

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ РЕГУЛЯЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Чтобы стать долгожителем, нужно тщательно выбирать своих предков.

Бертран Рассел



З.М. ДУБОССАРСКАЯ

д.мед.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета последипломного образования Днепропетровской медицинской академии

Иntenсивное внедрение методов молекулярной биологии в изучение генома человека позволило накопить много информации о различных генетических дефектах, приводящих к нарушениям половой дифференцировки и репродукции. За последние несколько лет были не только картированы гены, продукты которых влияют на развитие и функции гонад, но и описаны мутации в этих генах. Это позволило четко идентифицировать причину центральных нарушений эндокринной регуляции и определить влияние этих мутаций на процессы стероидогенеза и гаметогенеза в гонадах.

Нарушения репродуктивной системы центрального генеза, как правило, сопровождаются изменениями формирования вторичных половых признаков и бесплодием. Изучение отдельных нозологических форм этих нарушений показало, что аутомные мутации по характеру наследования могут быть как рецессивными, так и доминантными. Однако одни и те же мутации оказывали разное влияние на формирование мужского или женского фенотипа. Кроме того, был обнаружен генетический гетероморфизм в генах, кодирующих лютеинизирующий гормон (ЛГ) и его рецептор. Этот гетероморфизм обуславливал появление различных по характеру клинических форм патологии.

Молекулярно-генетическое исследование нарушений репродуктивной системы централь-

ного генеза приобрело большое значение в связи с разработкой методов диагностики форм заболевания, адекватного выбора терапии и прогноза болезни, что является особенно значимым в условиях широкого применения новых технологий восстановления фертильности. Кроме того, молекулярно-генетические исследования важны из-за высокого риска рождения детей с наследственной патологией системы репродукции.

Ключевым нейрорегулятором процесса репродукции является гонадотропный рилизинг-гормон (ГнРГ). Он пульсаторно секретируется гипоталамическими нейронами и поступает в передний отдел гипофиза посредством гипоталамо-гипофизарной портальной циркуляции. Первичными мишенями действия ГнРГ в гипофизе являются клетки-гонадотрофы, в мембранах которых находятся ГнРГ-рецепторы. В ответ на воздействие ГнРГ эти клетки секретируют ЛГ и фолликулостимулирующий гормон (ФСГ). Последние с током крови поступают в гонады и регулируют их гаметогенные и гормональные функции. Воздействие ЛГ и ФСГ, так же, как и ГнРГ, осуществляется посредством связывания со специфическими рецепторами клеток-мишеней. Нарушения в любом из звеньев этой цепи приводят к тем или иным изменениям функции гонад. В настоящее время идентифицированы гены, кодирующие вышеперечисленные гормоны и их рецепторы (табл. 1).

ТАБЛИЦА 1. **ГЕНЫ, КОНТРОЛИРУЮЩИЕ ЦЕНТРАЛЬНУЮ ЭНДОКРИННУЮ РЕГУЛЯЦИЮ**

Продукт	Характеристика	Локализация	К-во экзонов в гене	Источник гена
Гормоны				
ГнРГ	Декапептид	Хромосома 8	4	(3, 4)
ЛГ	Гетеродимер: α-субъединица β-субъединица	Хромосома 6 хромосома 19	3	(5)
ФСГ	Гетеродимер: α-субъединица β-субъединица	Хромосома 6 хромосома 11	3	(5)
Рецепторы				
Рецептор ГнРГ	Два домена: внеклеточный трансмембранный	Хромосома 4	3	(6, 7, 8, 9, 10)
Рецептор ЛГ	Три домена: внеклеточный трансмембранный внутриклеточный	Хромосома 2	11	(11, 12)
Рецептор ФСГ	То же	Хромосома 2	10	(13, 14, 15, 16)

ТАБЛИЦА 2. КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ПАТОЛОГИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ И ТИПЫ ГЕНЕТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

Клинические формы патологии репродуктивной системы	Фенотипическое проявление мутации	Изменения аминокислотной последовательности продукта гена	Источник
Гипогонадотропный гипогонадизм, отсутствие пульсаторного выделения ЛГ	Инактивация рецептора ГнРГ	Gln106Arg Arg262Gln Tyr284Cys	(17, 18)
Гипергонадотропный овариальный дисгенез	Инактивация рецептора ФСГ	Ala189Val Asn191Ile	(19, 20)
Синдром гликопротеиновой карбогидрат-недостаточности у женщин; олигоазооспермия у мужчин	β-субъединица ФСГ не способна связываться с α-субъединицей	85 аминокислот в белке отсутствуют Делеция 8 экзона* Cys133Arg Asn291Ser Cys343Ser Glu354Lys	(21) (22) (23) (24) (25) (26)
Мужской псевдогермафродитизм	Инактивация рецептора ЛГ	Cys543Arg Cys545Stop Arg554Stop Ala593Pro делеция Leu608-Val609 Ser616Tyr Lys625Ile	(25) (27) (28) (29, 30) (31) (22, 32) (33)
У женщин: гипергонадотропный гипогонадизм, бесплодие I	То же		
У мужчин преждевременное половое развитие	Конститутивная активация рецептора ЛГ	Ala373Val Met398Thr Leu457Arg Ile542Leu Asp564Gly Ala568Val Met571Ile Ala572Val Ile575Leu Tre577Ile Asp578Gly Asp578Tyr Cys581Arg	(34) (35, 36, 37) (38) (24) (39) (40) (41, 42) (43) (44) (41) (39, 42, 45-47) (39) (39)
Неполная маскулинизация	Инактивация β-субъединицы ЛГ	Glu54Arg	(48)

Все гены являются структурными. ЛГ и ФСГ представляют собой гетеродимеры, которые состоят из двух субъединиц: α и β. Альфа-субъединица идентична у ЛГ и ФСГ, а β-субъединица определяет специфичность действия данного гормона. Активность гормона проявляется при объединении субъединиц в димер. Рецепторы этих гормонов располагаются в мембранах клеток-мишеней и по структуре очень схожи: внеклеточная часть (внеклеточный домен), внутримембранная часть (трансмембранный домен), а для рецепторов ЛГ и ФСГ характерно наличие внутриклеточной части (внутриклеточный домен).

В настоящее время описаны клинические формы нарушений системы репродукции, которые обусловлены мутациями представленных выше генов (табл. 2). Наибольшее количество мутаций, влияющих на функцию гонад, выявлено в генах рецепторов ЛГ и ФСГ, а именно в трансмембранных доменах. В генах, кодирующих гормоны, удалось идентифицировать единичные мутации, которые являлись причиной нарушения репродуктивной функции: описаны всего две мутации в генах β-субъединиц ЛГ и ФСГ, а в гене ГнРГ и гене α-субъединицы, общей для ЛГ и ФСГ, мутации не обнаружены.

ГЕНЫ, КОДИРУЮЩИЕ ФСГ И ЕГО РЕЦЕПТОР

ФСГ играет центральную роль в стимуляции фолликулогенеза у женщин и сперматогенеза у мужчин. У женщин ФСГ воздействует на гранулезные клетки и в числе других факторов контролирует созревание яйцеклеток. У мужчин клетками-мишенями для ФСГ являются клетки Сертоли. Действие ФСГ на гранулезные клетки и клетки Сертоли осуществляется посредством связывания с рецептором ФСГ. Нарушение созревания фолликулов может происходить при отсутствии секреции ФСГ, при изменении активности гонадотропина или при отсутствии реакции клеток-мишеней яичника на стимуляцию ФСГ. В генах, кодирующих ФСГ и его рецептор, обнаружены несколько мутаций (табл. 2).

Мутация в β-субъединице ФСГ представляет собой делецию двух нуклеотидов в 61 кодоне в третьем экзоне, в результате чего образуется преждевременный стоп-кодон. Продуктом мутантного гена является β-полипептид ФСГ, неспособный связываться с α-субъединицей и образовывать активный гормон.

Женщины с изолированной ФСГ-недостаточностью при рождении имеют нормальное анатомическое строение гонад, внутренних и

* указано изменение нуклеотидной последовательности гена

наружных половых органов. В период полового созревания обнаруживается первичная аменорея и постменопаузальный уровень ЛГ; в зрелом возрасте – бесплодие. У женщин – гетерозиготных носителей этой мутации отмечали нерегулярный менструальный цикл и бесплодие. Снижение биоактивности ФСГ было обнаружено Т. Ohzeki (2001) у женщин с синдромом гликопротеиновой карбогидрат-недостаточности, который характеризовался гипергонадотропным гипогонадизмом больше из-за дефицита воздействия ФСГ, чем ЛГ.

Несмотря на тяжелые расстройства в системе репродукции, бесплодие у женщин успешно лечится экзогенным ФСГ.

Изолированная недостаточность ФСГ у мужчин вызывает олигоазооспермию, при этом концентрации тестостерона в крови и вирилизация сохраняют нормальный уровень.

Впервые мутация в гене рецептора ФСГ была описана при исследовании женщин финской популяции с гипергонадотропным гипогонадизмом. Эта мутация представляет собой замену цитозина на тимин ($C \geq T$) в положении 566 гена рецептора, что приводит к замене аланина на валин ($Ala \geq Val$) в положении 189 аминокислотной последовательности рецептора. При этом происходит уменьшение связывающей способности рецептора с гормоном и нарушение проведения сигнала.

У женщин – гомозиготных носителей данной мутации формируется гипергонадотропный овариальный дисгенез. Эта форма патологии характеризуется отсутствием полноценного развития фолликулярного аппарата яичников и тяжелой формой гипогонадизма. Отличительной особенностью таких женщин является высокий уровень ФСГ и ЛГ и низкая концентрация эстрадиола в сыворотке крови. При биопсии яйцеклеток всегда удается обнаружить фолликулы. В то же время у этих женщин наблюдается первичная аменорея, и они страдают абсолютным бесплодием. Гормональное лечение эстрогенами позволяет вызвать менструальноподобные ежемесячные кровотечения. Гормональное лечение бесплодия бесперспективно. Применение технологии экстракорпорального оплодотворения для лечения бесплодия у этих больных нуждается в использовании донорской яйцеклетки. Гипергонадотропный овариальный дисгенез является распространенной патологией в клинике гинекологической эндокринологии. По данным финских авторов, это заболевание выявлено у 8% женщин с гипогонадизмом и бесплодием.

У мужчин – гомозиготных носителей данной мутации наблюдается различная степень сперматогенной недостаточности, как правило, в виде гипоспермии. Тяжелые проявления азооспермии или полная стерильность отсутствуют. Эти наблюдения свидетельствуют о том, что ФСГ не является абсолютно необходимым для сперматогенеза.

Описанная выше мутация, часто встречающаяся в финской популяции, довольно редка для других популяций. Так, L. Lauman et al. при изучении женщин со сходным заболеванием в Северной Америке не обнаружил нарушений в гене рецептора ФСГ. В Германии у здоровой женщины выявлено гетерозиготное носительство миссенс-мутации в 7 экзоне, приводящей к замене $Asn191Ile$. Местоположение данной мутации сходно с описанной в финской популяции мутацией ($Ala189Val$), поэтому можно предположить, что гомозиготные женщины с мутацией $Asn191Ile$ будут иметь такой же фенотип, что и гомозиготные женщины с финской мутацией.

У гетерозиготных носителей мутации в гене рецептора ФСГ в ряде случаев отмечается снижение активности яичников.

ГЕНЫ, КОДИРУЮЩИЕ ЛГ И ЕГО РЕЦЕПТОР

Известна только одна мутация в гене β -субъединицы ЛГ, приводящая к замене глутамина на аргинин в положении 54 ($Gln54Arg$) в полипептиде. Мутантный гормон утрачивает способность связываться с рецептором клетки-мишени. Глутамин в 54 положении ($Gln54$) является обязательным элементом для β -субъединиц гликопротеиновых гормонов (ФСГ, тироксинсвязывающего глобулина и хорионического гонадотропина) и обеспечивает их биологическую активность. Утрата биоактивности ЛГ приводит к нарушению стероидогенеза.

Наиболее тяжелые проявления мутации в гомозиготном состоянии наблюдаются у мужчин. Клиническая картина характеризуется выраженным гипогонадизмом из-за снижения функциональной активности клеток Лейдига. У мужчин обнаруживают низкий уровень тестостерона в крови, недоразвитие наружных половых органов, часто бесплодие. Дифференцировка пола по мужскому типу внутренних и наружных гениталий в период эмбрионального развития не страдает. Это связано с тем, что хориогонин в период внутриутробного развития компенсирует недостаток или отсутствие действия ЛГ. У гетерозиготных носителей этой мутации также может развиваться бесплодие, в крови обнаруживается низкий уровень тестостерона. Это обусловлено тем, что мутантный ген и нормальный ген экспрессируются с одинаковой эффективностью и их продукты в равной степени стабильны. У гетерозиготных носителей женского пола данная мутация не проявляется. В настоящее время не идентифицировано ни одной гомозиготной носительницы этой мутации.

Для гена β -субъединицы ЛГ характерен полиморфизм. Кроме нормального гена, обнаружены еще два часто встречающихся аллельных варианта этого гена. В 1992 г. K. Pettersson et al. при обследовании женщины и ее двух детей обнаружили два ранее неизвестных иммунологических варианта гена β -субъединицы ЛГ. Первый вариант характеризовался заменой в полипептиде триптофана на аргинин в 8-м положении ($Trp8Arg$), а второй – заменой изолейцина на триптофан в 15 положении ($Ile115Thr$). Замена $Trp8Arg$ привела к появлению дополнительного активного участка в ЛГ, что способствовало увеличению биологической активности гормона. Однако время полураспада ЛГ при этом уменьшилось. В итоге данный вариант гена может влиять на эндокринную систему женщин и вести к менструальным нарушениям.

Популяционные исследования аллельных вариантов β -субъединицы ЛГ обнаружили, что в разных этнических группах они варьируют от 9 до 29% среди здоровых женщин. Самая высокая частота наблюдалась в Северной Европе (финская популяция – 24% гетерозиготных носителей), а самая низкая – в популяции испанцев из Техаса. В Японии частота этих вариантов соответствовала 12%.

Накопление данных об особенностях фенотипов носителей аллельных вариантов β -субъединицы ЛГ обнаружило, что часть этих лиц имела нарушения в системе репродукции. Первые сообщения были опубликованы в 1994 г. K. Furui et al., которые у японок – носительниц тех же

самых аллельных вариантов выявили расстройства менструации, бесплодие и невынашивание. M. Rajkova (1995) опубликовала данные о наличии высокого уровня тестостерона и эстрадиола у англичанки – носительницы одного из аллельных вариантов β -субъединицы ЛГ. В результате анализа данных по финской популяции было продемонстрировано, что носители вариантов аллелей β -субъединицы ЛГ имели изменения овариальной и тестикулярной стероидной секреции. Это влияло на время начала пубертата и на возникновение поликистоза яичников.

В обзоре I. Huhtaniemi (1999) сообщалось о том, что мальчики – гомо- или гетерозиготные носители вариантов

свидетельствуют о том, что общая активность полиморфных вариантов ЛГ с заменами аминокислот ниже нормальной. Кроме того, предполагается наличие плейотропного влияния особенностей обмена веществ у женщин на фенотипическое проявление вариантов ЛГ. Поэтому исследование полиморфизма β -субъединицы ЛГ необходимо продолжить.

Наибольшее количество мутаций описано для гена рецептора ЛГ. Это мутации двух типов: активирующие и инактивирующие рецептор. Данные мутации в основном локализованы в 11-й экзоне рецептора. В 1993 г. было опубликовано несколько сообщений об ограниченной



β -субъединицы ЛГ имели недостаточное пубертатное развитие, причем отмечалась задержка роста и уменьшение массы тестикулов. У мужчин – гетерозиготных носителей наблюдалось значительное снижение концентрации тестостерона в крови.

Несмотря на клинические наблюдения, остается неясным, приводит ли полиморфизм β -субъединицы ЛГ к возникновению патологии репродуктивной системы и бесплодию у носителей. Эти сомнения связаны с обнаружением довольно высокой частоты этих вариантов в популяциях среди лиц с нормальной репродукцией. В то же время клинические данные, особенно у мужчин,

мужским полом семейной форме преждевременного полового развития – тестотоксикозе. Было установлено, что активирующие мутации являются доминантными и приводят к конститутивной активации рецепторов ЛГ. В результате этого клетки-мишени синтезируют стероиды даже в отсутствие стимуляции ЛГ. Описанные активирующие мутации гена рецептора ЛГ являются в основном точковыми и обуславливают аминокислотные замены в трансмембранной части рецептора. Наличие этих мутаций у мальчиков вызывает преждевременное половое развитие, которое может начинаться в возрасте до 1 года. Следует отметить, что в зависимости от

местоположения и характера замены нуклеотида в гене рецептора ЛГ фенотипическое проявление варьирует. Laue L. et al. сообщили, что у мальчиков, несущих мутацию Asp578Tyr в гене рецептора ЛГ, половое созревание начиналось до 1 года, а у мальчиков с мутацией Asp578Gly – в возрасте до 4 лет. Эти данные коррелируют с тем, что в первом случае наблюдается более высокая активность рецептора, чем во втором.

У женщин фенотипическое проявление активирующих мутаций в гене рецептора ЛГ не отмечено.

В 1995 г. была найдена первая рецессивная инактивирующая мутация гена рецептора ЛГ у мужского гермафродита с гипоплазией клеток Лейдига. В дальнейшем было открыто еще семь инактивирующих мутаций гена рецептора ЛГ, которые расположены в разных частях гена. Они в основном связаны с аминокислотными заменами в трансмембранной части рецептора. Эти мутации вызывают нарушение проведения сигнала при воздействии ЛГ. Однако имеются мутации, которые связаны с изменениями во внеклеточной части рецептора. Эти мутации приводят к уменьшению способности рецептора связываться с ЛГ. Инактивирующие мутации в зависимости от характера повреждений определяют целый спектр клинических проявлений.

Наиболее тяжелые последствия гомозиготного носительства этих мутаций проявляются в период дифференцировки мужского пола в эмбриогенезе. В результате формируется мужской псевдогермафродитизм, который обусловлен нарушением синтеза тестостерона эмбриональными тестикулами из-за гипоплазии клеток Лейдига или полного их отсутствия. Степень недоразвития тестикулов определяет степень нарушения дифференцировки наружных половых органов мальчиков. Клинический полиморфизм обусловлен генетическим гетероморфизмом, который определяет степень остаточной активности рецептора ЛГ. При мягких формах патологии, в отличие от классического варианта мужского псевдогермафродитизма, формируется гипогонадизм, при этом наружные половые органы мужского типа имеют выраженную гипоплазию. Эти формы следует отличать от гипогонадизма у мужчин, обусловленного носительством мутаций в гене β -субъединицы ЛГ. При наличии мутаций в гене β субъединицы ЛГ в период эмбриогенеза на функцию эмбриональных тестикулов оказывает влияние хориогонин, β -субъединица которого биологически идентична β -субъединице ЛГ. Введение экзогенных препаратов ЛГ позволяет провести дифференциальную диагностику гипогонадизма у мужчин, обусловленную либо мутациями в гене β -субъединицы ЛГ, либо мутациями в гене рецептора ЛГ. Хороший клинический эффект достигается только в первом случае.

У женщин гомозиготное носительство мутантных аллелей гена рецептора ЛГ сопровождается незначительным изменением фенотипа, но при этом отмечаются первичная аменорея и бесплодие. Эти находки демонстрируют необходимость ЛГ для овуляции.

ГЕНЫ, КОДИРУЮЩИЕ ГНРГ И РЕЦЕПТОР ГНРГ

Поиск нарушений в генах, кодирующих ГНРГ и рецептор ГНРГ, был обусловлен диагностикой таких клинических форм, как идиопатический гипогонадотропный гипогонадизм (ИГГ) и преждевременное половое созревание.

Нарушение полового созревания, ассоциированное с гипогонадотропным гипогонадизмом и аносмией, описано еще в 1944 г. Кальманом. Позднее было установлено, что синдром Кальмана – X-сцепленное заболевание. Ген картирован на X хромосоме (Xp22.3) и выявлено несколько мутаций в этом гене. При ИГГ аносмии нет, а гены, нарушения в которых являются причиной патологии, в большинстве случаев не установлены.

Анатомическое изучение позволило исключить аномалии строения гипоталамо-гипофизарной области у пораженных пациенток. На основании отсутствия пульсаторной секреции гонадотропинов был сделан вывод о нарушении воздействия ГНРГ.

Генетический анализ семей, где имелись пораженные пробанды с ИГГ или преждевременным половым созреванием, показал, что в основном это спорадические случаи, но встречается и аутомное доминантное или рецессивное наследование. Одним из объяснений ИГГ могут быть дефекты развития при миграции ГНРГ нейронов во время эмбриогенеза, когда нейроны не способны были принять нормальное положение внутри гипоталамуса, что привело к их дефектности или отсутствию секреции ГНРГ в гипофизарно-портальную систему. Однако авторы не исключают мутаций в гене ГНРГ в других семьях с ИГГ.

Другой возможной причиной возникновения ИГГ могут являться нарушения в гене рецептора ГНРГ.

Клиническая картина гипогонадотропного гипогонадизма у мужчин характеризуется снижением либидо, отсутствием лицевого оволосения, редким лобковым оволосением, уменьшенной массой яичек. Половое созревание начинается в возрасте 16 лет. У женщин наблюдается первичная аменорея и бесплодие. Спонтанное телархе наступает в возрасте 14 лет. Наружные гениталии и молочные железы развиты нормально. И мужчины, и женщины отличаются довольно высоким ростом: около 180 см – мужчины и 165 см – женщины.

ВЫВОДЫ

Таким образом, ГНРГ является важным фактором, регулирующим репродуктивную функцию у мужчин и женщин.

Молекулярно-генетические исследования позволили существенно пополнить наши представления о причинах и генезе ряда клинических форм нарушений репродуктивной системы у мужчин и женщин. Все описанные клинические формы связаны чаще всего с точковыми мутациями, а именно с заменой одной пары оснований в гене. Реже встречаются изменения структурных генов гормонов, чаще – генов, кодирующих рецепторы гормонов. Одни и те же мутации дифференцированно проявляются у женщин и мужчин. Наиболее значимы в нарушении репродуктивной системы у женщин мутации в генах ФСГ и его рецептора, в то время как у мужчин – в генах ЛГ и его рецептора.

Современные представления позволяют диагностировать причины ряда клинических форм нарушений репродуктивной системы и делать выводы об эффективности лечения и прогнозе. Наследственный характер нарушений обуславливает необходимость проведения медико-генетического обследования и пренатальной диагностики. Эти данные очень важны для изучения генотипа доноров, которых используют в программе вспомогательных репродуктивных технологий.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Коптева А.В., Дзенис И.Г., Бахарев В.А.**
Генетические нарушения гипоталамо-гипофизарной регуляции репродуктивной системы // Акушерство и гинекология. – 2000. – № 6. – С. 31-39.
2. **Fink G.**
In the physiology of reproduction. Ed. E.Knobil and J.D. Neill. New York // 1998; p. 1349-1377.
3. **Dufau M.L.**
The luteinizing hormone receptor // Ann Rev Physiol 1998; 60: 461-496.
4. **Layman L.C., Amde S., Cohen D.P. et al.**
The Finnish follicle-stimulating hormone receptor gene mutation is rare in North American women with XX ovarian failure // Fertil. Steril. 1998; 69: 300-302.
5. **Misrahi M., Meduri G., Pissard S. et al.**
Comparison of immunocytochemical and molecular features with the phenotype in a case of incomplete male pseudohermaphroditism associated with a mutation of the luteinizing hormone receptor // J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 2159-2165.
6. **Huhtaniemi I., Pakarinen P., Nilsson C. et al.**
Polymorphisms and mutations of gonadotropin and gonadotropin receptor genes // Elsevier Sci 1996: 89-101.
7. **Lambroso S., Szarras-Czapnik M., Caubel C. et al.**
Novel compound heterozygous mutations of luteinizing hormone receptor gene in a patient with male pseudohermaphroditism due to Leydig cell hypoplasia // The 80th Annual Meeting of the Endocrine Society. New Orleans. 23-27 June. 1998.
8. **Stavrou S.S., Zhu Y.S., Cai L.A. et al.**
A novel mutation of the human luteinizing hormone receptor in 46 XY and 46 XX sisters // J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 2091-2098.
9. **Martens J.W., Verhoef-Post M., Abelin N. et al.**
A homozygous mutation in the luteinizing hormone receptor causes partial Leydig cell hypoplasia: correlation between receptor activity and phenotype // Mol Endocrinol 1998; 12: 775-784.
10. **Gromoll J., Partsch C.J., Simoni M. et al.**
A mutation in the first transmembrane domain of the lutropin receptor causes male precocious puberty // J Clin Endocrinol Metab 2000; 83: 476-480.
11. **Latronico A.C., Abel A.N., Arnhold I.J. et al.**
A unique constitutively activating mutation in third transmembrane helix of luteinizing hormone receptor causes male gonadotropin-independent precocious puberty // J Clin Endocrinol Metab 2001; 83: 2435-2440.
12. **Muller J., Gondos B., Kosugi S. et al.**
Severe testotoxicosis phenotype associated with Asp578Tyr mutation of the lutropin/choriogonadotropin receptor gene // J Med Genet 1998; 137: 127-138.
13. **Yano K., Okuno A.**
Constitutively activating mutations in the luteinizing hormone receptor gene in cases of male-limited precocious puberty // Nippon Rinsho 1998; 56: 1843-1847.
14. **Huhtaniemi I.**
LH and LH receptor – new developments in molecular genetics // World Congress of Pediatr. Adolescent Gynecology. Helsinki. 1998: WS.75.
15. **Furui K., Suganuma N., Tsukahara S.-J. et al.**
Identification of two point mutations in the gene coding luteinizing hormone (LH) beta-subunit, associated with immunologically anomalous LH variants // J Clin Endocrinol Metab 2002; 78: 107-113.
16. **Rajkhowa M., Talbot J.A., Jonest P.W. et al.**
Prevalence of an immunological LH beta-subunit variant in a UK population of healthy women and women with polycystic ovary syndrome // Clin Endocrinol 2001; 43: 297-303.
17. **Layman L.C., Cohen D.P., Jin M. et al.**
Mutations in gonadotropin releasing hormone receptor gene cause hypogonadotropic hypogonadism // Nature Genet (Letters) 2004; 18: 14-15.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ РЕГУЛЯЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

З.М. Дубоссарская

В статье описаны клинические формы нарушений репродуктивной системы у мужчин и женщин, связанные с различными мутациями. Наиболее значимы в нарушении репродуктивной системы у женщин мутации в генах ФСГ и его рецептора, а у мужчин – в генах ЛГ и его рецептора. Важным фактором, регулирующим репродуктивную функцию, является ГнРГ.

Ключевые слова: репродуктивная система, генетические нарушения, гены.

GENETIC DISORDERS OF HYPOTHALAMIC-PITUITARY REGULATION OF REPRODUCTIVE SYSTEM

Z.M. Dubossarskaya

This article describes the clinical forms of reproductive system in men and women related with different mutations. Mutations in the genes of FSH and its receptor in women, and in the genes of LH and its receptor in men are the most significant in reproductive disorders. GnRH is an important factor that regulates a reproductive function.

Keywords: reproductive system, genetic disorders, genes.