

УДК 616.631:575.181:575.162

[https://doi.org/10.24026/1818-1384.3\(63\).2018.142672](https://doi.org/10.24026/1818-1384.3(63).2018.142672)

## ПОРУШЕННЯ РОЗВИТКУ ЯЄЧОК У ОСІБ З 46,ХУ-ГОНАДАЛЬНИМ ДИЗГЕНЕЗОМ



**Ю.О. Щербак<sup>1</sup>, Є.В. Глоба<sup>2</sup>, Н.Б. Зелінська<sup>2</sup>, І.Ю. Шевченко<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ» МОЗ України, м. Київ

<sup>2</sup>Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

### ВСТУП

Дослідження внеску генетичних факторів в етіологію різних форм порушення розвитку статі (ПРС) та функціонування репродуктивної системи у людини є одним з пріоритетних напрямків досліджень сучасної генетики та ендокринології. Аномалії формування компонентів статі посідають третє місце в структурі вад розвитку людини [1]. Пацієнтам з ПРС необхідний тривалий медичний супровід, що полягає в хірургічній корекції, замісній гормональній терапії, психологічному супроводі тощо.

Стать людини є багатокомпонентним поняттям і зумовлена сукупністю ознак, що охоплює хромосомний набір (наявність двох Х-хромосом програмує формування жіночого організму, Х- та Y-хромосом – чоловічого), гонадну належність (каріотипу 46,XX відповідає наявність закладки яєчників, а 46,XY – яєчок), гормональний стан (залежить від типу гонад і гормонів, які вони продукують), фенотипову стать (визначається у новонароджених за будовою зовнішніх геніталій, а з початком пубертатного періоду – й за наявними вторинними статевими ознаками), психічну стать або стать власної ідентифікації (закладається внутрішньоутробно під впливом статевих гормонів на вищій та підкорковій центри центральної нервової системи і остаточно формується до 2-3 років життя), паспортну стать (визначається за фенотиповими ознаками) та соціальну рольову поведінку (формується в пубертатному періоді) [2]. Таким чином, до народження дитини сформована її хромосомна, гонадна, гормональна і фенотипова

стать та закладені основи майбутньої статевої поведінки. На кожному етапі складного формування статі можливі порушення, в більшості випадків генетично детерміновані, що призведуть до поламки гармонійного функціонування організму та дисоціації між наявними компонентами статі [3].

Серед причин ПРС виділяють: анеуплоїдію статевих хромосом (синдроми Клайнфельтера, Тернера, трисомії-Х, дисомії-У та ін.), їх структурні та мікроструктурні перебудови, мутації та делеції Х- або Y-зчеплених генів, гоносомний мозаїцизм, химеризм 46,XX/46,XY [4].

Консенсусом щодо ПРС затверджено зміни в термінології та виділено три групи інверсії статі – з хромосомними порушеннями, з нормальним чоловічим та з нормальним жіночим каріотипом (табл. 1) [5]. Проте, патогенез, генетичні і фенотипові прояви деяких форм ПРС досі вивчено недостатньо.

ПРС є гетерогенною групою захворювань, що охоплює різні клінічні фенотипи, зокрема гіпоспадію (неправильне розташування зовнішнього отвору уретри, зустрічається з частотою 1 випадок на 250 хлопчиків), неоднозначні для візуального визначення статі геніталії (1:4500 новонароджених) та повну ХХ- або ХУ-дизгенезію гонад (1:20 000 новонароджених) [6].

Захворюваність на 46,XY ПРС внаслідок генетичних мутацій, що призводять до порушення розвитку яєчок, налічують менш ніж один випадок на 10 000 живих новонароджених [7], причому застосування генетичного дослідження у пацієнтів із 46,XY ПРС призводить до підтвердження генетичної етіології лише у 50% випадків [8]. Нами представлено огляд

Щербак Юлія Олександрівна, к. мед. н., лікар-генетик спеціалізованого медико-генетичного центру; м. Київ, вул. Чорновола 28/1; E-mail: shcherbak@ukr.net. Глоба Євгенія Вікторівна, к. мед. н., провідний науковий співробітник відділу дитячої ендокринології; 01021 м. Київ, Кловський узвіз, 13-А; ORCID iD: orcid.org/0000-0001-7885-8195. Зелінська Наталя Борисівна, д. мед. н., ст. н. с., завідувач відділу дитячої ендокринології; E-mail: znb@ukr.net; ORCID iD: orcid.org/0000-0002-9000-8940. Шевченко Ірина Юрївна, к. мед. н., старший науковий співробітник відділу дитячої ендокринології; ORCID iD: orcid.org/0000-0002-5288-7032.

Класифікація ПРС [5]

ПРС хромосомного ґенезу	ПРС, 46,XY	ПРС, 46,XX
<ul style="list-style-type: none"> <li>- синдром Тернера (45,X),</li> <li>- синдром Клайнфельтера (47,XXY),</li> <li>- мозаїчна дизгенезія гонад, овотестикулярна форма ПРС (45,X/46,XY),</li> <li>- химеризм, овотестикулярна форма ПРС (46,XX/46,XY)</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) порушення розвитку яєчок: <ul style="list-style-type: none"> <li>- повна дизгенезія гонад (Swyer синдром);</li> <li>- часткова дизгенезія гонад (несиндромальні форми);</li> <li>- синдром тестикулярної регресії;</li> <li>- овотестикулярна форма ПРС,</li> </ul> </li> <li>2) порушення біосинтезу й дії андрогенів: <ul style="list-style-type: none"> <li>- дефіцит 17<math>\beta</math>-гідроксистероїддегідрогенази (17<math>\beta</math>-HSD),</li> <li>- дефіцит 5<math>\alpha</math>-редуктази,</li> <li>- StAR мутації,</li> </ul> </li> <li>- синдром нечутливості до андрогенів (повна та неповна форми),</li> <li>- дефект рецептора ЛГ (гіпо-/аплазія клітин Лейдига);</li> <li>3) дефіцит антимюллерового гормона (АМГ) або дефект рецептора до АМГ (синдром персистуючої Мюллерової протоки)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) порушення розвитку яєчників: <ul style="list-style-type: none"> <li>- дизгенезія гонад,</li> <li>- овотестикулярна форма ПРС,</li> <li>- тестикулярна форма ПРС (SRY-позитивна, дуплікація гену SOX9);</li> </ul> </li> <li>2) надлишок андрогенів: <ul style="list-style-type: none"> <li>- дефект 21-гідроксилази,</li> <li>- дефект 11<math>\beta</math>-гідроксилази,</li> <li>- фетоплацентарний (дефіцит ароматази, дефіцит P450-оксидоредуктази),</li> <li>- материнський (лютеома, вживання лікарських препаратів),</li> </ul> </li> <li>3) вроджені вади розвитку (екстрофія клоаки, вагінальна атрезія, MURCS-асоціація та ін. синдроми)</li> </ol>

літератури та власні дані щодо причин порушення розвитку яєчок у осіб з 46,XY ПРС в Україні.

До 46,XY ПРС відносять пацієнтів з нормальним чоловічим каріотипом 46,XY та ознаками гіпоандрогенії, що може мати різні прояви: від гіпоспадії до нормально сформованих зовнішніх та внутрішніх жіночих статевих органів. Дизгенезія гонад при 46,XY ПРС може бути синдромальною та несиндромальною. Несиндромальна дизгенезія тестікул охоплює групу станів, для якої характерні [5, 9]:

- відсутність клінічних даних щодо ураження інших органів та систем окрім репродуктивних,
- хромосомна чоловіча стать (каріотип 46,XY),
- зовнішні статеві органи сформовані за жіночим типом або за невизначеною статевою належністю,
- похідні Мюллерових протоків відсутні або є повністю сформована матка з матковими трубами,
- гонади можуть бути у вигляді яєчок, овотестис, дизгенетичних яєчок, недиференційованої тканини (streak).

Синдромальні форми дизгенезії гонад характеризуються одночасним поєднанням ПРС

та ураження інших органів і/або систем організму. Описані форми з ураженням скелету, затримкою фізичного розвитку, когнітивною недостатністю, дисфункцією надниркових залоз, вродженими вадами (наприклад, кампомелічна дисплазія з мутацією гена SOX9, синдром Денис-Драша, синдром Фрез'є та синдром WAGR з мутацією WT1, та ін.) [1, 6, 10-13].

За ступенем порушення диференціювання гонад відокремлено повну та неповну форми XY-дизгенезії гонад.

Повна або «чиста» форма 46,XY-дизгенезії гонад (Swyer syndrome; OMIM 400044, інверсія статі 46,XY тип 1) зустрічається з частотою приблизно 1:30-1:80 тисяч осіб з каріотипом 46,XY [14, 15]. Клінічні ознаки синдрому Swyer включають: розвиток зовнішніх геніталій за жіночим типом (можлива незначна гіпертрофія клітора), тяжеподібні гонади (при гістологічному дослідженні можливе виявлення включень оваріальноподібної строми без фолікулів), похідні Мюллерової протоки (гіпоплазована матка та маткові труби). Виникнення «чистої» форми 46,XY-дизгенезії гонад обумовлене мікроструктурними

перебудовами Y-хромосоми з делецією локуса SRY (Sex-determining region Y) (втрата фрагмента дистальної частини короткого плеча Y-хромосоми (Yp11.3) внаслідок X-Y транслокації) або точковими мутаціями гена SRY [16]. Особливістю даної форми дизгенезії гонад є висока ймовірність злоякісного переродження тканини недиференційованих гонад, тому рекомендоване їх видалення одразу після встановлення діагнозу [9, 17-18]. SRY ген (OMIM 480000) розташований на хромосомі Yp11.3 та грає ключову роль у розвитку яєчок. Мутації в цьому гені спостерігають в 10-15% випадків повного та часткового гонадального дизгенезу [19]. Втрата функції (інактивуючі мутації) SRY гену призводить до жіночого фенотипу в 10-15% випадків. Більшість мутацій цього гену є *de novo*, але повідомляють також про успадкування мутацій від «здорового» батька [20].

Важливо підкреслити, що окрім мутацій в гені SRY, причинами несиндромального 46,XY-порушення тестикулярного розвитку можуть бути мутації, делеції, дуплікації X-зчеплених і аутосомних генів, таких як NR0B1 (DAX-1), NR5A1 (SF1), DHH, MAP3K1, WOX та SOX9 та ін. (табл. 2) [6, 21]. З розвитком молекулярної генетики та можливістю використання сучасних методів генетичного дослідження (наприклад, таргетне секвенування наступного покоління та/або геномне/екзомне секвенування) цей перелік буде постійно поповнюватись новими даними.

З дуплікацією гена DAX-1 (NR0B1) або його точковими мутаціями пов'язана інверсія статі 46,XY тип 2 (OMIM 300018). Раніше вважали, що цей ген, локалізований на короткому плечі X-хромосоми в локусі Xp21, є головним «анти-testis» геном. В подальшому було встановлено, що експресія гену DAX-1 внутрішньоутробно необхідна для закладки багатьох ендокринних органів, а в постнатальному періоді – для нормального синтезу гормонів [23]. Протеїн гена справляє дозозалежний ефект на органи ендокринної системи. Дуплікація гена DAX-1, а також делеція розташованого поруч з ним локуса (негативно регулює його транскрипцію), призводить до ПРС (часто в поєднанні з гіпоплазією надниркових залоз) та гіпогонадотропного гіпогонадізму. Точкові мутації гена DAX-1 в осіб з каріотипом 46,XY спричиняють порушення розвитку тестикулярної тканини, що призводить до дефіциту маскулізації. Слід зазначити, що деякі мутації в цьому гені спричиняють X-зчеплену гіпоплазію надниркових залоз незалежно від статі [24-25].

46,XY-дизгенезія гонад або інверсія статі 46,XY тип 3 (OMIM 612965) пов'язана зі змінами в гені SF1 (NR5A1), який кодує транскрипційний протеїн – стероїдогенний фактор-1. Функція протеїну полягає в регулюванні розвитку та функціонування надниркових залоз, чоловічих та жіночих статевих залоз, спермато- і оогенезу. Ген SF1 локалізований на довгому плечі хромосоми 9 (локус q33.3) і складається з 7 екзонів. Мутації SF1 призводять до різних форм ПРС в поєднанні або без ураження надниркових залоз (гіпоплазії їх кори). Клінічна картина може різнитись від повної (тяжеподібні гонади і розвиток геніталій за жіночим типом) до часткової форми 46,XY-дизгенезії гонад (коли стать неможливо визначити за виглядом зовнішніх геніталій) [26-28]. Необхідно зазначити, що мутації в гені SF1 можуть викликати й інші патологічні стани: в осіб з каріотипом 46,XX – від повної форми XX-дизгенезії гонад до синдрому передчасної недостатності яєчників, а в осіб з каріотипом 46,XY – від синдрому тестикулярної дизгенезії до порушення сперматогенезу, крипторхізму, мікропенії та непліддя [9, 29-30]. Соматичні мутації в гені SF1 описані при пухлинах надниркових залоз. Більшість гетерозиготних мутацій в гені характеризуються ПРС без ознак недостатності надниркових залоз, в той час як гомозиготні мутації призводять до повної форми ПРС та недостатності надниркових залоз.

До іншого варіанту 46,XY-дизгенезії гонад або інверсії статі 46,XY тип 4 (OMIM 154230) призводить делеція локусу 9p24.3 (гени-кандидати – DMRT1, DMRT2). Клінічні ознаки включають розвиток зовнішніх геніталій за жіночим типом, наявність матки (нормальних розмірів або гіпоплазованої). Статеву належність гонад складно визначити лише за допомогою діагностичних методів візуалізації, при їх гістологічному дослідженні виявляється незріла тестикулярна тканина з наявністю клітин Сертолі та відсутністю зрілих статевих клітин [31-34].

З появою можливості повного секвенування генів вчені отримали нові напрямки в розумінні розвитку патологічних станів, асоційованих з ПРС. Так при обстеженні новонародженої дівчинки з каріотипом 46,XY при секвенуванні гену CBX2 (локалізований на 17q25) були знайдені мутації, що призводять до незвичайної форми 46,XY-дизгенезії гонад (інверсія статі 46,XY тип 5; OMIM 613080), при якій спостерігаються правильно розвинені яєчники (з наявністю оваріальної тканини і первинних фолікулів), піхва та матка при каріотипі 46,XY [35-36].

Мутації в гетерозиготному стані в гені MAP3K1

## Гени, асоційовані з порушенням розвитку гонад [6, 22]

Ген	Альтернативна назва гену	Локус	Асоційоване порушення розвитку статі	Успадкування
SRY	TDF	Yp11.2	46,XX-тестикулярне ПРС	транслокація
			46,XY-оваріальне ПРС	АД
CBX2	CDCA6	17q25.3	46,XY, повний гонадальний дизгенез	АР
NR0B1	DAX1/ANCH	Xp21.2	46,XY, гонадальний дизгенез	X-зчеплена дуплікація
			46,XX, ВДКНЗ в поєднанні з гіпогонадотропним гіпогонадізмом	X-зчеплений рецесивний тип
NR5A1	SF1	9q33.3	46,XY, ПРС	АД
			46,XX, синдром передчасного виснаження яєчників	АД
GATA4	-	8p23.1	46,XY, ПРС	АД
DMRT1	DMT1	9p24.3	46,XY, ПРС	АД: делеції
MAP3K1	MEKK	5q11.2	46,XY, гонадальний дизгенез	АД
DHH	HNG	12q13.12	46,XY, частковий або повний гонадальний дизгенез	АР, АД
SOX9	-	17q24.3	46,XY, гонадальний дизгенез в поєднанні з кампомелічною дисплазією	АД
			46,XX-тестикулярне ПРС	АД: дуплікація
WT1	AWT1/WAGR	11p13	Синдроми Frasier, Деніс-Дреша (Denys-Drash), WAGR	АД
DMRT2	-	9p24.3	46,XY ПРС	АД: делеція
FGFR2	-	10q26.13	46,XY, гонадальний дизгенез з краніосиностомом, синдром Аперта	АД
WNT4	-	1p36.12	46,XY-оваріальне ПРС, 46,XY-овотестикулярне ПРС або 46,XY, повний гонадальний дизгенез	АД: дуплікація
			46,XX-тестикулярне ПРС	АР
			46,XX, синдром Рокитанського-Мюллера-Кюстера-Хаушера	АД
TSPYL1	-	6Q22.1	46,XY ПРС із синдромом раптової смерті немовлят	АР

**Примітки:** АД – аутосомно-домінантне успадкування; АР – аутосомно-рецесивне успадкування; ВДКНЗ – вроджена дисфункція кори надниркових залоз.

(5q11.2) знайдені в осіб з каріотипом 46,XY, які характеризуються зовнішніми геніталіями за жіночим типом, високорослістю, тяжеподібними гонадами (при гістологічному дослідженні – яєчникова тканина), гіпоплазованою маткою, іноді – гіпертрофією клітора (інверсія статі 46,XY тип 6; OMIM 613762) [37].

Мутації в гомозиготному або компаунд-гетерозиготному стані в гені DHH (desert hedgehog gene) (12q13.12) обумовлюють жіночий фенотип при чоловічому хромосомному наборі, наявність гіпоплазованої матки, фалопієвих труб та тяжеподібних гонад з високим ризиком малігнізації (інверсія статі 46,XY тип 7; OMIM 233420) [38]. Гомозиготні мутації в цьому гені обумовлюють розвиток 46,XY ПРС та полінейропатії [13].

Ген WNT4 (OMIM 603490) розташований на хромосомі 1p36.23-p35. Жінки, які успадковують гетерозиготні мутації WNT4, мають аномалії мюллерового протока та гіперандрогенію [39]. WNT4 збільшує експерсію DAX1 в клітинах Сертолі та Лейдига, дуплікацію WNT4 у 46XY пацієнтів пов'язують із розвитком 46,XY ПРС [40].

Транскрипційний фактор SOX9 (OMIM 114290), розташований на 17q23, є необхідним для формування хрящів та диференціації яєчка. Інактивуючі мутації в ньому (loss-of-function mutations) призводять до кампомелічної дисплазії, серед якої близько двох третин 46,XY пацієнтів також мають часткову або повну форму XY ПРС [41].

Гени GATA4 та ZFPM2 (також відомі як FOG2) кодують фактори транскрипції, які є критичними для розвитку яєчок та серця, але частіше викликають лише вроджені вади серця [42].

Мультиекзомні делеції в гені WWOX на хромосомі 16 також є причиною 46, XY ПРС. При патогістологічному дослідженні гонад у таких пацієнтів виявляють передракові гонадальні зародкові клітини [43], що визначає роль цього гена у диференціації клітин Сертолі та підтримці зародкових клітин.

Несиндромальні форми 46,XY-дизгенезії гонад можуть успадковуватись як рецесивно, зчеплено з хромосою X (DHH), так і незалежно від статі – аутосомно-домінантно (MAP3K1, NR5A1, та гетерозиготні делеції DMRT1), Y-зчеплено (SRY) або X-зчеплено (гомозиготна дуплікація NR0B1 гену) [9]. Активне використання методів допоміжних репродуктивних технологій в сучасній медицині дозволяє подолати непліддя при деяких формах ПРС, проте необхідно враховувати ризик передачі

генетичних порушень нащадкам, що детермінує необхідність медико-генетичного консультування [44].

Гормональний статус у пацієнтів з 46,XY ПРС в більшості випадків характеризується як гіпергонадотропний гіпогонадізм. Проте при неповних та «м'яких» формах 46,XY інверсії статі рівні статевих гормонів можуть значно варіювати [9, 45].

Враховуючі складний діагностичний етап та необхідність довготривалого медичного супроводу, оптимальним є спостереження пацієнтів з ПРС в клініках з мультидисциплінарною командою, яка повинна складатись з генетика, ендокринолога, хірурга, уролога, психолога та соціального працівника [45].

Рішення про стать громадянської реєстрації дитини в складних діагностичних випадках повинно прийматись тільки консиліумно і після проведення максимально можливого обсягу обстеження. Рішення щодо необхідності та кількості етапів хірургічної корекції приймається після детального обговорення з родиною щодо ризиків, переваг та обмежень кожної запропонованої операції [5, 45]. Хірургічні втручання (корекція гіпоспадії, орхідопексія, пластична корекція зовнішніх геніталій – формування калитки, фаллопластика, кліторопластика, кольпопластика, корекція уrogenітального синусу) повинні проводитись з результатом на максимальну їх функціональну спроможність. Гонади у вигляді тяжів та нефункціонуючі дизгенетичні гонади необхідно видаляти для зменшення ризику виникнення гонадобластоми. Дизгенетичні гонади з залишковою функцією, які не видалені, потребують постійного моніторингу, враховуючі онкологічну насторогу. Якщо гонади залишені, необхідне спостереження за розвитком ознак іншої статі, особливо при дисоціації між громадянською та гонадною статтю [5, 45-46]. Замісна гормональна терапія (препарати тестостерону для осіб, що зареєстровані в чоловічій статі, препарати естрогенів у вигляді монотерапії або в поєднанні з прогестероном – для осіб, зареєстрованих в жіночій статі) є важливим компонентом терапії і має значення для розвитку вторинних статевих ознак, для нормального формування кісткової маси тощо. Пацієнти з 46,XY ПРС, які є носіями гетерозиготного патогенного варіанту в гені SF-1, потребують додаткового обстеження для виявлення можливої недостатності функції надниркових залоз. Більшість пацієнтів

46,XY ПРС є неплідними, проте в окремих випадках сучасні репродуктивні технології можуть допомогти у досягненні вагітності [45-46].

Синдром тестикулярної дизгенезії. Порушення розвитку тестикул може призводити до одно- або двобічної відсутності яєчок (монорхії або анорхії) з частотою 1 на 5000 і 1 на 20000 чоловіків відповідно [47-48]. На сьогоднішній стан оцінюється як морфологічні варіанти синдрому тестикулярної дизгенезії, що характеризується ПРС і/або розвитком тестикул, одно- або двобічною відсутністю яєчок, при наявній чоловічій хромосомній статі (каріотип 46,XY) і чоловічому фенотипі.

Діагноз встановлюється після дослідження органів калитки, малого тазу, пахових каналів, гістологічного вивчення біоптатів гонад. В науковій літературі можна зустріти різні терміни, що характеризують вроджену відсутність тестикул, наприклад: синдром «зникаючих яєчок» (vanishing testis syndrome), синдром рудиментарних яєчок (OMIM 273150) або синдром тестикулярної регресії (testicular regression syndrome; OMIM 273250).

Популяційна частота синдрому тестикулярної регресії невідома [3], але серед пацієнтів з двобічним крипторхізмом синдром діагностується в 5%. В поодиноких випадках описаний прихований мозаїцизм 45,X/46,XY, структурні перебудови Y-хромосоми або мутації гену SF-1 [49-50].

Патогенез цього стану досі не з'ясований. Розглядаються такі його причини, як внутрішньоутробне порушення кровообігу (інсульт?) яєчка або перекрут з подальшою атрофією тканин гонади й розвитком в них фіброзу [51].

Синдром тестикулярної регресії характеризується відсутністю одного або обох яєчок з частковою або повною відсутністю тестикулярної тканини і похідних мюллерових протоків. Вигляд зовнішніх геніталій може різнитись від фенотипово чоловічого з двобічним крипторхізмом (в 90% випадків) з яєчками, що не пальпуються або візуалізуються гіпоплазовані щільні атрофічні яєчка (в калитці, в пахових каналах, черевній порожнині), до фенотипово жіночого (порожні скротолабіальні складки, урогенітальний синус, в який відкривається отвір уретри і вхід до піхви).

Клінічні ознаки синдрому залежать від ступеня і терміну внутрішньоутробної поламки по відношенню до статевого розвитку. Гіпоплазовані яєчки можуть зазнавати подальшого регресу з атрофією в постнатальному періоді, надто у разі крипторхізму з формуванням первинного

гіпогонадізму і дефіциту маскулінізації (мікропеніс, відсутність складчастості калитки) [51, 52]. В пубертатному віці вторинні статеві ознаки самостійно не розвиваються. Репродуктивний прогноз несприятливий з виникненням непліддя (100%). Аутоідентифікація в чоловічій статі виникає у випадку внутрішньоутробної регресії гонад на строках після завершення формування зовнішніх геніталій (кінець 24 тижня), та в жіночій статі – якщо порушення виникли на 7-8 тижні і повністю відсутні клітини Сертолі і Лейдига, відповідно при відсутності АМГ і тестостерону запускається процес автономної тенденції до фемінізації плоду.

Діагностичними критеріями цього синдрому є: відсутність яєчок, сім'яні судини, що сліпо закінчуються в межах заочеревенного простору, сім'яний канатик (spermatic cord), що сліпо закінчується, та розташований в заочеревенному просторі або біля закритого внутрішнього пахового кільця сім'явиносний проток (vas deferens). Зазвичай, за допомогою УЗД та МРТ органів малого тазу вдається візуалізувати в місці очікуваної локалізації гонади округле утворення. Гістологічно визначається фіброз, дистрофічний кальциноз, відкладення гемосидерину в асоціації з ідентифікованими тестикулярними і паратестикулярними структурами [51]. Хромосомна стать пацієнтів – чоловіча. За результатами гормонограми в пубертатному і постпубертатному віці спостерігається гіпергонадотропний гіпогонадізм. Лікування включає замісну терапію препаратами тестостерону, хірургічну корекцію гіпоспадії, крипторхізму, косметичну хірургію (встановлення імплантів яєчок) та психологічний супровід.

Овотестикулярна форма ПРС становить близько 10% серед всіх станів ПРС і до перегляду термінології мала назву «справжній гермафродитизм» [53]. Овотестикулярна форма ПРС є генетично гетерогенним станом, в більшості випадків (60%) у пацієнтів виявляється жіноча хромосомна стать (каріотип 46,XX), в 30-33% випадків – варіанти гоносомного мозаїцизму з наявністю клона з Y-хромосою або її послідовністю (46,XX/46,XY), 7-10% пацієнтів мають чоловічу хромосомну стать (каріотип 46,XY) [54]. Серед можливих причин виникнення описані також транслокації гоносом із залученням локусу Yp11, мозаїцизм по аберрантній Y-хромосомі, делеції або точкові мутації гена SRY [55].

Овотестикулярна форма ПРС характеризується

наявністю зрілої тестикулярної тканини (звивисті сім'яні канальці) і зрілої оваріальної тканини (з наявністю фолікулів) в одній або різних гонадах. Чоловічий фенотип мають приблизно 60% хворих, жіночий – 40%, та не доведено кореляції між фенотипом і наявністю Y-хромосоми в каріотипі [3]. Зовнішні геніталії розвинуті неправильно, але частіше (75%) з тенденцією до чоловічого типу (з ознаками недостатності андрогенів – гіпоспадія й розщеплення калитки). При овотестикулярній формі ПРС гонади асиметричні і можуть бути представлені у вигляді овотестис з одного боку та яєчка або яєчника – з іншого, або овотестис з обох боків. Рідкісним варіантом є наявність яєчка з одного боку і яєчника – з протилежного [56]. Яєчник (зазвичай зліва з наявними фолікулами) або овотестис візуалізують в черевній порожнині або паховому каналі, яєчко (зазвичай справа) – в калитці або паховому каналі. Чим більше частка тестикулярної тканини в овотестис, тим більше імовірність, що гонада з таким диференціюванням опуститься в калитку [54].

46,XY ПРС, зумовлене мутацією в гені WT1. WT1 ген (Willms tumor gene) локалізований на хромосомі 11p13 і експресується на ранніх стадіях формування проміжної мезодерми ще до розвитку уrogenітальної системи та кодує транскрипційний чинник, що бере участь в розвитку нирок і гонад ембріона [8, 57-58]. Гермінальні гетерозиготні мутації WT1 гену спричиняють дефекти розвитку сечостатевої системи, які в частині випадків супроводжуються виникненням в дитячому віці нефробластоми (пухлини Вільмса). Крім цього, мутації в WT1 також описані при синдромах Деніс-Дреш, WAGR та синдромі Фрез'є [59-61], для яких спільною рисою є порушення розвитку сечостатевої системи, зокрема XY гонадальний дизгенез [62]. З них найбільш тяжким вважають WAGR синдром (OMIM 149072), що включає: W – Willms tumor – нефробластоми (спостерігається в 50% випадків, зазвичай маніфестує у віці 1-5 років), A – aniridia – відсутність райдужної оболонки ока (може поєднуватись із макулярною гіоплазією, гіоплазією зорового нерва, катарактою, міопією, ністагмом, вродженою глаукомою), G – genitourinaria problems – патологію сечостатевої системи, R – mental retardation – когнітивну недостатність [59, 63-64]. Синдром Фрез'є характеризується різним ступенем гонадального дизгенезу (повним або частковим), розвитком ниркової недостатності у більш пізньому віці та підвищеним ризиком гонадобластоми [65].

Синдром Деніс-Дреш (Denis-Drash syndrome; OMIM 194080) також характеризується різним ступенем гонадального дизгенезу (повним або частковим), підвищеним ризиком розвитку пухлини Вільмса чи гонадобластоми, а також розвитком ниркової недостатності у ранньому дитинстві [66-68].

З розвитком й активним впровадженням в медичну практику молекулярно-генетичних методів діагностики та використанням методів допоміжних репродуктивних технологій стало можливим діагностувати спадкові захворювання на доімплантаційному етапі та пренатально. З урахуванням інформації щодо генів, задіяних у детермінації статі у людини (SRY, DAX1, SOX9, SF1, WT1, DMRT1, WNT4 та ін.), наведена спроба пояснення механізмів виникнення «інтерсексуальних» станів.

Перший клінічний алгоритм з діагностики гіпоспадії або вірілізації у новонароджених в Україні надасть змогу практикуючому лікарю за наданою схемою не тільки встановити клінічний діагноз, але й верифікувати його. Проте шлях є складним, необхідне залучення багатьох фахівців, особливо клінічних і лабораторних генетиків, хірургів, гінекологів, урологів [69].

До теперішнього часу в Україні не проводилось аналізу випадків порушення статевого диференціювання – немає даних щодо частоти даної групи, клінічного поліморфізму та генетичної гетерогенності. Відсутня чітка опрацьована мультидисциплінарною командою схема щодо етапів діагностики та надання медичної, в тому числі психологічної, допомоги дитині та членам її родини з розладами статевого диференціювання у різному віці.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Створення бази даних дітей з ПРС було започатковано 2000 року в медико-генетичному центрі Національної дитячої спеціалізованої лікарні ОХМАТДИТ МОЗ України, а з 2016 року її об'єднано з базою даних хворих Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України. Її було створено завдяки скеруванню до цих установ хворих лікарями-генетиками, дитячими ендокринологами, гінекологами, іншими фахівцями, а також самостійних звернень пацієнтів, але вона охоплює не всіх дітей з ПРС в Україні. Критерієм включення пацієнтів до бази даних була неправильна чи невизначена будова зовнішніх геніталій та/або невідповідність гонадної статі хромосомній. Хворих

розподіляли на групи відповідно до класифікації ПРС (табл. 1) [5]. Нами проведено ретроспективний аналіз 75 медичних карт пацієнтів з ПРС за період з 2000 по 2017 рік. На момент обстеження кількість хворих віком до 1 місяця становила 17%, від 1 місяця до 1 року – 25%, віком 1-12 років – 37% та >12 років – 21%. Нами проаналізовано результати клінічних даних, анамнезу, лабораторних, гормональних, функціональних та інструментальних обстежень.

У новонароджених фенотипово дівчаток для опису їх зовнішніх геніталій неправильної будови використовували шкалу вірилізації за А. Prader [70]: I ступінь – незначна гіпертрофія клітора без вирилізації, вхід до вагіни, малі і великі статеві губи сформовані правильно; II ступінь – ознаки вирилізації клітора (голівка, кавернозні тіла), великі статеві губи збільшені, малі – недорозвинуті, вхід до вагіни звужений; III – клітор гіпертрофований із сформованою голівкою і крайньою плоттю, нагадує фаллос, великі статеві губи у вигляді скроталабільних складок, урогенітальний синус відкривається біля кореня клітора за типом калиткової гіпоспадії; IV – клітор пенісоподібний з пеніальною уретрою, яка відкривається по нижній поверхні або під голівкою клітора, великі статеві губи зрощені по середній лінії; V – пенісоподібний клітор не відрізняється від статевого члена хлопчика відповідного віку з отвором уретри на верхівці голівки.

У новонароджених фенотипово хлопчиків недостатня вірилізація зовнішніх статевих органів має вигляд гіпоплазії статевого члена, різних форм гіпоспадії (стовбурова, калиткова, промежинна), гіпоплазії калитки, крипторхізму (одно- чи двобічного). Діагностика ПРС у новонароджених хлопчиків більш складна, ніж у дівчаток, оскільки частота аномальної будови зовнішніх статевих органів становить приблизно 1 на 250 новонароджених хлопчиків, проте розповсюдженість проявів ПРС становить 1 на 4500 хлопчиків [7, 71].

Всім пацієнтам (від народження до 18 років) проводили цитогенетичне (каріотипування за стандартною методикою) та, за необхідності, молекулярно-цитогенетичне дослідження (флуоресцентна гібридизація *in situ* (FiSH-метод). Молекулярно-генетичне тестування виконували в обраній групі пацієнтів з 46,XY ПРС в лабораторіях України (n=2) та інституту Пастера, Франція (n=18), з використанням екзомного секвенування.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Хромосомне ПРС діагностували у 21,3% (n=16) пацієнтів, 46,XY ПРС – у 64% (n=48) та 46,XX ПРС – у 14,7% (n=11) випадків.

В групі пацієнтів з 46,XY ПРС за клінічними ознаками було встановлено такі попередні діагнози:

- синдром нечутливості до андрогенів, повна та часткова форми (n=21),
- синдром Сваєра (n=6),
- синдром тестикулярної регресії (n=5),
- ПРС, промежинна гіпоспадія (n=7),
- ПРС, гонадальний дизгенез (n=7),
- ПРС, овотестикулярний варіант (n=2).

Генетичне тестування в даній групі було проведено у 20 (41,6%) пацієнтів. В п'яти випадках було виявлено мутації в «класичних» генах, що спричиняють порушення розвитку яєчок, а саме – в генах CBX-2, WT1 та NR5A1 (n=3).

З них трьох дітей з каріотипом 46,XY і мутаціями в генах CBX-2, WT1 та NR5A1 при народженні було зареєстровано в жіночій статі. Причому порушення розвитку зовнішніх геніталій (увигляді кліторомегалії та урогенітального синусу) при народженні було виявлено лише у однієї дитини з мутацією в гені NR5A1. Їй у віці 1,5 міс було встановлено діагноз вродженої дисфункції кори надниркових залоз та призначене лікування глюкокортикоїдами, яке в подальшому було відмінено.

Двоє хлопчиків-близнюків з каріотипом 46,XY і мутацією в гені NR5A1 при народженні мали двобічний крипторхізм, промежинну гіпоспадію та мікропенію. Із сімейного анамнезу відомо, що в родині батька (а саме, у їх? його батька і дідуся) при народженні було виявлено аналогічні ознаки ПРС, і народження хлопчиків-близнюків стало можливим лише завдяки застосуванню у їх батьків репродуктивних технологій (а саме, екстракорпорального запліднення).

Дитина з 46,XY ПРС, що зумовлена мутацією в гені WT1, вперше була проконсультована ендокринологом у віці 12 років через скарги на затримку статевого розвитку. Генетичне дослідження виявило мутацію в гені WT1, яку відносять до синдромальної форми 46,XY ПРС, однак поглиблене обстеження не виявило ураження нирок або будь-якої іншої екстрагенітальної патології як у дитини, так і у членів сім'ї, що обумовлює необхідність щорічного ретельного дослідження органів-мішеней (зокрема, нирок) в майбутньому.

Дитина, фенотипово дівчинка, з мутацією в гені CBX-2 також вперше звернулася до ендокринолога



у пубертатному віці зі скаргами на первинну аменорею. Додаткове обстеження виявило первинний (гіпергонадотропний) гіпогонадізм (ФСГ 78,8 (норма 1,5-12,9) мМО/мл, ЛГ 28,3 (норма 1,3-9,8) мМО/мл), каріотип 46,XY і наявність гонад в черевній порожнині. Повідомлялося про сімейний анамнез жіночого безпліддя в родині матері.

Дітям з мутаціями в генах WT1 та CBX-2 проведена гонадектомія у віці 12 та 14 років відповідно, в той час як дівчинці з мутацією в гені NR5A1 її проведення планується після 9 років.

Слід зазначити, що більш численною щодо наявності мутацій виявилася інша група пацієнтів 46,XY ПРС з порушенням синтезу/дії андрогенів. Серед цієї групи, зокрема, були знайдені мутації в таких генах як AR (n=5), SRD5A2 (n=1) та HSD17B3 (n=1).

### ВИСНОВКИ

1. Всім пацієнтам з ПРС необхідно рекомендувати проведення генетичного обстеження, оскільки наявна клінічна картина, лабораторне та інструментальне обстеження не завжди дозволяють встановити точний діагноз, обґрунтувати тактику подальшого обстеження, спостереження, ураження інших органів-мішеней, час проведення реконструктивних операцій, гонадектомії тощо.

2. Генетичне обстеження є лише першим кроком, після якого мультидисциплінарна команда у складі ендокринолога, гінеколога, уролога, психолога та інших фахівців повинна визначити тактику і терміни подальшого медичного супроводу хворих.

3. Необхідні подальші дослідження для виявлення нових генів, мутації яких спричиняють ПРС.

*Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів під час написання статті.*

*Автори статті висловлюють подяку Kenneth McElreavey, Інститут Генетики людини ім. Пастера, Франція за проведення генетичного дослідження.*

### ЛІТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kurilo LF, Andreeva MV, Kolomiets OL, Sorokina TM, Chernykh VB, Chileiko LV, Hayat SS, Demikova NS, Kozlova SI. [Genetically caused congenital anomalies of reproductive system]. *Andrologiya I Genitalnaya Khirurgiya*. 2013; (4):17-27. [Russian]
2. Kalinichenko NYu, Tulpakov AN. [New classification of diseases associated with disorders of sex development. Discussion of international consensus on the review of terminology and classification of hermaphroditism]. *Vestnik Reproductivnogo Zdorovya*. 2008; (3):48-51. [Russian]
3. Melmed S, Polonsky KS. *Williams Textbook of Endocrinology*. Saunders: Elsevier; 2011. 1816 p.
4. Kurilo LF. [Chromosomal diseases of reproductive system organs]. *Klinicheskaya I Eksperimentalnaya Morfologiya*. 2015; (1):48-59. [Russian]
5. Lee PA, Houk P, Ahmed FS, et al. Consensus Statement on Management of Intersex Disorders. *Pediatrics*. 2006; 118(2):488-500.
6. Eggers S, Sadedin S, et al. Disorders of sex development: insights from targeted gene sequencing of a large international patient cohort. *Genome Biology*. 2016; 17:243.
7. Ahmed SF, Achermann JC, Arlt W, et al. UK guidance on the initial evaluation of an infant or an adolescent with a suspected disorder of sex development. *Clinical Endocrinology*. 2011; 75:12-26.
8. Ahmed SF, Bashambo A, Lucas-Herald A, McElreavey K. Understanding the genetic aetiology in patients with XY DSD. *Br Med Bull*. 2013; 106:67-89.
9. Mohnach L, Fechner PY, Keegan CE. Nonsyndromic Disorders of Testicular Development. *Gene Reviews*. 2008; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1547>.
10. Grumbach MM, Conte FA. Disorders of sex differentiation. In: *Williams Textbook of Endocrinology*, 8th ed. Wilson JD, Foster DW, editors. Philadelphia: Saunders; 1992; p. 853-951.
11. Niaudet P, Gubler MC. WT1 and glomerular diseases. *PediatrNephrol*. 2006; 21:1653-1660.
12. Klamt B, Koziell A, Poulat F, et al. Frasier syndrome is caused by defective alternativesplicing of WT1 leading to an altered ratio of WT1 +/-KTSsplice isoforms. *Hum Mol Genet*. 1998; 7:709-714.
13. Rodriguez-Buritica D. Overview of genetics of disorders of sexual development. *Curr Opin Pediatr*. 2015; 27:675-684.
14. Da Silva Rios S, Mazzaro Monteiro IC, Gonçalves Braz dos Santos L, et al. A Case of Swyer Syndrome Associated with Advanced Gonadal Dysgerminoma Involving Long Survival. *Case Rep Oncol*. 2015; 8(1):179-184. doi: 10.1159/000381451
15. Vijaya M, Babre, Kirti Bendre, Geeta Niyogi. A rare case of Swyer's syndrome. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2013; 2(3):485-487.
16. McElreavey K, Cortes LS. X-Y translocations and sex differentiation. *Semin Reprod Med*. 2001; 19(2):133-139.
17. Lukusa T, Fryns JP, van den Berghe H. Gonadoblastoma

- and Y chromosome fluorescence. *Clin. Genet.* 1986; 29:311-316.
18. *Kathrins M, Thomas F.* Malignancy in disorders of sex development. *Transl Androl Urol.* 2016; 5(5):794-798.
  19. *Assumpcao JG, Benedetti CE, Maciel-Guerra AT, et al.* Novel mutations affecting SRY DNA-binding activity: the HMG box N65H associated with 46,XY pure gonadal dysgenesis and the familial non-HMG box R30I associated with variable phenotype. *J Mol Med.* 2002; 80:782-790.
  20. *Isidor B, Capito C, Paris F, Baron S, Corradini N, Cabaret B, Leclair MD, Giraud M, Martin-Coignard D, David A et al.* Familial frameshift SRY mutation inherited from a mosaic father with testicular dysgenesis syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94:3467-3471.
  21. *Massanyi EZ, Dicarlo HN, Migeon CJ, Gearhart JP.* Review and management of 46,XY disorders of sex development. *J Pediatr Urol.* 2012; 9(3):368-379.
  22. *Baxter R, Vilain E.* Translational Genetics for Diagnosis of Human Disorders of Sex Development. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2013; 14:371-392. doi:10.1146/annurev-genom-091212-153417.
  23. *Swain A, Lovell-Badge R.* Mammalian sex determination: a molecular drama *Genes Dev.* 1999; 13:755-767.
  24. *Suntharalingham JP, Buonocore F, Duncan AJ, Achermann JC.* DAX-1 (NR0B1) and steroidogenic factor-1 (SF-1, NR5A1) in human disease. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2015; 29:607-619.
  25. *Scheys JO, Heaton JH, Hammer GD.* Evidence of adrenal failure in aging Dax1-deficient mice. *Endocrinology.* 2011; 152:3430-3439.
  26. *Philibert P, Leprieur E, Zenaty D, et al.* Steroidogenic factor-1 (SF-1) gene mutation as a frequent cause of primary amenorrhea in 46,XY female adolescents with low testosterone concentration. *Reproductive Biology and Endocrinology.* 2010; 8:28-34.
  27. *Lin L, Achermann JC.* Steroidogenic factor-1 (SF-1, Ad4BP, NR5A1) and disorders of testis development. *Sex Dev.* 2008; 2(4-5):200-209.
  28. *Kalinchenko NYu, Anosova TA, Ioutsi VA, Tiulpakov AN.* [The first clinical presentation of disorders of sex development 46 XY due to mutation in Steroidogenic factor 1 (SF1) in Russian Literature]. *Problemy Endokrinologii.* 2016; 62(1):55-59.
  29. *Achermann JC, Ozisik G, Ito M, et al.* Gonadal determination and adrenal development are regulated by the orphan nuclear receptor steroidogenic factor-1, in a dose-dependent manner. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 1829-1833.
  30. *Barbaro M, Cicognani A, Balsamo A, et al.* Gene dosage imbalances in patients with 46,XY gonadal DSD detected by an in-house-designed synthetic probe set for multiplex ligation-dependent probe amplification analysis. *Clin. Genet.* 2008; 73:453-464.
  31. *Barbaro M, Balsamo A, Anderlid B M, et al.* Characterization of deletions at 9p affecting the candidate regions for sex reversal and deletion 9p syndrome by MPLA. *Europ J Hum Genet.* 2009; 17:1439-1447.
  32. *Bennett CP, Docherty Z, Robb SA, et al.* Deletion 9p and sex reversal. *J Med Genet.* 1993; 30:518-520.
  33. *Muroya K, Okuyama T, Goishi K, et al.* Sex-determining gene(s) on distal 9p: clinical and molecular studies in six cases. *J Clin Endocr Metab.* 2000; 85:3094-3100.
  34. *Veitia RA, Nunes M, Quintana-Murci L, et al.* Swyer syndrome and 46,XY partial gonadal dysgenesis associated with 9p deletions in the absence of monosomy-9p syndrome. *Am J Hum Genet.* 1998; 63:901-905.
  35. *Biason-Lauber A, Konrad D, Meyer M, et al.* Ovaries and female phenotype in a girl with 46,XY karyotype and mutations in the CBX2 gene. *Am J Hum. Genet.* 2009; 84:658-663.
  36. *Norling A, Hirschberg AL, Iwarsson E, et al.* CBX2 gene analysis in patients with 46,XY and 46,XX gonadal disorders of sex development. *Fertil Steril.* 2013; 99:819-826.
  37. *Pearlman A, Loke J, Le Caignec C, White S, et al.* Mutations in MAP3K1 cause 46,XY disorders of sex development and implicate a common signal transduction pathway in human testis determination. *Am J Hum Genet.* 2010; 87:898-904.
  38. *Canto P, Soderlund D, Reyes E, Mendez JP.* Mutations in the Desert hedgehog (DHH) gene in patients with 46,XY complete pure gonadal dysgenesis. *J Clin. Endocr Metab.* 2004; 89:4480-4483.
  39. *Philibert P, Biason-Lauber A, Rouzier R, et al.* Identification and functional analysis of a new WNT4 gene mutation among 28 adolescent girls with primary amenorrhea and Mullerian duct abnormalities: a French collaborative study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93:895-900.
  40. *Jordan BK, Mohammed M, Ching ST, De'lot E, Chen XN, Dewing P, Swain A, Rao PN, Elejalde BR, Vilain E.* Up-regulation of WNT-4 signaling and dosage-

- sensitive sex reversal in humans. *Am J Hum Genet.* 2001; 68:1102-1109.
41. *Wagner T, Wirth J, Meyer J, Zabel B, Held M, Zimmer J, Pasantes J, Bricarelli FD, Keutel J, Hustert E, et al.* Autosomal sex reversal and campomelic dysplasia are caused by mutations in and around the SRY-related gene SOX9. *Cell* 1994; 79:1111-1120.
  42. *Lourenco D, et al.* Loss-of-function mutation in GATA4 causes anomalies of human testicular development. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011; 108:1597-1602.
  43. *White S, et al.* A multi-exon deletion within WWOX is associated with a 46,XY disorder of sex development. *Eur J Hum Genet.* 2012; 20:348-351.
  44. *Chernykh VB, Kurilo LF, Adamyan LV.* [Significance of medical genetic examination and consultancy in reproductive medicine]. *Problemy Reproductologii.* 2008. Special suppl.:25-26.
  45. *Parisi MA, Ramsdell LA, Burns MW, et al.* Gender Assessment Team: experience with 250 patients over a period of 25 years. *Genet Med.* 2007; 9(6):348-57.
  46. *Barthold JS.* Disorders of sex differentiation: a pediatric urologist's perspective of new terminology and recommendations. *J Urol.* 2011; 185:393-400.
  47. *Borrow M, Gough MH.* Bilateral absence of testes. *Lancet.* 1970; 1(7642): 366.
  48. *Ritzén EM.* Undescended testes: a consensus on management. *Eur J Endocrinol* 2008; 159:87-90.
  49. *Philibert P, Stoessel A, Wang W, et al.* A focused antibody library for selecting scFvs expressed at high levels in the cytoplasm. *BMC Biotechnol.* 2007; 7(81). DOI: 10.1186/1472-6750-7-81
  50. *Cui Y, Shi Y, Liu C, Xia X, et al.* A Case of Agonadism Associated With Y-Chromosome Rearrangement: Cytogenetic and Molecular Studies. *Journal of Andrology.* 2009; 30(6):650-654.
  51. *Dhandore P, et al.* Vanishing Testis Syndrome: Report of Two Cases. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* *J Clin Diagn Res.* 2014; 8(8):3-4. doi: 10.7860/JCDR/2014/8315.4715.
  52. *Parisi MA, Kletter GB, Grady R, et al.* Micropenis with testicular regression, low LH levels, and poor androgen and HCG responses: a distinct syndrome? *Am J Med Genet.* 2002; 109(4):271-7.
  53. *Wiersma R.* The clinical spectrum and treatment of ovotesticular disorder of sexual development. *Adv Exp Med Biol.* 2011; 707:101-103.
  54. *El-Sherbiny M.* Disorders of sexual differentiation: I. Genetics and pathology. *Arab Journal of Urology.* 2013; 11:19-26.
  55. *Tran CN, Semins MJ, Epstein JJ, Gearhart JP.* Ovotesticular disorder of sex development with mosaic 45,X/46,X,idi(Y) (q11.23) karyotype and streak gonad. *Urology.* 2011; 78(5):1178-81. doi: 10.1016/j.urology.2011.02.036.
  56. *van Niekerk WA, Retief AE.* The gonads of human true hermaphrodites. *Hum Genet.* 1981; 58(1):117-22.
  57. *Klamt B, Koziell A, Poulat F, Wieacker P, et al.* Frasier syndrome is caused by defective alternative splicing of WT1 leading to an altered ratio of WT1 +/-KTS splice isoforms. *Hum Mol Genet.* 1998; 7:709-714.
  58. *Ozen S, Onay H, Atik T, et al.* Rapid molecular genetic diagnosis with Next-generation sequencing in 46,XY DSD cases: efficiency and cost assessment. *Horm Res Paediatr.* 2017; 87:81-87.
  59. *Johns KL.* [Congenital syndromes by David Smith]. Azov A.G., translator. M: Praktika; 2011. 998 p. [Russian]
  60. *Andrade JG, Guaragna MS, Soardi FC, et al.* Clinical and genetic findings of five patients with WT1-related disorders. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008; 52(8):1236-1243.
  61. *Dai YL, Fu JF, Xu S., Shen Z.* WT1 mutation as a cause of 46 XY DSD and Wilm's tumour: a case report and literature review. *Acta Paediatr.* 2011; 100(7):39-42.
  62. *Shcherbak Yu, Zelinska N, Globa Ye, Shevchenko I.* [46,XY-disorder of sex development due to a mutation in the WT1 gene]. *Klinichna Endokrynolohiia ta Endokrynna Khirurgiia.* 2017; (4):85-90. [Ukrainian].
  63. *Fischbach BV, Trout KL, Lewis J, et al.* WAGR syndrome: a clinical review of 54 cases. *Pediatrics.* 2005; 116(4):984-988.
  64. *Han JC, Liu QR, Jones M, et al.* Brain-derived neurotrophic factor and obesity in the WAGR syndrome. *N Engl J Med.* 2008; 359(9):918-927.
  65. *Kremen J, Chan Y, Swartz J.* Recent Findings on the Genetics of Disorders of Sex Development. *Curr Opin Urol.* 2017 January; 27(1):1-6.
  66. *Guaragna MS, Soardi FC, Assumpção JG, et al.* The novel WT1 gene mutation p.H377N associated to Denys-Drash syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2010; 32(6):486-488.
  67. *Niaudet P, Gubler MC.* WT1 and glomerular diseases. *Pediatr Nephrol.* 2006; 21(11):1653-1660.
  68. *Yue Z, Pei Y, Sun L, Huang W, et al.* Clinical pictures and novel mutations of WT1-associated Denys-Drash syndrome in two Chinese children. *Ren Fail.* 2011; 33(9):910-914.
  69. *Zelinska NB.* [Clinical algorithms in pediatric endocrinology]. K: TOV "VIT-A-POL", PP "INPOL LTM". 2017; p.82-84. [Ukrainian]

70. *Chi K, Chong GL, Neely EK.* Ambiguous genitalia in newborns. *NeoReviews.* 2008; 9(2):78-84.
71. *Thyen U, Lanz K, Holterhus P M, et al.* Epidemiology and initial management of ambiguous genitalia at birth in Germany. *Hormone Research.* 2006; 66:195-203.

## РЕЗЮМЕ

**Порушення розвитку яєчок у осіб з 46, XY-гонадальним дизгенезом**

**Ю.О. Щербак, Є.В. Глоба, Н.Б. Зелінська, І.Ю. Шевченко**

**Вступ.** Порушення розвитку статі (ПРС) включає групу вроджених захворювань репродуктивної системи, при яких є невідповідність ознак, що визначають стать людини (а саме, генетичної, гонадної, гормональної, соматичної, психічної і паспортної статі).

**Матеріали і методи.** Проведений ретроспективний аналіз 75 медичних карт пацієнтів з ПРС за період з 2000 по 2017 рік. Критерієм включення пацієнтів до бази даних була неправильна чи невизначена будова зовнішніх геніталій та/або невідповідність гонадної статі хромосомній. Проаналізовано результати клінічних даних, лабораторних аналізів і інструментального дослідження. Всім пацієнтам (до 18 років) проведений цитогенетичний тест і, за необхідності, молекулярно-цитогенетичне дослідження (флуоресцентна гібридизація *in situ* (FiSH-метод). Молекулярно-генетичне тестування проводили в обраній групі пацієнтів з 46,XY ПРС в Україні (n=2) та в Інституті Пастера, Франція (n=18), з використанням екзомного секвенування.

**Результати.** Хромосомне ПРС діагностували у 21,3% (n=16) пацієнтів, 46,XY ПРС – у 64% (n=48) та 46,XX ПРС – у 14,7% (n=11) випадків.

Генетичне тестування в групі 46,XY ПРС було проведено у 20 (41,6%) пацієнтів. З них у 5 пацієнтів ми виявили такі гени, пов'язані з порушенням розвитку яєчок, як CBX-2, WT1 і NR5A1 (n=3). Гени, пов'язані з диференціюванням (наприклад, стероїдним синтезом/дією/рецепторами стероїдів), були більш частими знахідками і включали мутації в AR (n=5), SRD5A2 (n=1) та HSD17B3 (n=1).

**Висновки.** Необхідні подальші дослідження для виявлення нових генів, мутації яких спричиняють ПРС.

**Ключові слова.** 46,XY-порушення статевого диференціювання, дизгенезія гонад, гени, порушення розвитку гонад (яєчок), мультидисциплінарна команда.

## SUMMARY

**Disorders of testicular development in persons with 46, XY-gonadal dysgenesis**

**Shcherbak Y, Globa Y, Zelinska N, Shevchenko I.**

**Background:** The term “disorder of sex development” (DSD) includes congenital conditions in which development of chromosomal, gonadal or anatomic sex is atypical.

**Materials and methods.** A retrospective analysis of 75 medical cards of patients with DSD since 2000 to 2017 years was done. The criterion for including patients to the database was ambiguous genitalia and/or a discrepancy between the chromosomal and gonadal/sex. The results of clinical data, laboratory tests and instrumental examination were analyzed. In all patients (from birth to 18 y.o.) cytogenetic test, and, if necessary, fluorescence *in situ* hybridization (FISH) was carried out. Molecular genetic testing was performed in selected group of patients with 46,XY DSD in Ukraine (n=2) and in Pasteur Institute, France (n=18) using whole exome sequencing.

**Results and discussion.** Sex chromosome DSD was diagnosed in 21.3% (n=16), 46,XY DSD in 64% (n=48), 46,XX DSD in 14.7% cases (n=11).

Genetic testing in 46,XY DSD group was done in 20 (41.6%) cases. In 5 patients we found such genes associated with sex determination as CBX-2, WT1 and NR5A1 (n=3). Genes associated with differentiation (e.g., steroid synthesis/receptors) were the more frequent finding and included AR (n=5), SRD5A2 (n=1) and HSD17B3 (n=1).

**Conclusions:** Further research is needed to identify new genes which mutations lead to DSD.

**Key words:** 46,XY-disorder of sex development, gonadal dysgenesis, genes, disorders of gonadal (testicular) development, multidisciplinary team.

Дата надходження до редакції 01.08.2018 р.