4. Динмухаметов А.Г. Применение методики прогнозирования чрезвычайных ситуаций на объектах химической промышленности Республики Татарстан /А.Г. Динмухаметов //Безопасность жизнедеятельности. – 2016. - №2, с.47-52.
5. Кекелидзе З.И. Принципы оказания психолого-психиатрической помощи при чрезвычайных ситуациях. /З.И. Кекелидзе //Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. – 2001.- №4, с.123-125
6. Шукин, А. Б. Психиатрическая помощь в остром периоде чрезвычайных ситуаций (клинико-организационный аспект): дис. ...канд.мед.наук/ А. Б.Шукин – Москва, 2008.- 158 с. – Библиогр.: 164 назв.
7. Шукин А.Б. Оказание психолого-психиатрической помощи при чрезвычайных ситуациях // РПЖ. - 2007. - № 6. - с. 73-75.

Дурнова Н.А., Милашевская Т.В., Москвина А.О.

Генетическая гетерогенность синдрома тестикулярной феминизации

Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.

Разумовского

(Россия, Саратов)

doi:10.18411/spc-15-04-2018-08

idsp: 000001:spc-15-04-2018-08

Аннотация

В данной работе представлен обзор современных сведений о причинах гетерогенности клинических проявлений синдрома резистентности к андрогенам, обусловленных, главным образом, характером и местоположением мутаций в экзонах гена, кодирующих различные домены андрогенового рецептора.

Ключевые слова: синдром тестикулярной феминизации, гетерогенность, андрогеновый рецептор, мутации.

Abstract

This article presents an overview of current data on the causes of heterogeneity of clinical manifestations of the androgen resistance syndrome, mainly due to the nature and location of mutations in gene exons, encoding different domains of androgen receptor.

Key words: testicular feminization syndrome, heterogeneity, androgen receptor, mutations.

Введение. Формирование пола человека – это сложный процесс, связанный с взаимной работой генов и химических веществ. Есть три основные стадии дифференциации пола: генетический, гонадный и соматический. Генетический пол определяется хромосомным набором эмбриона. Гонадный пол определяется группой взаимодействующих генов, расположенных как в половых хромосомах, так и в аутосомах [1, 9, 23]. Формирование соматического пола человека происходит под химическим воздействием гормонов на клетки, поэтому нарушение их синтеза, а также мутации генов белков-рецепторов могут привести к серьезным нарушениям [1, 23].

Аномалии полового развития – это обширная группа заболеваний, для которых характерно несоответствие фенотипа генетическому полу индивидуума, обусловленное патологией рецепции к половым гормонам или другими механизмами [8]. Нарушения половой дифференцировки по мужскому типу вследствие дефектов андрогенового рецептора получило название синдрома нечувствительности (резистентности) к андрогенам, или синдрома тестикулярной феминизации (СТФ) [2].

СТФ является X-сцепленным рецессивным заболеванием высокой гетерогенностью клинических проявлений, молекулярно-генетические механизмы которой являются объектом подробного изучения в настоящее время.

Цель работы: обзор современных сведений о причинах гетерогенности клинических проявлений синдрома резистентности к андрогенам.

В кариотипе людей с СТФ имеется Y-хромосома, отвечающая за формирование внутренних половых органов по мужскому типу. Но в результате дисфункции рецепторов, связывающихся с андрогенами, неугнетенные стероидами женские клетки активно вырабатывают эстрогены, формируются женские гениталии, и в период полового созревания продолжается феминизация: увеличение груди, развитие молочных желез, появление женских черт лица, широких бедер, ожирения по женскому типу, узких плеч и выраженной талии при высоком росте и длинных, утонченных конечностях. Единственным отличием больных синдромом Морриса от здоровых женщин является полное отсутствие оволосения половых органов и подмышечных впадин, отсутствие матки и вследствие этого аменорея [3,7,8,33,35].

Андрогеновый рецептор и его нормальное функционирование. Андрогеновый рецептор — один из рецепторов стероидных гормонов, активируемый тестостероном или дигидротестостероном в цитоплазме, а затем переносимый в ядро. N – концевой домен андрогенового рецептора (NTD) состоит из двух функциональных участков активации транскрипции и несколько структурных субдоменов. ДНК – связывающий домен имеет глобулярную структуру, содержащей два цинковых кластера и C-концевое удлинение. Шарнирный участок представляет собой гибкий линкер между лиганд-связывающим доменом (LBD) и остальной частью молекулы. Эта короткая двухцепочечная молекула ДНК содержит сигнал ядерной локализации [8,10,13, 38].

При нормальном функционировании андрогенового рецептора под действием 5-альфа-редуктазы тестостерон, поступивший в клетку, превращается в более активную форму – дигидротестостерон. Этот стероид связывается с андрогеновым рецептором и меняет конформацию, освобождая белки теплового шока. Присоединение остатков фосфорной кислоты происходит до или после контакта со стероидом. Затем весь комплекс рецептора с лигандом под сигналом ядерной локализации помещается в ядро, где сначала связывается с последовательностями-мишенями ДНК (элементами отклика на андрогены), располагающимися в промоторах генов-мишеней, а после димеризуется и выстраивает коактиваторов. Гены-мишени транскрибируются в мРНК и транслируются в белок [11, 15,21,22,24]

Строение гена андрогенового рецептора. Дисфункции белка-рецептора, обуславливающие клинические проявления СТФ, определяются мутациями в разных экзонах гена AR (androgen receptor gene), локализованного на X-хромосоме (Xq11-12) [2,8,15,19, 24, 26, 27, 36]. Ген состоит из 8 экзонов. Экзон 1 кодирует N-концевой домен (NTD) белка. Основная функция данного участка – связывание LBD (лиганд-связывающего домена) с NTD. N/C-взаимодействие защищает участок связывания с коактиваторами от ненужных белок-белковых взаимодействий. Экзоны 2 и 3 кодируют центральный ДНК-связывающий домен (DBD). Экзон 4 кодирует шарнирный участок, а экзоны 5—8 в ответе за C-концевой домен. Его пространственная укладка соответствует типичной укладке лиганд-связывающих доменов ядерных рецепторов, поэтому консервативность некоторых сегментов андрогенового рецептора в ходе эволюции отражает их критическое значение для нормального функционирования всей молекулы [3,10,13, 29, 36, 37].

Связь мутаций с гетерогенностью синдрома. Основная причина гетерогенности клинических проявлений - характер и расположение мутаций в гене AR, искажающих работу доменов рецептора. Например, делеция в экзоне, кодирующем шарнирный участок, может снизить скорость лиганд-индуцированного перемещения рецептора в ядро, при этом не полностью блокируя сигнал ядерной локализации, т.е. рецептор достигнет цели, но с опозданием, из-за чего может развиваться неполная форма синдрома нечувствительности к андрогенам [3,6,8,28,31,35,36,38]. Из-за мутаций в экзоне, кодирующем более важный домен, такой, как LBD, ответственный за связывание рецептора с лигандом, андрогены и вовсе не поступят в ядро, гены-мишени

не будут экспрессироваться, развитие организма пойдет по пути полной резистентности к андрогенам. Влияние окружающей среды на развитие различных форм не установлено.

Формы заболевания. В зависимости от степени нечувствительности к андрогенам выделяют 2 формы заболевания. Полная форма характеризуется отсутствием реакции на воздействие мужских половых гормонов. Внешне больные ничем не отличаются от женщин, имеют модельную внешность и гармоничные пропорции фигуры. При гинекологическом осмотре обнаруживается отсутствие волосяного покрова по женскому типу, слепо заканчивающееся влагалище, гипоплазия малых половых губ, отсутствие матки и яичников [3,12,14,17,20,23,25,28,31,35,39].

Неполная форма характеризуется частичным сохранением чувствительности рецепторов. Больные имеют следующие черты: плохо развитые молочные железы, пенисообразный клитор, укороченное влагалище, наличие слабо развитого волосяного покрова в области половых органов [3,7,23,31,37].

Впервые заподозрить заболевание позволяет отсутствие менструации до 18 лет. По этому поводу девушка обращается к гинекологу. Второй причиной посещения врача является бесплодие. В процессе обследования гинеколог назначает: анализ крови на определение уровня половых гормонов (высокий уровень как эстрогенов, так и тестостерона); УЗИ малого таза (отсутствие внутренних женских половых органов, обнаруживаются яички). После выявления нарушений пациентка направляется на консультацию к генетику, который и выставляет диагноз [30,31,33]. В допубертатный период заподозрить полную форму СТФ сложно и возможно, в основном, по наличию паховых грыж [1], которые встречаются у 50% больных.

В случае данного заболевания необходима совместная организационно-скоординированная работа педиатров и клинических генетиков, позволяющая провести раннюю корректную диагностику для постановки диагноза и выбора оптимальной тактики ведения такого больного [8]. Единственной жалобой женщины с синдромом Морриса становится бесплодие. Лечения данной проблемы не существует, предлагаются альтернативные варианты. Наличие яичек в брюшной полости является показанием для их удаления после окончания периода полового созревания, т.к. они имеют тенденцию становиться злокачественными с течением времени [31,33]. При сохранении мужского самосознания, что характерно чаще для неполной формы заболевания, возможно проведение операции по смене пола и терапия андрогенами [7]. Однако эффективность данных мероприятий, как правило, низкая, и главная помощь людям с синдромом Морриса — психологическая [31,33].

Заключение. Таким образом, клиническая гетерогенность синдрома Морриса обусловлена различными типами мутаций в гене AR, а также их местоположением в экзонах этого гена, вследствие чего нарушается работа разных доменов рецептора андрогенов.

1. Афонькин С. Ю. Хромосомы и пол //Биология. Приложение к газете «Первое. – 2002. – №. 3-8. С – 21.
2. Беникова Е.А., Бужиевская Т.И., Сильванская Е.М. Генетика эндокринных заболеваний. – К: Наукова Думка 1993. С. – 151-152.
3. Дергачева А.Ю. Молекулярно-генетическое исследование синдрома тестикулярной феминизации: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М 2002; 143.
4. Жуковский М. А., Лебедев Н. Б., Семичева Т. В., Чхеидзе Л. В., Хайсман А. Е.. Тестикулярная феминизация, из кн.: Нарушения полового развития. Под ред. М. А. Жуковского — М.: Медицина, 1989. — 272 с.
5. Колинко А.//Катрен стиль №126, март 2014 .
6. Колодкина А.А., Калинин Н.Ю., Нижник А.Н., Файзулин А.К., Карманов М.Е., Тюльпаков А.Н. Дефекты генов AR и SRD5A2 у пациентов с нарушением периферического действия андрогенов // Проблемы эндокринологии № 5, 2011. С. 24-29.

7. Литвинов В. В. Синдром тестикулярной феминизации: 12 лет наблюдений, Таврический медико-биологический вестник, 2011, том 14, №3, ч. 2 (55). – С. 238-239.
8. Онищенко С.Е., Полодиенко О.Б., Шаповалов А.Г. Синдром тестикулярной феминизации у новорожденного ребенка: особенности клинической картины и цитогенетики // Дитячий лікар 1 (52), 2017. – С. 45-45.
9. Сигарёва Л.Е., Дурнова Н.А., Белянина С.И., Андропова Т.А., Белоногова Ю.В., Синичкина О.В. Онтогенетический уровень организации биологических систем// Учебно-методическое пособие, 2014 – 76 с.
10. Brinkmann A. O. Androgen Physiology: Receptor and Metabolic Disorders (англ.). — 2000.
11. Choong C. S., Wilson E. M. Trinucleotide repeats in the human androgen receptor: a molecular basis for disease. (англ.) // Journal of molecular endocrinology. — 1998. — Vol. 21, no. 3. — P. 235-257.
12. Ferlin A, Vinanzi C, Garolla A, Selice R, Zuccarello D, Cazzadore C, Foresta C (November 2006). Male infertility and androgen receptor gene mutations: clinical features and identification of seven novel mutations. Clin. Endocrinol. (Oxf) 65 (5): 606–10.
13. Gelmann E. P. Molecular biology of the androgen receptor. (англ.) // Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. — 2002. — Vol. 20, no. 13. — P. 3001-3015.
14. Giwercman YL, Nikoshkov A, Byström B, Pousette A, Arver S, Wedell A (June 2001). A novel mutation (N233K) in the transactivating domain and the N756S mutation in the ligand binding domain of the androgen receptor gene are associated with male infertility. Clin. Endocrinol. (Oxf) 54 (6): 827–34.
15. Gottlieb B. Androgen insensitivity / B. Gottlieb, L. Prinsky, K.B. Lenore // Am. J. Med. Genet. – 1999. – V. 89. – P. 210-217.
16. Grumbach MM, Huges IA, Conte FA. Disorders of sex differentiation. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, editors. Williams textbook of endocrinology. Philadelphia: W. B. Saunders; 2003. – P. 842-1002.
17. Hughes IA, Deeb A (December 2006). Androgen resistance. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 20 (4): 577–98.
18. Imperato-McGinley J, Zhu Y-S. Gender and behavior in subjects with genetic defects in male sexual differentiation. In: Pfaff OW, Arthur PA, Etgen AM, Fahrenbach SE, Rubin RT, editors. Hormones, brain and behavior, vol. 5. San Diego (CA): Academic Press; 2002. p. 303-46.
19. Lubahn D.B. Cloning human androgen receptor: complementary DNA and localization to the X chromosome / D.B. Lubahn, D.R. Joseph, P.M. Sullivan et al. // Science. – 1989. – V. 240. – P. 327-330.
20. Lund A, Juvonen V, Lähde J, Aittomäki K, Tapanainen JS, Savontaus ML (June 2003). A novel sequence variation in the transactivation regulating domain of the androgen receptor in two infertile Finnish men. Fertil. Steril. Suppl 3: 1647–8.
21. Meehan K. L., Sadar M. D. Androgens and androgen receptor in prostate and ovarian malignancies. (англ.) // Frontiers in bioscience: a journal and virtual library. — 2003. — Vol. 8. — P. 780-800.
22. McEwan I. J. Molecular mechanisms of androgen receptor-mediated gene regulation: structure-function analysis of the AF-1 domain. (англ.) // Endocrine-related cancer. — 2004. — Vol. 11, no. 2. — P. 281-293.
23. Milton Diamond, PhD and Linda Ann Watson, MEd, Androgen Insensitivity Syndrome and Klinefelter's Syndrome// Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America, 13: 623-640.
24. Quigley C.A. Androgen receptor defects: historical, clinical and molecular perspectives / C.A. Quigley, A. Bellis, K.B. Marschke et al. // Endocrine reviews. – 1995. – V. 16. – P. 271-321.
25. Stouffs K, Tournaye H, Liebaers I, Lissens W (2009). Male infertility and the involvement of the X chromosome. Hum. Reprod. Update 15 (6): 623–637.
26. Wieaker P. Testicular feminization: diagnosis and search closely linked restriction fragment length polymorphism / P. Wieaker, M. Breckwoldt, A. Gal // Dis. Markers. – 1985. – V. 3. – P. 213-218.
27. Wilson J.D. Williams textbook of endocrinology / J.D. Wilson, D.W. Foster, H.M. Kronenberg et al. // W.B. Saunders company. – 1998. – P. 1331-1405.
28. Zuccarello D, Ferlin A, Vinanzi C, Prana E, Garolla A, Callewaert L, Claessens F, Brinkmann AO, Foresta C (April 2008). Detailed functional studies on androgen receptor mild mutations demonstrate their association with male infertility. Clin. Endocrinol. (Oxf) 68 (4): 580–8.
29. <http://www.genecards.org/cgi-in/carddisp.pl?gene=AR&keywords=androgen,receptor,gene>.
30. <http://www.dnalab.ru/diseases-diagnostics/testicular-feminization-syndrome>.
31. https://www.katrenstyle.ru/articles/journal/medicine/syndrome/morrisa_sindrom
32. <http://medlorka.ru/post/sindrom-morrisa-sindrom-testikulyarnoi-feminizacii>
33. <http://pozhelezam.ru/polovye/simptomy-morrisa-simptomy-i-lechenie/>
34. http://news7i.ru/zdorovie/krasavitsyi_s_muzhskimi_genami
35. http://psychology.wikia.com/wiki/Androgen_insensitivity_syndrome
36. <http://www.encyclopedia.com/medicine/diseases-and-conditions/pathology/androgen-insensitivity-syndrome>
37. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279028/#andro-r-metab-dsdr.toc-androgen-receptor-disorders>
38. https://en.wikipedia.org/wiki/Androgen_insensitivity_syndrome#AR_mutations
39. <http://lechenie-simptomy.ru/sindrom-morrisa-zabolevanie-ili-oshibka-prirodyi#i-2>