МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОГОРТЫ ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЕМ ФОРМИРОВАНИЯ ПОЛА

Никитина И.Л., Кудряшова Е.К., Фомичева Ю.В., Костарева А.А.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург

АКТУАЛЬНОСТЬ: нарушения формирования пола (НФП) можно определить, как врожденную патологию развития, при которой имеет место несоответствие генетического, гонадного, фенотипического и психологического пола. Современные рекомендации по оказанию помощи при данной патологии основаны на мультидисциплинарных подходах к ранней корректной диагностике варианта НФП, в которой все большее значение приобретает поиск генетических основ заболевания и ассоциации с клиническим фенотипом для конкретного пациента. Все перечисленное помогает персонифицировать тактику ведения пациентов с НФП.

ЦЕЛЬ: изучение генетических причин нарушения дифференцировки пола в когорте пациентов с кариотипом 46XY.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: включено 27 пациентов в возрасте от 1 мес. до 25 лет с подтвержденным диагнозом НФП с кариотипом 46 XY. Стандартное цитогенетическое исследование проводилось на микроскопе LEICA DM LS, оборудованного объективами FLUOTAR 20x/0,40 и 100x/1,30–0,60, автоматической фотонасадкой, цветной камерой Leica DFC 320, блоком светофильтров для флуорохромов FITC и DAPI. Молекулярно-генетическое исследование проведено методом секвенирования нового поколения (NGS) на аппарате HiSeq 2500 (Illumina, США). Биоинформационный фильтеринг результатов секвенирования образцов ДНК проводился с помощью программ: GeneTalk, UGENE, Ion Reporter, SIFT, PolyPhen2, PAPI. Патогенность мутаций сайтов сплайсинга оценивалась программой “HSF”. Верификация полученных данных проводилась методом ПЦР-ПДРФ.

РЕЗУЛЬТАТЫ: по нозологическим вариантам распределение пациентов было следующим: дисгенезия гонад — 30%, синдром резистентности к андрогенам — 18,5%, проксимальные формы гипоспадии — 44,5%, овотестикулярное НФП — 3,5%, дефекты стероидогенеза — 3,5%. Молекулярно-генетическая природа НФП установлена у 39% детей, среди которых у 55% которых были выявлены ранее не описанные мутации в генах панели NGS нарушений дифференцировки пола. В сопоставлении с клиническим фенотипом наибольшую патогенетическую значимость имели замены в генах *AR* (5 чел.), *NR5A1* (4 чел.), *MAP3K1* (3 чел.), *MAMLD* (2 чел.), при этом моногенный генез имели 82%, дигенный генез (мутации 2 генов) — 18%. В группе проксимальной гипоспадии генетические варианты, расцененные, как значимые, были выявлены лишь в 16% (2 ребенка). Оценка клинических проявлений при мутации в гене *MAMLD*, по генетическим базам описанного при гипоспадии, выявила синдромальный вариант пациента с НФП, зарегистрированного в женском поле после двукратной его смены, в ассоциации с тяжелой аномалией мочевой системы и прогрессией хронической болезни почек в первой декаде жизни. У двух пациентов с мутациями в гене стероидогенного фактора *NR5A1* имела место семейная форма патологии с выявлением того же генетического варианта у одного из родителей.

ВЫВОДЫ: молекулярно-генетическое исследование при НФП позволяет уточнить генез пренатального нарушения половой дифференцировки, выявляет патогенные варианты у 39% обследованных в группе с кариотипом 46XY, а у части пациентов, идентифицируя семейные варианты, позволяет осуществить генетическое прогнозирование данной патологии в «ядерных» семьях.