



УДК 616-018.4:612.014]-073.432.19

РИЗНИЧУК М.О., ПІШАК В.П.

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

СИНДРОМ ШЕРЕШЕВСЬКОГО — ТЕРНЕРА: ФЕНОТИПОВА ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ ХРОМОСОМНОГО ПОЛІМОРФІЗМУ

Резюме. Синдром Шерешевського — Тернера вперше описаний Н. Шерешевським в 1925 р., а потім Г. Тернером у 1938 р. У 1959 р. Форд встановив, що у хворих на цей синдром відсутня одна Х-хромосома. Причиною є те, що в процесі запліднення одна з двох Х-хромосом з материнської яйцеклітини або з батьківської сперми втрачається. Останні дослідження стверджують, що у двох третин хворих із синдромом Тернера немає Х-хромосоми. Хворіють майже виключно жінки. Їх каріотип 45, X. Серед новонароджених дівчаток синдром Шерешевського — Тернера трапляється з частотою 1 : 3000, а серед дівчаток, які страждають від олігофренії, — 1 : 1500. Вирішальними аргументами в постановці діагнозу синдрому Шерешевського — Тернера є характерні клінічні особливості, дані дослідження статевого хроматину та каріотипу; можлива допологова діагностика патології в плода. Хворі із синдромом Шерешевського — Тернера потребують гормональної терапії (гормоном росту, статевими гормонами), корекції уроджених вад розвитку та естетичних недоліків.

У статті узагальнені дані щодо особливостей фенотипових проявів синдрому Шерешевського — Тернера залежно від варіанту хромосомної аномалії.

Ключові слова: синдром Шерешевського — Тернера, дівчатка, Х-хромосома.

Близько 0,5 % всіх новонароджених з'являється на світ із хромосомними аномаліями, що становить сумарно 1 випадок на 170 новонароджених. Більше половини цих перебудов викликані порушенням числа чи структури статевих хромосом.

Відсутність Х-хромосоми — єдина форма моносомії в людини, що сумісна як з ембріональним, так і з постнатальним розвитком [11].

Аномалії статевих хромосом, що спричиняють синдром Шерешевського — Тернера (СШТ), добре відомі, вимагають обов'язкового каріологічного підтвердження. Частота синдрому становить 1 випадок на 50 запліднень. Тільки в 1 % випадків такі плоди народжуються живими, понад 99 % зародків, ембріонів чи плодів елімінуються на різних стадіях розвитку [8]. Популяційна частота СШТ серед новонароджених дівчаток становить 1 : 2000 — 1 : 5000.

Фенотиповим проявам цієї хромосомної патології властива клінічна варіабельність, зумовлена хромосомним поліморфізмом та генетичною гетерогенністю.

Однією з причин фенотипової варіабельності СШТ є мозаїцизм, як явний, так і прихований.

Вважають, що 94 % генів людини є мозаїчними. При дозріванні пре-мРНК зазнають сплайсингу з генерацією зрілої мРНК, що містить тільки екзони. За таких умов можливим залишається механізм конструювання зрілого транскрипта з диференційним використанням екзонів і продукування з одиничного мозаїчного гена чисельних мРНК-ізоформ. Альтернативний сплайсинг збільшує різноманітність мРНК, однак мутації в регуляторних цис-елементах або зміна активності трансдіючих чинників можуть зумовлювати появу аберантних форм, що призводять до фенотипової варіабельності.

СШТ належить до числа хромосомних хвороб, яким властива різноманітність цитогенетичних форм [3]: повна відсутність у всіх клітинах однієї з Х-хромосом — моносомія Х-хромосоми (45, X — 60–70 % випадків); мозаїцизм за Х-хромосомою з

Адреса для листування з авторами:
Ризничук Мар'яна Олександрівна
E-mail: rysnichuk@mail.ru

© Ризничук М.О., Пішак В.П., 2015

© «Здоров'я дитини», 2015

© Заславський О.Ю., 2015

існуванням нормального клону клітин; структурні перебудови однієї з X-хромосом, переважно у вигляді ізохромосоми довгого плеча (Xq_i); мозаїцизм за ізохромосоною й моносомним клоном (45X/46XXq_i) і делеції короткого (Xp⁻) і довгого (Xq⁻) плеча; кільцеподібні хромосоми; різноманітні X/X транслокації (30–40 % випадків) та ін. [1].

Переважаючі каріотипи та їх наближені частоти такі: 45, X — 50 %; 46, Xi(Xq) — 15 %; мозаїки 45, X/46, XX — 15 %; мозаїки 45, X/46, Xi(Xq) — близько 5 %; 45, X, інша аномалія X — майже 5 %; інші мозаїки 45, X/? — близько 5 %.

Вивчення фенотипової варіабельності, викликаного хромосомним поліморфізмом, зумовлюється важливістю генетичного компонента у формуванні різноманітних патологічних станів. Так, склад хромосом спричинює певні фенотипові прояви. Наприклад, особи і(Xq) нагадують пацієнтку з класичним 45, X фенотипом; пацієнткам з делецією Xp⁻ властивий низький зріст, що поєднується з уродженими вадами розвитку; а особам з делецією Xq⁻ притаманна тільки дисфункція гонад.

Низька частота зустрічальності X-моносомії серед новонароджених дівчаток — результат високої ембріональної смертності. Більшість ембріонів зупиняються в розвитку до 6-го тижня після запліднення. При X-комплексі (45, X) у більшості випадків порушується репродуктивна функція, аж до стерильності. Проте в мишей і щурів самки X0 фертильні, хоча їх плідність і знижена. З'являються поодинокі повідомлення про жінок з X-комплексом статевих хромосом, що мають регулярні цикли. Оскільки зазначене явище не відкидає імовірності мозаїцизму в тканинах яєчників, питання вимагає подальшого вивчення.

Чим раніше розпочинають функціонувати хромосоми в онтогенезі, тим раніше виявляється летальний ефект при анеуплоїдії.

При моносомії, у тому числі СШТ, можуть безпосередньо виявлятися рецесивні алелі, і, очевидно, саме тому вкрай рідко трапляються автосомні моносомії серед спонтанно абортівних плодів; разом з тим моносомії за X-хромосоною становлять 15–20 % усіх описаних хромосомних аномалій.

На частоту виникнення анеуплоїдних нащадків, поза сумнівом, впливають такі чинники, як вік батьків і старіння яйцеклітини («затримане запліднення»). У людини має місце розтягнутий у часі репродуктивний період та ціла низка різноманітних негативних впливів, яких зазнає ендокринна система жінки у вигляді гормональних препаратів, оральних контрацептивів, лікарських засобів і стресових чинників.

Ще на початку запровадження молекулярно-генетичних досліджень було висунуто припущення, що фенотип СШТ викликаний як моносомією X-хромосоми (45, X), так і можливим ефектом дози генів та неспецифічним впливом самої анеуплоїдії [3, 10].

До поширених клінічних ознак СШТ приналежать: низький зріст, статевий інфантилізм (гіпогонадизм, недорозвиненість статевих органів), коротка, складчаста шия, широка (щитоподібна) грудна клітка, широко розміщені соски, низький ріст волосся на потилиці, шийний птеригіум, антимоноглоїдний розріз очей, високе й вузьке піднебіння [4]. Новонародженим з таким синдромом досить часто властива важлива ознака — набряк тильної поверхні стоп і кистей рук. У патологічний процес залучаються інші системи: мають місце природжені вади розвитку, порушення ендокринної системи (естрогенія, підвищений рівень гіпофізарних гонадотропнів, дисфункція щитоподібної залози, цукровий діабет), уроджена периферична лімфедема, кістозна гідрома плода тощо.

Як зазначено вище, фенотипові прояви СШТ досить поліморфні. Так, низький зріст трапляється в 94,5 % хворих на СШТ, безпліддя — в 95–99 %, аномалії скелета й кардіоваскулярної системи — у 40 %, аномалії нирок — у 33–70 % [4]. Найбільш поширені й вагомні порушення стосуються аномалії ембріогенезу гонад.

За часткової чи повної моносомії X індиферентні гонади, як і в нормі, розвиваються в ембріональні яєчники з ооцитами I порядку. Так триває впродовж 3 міс. розвитку. Далі настає прогресуюча дегенерація гермінальних клітин із їх заміщенням сполучною тканиною [13].

У дорослих пацієнток гонади представлені сполучнотканинними тяжами, недиференційованими рудиментами, здебільшого без оваріальних елементів. Такий стан не є абсолютним. Нормальні за морфологією яєчники трапляються у 18 % пацієнток [12], проте спонтанні *menarche* реєструються тільки у 2–5 % хворих [14], фізіологічна вагітність настає у 3,6–7,6 % осіб, хворих на СШТ [8]. Зрідка трапляються випадки нормальної функції яєчників в осіб з моносомією X [6].

СШТ зумовлюють хромосомні анеуплоїдії, зокрема моносомія X-хромосоми та X- і Y-хромосом, і різноманітні структурні аномалії.

Особливу увагу дослідників привертає вивчення поліморфізму X-хромосоми, тому що на довгому плечі цієї хромосоми знаходяться великі блоки C-гетерохроматину.

На X-хромосомі локалізовано 9 генів, що детермінують нормальний розвиток і функціонування яєчників [16].

У псевдоавтосомному районі короткого плеча X-хромосоми картовано регуляторний транскрипційний фактор: ген *SHOX* (short stature homeobox-containing gene) як основний генетичний детермінант росту [10]. Його експресія виявлена в багатьох тканинах: скелетних м'язах, нирках, підшлунковій залозі, серці, тканинах головного й кісткового мозку. У плодів експресія гена *SHOX* знайдена в кінцівках, що розвиваються, у першому й другому глоткових сомітах, що є свідченням його участі у формуванні скелета [15].

Доведена нестабільність X-хромосоми при СШТ — збільшення виходу обмінних хромосомних перебудов ($1,78 \pm 0,08$, $p < 0,05$) порівняно з показником сомітів у контрольній групі донорів. При цьому зростала відносна радіочутливість (r) щодо виходу фрагментів ($1,12 \pm 0,15$) та загальне число аберацій ($1,57 \pm 0,10$, $p < 0,05$) [1].

Доведена здатність гетерохроматину делетованої ділянки X-хромосоми модифікувати співвідношення деяких морфофізіологічних ознак у процесі онтогенезу людини.

У 70 % випадків СШТ єдина X-хромосома материнського походження.

L. Sagi et al. [7] зазначають, що X-хромосома батьківського походження визначає фенотипові ознаки СШТ дещо іншого характеру, а саме: ожиріння, аномалії нирок та очей, порушення ліпідного обміну. Автори припускають імовірність впливу імпринтингу генів, розташованих на короткому плечі X-хромосоми. Такого ж висновку дійшли Р.С. Мухамедов і співавт. [5]. Вони використали ПЛР-аналіз поліморфних маркерів X-хромосоми: DMD49, AR і DXS1283E. Монозиготність за всіма 3 маркерами вказує на наявність тільки однієї X-хромосоми в пацієнтки і відповідає справжній моносомії (45, X). Гетерозиготність хоча б одного з маркерів свідчить про імовірність другої X-хромосоми або її частини. Такий стан спостерігається як при каріотипі 46, XX (здорові), так і при прихованих мозаїчних варіантах хромосомних аномалій (45, X/46, XX; 45, X/46, XY). Автори зазначають, що виявлення прихованого мозаїцизму важливе для обґрунтування кореляції між фенотипом і каріотипом. Аналіз, крім того, дозволяє визначити походження X-хромосоми — у кого з батьків у гаметогенезі відбулося порушення мейозу. Доведено, що підвищення сонячної активності впливає на гамети й процеси їх мейотичного поділу, що відбуваються у 2–8 тижнів до зачаття (процес сперматогенезу) і за декілька днів/годин до зачаття (процес овогенезу) [2].

Принагідно слід зауважити, що внесок материнського нерозходження хромосом становить 20–30 % СШТ за типом 45, X. Отже, метод ПЛР дозволяє ефективно детектувати моносомію, прихований мозаїцизм і батьківське походження X-хромосоми.

Отже, мозаїцизм — результат постзиготних порушень. При дослідженні культур декількох тканин, особливо тканини гонад, виявити мозаїцизм неважко.

Характеризуючи фенотипову варіабельність при СШТ, варто зупинитися ще на одному з варіантів рідкісного поєднання синдрому Шерешевського — Тернера з чоловічими гермафродитними геніталіями. Клінічно при такій формі переважають явища недорозвинення яєчок, зовнішні геніталії формуються за жіночим фенотипом, але з вірилізацією клітора, частково урогенітального синуса. Мають місце жіночі внутрішні геніталії (матка, труби), відсутність вторинних статевих ознак, затримка зросту, негативний статевий хроматин, мозаїчний

каріотип (45, X/46, XY). За такого перебігу чоловічого гермафродитизму немає ніякої надії на можливість адаптації таких пацієнтів щодо чоловічої статі. Комплекс як терапевтичних, так і хірургічних заходів має бути спрямований на максимальне наближення фенотипу хворих до жіночої статі.

Отже, можливість фенотипової реалізації хромосомного поліморфізму при синдромі Шерешевського — Тернера свідчить про актуальність та доцільність досліджень у цьому напрямку для розуміння місця й ролі генетичних чинників у формуванні варіабельності патологічних процесів.

Список літератури

1. Акифьев А.П. Хромосомный мутагенез при наследственных болезнях человека с нарушенной репарацией ДНК / А.П. Акифьев, Е.К. Хандогина, Г.Р. Мутовин // *Успехи совр. генетики*. — 1984. — Вып. 12. — С. 182-219.
2. Геофизические факторы риска развития хромосомной патологии, как одна из причин преждевременной смертности / Т.Е. Григорьев, Н.П. Веропотвелян, Н.А. Афанасьева // *Бук. мед. вісн.* — 2009. — Т. 13, № 4. — С. 96-100.
3. Давиденкова Е.Ф. Клинические синдромы при аномалиях половых хромосом / Е.Ф. Давиденкова, Д.К. Верлинская. — М.: Медицина, 1979. — 163 с.
4. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование / С.И. Козлова, Е. Семакова, Н.С. Демикова, О.Е. Блинникова. — М.: Медицина, 2000. — 320 с.
5. Определение скрытого мозаицизма и родительского происхождения X хромосомы у больных с синдромом Шерешевского-Тернера в узбекской популяции / Р.С. Мухамедов, С.И. Исмаилов, Л.Б. Нугманова [и др.] // *Сиб. мед. журн.* — 2011. — Т. 26, № 1, вып. 2. — С. 204-208.
6. A nonmosaic 45,X karyotype in mother with Turner's syndrome and in her daughter / M. Cools, R.P. Roomen, J. Wanters [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2004. — Vol. 82, № 4. — P. 923-925.
7. Clinical significance of the parental origin of the X chromosome in turner syndrome / L. Sagi, N. Zuckerman-Levin, A. Gawlik [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — Vol. 92, № 3. — P. 846-852.
8. De La Chapelle Sex chromosomes abnormalities / De La Chapelle // *Principles and practice of medical gen* / Eds. Emery A.E.N., Rimoin D.L. — Edinburgh, 1983. — P. 193-215.
9. Fertily and pregnancy outcome in Danish women with Turner syndrome / N.H. Birkebaek, D. Cruger, J. Hansen [et al.] // *Clin. Genet.* — 2002. — Vol. 61. — P. 35-39.
10. F1CH-deletion mapping defines a 270-Kb short stature critical interval in the pseudoautosomal region PAR1 on human sex chromosomes / E. Rao, B. Weiss, M. Fukami [et al.] // *Hum. Gen.* — 1997. — Vol. 100. — P. 236-239.
11. Jacobs P. Turner syndrome: a cytogenetic and molecular study / P. Jacobs, P. Dalton, R. James // *Ann. Hum. Genet.* — 1997. — Vol. 61, № 6. — P. 471-483.
12. Paterson W.F. Poor uterine development in Turner syndrome with oral oestrogen therapy / W.F. Paterson, A.S. Hollman, M.D. Donaldson // *Clin. Endocrinol.* — 2002. — Vol. 56, № 3. — P. 359-365.
13. Saenger P. Clinical review 48: The current status of diagnosis and therapeutic intervention in Turner's syndrome / P. Saenger // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1993. — Vol. 77, № 2. — P. 297-301.
14. Saenger P. Turner's syndrome / P. Saenger // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 335, № 23. — P. 1749-1754.
15. The short stature homeobox gene SHOX is involved in skeletal abnormalities in Turner syndrome / M. Clement-Jones, S. Schiller, E. Rao [et al.] // *Hum. mol. gen.* — 2000. — Vol. 22, № 9(5). — P. 695-702.
16. Zinn A.R. Molecular analysis of genes on Xp controlling Turner syndrome and premature ovarian failure (POF) / A.R. Zinn, J.L. Ross // *Semin. Reprod. Med.* — 2001. — Vol. 19, № 2. — P. 141-146.

Отримано 11.11.14 ■

Ризничук М.А., Пишак В.П.
Буковинский государственный медицинский университет,
г. Черновцы

СИНДРОМ ШЕРЕШЕВСКОГО — ТЕРНЕРА: ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ХРОМОСОМНОГО ПОЛИМОРФИЗМА

Резюме. Синдром Шерешевского — Тернера впервые описан Н. Шерешевским в 1925 г., а позже Г. Тернером в 1938 г. В 1959 Форд установил, что у больных этим синдромом отсутствует одна X-хромосома. Причиной является то, что в процессе оплодотворения одна из двух X-хромосом из материнской яйцеклетки или родительской спермы теряется. Последние исследования утверждают, что у двух третей больных с синдромом Тернера нет X-хромосомы. Болеют почти исключительно женщины. Их кариотип 45, X. Среди новорожденных девочек синдром Шерешевского — Тернера случается с частотой 1 : 3000, а среди девочек, страдающих олигофренией, — 1 : 1500. Решающими аргументами в постановке диагноза синдрома Шерешевского — Тернера служат характерные клинические особенности, данные исследования полового хроматина и кариотипа; возможна дородовая диагностика патологии у плода. Больные с синдромом Шерешевского — Тернера требуют гормональной терапии (гормоном роста, половыми гормонами), коррекции врожденных пороков развития и эстетических недостатков.

В статье обобщены данные об особенностях фенотипических проявлений синдрома Шерешевского — Тернера в зависимости от варианта хромосомной аномалии.

Ключевые слова: синдром Шерешевского — Тернера, девочки, X-хромосома.

Ryznychuk M.O., Pishak V.P.
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

TURNER SYNDROME: PHENOTYPIC VARIABILITY OF CHROMOSOMAL POLYMORPHISM

Summary. Turner syndrome was firstly described by N. Shereshevskiy in 1925, and then by H. Turner in 1938. In 1959, Ch. Ford found that in patients with this syndrome one X chromosome is absent. The cause of this is that in the process of fertilization, one of two X chromosomes of maternal egg or paternal sperm is lost. Recent studies have suggested that two-thirds of patients with Turner syndrome do not have one X chromosome. Patients are almost exclusively women. Their karyotype is 45, X. Among newborn girls, Turner syndrome occurs with a frequency of 1 : 3,000, and among girls suffering from mental retardation — 1 : 1,500. The decisive arguments in the diagnosis of Turner syndrome are typical clinical features; data of study of sex chromatin and karyotype; possible prenatal diagnosis of fetal pathology. Patients with Turner syndrome require hormone therapy (by growth hormone, sex hormones), correction of congenital malformations and aesthetic defects.

This article summarizes data of features of phenotypic manifestations of Turner syndrome, depending on the variant of chromosomal abnormalities.

Key words: Turner syndrome, girls, X chromosome.