

G. G. OKOYEV, K. G. TER-AKOPOVA

## ULTRASONIC DIAGNOSIC OF THE INTRAUTERINE DEATH OR SOME ANOMALIES OF THE FETUS DEVELOPMENT

The effectiveness of the method of gray scale scanning for the diagnosis of the intrauterine death of the fetus or some anomalies of its development is established.

### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. *Персианинов Л. С., Демидов В. Н.* В кн.: Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии. М., 1982, стр. 333.
2. *Bernashek G., Dodak Ch., Kratochwil A.* Fruh zeitige Diagnose Fetaler Missbildungen durch ultraschallt-Geburtsh u Frauenhilf., 1980, Bd. 40, 10, 863.
3. *Campell S.* Clin. obstet. Gynecol., 1977, 20, 2, 351.
4. *Colcand Ch, Thoulon J.M, Sournets G. Gulband S.* Rev. Frana. Gynecol., 1980, 75 11, 661.
5. *Etwood J.J., Mackenzie D.* Brit. J. prew. Soc. Med. 1971, 25, 1, 17.
6. *Hinselmann M.J.* Contr. Gynec. Obstet. Karger Basel, 1976, 6, 157.
7. *Kobayashi M.* Illustrated manual of ultrasonography in obstetrics and gynecology, Second Editlon, Jiaku-Shoin, Tokyo, N. Y., 1980.

УДК 616.61/62—007—055.9

Ю. А. МНАЦАКАНЯН, И. В. СИМОНЯН

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПОЛОВОГО ДИМОРФИЗМА У ЧЕЛОВЕКА (сообщение II)

Рассмотрены вопросы реализации генетической информации при развитии зародыша женского пола, формирование полового фенотипа зародыша, а также механизмы, лежащие в основе проявления ряда мутаций, нарушающих половую дифференцировку. Предложена оригинальная модель, объясняющая возможный механизм проявления генов половой дифференцировки двух X-хромосом зародыша женского пола.

В конце второго месяца эмбрионального развития при условии правильного функционирования первой системы генов и полноценной передачи пол-детерминирующей информации на индифферентные гонады включается в работу вторая система генов, детерминирующая фенотипическую половую дифференцировку. Активную гормональную роль начинают играть сами эмбриональные гонады, яички начинают секретировать тестостерон, а яичники—17  $\beta$ -эстрадиол [22].

Формирование мужского фенотипа зависит от воздействия двух факторов, синтезируемых семенниками эмбриона [31]. Первый представляет собой гликопротеин (молекулярный вес порядка 7000), вырабатываемый в сперматогенных канальцах и необходимый для осуществления регрессии Мюллера протока [10, 19, 44]. Вторым фактором является тестостерон, синтезируемый в зародышевых яичках и способствующий превращению Вольфа протока в придатки яичка и семенные пузырьки [45, 54].

Известны 5 генетических дефектов, вызывающих нарушения синтеза тестостерона и последующую неполную вирилизацию зародыша человека мужского пола в течение эмбриогенеза. Каждый из этих генетических дефектов приводит к нарушению в работе фермента или комплекса ферментов, необходимых для превращения холестерина в тестостерон: 20, 22—десмолазы, 3 $\beta$ -гидроксистероид-дегидрогеназы, 17 $\alpha$ -гидроксилазы, 16, 20—десмолазы или 17 $\beta$ -гидроксистероид-дегидрогеназы. При каждом из расстройств, вызываемых этими генетическими дефектами, вирилизация уrogenитального тракта эмбриона мужского пола несовершенна; степень аномальности варьирует в зависимости от степени ферментативной недостаточности [13, 52].

Важную роль играет также метаболит тестостерона—дегидротестостерон, необходимый для развития мужской уретры и наружных половых органов [53, 55]. Интересен механизм влияния тестостерона и дегидротестостерона на генетический аппарат клетки. Связываясь со специфическим рецепторным белком, они формируют так называемый гормон-рецепторный комплекс, проникающий в ядро клетки и взаимодействующий со специальными акцепторными участками хромосом. Результатом этого взаимодействия является более активный синтез информационных РНК с определенных участков хромосом с последующим проявлением специфических белков в цитоплазме клетки [27, 56].

Как показали исследования на кроликах, инициация синтеза тестостерона не зависит от питuitарного или другого гормонального контроля. Гонадотропин не необходим для синтеза тестостерона вплоть до конца эмбриогенеза [23, 24].

В условиях ненарушенного синтеза тестостерона у человека и подопытных животных выявлено 3 типа мутаций, нарушающих формирование половых придатков. Мутации первого типа обуславливают недостаточность 5 $\alpha$ -редуктазы, превращающей тестостерон в дегидротестостерон у больных с нормальным мужским кариотипом 46, XY. Эта мутация наследуется по аутосомно-рецессивному типу, характерным является строение наружных половых органов по женскому типу при наличии семенных пузырьков, семенников и эякулярного протока, открывающегося во влагалище [29]. Известно 3 типа нарушений в активности 5 $\alpha$ -редуктазы: резкое снижение количества нормального по свойствам фермента, нормальное количество при аномальных кинетических характеристиках и сочетание этих нарушений [30].

Мутации второго типа приводят к дефициту рецепторов андрогенов, в результате чего организм приобретает резистентность к их действию. Эта форма мужского псевдогермафродитизма известна как синдром

«тестикулярной феминизации» (Tfm) и впервые описана у мышей как нарушение в половой дифференцировке у самцов с нормальным синтезом тестостерона и дегидротестостерона, сцепленное с X-хромосомой [37]. У человека также известна эта мутация, встречающаяся в двух формах: одна определяет полное отсутствие функциональных рецепторов для андрогенов, другая—снижение их количества [26, 27, 32].

Мутации третьего типа приводят к так называемой пострецепторной резистентности, также проявляющейся клинически в псевдогермафродитизме. Содержание рецепторов андрогенов и 5 $\alpha$ -редуктазы в пределах нормы. Механизм, лежащий в основе проявления мутаций этого типа, достоверно не установлен. Возможной причиной нарушений в половой дифференцировке в этом случае являются особенности гормона-рецепторного комплекса, проявляющиеся в ядре [8].

При развитии зародыша женского пола также, очевидно, соблюдается общая схема реализации генетической информации при дифференцировке пола: сначала происходит трансляция генетического пола в гонадный, затем развитие полового фенотипа. Однако в процессе дифференцировки существует ряд принципиальных отличий, основное из которых обусловлено тем, что развитие зародыша женского пола происходит в организме идентичного пола. Это обуславливает наличие мощного «фона» всех тех гормонов и факторов, которые необходимы для нормального существования женского организма. Важность этого факта была впервые отмечена A. Jost, который обнаружил, что кастрированные эмбрионы млекопитающих развиваются как женские, а развитие мужского пола у эмбрионов стимулируется лишь при наличии особых гормональных сигналов, исходящих из эмбриональных яичек [31].

В противоположность тестостерону, где известен ряд мутаций генов, влияющих на его синтез и действие, в отношении эстрогена таких мутаций не описано. Причина меньшей изученности эстрогена в этом аспекте кроется, вероятно, в том, что он начинает синтезироваться очень рано при развитии эмбрионов как мужского, так и женского пола еще до их имплантации в стенку матки. Поэтому не исключено, что эстроген, синтезируемый эмбрионом, необходим для его имплантации в стенку матки [21] и, таким образом, имеет жизненно-важную функцию, то есть нарушение синтеза или резистентность к эстрогену, очевидно, летальна для зародыша.

Начиная с момента оплодотворения у эмбриона женского пола функционируют обе X-хромосомы [34]. Позднее, после формирования бластоцисты, но до ее имплантации в стенку матки, в соматических клетках зародыша человека происходит инактивация одной из X-хромосом, которая в дальнейшем выявляется в этих клетках в виде так называемых телец Барра [41]. Во время миграции примордиальных герминативных клеток в генитальный бугор одна из X-хромосом в этих клетках зародыша женского пола у мышей также инактивирована, однако сразу после заселения генитального бугра и в дальнейшем постоянно вплоть до мейотического деления в ооцитах уже зрелого организма как мыши, так и человека, активны обе X-хромосомы [38, 42].

Ооциты и окружающие их фолликулярные клетки являют собой значительный компонент нормальной женской гонады, и они абсолютно необходимы для дальнейшей дифференцировки яичника [11]. Для нормального полового развития у человека, как правило, необходимы две X-хромосомы, так как особи кариотипа 45, XO, а также имеющие делеции определенных участков одной из X-хромосом, обычно аномальны в половом развитии и стерильны [2, 4, 5, 17]. С другой стороны, как уже было отмечено выше, одна из X-хромосом соматических клеток претерпевает инактивацию еще на ранних стадиях развития. Для объяснения этого противоречия делались предположения, что часть инактивированной X-хромосомы остается активной, причем таких участков, основываясь на данных соответствующих исследований, должно быть несколько [12, 18, 20, 35]. Более рациональным представляется допущение, что две неповрежденные X-хромосомы необходимы для нормальной половой дифференцировки, так как обе они активны в герминативных клетках и ооцитах эмбриона, а без нормальных ооцитов не может быть нормальных гонад [25].

У некоторых млекопитающих, например у мышей, самки, имеющие только одну X-хромосому, претерпевают нормальную половую дифференцировку и плодовиты, хотя продолжительность репродуктивного периода у них снижена [15, 24]. У человека также имеются описания документированных случаев фенотипически нормальных плодовитых женщин с кариотипом 45, XO [9, 14, 17, 33, 47], эти случаи, однако, довольно редки. Основываясь на этих данных, можно допустить, что для нормальной дифференцировки гонад достаточно и одной X-хромосомы, активной в герминативных клетках и ооцитах. Необходимым условием является лишь неповрежденность всех тех генов этой хромосомы, которые необходимы для осуществления дифференцировки гонад зародыша женского пола. Ввиду того, что в герминативных клетках, а в дальнейшем в ооцитах, в норме активны обе X-хромосомы, они способны компенсировать одна другую в аспекте пол-детерминирующей функции. Это создает условия для накопления в них мутаций по этим генам. В результате в популяции будет присутствовать спектр X-хромосом, несущих различное количество повреждений различных генов, детерминирующих дифференцировку женской гонады, вплоть до полностью сохраненных X-хромосом, которые будут постоянно выщепляться в небольшом количестве в результате генетической рекомбинации и обратных мутаций. Таким образом, зародыш, получивший только одну X-хромосому, в подавляющем большинстве случаев будет страдать нарушениями дифференцировки гонад, так как здесь отсутствует или низка вероятность компенсации мутантных генов одной хромосомы генами другой. Весьма редкие зародыши, лишенные одной X-хромосомы, будут получать единственную X-хромосому с полностью сохраненными генами женской половой дифференцировки и будут давать начало полноценному женскому организму. Одновременно, с достаточно низкой частотой, в популяции будут встречаться особи, имеющие две внешне не измененные хромосомы X, но с нарушениями в дифференцировке гонад, сопровождаемыми нарушениями в фертильно-

сти вплоть до бесплодия. Это будут те особи, у которых оба аллеля какого-либо гена (или генов) в обоих X-хромосомах аномальны. Благодаря низкой плодовитости или бесплодию таких особей из генофонда популяции будут постоянно изыматься X-хромосомы, «перегруженные» мутантными генами дифференцировки женской гонады, что и будет поддерживать отягощенность X-хромосом этими мутациями на некоем определенном уровне. Все типы особей с аномальной женской половой дифференцировкой, предусмотренные описанной выше моделью, реально существуют в популяции человека. Более того, аномалии в дифференцировке особей 45, XO или имеющих вторую делетированную X-хромосому, имеют довольно полиморфную клиническую картину, практически являющую собой гамму промежуточных состояний от нормы до наиболее тяжелых проявлений синдрома Тернера [2, 4—6].

Это также находит объяснение в рамках описанной модели и зависит от того, насколько и мутациями в каких именно генах дифференцировки женской гонады «нагружена» единственная X-хромосома особи 45, XO или какие из этих генов не компенсированы аллельными генами второй, делетированной X-хромосомы. Наконец, особи кариотипа 46, XX, но с той или иной формой и степенью дисгенезии гонад, нарушениями половой дифференцировки также известны [1—4, 6, 7]. Таким образом, хотя прямых доказательств рассмотренной модели и нет, тем не менее она полностью объясняет все известные в настоящее время типы нарушений дифференцировки женской гонады, и нет фактического материала, противоречащего этой модели.

Очевидно, что X-хромосома несет много генов, которые оказывают глубокое влияние на развитие гонад в организме зародыша женского пола. Как уже упоминалось выше, женщины, имеющие делецию одной из X-хромосом, часто страдают той или иной формой или степенью нарушений в развитии половой сферы. Вне зависимости от способа объяснения возможного механизма, лежащего в основе этого явления, его можно использовать при определении локализации генов, детерминирующих женскую половую дифференцировку, на X-хромосоме. В частности, используя этот подход, было выявлено, что плечо Xp хромосомы X несет гены, важные для формирования гонад у зародышей женского пола [12, 16, 18, 20]. При делециях плеча Xq этой хромосомы также часто наблюдается дисгенезия гонад вследствие артрэзии герминативных клеток [28, 35, 48]. Тем не менее, в настоящее время в значительной степени остается открытым вопрос, какие участки X-хромосомы и как влияют на развитие яичника. Во многом остается также открытым вопрос регулирующего влияния генов Y-хромосомы на X-хромосому. Очевидно, что гены X-хромосомы, детерминирующие развитие женской гонады и яичника, организму эмбриона мужского пола не нужны. Однако фактического материала, прямо подтверждающего блокировку этих генов у эмбриона мужского пола, сейчас не имеется. Тем не менее, есть ряд факторов, позволяющих считать возможность этого явления весьма вероятной. Известно, что в механизме синтеза стероидных гормонов между яичком и яичником 18-дневного эмбриона кролика выявлено только два различия: первое—в яичке имеется приблизительно в

50 раз больше фермента 3 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы, недостаток которого резко органичивает синтез тестостерона в яичниках; второе — эмбриональный яичник способен превращать тестостерон в эстрадиол, тогда как яичко этой способностью не обладает [56]. Основываясь на этом, можно заключить, что ферментативные пути переработки тестостерона в эстрадиол у зародыша мужского пола блокированы. А это значит, что гены У-хромосомы прямо или опосредованно способны влиять на активность генов, необходимых для женской половой дифференцировки. Другим указанием на регулирующее влияние У-хромосомы на Х-хромосому является факт инактивации всей Х-хромосомы в присутствии хромосомы У в сперматоците перед мейозом [40, 43, 51], тогда как в ооците активны обе хромосомы.

Более сложно ответить сегодня на вопрос, насколько важны для половой дифференцировки организма зародыша женского пола гормоны и факторы, синтезируемые своими гонадами. Очевидно, что большинство, если не все, эти гормоны и факторы продуцируются и организмом матери. Факторы, необходимые для женской половой дифференцировки и синтезируемые только гонадами зародыша, в настоящее время не описаны. С другой стороны, для интимных механизмов дифференцировки половой сферы и гонад может иметь значение локальный синтез гонадами зародыша гормонов, даже если они совершенно идентичны материнским. Известно лишь одно: начало эндокринной функции развивается в яичках и яичниках одновременно как у человека, так и у исследованных млекопитающих [22, 39]. Насколько важна для половой дифференцировки эмбриона мужского пола эндокринная функция яичек хорошо известно, поэтому трудно допустить, что развивающаяся одновременно гормональная активность яичников в организме эмбриона женского пола ничему не служит; правильнее, на наш взгляд, заключить, что здесь еще остается ряд вопросов, ответы на которые дадут дальнейшие исследования.

Институт гинекологии и акушерства  
им. Н. К. Крупской

Поступила 20/VI 1983 г.

Յ. Ա. ՄԱՅԱԿԱՆՅԱՆ, Ի. Վ. ՍԻՄՈՆՅԱՆ

### ՍԵՆՈՒԱԿԱՆ ԵՐԿՁԵՎՈՒԹՅԱՆ ԳԵՆԵՏԻԿ ՀԻՄՔԵՐԸ ՄԱՐԴՈՒ ՄՈՏ

*Քննարկված են սեռական երկձևության գենետիկայի հարցերը մարդու մոտ, մասնավորապես սեռական ֆենոտիպի ձևավորումը, պայմանավորված գոնադիներով:*

*Վեր է լուծվում իգական սեռի սաղմի դարգացման գենետիկ ինֆորմացիայի (տեղացման) իրացումը, ինչպես նաև այն մեխանիզմները, որոնք ընկած են մի շարք մուտացիաների դրսևորման հիմքում, խանգարելով սեռական տարբերակցումը:*

## GENETICAL BASIS OF THE SEXUAL DIMORPHISM IN HUMAN BEINGS (REPORT II)

The problems of realization of the genetic information in the development of the female embryo, formation of the sexual phenotype of it and the mechanisms of the development of definite mutations, disturbing the sexual differentiation are discussed.

The original model is suggested, which explains the possible mechanism of the manifestation of genes of the sexual differentiation of two x-chromosomes of the embryo of the female sex.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Вейнберг З. Г., Маркарова О. С., Мириманова Р. П., Кристесахвили Д. И., Лежава Т. А. *Акушер. и гинекол.*, 1970, 8, стр. 47.
2. Жмакин К. Н. В кн.: *Гинекологическая эндокринология*. М., 1980, стр. 222.
3. Кириллова Е. А., Саркисян Р. Г. *Акушер. и гинекол.*, 1972, 2, стр. 15.
4. Мирзаянц Г. Г. В кн.: *Основы цитогенетики человека*. М., 1969, стр. 247.
5. Мирзаянц Г. Г. В кн.: *Лекции по медицинской генетике*. М., 1974, стр. 336.
6. Тетер Е. *Гормональные нарушения у мужчин и женщин*. Варшава, 1968.
7. Тумилович Л. Г. *Акушер. и гинекол.*, 1964, 3, стр. 53.
8. Amrhein J. A., Meyer W. J., Jones H. W., Migeon C. J. *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.* 1976, 73, 891.
9. Bahner G., Schwarz G., Helz H. A., Walter K. *Acta Endocrinol. (Copenhagen)*, 1950, 397, 35.
10. Blanchard M. G. and Josso N. *Pediatr. Res.*, 1974, 3, 968.
11. Boczkowski K. *Clin. Genet.*, 1973, 4, 213.
12. Boczkowski K., Mikkelsen M. J. *Med. Genet.*, 1977, 10, 350.
13. Bongiovanni A. M., Standury J. B., Wyngalden J. B., Fredericksen D. S. (McGraw-Hill, New York, 1973), 868. †.
14. Carr D. H., Haggard R. A., Hart A. G. *Amer. J. Clin. Pathol.*, 1968, 521, 49.
15. Cattanaeh B. M. *Genet. Res.*, 1962, 3, 487.
16. Davis J. R., Wayne H. M., Lightner E. S., Gille H. R., Grap R. F. *Clin. Genet.* 1976, 10, 202.
17. Dewhurst J. J. *Med. Genet.*, 1978, 15, 2, 132.
18. Distèche C., Hagemeljer A., Frederik J., Progneaux D. *Clin. Genet.*, 1972, 3, 338.
19. Donahoe P. K., Ito Y., Price J. M., Hendren W. H III. *Biol. Reprod.*, 1977, 16, 238.
20. Ferguson-Smith M. A. *J. Med. Genet.*, 1965, 2, 142.
21. George F. M., Wilson J. D. *Science*, 1978, 199, 260.
22. George F. W., Wilson J. D. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1978, 47, 550.
23. George F. W., and Wilson J. D. *Nature (London)*, 1980, 283, 861.
24. George F. W., Simpson E. R., Nilewich L., Wilson J. D. *Endocrinology*, 1979, 105, 1100.
25. Gordon J. W., Ruddle F. H. *Science*, 1981, 211, 4488, 1265.
26. Griffin J. E. *J. Clin. Invest.*, 1979, 64, 1624.
27. Griffin J. E., Wilson J. D. *N. England. J. Med.*, 1980, 302, 198.
28. Hecht F., Jenes D. L., Delay M., Klevit H. J. *Med. Genet.*, 1970, 7, 1.
29. Imperato-McGinley I., Guerrero L., Gautiero L., Gautier T., Peterson R. E. *Science*, 1974, 186, 1213.
30. Imperato-McGinley I., Paterson P. E., Leshin M., Griffin J. E., Cooper G., Draghi S., Barenji M., Wilson J. D. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1980, 50, 15.

31. Jost A., *Hopkins J. Med. Journal*, 1972, 130, 38.
32. Keenas B. S., Meyer C. G. III., Hadijan A. J., Jenes H. W., Migeon C. G. J. *Clin. Endocrinol. Metab.*, 1974, 38, 1143.
33. Kohn G., Yarkont S., Cohen M. M. *Amer. J. Med. Genet.*, 1980, 5, 4, 339.
34. Krco C. J., Gojdborg E. H. *Science.*, 1975, 193, 1134.
35. Lucas M., Smithies A. *Ann. Hum. Genet.*, 1973, 37, 9.
36. Lyon M. F., Harker S. G. *Genet. Res.*, 1962, 3, 487.
37. Lyon M. F., Hawkes S. G. *Nature (London)*, 1970, 227, 1217.
38. Migeon B. R., Jelalian K. *Nature (London)*, 1977, 269, 242.
39. Milewich L., George F. W., Wilson J. D. *Endocrinology*, 1977, 100, 187.
40. Monesi E. B. *Chromosoma*. 1965, 17, 11.
41. Monk M. In: "Genetic mosaics and chimeras in mammals", Russell J. B. Ed. (Plenum, New York, 1978), 239.
42. Monk M., Mc Laren A, Sillman Lectures, Yale University, 1980.
43. Odartchenko N. and Pavillard M. *Science*, 1970, 167, 1133.
44. Picard J. V., Tran D., Jessi N. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 1976, 12, 17.
45. Sileri P. K. and Wilson J. D. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1974, 38, 113.
46. Simpson J. L. *Birth Defects Orig. Art. Ser.*, 1973, 11, (4), 23.
47. Singh R. P. and Carr D. H. *Anat. Res.*, 1966, 155, 369.
48. Therman E. and Patau K. *Hümangenetik*, 1974, 25, 1.
49. Wachel S. S., Ohno S. *Progress in medical genetics*, 1978, 1.
50. Wachtel S. S., Koo G. C., Ohno S. *The testis in normal and infertile Men*. Raven Press, New-York, 1977, 35.
51. Wilson E. B. *The cell in development and Heredity* (Macmillan, New-York), 1928, 742.
52. Wilson J. D. *Ann. Rev. Physiol.*, 1978, 40, 279.
53. Wilson J. D., Lasnitzki I. *Endocrinology*, 1971, 89, 659.
54. Wilson J. D., Sileri P. K. *Endocrinology*, 1973, 92, 1182.
55. Wilson J. D., Griffin J. E., George F. W. *Artr. and Rheum.*, 1979, 22, 11.
56. Wilson J. D., George F. W., Griffin J. E. *Science*, 1981, 211, 1278.

УДК 616.314.17—008.1

С. М. ГРИГОРЯН, Л. Д. ЖУРУЛИ, Т. А. КАРАГЕЗЯН

## БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПОРАЖЕНИЙ ПАРОДОНТА

Приведены результаты бактериологического исследования микрофлоры десен и зубодесневых карманов при поражении пародонта. Изучение микрофлоры в процессе лечения полимерной пленкой выявило улучшение бактериологических показателей общей микробной обсемененности и патогенных видов.

В современных условиях проблема патологии пародонта является весьма актуальной. Согласно литературным данным, патогенез этих заболеваний, особенно в период обострения, в немалой степени обусловлен воздействием некоторых представителей микрофлоры десен, в частности стафилококков [2, 3, 5, 12 и др.], разновидностей стрептококков, в первую очередь энтерококков [1, 7], а также фузоспириллярных форм [6, 10, 11]. Исходя из сказанного, лечение патологии пародонта должно предусматривать подавление указанных групп микроорганизмов. Следовательно, эффективность предложенных методов лече-