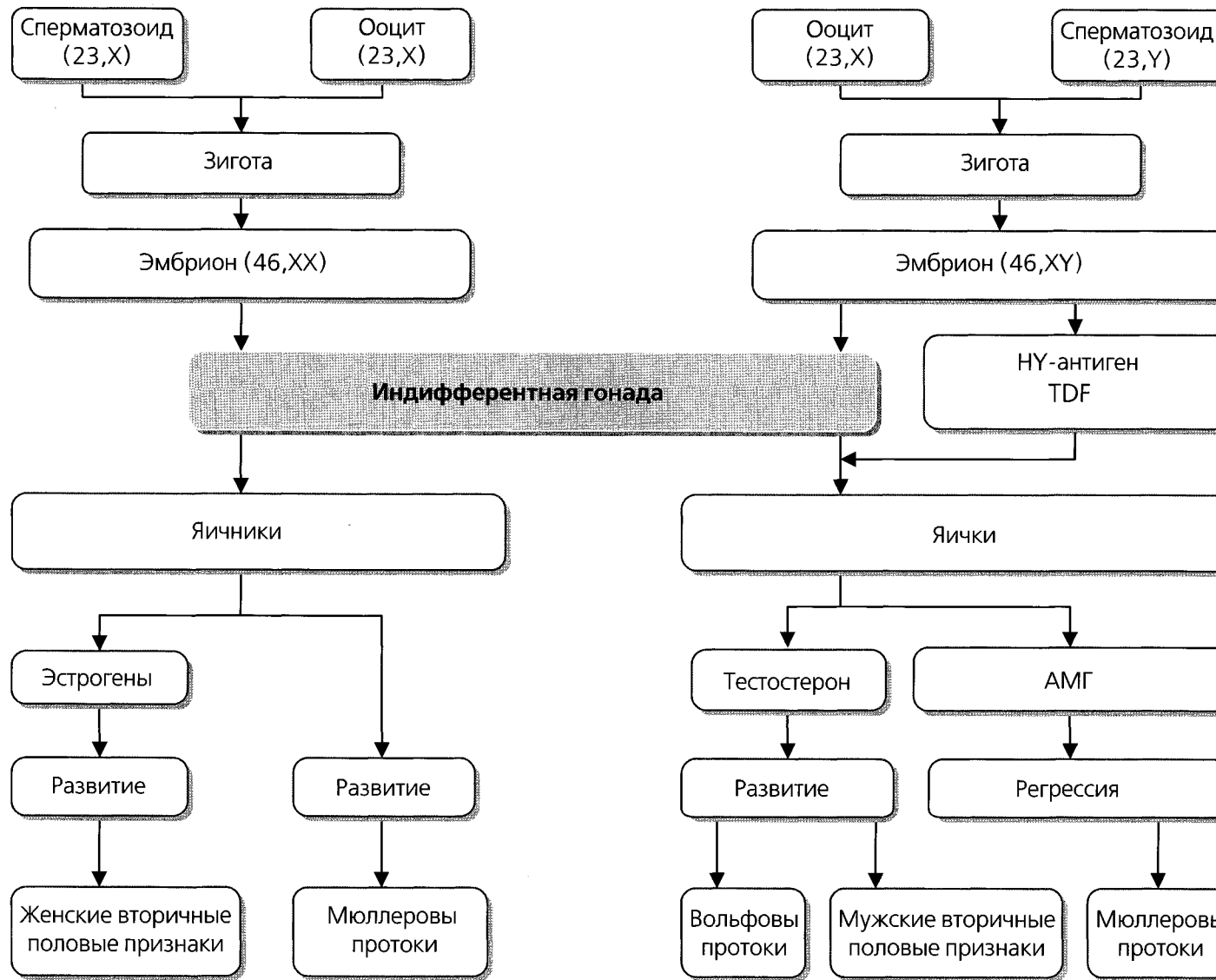
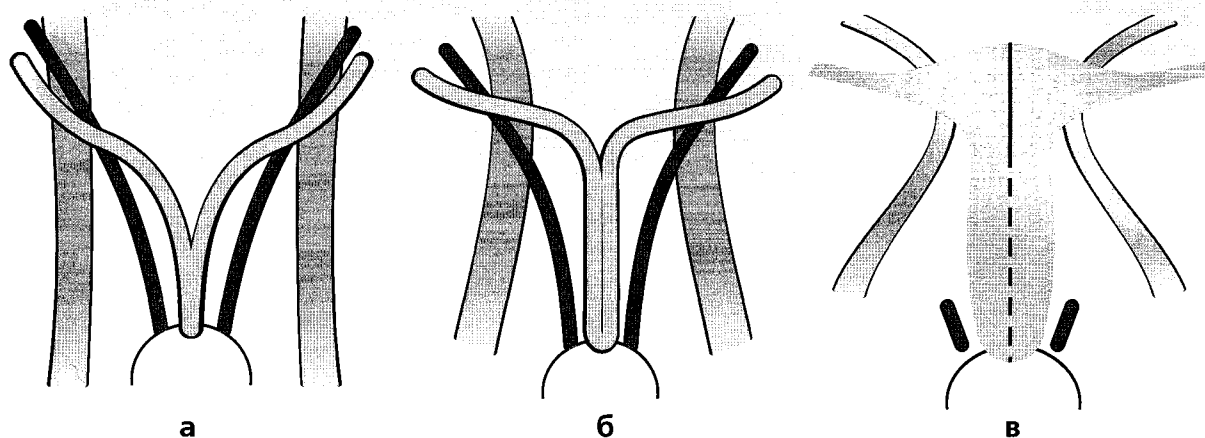


Рис. 3.27. Этапы дифференцировки мужской и женской репродуктивных систем



**Рис. 3.28. Этапы эмбрионального развития женской репродуктивной системы:** мюллеровы протоки (представлены на рис. светло-серым) сливаются по срединной линии и формируют матку (**б, в**), проксимальная часть мюллеровых протоков дает начало фаллопиевым трубам (**в**); вольфовы протоки (представлены на рис. темно-серым) дегенерируют (**в**)

низма (например, в мышечных тканях – 5321 ген, в клетках печени – 16 894 гена, в простате – 13 974 гена) ([www.UniGenedatabase](http://www.UniGenedatabase)).

Женская репродуктивная система – половые протоки и внутренние половые органы – развивается из мюллеровых протоков, берущих начало в эмбриональной мезодерме латерально каждому вольфову протоку. Развитие происходит следующим образом: к 4-й неделе эмбриогенеза рядом с половыми тяжами из мезодермы образуются парные вольфовы (мезонефральные) протоки, а к 5-й неделе латерально от них формируются мюллеровы (парамезонефральные) протоки. Мюллеровы и вольфовы протоки формируются из первичной почки. У эмбрионов мужского и женского пола на ранних стадиях развития присутствуют и вольфовы, и мюллеровы протоки независимо от генетического и гонадного пола. Развитие вольфовых протоков зависит от присутствия клеток Лейдига и Сертоли в яичках, которые вырабатывают тестостерон и АМГ. В отличие от яичек яичники во время дифференцировки и развития половых протоков тестостерон и АМГ не вырабатывают. Отсутствие АМГ позволяет мюллеровым протокам эмбриона женского пола начать дифференцировку, тогда как вольфовы протоки дегенерируют (**рис. 3.27**).

Мюллеровы протоки у эмбриона женского пола дифференцируются в фаллопиевы трубы, тело матки и верхний свод влагалища:

головные части протоков остаются разделенными и формируют фаллопиевы трубы, нижние части протоков сливаются. Срединная перегородка рассасывается и исчезает, образуется единый канал – матка и верхние две трети влагалища (**рис. 3.28**).

Поскольку происхождение яичников не связано с половыми валиками и яичники не участвуют в дифференцировке мюллеровых протоков, ассоциация маточно-влагалищных аномалий с аномалиями яичников наблюдается редко. Взаимосвязь между развитием мюллеровых и вольфовых протоков объясняет частую ассоциацию аномалий женской половой системы с нарушением развития мочевых путей.

В процессе дифференцировки мюллеровых протоков принимает участие ген *WNT4*, экспрессию которого отмечают на ранних этапах развития гонад в половом валике и мезонефросе, а затем – в яичниках (более подробно мутации в гене *WNT4* рассмотрены при описании синдрома Майера–Рокинтанского–Кюстера–Хаузера).

Исследования на нокаутированных мышах показали, что в процессе дифференцировки мюллеровых протоков принимают участие также гены *Wnt7a*, *Hoxa9*, *10*, *11*, *13* (McLaughlin et al., 2001). Мутации в гене *Wnt7a* приводят к бесплодию у нокаутированных мышей в связи незавершенной

дифференцировкой фаллопиевых труб и матки. Роль этих генов в дифференцировке половых протоков у человека изучается (Timmreck et al., 2003).

Развитие наружных половых органов происходит одновременно с развитием мочевых путей и дистальных отделов желудочно-кишечного тракта. Подобно бипотенциальным гонадам наружные гениталии первоначально идентичны у плодов обоих полов независимо от генетического и гонадного пола. К 3-й неделе эмбриогенеза формируется клоакальная мембрана, прерывающая заднюю кишку. Перед ней образуется непарный половой бугорок, латерально – две половые складки. Клоакальная мембрана разделяется на мочеполовую и заднепроходную мембраны к 6-й неделе, а к 8-й неделе она превращается в мочеполовую бороздку в передней части и заднепроходно-прямокишечный канал – в задней. Половые складки разделяются на две пары – мочеполовые складки, расположенные медиально, и губно-мошоночные складки, расположенные латерально. В этих процессах гормоны участия не принимают, так как половые железы еще не сформированы. В ходе дальнейшего развития у эмбрионов женского пола индифферентные наружные половые органы претерпевают незначительные изменения: половой бугорок превращается в клитор, мочеполовые складки образуют малые половые губы, губно-мошоночные складки увеличиваются, не смещаясь, и превращаются в большие половые губы. Положение наружного отверстия мочеиспускательного канала определяется к 14-й неделе эмбриогенеза. Избыток андрогенов на ранних сроках эмбриогенеза приводит к аномалиям развития наружных половых органов: до 14-й недели развития вызывает гипертрофию клитора, увеличение больших половых губ и их сращение, атрезию влагалища; после 14-й недели – только гипертрофию клитора. На более поздних сроках внутриутробного развития андрогены не способны вызывать сращение губно-мошоночных складок и смещение мочеполовых складок вперед.

Дифференцировка гонад обуславливает развитие половых признаков. В отличие от мужского организма развитие женских по-

ловых признаков не требует специальных регуляторных факторов.

Нарушения половой дифференцировки могут происходить на любом этапе становления генетического и гонадного пола. В основе этих нарушений могут лежать хромосомные или генные мутации. Генный уровень половой дифференцировки подразумевает наличие и экспрессию генов, задействованных в детерминации пола, определяющих направление дифференцировки бипотенциальных гонад в яичники или яички и контролирующих этапы морфогенеза половой системы по женскому или мужскому типу. Среди причин аномалий генетического пола выделяют следующие: изменение числа и структуры половых хромосом (синдром Шерешевского–Тернера); наличие мозаицизма по половым хромосомам (XX/XY), который можно обнаружить у трети больных с истинным гермафродитизмом; точковые мутации в отдельных генах хромосомы X и др.

Поскольку дифференцировка половых желез справа и слева происходит независимо, их гистологическое строение может различаться. Более того, в одном половом тяже могут одновременно формироваться разные половые железы. Так, у пациентов с истинным гермафродитизмом наблюдаются следующие варианты: наличие с обеих сторон яичка и яичника в виде овотестиса (половая железа с компонентами яичка и яичника); наличие с одной стороны яичка, а с другой – яичника. Результатом аномальной половой дифференцировки может быть дедифференцировка яичников и их превращение в соединительнотканые тяжевидные образования (например, при синдроме Шерешевского–Тернера). В основе дедифференцировки лежат следующие факторы: ооциты I порядка не образуются из оогониев в результате анеуплоидии или хромосомной перестройки; формирование фолликулов вокруг ооцитов нарушено. Таким образом, для развития яичников необходим не только кариотип 46,XX, но и наличие нормальных и функционирующих ооцитов I порядка.

Нарушения половой дифференцировки представляют собой обширную группу патологических состояний, которые характе-

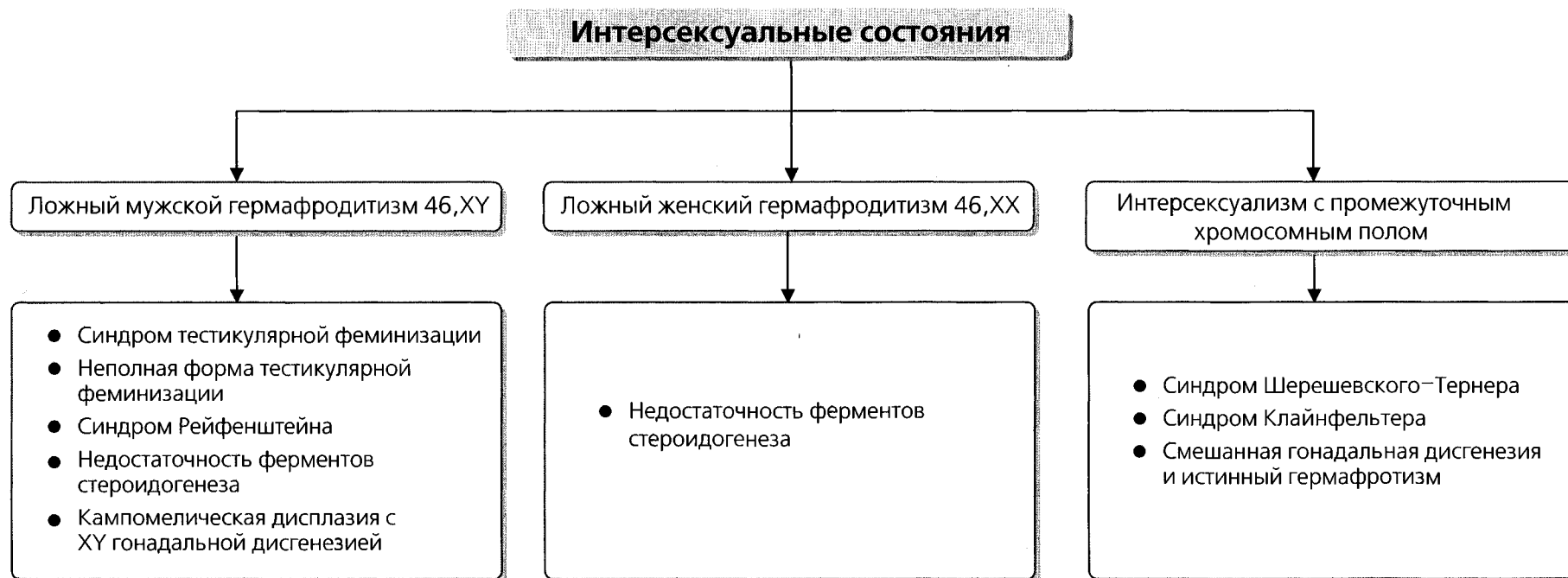


Рис. 3.29. Типы интерсексуального состояния (цит. по Е.А.Беникова и др., 1993)

ризируются высокой клинической вариабельностью и генетической гетерогенностью, их объединяет несоответствие фенотипа генетическому полу (набору половых хромосом) индивида. Основную массу нозологий, протекающих с патологией пола, составляют синдромы гипогонадизма, преждевременного полового развития и интерсексуализма (гермафродитизма) (Е.А.Беникова и др., 1993). Понятие "интерсексуализм" включает патологические состояния, связанные с промежуточным хромосомным полом (например, 45,X/46,XX; 45,X/46,XY и другие варианты) и/или несоответствием между различными компонентами, составляющими пол. Известно большое количество заболеваний, отвечающих этому понятию, предложены разнообразные классификации интерсексуального состояния, в том числе, основанные на генетическом подходе (Е.А.Беникова и др., 1993). Схематически разнородные составляющие интерсексуального состояния представлены на **рис. 3.29**.

Классифицировать состояния аномальной половой дифференцировки, объединенные под общим названием "интерсексуальные состояния", довольно сложно, поскольку процесс половой дифференцировки является результатом действия многих генов и транскрипционных факторов. В связи с этим уместно разделить аномальную половую дифференцировку на избыточную (сверх-) маскулинизацию у индивидов с набором хромосом 46,XX (женский псевдогермафродитизм) и недостаточную маскулинизацию у лиц с кариотипом 46,XY (известную как мужской псевдогермафродитизм). Следует также учитывать аномальную половую дифференцировку у пациенток с хромосомными аномалиями, а именно с моносомией хромосомы X (синдром Шерешевского–Тернера).

После формирования гонад сниженная гормональная активность или сбой в работе рецепторов могут приводить к функциональным нарушениям (аномалиям) полового развития у лиц как мужского, так и женского пола (**рис. 2.21**).

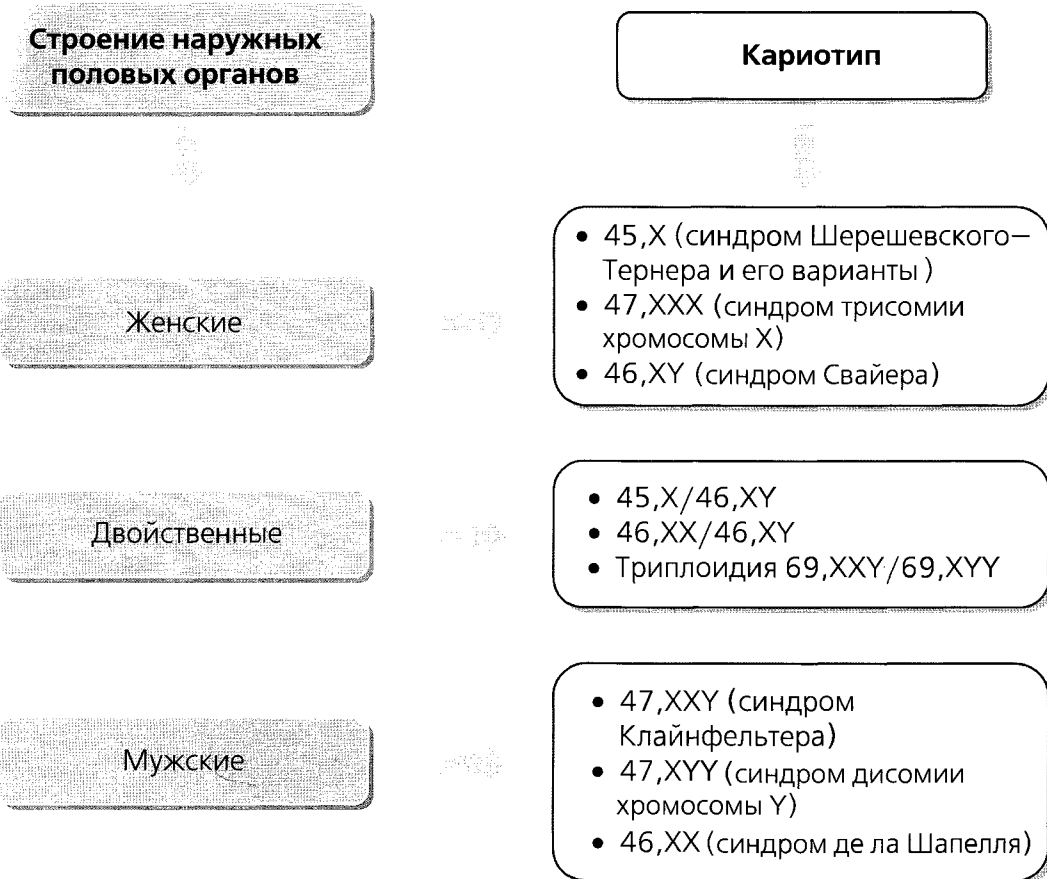
У большинства пациенток с аномальной

половой дифференцировкой и кариотипом 46,XX наблюдают двойственные гениталии, отмечают врожденную гиперплазию коры надпочечников (САН). У таких девочек и женщин индифферентные гонады развиваются в яичники, мюллеровы протоки присутствуют, а вольфовы протоки подвергаются регрессии. В редких случаях женского гермафродитизма, не обусловленного врожденной гиперплазией коры надпочечников, бипотенциальная гонада полностью не дифференцируется в яичники. Степень атипичной дифференцировки яичников, связанной с 46,XX истинным гермафродитизмом или 46,XX гонадальной дисгенезией, может широко варьировать. В редких случаях маскулинизация плодов женского пола происходит в результате избытка выработки материнских андрогенов.

У пациентов с врожденной гиперплазией коры надпочечников прослеживается соответствие между генетическим полом (кариотип 46,XX) и строением внутренних половых органов (развитие мюллеровых протоков и регрессия вольфовых протоков) и несоответствие между генетическим и гормональным полом (чрезмерное воздействие андрогенов в пренатальном периоде), а также несоответствие между генетическим полом и строением наружных половых органов (двойственные или полностью маскулинизированные гениталии).

46,XX истинный гермафродитизм наблюдается у индивидов с дифференцированными яичками и яичниками с фолликулами, при этом одна гонада может быть представлена в виде яичка, а другая – яичника. Возможно также присутствие овотестиса.

У лиц с 46,XX гонадальной дисгенезией, который включает 46,XX "чистую" гонадальную дисгенезию и 46,XX гонадальную дисгенезию с глухотой, или синдром Перро (MIM 233400), наблюдают нарушение выработки гормонов гипоталамо-гипофизарно-гонадного тракта. Для пациенток с 46,XX "чистой" гонадальной дисгенезией характерен женский фенотип, наружные половые органы формируются по женскому типу, однако остаются инфантильными, гонады имеют вид соединительнотканых тяжевидных образований, отмечают гипергона-



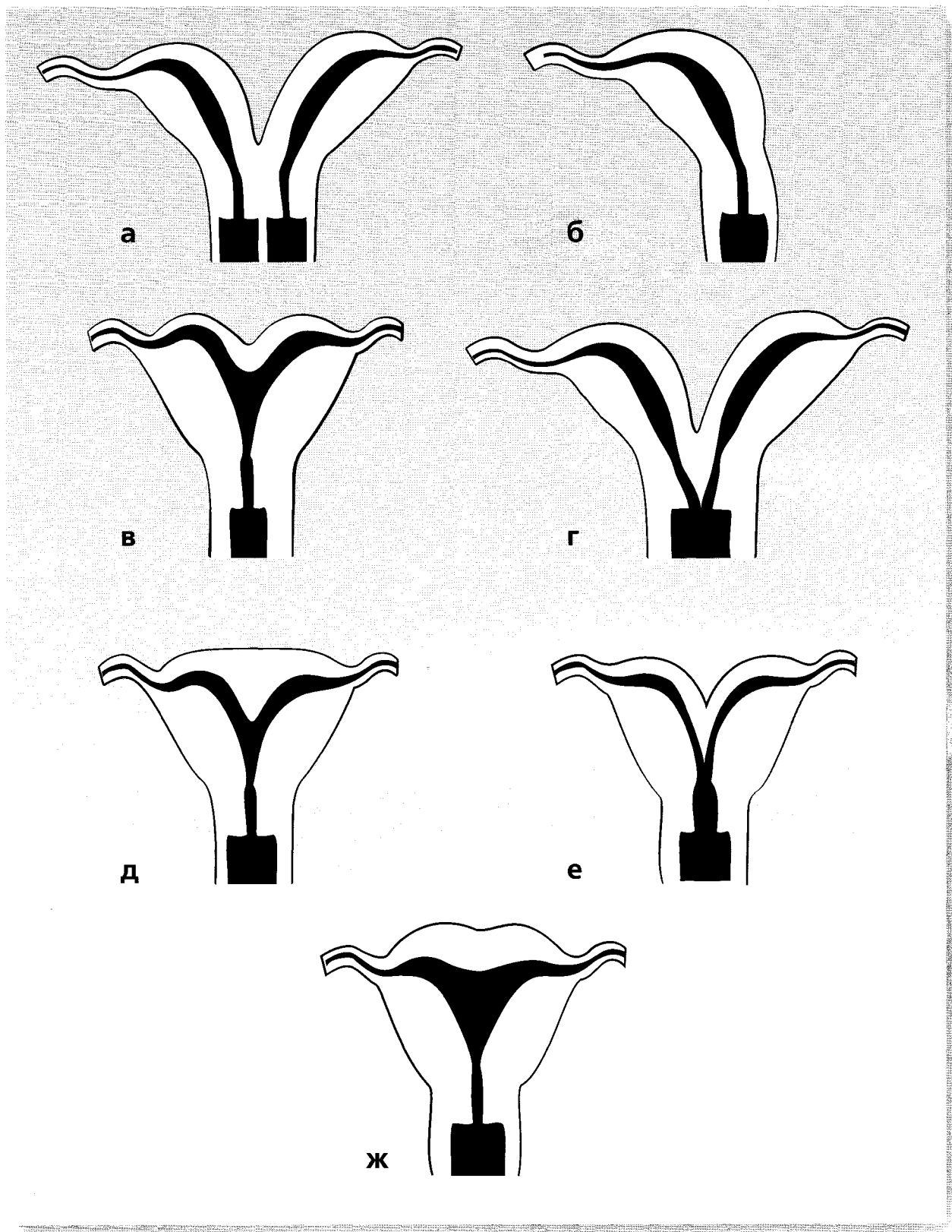
**Рис. 3.30. Классификация аномалий половой дифференцировки, которая учитывает строение наружных половых органов и аномалии гоносом (цит. по Migeon et al., 1996)**

дотропный гипогонадизм (повышение уровня ЛГ в 10 раз и уровня ФСГ – в 12-15 раз). У лиц с 46,XX гонадальной дисгенезией и глухотой, или синдромом Перро, отмечают гипергонадотропный гипогонадизм, аменорею и нейросенсорную глухоту.

Пациенты с аномальной половой дифференцировкой и аномальным набором половых хромосом могут иметь наружные половые органы женского типа, двойственные наружные гениталии и мужские наружные половые органы (рис. 3.30). Классическая форма синдрома Шерешевского–Тернера обуславливает у его носительниц наличие гонадных тяжей. При синдроме трисомии хромосомы X наблюдают гипергонадотропный гипогонадизм, слабое функционирование яичников и раннее наступление менопаузы. У женщин с "чистой" гонадальной дисгенезией кариотип чаще всего 46,XY, описаны также случаи наличия структурной перестройки в хромосоме Y. Гонады больных представляют собой соединительно-тканые тяжи.

Нарушения развития половых протоков и внутренних половых органов приводят к врожденным порокам развития матки и влагалища, которые характеризуются разнообразием клинической симптоматики. Формирование женских внутренних гениталий включает процессы слияния самих мюллеровых протоков, а также мюллеровых протоков и урогенитального синуса. Две синовагинальные луковицы произрастают из задней стенки урогенитального синуса по направлению к каудальному концу мюллеровых протоков и сливаются с ними.

Помимо нарушения слияния или канализации протоков, может происходить нарушение нормального роста одного или обоих мюллеровых протоков, что в дальнейшем также приводит к врожденным аномалиям матки и влагалища. Таким образом, врожденные аномалии матки и влагалища могут быть обусловлены нарушением роста, канализации и слияния мюллеровых протоков, а также нарушением резорбции перегородки. В дифференцировке органов во время эмб-



**Рис. 3.31. Варианты аномалий развития мюллеровых протоков. Схема:**  
двойная матка (а); однорогая матка (б); двуорогая матка (частично) (в);  
две матки с одной шейкой (г); внутриматочная перегородка (д);  
двуорогая матка (полностью) (е); седловидная матка (ж).



рионального развития, в том числе и внутренних половых органов, принимают участие процессы клеточной пролиферации, клеточной дегенерации и клеточной дифференциации. Аномалии развития матки и/или влагалища могут объясняться нарушениями этих процессов. Клеточная дегенерация важна во время развития полости матки и полости влагалища; при нарушении этого процесса возможно развитие органов, лишенных полости, или органов с перегородкой, что наблюдается у женщин с врожденными аномалиями матки.

В основе всех вариантов врожденных аномалий матки и влагалища лежит одна из причин: недоразвитие, нарушение реканализации, нарушение слияния мюллеровых протоков. Например, нарушение латерального слияния ведет к образованию двух хорошо развитых изолированных систем, нарушение вертикального слияния – к аплазии влагалища различной степени. Возможно также одновременное нарушение вертикального и латерального слияния. Частота встречаемости врожденных пороков развития матки и влагалища составляет 1/2000 новорожденных девочек (Edmonds, 2003; Saleem, 2003). Среди аномалий матки выделяют следующие: гипоплазию и аплазию (4%), наличие внутриматочной перегородки (34%), двурогую (39%), седловидную (7%), двойную (11%), однорогую (5%) (Nahum, 1998) (**рис. 3.31**). Описано более пятидесяти различных видов пороков развития матки и влагалища.

Для женщин с врожденными пороками развития матки и влагалища характерно также наличие цервикального фактора бесплодия (Troiano and McCarthy, 2004). Большинство аномалий производных мюллеровых протоков возникают спорадически или имеют мультифакторную природу, однако на сегодня известны нарушения в определенных генах при этих патологиях, а также их полигенное наследование.

Различные авторы предлагают классифицировать аномалии дифференцировки мюллеровых протоков, основываясь на клиничко-анатомических и эмбриологических особенностях. Наиболее распространенной является классификация аномалий мюллеровых протоков на основе патоло-

гических нарушений во время эмбрионального развития, во время которого происходит латеральное и вертикальное слияние мюллеровых протоков и формируется матка.

Принята следующая классификация аномалий мюллеровых протоков, согласно которой маточно-влагалищные аномалии подразделяют на основе схожих эмбриональных пороков развития и клинических признаков: *агенезия матки и влагалища (синдром Майера–Рокитанского–Кюстера–Хаузера); дефекты вертикального слияния мюллеровых протоков (обструктивные или необструктивные); дефекты поперечного слияния мюллеровых протоков (обструктивные или необструктивные)*.

Алгоритм диагностики маточно-влагалищных аномалий представлен на **рис. 3.32**. При нарушении дифференцировки мюллеровых протоков наблюдают отсутствие матки или влагалища; непальпируемые рудиментарные рога матки; влагалище отсутствует полностью или очень короткое; вместо влагалища отмечают слепое углубление. Менее чем у 1% пациенток рудиментарные рога матки содержат функционирующий эндометрий.

**Агенезия мюллеровых структур** ассоциируется с нарушениями формирования мочевыделительной системы, а также аномалиями скелета. Тяжелые аномалии мочевыделительной системы (односторонняя агенезия почки, опущение почки или ее подковообразная форма) встречаются у 15% пациенток с агенезией мюллеровых структур. Если учитывать менее тяжелые аномалии, такие как гидронефроз, гидроуретер, мальротацию почки и ее удвоение, показатель частоты возрастает примерно до 40%. Нарушения опорно-двигательной системы наблюдают примерно у 5-10% женщин с агенезией мюллеровых структур, они включают клиновидную форму позвонков, их сращение, рудиментарные тела позвонков, их избыточное число, иногда поражены конечности и ребра.

В большинстве случаев агенезию мюллеровых структур выявляют в связи с отсутствием менархе (Russ et al., 1997).

Следует отличать агенезию мюллеровых

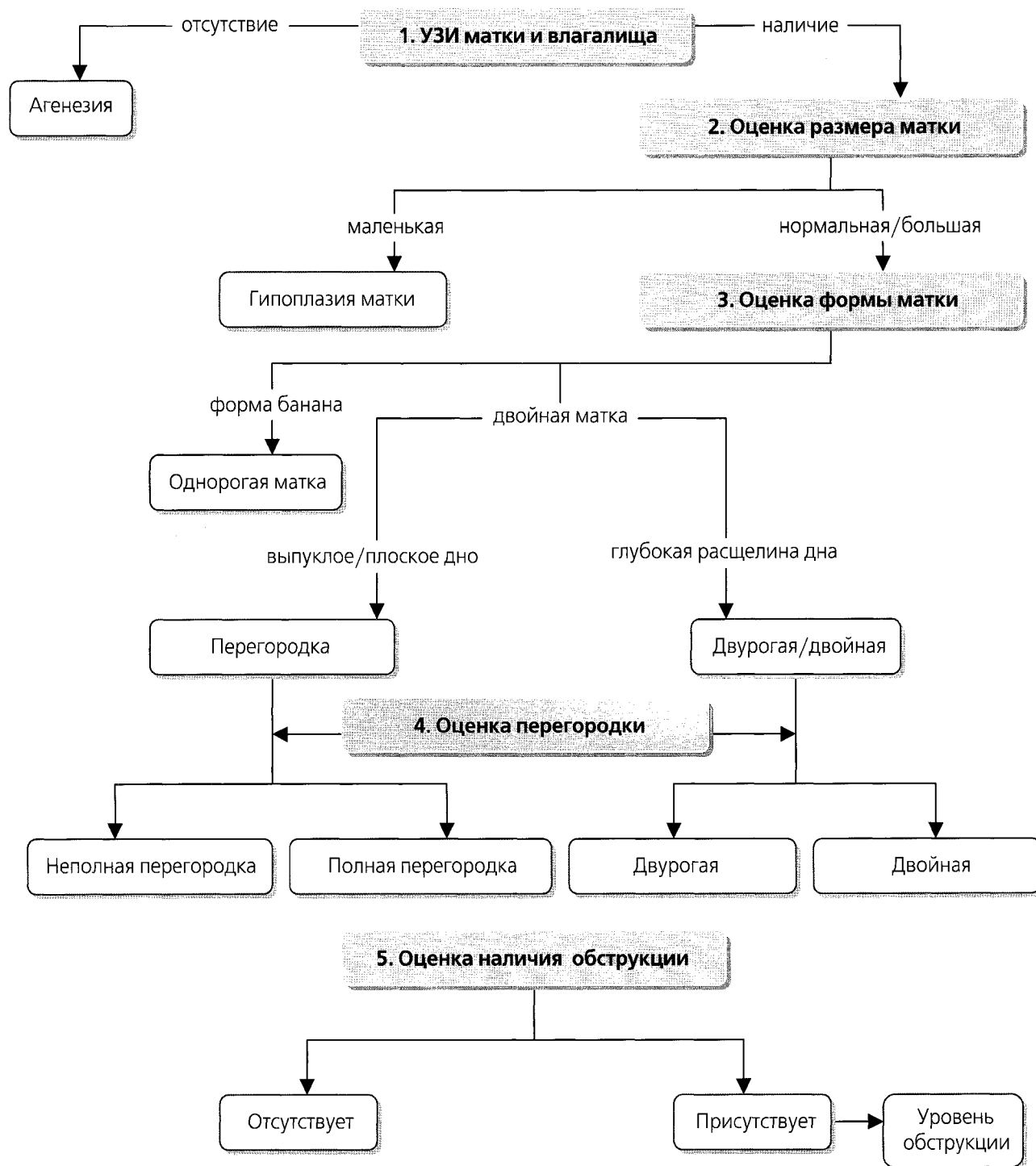


Рис. 3.32. Алгоритм диагностики маточно-влагалищных аномалий

структур от синдрома нечувствительности к андрогенам, который характеризуется отсутствием матки и гипоплазией влагалища (Kaaya et al., 2003). При обследовании необходимо обращать внимание на степень оволосения в области лобка и подмышечных впадин, поскольку скудное оволосение характерно для синдрома полной нечувствительности к андрогенам. Цитогенетический анализ позволяет окончательно провести грань между агенезией мюллеровых структур и синдромом полной нечувствительности к андрогенам: пациентки с агенезией мюллеровых структур имеют кариотип 46,XX, тогда как лица с полной нечувствительностью к андрогенам – 46,XY.

Наиболее распространенные врожденные аномалии маточно-влагалищного тракта включают агенезию или гипоплазию матки и влагалища, к которым относится синдром **Майера–Рокитанского–Кюстера–Хаузера** (MIM 277000). У женщин наблюдают врожденное отсутствие матки и влагалища, наличие соединительнотканых тяжей или двух мышечных валиков (Oppelt et al., 2006). Синдром встречается с частотой примерно 1/4000–10 000 новорожденных девочек. Яичники у таких женщин присутствуют и адекватно функционируют, кариотип 46,XX. Наружные гениталии нормальные, поэтому диагноз агенезии мюллеровых структур редко ставят в детстве. При наступлении полового созревания наблюдают первичную или вторичную аменорею, вторичные половые признаки хорошо развиты. Наличие развитых вторичных половых признаков объясняется тем, что яичники, не являясь мюллеровыми структурами, присутствуют и адекватно функционируют, обеспечивая нормальное развитие молочных желез, оволосение лобка, а также строение тела по женскому типу. Агенезию матки выявляют с помощью УЗИ, магнитно-ядерного резонанса, при лапароскопии.

В настоящее время проводится изучение синдрома Майера–Рокитанского–Кюстера–Хаузера на молекулярном уровне (Zenteno et al., 2004; Oppelt et al., 2006). Несмотря на то, что этиология этого патологического состояния до конца не ясна, определенные ключевые гены, участвующие в процессе дифференцировки женс-

ких половых путей, выявлены при исследовании модельных систем (Gell, 2003). У самок мышей с мутацией в гене *Wnt4* мюллеровы протоки отсутствуют, тогда как вольфовы протоки продолжают развиваться, отсутствие гена *Wnt4* приводит к маскулинизации XX-гонад (Vainio et al., 1999; Jeays-Ward et al., 2004). В одном из исследований женщин с синдромом Майера–Рокитанского–Кюстера–Хаузера отмечен случай наличия мутации, а именно замены аденина на гуанин в экзоне 5 гена *WNT4*, что привело к Glu226Gly (Biason-Lauber et al., 2004).

**Нарушения вертикального слияния мюллеровых протоков** возникают в результате потери способности мюллеровой системы сливаться с синовагинальной луковицей, включают цервикальную дисгенезию в виде заращения девственной плевы и наличие обструктивной или необструктивной поперечной влагалищной перегородки. Указанное нарушение диагностируют при наступлении менархе или вскоре после менархе у большинства пациенток с поперечной влагалищной перегородкой или заращением девственной плевы. Частота выявления поперечной перегородки варьирует, составляя от 1/2100 до 1/72 000 женщин (Wenof et al., 1979; Gell, 2003). Толщина поперечной влагалищной перегородки варьирует, перегородка может присутствовать в любой части влагалища: в 19% случаев поперечная влагалищная перегородка расположена в нижней трети влагалища, в 35% – в средней трети влагалища, в 46% – в верхней трети влагалища. В редких случаях поперечная влагалищная перегородка бывает неполной. У женщин с частичной влагалищной перегородкой наблюдают диспареунию, бесплодие и акушерские осложнения.

**Нарушения поперечного слияния мюллеровых протоков** приводят к частичному или полному дублированию репродуктивных путей и возникают в связи с нарушением слияния мюллеровых протоков и/или резорбции перегородки после слияния мюллеровых протоков в ходе формирования матки, цервикального канала и верхнего свода влагалища (формируется внутриматочная перегородка) (**фото 3.11**).

Обструктивные нарушения поперечного слияния классифицируют в соответствии с местом обструкции. У пациенток наблюдают двойную матку, двойную шейку матки и двойное влагалище. Степень тяжести варьирует по следующим показателям: полная обструкция в нижней части влагалища, взаимодействие между двумя влагалищами, поперечное взаимодействие между двумя матками. Иногда обструкция возникает на уровне дна матки, наблюдают изолированный рог матки с минимальной связью с необструктивной частью. У пациенток наблюдают различную степень дисменореи.

Различают следующие необструктивные нарушения поперечного слияния: двойную матку, однорогую матку, двурогую матку, наличие внутриматочной перегородки, седловидную матку (**рис. 3.31**).

При возникновении двойной матки происходит необструктивное нарушение поперечного слияния мюллеровых протоков, которое затрагивает дальнейшее развитие матки и влагалища, формируются также двойная шейка матки и двойное влагалище (**рис. 3.31а**). Иногда влагалище сужено за счет вертикальной перегородки, результатом чего может стать диспареуния. У женщин наблюдают как нормальную репродуктивную способность, так и первичное бесплодие, невынашивание беременности и преждевременные роды. Известны отдельные случаи развития плодов в обоих рогах матки. Женщинам с двойной маткой рекомендуют иссечение влагалищной перегородки.

При наличии однорогой матки влагалищная перегородка отсутствует, хирургическое вмешательство не показано, сохраняется нормальная репродуктивная способность (**рис. 3.31б, фото 3.12**).

Основная разница между двурогой маткой и маткой с перегородкой заключается во внешнем виде дна матки (**рис. 3.31д, е**). Двурогая матка имеет два рога, тогда как матка с перегородкой обладает нормальным внешним дном. У женщин с наличием перегородки в матке нередко происходит самопроизвольный аборт во втором триместре беременности. В большинстве случаев

наличие двурогой матки остается невыявленным, иногда аномалию выявляют во время кесарева сечения, а также при обследовании во время второго этапа оценки репродуктивной функции женщины. Четкую дифференциацию между двурогой маткой и маткой с перегородкой обеспечивает лапароскопия. Перегородку при необходимости устраняют хирургическим способом.

При седловидной форме матка несколько расширена в поперечнике, ее дно имеет небольшое углубление, расщепление на два рога выражено незначительно, т. е. отмечается почти полное слияние маточных рогов за исключением дна (**рис. 3.31ж**). При УЗИ седловидная матка практически не отличается от нормальной, кроме случаев, когда при поперечном сканировании в области дна отмечают увеличение ее ширины и визуализируют два М-эха в области трубных углов. У женщин с седловидной формой матки сохраняется нормальная репродуктивная способность.

Различают **полную и частичную атрезию влагалища**, при этом наружные гениталии нормальные, девственная плева отсутствует. Предположительным механизмом возникновения этого патологического состояния является отсутствие развития каудальной части влагалища из урогенитального синуса.

При частичной атрезии отмечают отсутствие верхней, средней или нижней трети влагалища. Нижняя часть влагалища, которая обычно составляет 1/5 или 1/3 всей длины, заменена 2-3 см фиброзной ткани. Иногда атрезию влагалища наблюдают в области шейки матки: над атретическим влагалищем обнаруживают хорошо дифференцированный его верхний свод, шейку матки, тело матки и фаллопиевы трубы. Основное клиническое проявление атрезии влагалища – отсутствие или нарушение менструальных кровотечений. Диагностика атрезии влагалища проводится с помощью УЗИ, магнитно-ядерного резонанса или ректального обследования с целью определения наличия или отсутствия производных мюллеровых протоков. У женщин с отсутствием не только основной части влагалища, но и матки, обычно наблюдают аплазию мюллеровых прото-

ков, репродуктивная функция нарушена.

Следует отметить, что атрезия влагалища является характерной фенотипической особенностью определенных синдромов, связанных с множественными пороками. Известны отдельные случаи аутосомно-рецессивного синдрома, для которого характерны атрезия влагалища, гипоплазия или агенезия почек и аномалии среднего уха (Winter et al., 1968). Атрезия влагалища также наблюдают при синдроме Фразера.

Различают поперечную и продольную влагалищную перегородки. Поперечная влагалищная перегородка представляет собой плотную структуру толщиной примерно 2 см и может располагаться в верхней, средней или нижней трети влагалища. Диагноз продольной влагалищной перегородки следует дифференцировать от неполного сращения мюллеровых структур (двойная матка), при котором нарушение сращения приводит к образованию влагалищной перегородки. Продольная перегородка не обязательно занимает срединное положение и является результатом аномальной пролиферации мезодермы или персистенции эпителия. Иногда наличие перегородки осложняет второй этап родов, требуется хирургическая коррекция. Наличие продольной влагалищной перегородки наблюдается при некоторых синдромах, для которых характерен менделевский тип наследования.

Таким образом, мы перечислили наиболее распространенные варианты врожденных нарушений репродуктивного тракта, связанных с аномалиями развития производных мюллеровых протоков. Понимание эмбриологического дефекта позволяет адекватно поставить диагноз и классифицировать маточно-влагалищную аномалию, а также является ключом к подбору соответствующего лечения. В настоящее время проводится поиск генов, ответственных за развитие и дифференцировку половой системы, что позволит установить этиологию возникновения патологических состояний. Пациенткам с такими аномалиями и их семьям требуется медико-генетическое консультирование.

Исследования на модельных системах по-

казали участие различных семейств генов в этом процессе, из них важнейшую роль играют семейства генов *Wnt* и *Hox* (Kobayashi and Behringer, 2003; Timmreck et al., 2003).

Гены семейства *WNT* кодируют гликопротеины, которые служат сигнальными молекулами во время раннего эмбрионального развития и участвуют в регуляции формирования мюллеровых протоков, контроле половой дифференцировки и регрессии вольфовых протоков.

Ген *WNT4* является решающим в развитии женской репродуктивной системы, отвечая на уровне бипотенциальных гонад за формирование мюллеровых протоков. Ген *WNT4* (wingless-type MMTV integration site family, member 4) (MIM 603490) картирован в участке p35 хромосомы 1 человека (Jordan et al., 2001). Функционирование указанного гена детально изучено на модельных системах (Park and Jameson, 2005). Развитие пола у самцов мышей, имеющих мутации в гене *Wnt4*, не нарушается, тогда как у самок с этой мутацией мюллеровы протоки не развиваются, присутствуют производные вольфовых протоков (Vainio et al., 1999; Jeays-Ward et al., 2004). Основная роль гена *WNT4* в женском организме заключается в супрессии стероидогенеза в яичниках, а именно интерстициальных клеток, которые продуцируют андрогены, а также в ингибировании тестис-подобной васкуляризации и поддержании дальнейшего развития мюллеровых протоков и их производных. Ген *WNT4* также необходим для нормального развития почек, молочных желез, гипофиза и для адекватного функционирования коры надпочечников (Stark et al., 1994; Treier et al., 1998; Brisken et al., 2000; Heikkila et al., 2002; Park and Jameson, 2005).

Семейство *HOX* включает 39 генов, собранных в четыре кластера, каждый из которых картирован в определенной хромосоме и содержит от 9 до 11 генов. Гены *HOX* определяют формирование системы мюллеровых протоков, действуют как регуляторы эмбрионального морфогенеза и дифференцировки, выступая транскрипционными факторами. Первоначально роль генов семейства *HOX* была изучена у дрозофилы (McGinnis et al., 1984). Иссле-

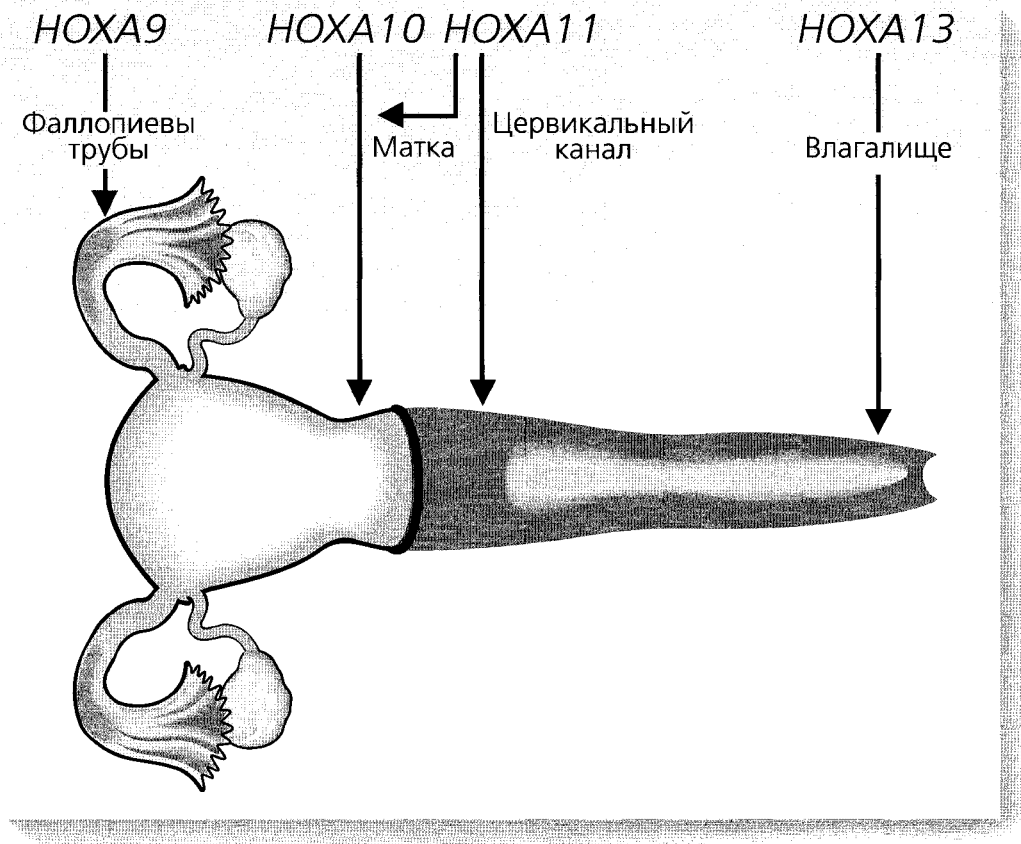


Рис. 3.33. Модель экспрессии генов семейства *HOX* у человека (цит. по Taylor, 2000a)

дования, проведенные на нокаутированных мышах, продемонстрировали дифференциальную экспрессию различных генов семейства *Hox* в клетках, расположенных вдоль мюллеровых протоков: *Hoxa9* – в фаллопиевых трубах, *Hoxa10* – в матке, *Hoxa11* – в шейке матки, *Hoxa13* – в верхнем своде влагалища (Satokata et al., 1995; Taylor et al., 1997a,б). Позже подобная модель экспрессии была продемонстрирована у человека (Taylor, 2000a) (рис. 3.33).

Исследования на модельных системах показали, что мутации в генах *Hoxa10* и *Hoxa11* приводят к бесплодию у самок мышей: мутация в гене *Hoxa10* приводит к недоразвитию верхней части матки, а мутация в гене *Hoxa11* – к недоразвитию эндометрия в матке (Satokata et al., 1995; Taylor et al., 1997a; Taylor, 2000a). Мутация в гене *Hoxa13* у мыши приводит к аномальному развитию терминальной части уrogenитального тракта (Taylor, 2000a). Существует предположение о том, что мутация в *Hoxa13* приводит также к аномалиям мюллеровых структур.

Проведенные на модельных системах исследования дают возможность предположить, что нормальное развитие и дифференцировка мюллеровых протоков зависят от баланса экспрессии генов семейства *HOX* (Taylor et al., 1997a; Gell, 2003). Гены *HOX10* и *HOX11* идентифицированы как важные медиаторы действия половых стероидных гормонов (эстрогенов и прогестерона), при этом нарушения экспрессии генов семейства *HOX* выявляют у пациенток с эндометриозом (Taylor et al., 1999; Taylor, 2000a,б).

### 3.8. Генетические аспекты нарушений гипоталамо-гипофизарно-гонадной регуляции репродуктивной системы у женщин

После завершения детерминации пола и ранних этапов половой дифференцировки дальнейшее развитие уrogenитальной системы проходит под влиянием целого ряда гормонов, реализация функции которых осуществляется с помощью системы гипоталамус–гипофиз–гонады. Цикличность работы гипоталамо-гипофизарно-гонадного тракта у половозрелой женщины приводит к вступлению в каждом цикле определенного числа ооцитов в процесс созревания, завершающим событием которого является овуляция (рис. 3.34). Под аномалиями репродуктивной системы центральной регуляции женского организма подразумевают нарушение гормонального контроля в системе гипоталамус–гипофиз–гонады, в основном процессов стероидогенеза и гаметогенеза в гонадах, что приводит к ановуляции, бесплодию, нарушениям формирования вторичных половых признаков.

Центральная роль в регуляции процесса функционирования репродуктивной системы принадлежит гипоталамусу. Гипоталамо-гипофизарный тракт образован аксонами нейросекреторных нейронов гипоталамуса. В аркуатном ядре медиобазального гипоталамуса нейросекреторные нейроны синтезируют ГнРГ, который по аксонам нейронов поступает в воротные вены гипофиза и с кровью достигает его передней доли. Уникальность гипоталамических нейронов заключается в том, что интервал пульсаторной секреции ГнРГ в воротные вены передней доли гипофиза составляет 60-90 мин. Клетками-мишенями ГнРГ являются клетки-гонадотропы, которые на своей поверхности имеют рецепторы к ГнРГ. В ответ на действие ГнРГ клетки-гонадотропы секретируют ЛГ и ФСГ, которые, поступая с током крови в яичники, регулируют фолликулогенез, гаметогенез, синтез и секрецию стероидных гормонов.

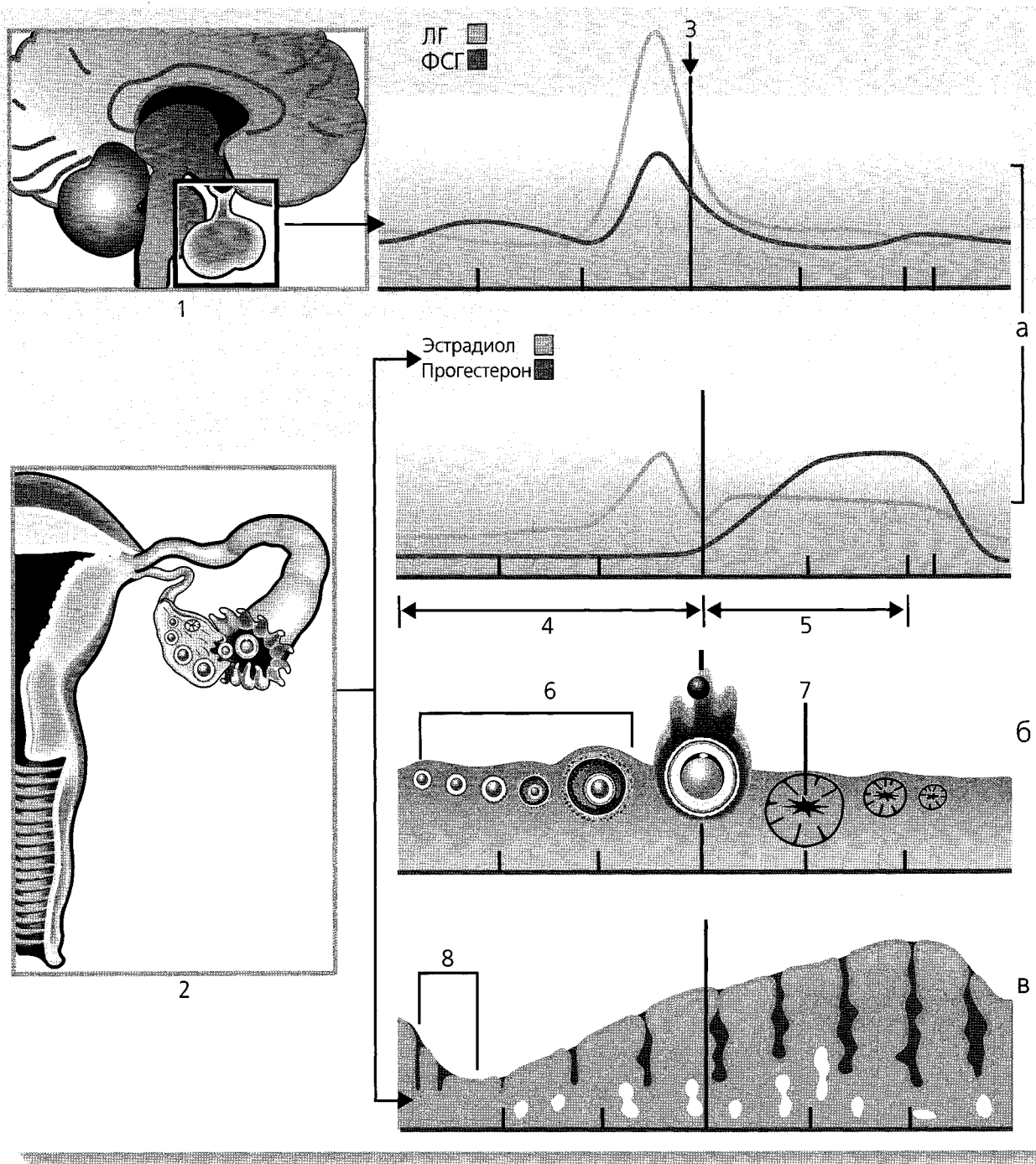
Секреция ЛГ и ФСГ имеет пульсаторный характер. ЛГ стимулирует овуляцию, активизирует в клетках яичников синтез эстрогенов, андрогенов и прогестерона, ФСГ стимулирует созревание фолликулов и усиливает секрецию эстрогенов. Кроме ЛГ и ФСГ, в эндокринных клетках передней

доли гипофиза синтезируется пролактин, который совместно с эстрогенами регулирует процесс лактации и участвует в развитии молочных желез. Несмотря на то, что пролактин не задействован в гормональной регуляции гипоталамо-гипофизарно-гонадного тракта, высокие концентрации этого гормона подавляют функционирование яичников. Выполняя эндокринную функцию (синтез половых гормонов), яичники участвуют в регуляции следующих процессов: контроль менструального цикла, развитие вторичных половых признаков, рост и завершение развития наружных половых органов по женскому типу, стимуляция остеогенеза, отложение подкожной жировой клетчатки, характерной для женского организма.

В яичниках происходит фолликулогенез, в ходе которого выполняется еще одно предназначение органа, – оогенез – созревание пула половых клеток с высвобождением в каждом менструальном цикле зрелого ооцита, способного к оплодотворению (овариально-менструальный цикл). Процесс фолликулогенеза осуществляется под влиянием гормонов гипоталамо-гипофизарно-гонадного тракта, а сам фолликул является местом выработки и секреции стероидных гормонов.

Действие стероидных гормонов в тканях-мишенях осуществляется с помощью специфических рецепторов. Количество молекул рецепторов для различных стероидных гормонов колеблется от 5000 до 20 000 на клетку. Биологическое действие гормона связано не только с колебаниями его содержания в сыворотке крови, но и с состоянием рецепторного звена. В яичниках секретируются три класса стероидных гормонов: эстрогены, прогестины, андрогены.

Эстрогены секретируются клетками внутренней оболочки (*theca interna*) зрелого фолликула (граафова пузырька) и зернистой оболочкой. Эстрадиол биологически наиболее активен, образуется из тестостерона, синтез этого гормона в яичниках индуцирует фоллитропин. Практически весь эстрадиол (95%) образуется в фолли-



**Рис. 3.34. Циклические изменения у женщины на протяжении овариального цикла.** Показатели концентрации гормонов (эндокринный цикл) (а), развитие фолликула (гистология яичников) (б), состояние эндометрия в различные дни цикла (в): 1 – гипофиз; 2 – женский репродуктивный тракт; 3 – овуляция; 4 – фолликулярная фаза; 5 – лютеиновая фаза; 6 – рост фолликула; 7 – желтое тело; 8 – менструация.



куле, поэтому уровень эстрадиола в сыворотке крови является показателем степени зрелости фолликула. Эстрон – метаболит эстрадиола, имеет небольшую эстрогенную активность, выделяется с мочой беременных, а также содержится в фолликулярной жидкости растущих фолликулов и плаценте. Эстриол является метаболитом эстрадиола и эстрона, обладает наименьшей биологической активностью. Роль эстрогенов в гипоталамо-гипофизарно-гонадной системе заключается в обеспечении цикличности секреции гонадотропинов (угнетение секреции ЛГ и ФСГ), а также в снижении ответа передней доли гипофиза на действие гонадолиберина. Помимо участия в функционировании гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, эстрогены стимулируют рост и развитие эпифизов длинных трубчатых костей.

Прогестерон является антагонистом эстрогенов, ограничивая их пролиферативный эффект в эндометрии, миометрии и эпителии влагалища, вызывая характерные изменения эндометрия, необходимые для имплантации оплодотворенной яйцеклетки. Прогестерон участвует в развитии молочных желез, а в период беременности способствует угнетению процесса овуляции. Ему принадлежит ведущая роль в подготовке матки и молочных желез к беременности, родам, лактации. Вырабатывается прогестерон лютеиновыми клетками желтого тела.

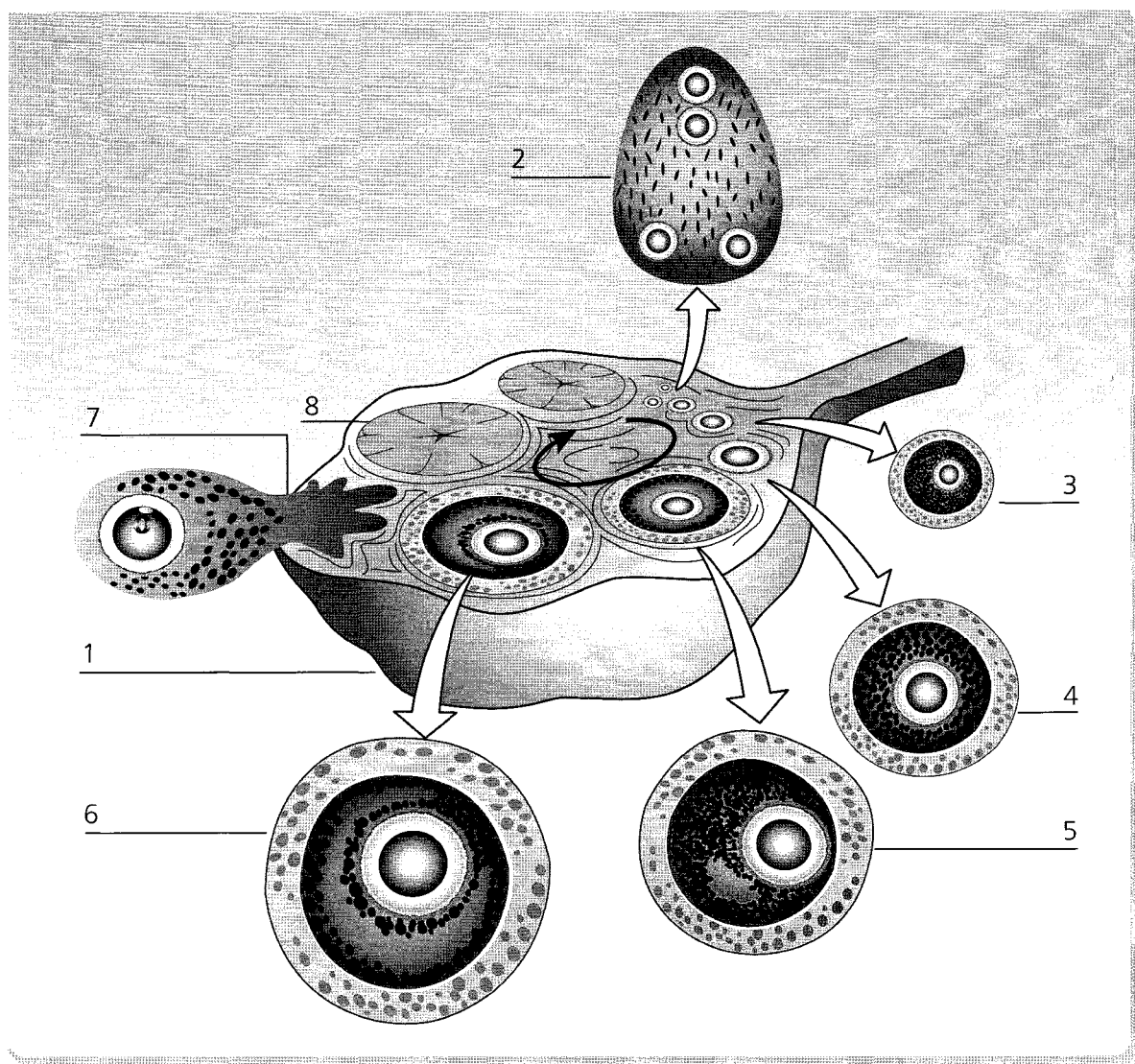
Основными андрогенами являются тестостерон, дигидротестостерон, андростендиол, андростендион, дигидроэпиандростерон. Андрогены синтезируются в яичниках (25%), коре надпочечников (25%) и периферических тканях (в печени, коже, жировой и мышечной тканях) (50%). Выработка андрогенов яичниками и корой надпочечников варьирует: в ранней фолликулярной фазе превалирует секреция корой надпочечников над яичниками, а по мере созревания фолликула андростендион и тестостерон в большем количестве вырабатываются яичниками. Синтез андрогенов в яичниках начинается за два года до наступления менархе. В дальнейшем они образуются в незначительных количествах в течение всей жизни. Андрогены участвуют в созревании костной ткани, определяют рост волос на лобке и в подмышечных

впадинах, регулируют половую потенцию. В крови андрогены находятся в связанном состоянии – соединены с белками плазмы, что предотвращает избыточную андрогенизацию женщины и предохраняет сам гормон от преждевременного разрушения в печени и других органах. Так, в норме около 80% тестостерона циркулирует в связанном с секс-стероидсвязывающим глобулином виде, примерно 19% свободно связано с альбумином и только 1% тестостерона циркулирует в свободном виде. Свободный и связанный с альбумином тестостерон является биологически активным. Избыточная секреция андрогенов (гиперандрогения) подавляет образование других половых гормонов в женском организме, тормозит созревание ооцитов в яичниках, препятствует росту слизистой оболочки матки, приводя к нарушению менструального цикла и, соответственно, к олигоменорее или аменорее и бесплодию, у женщин наблюдают ожирение.

Кроме стероидных гормонов, яичники продуцируют гормоны белковой природы (ингибин, активин и фоллистатин), которые также участвуют в процессах регуляции созревания ооцита, овуляции и функциональной активности желтого тела. Ингибин и фоллистатин оказывают подавляющее воздействие (эффект супрессии) на секрецию ФСГ в гипофизе, тогда как активин имеет стимулирующий эффект. Ингибин вырабатывается клетками гранулезы фолликулов. В клетках желтого тела обнаружен также окситоцин, который оказывает лютеолитическое действие и способствует инволюции желтого тела. Кроме того, в яичниках синтезируются простагландины, участвующие в овуляции.

Таким образом, действие всех описанных выше гормонов обеспечивает цикличность функционирования половой системы вне беременности, что является важнейшей особенностью женского организма.

Прежде чем перейти к генным мутациям, которые лежат в основе различных нарушений гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, следует рассмотреть процесс фолликулогенеза и гормональную регуляцию овариально-менструального цикла.



**Рис. 3.35. Фолликулогенез. Схема:** 1 – яичник; 2 – первичные фолликулы; 3 – вторичный фолликул; 4 – преантральный фолликул; 5 – антральный фолликул; 6 – преовуляторный фолликул; 7 – процесс овуляции; 8 – желтое тело.

Фолликулогенез представляет собой процесс созревания пула половых клеток в гонадах во время поступательного развития фолликула: примордиальный → первичный → вторичный → преовуляторный (последний называют также граафовым пузырьком) (рис. 3.35).

Примордиальные фолликулы имеют диаметр 30-40 мкм и представляют собой ооцит I порядка, окруженный слоем уплотненных клеток гранулезы. Первичный фолликул отличается от примордиального наличием кубических клеток гранулезы вокруг ооцита I порядка. Ранний вторичный фолликул имеет неполный второй слой кубических клеток гранулезы. У вторичного фолликула визуализируют два полных слоя

клеток гранулезы, размер такого фолликула составляет уже 50 мкм. Преантральный фолликул характеризуется наличием увеличенного в объеме ооцита I порядка, который окружен несколькими слоями гранулезы, размер преантрального фолликула составляет 100-200 мкм. Антральный (вторичный, большой зреющий) фолликул отличается от преантрального наличием внутри полости с фолликулярной жидкостью. Внутри полости впячивается бугорок (яйценосный бугорок), в котором располагается ооцит I порядка, окруженный клетками гранулезы. Диаметр антрального фолликула составляет 500 мкм. Непосредственно после формирования полости вокруг фолликула образуются две concentрические сосудистые сети – наружные и внутренние (в

**Таблица 3.6. Различия между первичным и циклическим рекрутированием овариальных фолликулов**

Показатель	Первичное рекрутирование	Циклическое рекрутирование
Стадии	Примордиальная	Антральная
Гормоны	Не определены	ФСГ
Процесс	Состояние покоя	Апоптоз
Продолжительность	Начинается после формирования фолликулов, продолжается до наступления менопаузы	В соответствии с овариально-менструальным циклом
Состояние ооцитов	Начинают расти	Завершают рост

толще *theca externa* и *theca interna*, соответственно). Преовуляторный фолликул (граафов пузырек) имеет диаметр 20 мм, яйцекносный бугорок расположен в нем эксцентрично, клетки гранулезы гипертрофированы, слой тека-клеток васкуляризирован (рис. 3.35). В таком фолликуле объем фолликулярной жидкости увеличен в 100 раз по сравнению с антральным. Во время овуляции в стенке преовуляторного фолликула образуется бессосудистое выпячивание, которое разрывается, зрелый ооцит выбрасывается в брюшную полость.

Как известно, у новорожденной девочки в корковом слое яичников содержится около 2 000 000 примордиальных фолликулов, только некоторые из них достигают антральной и преовуляторной стадий (рис. 1.16). Процесс созревания фолликулов носит хаотический характер. Число примордиальных фолликулов достигает своего максимума на 28-й неделе внутриутробного развития плода женского пола. После рождения пул фолликулов составляет яичниковый резерв и включает примордиальные, первичные, ранние вторичные фолликулы. В последующие периоды онтогенеза абсолютное большинство примордиальных фолликулов подвергаются атрезии. С момента наступления менархе (12-14 лет) начинаются овариально-менструальные циклы, во время которых происходят рост и созревание фолликулов, а также овуляция и образование желтого тела. Полноценность циклических изменений в женском организме определяется качеством селекции и созревания доминантного фолликула. Судьба каждого фолликула зависит от эндокринных и внутрияичниковых факторов, при этом существует тесное взаи-

модействие между ооцитом и окружающими его клетками гранулезы. За репродуктивный период у женщины в среднем около 300 фолликулов достигают овуляции, остальные подвергаются атрезии. В пременопаузе (в возрасте 45-50 лет) преобладают ановуляторные менструальные циклы и циклы с персистенцией неовулировавшего фолликула, процесс атрезии фолликулов усиливаются, число примордиальных фолликулов сокращается, составляя несколько тысяч. В постменопаузе яичники уменьшаются в размере, корковое вещество истончается. В течение пяти лет после наступления менопаузы в яичниках присутствуют единичные примордиальные и атрезирующие фолликулы.

Современное представление о процессе фолликулогенеза базируется на работах группы исследователей, проведенных в конце 70-х-начале и середине 80-х гг. прошлого столетия на обезьянах (DiZegera and Hodgen, 1980а-г; DiZegera et al., 1980а,б,в; Harlow et al., 1988). Изучение процесса фолликулогенеза продолжается, что, по мнению ученых, позволит объяснить такой фактор бесплодия у женщины, как преждевременное истощение функции яичников (McGee and Hsueh, 2000; Richards et al., 2002; Pangas and Rajkovic, 2006). При описании процесса фолликулогенеза используют следующие термины: *рекрутирование, когорта, селекция, установление доминантности*. Рекрутированием называется процесс перехода фолликулов из примордиальной стадии в антральную, что определяется внутрияичниковыми факторами. Пул покоящихся примордиальных фолликулов достигает максимального размера примерно на 20-й неделе развития

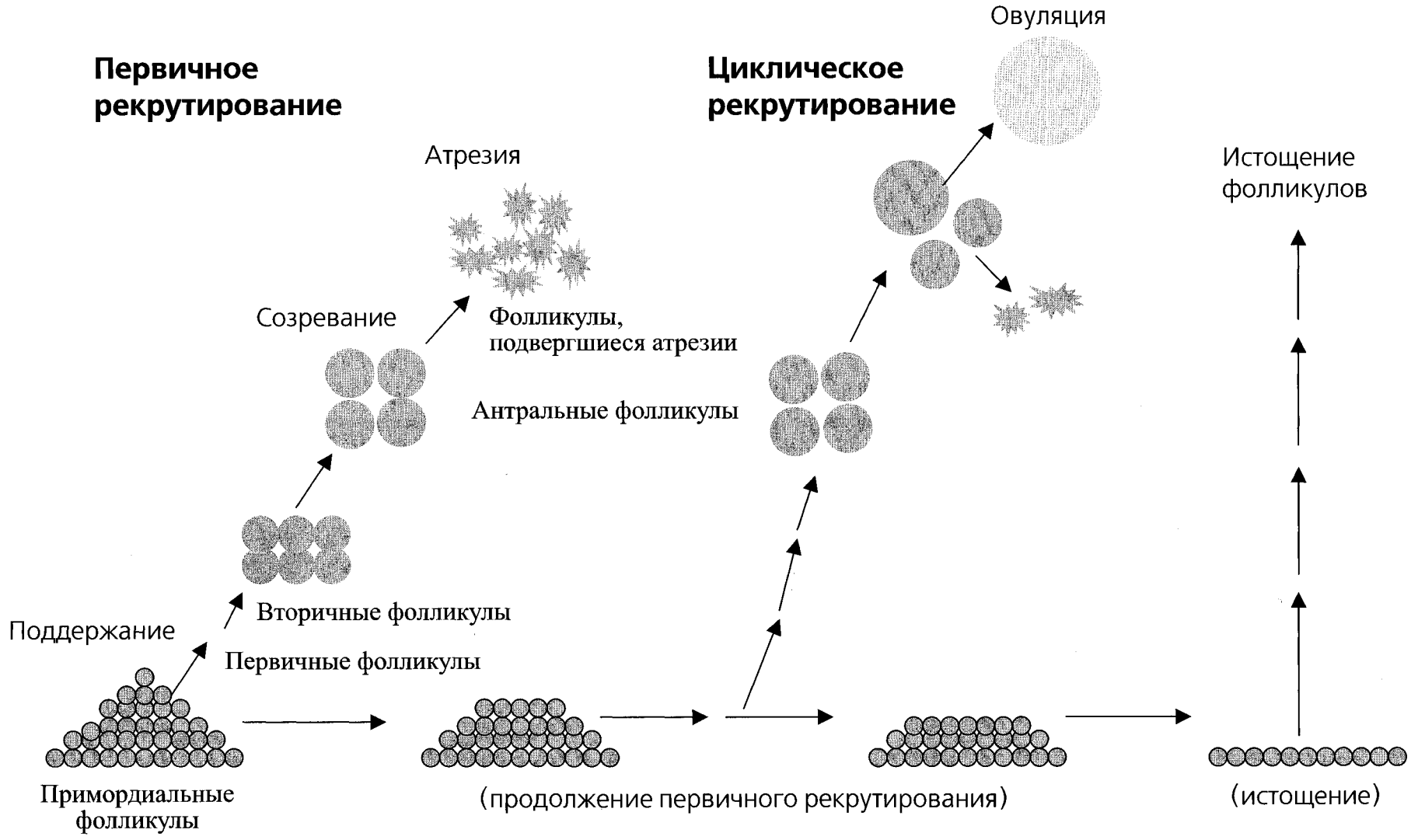


Рис. 3.36. Первичное и циклическое рекрутирование

плода и может оставаться в неактивном состоянии на многие десятилетия. Начиная с антральной стадии процесс созревания фолликулов становится зависимым от действия гонадотропных гормонов.

Различают первичное рекрутирование и циклическое рекрутирование (овариально-менструальный цикл). Первичное рекрутирование представляет собой селекцию примордиальных фолликулов в пул растущих фолликулов и является длительным процессом. Циклическое рекрутирование подразумевает отбор в каждом менструальном цикле когорты антральных фолликулов вследствие повышения уровня ФСГ, развитие доминантного фолликула. Каждый месяц рост начинают примерно 1000 примордиальных фолликулов. В **табл. 3.6** и на **рис. 3.36** представлены различия между первичным и циклическим рекрутированием.

Когорту образует группа фолликулов, которые рекрутируются в последние четыре дня лютеиновой фазы предыдущего цикла, из них выделяется доминантный фолликул. Число рекрутируемых фолликулов определяется уровнем гонадотропинов в поздней лютеиновой фазе, а также локальной концентрацией прогестерона в яичнике, что и объясняет чередование овуляции в правом и левом яичниках. На рост когорты фолликулов в ранней фолликулярной фазе влияет соотношение уровней концентрации ЛГ и ФСГ, эстрогенов и андрогенов.

Таким образом, фолликулогенез делят на три стадии: формирование пула растущих фолликулов (около 120 дней) – рост и дифференцировка примордиальных фолликулов до преантральных; базальный рост преантральных фолликулов до стадии малых антральных диаметром 1-2 мм (около 65 дней); выбор когорты малых антральных фолликулов, их рост, селекция и созревание доминантного фолликула, овуляция (около 20 дней).

Для выхода фолликула из пула первичных фолликулов и на ранних стадиях его развития гонадотропная стимуляция не нужна, этот процесс происходит постоянно и зависит от возраста женщины, с увеличением которого исчерпывается запас при-

мордиальных фолликулов. При достижении фолликулом поздней преантральной стадии его дальнейшее развитие зависит от гормональной поддержки, что наблюдается во время овариально-менструального цикла. ФСГ стимулирует образование антральной полости в фолликуле и совместно с эстрадиолом вызывает пролиферацию клеток гранулезы благодаря индукции ФСГ- и ЛГ-рецепторов на клетках гранулезы. Усиление ответа ФСГ-рецепторов увеличивает чувствительность яичников к этому гонадотропину, а появление ЛГ-рецепторов на клетках гранулезы является ключевым событием в развитии преовуляторного фолликула.

Циклическое рекрутирование – овариально-менструальный цикл – гормонально-зависимо и включает: овариальный цикл – созревание ооцита, овуляция, формирование желтого тела; маточный, или менструальный, цикл – циклические изменения эндометрия; цервикальный и влагалищный циклы. Овариально-менструальный цикл в среднем продолжается 28 дней.

**Овариальный**, или яичниковый, цикл (циклические изменения в яичниках у женщины, происходящие под влиянием гонадотропных гормонов), условно делится на три фазы: фолликулярная – первая половина цикла (первые 13 дней), овуляция (14-й день), лютеиновая фаза – вторая половина цикла (последние 14 дней) (**рис. 3.34**).

Циклические изменения уровня содержания гонадотропных гормонов в крови регулируют созревание очередного фолликула и овуляцию. Во время каждого цикла происходит выбор ряда малых антральных фолликулов, их рост, селекция и созревание доминантного фолликула, т. е. от 3 до 30 примордиальных фолликулов под влиянием ФСГ вступают в фазу роста, и из них формируется только один доминантный фолликул (реже 2-3).

По мере развития фолликула в крови повышается уровень эстрогенов, а с момента овуляции и образования желтого тела увеличивается концентрация прогестерона. Эстрогены и прогестерон вызывают характерные изменения в эндометрии матки в зависимости от стадии цикла (**рис. 3.34**).

**Таблица 3.7. Средняя концентрация основных половых стероидных гормонов в плазме крови здоровых женщин (цит. по Khan-Sabir and Carr, 2005)**

Половые стероидные гормоны	Уровень ежедневного продуцирования		
	Ранняя фолликулярная фаза	Преовуляторная фаза	Середина лютеиновой фазы
Прогестерон, мг	1	4	25
17-гидроксипрогестерон, мг	0,5	4	4
Дегидроэпиандростерон, мг	7	7	7
Андростендион, мг	2,6	4,7	3,4
Тестостерон, мкг	144	171	126
Эстрон, мкг	50	350	250
Эстрадиол, мкг	36	380	250

Фолликулярная фаза характеризуется развитием в яичниках части примордиальных фолликулов под влиянием ФСГ в первой половине цикла. Группа созревающих фолликулов, прошедших опеределенный путь развития, отвечает на действие ФСГ дальнейшим ростом и пролиферацией клеток. ФСГ индуцирует образование рецепторов ЛГ на клетках гранулезы. Вскоре после периода начального роста фолликула в гипофизе начинается секреция ЛГ. Ядерная мембрана ооцита зрелого фолликула дезинтегрируется, хромосомы вступают в первое мейотическое деление. Один из наборов хромосом попадает в полярное тельце.

ЛГ стимулирует синтез андрогенов (андростендиона и тестостерона) в тека-клетках фолликула. Андрогены из тека-клеток диффундируют вглубь фолликула в клетки гранулезы, где с помощью ароматазы превращаются в эстрогены. Таким образом, во время фолликулярной фазы ЛГ и ФСГ стимулируют фолликулярные клетки к синтезу постоянно возрастающего количества эстрогенов, которые регулируют дальнейший ход менструального цикла, влияя на слизистую оболочку матки и разжижая слизь шейки матки. Кроме того, эстрогены вызывают увеличение числа рецепторов ФСГ на клетках гранулезы фолликула, при этом заставляя гипофиз снизить продукцию ФСГ, а также стимулируют клетки гранулезы фолликула к секреции ингибина, также участвующего в подавлении секреции ФСГ гипофизом. По мере того, как в результате активности фолликулов повышается уровень эстрогенов,

уровень ФСГ падает, клетки гранулезы фолликула продолжают расти. Начиная с 10-го дня цикла секреция эстрогенов резко повышается, что сопровождается ростом секреции ЛГ и меньшим подъемом синтеза ФСГ. Пик секреции эстрогенов приводит к секреции гипоталамусом ГнРГ, который стимулирует пик ЛГ и ФСГ. Результатом действия ЛГ оказывается повышение давления внутри фолликула с последующим разрушением его стенки и выходом зрелого ооцита (**рис. 3.34**). В истончении и разрыве стенки фолликула принимают участие также простагландины и протеолитические ферменты гранулезы.

За овуляцией следует лютеиновая фаза овариально-менструального цикла. Клеточная масса, оставшаяся после лопнувшего граафова пузырька, под влиянием постоянно продуцируемого ЛГ образует желтое тело, которое синтезирует прогестерон и умеренное количество эстрогенов. При состоявшемся оплодотворении прогестерон, попадая с током крови в матку, стимулирует рост эндометрия, довершая подготовку эндометрия к имплантации blastocysts. Также прогестерон ингибирует синтез ФСГ, предотвращая созревание новых фолликулов и ооцитов. Если оплодотворение не происходит, желтое тело дегенерирует, секреция прогестерона снижается, слизистая оболочка полости матки отторгается.

Уровни концентрации стероидных гормонов во время овариально-менструального цикла представлены в **табл. 3.7**.

Синтез стероидных гормонов функцио-

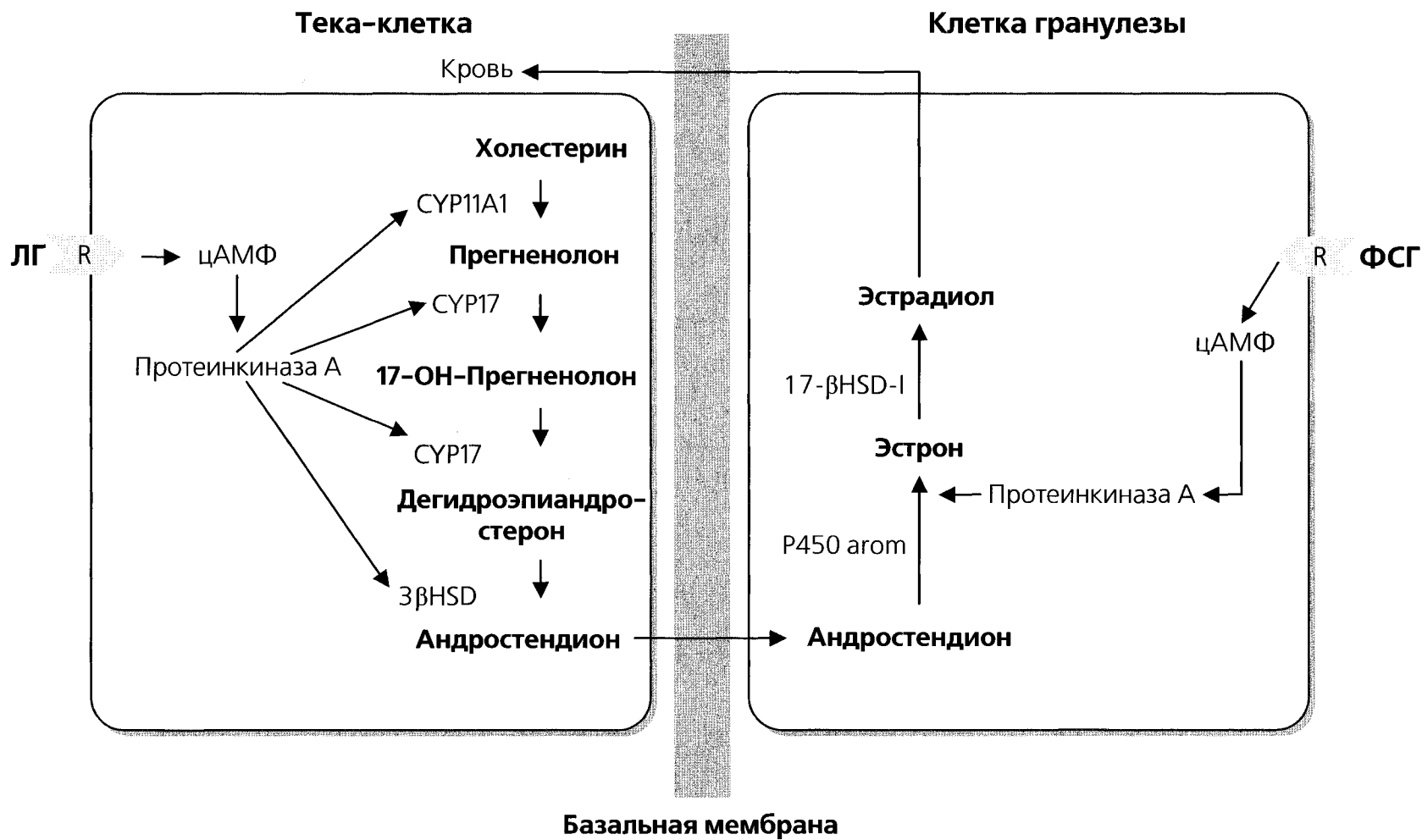


Рис. 3.37. Синтез стероидных гормонов в тека-клетках и гранулезных клетках яичника (цит. по Khan-Sabir and Carr, 2005)

\* R – рецептор.

нально разобщен внутри фолликула (**рис. 3.37**). Клетки гранулезы и тека-клетки способны секретировать прогестины, андрогены и эстрогены, но в клетках гранулезы активность ароматазы выше, чем в тека-клетках. В преантральных и антральных фолликулах рецепторы ЛГ присутствуют только на поверхности тека-клеток, а рецепторы ФСГ – только на клетках гранулезы. Возрастающий уровень секреции эстрадиола доминантным фолликулом по механизму отрицательной обратной связи вызывает снижение уровня синтеза ФСГ гипофизом. В то же время повышение уровня эстрадиола приводит к росту уровня секреции ЛГ. Возрастающее количество ЛГ стимулирует продукцию андрогенов тека-клетками, а уникальная чувствительность доминантного фолликула к ФСГ позволяет использовать эти андрогены как субстрат для дальнейшего увеличения продукции эстрогенов.

Таким образом, скоординированный рост доминантного фолликула и гипофизарная секреция ЛГ и ФСГ определяют адекватную продукцию эстрадиола; образование желтого тела. Соответственно, лютеиновая фаза находится под влиянием процессов, которые происходят в фолликулярной фазе.

Во время овариально-менструального цикла под влиянием эстрогенов и прогестерона происходят характерные изменения эндометрия и слизистой оболочки маточных труб (**маточный**, или менструальный, цикл). В каждом цикле эндометрий проходит менструальную, пролиферативную (фолликулярную) и секреторную (лютеиновую) фазы. Во время менструальной фазы происходит отторжение функционального слоя эндометрия. Проллиферативную фазу отмечают в первой половине цикла, она длится от первого дня менструации до момента овуляции. Во время этой фазы происходят пролиферация клеток базального слоя и восстановление функционального слоя эндометрия под влиянием эстрогенов (в основном эстрадиола).

Секреторная, или лютеиновая, фаза наблюдается во второй половине цикла – от овуляции до начала следующей менструации и характеризуется высоким уровнем секреторируемого желтым телом прогесте-

рона, что создает благоприятные условия для имплантации эмбриона.

Во время овариально-менструального цикла происходят циклические изменения в шейке матки (**цервикальный** цикл) и во влагалище. Фолликулярная фаза характеризуется увеличением кровотока, уровень секреции цервикальной слизи повышается в десятки раз, образуется отек слизистой оболочки. При проведении посткоитальной пробы непосредственно перед овуляцией можно наблюдать феномен "папоротника". В начале фолликулярной фазы эпителий во влагалище тонкий и бледный. Под влиянием эстрогенов происходит пролиферация эпителия, он утолщается. Во время овуляции наружное отверстие цервикального канала открывается до 3 мм.

Для лютеиновой фазы характерны следующие особенности: размер наружного отверстия цервикального канала составляет около 1 мм, слизь становится гуще, ее количество уменьшается, исчезает феномен "папоротника", во влагалище на поверхности эпителия выявляют лейкоциты и роговые чешуйки.

Таким образом, циклические изменения яичников, эндометрия и цервикального канала находятся под контролем гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы и характерны для репродуктивного периода женщины, от менархе до наступления климактерических изменений – менопаузы.

Циклические изменения, ежемесячно наблюдающиеся в яичниках и матке, происходят также и во влагалище женщины (**влагалищный** цикл). Слизистая оболочка влагалищной части матки выстлана многослойным неороговевающим плоским эпителием, состоящим из базального, парабазального, промежуточного и функционального (поверхностного) слоев. Изменение многослойного плоского эпителия влагалищной части зависит от фаз овариально-менструального цикла. В фолликулярной фазе наблюдается интенсивная пролиферация эпителия. Проллиферация выражается в утолщении базальных и промежуточных слоев, в увеличении числа и объема клеток. Поверхностные слои также растут в высоту, к концу пролиферативной



**Таблица 3.8. Регуляторные факторы, участвующие в процессе формирования пула растущих фолликулов (цит. по Skinner, 2005)**

Регуляторный фактор	Источник	Мишень действия
Tumour necrosis factor-alpha	Ооцит	Ооцит
Basic fibroblast growth factor	Ооцит	Гранулеза, тека, строма
Kit ligand	Гранулеза	Ооцит, тека, строма
Leukemia inhibitory factor	Гранулеза	Ооцит, гранулеза
Keratinocyte growth factor	Тека	Гранулеза
Bone morphogenic protein-4	Тека/строма	Гранулеза
Bone morphogenic protein-7	Строма	Гранулеза
Инсулин	Эндокринный	Ооцит
Прогестерон	Эндокринный	Ооцит
Мюллерова ингибирующая субстанция	Антральный фолликул	Примордиальный фолликул

фазы эпителий достигает 230-300 мкм. Характерным для фолликулярной фазы является появление в клетках внешней промежуточной зоны гликогена в виде небольших гранул. В лютеиновой фазе под действием прогестерона увеличивается объем клеток эпителия влагалища. Через 17 дней после начала цикла высота эпителия снижается в результате массивной десквамации поверхностных слоев, а также вследствие уменьшения объема цитоплазмы клеток. Уменьшение высоты затрагивает в одинаковой мере и базальные слои – внешний и промежуточный. Предменструальная слизистая оболочка вновь достигает высоты 150-180 мкм. Содержание внутриклеточного гликогена уменьшается вплоть до полного исчезновения.

Во время фолликулогенеза происходят также процессы атрезии растущих фолликулов и ангиогенез. Фолликулы, не достигшие преовуляторной стадии, подвергаются регрессии (атрезии). В этом процессе принимают участие андрогены, стимулирующие атрезии, а также ароматаза. Так, в фолликулах с низкой активностью ароматазы андрогены не превращаются в эстрогены, что вызывает атрезии. И, наоборот, высокая активность ароматазы приводит к высокому уровню содержания в фолликуле эстрогенов и низкому содержанию андрогенов, что способствует развитию фолликула. В недоминантных фолликулах повышение концентрации андрогенов подавляет активность ароматазы, андрогены не способны конвертироваться в эстроге-

ны. Соответственно, повышение концентрации андрогенов в яичнике приводит к атрезии фолликулов. В нормальном цикле этот феномен важен для созревания единственного фолликула и овуляции, в то время как постоянно повышенная концентрация андрогенов может приводить к нарушению нормального циклического процесса и вызывать хроническую ановуляцию. Важную роль в супрессии созревания других фолликулов играет ингибин, который избирательно подавляет секрецию ФСГ, а также фолликул-регулирующий протеин, который избирательно подавляет ароматазную активность гранулезы.

Процесс ангиогенеза представляет собой образование новых капилляров из уже существующих сосудов. Женская половая система является уникальной, поскольку это единственная система, в которой происходит циклический ангиогенез, состоящий из двух этапов. На первом этапе происходит секреция растворимого ангиогенного фактора, который воздействует на близлежащий кровеносный сосуд, что приводит к следующим изменениям в стенке капилляра: происходит дегенерация базальной мембраны, эндотелиоциты делятся митотически с последующей миграцией в строму, экстрацеллюлярный матрикс дегенерирует. На втором этапе происходит организация сосудистых эндотелиоцитов в трубчатую структуру (неоваскуляризация участка). Регуляция неоваскуляризации осуществляется с помощью динамического процесса взаимодействия

**Таблица 3.9. Транскрипционные факторы, участвующие в процессе формирования пула растущих фолликулов (цит. по Skinner, 2005)**

Транскрипционный фактор	Семейство
Рецептор арилуглеводорода	Basic helix-loop-helix
Fig $\alpha$	Basic helix-loop-helix
Fox12	Wing helix
NOBOX	Гомеобокс

ингибиторов и активаторов ангиогенеза. Активаторами ангиогенеза являются СЭФР, основной фактор роста фибробластов, а также высвобождаемые тромбоцитами факторы роста. СЭФР представляет собой димерный гликопротеин и относится к классу цитокинов, оказывает ангиогенное и митогенное действие на клетки эндотелия, играет важную роль в превращении невааскуляризованного преовуляторного фолликула в хорошо васкуляризованное желтое тело. Источником СЭФР являются тека-клетки и клетки гранулезы, а его экспрессия регулируется ЛГ, отражая циклическую природу овариального ангиогенеза. Питание мелких примордиальных фолликулов не требует формирования собственной капиллярной сети, тогда как вокруг первичных фолликулов начинает развиваться сосудистая сеть, состоящая из 1-2 артериол, что заканчивается развитием коронаподобной сети, усложняющейся по мере роста фолликула.

Изменения процесса ангиогенеза в яичниках и, соответственно, неадекватная васкуляризация желтого тела обуславливают широкий спектр патологических состояний, диапазон клинических проявлений которых может варьировать от недостаточности лютеиновой фазы до самопроизвольных выкидышей на ранних сроках беременности. СЭФР принадлежит ведущая роль в патогенезе синдрома гиперстимуляции яичников.

В процессе фолликулогенеза участвуют регуляторные и транскрипционные факторы (McGee and Hsueh, 2000; Richards et al., 2002; Skinner, 2005; Pangas and Rajkovic, 2006) (табл. 3.8, 3.9).

Наиболее детально молекулярные механизмы фолликулогенеза изучены на модельных системах. Без белкового фактора

– фактора линии половых клеток  $\alpha$  (Fig $\alpha$  – factor in the germline  $\alpha$ ) – клетки прегранулезы теряют способность образовывать монослой вокруг примордиальных ооцитов (Soyal et al., 2000). Рост ооцита во время первой стадии фолликулогенеза регулируется фактором роста и дифференцировки (*GDF9* – growth-differentiation factor 9), который является членом семейства факторов роста  $\beta$  (Dong et al., 1996). *Gdf9* и *Vmp15* необходимы для пролиферации клеток гранулезы, так как при их отсутствии у мышей происходит остановка фолликулогенеза на ранней стадии. У женщин с синдромом поликистозных яичников снижен уровень экспрессии гена *GDF9* с последующим нарушением процесса фолликулогенеза (Teixeira Filho et al., 2002).

В преовуляторных фолликулах транскрипционные и регуляторные факторы действуют совместно с гормонами. Так, ЛГ совместно с *GDF9* и *VMP15* сигнализирует соматическим клеткам об инициации процесса овуляции. Немаловажную роль для первых стадий роста фолликула играет АМГ. У женщины АМГ продуцируется клетками гранулезы фолликулов и его уровень практически не зависит от дня овариально-менструального цикла, что позволяет использовать данные о его концентрации для оценки овариального резерва и при диагностике синдрома поликистозных яичников.

Таким образом целостность системы гипоталамус–гипофиз–яичники обеспечивает нормальную половую дифференцировку во время внутриутробного периода, половое созревание, последующее функционирование репродуктивной системы с ее способностью к деторождению. Примерно у 10% женщин с бесплодием выявляют нарушения функционирования гипоталамо-гипофизарно-гонадного тракта (Fuhrer, 2002).

Многие генетически обусловленные нарушения проявляются в пубертатном периоде, во время которого в организме происходят физические и биохимические изменения, обеспечивающие половое созревание (Huhtaniemi et al., 1999; Huhtaniemi, 2000; Themmen and Huhtaniemi, 2000). Половое созревание начинается с инициации гипоталамусом пульсаторной секреции ГнРГ, который активирует систему гипофиз-яичники, приводя к продуцированию яичниками эстрогенов, развитию вторичных половых признаков и менархе.

Достижения в области молекулярной биологии позволили расшифровать нарушения молекулярных механизмов регуляции гипоталамо-гипофизарно-гонадного тракта, обусловленные аномалиями миграции нейронов, продуцирующих ГнРГ, продуцированием аномальных гонадотропинов, а также нарушением биосинтеза стероидных гормонов, их рецепторов, инсулина.

Мутации могут возникать на всех уровнях гипоталамо-гипофизарно-гонадного тракта, что приводит к нарушениям репродуктивной системы женского организма (рис. 3.38). В большинстве случаев известные на сегодня клинические формы обусловлены точковыми мутациями (замена одной пары оснований в гене). Одни и те же мутации встречаются и в женском, и в мужском организмах. Наиболее значимыми в нарушении репродуктивной системы у женщин являются мутации в гене, кодирующем ФСГ, и гене, кодирующем его рецептор, тогда как у мужчин – в гене, кодирующем ЛГ, и гене, кодирующем его рецептор (Conway, 1996; Jameson, 1996; Pang, 1997; Themmen et al., 1997; Chrousos et al., 1998; Huhtaniemi et al., 1999). Известны генетические причины нарушения функционирования системы гипоталамус-гипофиз-яичники, которые не вызывают фенотипических аномалий у женщин. Одна из них, ведущая к появлению новой функции, – доминантно наследуемая мутация в гене, кодирующем рецептор ЛГ, которая у мужчин ассоциируется с тестотоксикозом (Latronico et al., 1995; Laue et al., 1995; Nilsson et al., 1997; Adashi and Hennebold, 1999). Мутации в гене *HSD17B3*, которые вызывают псевдогер-

мафродитизм у мужчин, женщин не поражают, поскольку кодируемый этим геном фермент экспрессируется только в яичках (Andersson et al., 1996; Adashi and Hennebold, 1999).

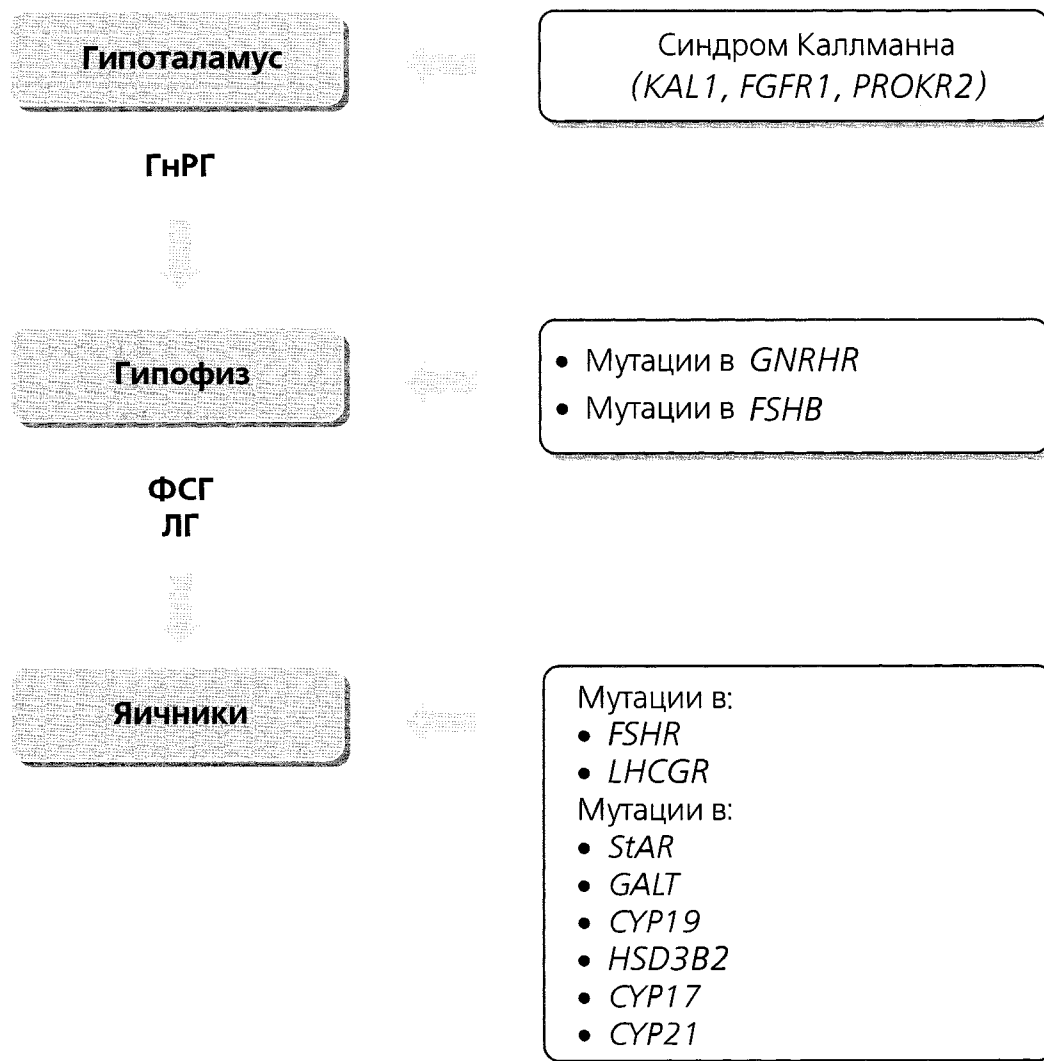
В гене, кодирующем ГнРГ, и в гене, кодирующем  $\alpha$ -субъединицу ЛГ и ФСГ, не выявлено ни одного случая мутации, как у мужчин, так и у женщин.

Аномалии функционирования ГнРГ могут возникать в результате нарушения нейронной миграции (нарушение миграции сигнала с нейрона) во время онтогенеза (синдром Каллманна), нарушения синтеза и метаболизма самого гормона, а также вследствие мутации в гене, кодирующем рецептор ГнРГ. Дефицит ГнРГ ассоциируется с развитием гипогонадотропного гипогонадизма. Указанное патологическое состояние наблюдается при синдроме Каллманна, при мутациях в гене, кодирующем рецептор ГнРГ, а также при мутациях в генах *PC1* и *DAX1* (Karges et al., 2003).

Ген ***PC1*** (proprotein convertase subtilisin/kexin type 1) (MIM 162150) кодирует пропротеин конвертазу 1, картирован в длинном плече (q15-q21) хромосомы 5. Описан случай наличия компаунд-мутации в *PC1* у женщины с ожирением, гипокортизолемией и гипогонадотропным гипогонадизмом (Jackson et al., 1997; Achermann et al., 2001).

Мутации в гене *DAX1* приводят к врожденной гипоплазии коры надпочечников, которая характеризуется первичной недостаточностью коры надпочечников и гипогонадотропным гипогонадизмом. Ген ***DAX1*** (DSS-AHC critical region on the X chromosome, gene 1) (MIM 300473) картирован в коротком плече (p21.3-21.2) хромосомы X (Bardoni et al., 1994). Он обладает структурными признаками и биохимическими свойствами, характерными для транскрипционного фактора, и экспрессируется в половых валиках в критический для дифференцировки пола период. Экспрессия гена *DAX1* отмечена также в гипоталамусе, гипофизе, надпочечниках и яичниках.

Известно более 60 различных мутаций в гене *DAX1*, среди них миссенс-мутации,



**Рис. 3.38.** Гипоталамо-гипофизарно-гонадный тракт и известные мутации в генах, ответственных за синтез гормонов данной системы

идентифицированные в С-конце лиганд-связывающего домена, тогда как мутации типа сдвига рамки считывания или нон-сенс-мутации описаны для N-конца домена (Zanaria et al., 1994). Гемизиготные носители мутации в гене *DAX1* преобладают среди мальчиков. У женщин, гетерозиготных носительниц мутации в гене *DAX1*, наблюдается изолированный гипогонадотропный гипогонадизм с задержкой полового развития, при этом сохраняется нормальное развитие яичников и адекватное функционирование коры надпочечников, способность к деторождению не утрачивается (Achermann et al., 1999; Seminara et al., 1999).

Случай гомозиготной мутации в результате конверсии гена описан у женщины с ги-

погонотропным гипогонадизмом и нормальным функционированием коры надпочечников. Сестра этой женщины была здорова и являлась гетерозиготной носительницей мутации, а оба сына имели X-сцепленную форму врожденной гипоплазии коры надпочечников и гипогонадотропный гипогонадизм (Merke et al., 1999).

Инактивирующие мутации в гене *GNRHR* (gonadotropin-releasing hormone receptor) (MIM 138850) описаны у женщин с первичной аменореей, низким уровнем ФСГ, ЛГ и эстрогенов (De Roux et al., 1997; Layman et al., 1998; Seminara et al., 2000; Karges et al., 2003; Meysing et al., 2004; Themmen, 2005). Эти мутации приводят к сниженной активности или отсутствию активности рецептора ГнРГ, у пациенток наблюдают полный

или частичный гипогонадотропный гипогонадизм. Так, одной из первых была описана мутация в гене *GNRHR*, идентифицированная в семье с идиопатическим гипогонадотропным гипогонадизмом у брата и сестры (De Roux et al., 1997). У 37-летней женщины наблюдали аменорею и бесплодие после единственного случая спонтанной менструации в возрасте 18 лет; уровни гонадотропинов и эстрадиола в сыворотке крови достигали нижнего показателя нормы. При молекулярном анализе семьи были выявлены миссенс-мутации (замены Gln106Arg и Arg262Gln) в гене *GNRHR*, которые привели к снижению активности рецептора ГнРГ. Родители были фенотипически нормальными, каждый являлся гетерозиготным носителем одной из мутаций. Фенотипически нормальная сестра была гетерозиготной носительницей отцовской мутации. Мутации в гене *GNRHR* объясняют до 40% семейных случаев гипогонадотропного гипогонадизма у человека (Beranova et al., 2001; Karges et al., 2003). У женщин отмечают первичную аменорею, задержку или отсутствие полового развития, неполное телархе и бесплодие, матка имеет размеры, характерные для препубертатного периода, уровень эстрадиола в сыворотке крови низкий. У женщин с мутацией в гене *GNRHR* в ряде случаев можно достичь овуляции, беременности и рождения здорового ребенка путем терапии аналогами ГнРГ – экзогенными гонадотропинами (агонистами и антагонистами).

По функциональной значимости мутации в гене *GNRHR* подразделяют на мутации, которые приводят к частичному или полному нарушению функции рецептора. Пациентки с полным нарушением функции рецептора ГнРГ не подлежат терапии аналогами ГнРГ.

**Синдром Каллманна** характеризуется нарушением в эмбриональном периоде миграции как обонятельных нейронов, так и нейронов, продуцирующих ГнРГ (Franco et al., 1991). Для данного патологического состояния характерен гипогонадотропный гипогонадизм, ассоциирующийся с аносмией или гипосмией. Синдром выявляют чаще у мужчин, чем у женщин, с соотношением 4:1-5:1, соответственно. Синдрому свойственна генетическая гетерогенность:

- Каллманн 1 – ген ***KAL1*** (Kallmann syndrome-1 sequence (anosmin-1)) (MIM 308700) картирован в участке Xp22.3 (X-сцепленный тип наследования);
- Каллманн 2 – ген ***FGFR1*** (fibroblast growth factor receptor 1) (MIM 136350) картирован в участке 8p11.2-p11.1 (аутосомно-доминантный тип наследования);
- Каллманн 3 – ген ***PROKR2*** (prokineticin receptor 2) (MIM 607123) картирован в участке 20p13 (аутосомно-рецессивный тип наследования).

У женщин в большинстве случаев синдром Каллманна возникает спорадически. При наличии мутации в гене *FGFR1* большую их часть составляют инактивирующие мутации, среди которых выявлены миссенс- и нонсенс-мутации, инсерции и делеции, а также сплайсинговые мутации.

В большинстве пораженных семей синдром Каллманна наследуется по X-сцепленному рецессивному типу, таким образом, пораженный индивид мужского пола встречается через поколение (Hardelin et al., 1993). У женщины заболевание проявляется в случае гомозиготного носительства, что возможно только в результате союза пораженного мужчины и женщины, носительницы мутантного гена. Поскольку пораженные мужчины бесплодны, а ГнРГ-заместительная терапия стала доступной относительно недавно, вероятность того, что пораженная женщина унаследовала синдром как X-сцепленное рецессивное состояние, очень низка. Таким образом, большинство пораженных женщин наследуют патологическое состояние как аутосомно-рецессивное или аутосомно-доминантное.

Гликопротеиновые гормоны гипофиза представлены ЛГ, ФСГ, ХГТ и ТТГ, всех их объединяет общее свойство – димерная структура, в которой  $\alpha$ -субъединица кодируется единым геном, а  $\beta$ -субъединица специфична для каждого из них. Мутации в гене, кодирующем  $\alpha$ -субъединицу этих гормонов не выявлены, что, по-видимому, связано с летальным исходом для их носителей.

Известны единичные случаи мутаций в ***FSHB*** (follicle-stimulating hormone, beta polypeptide) (MIM 136530), у женщин наблюдается гипергонадотропный гипогона-

дизм (Matthews et al., 1993; Gromoll et al., 1996; Burns and Matzuk, 2002). Среди мутаций в гене, кодирующем  $\beta$ -субъединицу ФСГ, выявлены делеции, которые приводят к потере функции гена в связи с образованием преждевременного стоп-кодона и синтезом укороченной полипептидной цепи  $\beta$ -субъединицы ФСГ, к отсутствию полноценного активного димера ФСГ (Matthews et al., 1993; Aittomaki et al., 1995, 1996). Для женщин, гомозиготных носительниц мутации в *FSHB*, характерно наличие нормально развитых наружных и внутренних половых органов, однако у них выявляют первичную аменорею, бесплодие, а также сниженный уровень ЛГ (Adashi and Hennebold, 1999; Kalantaridou and Chrousos, 2002). У женщин, гетерозиготных носительниц мутации в гене *FSHB*, отмечают нарушение менструального цикла и бесплодие. Им показана заместительная терапия экзогенным ФСГ, которая способствует восстановлению репродуктивной функции.

Первый случай выявления изолированного дефицита ФСГ был описан в 1972 г.: у женщины наблюдали евнухоидный габитус, первичную аменорею, половой инфантилизм, уровень содержания ЛГ в сыворотке крови был высоким, а ФСГ и эстрадиола – очень низким (Rabin et al., 1972). После назначения хорионического гонадотропина на 14-й день стимулируемого цикла у женщины наблюдали изменение базальной температуры, рост уровня содержания прогестерона в сыворотке крови, что свидетельствовало об овуляции. Только спустя 21 год удалось установить, что молекулярной основой изолированного дефицита ФСГ была гомозиготная делеция в кодоне 61 гена *FSHB* (Matthews et al., 1993). В дальнейшем были выявлены другие мутации, в том числе и в двух аллелях гена, кодирующего  $\beta$ -субъединицу ФСГ, при этом в одном аллеле присутствовала та же преждевременная стоп-мутация в кодоне 61, в другом – замена тимидина на гуанин в кодоне 51 экзона 3, что приводит к замене глицина на цистеин (Layman et al., 1997).

Мутации в гене, кодирующем  $\beta$ -субъединицу ЛГ, у человека не выявлены.

В большинстве случаев аномалии гипота-

ламо-гипофизарно-гонадного тракта обусловлены мутациями в генах, кодирующих рецепторы ФСГ и ЛГ.

В гене *FSHR* (follicle-stimulating hormone receptor) (MIM 136435) выявлены инактивирующие мутации, которые приводят к различным нарушениям репродуктивной функции у женщины: к преждевременному истощению функции яичников, гипергонадотропному гипогонадизму и синдрому поликистозных яичников (Touraine et al., 1999; Themmen and Huhtaniemi, 2000). Первый случай гомозиготного носительства мутации Ala189Val в гене, кодирующем рецептор ФСГ, был выявлен в Финляндии у женщины с преждевременным истощением функции яичников (Aittomaki et al., 1995). У пациентки наблюдали первичную аменорею, наличие соединительнотканых яичников, содержащих примордиальные и первичные фолликулы, которые не развивались (незавершенный фолликулогенез), повышенный уровень гонадотропинов и сниженный уровень эстрадиола. Такая картина позволила предположить, что инициация фолликулогенеза независима от действия ФСГ. Позже при обследовании популяции женщин из Финляндии с гипергонадотропной овариальной дисгенезией была установлена частота указанного патологического состояния, которая составляет 1/8300 женщин (Huhtaniemi and Aittomaki, 1998). Как показали исследования, примерно у 40% женщин с гипергонадотропной овариальной дисгенезией присутствует точковая мутация 566C→T. Описанная мутация редко встречается у женщин в других популяциях. У гетерозиготных носительниц мутации в гене *FSHR* отмечается снижение активности яичников (А.В. Коптева и др., 2000; Conway, 1996).

Сравнивая клинические проявления у пациенток с мутацией в *FSHB* и *FSHR*, исследователи обнаружили, что для этих двух групп женщин характерны схожие особенности – гипергонадотропная ановуляция с первичной аменореей и бесплодием. Для женщин с мутацией в гене, кодирующем  $\beta$ -субъединицу ФСГ, разработана тактика лечения препаратами, содержащими ФСГ, которая способствует наступлению беременности (Novatta et al., 2002). Однако для

женщин с мутацией в гене, кодирующем рецептор ФСГ, подобная терапия безрезультатна, несмотря на наличие примордиальных фолликулов в яичниках. Таким женщинам может быть предложена программа донации ооцитов.

Среди женщин с аменореей или олигоменореей при отсутствии телархе выявлены гомозиготные носительницы инактивирующих мутаций в гене **LHCGR** (luteinizing hormone/choriogonadotropin receptor) (MIM 152790) (Dufau, 1998; Latronico et al., 1998; Stavrou et al., 1998; Latronico and Segaloff, 1999). Идентифицированы также гетерозиготные носительницы мутации в гене **LHCGR**, для них характерно бесплодие (Liao et al. 1998; Achermann et al., 2001). Первое сообщение о нарушении менструального цикла в результате мутации в **LHCGR** датируется 1996 г. (Toledo et al., 1996). У женщины наблюдались продолжительные периоды аменореи с нерегулярно возникающим ановуляторным кровотечением. Лабораторные исследования позволили установить незначительно повышенный уровень гонадотропинов в сыворотке крови, нормальный уровень эстрадиола и прогестерона. У двух братьев пациентки наблюдали мужской псевдогермафродитизм и гипоплазию клеток Лейдига. У всех трех сибсов была выявлена миссенс-мутация одного нуклеотида (превращение гуанина в цитозин) в позиции 1787 гена, кодирующего рецептор ЛГ, что привело к замене Ala593Pro. Отец был гетерозиготным носителем мутации, что свидетельствует об аутосомно-рецессивном типе наследования.

Известен случай наличия мутации в **LHCGR**, которая привела к стоп-кодону в позиции 1660 у пациентки с продолжительной аменореей и единственным эпизодом вагинального кровотечения (Latronico et al., 1996). Помимо мутаций в **LHCGR** описаны случаи наличия полиморфизма **LHB** (luteinizing hormone, beta polypeptide) (MIM 152780) у женщин с нарушением менструального цикла, снижением фертильности и невынашиванием беременности (Furui et al., 1994; Pettersson et al., 1994).

Гонадотропины являются главными регуляторами синтеза и секреции половых стероидных гормонов, которые вырабатыва-

ются в фолликулярном комплексе (*theca interna*, *theca externa*, клетки гранулезы, непосредственно ооцит), желтом теле и строме яичников. Так, рост когорты фолликулов в ранней фолликулярной фазе объясняется благоприятными условиями соотношения ЛГ и ФСГ и локальных концентраций эстрогенов и андрогенов. Действие ЛГ и ФСГ строго специализировано: ЛГ стимулирует процесс синтеза андрогенов *de novo* клетками теки и практически не действует на клетки гранулезы, а ФСГ активизирует ароматазную систему гранулезы, превращающую синтезированные в тека-клетках андрогены в эстрадиол.

Эстрогены (эстрадиол, эстрон, эстриол и др.) вырабатываются фолликулами яичников, плацентой, частично корой надпочечников. Секреция эстрогенов контролируется передней долей гипофиза и его гонадотропными гормонами (ФСГ и ЛГ). Биосинтез стероидных эстрогенов в организме – один из заключительных этапов метаболизма холестерина. Определяющим моментом в биосинтезе стероидных гормонов является строгая последовательность реакции гидроксирования, в которой принимают участие гидроксистероиддегидрогеназы и цитохром P450, ферментная часть последнего строго специфична для каждого субстрата (различают P450 $17\alpha$ , P450 $11\beta$ , P450C21, P450C18) (рис. 2.27, табл. 3.10).

Клетки гранулезы содержат P450 $scs$ ,  $3\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназу II типа,  $17\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназу I типа, ароматазу. Тека-клетки содержат P450 $c17$ , P450 $scs$  и  $3\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназу II типа. С помощью этих ферментов происходит превращение холестерина в дегидроэпиандростерон→андростендион, однако в тека-клетках P450 $arom$  не экспрессируется, в связи с чем эстрон не вырабатывается. Тека-клетки фолликулов вырабатывают  $17\alpha$ -гидроксилазу цитохром P450 (P450 $c17$ ). Этот фермент необходим для превращения прогестерона в  $17\alpha$ -гидроксипрегненолон и дегидроэпиандростерон, а также для конверсии прогестерона в  $17\alpha$ -гидроксипрогестерон. В клетках гранулезы происходит экспрессия ароматазы, которая необходима для превращения образу-

Таблица 3.10. Гены, кодирующие ферменты, которые принимают участие в биосинтезе стероидных гормонов в женском организме

Ген	Локализация гена на хромосоме	Белок (молекулярная масса)	Тканеспецифическая экспрессия
<b>CYP11A1</b> (cytochrome P450, subfamily XIA, polypeptide 1 (cholesterol side chain cleavage enzyme)) (MIM 118485)	15q23-q24	CYP11A1 (56 кДа)	Кора надпочечников, яичники, плацента
<b>CYP11B1</b> (cytochrome P450, subfamily XIB, polypeptide 1) (MIM 610613)	8q21	CYP11B1 (50 кДа)	Кора надпочечников
<b>CYP11B2</b> (cytochrome P450, subfamily XIB, polypeptide 2) (MIM 124080)	8q21	CYP11B2 (48,5 кДа)	Кора надпочечников (клубочковая зона)
<b>CYP17</b> (cytochrome P450, family 17, subfamily A, polypeptide 1) (MIM 609300)	10q24.3	CYP17 (57 кДа)	Кора надпочечников, яичники (тека-клетки)
<b>CYP19</b> (cytochrome P450, family 19, subfamily A, polypeptide 1 (aromatization of androgens)) (MIM 107910)	15q21.1	CYP19 (58 кДа)	Яичники (клетки гранулезы), плацента, жировая ткань, костная ткань
<b>CYP21B</b> (cytochrome P450, family 21, subfamily A, polypeptide 2) (MIM 201910)	6p21.3	CYP21 (56 кДа)	Кора надпочечников
<b>HSD17B1</b> (hydroxysteroid (17-beta) dehydrogenase 1) (MIM 109684)	17q11-q21	17HSD1(35 кДа)	Яичники, плацента, молочные железы
<b>HSD17B3</b> (hydroxysteroid (17-beta) dehydrogenase 3) (MIM 605573)	9q22	17HSD3(34,5 кДа)	—
<b>HSD17B7</b> (hydroxysteroid (17-beta) dehydrogenase 7) (MIM 606756)	1q23	17HSD7(37,3 кДа)	Желтое тело
<b>HSD3B1</b> (hydroxy-delta-5-steroid dehydrogenase, 3 beta-and steroid delta-isomerase, type 1 (placental, peripheral)) (MIM 109715)	1p13.1	3b HSDI	Плацента, кожа
<b>HSD3B2</b> (hydroxy-delta-5-steroid dehydrogenase, 3 beta-and steroid delta-isomerase, type 2 (adrenal, gonadal)) (MIM 201810)	1p13.1	3b HSDII	Яичники, кора надпочечников

ющихся андрогенов в эстрогены. В тека-клетках и клетках гранулезы вырабатываются также 20,22-десмолаза, которая участвует в превращении холестерина в прегненолон, и 3 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназа, которая участвует в превращении прегненолона в прогестерон и дегидроэпиандростерона в андростендион.

Нарушения, связанные со стероидными гормонами, могут происходить на уровне биосинтеза гормонов (мутации в генах *StAR*, *CYP17*, *CYP19*, *HSD3B2*), метаболизма гормонов (мутации в генах *SRD5*, *SRD5A*) и действия гормонов (мутации в генах *AR*, *ESR1*). Известные на сегодня мутации в генах, которые кодируют ферменты, участвующие в биосинтезе, метабо-

лизме и действии стероидных гормонов, обуславливают редкие аутосомно-рецессивные моногенные заболевания, связанные с нарушением репродуктивной функции (Zachmann, 1995; Layman, 2002). В женском организме нарушение синтеза стероидных гормонов приводит к гипергонадотропному гипогонадизму, а также может быть одной из причин синдрома поликистозных яичников.

Рассмотрим подробнее известные на сегодня мутации в генах, кодирующих ферменты, которые участвуют в биосинтезе стероидных гормонов.

**Цитохром P450<sub>sc</sub>** содержится в митохондриях клеток коры надпочечников, яич-



ников, плаценты и является ключевым регулятором стероидогенеза, так как это единственный фермент, который отвечает за метаболизм холестерина в прегненолон, необходимый для биосинтеза глюкокортикоидов, минералокортикоидов и половых гормонов во время пренатального и постнатального развития.

Нарушение метаболизма холестерина в прегненолон в коре надпочечников ведет к аккумуляции холестерина и врожденной липоидной гиперплазии коры надпочечников (MIM 201710). Гормональный дисбаланс возникает на ранних этапах внутриутробного развития, поэтому наружные половые органы плода женского пола подвергаются маскулинизации, степень которой зависит от экспрессии патологического гена и времени манифестации гиперандрогении.

Ген **CYP11A1** (cytochrome P450, subfamily XIA, polypeptide 1 (cholesterol side chain cleavage enzyme)) (MIM 118485) картирован в участке q23-24 хромосомы 15, кодирует цитохром P450<sub>ssc</sub>, экспрессируется в коре надпочечников, яичниках, плаценте (Chung et al., 1986). В промоторе гена локализован полиморфный район – пентануклеотидный повтор (tttta)<sub>n</sub>, который принадлежит к VNTR и играет важную роль в регуляции экспрессии **CYP11A1**, влияя на скорость транскрипции (Gharani et al., 1997).

Отмечена вариабельность полиморфизма в локусе гена **CYP11A1** при синдроме поликистозных яичников у женщин различных этнических групп, что позволяет предположить наличие зависимости между полиморфизмом длины повторов локуса гена **CYP11A1** и развитием гиперандрогении и поликистоза яичников, однако исследование этой зависимости продолжается (Simpson et al., 1994; Gharani et al., 1997; Diamanti-Kandarakis et al., 2000; San Millan et al., 2001).

Нарушения на ранних этапах биосинтеза стероидных гормонов, а именно метаболизма холестерина в прегненолон, могут быть обусловлены изменениями в гене **StAR** (steroidogenic acute regulatory protein) (MIM 600617). Функция StAR заключается в облегчении транспорта холесте-

на в митохондрии – с внешней митохондриальной мембраны во внутреннюю, в которой содержится цитохром P450<sub>ssc</sub>, задействованный в превращении холестерина в прегненолон. Роль StAR в физиологии яичников существенна, он экспрессируется в тека-клетках, клетках гранулезы преовуляторных фолликулов и желтом теле.

**Цитохром P450c17** (17 $\alpha$ -гидроксилаза и 17,20-десмолаза (-лиаза)) представляет собой ферментный комплекс, который содержится в эндоплазматической сети клеток коры надпочечников, яичниках и головном мозге эмбрионов, является регулятором стероидогенеза. Ген **CYP17** (cytochrome P450, family 17, subfamily A, polypeptide 1) (MIM 609300) кодирует 17 $\alpha$ -гидроксилазу и 17,20-лиазу, которые участвуют в превращении прегненолона в 17-гидроксиpregненолон и прогестерона в 17-гидроксипрогестерон, соответственно. Экспрессия 17 $\alpha$ -гидроксилазы наблюдается в тека-клетках фолликулов. Ген **CYP17** картирован в участке q24.3 хромосомы 10. Мутации этого гена приводят к недостатку 17 $\alpha$ -гидроксилазы и 17,20-лиазы, нарушению синтеза глюкокортикоидов в коре надпочечников, а также андрогенов и эстрогенов в яичниках (Kater and Biglieri, 1994; Zachmann, 1995). Известны различные типы мутаций в **CYP17**, в том числе миссенс- и нонсенс-мутации, а также инсерции, дупликации и делеции, которые приводят к сдвигу рамки считывания и возникновению преждевременного стоп-кодона (Oshiro et al., 1995; Van den Akker et al., 2002; Martin et al., 2003).

У женщин наблюдают гипергонадотропный гипогонадизм, отсутствие вторичных половых признаков, а также первичную аменорею, несмотря на наличие развивающихся фолликулов: яичники содержат нормальное число антральных фолликулов, а преовуляторные фолликулы отсутствуют в связи с атрезией. У многих женщин отмечают поликистозные яичники. Известны случаи индукции овуляции у женщин с мутацией в гене **CYP17** при проведении программы ВРТ, однако у таких пациенток реакция эндометрия на заместительную терапию стероидными гормонами слабая (Matsuzaki et al., 2000).

**Цитохром P450c21** содержится в эндо-

плазматической сети клеток коры надпочечников и участвует в 21-гидроксилировании глюкокортикоидов и минералокортикоидов. Ген **CYP21** (cytochrome P450, family 21, subfamily A, polypeptide 2) (MIM 201910) отвечает за кодирование фермента 21-гидроксилазы, который участвует в превращении прогестерона в 11-деоксикортикостерон и 17-гидроксипрогестерона в 11-деоксикортизол. Недостаточность фермента стероид 21-гидроксилазы приводит в большинстве случаев к врожденной гиперплазии коры надпочечников (MIM 201910).

У женщин, гетерозиготных носительниц мутации в гене **CYP21**, отмечают гиперандрогению с дефицитом минералокортикоидов или без него (Witchel and Aston, 2000; Lajic et al., 2002). У девушек с преждевременным адrenaрхе и гиперандрогенией выявляют мутации в гене **CYP21**, среди них наиболее распространены миссенс-мутации (Val304Met, Gly375Ser) (Lajic et al., 2002; Legro and Strauss III, 2002). Носительниц мутаций в этом гене выявляют также среди женщин с синдромом поликистозных яичников (Legro and Strauss III, 2002).

Ароматаза, или эстрогенсинтетаза, является изоформой **цитохром P450arom**, играет ключевую роль в биосинтезе эстрогенов – превращении андрогенов в эстрогены (тестостерон и андростендион в эстрадиол и эстрон, соответственно).

Ароматаза состоит из P450arom и флавопротеина NADPH-P450 редуктазы, содержится в клетках гранулезы яичников, синцитиотрофобласта плаценты, в клетках жировой ткани, костной ткани и тканях головного мозга. Этот фермент кодируется геном **CYP19** (cytochrome P450, family 19, subfamily A, polypeptide 1 (aromatization of androgens)) (MIM 107910), который картирован в участке 21.1 длинного плеча хромосомы 15 (15q21.1). Регуляторный район в гене содержит 10 тканеспецифических промоторов и кодирующий район длиной 30 п.н. (Chen et al., 1988).

Дефицит ароматазы возникает в результате мутаций гена **CYP19**, для которых характерен аутосомно-рецессивный тип наследования. До 90-х гг. прошлого столетия

считалось, что дефицит ароматазы несовместим с жизнью. С момента первого описания случая мутации гена **CYP19** в 1991 г. у новорожденной японской девочки с клииторомегалией и урогенитальным синусом в литературе описаны различные типы мутаций в десяти экзонах этого гена (Shozu et al., 1991; Belgorosky et al., 2003; Bulun et al., 2004). В упомянутом случае у девочки была выявлена миссенс-мутация в интроне 6. У матери этой девочки в третьем триместре беременности наблюдалась прогрессирующая вирилизация, а также очень низкие показатели концентрации эстрадиола, эстрона и эстриола и высокий уровень тестостерона в сыворотке крови (Shozu et al., 1991). Позже были выявлены случаи мутации в гене **CYP19** у женщин с отсутствием вторичных половых признаков, гипергонадотропным гипогонадизмом, поликистозом яичников (Morishima et al., 1995). Среди мутаций, описанных в этом гене, преобладают точковые, в том числе миссенс-мутации.

Мутации в гене **CYP19** приводят к аутосомно-рецессивной форме женского псевдогермафродитизма и вирилизации матери во время беременности вследствие отсутствия или нарушения превращения андрогенов в эстрогены в синцитиотрофобласте плаценты.

У девочек с кариотипом 46,XX и мутациями в гене **CYP19** наблюдают двойственное строение гениталий с клииторомегалией. С наступлением пубертатного периода содержание ФСГ и ЛГ повышается, уровень эстрогенов снижается; у женщин отмечают поликистоз яичников. Мутации в этом гене выявляют у отдельных женщин с гипергонадотропным гипогонадизмом (Mullis et al., 1997). Гиперандрогению, гирсутизм, дефицит ароматазы наблюдали у женщины, гетерозиготной носительницы мутации в гене **CYP19**. Ее дочь была гомозиготной носительницей упомянутой мутации (Ito et al., 1993).

Таким образом, дефицит ароматазы приводит к женскому псевдогермафродитизму, который характеризуется вирилизацией наружных гениталий при рождении, половым инфантилизмом, евнухоидным телосложением, высоким ростом, первичной

аменореей и поликистозом яичников, гиперандрогенией, сниженным уровнем эстрогенов, повышенным содержанием гонадотропинов во взрослом возрасте. Гиперандрогения возникает в результате нарушения метаболизма андрогенов в эстрогены, что сопровождается гипергонадотропизмом, который обуславливает поликистоз яичников. При врожденном дефиците ароматазы возможно нормальное развитие яичников.

К ферментам группы гидроксистероиддегидрогеназ, участвующим в биосинтезе стероидных гормонов, относятся  $3\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназа,  $17\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназа, последняя участвует в превращении андростендиона в тестостерон и эстрона в эстрадиол. Известны две изоформы фермента  $3\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы – I тип и II тип. I тип экспрессируется в основном в плаценте и периферических тканях, таких как кожа и молочные железы. II тип экспрессируется в коре надпочечников и яичниках.

Дефицит фермента  $3\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы II типа стоит на втором месте по частоте встречаемости среди причин, обуславливающих врожденную гиперплазию коры надпочечников (Adashi and Hennebold, 1999). Впервые заболевание было описано у мальчика с гиперплазией коры надпочечников и ложным гермафродитизмом (Bongiovanni, 1962). У новорожденных девочек с тяжелым дефицитом  $3\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы наблюдают симптомы дефицита кортизола, альдостерона. Отсутствие надлежащего лечения после рождения может повлечь летальный исход. У девочек отмечают нормальное половое созревание или слабую вирилизацию. Описаны случаи неклассического дефицита  $3\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы – проявляется данный дефект у лиц женского пола в период полового созревания и во взрослом состоянии. У таких пациенток наблюдают гирсутизм, нарушение менструального цикла, хроническую ановуляцию, первичную аменорею. Во всех выявленных случаях была отмечена различная степень нарушения фермента и, соответственно, различная степень тяжести клинической картины. Для неклассического дефицита  $3\beta$ -гидроксистероиддегид-

рогеназы характерен аутосомно-рецессивный тип наследования, в гене *HSD3B2* выявлены точковые мутации.

**Врожденная гиперплазия коры надпочечников** объединяет группу наследственных аутосомно-рецессивных заболеваний, которые характеризуются нарушением стероидогенеза. Постоянный дефицит кортизола стимулирует по принципу обратной связи секрецию АКТГ, что приводит к гиперплазии коры надпочечников. Патологическое состояние возникает в результате дефицита одного из трех ферментов –  $21\alpha$ -гидроксилазы,  $11\beta$ -гидроксилазы,  $3\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы; в большинстве случаев наблюдают недостаточность  $21\alpha$ -гидроксилазы (простая вирильная форма и сольтеряющая форма, которая чаще наблюдается у мужчин) с последующим нарушением биосинтеза глюкокортикоидов. Фермент  $21\alpha$ -гидроксилаза продуцируется в эндоплазматическом ретикулуме клеток коры надпочечников и участвует в превращении  $17$ -гидроксипрогестерона в  $11$ -деоксикортизол, который затем превращается в кортизол с помощью  $11\beta$ -гидроксилазы. Полная или частичная блокировка активности  $21\alpha$ -гидроксилазы обуславливает невозможность организма продуцировать кортизол, приводя к снижению секреции адренокортикотропного гормона и андрогенов, и вызывает развитие врожденной гиперплазии коры надпочечников.

Врожденная гиперплазия коры надпочечников является наиболее распространенной причиной двойственного строения гениталий у новорожденных. Заболевание было впервые описано в 1865 г. (Е.А. Беникова и др., 1993). Спустя 100 лет в 1954 г. А. Прадер описал и охарактеризовал это патологическое состояние.

Для врожденной гиперплазии коры надпочечников характерны следующие особенности: низкий рост, костный возраст опережает календарный, тип оволосения мужской, наружные гениталии бисексуальные (различная степень маскулинизации), гонады представлены яичниками, внутренние гениталии включают матку, фаллопиевы трубы и влагалище, отмечают первичную аменорею, кариотип  $46,XX$ .

Гормональный дисбаланс возникает на ранних этапах внутриутробного развития, поэтому наружные половые органы плода женского пола подвергаются маскулинизации, степень которой зависит от экспрессии патологического гена и времени манифестации гиперандрогении. Поскольку вирилизация у девочек начинается еще во внутриутробном периоде, ее проявление варьирует от гипертрофии клитора с частичным сращением губно-мошоночных складок до полного формирования уrogenитального синуса и уретры, открывающейся в тело полового члена.

У девочек с недостаточностью  $21\alpha$ -гидроксилазы внутренние половые органы (матка, фаллопиевы трубы и верхний свод влагалища) развиты нормально, поскольку отсутствует источник АМГ (клетки Сертоли). В литературе описаны случаи наступления беременности у женщин с врожденной гиперплазией коры надпочечников после проведения курса гормональной терапии (Mori and Miyakawa, 1970; Klingensmith et al., 1977; Riddick and Hammond, 1975; Lo et al., 1999). У женщин, не получающих адекватной гормонотерапии, наблюдают олигоменорею, вторичную аменорею.

Врожденная гиперплазия коры надпочечников, связанная с недостаточностью  $21\alpha$ -гидроксилазы, является аутосомно-рецессивным патологическим состоянием. Частота встречаемости составляет 1/15 000 новорожденных, для подтверждения диагноза определяют уровень  $17\alpha$ -гидрокси-прогестерона в сыворотке крови. Ген *CYP21*, кодирующий  $21\alpha$ -гидроксилазу, подробно описан в главе II. Описаны различные типы точковых мутаций в этом гене, которые и приводят к дефициту гормона.

Помимо сольтеряющей и вирильной форм недостаточности  $21\alpha$ -гидроксилазы, известна также поздняя форма заболевания, для которой характерны гирсутизм и нарушения овариально-менструального цикла, включая аменорею, иногда наблюдают и склерополикистоз.

Врожденная гиперплазия коры надпочечников, обусловленная недостаточностью  $11\beta$ -гидроксилазы, встречается реже, с частотой 1/100 000 новорожденных, и состав-

ляет 5% случаев врожденной гиперплазии коры надпочечников. Патологическое состояние характеризуется повышенным уровнем 11-дезоксикортизола в сыворотке крови, известны три его формы: раннее полное проявление недостаточности, ранняя неполная форма проявления и поздняя форма.

Недостаточность  $3\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы является еще одной причиной развития вирилизующей формы врожденной гиперплазии коры надпочечников (встречается редко, менее чем в 2% случаев заболевания). При патологическом состоянии наблюдают накопление большого количества предшественника андростендиона, который выявляют по повышению уровней ДГЭА и андростендиона в сыворотке крови и моче. У девочек отмечают вирилизацию наружных половых органов, клиторомегалию, наличие единого наружного отверстия для уретры и влагалища, гиперплазию больших половых губ. Известны случаи поздней манифестации патологического состояния – в период полового созревания и позже. У девочек подросткового возраста и женщин наблюдают гирсутизм, нарушение менструального цикла, в том числе и аменорею.

Несмотря на то, что мутации в перечисленных генах встречаются довольно редко, их необходимо учитывать в качестве этиологического фактора нарушения репродуктивной функции, а также при выборе тактики лечения женщин. Например, пульсаторная терапия ГнРГ может быть эффективной для больных с синдромом Каллманна. Идентификация генетического фактора, лежащего в основе заболевания, позволяет провести такой пациентке и ее семье адекватное медико-генетическое консультирование. Немаловажно и то, что выявление мутаций позволяет получить исчерпывающую информацию о роли определенных генов в половом развитии и возникновении бесплодия у человека, что способствует в дальнейшем разработке эффективного курса лечения при нарушениях репродуктивной функции.

### 3.9. Патогенетические варианты преждевременной недостаточности функции яичников

В основе патологического функционирования яичников, а именно преждевременного истощения функции яичников, лежат различные факторы, что позволяет говорить о многофакторном синдроме. Причиной возникновения могут быть инфекционно-токсические, психогенные (стресс), ятрогенные (химиотерапия, воздействие радиации и др.), аутоиммунные, генетические факторы. Последний составляет около 40% случаев (Г.Б. Лівшиць та інші, 2005; Powell et al., 1994; Kalantaridou and Chrousos, 2000).

Эту группу заболеваний объединяет симптомокомплекс, который характеризуется первичной или вторичной аменореей (последняя возникает у женщин моложе 40 лет), бесплодием и гипоэстрогенией (уровень  $E_2$  в крови составляет 80 пмоль/л и менее) при повышенном уровне ФСГ, с низкими показателями концентрации тестостерона, андростендиона. Преждевременное истощение функции яичников наблюдают у 1/10 000 женщин в возрасте до 20 лет, 1/1000 – в возрасте до 30 лет и 1/100 – в возрасте до 40 лет. Сегрегация в семье составляет от 4 до 31% всех случаев (Beck-Peccoz and Persani, 2006).

Данное нарушение функционирования яичников обозначают различными терминами: *преждевременное истощение функции яичников, преждевременная недостаточность яичников, преждевременное выключение функции яичников, преждевременная менопауза, угасание функции яичников*. Все эти термины подразумевают преждевременное наступление менопаузы в результате прекращения функционирования яичников в связи с истощением пула фолликулов, нарушением фолликулогенеза, ускорением процессов атрезии и апоптоза. Время прекращения функционирования яичников зависит как от величины пула фолликулов, так и от скорости атрезии. Истощение пула фолликулов – основной патогенетический механизм развития преждевременного истощения функции яичников. Наличие нормального числа фолликулов в яичниках (примерно

300 000-400 000 в начале полового созревания) чрезвычайно важно для нормальной периодической овуляции. Созревание одного доминантного фолликула зависит от одновременного развития когорты недоминантных фолликулов. Эти фолликулы, несмотря на подверженность в будущем атрезии, играют важную роль в строгом контроле системы гипоталамус–гипофиз–яичники за счет секреции регуляторных гормонов, таких как эстрагены, ингибины, активины и андрогены. Патологические состояния, которые вызывают сокращение числа фолликулов, могут привести к нарушению скоординированного процесса роста фолликулов и овуляции. Отсутствие когорты развивающихся фолликулов приводит к снижению уровня циркулирующего эстрадиола и ингибина, а также к повышению концентрации ФСГ и ЛГ в сыворотке крови. В отдельных случаях отмечают развитие "одинокоего" фолликула, стимулируемого высоким уровнем ФСГ, однако овуляция отсутствует. Резерв овариальных фолликулов может преждевременно истощаться вследствие изначально малого числа фолликулов или их ускоренной атрезии. Истощение резерва овариальных фолликулов наблюдают при истинной гонадальной дисгенезии, аплазии/гипоплазии тимуса, атаксии–телеангиэктазии. Ускоренную атрезию фолликулов выявляют при синдроме Шерешевского–Тернера, галактоземии, у женщин с премутацией гена *FRAXA*, делецией или транслокацией хромосомы X. Нарушение фолликулогенеза отмечают при дефектах стероидогенеза, а именно дефиците ферментов  $17\alpha$ -гидроксилазы,  $17,20$ -десмолазы, ароматазы; при аномалиях сигнальной системы (рецепторов ЛГ, ФСГ, путей передачи сигнала  $Gs\alpha$ -белка), а также при синдроме блефарофимоз–птоз–эпикант.

Систематизированное изучение преждевременного истощения функции яичников началось в 30-х гг. XX ст. в связи с выявлением у пациенток повышенного уровня содержания гонадотропинов. В литературе появились сообщения о семейном преж-

девременном истощении функции яичников в сочетании с такими редкими наследственными заболеваниями, как галактоземия или блефарофимоз-птоз-эпикант. В отдельных случаях были выявлены хромосомные aberrации, в основном, хромосомы X (делеции, транслокации).

В случае наличия генетического фактора заболевание может наследоваться как по отцовской, так и по материнской линии, по аутосомно-рецессивному или X-сцепленному типу наследования с неполной пенетрантностью. Делеции и мутации критических районов короткого плеча хромосомы X (Xp11, Xp22.1-21.3) описаны у пациенток с гонадальной дисгенезии, а также у женщин с первичной и вторичной аменореей. Анализ терминальных делеций длинного плеча хромосомы X и транслокаций, в которых задействовано длинное плечо хромосомы X и аутосомы, позволил выявить несколько критических районов: Xq13-22 (POF2), Xq26-28 (POF1).

Ген **XIST** (X-inactivation-specific transcript) (MIM 314670) (Xq13) участвует в реактивации инактивированной хромосомы X во время созревания ооцитов. Роль **XIST** в развитии преждевременного истощения функции яичников изучается. Ген **DIA** (diaphanous, drosophila, homolog of, 2) (MIM 300108) локализован в длинном плече (q21) хромосомы X, экспрессируется в яичниках и других тканях. Мутации в гене *Dia* у дрозофилы приводят к стерильности у самцов и самок.

Район Xq21 содержит по меньшей мере семь других генов, участвующих в развитии яичников. Одним из генов-кандидатов, задействованных в развитии данного патологического состояния, является **FMR1** (fragile X mental retardation 1) (MIM 309550), или **FRAXA**, расположенный в сегменте Xq27.3 (Kremer et al., 1991; Oberle et al., 1991; Verkerk et al., 1991; Warren and Ashley, 1995; Laml et al., 2002; Gersak et al., 2003). Мутации представлены экспансией повтора CGG в первом экзоне гена **FMR1**. Гиперэкспансия тринуклеотидных повторов CGG приводит к развитию синдрома Мартина-Белл (синдром ломкой хромосомы X, который рассмотрен выше). У матерей и сестер больных с синдромом Марти-

на-Белл выявляют премутацию, которая варьирует от 50 до 199 повторов. Премутацию **FMR1** выявляют у 5% женщин с преждевременным истощением функции яичников, большинство из них наследуют мутантный аллель от отца и в редких случаях – от матери (Rizzolio et al., 2006). Экспрессия белка **FMR1** играет существенную роль в формировании физиологического резерва яичников, а тестирование повторов CGG гена **FMR1** у пациенток с преждевременным истощением функции яичников имеет большое значение для ранней диагностики заболевания.

Среди других генов-кандидатов, участвующих в развитии преждевременного истощения функции яичников, называют гены, кодирующие ингибин.

Ингибин регулирует секрецию ФСГ по принципу обратной связи (как и в мужском организме) и представляет собой гликопротеин, гетеродимер, белок молекулярной массой 332 кДа, который состоит из  $\alpha$ - и одной из двух разных  $\beta$ -субъединиц –  $\beta_A$ -субъединицы (ингибин А) и  $\beta_B$ -субъединицы (ингибин В), связанных между собой дисульфидными мостиками. Субъединицы ингибина кодируются тремя различными генами – **INHА** (inhibin, alpha) (MIM 147380), **INHВA** (inhibin, beta-1) (MIM 147290), **INHВВ** (inhibin, beta-2) (MIM 147390), картированными в участках хромосом 2q33-qter, 2cen-q13, 7p15-p14, соответственно (Barton et al., 1989).

Уровень ингибина В является индикатором его секреции клетками гранулезы яичников у женщин и клетками Сертоли в яичках у мужчин (Welt et al., 1999). Концентрация этого гормона в сыворотке крови обратно пропорционально коррелирует с содержанием ФСГ, так как является отрицательным эндокринным модулятором синтеза ФСГ. Снижение уровня ингибина свидетельствует о снижении функции яичников и может быть маркером овариального резерва. Примерно у 7% женщин с преждевременным истощением функции яичников встречается мутация (транзиция 769G→A) в гене **INHА**, при этом патологическое состояние яичников проявляется в возрасте до 30 лет (Shelling et al., 2000). В результате указанной мутации связывание ингибина с рецептором нарушено и, соответственно нарушена регуля-

ция синтеза ФСГ.

Среди других генетических заболеваний, сопровождающихся развитием преждевременного истощения функции яичников, следует назвать такие моногенные заболевания, как галактоземия, блефарофимоз–птоз–эпикант синдром, атаксия–телеангиэктазия.

**Галактоземия** (MIM 230400) – редкое наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, в основе которого лежит нарушение метаболизма галактозы в глюкозу в результате мутации структурного гена *GALT*, ответственного за синтез фермента галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы. Ген ***GALT*** (galactose-1-phosphate uridyltransferase) (MIM 606999) картирован в коротком плече хромосомы 9 (участок 9p13) (Kondo and Nakamura, 1984). Среди мутаций в гене *GALT* наиболее часто встречаются замены глутамина на аргинин в позиции 188 и лизина на аспарагин в позиции 285 (Lukas Bajalo et al., 2005). Общепопуляционная частота заболевания составляет 1/47 000 новорожденных.

У больных галактоза, поступая с материнским молоком, подвергается фосфорилированию и накапливается в крови и тканях, воздействуя на центральную нервную систему, печень, хрусталики глаз. Заболевание проявляется у новорожденных в первые дни и недели жизни в виде выраженной желтухи, увеличения печени, неврологических нарушений (судороги, гипотония мышц), с возрастом проявляется отстаивание в физическом и нервно-психическом развитии, возникает катаракта. У некоторых больных заболевание проявляется только катарактой и непереносимостью молока.

При галактоземии дисфункция яичников, а именно преждевременная недостаточность функционирования яичников, наблюдается у 75-96% женщин, тогда как для мужчин нарушение сперматогенеза при этом заболевании не характерно (Lukas Bajalo et al., 2005). У женщин отмечают задержку полового развития, гипергонадотропный гипогонадизм, первичную или вторичную аменорею вследствие преждевременного истощения функции яични-

ков (Waggoner et al., 1990; Laml et al., 2002; Goswami and Conway, 2005). При гистологическом исследовании ткани яичников женщин с галактоземией и преждевременным истощением функции яичников выявляют единичные примордиальные фолликулы, множество атретических фолликулов и отсутствие преовуляторного, что свидетельствует об истощении пула фолликулов (Kaufman et al., 1989; Adashi and Hennebold, 1999). Нарушение функции яичников при указанном заболевании является результатом токсического воздействия избытка галактозы или одного из ее метаболитов на первичные фолликулы во время развития плода. Экспериментальные исследования на крысах показали, что высокий уровень материнской галактозы угнетает процесс миграции примордиальных половых клеток в половые валики. Эти данные позволяют предположить, что нарушение функционирования яичников у пациенток с галактоземией происходит вследствие индуцированного галактозой снижения исходного числа оогоний, а также нарушения функционирования гонадотропинов.

**Блефарофимоз–птоз–эпикант синдром** (MIM 110100) – аутосомно-доминантное наследственное заболевание с преждевременной яичниковой недостаточностью. Различают два типа синдрома: тип I сопровождается сочетанием характерных лицевых аномалий (врожденная дисплазия века) с преждевременной яичниковой недостаточностью; тип II отличается наличием только лицевых аномалий.

Лицевые дисморфии включают узкие глазные щели, птоз, характерную складку века. Преждевременная яичниковая недостаточность при типе I синдрома характеризуется наличием в яичниках большого количества примордиальных фолликулов, которые теряют способность к росту, развивается истощение функции яичников, у женщин отмечают нарушение ритма менструаций.

При синдроме блефарофимоз–птоз–эпикант I и II типов описаны 53 мутации в гене *FOXL2* (De Baere et al., 2002; Fuhrer, 2002; Harris et al., 2002). Ген ***FOXL2*** (forkhead transcription factor FOXL2) (MIM 605597)

был картирован в районе q23 длинного плеча хромосомы 3 (3q22-q23) у больных с указанным синдромом и наличием структурных перестроек с вовлечением хромосомы 3 (Amati et al., 1995, 1996). Позже локализация гена на хромосоме 3 (3q23) была уточнена с помощью геномного секвенирования (Crisponi et al., 2001). Ген принадлежит к семейству транскрипционных факторов и экспрессируется в яичниках, принимая участие в регуляции их функционирования (Harris et al., 2002). При анализе гомолога этого гена у мышей была выявлена его экспрессия во время формирования века глаза (Crisponi et al., 2001).

Мутации в связывающем домене выявлены и в районе полиаланина, при этом 30% мутаций приводят к экспансии полиаланина и 13% являются новыми дупликациями (De Baere et al., 2002).

**Атаксия–телеангиэктазия (синдром Луи-Бар)** (MIM 208900) является аутосомно-рецессивным заболеванием с широким спектром клинической картины. У пациенток наблюдают мозжечковую атаксию, телеангиэктазию, задержку роста,

нарушение иммунитета, предрасположенность к онкологическим заболеваниям, аномалии яичников включают гипоплазию яичников с недостаточностью ооцитов. Одной из причин возникновения атаксии–телеангиэктазии является нарушение в гене *ATM*, кодирующем протеинкиназу, вовлеченную в метаболизм ДНК и контроль над клеточным циклом. Ген ***ATM*** (ataxia-telangiectasia mutated gene) (MIM 607585) картирован в длинном плече хромосомы 11 (11q22.33). Мутации в гене *ATM* связаны с атрофией яичников и аменореей несмотря на нормальный процесс половой дифференцировки.

Генетические исследования показывают, что существует целая группа генов, мутация каждого из которых может привести к развитию клинических симптомов преждевременного истощения функции яичников.



### 3.10. Генетические аспекты синдрома поликистозных яичников

Под синдромом поликистозных яичников понимают клинический симптомокомплекс, характеризующийся олигоменореей или аменореей, ановуляцией, бесплодием в сочетании с эндокринными нарушениями, которые включают гиперандрогению и высокий уровень ЛГ.

У женщин с синдромом поликистозных яичников наблюдают широкий спектр нарушений менструального цикла: редкие менструации или их отсутствие, нерегулярный по длительности цикл, маточные кровотечения, у 10-15% женщин выявляют гиперпластические процессы в эндометрии, и как следствие, пациентки с этим заболеванием входят в группу риска развития аденокарциномы эндометрия, рака молочной железы, фиброзно-кистозной мастопатии. У пациенток отмечают ановуляторное бесплодие первичного характера в связи с нарушением процесса фолликулогенеза, гирсутизм различной степени выраженности, который развивается постепенно начиная с периода менархе, а также повышение салоности кожных покровов, угревые высыпания; избыточную массу тела примерно у 70% женщин; инсулинорезистентность и компенсаторную гиперинсулинемию, что приводит к росту риска развития сердечно-сосудистых заболеваний на втором-третьем десятилетиях жизни.

При постановке диагноза следует учитывать, что у разных пациенток сочетание указанных симптомов и степень их выраженности могут варьировать.

Эхографически показатели синдрома поликистозных яичников включают увеличение размера яичников в 2-6 раз ( $>10 \text{ см}^3$ ), утолщение капсулы яичников, структурные изменения (гиперплазию стромы и тека-клеток с участками лютеинизации, наличие атрезии фолликулов, расположенных под капсулой). Для постановки диагноза достаточно поражения только одного яичника. Синдром поликистозных яичников встречается у 5-10% женщин репродуктивного возраста (по данным других авторов – около 20%) и у 85-90% женщин, страдающих гирсутизмом (Franks

et al., 2001). Описанное патологическое состояние привлекает внимание различных клиницистов в связи с развитием у женщин гипергликемии, дислипидемии, гипертензии, инсулинорезистентности и, как следствие, гиперинсулинемии.

Впервые синдром поликистозных яичников был описан в 1935 г. И. Штейном и Л. Левенталем у семи женщин с гирсутизмом, ожирением, бесплодием, аменореей или олигоменореей, увеличением яичников – получил название синдрома Штейна–Левенталя. Первоначально ученые выделили три характерные особенности, которые включают аменорею, ожирение и гирсутизм, однако позже признали, что эти три характерных симптома не являются абсолютно патогномичными для данного состояния и присутствуют не у всех больных. В последующие годы было установлено, что у пациенток с синдромом поликистозных яичников повышен уровень секреции ЛГ, что объясняет нарушение фолликулогенеза в яичниках (кистозную атрезию фолликулов с гиперплазией тека-клеток и стромы). Вместе с тем были выявлены случаи синдрома без повышения уровня концентрации ЛГ (Rebar et al., 1976). Последующей вехой стало выявление в 80-е гг. XX ст. у женщин с поликистозом яичников гиперсекреции инсулина и инсулинорезистентности (Barbieri et al., 1988). С помощью молекулярно-генетических методов были установлены механизмы нарушения метаболизма андрогенов, инсулина, синергичного ему действия ИФР-I, ферментов цитохрома P450c17. Нарушение действия P450c17 объясняет частое сочетание яичниковой и надпочечниковой форм гиперандрогении при синдроме поликистозных яичников. Молекулярные исследования позволили установить роль действия факторов роста при этом синдроме, а также различную степень активности ферментов цитохрома P450c17 – 17-гидроксилазы и 17,20-лиазы. Накопленные данные позволяют сформулировать научную концепцию патогенеза синдрома поликистозных яичников, основанную на двух составляющих – повышенной активности цитохрома P450c17, обуславливающей избыточную

**Таблица 3.11. Патологические состояния, которые необходимо исключить при диагностике синдрома поликистозных яичников (цит. по Ehrmann, 2005)**

Патологическое состояние	Гиперандрогения	Олигоменорея или аменорея	Клинические признаки	Гормональные или биохимические признаки
Неклассическая врожденная гиперплазия коры надпочечников вследствие дефицита 21-гидроксилазы	+	Наблюдают не часто	Бесплодие в семейной истории, гирсутизм или и то, и другое; заболевание характерно для евреев ашкенази	Повышенный (базальный) уровень 17-гидроксипрогестерона утром или при стимуляции
Гиперпролактинемия	Отсутствие или легкая форма	+	Галакторея	Повышенный уровень пролактина в плазме крови
Первичный гипотиреоз	Отсутствие или легкая форма	Возможна	Возможно наличие зоба	Повышенный уровень ТТГ в плазме крови; уровень тироксина в плазме крови ниже нормального; уровень пролактина может быть также повышен
Акромегалия	Отсутствие или легкая форма	Наблюдают часто	Увеличение костей/ черепа, грубые черты лица, прогнатия	Повышенный уровень ИФР-I
Преждевременное истощение функции яичников	Отсутствие	+	Может ассоциироваться с другими аутоиммунными эндокринопатиями	Повышенный уровень ФСГ в плазме крови; уровень эстрадиола нормальный или ниже нормального
Вирилизирующие опухоли надпочечников или яичников	+	+	Клииторомегалия, крайняя степень гирсутизма, алопеция по мужскому типу	Чрезвычайно высокий уровень андрогенов в плазме крови

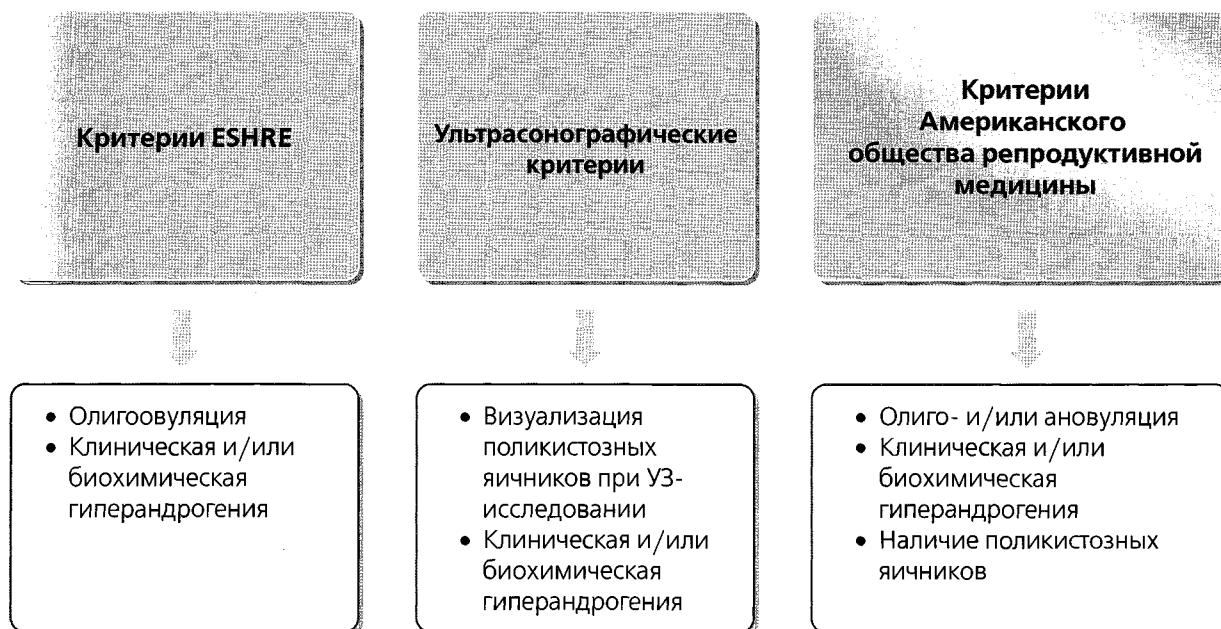
продукцию андрогенов в яичниках/коре надпочечников; гиперинсулинемической инсулинорезистентности, приводящей к множественным нарушениям регуляции углеводного, жирового, пуринового типов обмена веществ. Обе эти составляющие взаимосвязаны и действуют при наличии единого первичного механизма, молекулярная основа которого до конца не изучена.

Современная диагностика состояния поликистозных яичников основывается на выявлении клинических проявлений и биохимических показателей, характерных результатах биопсии яичников, а также исключении других возможных факторов гиперандрогении.

Разработаны четкие критерии для УЗ-диагностики, при которой наиболее специфическим диагностическим признаком яв-

ляется наличие высоковазкуляризированной, гиперэхогенной стромы с большим количеством фолликулов. Однако следует отметить, что примерно у 20% пациенток с синдромом поликистозных яичников гиперплазию стромы не выявляют. Использование в гинекологической практике трансвагинальной эхографии и датчиков с высокой разрешающей способностью, а также трехмерной визуализации (трехмерный ультразвук, или 3D-визуализация), позволило расширить возможности детального исследования стромы яичников и состояния фолликулов в них.

Примерно у 50-60% пациенток отмечают надпочечниковую гиперандрогению, что подтверждается при выявлении повышенного уровня дегидроэпиандростерона и его сульфата, а также 17-оксипрогестеро-



**Рис. 3.39. Критерии диагностики синдрома поликистозных яичников**

на. Примерно для 70% пациенток с синдромом поликистозных яичников характерно повышенное содержание ЛГ и тестостерона, увеличение индекса ЛГ/ФСГ, сниженный уровень концентрации эстрадиола. Обследование также включает проведение биохимического анализа (измерение уровня ЛГ, ФСГ, тестостерона, эстрадиола, инсулина). У 60-70% женщин с этим синдромом выявляют инсулинорезистентность и гиперинсулинемию, при этом у 70-75% пациенток гиперинсулинемия сопровождается ожирением. У 15-20% женщин наблюдают гиперпролактинемию.

Для исключения патологических состояний с клинической манифестацией, схожей с проявлениями синдрома поликистозных яичников, пациенток всесторонне обследуют (табл. 3.11).

В 2003 г. Европейское общество репродукции и эмбриологии человека, а также Американское общество репродуктивной медицины предложили рекомендации к постановке диагноза синдрома поликистозных яичников, которые предполагают наличие хотя бы двух из трех критериев, включающих гиперандрогению, хроническую ановуляцию, поликистозные яичники.

На рис. 3.39 представлены три различные группы критериев, используемых для диагностики синдрома поликистозных яичников.

Согласно современным представлениям под синдромом поликистозных яичников понимают мультифакторное патологическое состояние, в патогенезе которого участвуют гипоталамо-гипофизарно-гонадная система (гонадотропная функция гипофиза), яичники (овариальный стероидогенез), надпочечники (стероидогенез), периферические ткани – кожа, печень (метаболизм овариальных и надпочечниковых андрогенов), а также система ИФР-I.

Впервые генетический фактор возникновения синдрома поликистозных яичников был обнаружен более 30 лет назад при обследовании родственников женщин с синдромом поликистозных яичников, у которых чаще, чем в контрольной группе, наблюдали олигоменорею и гирсутизм (Cooper et al., 1968; Cohen et al., 1975; Ferriman and Purdie, 1979). Результаты близнецового анализа также подтвердили генетический компонент в возникновении данного нарушения репродуктивной функции у женщин: описаны случаи синдрома

поликистозных яичников у монозиготных близнецов (McDonough et al., 1972; Jahanfar et al., 1995). Ни одно из ранних исследований семей не позволило установить тип наследования в связи с малочисленностью выборки. Дальнейшие исследования дали основания предположить аутосомно-доминантный тип наследования (Legro et al., 1998; Govind et al., 1999). Так, анализ 80 женщин с синдромом поликистозных яичников и их 115 сестер выявил у 22% сестер пораженных женщин наличие диагностических критериев синдрома поликистозных яичников, у 24% наблюдали гиперандрогению, при этом у них было не более шести менструаций на протяжении года. Полученные данные позволили предположить, что гиперандрогения наследуется как доминантный фактор, тем не менее проведенный в последующие годы детальный анализ большого количества пораженных семей привел к возникновению сомнений относительно типа наследования. Возможность аутосомно-доминантного наследования сохраняется, однако стало очевидно, что данное состояние имеет более сложную гетерогенную природу.

Следующий этап анализа роли генетического фактора в возникновении синдрома поликистозных яичников был основан на анализе экспрессии стероидогенных ферментов. Исследования тека-клеток яичников, пораженных поликистозом, позволили установить повышенное продуцирование прогестерона,  $17\alpha$ -гидроксипрогестерона и тестостерона, повышенный уровень экспрессии *CYP11A*, *CYP17* и  $3\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы типа II, повышенный уровень транскрипции гена *CYP17* (Nelson et al., 1999; Wickenheisser et al., 2000). Кроме аномальной секреции ферментов, вовлеченных в биосинтез и метаболизм стероидных гормонов, выявлено нарушение фосфорилирования  $\beta$ -субъединицы рецептора инсулина в мышечных клетках и трофобластах, а также в яичниках (Dunaif et al., 1995).

Изучение родословных семей с синдромом поликистозных яичников, биохимические и молекулярные исследования дали возможность предположить наличие генетической предрасположенности к стимулирующему воздействию инсулина на

синтез андрогенов в яичниках, а сам синдром считать полигенным (мультифакторным) патологическим состоянием. В последнее десятилетие в центре внимания находятся гены, кандидаты синдрома поликистозных яичников, участвующие в следующих процессах (рис. 3.40):

- в биосинтезе стероидных гормонов;
- в контроле системы гипоталамус–гипофиз–яичники, действии и регуляции ЛГ и ФСГ, рецептора ЛГ, рецепторов дофамина, фоллистатина;
- в секреции и действии инсулина.

Поскольку при синдроме поликистозных яичников тека-клетки продуцируют избыточное количество андрогенов и прогестерона, особый интерес вызывает ген *CYP11A*, кодирующий цитохром P450<sub>scc</sub> (Franks et al., 2001). У женщин с синдромом поликистозных яичников был выявлен полиморфизм пентануклеотидного повтора (tttta)<sub>n</sub> в позиции 528 в 5'-районе гена *CYP11A* (Diamanti-Kandarakis and Piperi, 2005).

Роль инсулина и ИФР в регуляции овариального стероидогенеза была впервые описана в 1980-1981 гг. у женщин с гирсутизмом и гиперинсулинемией, с ожирением и без него (Burghen et al., 1980). Поскольку инсулин оказывает влияние на стероидогенез в яичниках и коре надпочечников, дефицит или избыток гормона отражается на функционировании яичников.

Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия сопряжены с гиперандрогенией, а при инсулинозависимом диабете, который сопровождается недостатком инсулина, отмечают гипофункцию яичников (первичную аменорею, позднее менархе, ановуляцию, раннее наступление менопаузы). Инсулинорезистентность подразумевает недостаточный ответ тканей-мишеней на действие инсулина, что вызывает компенсаторный рост уровня секреции инсулина поджелудочной железой и приводит к повышению уровня содержания глюкозы. В основе инсулинорезистентности могут лежать генетические факторы (точковые мутации гена, кодирующего рецептор инсулина), а также факторы, которые повреждают клетки-мишени (стресс, гипертермия, голодание, ожирение, диабет, синдром Кушинга, тиреотоксикоз и др.). В ре-

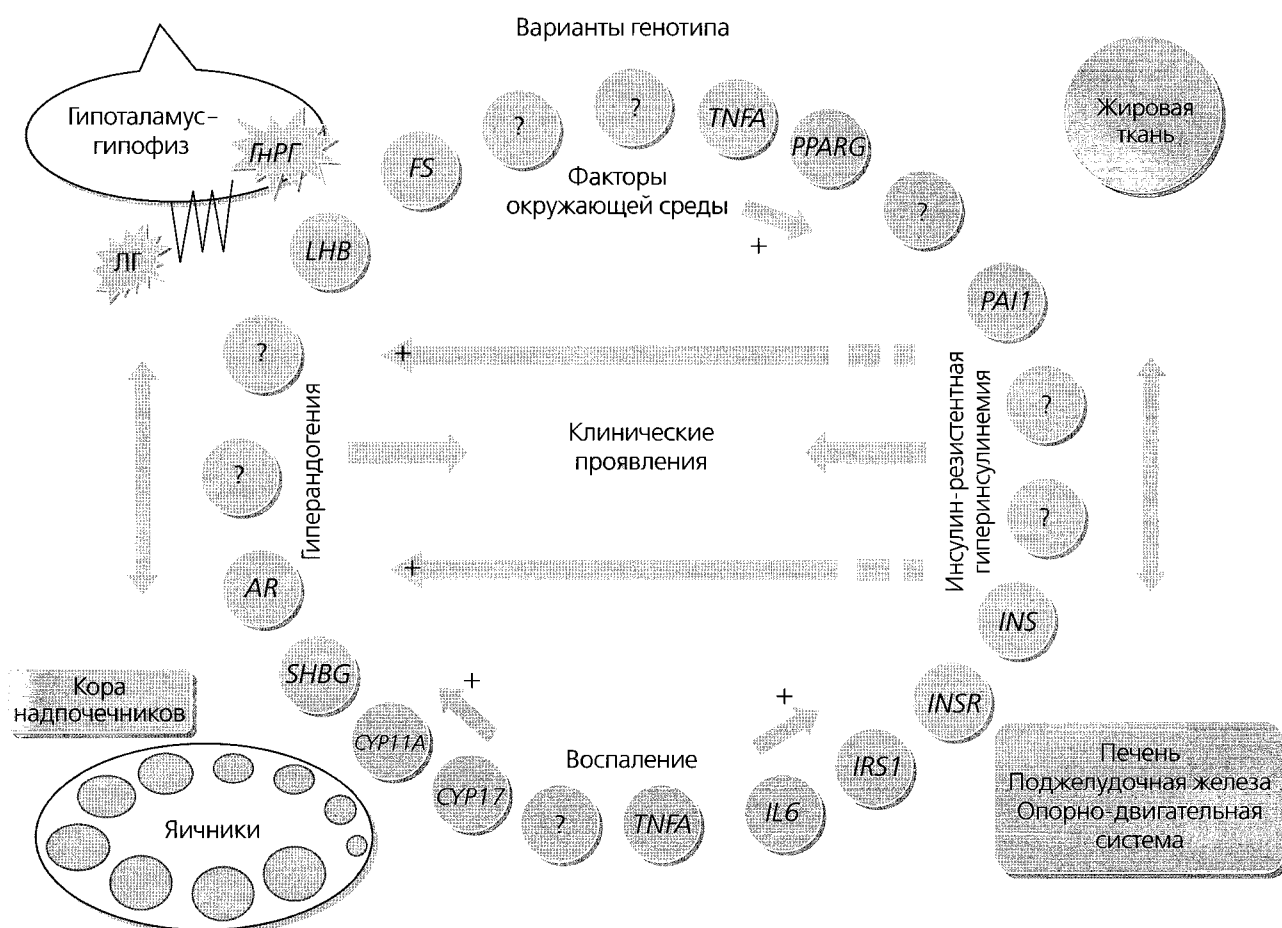


Рис. 3.40. Участие генов в развитии синдрома поликистозных яичников (цит. по Unluturk et al., 2007)

зультате гиперинсулинемии или инсулино-резистентности развивается гиперандрогения, наблюдают атрезию фолликулов. Происходит постепенная элиминация эстроген- и прогестерон-продуцирующих клеток гранулезы, которые замещаются андроген-продуцирующей тканью – стромой с тека-клетками.

У женщин с синдромом поликистозных яичников выявляют аномалии секреции и действия инсулина. Исследователи сфокусировали внимание на генах, контролирующих секрецию и действие самого гормона и его рецептора. Ген, кодирующий инсулин, **INS** (insulin) (MIM 176730), локализован в коротком плече хромосомы 11 (p15.5). Установлена вариабельность числа tandemных повторов (VNTR) минисателлита, расположенного в промоторном участке гена, у пациентов с диабетом I и II типов, с ожирением, у женщин с синдромом поликистозных яичников (Waterworth

et al., 1997; Urbanek et al., 1999).

ИФР-I и ИФР-II тесно связаны с развитием фолликулов, стероидогенезом и функцией желтого тела. Существует сложная каскадная система, в которой задействованы гонадотропины, факторы роста, инсулин и семейство связывающих белков ИФР. Инсулин и ИФР-I способны оказывать влияние на стероидогенез не только в яичниках, но и в коре надпочечников, что наблюдается при некоторых сочетанных формах синдрома поликистозных яичников.

Исследования по выявлению генов-кандидатов, которые могут участвовать в развитии патогенеза поликистозных яичников, продолжают (Diamanti-Kandarakis and Piperi, 2005; Unluturk et al., 2007).

### 3.11. Эндометриоз (эндометриозидный фактор бесплодия) и гены-кандидаты

Эндометриоз представляет собой сходные по строению со слизистой оболочкой матки разрастания вне обычной локализации эндометрия и встречается у 10% женщин репродуктивного возраста (рис. 3.41).

В большинстве случаев заболевание выявляют у женщин в возрасте от 20 до 50 лет. Эндометриоз подразделяют на генитальный (внутренний и наружный) и экстрагенитальный. Внутренний генитальный отличается присутствием очагов эндометриоза в толще стенок матки и рассматривается многими клиницистами как отдельное заболевание – аденомиоз. Наружный генитальный эндометриоз характеризуется наличием эндометриозидных очагов в виде узелков, опухолей, имплантантов на яичниках, маточных трубах, связках, поддерживающих матку, на шейке матки и слизистой стенок влагалища. При экстрагенитальном эндометриозе эндометриозидные гетеротопии выявляют на петлях кишечника, прямой кишке, мочевом пузыре в области пупочного кольца и на конечностях (Cramer et al., 1997).

Степень выраженности клинических симптомов варьирует, включая тазовые боли, дисменорею, нарушение менструального цикла, бесплодие. У больных с эндометриозом наблюдают ановуляцию на фоне повышенного уровня пролактина, преждевременную овуляцию. Сочетание эндометриоза с бесплодием диагностируют у 35-45% больных. Эндометриозидные гетеротопии на яичниках препятствуют выходу ооцита из фолликула, очаги эндометриоза в фаллопиевых трубах блокируют транспорт ооцита (при наличии очагов в этих областях даже незначительный эндометриоз может вызвать бесплодие).

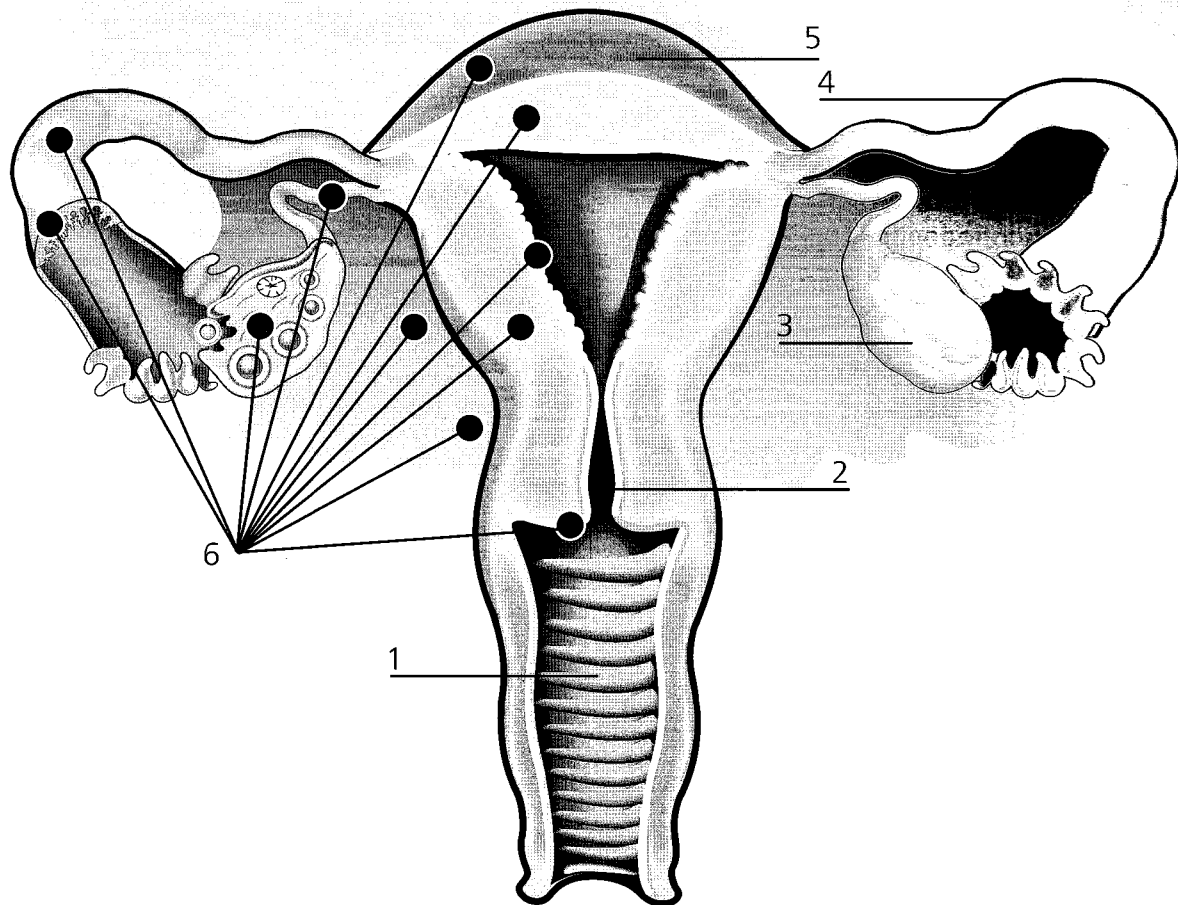
Диагностика эндометриоза основывается на УЗИ, кольпоскопии, лапароскопии, магнитно-резонансной томографии.

Известны различные теории, объясняющие механизм возникновения эндометриоза. Согласно имплантационной теории, предложенной в 1927 г. Д. Сэмпсоном, во время менструации возможен ретроград-

ный заброс крови вместе с клетками эндометрия в брюшную полость через маточные трубы, эндометриозидная ткань прикрепляется на брюшине или органах малого таза с последующей имплантацией и пролиферацией (Sampson, 1927). Результат действия ретроградной менструации подтверждают эпидемиологические исследования, демонстрирующие повышенный риск эндометриоза при продолжительном кровотечении, обильной менструации и сниженной репродуктивной функции. Нельзя исключать, что эти находки – скорее результат, нежели причина патологического состояния вследствие того, что все исследования являются ретроспективными. Более того, ретроградная менструация возникает примерно у 90% женщин, тем не менее, не у всех из них развивается эндометриоз (Halme et al., 1984; Waller et al., 1993). Наличие цервикального стеноза повышает вероятность возникновения ретроградной менструации. Цервикальный стеноз может быть вызван агенезией мюллеровых структур, которая ассоциируется с нарушением метаболизма галактозы (Cramer et al., 1996).

Иммунологическая теория основывается на выявленном при эндометриозе нарушении иммунного равновесия: развивается Т-клеточный иммунодефицит, угнетается функция Т-супрессоров, активируются бета-клетки, повышается количество макрофагов, моноцитов и лимфоцитов, усиливается фагоцитарная активность перитонеальных макрофагов на всех этапах фагоцитоза. Эндометриозидные клетки обладают значительным пролиферативным потенциалом, а очаги эндометриоза имеют высокую пролиферативную активность. В них наблюдают высокий уровень экспрессии клеточного онкогена *C-myc*, а также ИФР-II, отсутствие активности гена-супрессора *p53*, замедление апоптоза.

Гормональная теория основана на выявлении у пациенток с эндометриозом нарушения уровней содержания и соотношения концентрации стероидных гормонов. У пациенток наблюдают хаотические пиковые



**Рис. 3.41. Типы локализации эндометриодных очагов. Схема:** 1 – влагалище; 2 – канал шейки матки; 3 – яичник; 4 – фаллопиева труба; 5 – дно матки; 6 – очаги эндометриоза.

выбросы ФСГ и ЛГ, снижение базального уровня прогестерона, также возможны гиперпролактинемия и нарушение андрогенной функции коры надпочечников.

Генетическая предрасположенность к эндометриозу была отмечена задолго до подтверждения ее научными методами. Накопление данных об указанном патологическом состоянии позволило установить наличие семейных форм заболевания, выявить случаи сочетания эндометриоза с пороками развития урогенитального тракта и других органов, а также изучить особенности возникновения и течения наследственных форм эндометриоза. Особого внимания заслуживают исследования, указывающие на генетическую детерминированность иммунных нарушений, инициирующих развитие эндометриоза. Молекулярные анализы совместно с генеало-

гическим обследованием и использованием генетико-биохимических маркеров позволили выявить следующие особенности:

- в развитии эндометриоза существенную роль играют генетические факторы;
- существует достоверная связь между определенными генетическими факторами и анатомической локализацией эндометриодных поражений;
- на основе экспрессии генетических маркеров можно установить наличие или отсутствие предрасположенности к эндометриозу или наличие заболевания.

С помощью молекулярно-генетических исследований установлено, что изменения онкогенов и опухолевых генов-супрессоров являются ключевыми в развитии злокачественных опухолей, а также их предшественников. Подобные изменения мо-

гут возникать и при развитии эндометриоза (Campbell and Thomas, 2001; Vignano et al., 2006). Участие наследственных генетических факторов в развитии эндометриоза установлено. Одним из факторов является ген *GALT*, повреждение которого приводит к накоплению галактозы и других метаболитов (галактозо-1-фосфата). Две независимые группы исследователей установили наличие связи между нарушением метаболизма галактозы и риском развития рака яичников, а также выявили мутацию N314D в гене *GALT* у женщины с эндометриозом и эндометриоидным раком (Cramer et al., 1989, 1994; Morland et al., 1998). Изучение роли гена *GALT* в развитии эндометриоза продолжается, так как более поздние исследования упомянутой выше связи не выявили (Morizane et al., 2004; He et al., 2006). В контексте изучения этиологии рака проводят исследования многих генов как потенциальных факторов предрасположенности с низкой пенетрантностью. В настоящее время эндометриоз рассматривают как комплексное гинекологическое заболевание с полигенным мультифакториальным наследованием. Современные данные о молекулярно-генетических особенностях различных вариантов эндометриоидных поражений позволяют рассматривать эндометриоз как хроническое заболевание с признаками автономного роста гетеротопий и нарушением биологической активности клеток эндометрия.

Молекулярно-генетический подход к пониманию нарушения репродуктивной функции у женщины позволил установить целый ряд генетических факторов, лежащих в основе бесплодия. Выявлены и описаны хромосомные и генные мутации, вызывающие развитие таких распространенных клинических патологических состояний, как синдром поликистозных яичников и преждевременное угасание функции яичников. Одним из этиологических факторов женского бесплодия выступают мутации в генах, кодирующих рецепторы ЛГ и ФСГ. Привычное невынашивание может быть обусловлено наличием сбалансированной транслокации у одного из родителей.

Согласно рекомендациям ESHRE при наличии женского фактора бесплодия в ходе

диагностического обследования перед применением ВРТ целесообразно проведение следующих генетических анализов: цитогенетического для выявления хромосомных аномалий; в случае необходимости молекулярных для анализа гена *CFTR*, а также выявления премутации или мутации в гене *FRAXA*.

Диагностика агенезии и других врожденных аномалий матки требует проведения медико-генетического консультирования, в ходе которого проводят расчет генетического риска для потомства при проведении программ ВРТ.

В отдельных случаях лечение женского бесплодия предполагает использование донорских ооцитов и суррогатного материнства.



## Литература

- Аншина М.Б. Принципы гормональной диагностики в лечении бесплодия: показания, интерпретация результатов, ошибки (клиническая лекция) // Пробл. репродукции. – 2004. – № 2. – С. 6–14.
- Бахарев В.А., Кретникова Н.А., Доронина О.А., Алексеева М.Л. Опыт пренатальной диагностики хромосомной патологии // Акушерство и гинекология. – 1997. – № 4. – С. 6–10.
- Беникова Е.А., Бужиевская Т.И., Сильванская Е.М. Генетика эндокринных заболеваний. – Киев: Наук. думка, 1993. – 400 с.
- Ворсанова С.Г., Берешева А.К., Казанцева Л.З., Демидова И.А., Шаронин В.О., Соловьев И.В., Юров Ю.Б. Молекулярно-цитогенетическая диагностика хромосомных аномалий у супружеских пар с нарушением репродуктивной функции // Пробл. репродукции. – 1998. – № 4. – С. 41–46.
- Ворсанова С.Г., Вехова Н.В., Демидова И.А., Юров Ю.Б. Синдром умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомы X: проблемы диагностики и наследования // Жур. неврол. психиатр. – 1998. – 9. – С. 54–63.
- Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Чернышов В.Н. Хромосомные синдромы и аномалии. Классификация и номенклатура. – Ростов-на-Дону: Молот, 1999. – 192 с.
- Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Чернышов В.Н. Медицинская цитогенетика. – М.: Медпрактика, 2006. – 299 с.
- Гинзбург Б.Г. Цитогенетические аспекты невынашивания беременности в системе медико-генетического консультирования // Пробл. репродукции. – 2000. – № 1. – С. 57–59.
- Горопашная Т.А., Стефанович А.В., Зинченко В.М. Цитогенетический и морфологический анализ неоплодотворившихся ооцитов человека в "Бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии" – Сборник научных трудов симпозиума с международным участием 15-16 мая 1997 г. Репродуктивная медицина. – 1997. – С. 142.
- Гречанина Е.Я., Богатырева Р.В., Ромадина О.В., Жадан И.А., Яковенко Е.А. Атлас ультразвуковой пренатальной диагностики. – Харьков: Меркьюри Глоб Украина-1, 1998. – 272 с.
- Давиденкова Е.Ф., Верлинская Д.К., Тысянчук С.Ф. Клинические синдромы при аномалиях половых хромосом. – Л.: Медицина, 1973. – 198 с.
- Зерова-Любимова Т.Э., Кононенко М.И., Дарий А.С., Денисенко С.В. Значение FISH-метода для выявления "скрытого" мозаицизма по половым хромосомам среди бесплодных супружеских пар // Пробл. репродукции. – 2005. – № 5. – С. 68–73.
- Ковалева Н.В., Иванов И.А. Монозиготные близнецы как модель для исследования интеллектуальных способностей, детерминированных генами, локализованными на X-хромосоме // Цитология и генетика. – 2005. – 39, № 6. – С. 66–70.
- Коптева А.В., Дзенис И.Г., Бахарев В.А. Генетические нарушения гипоталамо-гипофизарной регуляции репродуктивной системы (обзор литературы) // Пробл. репродукции. – 2000. – № 3. – С. 28–35.
- Курило Л.Ф. Развитие эмбриона человека и некоторые морально-этические проблемы методов вспомогательной репродукции // Пробл. репродукции. – 1998. – № 3. – С. 39–49.
- Курило Л.Ф., Коломиец О.Л. Возможности исследования мейотических хромосом для диагностики нарушений репродукции // Современные методы диагностики наследственных болезней: Тез. докл. – М., 2001. – С. 23–29.
- Лівшиць Г.Б., Кравченко С.А., Грищенко Н.В., Судома І.А. Використання методів ДНК-аналізу для діагностики спадкових форм передчасного виснаження яєчників // Цитология и генетика. – 2005. – № 2. – С. 59–63.

- Назаренко Т.А., Дуринян Э.Р., Перминова С.Г. Современные подходы к диагностике и лечению бесплодия у женщин // Гинекология. – 2004. – **6**, № 6. – С. 323-325.
- Симпсон Д.Л., Голбус М.С., Мартин Э.О., Сарто Г.Е. Генетика в акушерстве и гинекологии: Пер. с англ. – М.: Медицина, 1985. – 352 с.
- Abir R., Fisch B., Nahum R., Orvieto R., Nitke S., Ben Rafael Z. Turner's syndrome and fertility: current status and possible putative prospects // Hum. Reprod. Update. – 2001. – **7**. – P 603–610.
- Achermann J.C., Gu W.-X., Kotlar T.J., Meeks J.J., Sabacan L.P., Seminara S.B., Habiby R.L., Hindmarsh P.C., Bick D.P., Sherins R.J., Crowley W.F. Jr., Layman L.C., Jameson J.L. Mutational analysis of DAX1 in patients with hypogonadotropic hypogonadism or pubertal delay // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1999. – **84**. – P. 4497–4500.
- Achermann J.C., Weiss J., Lee E.-J., Jameson J.L. Inherited disorders of the gonadotropin hormones // Mol. Cell. Endocrinol. – 2001. – **179**. – P. 89–96.
- Adashi E.Y., Hennebold J.D. Single-gene mutations resulting in reproductive dysfunction in women // N. Engl. J. Med. – 1999. – **340**. – P. 709–718.
- Aittomaki K. The genetics of XX gonadal dysgenesis // Am. J. Hum. Genet. – 1994. – **54**. – P. 844–851.
- Aittomaki K., Lucena J.L., Pakarinen P., Sistonen P., Tapanainen J., Gromoll J., Kaskikari R., Sankila E.M., Lehvaslaiho H., Engel A.R., Nieschlag E., Huhtaniemi I., de la Chapelle A. Mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene causes hereditary hypergonadotropic ovarian failure // Cell. – 1995. – **82**. – P. 959–968.
- Aittomaki K., Herva R., Stenman U.H., Juntunen K., Ylostalo P., Hovatta O., de la Chapelle A. Clinical features of primary ovarian failure caused by a point mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1996. – **81**. – P. 3722–3726.
- Allingham-Hawkins D.J., Babul-Hirji R., Chitayat D., Holden J.J.A., Yang K.T., Lee C., Hudson R., Gorwill H., Nolin S.L., Glicksman A., Jenkins E.C., Brown W.T., Howard-Peebles P.N., Becchi C., Cummings E., Fallon L., Seitz S., Black S.H., Vianna-Morgante A.M., Costa S.S., Otto P.A., Mingroni-Netto R.C., Murray A., Webb J., MacSwinney F., Dennis N., Jacobs P.A., Syrrou M., Georgiou I., Patsalis P.C., Giovannucci Uzielli M.L., Guarducci S., Lapi E., Cecconi A., Ricci U., Ricotti G., Biondi C., Scarselli B., Vieri F. Fragile X premutation is a significant risk factor for premature ovarian failure: the international collaborative POF in fragile X study – preliminary data // Am. J. Med. Genet. – 1999. – **83**. – P. 322–325.
- Alvarez-Nava F., Soto M., Martinez M.C., Prieto M., Alvarez Z. FISH and PCR analyses in three patients with 45,X/46,X,idic(Y) karyotype: clinical and pathologic spectrum // Ann. Genet. – 2003. – **46**. – P. 443–448.
- Amati P., Chomel J.C., Nivelon-Chevalier A., Gilgenkrantz S., Kitzis A., Kaplan J., Bonneau D. A gene for blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus syndrome maps to chromosome 3q23 // Hum. Genet. – 1995. – **96**. – P. 213–215.
- Amati P., Gasparini P., Zlotogora J., Zelante L., Chomel J.C., Kitzis A., Kaplan J., Bonneau D. A gene for premature ovarian failure associated with eyelid malformation maps to chromosome 3q22-23 // Am. J. Hum. Genet. – 1996. – **58**. – P. 1089–1092.
- Anahory T., Andreo B., Regnier-Vigouroux G., Soulie J.P., Baudouin M., Demaille J., Pellestor F. Sequential multiple probe fluorescence in-situ hybridization analysis of human oocytes and polar bodies by combining centromeric labelling and whole chromosome painting // Mol. Hum. Reprod. – 2003. – **9**. – P. 557–585.
- Andersson S., Geissler W.M., Wu L., Davis D.L., Grumbach M.M., New M.I., Schwartz H.P., Blethen S.L., Mendonca B.B., Bloise W., Witchel S.F., Cutler G.B. Jr., Griffin J.E., Wilson J.D., Russel D.W. Molecular genetics and pathophysiology of 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase 3 deficiency // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1996. – **81**. – P. 130–136.

- Angell R.R., Xian J., Keith J., Ledger W., Baird D.T. First meiotic division abnormalities in human oocytes: mechanism of trisomy formation // *Cytogenet. Cell. Genet.* – 1994. – **65**. – P. 194–202.
- Ayuso M.C., Bello M.J., Benitez J., Sanchez-Cascos A., Mendoza G. Two fertile Turner women in a family // *Clin. Genet.* – 1984. – **26**. – P. 591–596.
- Bandyopadhyay R., Heller A., Knox-DuBois C., McCaskill C., Berend S.A., Page S.L., Shaffer L.G. Parental origin and timing of de novo Robertsonian translocation formation // *Am. J. Hum. Genet.* – 2002. – **71**. – P. 1456–1462.
- Barbieri R.L., Smith S., Ryan K.J. The role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of ovarian hyperandrogenism // *Fertil. Steril.* – 1988. – **50**. – P. 197–212.
- Bardoni B., Zanaria E., Guioli S., Floridia G., Worley K.C., Tonini G., Ferrante E., Chiumello G., McCabe E.R.B., Fraccaro M., Zuffardi O., Camerino G. A dosage sensitive locus at chromosome Xp21 is involved in male to female sex reversal // *Nat. Genet.* – 1994. – **7**. – P. 497–501.
- Barton D.E., Yang-Feng T.L., Mason A.J., Seeburg P.H., Francke U. Mapping of genes for inhibin subunits alpha, beta A, and beta B on human and mouse chromosomes and studies of jsd mice // *Genomics.* – 1989. – **5**. – P. 91–99.
- Beck-Peccoz P., Persani L. Premature ovarian failure // *Orphanet J. Rare Dis.* – 2006. – **1**:9.
- Beever C.L., Stephenson M.D., Penaherrera M.S., Jiang R.H., Kalousek D.K., Hayden M., Field L., Brown C.J., Robinson W.P. Skewed X-chromosome inactivation is associated with trisomy in women ascertained on the basis of recurrent spontaneous abortion or chromosomally abnormal pregnancies // *Am. J. Hum. Genet.* – 2003. – **72**. – P. 399–407.
- Belgorosky A., Pepe C., Marino R., Guercio G., Saraco N., Vaiani E., Rivarola M.A. Hypothalamic-pituitary-ovarian axis during infancy, early and late prepuberty in an aromatase-deficient girl who is a compound heterozygote for two new point mutations of the CYP19 gene // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – **88**. – P. 5127–5131.
- Belmont J.W. Genetic control of X inactivation and processes leading to X-inactivation skewing // *Am. J. Hum. Genet.* – 1996. – **58**. – P. 1101–1108.
- Beranova M., Oliveira L.M.B., Bedecarrats G.Y., Schipani E., Vallejo M., Ammini A.C., Quintos J.B., Hall J.E., Martin K.A., Hayes F.J., Pitteloud N., Kaiser U.B., Crowley W.F. Jr., Seminara S.B. Prevalence, phenotypic spectrum, and modes of inheritance of gonadotropin-releasing hormone receptor mutations in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – **86**. – P. 1580–1588.
- Berend S.A., Horwitz J., McCaskill C., Shaffer L.G. Identification of uniparental disomy following prenatal detection of Robertsonian translocations and isochromosomes // *Am. J. Hum. Genet.* – 2000. – **66**. – P. 1787–1793.
- Bhagavath B., Podolsky R.H., Ozata M., Bolu E., Bick D.P., Kulharya A., Sherins R.J., Layman L.C. Clinical and molecular characterization of a large sample of patients with hypogonadotropic hypogonadism // *Fertil. Steril.* – 2006. – **85**. – P. 706–713.
- Biason-Lauber A., Konrad D., Navratil F., Schoenle E.J. A WNT4 mutation associated with Mullerian-duct regression and virilization in a 46,XX woman // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – **351**. – P. 792–798.
- Binder G., Koch A., Wajs E., Ranke M.B. Nested polymerase chain reaction study of 53 cases with Turner's syndrome: is cytogenetically undetected Y mosaicism common? // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1995. – **80**. – P. 3532–3536.
- Bione S., Sala C., Manzini C., Arrigo G., Zuffardi O., Banfi S., Borsani G., Jonveaux P., Philippe C., Zuccotti M., Ballabio A., Toniolo D. A human homologue of the *Drosophila melanogaster* diaphanous gene is disrupted in a patient with premature ovarian failure: evidence for conserved function in oogenesis and implications for human sterility // *Am. J.*

Hum. Genet. – 1998. – **62**. – P. 533–541.

*Bongiovanni A.M.* The adrenogenital syndrome with deficiency of  $3\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase // J. Clin. Invest. – 1962. – **41**. – P. 2086–2092.

*Braat D.D.M., Smits A.P.T., Thomas C.M.G.* Menstrual disorders and endocrine profiles in fragile X carriers prior to 40 years of age: a pilot study // Am. J. Med. Genet. – 1999. – **83**. – P. 327–328.

*Brisken C., Heineman A., Chavarria T., Elenbaas B., Tan J., Dey S.K., McMahon J.A., McMahon A.P., Weinberg R.A.* Essential function of Wnt-4 in mammary gland development downstream of progesterone signaling // Genes Dev. – 2000. – **14**. – P. 650–654.

*Brown C.J., Ballabio A., Rupert J.L., Lafreniere R.G., Grompe M., Tonlorenzi R., Willard H.F.* A gene from the region of the human X inactivation centre is expressed exclusively from the inactive X chromosome // Nature. – 1991a. – **349**. – P. 38–44.

*Brown C.J., Lafreniere R.G., Powers V.E., Sebastio G., Ballabio A., Pettigrew A.L., Ledbetter D.H., Levy E., Craig I.W., Willard H.F.* Localization of the X inactivation centre on the human X chromosome in Xq13 // Nature. – 1991b. – **349**. – P. 82–84.

*Bulletti C., Flamigni C., Giacomucci E.* Reproductive failure due to spontaneous abortion and recurrent miscarriage // Hum. Reprod. Update. – 1996. – **2**. – P. 118–136.

*Bulun S.E., Takayama K., Suzuki T., Sasano H., Yilmaz B., Sebastian S.* Organization of the human aromatase p450 (CYP19) gene // Semin. Reprod. Med. – 2004. – **22**. – P. 5–9.

*Burghen G.A., Givens J.R., Kitabchi A.E.* Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1980. – **50**. – P. 113–116.

*Burns K.H., Matzuk M.M.* Minireview: Genetic models for the study of gonadotropin actions // Endocrinology. – 2002. – **143**. – P. 2823–2835.

*Byrne J.L., Ward K.* Genetic factors in recurrent abortion // Clin. Obstet. Gynecol. – 1994. – **37**. – P. 693–704.

*Campbell I.G., Thomas E.J.* Endometriosis: candidate genes // Hum. Reprod. Update. – 2001. – **7**. – P. 15–20.

*Canto P., de la Chesnaye E., Lopez A., Cervantes B., Chavez B., Vilchis F., Reyes A., Ulloa-Aguirre A., Kofman-Alfaro S., Mendez J.P.* A mutation in the 5' non-high mobility group box region of the SRY gene in patients with Turner syndrome and Y mosaicism // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2000. – **85**. – P. 1908–1911.

*Capkova P., Adamova K., Santava A., Braunerova B., Kolarova J., Polak P., Sobek A., Oborna I., Santavy J.* Importance of genetic testing in couples with reproductive disorders // Ceska Gynekol. – 2004. – **69**. – P. 66–71.

*Chandley A.C.* Infertility and recurrent abortion // Principles and Practice of Medical Genetics / Eds A.E.H. Emery, D.L. Rimoin. – Edinburgh.: Churchill Livingstone, 1990. – P. 313–319.

*Chen S.A., Besman M.J., Sparkes R.S., Zollman S., Klisak I., Mohandas T., Hall P.F., Shively J.E.* Human aromatase: cDNA cloning, Southern blot analysis, and assignment of the gene to chromosome 15 // DNA. – 1988. – **7**. – P. 27–38.

*Chrousos G.P., Torpy D.J., Gold P.W.* Interactions between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system: clinical implications // Ann. Intern. Med. – 1998. – **129**. – P. 229–240.

*Chu C.E., Donaldson M.D., Kelnar C.J., Smail P.J., Greene S.A., Paterson W.F., Connor J.M.* Possible role of imprinting in the Turner phenotype // J. Med. Genet. – 1994. – **31**. – P. 840–842.

*Chudley A.E., Stoerber G.P., Greenberg C.R.* Intrauterine growth retardation and minor anomalies in 47,XXX children // Birth. Defects Orig. Artic. Ser. – 1990. – **26**. – P. 267–272.

- Chung B.C., Mattson K.J., Voutilainen R., Mohandras T.K., Miller W.L.* Human cholesterol side-chain cleavage enzyme, P450scc: cDNA cloning, assignment of the gene to chromosome 15, and expression in the placenta // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1986. – **83.** – P. 8962–8966.
- Clyde J.M., Hogg J.E., Rutherford A.J., Picton H.M.* Karyotyping of human metaphase II oocytes by multifluor fluorescence in situ hybridization // *Fertil. Steril.* – 2003. – **80.** – P. 1003–1011.
- Cockwell A.E., Jacobs P.A., Beal S.J., Crolla J.A.* A study of cryptic terminal chromosome rearrangements in recurrent miscarriage couples detects unsuspected acrocentric pericentromeric abnormalities // *Hum. Genet.* – 2003. – **112.** – P. 298–302.
- Cohen P.N., Givens J.R., Wiser W.L., Wilroy R.S., Summitt R.L., Coleman S.A., Andersen R.N.* Polycystic ovarian disease, maturation arrest of spermiogenesis, and Klinefelter's syndrome in siblings of a family with familial hirsutism // *Fertil. Steril.* – 1975. – **26.** – P. 1228–1238.
- Collins A.L., Cockwell A.E., Jacobs P.A., Dennis N.R.* A comparison of the clinical and cytogenetic findings in nine patients with a ring (X) cell line and 16 45,X patients // *J. Med. Genet.* – 1994. – **31.** – P. 528–533.
- Conway G.S.* Clinical manifestations of genetic defects affecting gonadotropins and their receptors // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* – 1996. – **45.** – P. 657–663.
- Conway G.S., Hettiarachchi S., Murray A., Jacobs P.A.* Fragile X premutations in familial premature ovarian failure // *Lancet.* – 1995. – **346.** – P. 309–310.
- Conway G.S., Payne N.N., Webb J., Murray A., Jacobs P.A.* Fragile X premutation screening in women with premature ovarian failure // *Hum. Reprod.* – 1998. – **13.** – P. 1184–1187.
- Cooper H.E., Spellacy W.N., Prem K.A., Cohen W.D.* Hereditary factors in the Stein-Leventhal syndrome // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1968. – **100.** – P. 371–387.
- Costello J.F., Plass C.* Methylation matters // *J. Med. Genet.* – 2001. – **38.** – P. 285–303.
- Coulam C.B., Stern J.J.* Endocrine factors associated with recurrent spontaneous abortion // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 1994. – **37.** – P. 730–744.
- Cramer D.W., Harlow B.L., Willett W.C., Welch W.R., Bell D.A., Scully R.E., Ng W.G., Knapp R.C.* Galactose consumption and metabolism in relation to the risk of ovarian cancer // *Lancet.* – 1989. – **2.** – P. 66–71.
- Cramer D.W., Muto M.G., Reichardt J.K., Xu H., Welch W.R., Valles B., Ng W.G.* Characteristics of women with a family history of ovarian cancer. I. Galactose consumption and metabolism // *Cancer.* – 1994. – **74.** – P. 1309–1317.
- Cramer D.W., Hornstein M.D., Ng W.G., Barbieri R.L.* Endometriosis associated with the N314D mutation of galactose-1-phosphate uridyl transferase (GALT) // *Mol. Hum. Reprod.* – 1996. – **2.** – P. 149–152.
- Cramer D.W., Xu H., Welch W.* The relationship of endometrioid and clear cell cancer of the ovary to endometriosis – shared risk factors // *J. Soc. Gynecol. Invest.* – 1997. – **4.** – P. A169.
- Crisponi L., Deiana M., Loi A., Chiappe F., Uda M., Amati P., Bisceglia L., Zelante L., Nagaraja R., Porcu S., Ristaldi M.S., Marzella R., Rocchi M., Nicolino M., Lienhardt-Roussie A., Nivelon A., Verloes A., Schlessinger D., Gasparini P., Bonneau D., Cao A., Pilia G.* The putative forkhead transcription factor FOXL2 is mutated in blepharophimosis/ptosis/epicanthus inversus syndrome // *Nat. Genet.* – 2001. – **27.** – P. 159–166.
- Cronister A., Schreiner R., Wittenberger M., Amiri K., Harris K., Hagerman R.J.* Heterozygous fragile X female: historical, physical, cognitive, and cytogenetic features // *Am. J. Med. Genet.* – 1991. – **38.** – P. 269–274.
- Dailey T., Dale B., Cohen J., Munne S.* Association between nondisjunction and maternal age in meiosis-II in human oocytes // *Am. J. Hum. Genet.* – 1996. – **59.** – P. 176–184.
- Damiani D., Guedes D.R., Fellous M., Barboux S., McElreavey K., Kalil J., Goldberg A.C.K., Moreira-Filho C.A., Barbosa A.,*

- Manna T.D., Dichtchekian V., Setian N.* Ullrich-Turner syndrome: relevance of searching for Y chromosome fragments // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 1999. – **12**. – P. 827–831.
- Davis R.M.* Localisation of male determining factors in man: a thorough review of structural anomalies of the Y chromosome // *J. Med. Genet.* – 1981. – **18**. – P. 161–195.
- Davison R.M., Quilter C.R., Webb J., Murray A., Fisher A.M., Valentine A., Serhal P., Conway G.S.* A familial case of X chromosome deletion ascertained by cytogenetic screening of women with premature ovarian failure // *Hum. Reprod.* – 1998. – **13**. – P. 3039–3041.
- Davison R.M., Fox M., Conway G.S.* Mapping of the POF1 locus and identification of putative genes for premature ovarian failure // *Mol. Hum. Reprod.* – 2000. – **6**. – P. 314–318.
- De Baere E., Lemercier B., Christin-Maitre S., Durval D., Messiaen L., Fellous M., Veitia R.* FOXL2 mutation screening in a large panel of POF patients and XX males // *J. Med. Genet.* – 2002. – **39**. – P. e43.
- De la Chapelle A.* Sex chromosome abnormalities // *Principles and Practice of Medical Genetics.* / Eds A.E.H. Emery, D.L. Rimoin – Edinburgh.: Churchill Livingstone, 1990. – P. 273–300.
- De Roux N., Young J., Misrahi M., Genet R., Chanson P., Schaison G., Milgrom E.* A family with hypogonadotropic hypogonadism and mutations in the gonadotropin-releasing hormone receptor // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – **337**. – P. 1597–1602.
- Diamanti-Kandarakis E., Piperi C.* Genetics of polycystic ovary syndrome: searching for the way out of the labyrinth // *Hum. Reprod. Update.* – 2005. – **11**. – P. 631–643.
- Diamanti-Kandarakis E., Bartzis M.I., Bergiele A.T., Tsianateli T.C., Kouli C.R.* Microsatellite polymorphism (tttta)<sub>n</sub> at –528 base pairs of gene CYP11 $\alpha$  influences hyperandrogenemia in patients with polycystic ovary syndrome // *Fertil. Steril.* – 2000. – **73**. – P. 735–741.
- Diego-Alvarez D., Garcia-Hoyos M., Trujillo M.J., Gonzalez-Gonzalez C., Rodriguez de Alba M., Ayuso C., Ramos-Corrales C., Lorda-Sanchez I.* Application of quantitative fluorescent PCR with short tandem repeat markers to the study of aneuploidies in spontaneous miscarriages // *Hum. Reprod.* – 2005. – **20**. – P. 1235–1243.
- Diego-Alvarez D., Ramos-Corrales C., Garcia-Hoyos M., Bustamante-Aragones A., Cantalapedra D., Diaz-Recasens J., Vallespin-Garcia E., Ayuso C., Lorda-Sanchez I.* Double trisomy in spontaneous miscarriages: cytogenetic and molecular approach // *Hum. Reprod.* – 2006. – **21**. – P. 958–966.
- Di Pasquale E., Beck-Peccoz P., Persani L.* Hypergonadotropic ovarian failure associated with an inherited mutation of human bone morphogenetic protein-15 (BMP15) gene // *Am. J. Hum. Genet.* – 2004. – **75**. – P. 106–111.
- DiZegera G.S., Hodgen G.D.* Fluorescence localization of luteinizing hormone/human chorionic gonadotropin uptake in the primate ovary. 2. Changing distribution during selection of the dominant follicle // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1980a. – **51**. – P. 903–907.
- DiZegera G.S., Hodgen G.D.* Changing functional status of the monkey corpus luteum // *Biol. Reprod.* – 1980b. – **23**. – P. 253–263.
- DiZegera G.S., Hodgen G.D.* Cessation of folliculogenesis during the primate luteal phase // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1980c. – **51**. – P. 158–160.
- DiZegera G.S., Hodgen G.D.* The primate ovarian cycle: suppression of human menopausal gonadotropin-induced follicular growth in the presence of the dominant follicle // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1980d. – **50**. – P. 819–825.
- DiZegera G.S., Richardson C.L., Davies T.F., Hodgen G.D., Catt K.J.* Fluorescence localization of luteinizing hormone/human chorionic gonadotropin uptake in the primate ovary: characterization of the preovulatory ovary // *Fertil. Steril.* – 1980a. – **34**. – P. 379–385.
- DiZegera G.S., Marut E.L., Turner C.K., Hodgen G.D.* Asymmetrical ovarian function

during recruitment and selection of the dominant follicle in the menstrual cycle of the rhesus monkey // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1980b. – **51**. – P. 698–701.

*DiZegera G.S., Nixon W.E., Hodgen G.D.* Intercycle serum follicle-stimulating hormone elevations: significance in recruitment and selection of the dominant follicle and assessment of corpus luteum normalcy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1980b. – **50**. – P. 1046–1048.

*Dong J., Albertini D.F., Nishimori K., Kumar T.R., Lu N., Matzuk M.M.* Growth differentiation factor-9 is required during early ovarian folliculogenesis // *Nature*. – 1996. – **383**. – P. 531–535.

*Dube J.L., Wang P., Elvin J., Lyons K.M., Celeste A.J., Matzuk M.M.* The bone morphogenetic protein 15 gene is X-linked and expressed in oocytes // *Mol. Endocrinol.* – 1998. – **12**. – P. 1809–1817.

*Dufau M.L.* The luteinizing hormone receptor // *Annu. Rev. Physiol.* – 1998. – **60**. – P. 461–496.

*Dunaif A., Xia J., Book C.B., Schenker E., Tang Z.* Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome // *J. Clin. Invest.* – 1995. – **96**. – P. 801–810.

*Dundar M., Lowther G., Acar H., Kurtoglu S., Demiryilmaz F., Kucukaydin M.* A case of ambiguous genitalia presenting with a 45,X/46,Xr(Y)(p11.2;q11.23)/47,X,idic(Y)(p11.2),idic(Y)(p11.2) karyotype // *Ann. Genet.* – 2001. – **44**. – P. 5–8.

*Duzcan F., Atmaca M., Cetin G.O., Bagci H.* Cytogenetic studies in patients with reproductive failure // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2003. – **82**. – P. 53–56.

*Edmonds D.K.* Congenital malformations of the genital tract and their management // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2003. – **17**. – P. 19–40.

*Ehrmann D.A.* Polycystic ovary syndrome // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – **352**. – P. 1223–1236.

*Elahi E., Ronaghi M.* Pyrosequencing: a tool for DNA sequencing analysis // *Methods Mol. Biol.* – 2004. – **255**. – P. 211–220.

*Ellison J.W., Wardak Z., Young M.F., Gehron Robey P., Laig-Webster M., Chiong W.* PHOG, a candidate gene for involvement in the short stature of Turner syndrome // *Hum. Mol. Genet.* – 1997. – **6**. – P. 1341–1347.

*Elsheikh M., Dunger D.B., Conway G.S., Wass J.A.H.* Turner's syndrome in adulthood // *Endocr. Rev.* – 2002. – **23**. – P. 120–140.

*Fauser B.C.J.M.* Reproductive Medicine. Molecular, Cellular and Genetic Fundamentals. – Boca Raton etc.: The Parthenon Publishing Group, 2003. – 695 p.

*Ferriman D., Purdie A.W.* The inheritance of polycystic ovarian disease and a possible relationship to premature balding // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 1979. – **11**. – P. 291–300.

*Fimiani G., Laperuta C., Falco G., Ventruto V., D'Urso M., Ursini M.V., Miano M.G.* Heterozygosity mapping by quantitative fluorescent PCR reveals an interstitial deletion in Xq26.2-q28 associated with ovarian dysfunction // *Hum. Reprod.* – 2006. – **21**. – P. 529–535.

*Fitch N., de Saint Victor J., Richer C.L., Pinsky L., Sitahal S.* Premature menopause due to a small deletion in the long arm of the X chromosome: a report of three cases and a review // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1982. – **142**. – P. 968–972.

*Ford C.E., Jones K.W., Polani P.E., de Almeida J.C., Briggs J.H.* A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome) // *Lancet*. – 1959. – **1**. – P. 711–713.

*Foresta C., Ferlin A., Gianaroli L., Dallapiccola B.* Guidelines for the appropriate use of genetic tests in infertile couples // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2002. – **10**. – P. 303–312.

*Foudila T., Soderstrom-Anttila V., Hovatta O.* Turner's syndrome and pregnancies after oocyte donation // *Hum. Reprod.* – 1999. – **14**. – P. 532–535.

- Fraccaro M., Maraschio P., Pasquali F., Scappaticci S.* Women heterozygous for deficiency of the (p21 leads to pter) region of the X chromosome are fertile // *Hum. Genet.* – 1977. – **39**. – P. 283–292.
- Franco B., Guioli S., Pragliola A., Incerti B., Bardoni B., Tonlorenzi R., Carrozzo R., Maestrini E., Pieretti M., Taillon-Miller P., Brown C.J., Willard H.F., Lawrence C., Peresico M.G., Camerino G., Ballabio A.* A gene deleted in Kallmann's syndrome shares homology with neural cell adhesion and axonal path-finding molecules // *Nature.* – 1991. – **353**. – P. 529–536.
- Franks S., Gharani N., McCarthy M.* Candidate genes in polycystic ovary syndrome // *Hum. Reprod. Update.* – 2001. – **7**. – P. 405–410.
- Frias J.L., Davenport M.L.* Committee on Genetics, and Section on Endocrinology // *Pediatrics.* – 2003. – **111**. – P. 692–702.
- Fryns J.-P.* Y-chromosome mosaicism with ring Y-chromosome/idic(Y)(p11.2) and normal ovarian development // *Ann. Genet.* – 2001. – **44**. – P. 169.
- Fryns J.-P., Van Buggenhout G.* Structural chromosome rearrangements in couples with recurrent fetal wastage // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 1998. – **81**. – P. 171–176.
- Fu Y.H., Kuhl D.P., Pizzuti A., Pieretti M., Sutcliffe J.S., Richards S., Verkerk A.J., Holden J.J., Fenwick R.G. Jr., Warren S.T. et al.* Variation of the CGG repeat at the fragile X site results in genetic instability: resolution of the Sherman paradox // *Cell.* – 1991. – **67**. – P. 1047–1058.
- Fuhrer D.* Lessons from studies of complex genetic disorders: identification of FOXL2 – a novel transcription factor on the wing to fertility // *Eur. J. Endocrinol.* – 2002. – **146**. – P. 15–18.
- Furui K., Suganuma N., Tsukahara S., Asada Y., Kikkawa F., Tanaka M., Ozawa T., Tomoda Y.* Identification of two point mutations in the gene coding luteinizing hormone (LH) beta-subunit, associated with immunologically anomalous LH variants // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1994. – **78**. – P. 107–113.
- Gekas J., Thepot F., Turleau C., Siffroi J.P., Dadoune J.P., Briault S., Rio M., Bourouillou G., Carre-Pigeon F., Wasels R., Benzacken B.* Chromosomal factors of infertility in candidate couples for ICSI: an equal risk of constitutional aberrations in women and men // *Hum. Reprod.* – 2001. – **16**. – P. 82–90.
- Gell J.S.* Mullerian anomalies // *Semin. Reprod. Med.* – 2003. – **21**. – P. 375–388.
- Gersak K., Meden-Vrtovec H., Peterlin B.* Fragile X premutation in women with sporadic premature ovarian failure in Slovenia // *Hum. Reprod.* – 2003. – **18**. – P. 1637–1640.
- Gharani N., Waterworth D.M., Batty S., White D., Gilling-Smith C., Conway G.S., McCarthy M., Franks S., Williamson R.* Association of the steroid synthesis gene CYP11a with polycystic ovary syndrome and hyperandrogenism // *Hum. Mol. Genet.* – 1997. – **6**. – P. 397–402.
- Giannelli F., Green P.M.* The X chromosome and the rate of deleterious mutations in humans // *Am. J. Hum. Genet.* – 2000. – **67**. – P. 515–517.
- Gicquel C., Gaston V., Cabrol S., Le Bouc Y.* Assessment of Turner's syndrome by molecular analysis of the X chromosome in growth-retarded girls // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1998. – **83**. – P. 1472–1476.
- Giovannucci Uzielli M.L., Guarducci S., Lapi E., Cecconi A., Ricci U., Ricotti G., Biondi C., Scarselli B., Vieri F., Scarnato P., Gori F., Sereni A.* Premature ovarian failure (POF) and fragile X premutation females: from POF to fragile X carrier identification, from fragile X carrier diagnosis to POF association data // *Am. J. Med. Genet.* – 1999. – **84**. – P. 300–303.
- Goddijn M., Leschot N.J.* Genetic aspects of miscarriage // *Ballieres Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2000. – **14**. – P. 855–865.
- Goswami D., Conway G.S.* Premature ovarian failure // *Hum. Reprod. Update.* – 2005. – **11**. – P. 391–410.
- Goswami R., Goswami D., Kabra M., Gupta N., Dubey S., Dadhwal V.* Prevalence of the triple X



- syndrome in phenotypically normal women with premature ovarian failure and its association with autoimmune thyroid disorders // *Fertil. Steril.* – 2003. – **80**. – P. 1052–1054.
- Govind A., Obhrai M.S., Clayton R.N.* Polycystic ovaries are inherited as an autosomal dominant trait: analysis of 29 polycystic ovary syndrome and 10 control families // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1999. – **84**. – P. 38–43.
- Gromoll J., Simoni M., Nordhoff V., Behre H.M., De Geyter C., Nieschlag E.* Functional and clinical consequences of mutations in the FSH receptor // *Mol. Cell Endocrinol.* – 1996. – **125**. – P. 177–182.
- Guichet A., Briault S., Moraine C., Turleau C.* Trisomy X: retrospective study // *Ann. Genet.* – 1996. – **39**. – P. 117–122.
- Gutierrez-Angulo M., Lazalde B., Vasquez A.I., Leal C., Corral E., Rivera H.* del(X)(p22.1)/r(X)(p22.1q28) Dynamic mosaicism in a Turner syndrome patient // *Ann. Genet.* – 2002. – **45**. – P. 17–20.
- Gutierrez-Mateo C., Benet J., Starke H., Oliver-Bonet M., Munne S., Liehr T., Navarro J.* Karyotyping of human oocytes by cenM-FISH, a new 24-colour centromere-specific technique // *Hum. Reprod.* – 2005a. – **20**. – P. 3395–3401.
- Gutierrez-Mateo C., Gadea L., Benet J., Wells D., Munne S., Navarro J.* Aneuploidy 12 in a Robertsonian (13;14) carrier: Case report // *Hum. Reprod.* – 2005b. – **20**. – P. 1256–1260.
- Guttenbach M., Koschorz B., Bernthaler U., Grimm T., Schmid M.* Sex chromosome loss and aging: in situ hybridization studies on human interphase nuclei // *Am. J. Hum. Genet.* – 1995. – **57**. – P. 1143–1150.
- Halme J., Hammond M.G., Hulka J.F., Raj S.G., Talbert L.M.* Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis // *Obstet. Gynecol.* – 1984. – **64**. – P. 151–154.
- Hardelin J.P., Levilliers J., Young J., Pholsena M., Legouis R., Kirk J., Bouloux P., Petit C., Schaison G.* Xp22.3 deletions in isolated familial Kallmann's syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1993. – **76**. – P. 827–831.
- Harlow C.R., Shaw H.J., Hillier S.G., Hodges J.K.* Factors influencing follicle-stimulating hormone-responsive steroidogenesis in marmoset granulosa cells: effects of androgens and the stage of follicular maturity // *Endocrinology.* – 1988. – **122**. – P. 2780–2787.
- Harris S.E., Chand A.L., Winship I.M., Gersak K., Aittomaki K., Shelling A.N.* Identification of novel mutations in FOXL2 associated with premature ovarian failure // *Mol. Hum. Reprod.* – 2002. – **8**. – P. 729–733.
- He C., Song Y., He X., Zhang W., Liao L.* No association of endometriosis with galactose-1-phosphate uridyl transferase mutations in a Chinese population // *Environ. Mol. Mutagen.* – 2006. – **47**. – P. 307–309.
- Heikkila M., Peltoketo H., Leppaluoto J., Ilves M., Vuolteenaho O., Vainio S.* Wnt-4 deficiency alters mouse adrenal cortex function, reducing aldosterone production // *Endocrinology.* – 2002. – **143**. – P. 4358–4365.
- Holzgreve W., Schonberg S.A., Douglas R.G., Golbus M.S.* X-chromosome hyperploidy in couples with multiple spontaneous abortions // *Obstet. Gynecol.* – 1984. – **63**. – P. 237–240.
- Hovatta O., Wright C., Krausz T., Hardy K., Winston R.M.L.* Human primordial, primary and secondary ovarian follicles in long-term culture: effect of partial isolation // *Hum. Reprod.* – 1999. – **14**. – P. 2519–2524.
- Hovatta O., Soderstrom-Anttila V., Foudila T., Tuomivaara L., Juntunen K., Tiitinen A., Aittomaki K.* Pregnancies after oocyte donation in women with ovarian failure caused by an inactivating mutation in the follicle stimulating hormone receptor // *Hum. Reprod.* – 2002. – **17**. – P. 124–127.
- Hsieh Y.-Y., Lin W.-C., Chang C.-C., Tsai F.-J., Yu M.-T., Tsai H.-D., Tsai C.-H.* Turner syndrome with pseudodicentric Y chromosome mosaicism // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2002. – **19**. – P. 302–303.
- Hughes I.A.* Female development – all by

default? // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – **351**. – P. 748–750.

*Huhtaniemi I.* Mutations of gonadotrophin and gonadotrophin receptor genes: what do they teach us about reproductive physiology? // *J. Reprod. Fertil.* – 2000. – **119**. – P. 173–186.

*Huhtaniemi I.T., Aittomaki K.* Mutations of follicle-stimulating hormone and its receptor: effects on gonadal function // *Eur. J. Endocrinol.* – 1998. – **138**. – P. 473–481.

*Huhtaniemi I., Jiang M., Nilsson C., Pettersson K.* Mutations and polymorphisms in gonadotropin genes // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 1999. – **151**. – P. 89–94.

*ISCN 2005.* An International System for Human Cytogenetic Nomenclature / Eds L.G. Shaffer, N. Tommerup. – Basel : Karger, 2005. – 128 p.

*Ito Y., Fisher C.R., Conte F.A., Grumbach M.M., Simpson E.R.* Molecular basis of aromatase deficiency in an adult female with sexual infantilism and polycystic ovaries // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1993. – **90**. – P. 11673–11677.

*Jackson R.S., Creemers J.W.M., Ohagi S., Raffin-Sanson M.-L., Sanders L., Montague C.T., Hutton J.C., O'Rahilly S.* Obesity and impaired prohormone processing associated with mutations in the human prohormone convertase 1 gene // *Nat. Genet.* – 1997. – **16**. – P. 303–306.

*Jacobs P.A.* The chromosome complement of human gametes // *Oxf. Rev. Reprod. Biol.* – 1992. – **14**. – P. 47–72.

*Jacobs P.A., Baikie A.G., Brown W.M., MacGregor T.N., MacLean N., Harnden D.G.* Evidence for the existence of the human super female // *Lancet.* – 1959. – **2**. – P. 423–425.

*Jacobs P., Dalton P., James R., Mosse K., Power M., Robinson D., Skuse D.* Turner syndrome: a cytogenetic and molecular study // *Ann. Hum. Genet.* – 1997. – **61**. – P. 471–483.

*Jahanfar S., Eden J.A., Warren P., Seppala M., Nguyen T.V.* A twin study of polycystic ovary syndrome // *Fertil. Steril.* – 1995. – **63**. – P. 478–486.

*James R.S., Coppin B., Dalton P., Dennis N.R., Mitchell C., Sharp A.J., Skuse D.H., Thomas N.S., Jacobs P.A.* A study of females with deletions of the short arm of the X chromosome // *Hum. Genet.* – 1998. – **102**. – P. 507–516.

*Jameson J.L.* Inherited disorders of the gonadotropin hormones // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 1996. – **125**. – P. 143–149.

*Jani M.M., Torchia B.S., Pai G.S., Migeon B.R.* Molecular characterization of tiny ring X chromosomes from females with functional X chromosome disomy and lack of cis X inactivation // *Genomics.* – 1995. – **27**. – P. 182–188.

*Jeays-Ward K., Dandonneau M., Swain A.* Wnt4 is required for proper male as well as female sexual development // *Dev. Biol.* – 2004. – **276**. – P. 431–440.

*Jordan B.K., Mohammed M., Ching S.T., Delot E., Chen X.-N., Dewing P., Swain A., Rao P.N., Elejalde B.R., Vilain E.* Up-regulation of WNT-4 signaling and dosage-sensitive sex reversal in humans // *Am. J. Hum. Genet.* – 2001. – **68**. – P. 1102–1109.

*Jost A.* Problems of fetal endocrinology: the gonadal and hypophyseal hormones – *Rec. Progr. Horm. Res.* – 1953. – **8**. – P. 379–418.

*Kalantaridou S.N., Chrousos G.P.* Molecular defects causing ovarian dysfunction // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 2000. – **900**. – P. 40–45.

*Kalantaridou S.N., Chrousos G.P.* Clinical review 148: Monogenic disorders of puberty // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – **87**. – P. 2481–2494.

*Karges B., Karges W., de Roux N.* Clinical and molecular genetics of the human GnRH receptor // *Hum. Reprod. Update.* – 2003. – **9**. – P. 523–530.

*Kater C.E., Biglieri E.G.* Disorders of steroid 17 alpha-hydroxylase deficiency // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 1994. – **23**. – P. 341–357.

*Kaufman F.R., Xu Y.K., Ng W.G., Silva P.D., Lobo R.A., Donnell G.N.* Gonadal function and

ovarian galactose metabolism in classic galactosemia // *Acta Endocrinol. (Copenh.)*. – 1989. – **120**. – P. 129–133.

*Kaya H., Sezik M., Ozkaya O., Kose S.A.* Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome associated with unilateral gonadal agenesis. A case report // *J. Reprod. Med.* – 2003. – **48**. – P. 902–904.

*Kenneson A., Cramer D.W., Warren S.T.* Fragile X premutations are not a major cause of early menopause // *Am. J. Hum. Genet.* – 1997. – **61**. – P. 1362–1369.

*Kent-First M.* The critical and expanding role of genetics in assisted reproduction // *Prenat. Diagn.* – 2000. – **20**. – P. 536–551.

*Khan-Sabir N., Carr B.R.* The normal menstrual cycle and the control of ovulation. In *Female Reproductive Endocrinology*, www.Endotext.org. – 2005.

*Khastgir G., Abdalla H., Thomas A., Korea L., Latache L., Studd J.* Oocyte donation in Turner's syndrome: an analysis of the factors affecting the outcome // *Hum. Reprod.* – 1997. – **12**. – P. 279–285.

*Kleczkowska A., Dmoch E., Kubien E., Fryns J.P., Van den Berghe H.* Cytogenetic findings in a consecutive series of 478 patients with Turner syndrome. The Leuven experience 1965–1989 // *Genet. Couns.* – 1990. – **1**. – P. 227–233.

*Klingensmith G.J., Garcia S.C., Jones H.W., Migeon C.J., Blizzard R.M.* Glucocorticoid treatment of girls with congenital adrenal hyperplasia: effects on height, sexual maturation, and fertility // *J. Pediatr.* – 1977. – **90**. – P. 996–1004.

*Kobayashi A., Behringer R.R.* Developmental genetics of the female reproductive tract in mammals // *Nat. Rev. Genet.* – 2003. – **4**. – P. 969–980.

*Kocova M., Siegel S.F., Wenger S.L., Lee P.A., Nalesnik M., Trucco M.* Detection of Y chromosome sequences in a 45,X/46,XXq-patient by Southern blot analysis of PCR-amplified DNA and fluorescent in situ

hybridization (FISH) // *Am. J. Med. Genet.* – 1995. – **55**. – P. 483–488.

*Kondo I., Nakamura N.* Regional mapping of GALT in the short arm of chromosome 9 // *Cytogenet. Cell Genet.* – 1984. – **37**. – P. 514.

*Krauss C.M., Turksoy R.N., Atkins L., McLaughlin C., Brown L.G., Page D.C.* Familial premature ovarian failure due to an interstitial deletion of the long arm of the X chromosome // *N. Engl. J. Med.* – 1987. – **317**. – P. 125–131.

*Kremer E.J., Pritchard M., Lynch M., Yu S., Holman K., Baker E., Warren S.T., Schlessinger D., Sutherland G.R., Richards R.I.* Mapping of DNA instability at the fragile X to a trinucleotide repeat sequence p(CCG)n // *Science*. – 1991. – **252**. – P. 1711–1714.

*Kuliev A., Verlinsky Y.* The role of preimplantation genetic diagnosis in women of advanced reproductive age // *Curr. Opin. Obstet.* – 2003. – **15**. – P. 233–238.

*Lajic S., Clauin S., Robins T., Vexiau P., Blanche H., Bellanne-Chantelot C., Wedell A.* Novel mutations in CYP21 detected in individuals with hyperandrogenism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – **87**. – P. 2824–2829.

*Laml T., Preyer O., Umek W., Hengstschlager M., Hanzal E.* Genetic disorders in premature ovarian failure // *Hum. Reprod. Update*. – 2002. – **8**. – P. 483–491.

*Larsen T., Gravholt C.H., Tillebeck A., Larsen H., Jensen M.B., Nielsen J., Friedrich U.* Parental origin of the X chromosome, X chromosome mosaicism and screening for hidden Y chromosome in 45,X Turner syndrome ascertained cytogenetically // *Clin. Genet.* – 1995. – **48**. – P. 6–11.

*Latronico A.C., Segaloff D.L.* Naturally occurring mutations of the luteinizing-hormone receptor: lessons learned about reproductive physiology and G protein-coupled receptors // *Am. J. Hum. Genet.* – 1999. – **65**. – P. 949–958.

*Latronico A.C., Anasti J., Arnhold I.J.P., Mendonca B.B., Domenice S., Albano M.C., Zachman K., Wajchenberg B.L., Tsigos C. A*

novel mutation of the luteinizing hormone receptor gene causing male gonadotropin-independent precocious puberty // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1995. – **80**. – P. 2490–2494.

*Latronico A.C., Anasti J., Arnhold I.J.P., Rapaport R., Mendonca B.B., Bloise W., Castro M., Tsigos C., Chrousos G.P.* Brief report: testicular and ovarian resistance to luteinizing hormone caused by inactivating mutations of the luteinizing hormone-receptor gene // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – **334**. – P. 507–512.

*Latronico A.C., Chai Y., Arnhold I.J.P., Liu X., Mendonca B.B., Segaloff D.L.* A homozygous microdeletion in helix 7 of the luteinizing hormone receptor associated with familial testicular and ovarian resistance is due to both decreased cell surface expression and impaired effector activation by the cell surface receptor // *Mol. Endocrinol.* – 1998. – **12**. – P. 442–450.

*Lau Y.F.* Gonadoblastoma, testicular and prostate cancers, and the TSPY gene // *Am. J. Hum. Genet.* – 1999. – **64**. – P. 921–927.

*Laue L., Chan W.Y., Hsueh A.J., Kudo M., Hsu S.Y., Wu S.M., Blomberg L., Cutler G.B. Jr.* Genetic heterogeneity of constitutively activating mutations of the human luteinizing hormone receptor in familial male-limited precocious puberty // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1995. – **92**. – P. 1906–1910.

*Layman L.C.* Human gene mutations causing infertility // *J. Med. Genet.* – 2002. – **39**. – P. 153–161.

*Layman L.C., Lee E.-J., Peak D.B., Namnoum A.B., Vu K.V., van Lingen B.L., Gray M.R., McDonough P.G., Reindollar R.H., Jameson J.L.* Delayed puberty and hypogonadism caused by mutations in the follicle-stimulating hormone  $\beta$ -subunit gene // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – **337**. – P. 607–611.

*Layman L.C., Cohen D.P., Jin M., Xie J., Li Z., Reindollar R.H., Bolbolan S., Bick D.P., Sherins R.R., Duck L.W., Musgrove L.C., Sellers J.C., Neill J.D.* Mutations in gonadotropin-releasing hormone receptor gene cause hypogonadotropic hypogonadism // *Nat. Genet.* – 1998. – **18**. – P. 14–15.

*Legro R.S., Strauss J.F. III.* Molecular progress in infertility: polycystic ovary syndrome // *Fertil. Steril.* – 2002. – **78**. – P. 569–576.

*Legro R.S., Driscoll D., Strauss J.F. III, Fox J., Dunaif A.* Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1998. – **95**. – P. 14956–14960.

*Li T.C., Makris M., Tomsu M., Tuckerman E., Laird S.* Recurrent miscarriage: aetiology, management and prognosis // *Hum. Reprod. Update.* – 2002. – **8**. – P. 463–481.

*Liao W.-X., Roy A.C., Chan C., Arulkumaran S., Ratnam S.S.* A new molecular variant of luteinizing hormone associated with female infertility // *Fertil. Steril.* – 1998. – **69**. – P. 102–106.

*Lim A.S., Ho A.T., Tsakok M.F.* Chromosomes of oocytes failing in-vitro fertilization // *Hum. Reprod.* – 1995. – **10**. – P. 2570–2575.

*Lo J.C., Schwitzgebel V.M., Tyrrell J.B., Fitzgerald P.A., Kaplan S.L., Conte F.A., Grumbach M.M.* Normal female infants born of mothers with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1999. – **84**. – P. 930–936.

*Loughlin S.A., Redha A., McIver J., Boyd E., Carothers A., Connor J.M.* Analysis of the origin of Turner's syndrome using polymorphic DNA probes // *J. Med. Genet.* – 1991. – **28**. – P. 156–158.

*Lukac Bajalo J., Mencej S., Karas N., Mlinar B., Zitnik I.P., Gersak K.* Q188R, K285N, and N314D mutation-associated alleles in the galactose-1-phosphate uridylyltransferase gene and female infertility // *Fertil. Steril.* – 2005. – **83**. – P. 776–778.

*Lyon M.F.* Gene action in the X-chromosome of the mouse (*Mus musculus L.*) // *Nature.* – 1961. – **190**. – P. 372–373.

*MacColl G., Quinton R., Bouloux P.M.* GnRH neuronal development: insights into hypogonadotropic hypogonadism // *Trends Endocrinol. Metab.* – 2002. – **13**. – P. 112–118.

- Magli M.C., Gianaroli L., Ferraretti A.P., Gordts S., Feliciani E.* Impact of parental gonosomal mosaicism detected in peripheral blood on preimplantation embryos // *Reprod. Biomed. Online.* – 2002. – **5**. – P. 306–312.
- Mahmood R., Brierley C.H., Faed M.J.W., Mills J.A., Delhanty J.D.A.* Mechanisms of maternal aneuploidy: FISH analysis of oocytes and polar bodies in patients undergoing assisted conception // *Hum. Genet.* – 2000. – **106**. – P. 620–626.
- Marozzi A., Vegetti W., Manfredini E., Tibiletti M.G., Testa G., Crosignani P.G., Ginelli E., Meneveri R., Dalpra L.* Association between idiopathic premature ovarian failure and fragile X premutation // *Hum. Reprod.* – 2000. – **15**. – P. 197–202.
- Marquez C., Cohen J., Munne S.* Chromosome identification in human oocytes and polar bodies by spectral karyotyping // *Cytogenet. Cell Genet.* – 1998. – **81**. – P. 254–258.
- Martin R.M., Lin C.J., Costa E.M.F., de Oliveira M.L., Carrilho A., Villar H., Longui C.A., Mendonca B.B.* P450c17 deficiency in Brazilian patients: biochemical diagnosis through progesterone levels confirmed by CYP17 genotyping // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – **88**. – P. 5739–5746.
- Matsuzaki S., Yanase T., Murakami T., Uehara S., Nawata H., Yajima A.* Induction of endometrial cycles and ovulation in a woman with combined 17 $\alpha$ -hydroxylase/17,20-lyase deficiency due to compound heterozygous mutations on the p45017 $\alpha$  gene // *Fertil. Steril.* – 2000. – **73**. – P. 1183–1186.
- Matthews C.H., Borgato S., Beck-Peccoz P., Adams M., Tone Y., Gambino G., Casagrande S., Tedeschini G., Benedetti A., Chatterjee V.K.K.* Primary amenorrhoea and infertility due to a mutation in the  $\beta$ -subunit of follicle-stimulating hormone // *Nat. Genet.* – 1993. – **5**. – P. 83–86.
- Matzuk M.M., Lamb D.J.* Genetic dissection of mammalian fertility pathways // *Nat. Cell Biol.* – 2002. – Suppl. 4. – P. s41–s49.
- Mau U.A., Backert I.T., Kaiser P., Kiesel L.* Chromosomal findings in 150 couples referred for genetic counselling prior to intracytoplasmic sperm injection // *Hum. Reprod.* – 1997. – **12**. – P. 930–937.
- McCauley E.* Disorders of sexual differentiation and development. Psychological aspects // *Pediatr. Clin. North. Am.* – 1990. – **37**. – P. 1405–1420.
- McDonough P.G., Mahesh V.B., Ellegood J.O.* Steroid, follicle-stimulating hormone, and luteinizing hormone profiles in identical twins with polycystic ovaries // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1972. – **113**. – P. 1072–1078.
- McGee E.A., Hsueh A.J.W.* Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles // *Endocr. Rev.* – 2000. – **21**. – P. 200–214.
- McGinnis W., Levine M.S., Hafen E., Kuroiwa A., Gehring W.J.* A conserved DNA sequence in homoeotic genes of the *Drosophila antennapedia* and bithorax complexes // *Nature.* – 1984. – **308**. – P. 428–433.
- McLaughlin D.T., Teixeira J., Donahoe P.K.* Perspective: reproductive tract development – new discoveries and future directions // *Endocrinology.* – 2001. – **142**. – P. 2167–2172.
- Mendes J.R.T., Strufaldi M.W.L., Delcelo R., Moises R.C.M.S., Vieira J.G., Kasamatsu T.S., Galera M.F., Andrade J.A.D., Verreschi I.T.N.* Y-chromosome identification by PCR and gonadal histopathology in Turner's syndrome without overt Y-mosaicism // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* – 1999. – **50**. – P. 19–26.
- Meng H., Hager K., Rivkees S.A., Gruen J.R.* Detection of Turner syndrome using high-throughput quantitative genotyping // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – **90**. – P. 3419–3422.
- Merke D.P., Tajima T., Baron J., Cutler G.B.* Hypogonadotropic hypogonadism in a female caused by an X-linked recessive mutation in the DAX1 gene // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – **340**. – P. 1248–1252.
- Mesa-Cornejo V.M., Garcia-Cruz D., Monroy-Jaramillo N., Vasquez A.I., Davalos N.O., Galaviz C., Kofman S.* Del Xq23 in a mosaic Turner female: molecular and cytogenetic stud-

- ies // *Ann. Genet.* – 2001. – **44**. – P. 171–174.
- Meschede D., Lemcke B., Exeler J.R., De Geyter Ch., Behre H.M., Nieschlag E., Horst J.* Chromosome abnormalities in 447 couples undergoing intracytoplasmic sperm injection – prevalence, types, sex distribution and reproductive relevance // *Hum. Reprod.* – 1998. – **13**. – P. 576–582.
- Meysing A.U., Kanasaki H., Bedecarrats G.Y., Acierno J.S. Jr., Conn P.M., Martin K.A., Seminara S.B., Hall J.E., Crowley W.F.Jr., Kaiser U.B.* GNRHR mutations in a woman with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism highlight the differential sensitivity of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone to gonadotropin-releasing hormone // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – **89**. – P. 3189–3198.
- Migeon B.R., Jeppesen P., Torchia B.S., Fu S., Dunn M.A., Axelman J., Schmeckpeper B.J., Fantes J., Zori R.T., Driscoll D.J.* Lack of X inactivation associated with maternal X isodisomy: evidence for a counting mechanism prior to X inactivation during human embryogenesis // *Am. J. Hum. Genet.* – 1996. – **58**. – P. 161–170.
- Montag M., van der Ven K., Ved S., Schmutzler A., Prietl G., Krebs D., Peschka B., Schwanitz G., Albers P., Haidl G., van der Ven H.* Success of intracytoplasmic sperm injection in couples with male and/or female chromosome aberrations // *Hum. Reprod.* – 1997. – **12**. – P. 2635–2640.
- Moore C.J., Daly E.M., Tassone F., Tysoe C., Schmitz N., Ng V., Chitnis X., McGuire P., Suckling J., Davies K.E., Hagerman R.J., Hagerman P.J., Murphy K.C., Murphy D.G.M.* The effect of pre-mutation of X chromosome CGG trinucleotide repeats on brain anatomy // *Brain.* – 2004. – **127**. – P. 2672–2681.
- Morel F., Gallon F., Amice V., Le Bris M.-J., Le Martelot M.T., Roche S., Valeri A., Derrien V., Herry A., Amice J., De Braekeleer M.* Sex chromosome mosaicism in couples undergoing intracytoplasmic sperm injection // *Hum. Reprod.* – 2002. – **17**. – P. 2552–2555.
- Mori N., Miyakawa I.* Congenital adrenogenital syndrome and successful pregnancy: report of a case // *Obstet. Gynecol.* – 1970. – **35**. – P. 394–400.
- Morishima A., Grumbach M.M., Simpson E.R., Fisher C., Qin K.* Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1995. – **80**. – P. 3689–3698.
- Morizane M., Yoshida S., Nakago S., Hamana S., Maruo T., Kennedy S.* No association of endometriosis with glutathione S-transferase M1 and T1 null mutations in a Japanese population // *J. Soc. Gynecol. Investig.* – 2004. – **11**. – P. 118–121.
- Morland S.J., Jiang X., Hitchcock A., Thomas E.J., Campbell I.G.* Mutation of galactose-1-phosphate uridyl transferase and its association with ovarian cancer and endometriosis // *Int. J. Cancer* – 1998. – **77**. – P. 825–827.
- Mullis P.E., Yoshimura N., Kuhlmann B., Lippuner K., Jaeger P., Harada H.* Aromatase deficiency in a female who is compound heterozygote for two new point mutations in the P450arom gene: impact of estrogens on hypergonadotropic hypogonadism, multicystic ovaries, and bone densitometry in childhood // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1997. – **82**. – P. 1739–1745.
- Murray A., Webb J., MacSwiney F., Shipley E.L., Morton N.E., Conway G.S.* Serum concentrations of follicle stimulating hormone may predict premature ovarian failure in FRAXA premutation women // *Hum. Reprod.* – 1999. – **14**. – P. 1217–1218.
- Nagel T.G., Tesch L.G.* ART and high risk patients! // *Fertil. Steril.* – 1997. – **68**. – P. 748–749.
- Nahum G.G.* Uterine anomalies. How common are they, and what is their distribution among subtypes? // *J. Reprod. Med.* – 1998. – **43**. – P. 877–887.
- Nelson V.L., Legro R.S., Strauss J.F. III, McAllister J.M.* Augmented androgen production is a stable steroidogenic phenotype of propagated theca cells from polycystic ovaries // *Mol.*

Endocrinol. – 1999. – **13**. – P. 946–957.

*Nilsson C., Pettersson K., Millar R.P., Coerver K.A., Matzuk M.M., Huhtaniemi I.T.* Worldwide frequency of a common genetic variant of luteinizing hormone: an international collaborative research // *Fertil. Steril.* – 1997. – **67**. – P. 998–1004.

*Nishi M.Y., Domenice S., Medeiros M.A., Mendonca B.B., Billerbeck A.E.C.* Detection of Y-specific sequences in 122 patients with Turner syndrome: nested PCR is not a reliable method // *Am. J. Med. Genet.* – 2002. – **107**. – P. 299–305.

*Oberle I., Rousseau F., Heitz D., Kretz C., Devys D., Hanauer A., Boue J., Bertheas M.F., Mandel J.L.* Instability of a 550-base pair DNA segment and abnormal methylation in fragile X syndrome // *Science.* – 1991. – **252**. – P. 1097–1102.

*Ogata T., Matsuo N.* Turner syndrome and female sex chromosome aberrations: deduction of the principal factors involved in the development of clinical features // *Hum. Genet.* – 1995. – **95**. – P. 607–629.

*Ogata T., Wakui K., Muroya K., Ohashi H., Matsuo N., Brown D.M., Ishii T., Fukushima Y.* Microphthalmia with linear skin defects syndrome in a mosaic female infant with monosomy for the Xp22 region: molecular analysis of the Xp22 breakpoint and the X-inactivation pattern // *Hum. Genet.* – 1998. – **103**. – P. 51–56.

*Ogata T., Muroya K., Matsuo N., Shinohara O., Yorifuji T., Nishi Y., Hasegawa Y., Horikawa R., Tachibana K.* Turner syndrome and Xp deletions: clinical and molecular studies in 47 patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001a. – **86**. – P. 5498–5508.

*Ogata T., Matsuo N., Nishimura G.* SHOX haploinsufficiency and overdosage: impact of gonadal function status // *J. Med. Genet.* – 2001b. – **38**. – P. 1–6.

*Oppelt P., Renner S.P., Kellermann A., Brucker S., Hauser J.A., Ludwig K.S., Strissel P.L., Strick R., Wallweiner D., Beckmann M.W.* Clinical aspects of

Mayer–Rokitansky–Kuester–Hauser syndrome: recommendations for clinical diagnosis and staging // *Hum. Reprod.* – 2006. – **21**. – P. 792–797.

*Oshiro C., Takasu N., Wakugami T., Komiya I., Yamada T., Eguchi Y., Takei H.* Seventeen  $\alpha$ -hydroxylase deficiency with one base pair deletion of the cytochrome P450c17 (CYP17) gene // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1995. – **80**. – P. 2526–2529.

*Page D.C.* Hypothesis: a Y-chromosomal gene causes gonadoblastoma in dysgenetic gonads // *Development.* – 1987. – Suppl. 101. – P. 151–155.

*Page S.L., Shatter L.G.* Nonhomologous Robertsonian translocations form predominantly during female meiosis // *Nat. Genet.* – 1997. – **15**. – P. 231–232.

*Pang S.* Congenital adrenal hyperplasia // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 1997. – **26**. – P. 853–891.

*Pangas S.A., Rajkovic A.* Transcriptional regulation of early oogenesis: in search of masters // *Hum. Reprod. Update.* – 2006. – **12**. – P. 65–76.

*Papanikolaou E.G., Vernaev V., Kolibianakis E., Assche E.V., Bonduelle M., Liebaers I., Van Steirteghem A., Devroey P.* Is chromosome analysis mandatory in the initial investigation of normovulatory women seeking infertility treatment? // *Hum. Reprod.* – 2005. – **20**. – P. 2899–2903.

*Park S.Y., Jameson J.L.* Minireview: transcriptional regulation of gonadal development and differentiation // *Endocrinology.* – 2005. – **146**. – P. 1035–1042.

*Patsalis P.C., Hadjimarco M.I., Velissariou V., Kitsiou-Tzeli S., Zera C., Syrrou M., Lyberatou E., Tsezou A., Galla A., Skordis N.* Supernumerary marker chromosomes (SMCs) in Turner syndrome are mostly derived from the Y chromosome // *Clin. Genet.* – 1997. – **51**. – P. 184–190.

*Patsalis P.C., Sismani C., Hadjimarco M.I., Kitsiou-Tzeli S., Tsezou A., Hadjiathanasiou C.G., Velissariou V., Lymberatou E., Moschonas N.K.,*

- Skordis N.* Detection and incidence of cryptic Y chromosome sequences in Turner syndrome patients // *Clin. Genet.* – 1998. – **53**. – P. 249–257.
- Paulasova P., Pellestor F.* The peptide nucleic acids (PNAs): a new generation of probes for genetic and cytogenetic analyses // *Ann. Genet.* – 2004. – **47**. – P. 349–358.
- Pegoraro E., Whitaker J., Mowery-Rushton P., Surti U., Lanasa M., Hoffman E.P.* Familial skewed X inactivation: a molecular trait associated with high spontaneous-abortion rate maps to Xq28 // *Am. J. Hum. Genet.* – 1997. – **61**. – P. 160–170.
- Pellestor F., Girardet A., Coignet L., Andreo B., Charlieu J.P.* Assessment of aneuploidy for chromosomes 8, 9, 13, 16, and 21 in human sperm by using primed in situ labeling technique // *Am. J. Hum. Genet.* – 1996. – **58**. – P. 797–802.
- Pellestor F., Andreo B., Arnal F., Humeau C., Demaille J.* Maternal aging and chromosomal abnormalities: new data drawn from in vitro unfertilized human oocytes // *Hum. Genet.* – 2003. – **112**. – P. 195–203.
- Pellestor F., Anahory T., Hamamah S.* The chromosomal analysis of human oocytes. An overview of established procedures // *Hum. Reprod. Update.* – 2005. – **11**. – P. 15–32.
- Penny G.D., Kay G.F., Sheardown S.A., Rastan S., Brockdorff N.* Requirement for Xist in X chromosome inactivation // *Nature.* – 1996. – **379**. – P. 131–137.
- Peschka B., Leygraaf J., Van der Ven K., Montag M., Schartmann B., Schubert R., Van der Ven H., Schwanz G.* Type and frequency of chromosome aberrations in 781 couples undergoing intracytoplasmic sperm injection // *Hum. Reprod.* – 1999. – **14**. – P. 2257–2263.
- Pettenati M.J., Rao P.N., Phelan M.C., Grass F., Rao K.W., Cospers P., Carroll A.J., Elder F., Smith J.L., Higgins M.D. et al.* Paracentric inversions in humans: a review of 446 paracentric inversions with presentation of 120 new cases // *Am. J. Med. Genet.* – 1995. – **55**. – P. 171–187.
- Pettersson K., Makela M.M., Dahlen P., Lamminen T., Huoponen K., Huhtaniemi I.* Genetic polymorphism found in the LH beta gene of an immunologically anomalous variant of luteinizing hormone // *Eur. J. Endocrinol.* – 1994. – **130**, Suppl. 2. – P. 65.
- Plachot M.* Chromosomal abnormalities in oocytes // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2001. – **183**, Suppl. 1. – P. S59–S63.
- Powell C.M., Taggart R.T., Drumheller T.C., Wangsa D., Qian C., Nelson L.M., White B.J.* Molecular and cytogenetic studies of an X;autosomal translocation in a patient with premature ovarian failure and review of the literature // *Am. J. Med. Genet.* – 1994. – **52**. – P. 19–26.
- Pramparo T., Gregato G., De Gregori M., Friso A., Clementi M., Ardenghi P., Rocchi M., Zuffardi O., Tenconi R.* Reciprocal translocation associated with multiple exostoses in seven members of a three generation family and discovered through an infertile male // *Am. J. Med. Genet.* – 2003. – **123**. – P. 79–83.
- Prueitt R.L., Chen H., Barnes R.I., Zinn A.R.* Most X;autosomal translocations associated with premature ovarian failure do not interrupt X-linked genes // *Cytogenet. Genome Res.* – 2002. – **97**. – P. 32–38.
- Quilter C.R., Taylor K., Conway G.S., Nathwani N., Delhanty J.D.A.* Cytogenetic and molecular investigations of Y chromosome sequences and their role in Turner syndrome // *Ann. Hum. Genet.* – 1998. – **62**. – P. 99–106.
- Quilter C.R., Nathwani N., Conway G.S., Stanhope R., Ralph D., Bahadur G., Serhal P., Taylor K., Delhanty J.D.A.* A comparative study between infertile males and patients with Turner syndrome to determine the influence of sex chromosome mosaicism and the breakpoints of structurally abnormal Y-chromosomes on phenotypic sex // *J. Med. Genet.* – 2002. – **39**. – P. e80.
- Rabin D., Spitz I., Bercovici B., Bell J., Laufer A., Benveniste R., Polishuk W.* Isolated deficiency of follicle-stimulating hormone. Clinical and laboratory features // *N. Engl. J. Med.* – 1972. – **287**. – P. 1313–1317.



- Radojic Badovinac A., Buretic-Tomljanovic A., Starcevic N., Kapovic M., Vlastelic I., Randic L.* Chromosome studies in patients with defective reproductive success // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2000. – **44**. – P. 279–283.
- Rao E., Weiss B., Fukami M., Rump A., Niesler B., Mertz A., Muroya K., Binder G., Kirsch S., Winkelmann M., Nordsiek G., Heinrich U., Breuning M.H., Ranke M.B., Rosenthal A., Ogata T., Rappold G.A.* Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome // *Nat. Genet.* – 1997. – **16**. – P. 54–63.
- Raziel A., Friedler S., Schachter M., Kasterstein E., Strassburger D., Ron-El R.* Increased frequency of female partner chromosomal abnormalities in patients with high-order implantation failure after in vitro fertilization // *Fertil. Steril.* – 2002. – **78**. – P. 515–519.
- Rebar R., Judd H.L., Yen S.S., Rakoff J., Vandenberg G., Naftolin F.* Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome // *J. Clin. Invest.* – 1976. – **57**. – P. 1320–1329.
- Richards J.S., Russell D.L., Ochsner S., Hsieh M., Doyle K.H., Falender A.E., Lo Y.K., Sharma S.C.* Novel signaling pathways that control ovarian follicular development, ovulation, and luteinization // *Recent Prog. Horm. Res.* – 2002. – **57**. – P. 195–220.
- Riddick D.H., Hammond C.B.* Adrenal virilism due to 21-hydroxylase deficiency in the postmenarchial female // *Obstet. Gynecol.* – 1975. – **45**. – P. 21–24.
- Rizzolio F., Bione S., Sala C., Goegan M., Gentile M., Gregato G., Rossi E., Pramparo T., Zuffardi O., Toniolo D.* Chromosomal rearrangements in Xq and premature ovarian failure: mapping of 25 new cases and review of the literature // *Hum. Reprod.* – 2006. – **21**. – P. 1477–1483.
- Robinson D.O., Dalton P., Jacobs P.A., Mosse K., Power M.M., Skuse D.H., Crolla J.A.* A molecular and FISH analysis of structurally abnormal Y chromosome in patients with Turner syndrome // *J. Med. Genet.* – 1999. – **36**. – P. 279–284.
- Ronaghi M.* Pyrosequencing for SNP genotyping // *Methods Mol. Biol.* – 2003. – **212**. – P. 189–195.
- Ross M.T., Grafham D.V., Coffey A.J. et al.* The DNA sequence of the human X chromosome // *Nature.* – 2005. – **434**. – P. 325–337.
- Russ P.D., Allen-Davis J.T., Weingardt J.P., Anderson M.S., Koyle M.A.* Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome diagnosed by magnetic resonance imaging in a 15-year-old girl // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* – 1997. – **10**. – P. 89–92.
- Sabherwal N., Blaschke R.J., Marchini A., Heine-Suner D., Rosell J., Ferragut J., Blum W.F., Rappold G.* A novel point mutation A170P in the SHOX gene defines impaired nuclear translocation as a molecular cause for Leri-Weill dyschondrosteosis and Langer dysplasia // *J. Med. Genet.* – 2004. – **41**. – P. e83.
- Saenger P., Albertsson Wikland K., Conway G.S., Davenport M., Gravholt C.H., Hintz R., Hovatta O., Hultcrantz M., Landin-Wilhelmsen K., Lin A., Lippe B., Pasquino A.M., Ranke M.B., Rosenfeld R., Silberbach M.* Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – **86**. – P. 3061–3069.
- Sala C., Arrigo G., Torri G., Martinazzi F., Riva P., Larizza L., Philippe C., Jonveaux P., Sloan F., Labella T., Toniolo D.* Eleven X chromosome breakpoints associated with premature ovarian failure (POF) map to a 15-Mb YAC contig spanning Xq21 // *Genomics.* – 1997. – **40**. – P. 123–131.
- Saleem S.N.* MR imaging diagnosis of uterovaginal anomalies: current state of the art // *Radiographics.* – 2003. – **23**. – P. e13.
- Sampson J.A.* Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1927. – **14**. – P. 422–469.

- Sangha K.K., Stephenson M.D., Brown C.J., Robinson W.P.* Extremely skewed X-chromosome inactivation is increased in women with recurrent spontaneous abortion // *Am. J. Hum. Genet.* – 1999. – **65**. – P. 913–917.
- San Millan J.L., Sancho J., Calvo R.M., Escobar-Morreale H.F.* Role of the pentanucleotide (tttta)<sub>n</sub> polymorphism in the promoter of the CYP11a gene in the pathogenesis of hirsutism // *Fertil. Steril.* – 2001. – **75**. – P. 797–802.
- Sarto G.E., Therman E., Patau K.* X inactivation in man: a woman with t(Xq-; 12q+) // *Am. J. Hum. Genet.* – 1973. – **25**. – P. 262–270.
- Satge D., Geneix A., Goburdhun J., Lasne-Desmet P., Rosenthal C., Arnaud R., Malet P.* A history of miscarriages and mild prognathism as possible mode of presentation of mosaic trisomy 18 in women // *Clin. Genet.* – 1996. – **50**. – P. 470–473.
- Satokata I., Benson G., Maas R.* Sexually dimorphic sterility phenotypes in a *Hoxa 10*-deficient mice // *Nature.* – 1995. – **374**. – P. 460–463.
- Scholtes M.C.W., Behrend C., Dietzel-Dahmen J., van Hoogstraten D.G., Marx K., Wohlers S., Verhoeven H., Zeilmaker G.H.* Chromosomal aberrations in couples undergoing intracytoplasmic sperm injection: influence on implantation and ongoing pregnancy rates // *Fertil. Steril.* – 1998. – **70**. – P. 933–937.
- Schreurs A., Legius E., Meuleman C., Fryns J.-P., D'Hooghe T.M.* Increased frequency of chromosomal abnormalities in female partners of couples undergoing in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection // *Fertil. Steril.* – 2000. – **74**. – P. 94–96.
- Schwartz C.E., Dean J., Howard-Peebles P.N., Bugge M., Mikkelsen M., Tommerup N., Hull C., Hagerman R., Holden J.J., Stevenson R.E.* Obstetrical and gynecological complications in fragile X carriers: a multicenter study // *Am. J. Med. Genet.* – 1994. – **51**. – P. 400–402.
- Scriven P.N., Flinter F.A., Braude P.R., Mackie Ogilvie C.* Robertsonian translocations – reproductive risks and indications for preimplantation genetic diagnosis // *Hum. Reprod.* – 2001. – **16**. – P. 2267–2273.
- Seminara S.B., Achermann J.C., Genel M., Jameson J.L., Crowley W.F. Jr.* X-linked adrenal hypoplasia congenita: a mutation in DAX1 expands the phenotypic spectrum in males and females // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1999. – **84**. – P. 4501–4509.
- Seminara S.B., Beranova M., Oliveira L.M.B., Martin K.A., Crowley W.F. Jr., Hall J.E.* Successful use of pulsatile gonadotropin-releasing hormone (GnRH) for ovulation induction and pregnancy in a patient with GnRH receptor mutations // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – **85**. – P. 556–562.
- Shelling A.N., Burton K.A., Chand A.L., van Ee C.C., France J.T., Farquhar C.M., Milsom S.R., Love D.R., Gersak K., Aittomaki K., Winship I.M.* Inhibin: a candidate gene for premature ovarian failure // *Hum. Reprod.* – 2000. – **15**. – P. 2644–2649.
- Shermann S.L.* Premature ovarian failure among fragile X premutation carriers: parent-of-origin effect? // *Am. J. Hum. Genet.* – 2000. – **67**. – P. 11–13.
- Shozu M., Akasofu K., Harada T., Kubota Y.* A new cause of female pseudohermaphroditism: placental aromatase deficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1991. – **72**. – P. 560–566.
- Simpson E.R., Mahendroo M.S., Means G.D., Kilgore M.W., Hinshelwood M.M., Graham-Lorence S., Amarneh B., Ito Y., Fisher C.R., Michael M.D., Mendelson C.R., Bulun S.E.* Aromatase cytochrome P450, the enzyme responsible for estrogen biosynthesis // *Endocr. Rev.* – 1994. – **15**. – P. 342–355.
- Simpson J.L., Rajkovic A.* Ovarian differentiation and gonadal failure // *Am. J. Med. Genet.* – 1999. – **89**. – P. 186–200.
- Skinner M.K.* Regulation of primordial follicle assembly and development // *Hum. Reprod. Update.* – 2005. – **11**. – P. 461–471.

Skuse D.H., James R.S., Bishop D.V.M., Coppin B., Dalton P., Aamodt-Leeper G., Bacarese-Hamilton M., Creswell C., McGurk R., Jacobs P.A. Evidence from Turner's syndrome of an imprinted X-linked locus affecting cognitive function // *Nature*. – 1997. – **387**. – P. 705–708.

Sonntag B., Meschede D., Ullmann V., Gassner P., Horst J., Nieschlag E., Behre H.M. Low-level sex chromosome mosaicism in female partners of couples undergoing ICSI therapy does not significantly affect treatment outcome // *Hum. Reprod.* – 2001. – **16**. – P. 1648–1652.

Soyal S.M., Amleh A., Dean J. FIG $\alpha$ , a germ cell-specific transcription factor required for ovarian follicle formation // *Development*. – 2000. – **127**. – P. 4645–4654.

Sperling K. Frequency and origin of chromosome abnormalities in man // *Mutations in Man* / Ed. G. Obe. – Berlin: Springer-Verlag, 1984. – P. 128–146.

Stankiewicz P., Helias-Rodzewicz Z., Jakubow-Durska K., Bocian E., Obersztyń E., Rappold G.A., Mazurczak T. Cytogenetic and molecular characterization of two isodicentric Y chromosomes // *Am. J. Med. Genet.* – 2001. – **101**. – P. 20–25.

Stark K., Vainio S., Vassileva G., McMahon A.P. Epithelial transformation of metanephric mesenchyme in the developing kidney regulated by Wnt-4 // *Nature*. – 1994. – **372**. – P. 679–683.

Stavrou S.S., Zhu Y.-S., Cai L.-Q., Katz M.D., Herrera C., DeFillo-Ricart M., Imperato-McGinley J. A novel mutation of the human luteinizing hormone receptor in 46XY and 46XX sisters // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1998. – **83**. – P. 2091–2098.

Stephenson M.D., Awartani K.A., Robinson W.P. Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: a case-control study // *Hum. Reprod.* – 2002. – **17**. – P. 446–451.

Stuppia L., Calabrese G., Gatta V., Pintor S., Morizio E., Fantasia D., Guanciali Franchi P., Rinaldi M.M., Scarano G., Concolino D.,

Giannotti A., Petreschi F., Anzellotti M.T., Pomilio M., Chiarelli F., Tumini S., Palka G. SHOX mutations detected by FISH and direct sequencing in patients with short stature // *J. Med. Genet.* – 2003. – **40**. – P. e11.

Sybert V.P. Turner syndrome // *Management of genetic syndromes* / Eds S.B. Cassidy, J.E. Allanson. – New York: Wiley & Sons, 2001. – P. 459–84.

Sybert V.P. Phenotypic effects of mosaicism for a 47,XXX cell line in Turner syndrome // *J. Med. Genet.* – 2002. – **39**. – P. 217–221.

Sybert V.P., McCauley E. Turner's syndrome // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – **351**. – P. 1227–1238.

Tachdjian G., Frydman N., Morichon-Delvallez N., Du A.L., Fanchin R., Vekemans M., Frydman R. Reproductive genetic counselling in non-mosaic 47,XXY patients: implications for preimplantation or prenatal diagnosis: case report and review // *Hum. Reprod.* – 2003. – **18**. – P. 271–275.

Tarani L., Lampariello S., Raguso G., Colloridi F., Pucarelli I., Pasquino A.M., Bruni L.A. Pregnancy in patients with Turner's syndrome: six new cases and review of literature // *Gynecol. Endocrinol.* – 1998. – **12**. – P. 83–87.

Taylor H.S. The role of HOX genes in the development and function of the female reproductive tract // *Semin. Reprod. Med.* – 2000a. – **18**. – P. 81–89.

Taylor H.S. The role of HOX genes in human implantation // *Hum. Reprod. Update*. – 2000b. – **6**. – P. 75–79.

Taylor H.S., Vanden Heuvel G.B., Igarashi P. A conserved Hox axis in the mouse and human female reproductive system: late establishment and persistent adult expression of the Hoxa cluster genes // *Biol. Reprod.* – 1997a. – **57**. – P. 1338–1345.

Taylor H.S., Block K., Kardana A., Igarashi P. In utero DES exposures alters HOX gene expression in the developing mouse müllerian system: Abstract. – *Society Gynecologic Investigation*, Atlanta GA – 1997b. – P. 39A.

- Taylor H.S., Bagot C., Kardana A., Olive D., Arici A.* HOX gene expression is altered in the endometrium of women with endometriosis // *Hum. Reprod.* – 1999. – **14**. – P. 1328–1331.
- Tease C., Hartshorne G.M., Hulten M.A.* Patterns of meiotic recombination in human fetal oocytes // *Am. J. Hum. Genet.* – 2002. – **70**. – P. 1469–1479.
- Teixeira Filho F.L., Baracat E.C., Lee T.H., Suh C.S., Matsui M., Chang R.J., Shimasaki S., Erickson G.F.* Aberrant expression of growth differentiation factor-9 in oocytes of women with polycystic ovary syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – **87**. – P. 1337–1344.
- Tharapel A.T., Anderson K.P., Simpson J.L., Martens P.R., Wilroy R.S. Jr., Llerena J.C. Jr., Schwartz C.E.* Deletion (X)(q26.1aq28) in a proband and her mother: molecular characterization and phenotypic-karyotypic deductions // *Am. J. Hum. Genet.* – 1993. – **52**. – P. 463–471.
- Tharapel S.A., Wilroy R.S., Keath A.M., Rivas M.L., Tharapel A.T.* Identification of the origin of ring/marker chromosomes in patients with Ullrich-Turner syndrome using X and Y specific alpha satellite DNA probes // *Am. J. Med. Genet.* – 1992. – **42**. – P. 720–723.
- Themmen A.P.N.* An update of the pathophysiology of human gonadotrophin subunit and receptor gene mutations and polymorphisms // *Reproduction.* – 2005. – **130**. – P. 263–274.
- Themmen A.P.N., Huhtaniemi I.T.* Mutations of gonadotropins and gonadotropin receptors: elucidating the physiology and pathophysiology of pituitary-gonadal function // *Endocr. Rev.* – 2000. – **21**. – P. 551–583.
- Themmen A.P.N., Martens J.W., Brunner H.G.* Gonadotropin receptor mutations // *J. Endocrinol.* – 1997. – **153**. – P. 179–183.
- Therman E., Patau K.* Abnormal X chromosomes in man: origin, behaviour and effects // *Humangenetik.* – 1974. – **25**. – P. 1–16.
- Therman E., Sarto G.E., Palmer C.G., Kallio H., Denniston C.* Position of the human X inactivation center on Xq // *Hum. Genet.* – 1979. – **50**. – P. 59–64.
- Therman E., Susman M.* *Human Chromosomes. Structure, Behaviour, and Effects.* – New York: Springer-Verlag, 1993. – 376 p.
- Thielemans B.F.J., Spiessens C., D'Hooghe T., Vanderschueren D., Legius E.* Genetic abnormalities and male infertility. A comprehensive review // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 1998. – **81**. – P. 217–225.
- Thompson J.S., Thompson M.W.* *Genetics in medicine.* – Philadelphia : W.B. Saunders Co, 2001. – 444 p.
- Timmreck L.S., Pan H.A., Reindollar R.H., Gray M.R.* WNT7A mutations in patients with Mullerian duct abnormalities // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* – 2003. – **16**. – P. 217–221.
- Toledo S.P.A., Brunner H.G., Kraaij R., Post M., Dahia P.L.M., Hayashida C.Y., Kremer H., Themmen A.P.N.* An inactivating mutation of the luteinizing hormone receptor causes amenorrhea in a 46,XX female // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1996. – **81**. – P. 3850–3854.
- Touraine P., Beau I., Gougeon A., Meduri G., Desroches A., Pichard C., Detoef M., Paniel B., Prieur M., Zorn J.-R., Milgrom E., Kuttann F., Misrahi M.* New natural inactivating mutations of the follicle-stimulating hormone receptor: correlations between receptor function and phenotype // *Mol. Endocrinol.* – 1999. – **13**. – P. 1844–1854.
- Treier M., Gleiberman A.S., O'Connell S.M., Szeto D.P., McMahon J.A., McMahon A.P., Rosenfeld M.G.* Multistep signaling requirements for pituitary organogenesis in vivo // *Genes Dev.* – 1998. – **12**. – P. 1691–1704.
- Troiano R.N., McCarthy S.M.* Mullerian duct anomalies: imaging and clinical issues // *Radiology.* – 2004. – **233**. – P. 19–34.
- Turner G., Robinson H., Wake S., Martin N.* Dizygous twinning and premature menopause in fragile X syndrome // *Lancet.* – 1994. – **344**. – P. 1500.
- Turner H.H.* A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus // *Endocrinology.* – 1938. – **23**. – P. 566–574.

- Uchida I.A., Freeman V.C.* Trisomy 21 Down syndrome. Parental mosaicism // *Hum. Genet.* – 1985. – **70**. – P. 246–248.
- Unluturk U., Harmanci A., Kocaefe C., Yildiz B.O.* The genetic basis of the polycystic ovary syndrome: a literature review including discussion of PPAR- $\gamma$  // *PPAR Res.* – 2007. – 49109.
- Uehara S., Hashiyada M., Sato K., Sato Y., Fujimori K., Okamura K.* Preferential X-chromosome inactivation in women with idiopathic recurrent pregnancy loss // *Fertil. Steril.* – 2001. – **76**. – P. 908–914.
- Urbanek M., Legro R.S., Driscoll D.A., Azziz R., Ehrmann D.A., Norman R.J., Strauss J.F. III, Spielman R.S., Dunaif A.* Thirty-seven candidate genes for polycystic ovary syndrome: Strongest evidence for linkage is with follistatin // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1999. – **96**. – P. 8573–8578.
- Vainio S., Heikkila M., Kispert A., Chin N., McMahon A.P.* Female development in mammals is regulated by Wnt-4 signalling // *Nature.* – 1999. – **397**. – P. 405–409.
- Van den Akker E.L.T., Koper J.W., Boehmer A.L.M., Themmen A.P.N., Verhoef-Post M., Timmerman M.A., Otten B.J., Drop S.L.S., De Jong F.H.* Differential inhibition of 17 $\alpha$ -hydroxylase and 17,20-lyase activities by three novel missense CYP17 mutations identified in patients with P450c17 deficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – **87**. – P. 5714–5721.
- Van den Veyver I.B.* Skewed X inactivation in X-linked disorders // *Semin. Reprod. Med.* – 2001. – **19**. – P. 183–191.
- Van der Ven K., Peschka B., Montag M., Lange R., Schwanitz G., van der Ven H.H.* Increased frequency of congenital chromosomal aberrations in female partners of couples undergoing intracytoplasmic sperm injection // *Hum. Reprod.* – 1998. – **13**. – P. 48–54.
- Van Dyke D.L., Wiktor A., Palmer C.G., Miller D.A., Witt M., Babu V.R., Worsham M.J., Roberson J.R., Weiss L.* Ullrich-Turner syndrome with a small ring X chromosome and presence of mental retardation // *Am. J. Med. Genet.* – 1992. – **43**. – P. 996–1005.
- Veneman T.F., Beverstock G.C., Exalto N., Mollevanger P.* Premature menopause because of an inherited deletion in the long arm of the X-chromosome // *Fertil. Steril.* – 1991. – **55**. – P. 631–633.
- Verkerk A.J., Pieretti M., Sutcliffe J.S., Fu Y.H., Kuhl D.P., Pizzuti A., Reiner O., Richards S., Victoria M.F., Zhang F.P., et al.* Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome // *Cell.* – 1991. – **65**. – P. 905–914.
- Verlinsky Y., Kuliev A.* Preimplantation diagnosis of common aneuploidies in infertile couples of advanced maternal age // *Hum. Reprod.* – 1996. – **11**. – P. 2076–2077.
- Vianna-Morgante A.M., Costa S.S., Pares A.S., Verreschi I.T.N.* FRAXA premutation associated with premature ovarian failure // *Am. J. Med. Genet.* – 1996. – **64**. – P. 373–375.
- Vigano P., Somigliana E., Chiodo I., Abbiati A., Vercellini P.* Molecular mechanisms and biological plausibility underlying the malignant transformation of endometriosis: a critical analysis // *Hum. Reprod. Update.* – 2006. – **12**. – P. 77–89.
- Vogel F., Motulsky A.G.* Human genetics. Problems and approaches. – Berlin: Springer-Verlag, 1997. – P. 396–401.
- Voigt R., Schroder A.K., Hinrichs F., Diedrich K., Schwinger E., Ludwig M.* Low-level gonosomal mosaicism in women undergoing ICSI cycles // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2004. – **21**. – P. 149–155.
- Volarcik K., Sheean L., Goldfarb J., Woods L., Abdul-Karim F.W., Hunt P.* The meiotic competence of in-vitro matured human oocytes is influenced by donor age: evidence that folliculogenesis is compromised in the reproductively aged ovary // *Hum. Reprod.* – 1998. – **13**. – P. 154–160.
- Voullaire L., Wilton L., McBain J., Callaghan T., Williamson R.* Chromosome abnormalities

identified by comparative genomic hybridization in embryos from women with repeated implantation failure // *Mol. Hum. Reprod.* – 2002. – **8**. – P. 1035–1041.

www.Unigenedatabase

*Waggoner D.D., Buist N.R., Donnell G.N.* Long-term prognosis in galactosaemia: results of a survey of 350 cases // *J. Inherit. Metab. Dis.* – 1990. – **13**. – P. 802–818.

*Waller K.G., Lindsay P., Curtis P., Shaw R.W.* The prevalence of endometriosis in women with infertile partners // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 1993. – **48**. – P. 135–139.

*Warren S.T., Ashley C.T. Jr.* Triplet repeat expansion mutations: the example of fragile X syndrome // *Annu. Rev. Neurosci.* – 1995. – **18**. – P. 77–99.

*Waterworth D.M., Bennet S.T., Gharani N., McCarthy M.I., Hague S., Batty S., Conway G.S., White D., Todd J.A., Franks S., Williamson R.* Linkage and association of insulin gene VNTR regulatory polymorphism with polycystic ovary syndrome // *Lancet.* – 1997. – **349**. – P. 986–990.

*Weiss J., Axelrod L., Whitcomb R.W., Harris P.E., Crowley W.F., Jameson J.L.* Hypogonadism caused by a single amino acid substitution in the beta subunit of luteinizing hormone // *N. Engl. J. Med.* – 1992. – **326**. – P. 179–183.

*Weiss L.* Additional evidence of gradual loss of germ cells in the pathogenesis of streak ovaries in Turner's syndrome // *J. Med. Genet.* – 1971. – **8**. – P. 540–544.

*Welt C.K., McNicholl D.J., Taylor A.E., Hall J.E.* Female reproductive aging is marked by decreased secretion of dimeric inhibin // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1999. – **84**. – P. 105–111.

*Wenof M., Reyniak J.V., Novendstern J., Castadot M.J.* Transverse vaginal septum // *Obstet. Gynecol.* – 1979. – **54**. – P. 60–64.

*Wickenheisser J.K., Quinn P.G., Nelson V.L.,*

*Legro R.S., Strauss J.F. III, McAllister J.M.* Differential activity of the cytochrome P450 17 $\alpha$ -hydroxylase and steroidogenic acute regulatory protein gene promoters in normal and polycystic ovary syndrome theca cells // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – **85**. – P. 2304–2311.

*Willard H.F.* X chromosome inactivation, XIST, and pursuit of the X-inactivation center // *Cell.* – 1996. – **86**. – P. 5–7.

*Winter J.S., Kohn G., Mellman W.J., Wagner S.* A familial syndrome of renal, genital, and middle ear anomalies // *J. Pediatr.* – 1968. – **72**. – P. 88–93.

*Witchel S.F., Aston C.E.* The role of heterozygosity for CYP21 in the polycystic ovary syndrome // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2000. – **13**, Suppl. 5. – P. 1315–1317.

*Witchel S.F., Lee P.A., Suda-Hartman M., Hoffman E.P.* Hyperandrogenism and manifesting heterozygotes for 21-hydroxylase deficiency // *Biochem. Mol. Med.* – 1997. – **62**. – P. 151–158.

*Wramsby H., Hansson A., Liedholm P.* Chromosome preparations from in vitro matured human oocytes using a simple air-drying technique // *Clin. Reprod. Fertil.* – 1982. – **1**. – P. 323–326.

*Yorifuji T., Muroi J., Mamada M., Uematsu A., Kawai M., Momoi T., Kaji M., Yamanaka C., Nakahata T.* Analysis of the SRY gene in Turner syndrome patients with Y chromosomal material // *J. Med. Genet.* – 2001. – **38**. – P. e41.

*Yoshida A., Miura K., Shirai M.* Chromosome abnormalities and male infertility // *Assist. Reprod. Rev.* – 1996. – **6**. – P. 93–99.

*Yu R.N., Ito M., Saunders T.L., Camper S.A., Jameson J.L.* Role of Ahch in gonadal development and gametogenesis // *Nat. Genet.* – 1998. – **20**. – P. 353–357.

*Zachmann M.* Defects in steroidogenic enzymes. Discrepancies between clinical steroid research and molecular biology results // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 1995. – **53**. – P. 159–164.

---

Zanaria E., Muscatelli F., Bardoni B., Strom T.M., Guioli S., Guo W., Lalli E., Moser C., Walker A.P., McCabe E.R.B., Meitinger T., Monaco A.P., Sassone-Corsi P., Camerino G. An unusual member of the nuclear hormone receptor superfamily responsible for X-linked adrenal hypoplasia congenita // *Nature*. – 1994. – **372**. – P. 635–641.

Zenteno J.C., Carranza-Lira S., Kofman-Alfaro S. Molecular analysis of the anti-Mullerian hormone, the anti-Mullerian hormone receptor, and galactose-1-phosphate uridyl transferase genes in patients with the Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2004. – **269**. – P. 270–273.

Zinn A.R. The X chromosome and the ovary // *J. Soc. Gynecol. Investig.* – 2001. – **8** (1 Suppl. Proceedings). – P. S34–S36.

Zinn A.R., Tonk V.S., Chen Z., Flejter W.L., Gardner H.A., Guerra R., Kushner H., Schwartz S., Sybert V.P., Van Dyke D.L., Ross J.L. Evidence for a Turner syndrome locus or loci Xp11.2-p22.1 // *Am. J. Hum. Genet.* – 1998. – **63**. – P. 1757–1766.