



© С. В. Вяткина, Т. В. Кузнецова

НИИ акушерства и гинекологии
им. Д. О. Отта РАМН,
Санкт-Петербург

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СИНДРОМЕ ШЕРЕШЕВСКОГО–ТЕРНЕРА

■ В статье рассмотрены особенности фенотипа и репродуктивной функции больных в зависимости от кариотипа, включая полную и мозаичную формы моносомии X и структурные аномалии гоносом, а также родительского происхождения при кариотипе 45,X. Даны сведения о генетических детерминантах фенотипических признаков синдрома. Представлен алгоритм лабораторно-генетического обследования пациенток с моносомией X.

■ **Ключевые слова:** синдром Шерешевского–Тернера; кариотип 45,X; абберации X- и Y-хромосом; мозаицизм; родительское происхождение моносомии X

Введение

Среди новорожденных с нарушениями хромосомного набора около 50 % являются носителями аномалий половых хромосом. Половые хромосомы являются главными носителями генов, контролирующих детерминацию и дифференцировку пола. Их численные или структурные нарушения совместимы с жизнью, но приводят к порокам и нарушениям в половом развитии.

Наиболее значительное место среди хромосомных болезней, связанных с аномалиями X-хромосомы, занимает синдром Шерешевского–Тернера (СШТ). Частота СШТ варьирует от 1:1500 до 1:5000 новорожденных девочек [6, 42].

В 1925 году Н. А. Шерешевский впервые описал больную 20 лет с выраженным инфантилизмом (недоразвитие гонад, первичная аменорея, отсутствие вторичных половых признаков) в сочетании с аномалиями развития (низкий рост, широкая кожная складка на шее и др.). В 1938 году G. Turner дал подробное описание этого состояния, получившего впоследствии в русскоязычной литературе название синдрома Шерешевского–Тернера. Н. А. Шерешевский и G. Turner считали первопричиной заболевания нарушение функции гипофиза и яичников. В 1956 году Polani с соавторами предложили иное объяснение возникновения синдрома — отсутствие одной из половых хромосом. В 1959 году было подтверждено наличие у больных с СШТ кариотипа 45,X (44 аутосомы + X) [42]. Позднее было показано, что к фенотипу СШТ приводят разнообразные структурные аномалии X- и Y-хромосом, а также мозаицизм по нормальным или абберантным половым хромосомам в сочетании с 45,X [4].

Клинические признаки синдрома Шерешевского–Тернера Особенности фенотипа

Фенотипические признаки СШТ хорошо известны и включают низкий рост, половой инфантилизм, укорочение шеи, щитовидную грудную клетку, широко расставленные соски, антимонголоидный разрез глаз, высокое и узкое твердое небо и др. [6]. У больных увеличен риск таких заболеваний как диабет, ишемическая болезнь сердца, гипертония, атеросклероз и многие другие. Частота встречаемости умственной отсталости у пациенток с СШТ не выше, чем в популяции. При этом они сохраняют способность к чтению, однако большинство из них испытывают трудности с социальной адаптацией, памятью, вниманием и некоторыми другими функциями ВНД [31, 45]. Следует отметить, что фенотипическая картина СШТ весьма полиморфна. Так, низкий рост встречается у 94,5 % больных СШТ, бесплодие — у 95–99 %, аномалии скелета и кардиоваскулярной системы — у 40 %, аномалии почек — у 33–70 % [6]. Наиболее серьезные нарушения касаются репродуктивной системы.

Репродуктивные функции

Моносомия X, частичная или полная, сопровождается аномалиями эмбриогенеза гонад. При отсутствии Y-хромосомы индифферентные гонады развиваются в эмбриональные яичники с ооцитами I порядка, не отличающимися от яичников нормальных XX эмбрионов до конца 3-го месяца развития. Позже происходит прогрессирующая дегенерация герминальных клеток и разрастание соединительной ткани [46]. Гонады взрослых пациенток представлены соединительнотканнкими тяжами, где находят либо совершенно недифференцированные рудименты, половая принадлежность которых не устанавливается, либо рудименты женских гонад без овариальных элементов. Крайне редко обнаруживаются примордиальные фолликулы. Спонтанное развитие вторичных половых признаков выявляется у 5–20 % пациенток (у 14 % пациенток с кариотипом 45,X и у 32 % — с мозаичной формой моносомии X или со структурными перестройками X-хромосомы) [50], тогда как спонтанные менархе — только у 2–5 % пациенток [47]. Морфологически нормальные яичники визуализируются у 18 % пациенток [37], при этом значительно чаще у носителей мозаичных кариотипов 45,X/46,XX и 45,X/47,XXX [37]. Отмечены отдельные случаи нормальной функции яичников у пациенток с моносомией X [10].

Физиологическая беременность наступает у 3,6–7,6 % пациенток с СШТ [22]. Как правило, это женщины со структурными перестройками X-хромосомы [22] или с мозаичным кариотипом 45,X/46,XX [3, 22]. Описан случай наличия кариотипа 45,X у матери и у ее дочери в клетках крови, фибробластах кожи и яичниках [10].

Генетические детерминанты фенотипических признаков синдрома Шерешевского-Тернера

Еще в 1965 году было выдвинуто предположение, что аномальный фенотип при СШТ обусловлен эффектом дозы генов, а также неспецифическим влиянием самой анеуплоидии [23].

В 1997 году двумя независимыми группами исследователей в псевдоаутосомном районе короткого плеча X-хромосомы был картирован регуляторный транскрипционный фактор: ген *SHOX* (short stature homeobox-containing gene), который является основным генетическим детерминантом роста. Ген *SHOX* экспрессируется во многих тканях — скелетной мускулатуре, сердце, почках, поджелудочной железе, тканях костного и головного мозга [23]. У плодов экспрессия гена показана в развивающихся конечностях, первом и втором глоточных сводах, что свидетельствует об участии гена в формировании скелета [51].

На сегодняшний день четко определено, что, во-первых, на коротком плече X-хромосомы расположены гены, делеции которых определяют развитие практически всех фенотипических признаков СШТ; во-вторых, генетические детерминанты, ответственные за формирование какого-либо фенотипического признака, расположены не только на коротком, но и на длинном плече X-хромосомы и делеция одних может быть компенсирована наличием других; в-третьих, гены, ответственные за развитие скелета и лимфатической системы проявляют неполную экспрессивность и пенетрантность.

Исследования последних лет показали, что генетические детерминанты, ответственные за развитие визуально-пространственных способностей, локализованы в псевдоаутосомном районе коротких плеч половых хромосом [45]. По данным английских исследователей, существует «критический локус аутизма» в районе Xp22.3 [54].

Нарушения репродуктивной функции — это наиболее характерный признак СШТ. В настоящее время в X-хромосоме локализовано, по крайней мере, 9 генов, которые детерминируют нормальное развитие и функционирование яичников [55].

Полагают, что нарушения репродуктивной функции связаны не только с эффектом дозы X-сцепленных генов, но и с другими причинами. В частности, с нарушениями спаривания гомологичных X-хромосом во время мейотической рекомбинации, изменениями локализации гена (эффект положения), изменениями паттерна репликации в результате структурных перестроек хромосом [36].

Варианты кариотипа у больных СШТ

Полная и мозаичная формы моносомии X

Отсутствие X-хромосомы является единственной формой моносомии у человека, совместимой как с эмбриональным, так и с постнатальным развитием. Показано, что моносомия X составляет 1–2 % от всех зачатий у человека [28]. Среди спонтанных аборт частота плодов 45,X наиболее высока и достигает 17%. Выживаемость эмбрионов с данной хромосомной аномалией крайне низка — более 99 % элиминируются на разных стадиях развития [14]. Большинство эмбрионов останавливаются в развитии к 6 неделям после зачатия. В 70 % случаев плодный пузырь содержит элементы эмбриональной ткани, остатки желточного мешка. В одной трети обнаруживается морфологически неизмененный неразвивающийся зародыш, соответствующий 40–45 дням развития. Моносомия X у плодов более поздних сроков эмбрионального развития сопровождается специфическими признаками —

отеком шеи, легких и генерализованным отеком плода. Часто эти признаки сочетаются с задержкой внутриутробного развития [12]. Нередко у плодов наблюдаются дефекты нервной трубки [15], коарктация аорты [12]. В основе патогенетического механизма ранней смертности эмбрионов с моносомией X лежат васкулярные аномалии и/или нарушение баланса жидкости, что приводит к нарушению циркуляции эмбрион — плацента и избытку жидкости в организме [12], а также дисфункции плаценты [47]. Следствием этих нарушений у новорожденных являются лимфатический отек кистей и стоп, короткая складчатая шея, низкие рост и масса тела.

Почему выживает 1 % плодов с моносомией X? Результаты цитогенетического и молекулярного исследований показали, что мозаичная форма моносомии X выявлена у 7,4 % спонтанных абортусов, в то время как у новорожденных мозаицизм половых хромосом может достигать 82 % [24]. Эти наблюдения позволили выдвинуть гипотезу о том, что хромосомный мозаицизм (сочетание в тканях индивидуума клеточных линий с различным хромосомным набором) необходим для выживания плодов с моносомией X-хромосомы. Согласно этой гипотезе все живорожденные с кариотипом 45,X — мозаики, которые имеют в органах, тканях дополнительные клеточные линии с нормальными или аберрантными половыми хромосомами [26].

Исходя из теоретических расчетов, около 60 % пациенток с кариотипом 45,X могут быть мозаиками по X-хромосоме, а 40 % — по Y-хромосоме. В действительности «скрытый», т. е. не выявленный традиционными цитогенетическими методами мозаицизм по X-хромосоме у больных СШТ варьирует от 2,4 до 48 % [3, 24, 35, 53]. Частота «скрытого» мозаицизма по Y-хромосоме в исследованных группах варьировала от 0 до 61 % [3, 38, 39]. В одном исследовании у 90 % пациенток с моносомией X были выявлены дополнительные клеточные линии с X- и Y-хромосомами [21].

Некоторые исследователи полагают, что выживание плодов с моносомией X может быть обусловлено существованием ограниченного плацентой мозаицизма и/или наличием мозаицизма на ранних стадиях развития эмбриона с последующей утратой дополнительной клеточной линии [34].

Данные разных авторов о характере мозаицизма у пациенток с СШТ показывают, что в большинстве случаев (80–90 %) мозаицизм является истинным (присутствует во всех тканях независимо от происхождения), тогда как мозаицизм, ограниченный клетками одной ткани, выявляется лишь в 10–20 % случаев. Кариотип, установленный на лимфоцитах периферической крови, объ-

ективно отражает истинный кариотип пациенток с СШТ. В 70–80 % случаев одна и та же клеточная линия превалирует во всех тканях организма. То есть преобладание одной из клеточных линий при мозаицизме сохраняется в тканях различного происхождения [3, 4, 7, 34, 35, 43].

Существует мнение, что наличие дополнительных клеточных линий повышает жизнеспособность плодов [25]. Результаты пренатальных диагностик не подтверждают данное предположение. Так, согласно нашим наблюдениям в лимфоцитах пуповинной крови плодов в двух случаях был выявлен мозаицизм X/XX, причем в одном случае преобладала анеуплоидная клеточная линия, а в другом — эуплоидная. В третьем случае была выявлена моносомия X в цитотрофобласте и мозаицизм X/XX в лимфоцитах пуповинной крови плода. Все три беременности закончились гибелью плодов [1].

Для диагностики мозаицизма нами разработан алгоритм лабораторно-генетического обследования пациенток с СШТ (рис.). Учитывая, что наличие материала Y-хромосомы кардинально влияет на тактику ведения больной, так как повышает риск злокачественного перерождения незрелой тестикулярной ткани, на первом этапе у пациенток с моносомией X и признаками маскулинизации в образцах ДНК из периферической крови исследуется наличие материала Y-хромосомы методом ПЦР с праймерами к различным локусам Y-хромосомы. При его отсутствии в образцах крови поиск может быть дополнен анализом образцов ДНК буккального эпителия. При положительном результате целесообразно проведение FISH с Y-специфичными ДНК-зондами на препаратах лимфоцитов и буккального эпителия для установления структуры der(Y). Важно отметить, что далеко не у всех пациенток с материалом Y-хромосомы наблюдаются признаки маскулинизации. Поэтому при отсутствии признаков маскулинизации у пациенток с кариотипом 45,X рекомендуется проведение FISH-анализа на препаратах лимфоцитов и затем — буккального эпителия для выявления дополнительного материала X- и Y-хромосом.

Данные о частоте фенотипических признаков у пациенток с разной хромосомной конституцией неоднозначны. По данным большинства авторов, фенотипическая картина СШТ наиболее выражена у носителей чистой формы моносомии X [3, 4], однако и для них характерно разнообразие клинической картины.

Литературные данные, касающиеся фенотипических проявлений СШТ при хромосомном мозаицизме 45,X/46,XX; 45,X/46,XX/47,XXX; 45,X/47,XXX, свидетельствуют о значительном полиморфизме клинической картины заболевания. В целом, наличие клеточной линии 46,XX «смягчает» проявление фенотипических признаков СШТ:

чем больше удельный вес клеточных клонов с кариотипом 45,X в разных тканях, тем более выражена и приближена к основной форме — моносомии X — клиническая картина синдрома [7].

Фенотип пациентов с кариотипом 45,X/46,XY чрезвычайно разнообразен и варьирует от почти нормального мужского до почти нормального женского с некоторыми признаками СШТ [43]. Интересно, что 90 % мозаиков 45,X/46,XY в пренатальный период имеют нормальный мужской фенотип [13], в то время как в постнатальном периоде наиболее часто встречаются пациентки с признаками СШТ [43]. Преобладание клеток, содержащих Y-хромосому, в гонадном гребне в эмбриогенезе закономерно приводит к дифференцировке гонад по мужскому типу [43]. Вместе с тем, не обнаружено взаимосвязи между соматическим полом и количественным соотношением клеток с хромосомной конституцией 45,X и 46,XY в крови или в амниотической жидкости [13]. Не выявлено взаимосвязи между долей клеток с кариотипом 46,XY в крови и наличием признаков маскулинизации. Женский фенотип у пациентов, имеющих в геноме материал Y-хромосомы, может быть обусловлен делецией участка, содержащего ген *SRY*, мутацией в самом гене, недостаточностью продукта гена *SRY*. Активность *SRY* может быть

подавлена двумя дозами продукта гена *DSS* [36]. Следует, однако, отметить, что даже преобладание X-моносомного клеточного клона при кариотипе 45,X/46,XY не всегда сопровождается формированием СШТ. В отличие от рудиментарных гонад, характерных для полной моносомии по X-хромосоме, гонады при кариотипе 45,X/46,XY асимметричны и нередко имеют вид недоразвитых тестикул с одной стороны и соединительнотканной гонады с другой. Строение внутренних и наружных половых органов у данной группы больных зависит от функциональной активности семенника во внутриутробном периоде [13].

Структурные аномалии гоносом

Аберрации X-хромосомы

Изохромосома X по длинному плечу i(Xq) может быть представлена полной или мозаичной формой и является второй по частоте хромосомной аномалией после моносомии X (15–20 % у пациентов с СШТ и 0,002 % среди новорожденных) [17]. У спонтанных абортусов по сравнению с живорожденными i(Xq) обнаруживается очень редко. Причина таких различий не ясна [44]. Изохромосомы Xq могут быть двух типов: моно- и дицентрические. У пациенток с изохромосомами по длинному плечу X имеется полная



Рис. Алгоритм лабораторно-генетического обследования пациенток с синдромом Шерешевского–Тернера

или частичная моносомия короткого плеча в сочетании с трисомией длинного и оставшейся части короткого плеча. Частичная моносомия короткого плеча вызывает появление типичных признаков СШТ (низкий рост, недоразвитие вторичных половых признаков и бесплодие), тогда как наличие тройной дозы материала длинных плеч не оказывает заметного влияния на фенотип. В то же время отмечается, что только 66 % пациентов с $i(Xq)$ имеют характерный фенотип СШТ [2].

Данные о фенотипических проявлениях делеций длинного (Xq -) и короткого (Xp -) плеч X-хромосомы многочисленны и неоднозначны. В целом можно отметить, что делеции X-хромосомы приводят к менее выраженным фенотипическим аномалиям, чем полная форма моносомии X. Так, только у 65 % пациенток с делецией Xp и у 93 % пациенток с делецией Xq обнаруживается дисгенезия гонад. У 88 % носителей Xp - и у 43 % носителей Xq - выявляют низкий рост [52]. При этом делеции проксимального района Xp ($Xp11$) в 50 % случаев вызывают первичную аменорею, в то время как интерстициальные делеции центрального района Xp и делеции дистальнее $Xp21$ — вторичную аменорею [44].

Делеции длинного плеча X-хромосомы влияют на половое развитие, но не сопровождаются серьезными соматическими нарушениями [36]. При этом у пациенток с одинаковыми делециями диапазон аномалий репродуктивной системы может варьировать от первичной аменореи и гонадного дисгенеза до вторичной аменореи и преждевременной менопаузы. Кроме того, размер делетированного участка Xq не влияет на степень дисфункции гонад и время наступления менопаузы [11].

В отличие от делеций дупликации материала как короткого, так и длинного плеч X-хромосомы, хотя и сопровождаются нарушениями соматического, психомоторного и полового развития, однако не всегда приводят к СШТ. Полагают, что различия в физическом и психомоторном развитии могут объясняться размером дуплицированного участка, экспрессией рецессивных мутантных генов на активной нормальной X-хромосоме, случайной или преимущественной инактивацией нормальной и aberrантной X-хромосом (при этом часть клеток будет нести две активные копии генов, расположенных в дуплицированном районе, вместо одной) тканеспецифичными различиями в паттерне инактивации [19, 41].

Парацентрические и перицентрические инверсии X-хромосомы также могут привести к формированию аномального фенотипа, причиной чего могут быть нарушения нуклеотидной последовательности в точках разрыва, а также изменения последовательности самих генов [16].

Кольцевая X-хромосома ($r(X)$) образуется в гаметогенезе или на ранних стадиях эмбриогенеза путем утраты концевых отделов длинного и короткого плеч X-хромосомы и замыкания оставшихся участков в кольцо. Данная хромосомная aberrация составляет 20–23 % от всех аномалий X-хромосомы и встречается только в мозаичной форме, что объясняется ее крайней нестабильностью в процессе клеточных делений [17]. Фенотипический эффект $r(X)$ вариабельный: у части больных наблюдаются тяжелая умственная отсталость, аномалии лицевого скелета, синдактилия мягких тканей, в то время как многие классические признаки СШТ могут отсутствовать. У остальных выявляются характерные признаки СШТ (как при моносомии X). Различия тяжести заболевания объясняют функциональным состоянием генетического материала кольцевой X-хромосомы [8].

Аберрации Y-хромосомы

Около 6 % пациентов с СШТ имеют хромосомный набор, содержащий клеточную линию структурно аномальной Y-хромосомой. Дигентрические хромосомы — одна из наиболее часто встречающихся структурных aberrаций Y-хромосомы у больных с СШТ [27]. В большинстве случаев клеточная линия с aberrантной Y-хромосомой сочетается с клеточной линией 45,X.

Фенотип пациентов с мозаичным кариотипом 45,X/46,X,der(Y) может варьировать от нормального мужского до нормального женского. Все пациентки с женским фенотипом имеют низкий рост, дисфункцию гонад. Однако фенотипические особенности, характерные для СШТ, признаки вирилизации, гонадобластома могут присутствовать у одних и отсутствовать у других пациентов [9, 27]. Такое разнообразие фенотипов объясняют тем, что соматический пол и фенотипические признаки СШТ у пациентов с материалом Y-хромосомы обусловлены не только наличием/отсутствием интактного полопределяющего гена *SRY*, но и размером клеточной линии 45,X и соотношением клеточных линий с моносомией X- или Y-хромосомы в разных тканях зародыша [9].

Фенотип пациентов с транслокациями X/Y зависит от того, какой район X- или Y-хромосом делетирован.

Маркерные хромосомы

20 % пациентов с СШТ имеют хромосомный набор, включающий клеточную линию с маркерной хромосомой [30, 34]. Большинство таких маркерных хромосом являются дериватами X-хромосомы [30], около 6 % — Y-хромосомы [24, 30]. Установление природы маркерной хромосомы и ее характеристика важны для постановки диагноза и тактики лечения в связи с по-

вышенным риском злокачественного перерождения гонад при наличии материала Y-хромосомы. Следует отметить, что присутствие маркерной хромосомы, включающей материал Y-хромосомы, сопровождается более «мягким» проявлением СШТ [49].

Родительское происхождение X-хромосомы при кариотипе 45,X

Показано, что в 69–90 % случаев моносомии X присутствует материнская X-хромосома [3, 30]. Данные о преимущественной потере отцовской X- или Y-хромосомы у лиц с моносомией X, а также различия функциональной активности гомологичных хромосом в эмбриогенезе [5] позволили выдвинуть гипотезу о влиянии родительского происхождения единственной X-хромосомы на жизнеспособность плода [29].

Так, показано, что у спонтанных абортусов единственная X-хромосома чаще имеет отцовское происхождение, что может свидетельствовать о пониженной жизнеспособности плодов с X^p [29]. Однако каких-либо аномалий развития у абортусов с X^p , отличных от таковых у абортусов с X^m , не выявлено. Результаты других исследований свидетельствуют об отсутствии достоверных различий в частоте X^p и X^m между спонтанными абортусами, плодами второго и третьего триместров беременности и новорожденными [24]. Эти наблюдения свидетельствуют о незначительном вкладе импринтинга генов X-хромосомы в пренатальный период развития человека.

Литературные данные о роли геномного импринтинга в фенотипическом проявлении СШТ также неоднозначны. Результаты многих исследований свидетельствуют об отсутствии фенотипических различий у пациенток с моносомией X^p или X^m . Так, не выявлено корреляции между родительским происхождением единственной X-хромосомы и сроком гестации, ростом и весом новорожденных девочек. Не обнаружено влияния родительского происхождения X-хромосомы на такие фенотипические признаки СШТ как аномалии полового развития; щитовидная грудная клетка; широко расставленные соски; деформация локтевых суставов; низкий рост волос на шее; множественные пигментные пятна; аномалии слуха; аномалии почек; короткие IV метакарпальные суставы; лимфодемия; блефароптоз; аутоиммунные заболевания; миопия; остеопороз; спонтанное развитие вторичных половых признаков; спонтанные менструации [3, 33, 40]. Данные одних авторов [40] о том, что кардиоваскулярные аномалии и шейные складки выявляются только у пациенток с материнской X-хромосомой, опровергаются другими [3, 33].

Крайне интересными оказались данные английских авторов [20], показавших, что девочки

с единственной отцовской X-хромосомой лучше адаптируются в обществе, имеют лучшие показатели по вербальным психологическим тестам, чем девочки с материнской X-хромосомой. Результаты подобных обследований здоровых людей свидетельствуют, что мужчины, которые имеют единственную материнскую X-хромосому, имеют худшие показатели социальной адаптации по сравнению с женщинами [48]. Показано, что такое заболевание, как аутизм, выявлено только у девочек с СШТ с материнской X-хромосомой [20]. Эти наблюдения позволили предположить, что существует генетический локус для «социального познания», который импринтируется и не экспрессируется, если наследуется от матери. В то же время на отцовской X-хромосоме этот локус функционально активен и не импринтируется в мейозе. Предположительно локус расположен в прицентромерной области длинного или короткого плеч X-хромосомы (Xp11.23-Xq) [32]. Исследования зависимости вербальной и невербальной памяти от родительского происхождения X-хромосомы показали, что девочки с СШТ с отцовской X-хромосомой по этому показателю не отличаются от контрольной группы (девочки с нормальным кариотипом 46,XX), а девочки с материнской X-хромосомой — по показателям визуально-пространственной (моторной) памяти. Эти данные позволили предположить, что на X-хромосоме есть один или более импринтированных генов, отвечающих за функцию памяти [22].

Заключение

За прошедшие 80 лет после первого описания больной СШТ были достигнуты огромные успехи в изучении клиники, этиологии, патогенеза СШТ, лечении и социальной адаптации больных. Однако следует признать, что многие задачи остаются нерешенными. Так, до сих пор сведения о генетических детерминантах СШТ носят фрагментарный характер, остается спорным вклад импринтинга в эмбриональную гибель плодов с кариотипом 45,X, а также в развитие симптомов СШТ, обсуждается корреляция степени выраженности и сочетание отдельных симптомов с каким-либо определенным типом аномального кариотипа.

Литература

1. Баранов В. С. Цитогенетика эмбрионального развития человека: научно-практические аспекты / Баранов В. С., Кузнецова Т. В. — СПб: Изд-во Н-Л, 2007. — 640 с.
2. Верлинская Д. К. Изодисцентрические X-хромосомы у человека / Верлинская Д. К., Машкова М. В. // Цитология. — 1977. — Т. 19, №. 11. — С.1276–1278.
3. Вяткина С. В. Комплексная характеристика нарушений половых хромосом у пациенток с синдромом Шерешевс-

- кого–Тернера: автореф. дис. ... канд. биол. наук. — СПб., 2003. — 18 с.
4. Давиденкова Е. Ф. Клинические синдромы при аномалиях половых хромосом / Давиденкова Е. Ф., Верлинская Д. К. — Л.: Медицина, 1979. — 163 с.
 5. Дыбан А. П. Цитогенетика эмбрионального развития млекопитающих / Дыбан А. П., Баранов В. С. — М.: Наука, 1978. — 216 с.
 6. Козлова С. И. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование / Козлова С. И., Демикова Н. С., Семанова Е., Блиникова О. Е. — М.: Практика, 1996. — 416 с.
 7. Прозорова М. В. Хромосомный мозаицизм при синдроме Шерешевского–Тернера / Прозорова М. В., Верлинская Д. К. // Медико-генетическая служба Санкт-Петербурга. К 30-летию медико-генетического центра: сб. науч. трудов. — СПб., 1999. — С. 140–144.
 8. A clinical, cytogenetic and molecular study of 47 females with r(X) chromosomes / Dennis, Coppin, Turner [et al.] // Ann. Hum. Genet. — 2000 — Vol. 64 — P. 277–293.
 9. A molecular and FISH analysis of structurally abnormal Y-chromosomes in patients with Turner syndrome / Robinson D. O., Dalton P., Jacobs P. A. [et al.] // J. Med. Genet. — 1999. — Vol. 36, N. 4. — P. 279–84.
 10. A nonmosaic 45,X karyotype in a mother with Turner's syndrome and in her daughter / Cools M., Rooman R. P., Wauters J. [et al.] // Fertil. Steril. — 2004 — Vol. 82, N. 4. — P. 923–925.
 11. An analysis of Xq deletions / Maraschio P., Tupler R., Barbierato L. [et al.] // Hum. Genet. — 1996. — Vol. 97, N. 3. — P. 375–81.
 12. Canki N. Morphological characteristics of monosomy X in spontaneous abortions / Canki N., Warburton D., Byrne J. // Ann. Genet. — 1988. — Vol. 31, N. 1. — P. 4–13.
 13. Chang H. J. The phenotype of 45,X/46,XY mosaicism: an analysis of 92 prenatally diagnosed cases / Chang H. J., Clark R. D., Bachman H. // Am. J. Hum. Genet. — 1990. — Vol. 46, N. 1. — P. 156–167.
 14. De la Chapelle A. Sex chromosome abnormalities / De la Chapelle A. // Principles and practice of medical gen / Eds. Emery A. E. N., Rimoin D. L. — Edinburgh, 1983. — P. 193–215.
 15. Coerdts W. Neural tube defects in chromosomally normal and abnormal human embryos / Coerdts W., Miller K. // Ultrasound. Obstet. Gynecol. — 1997. — Vol. 10, N. 6. — P. 410–415.
 16. Dahoun S. A second case of (de novo) paracentric inversion of the short arm of the X-chromosome / Dahoun S. // Ann. Genet. — 1990. — Vol. 33, N. 1. — P. 52–55.
 17. Davidenkova E. Structural aberration of the X-chromosome in man / Davidenkova E., Verlinskaja D., Mashkova M. // Hum. Genet. — 1978. — Vol. 41. — P. 269–279.
 18. Distinctive patterns of memory function in subgroups of females with Turner syndrome: evidence for imprinted loci on the X-chromosome affecting neurodevelopment / Bishop D. V., Canning E., Elgar K. [et al.] // Neuropsychologia. — 2000. — Vol. 38, N. 5. — P. 712–21.
 19. Van Dyke D. L. The origin of inverted tandem duplications, and phenotypic effects of tandem duplication of the X-chromosome long arm / Van Dyke D. L., Miller M. J., Weiss L. // Am. J. Med. Genet. — 1983. — Vol. 15, N. 3. — P. 441–450.
 20. Evidence from Turners syndrome of an imprinted X-linked locus affecting cognitive function / Skuse D., James R., Bishop D. [et al.] // Nature. — 1997. — Vol. 387, N. 12. — P. 705–708.
 21. Fernandez-Garcia R. Analysis of sex chromosome aneuploidy in 41 patients with Turner syndrome: a study of 'hidden' mosaicism / Fernandez-Garcia R., Garcia-Doval S., Costoya S., Pasaro E. // Clin. Genet. — 2000. — Vol. 58, N. 3. — P. 201–208.
 22. Fertility and pregnancy outcome in Danish women with Turner syndrome / Birkebaek N. H., Cruger D., Hansen J. [et al.] // Clin. Genet. — 2002. — Vol. 61. — P. 35–39.
 23. FISH-deletion mapping defines a 270-kb short stature critical interval in the pseudoautosomal region PAR1 on human sex chromosomes / Rao E., Weiss B., Fukami M. [et al.] // Hum. Gen. — 1997. — Vol. 100. — P. 236–239.
 24. Hassold T. Cytogenetic and molecular of sex chromosome monosomy / Hassold T., Benham F., Zeppert M. // Am. J. Hum. Genet. — 1988. — Vol. 42. — P. 534–541.
 25. Hassold T. Molecular studies of parental origin and mosaicism in 45,X conceptuses / Hassold T., Pettay D., Robinson A., Uchida I. // Hum. Gen. — 1992. — Vol. 89. — P. 647–652.
 26. Hook E. The distribution of chromosomal genotypes associated with Turner's syndrome: live birth prevalence rates and evidence for diminished fetal mortality and severity in genotypes associated with structural X abnormalities of mosaicism / Hook E., Warbington D. // Hum. Gen. — 1983. — Vol. 64. — P. 24–27.
 27. Isodicentric Y-chromosome: cytogenetic, molecular, clinical studies and review of the literature / Tuck-Muller C., Chen H., Martinez J. [et al.] // Hum. Gen. — 1995. — Vol. 96, N. 1. — P. 119–129.
 28. Jacobs P. A. The chromosome complement of human gametes / Jacobs P. A. // Oxf. Rev. Reprod. Biol. — 1992. — Vol. 14. — P. 47–72.
 29. Jacobs P. The origin of sex chromosome aneuploidy / Jacobs P., Hassold T., Harvey J., May K. // Prog. Clin. Biol. Res. — 1989. — Vol. 311. — P. 135–151.
 30. Jacobs P. Turner syndrome: a cytogenetic and molecular study / Jacobs P., Dalton P., James R. // Ann Hum Genet. — 1997. — Vol. 61, N. 6. — P. 471–83.
 31. Mc Cauley E. Psychosocial development in adolescents with Turner syndrome / Mc Cauley E., Feuillan P., Kushner H., Ross J. L. // J. Dev. Behav. Pediatr. — 2001. — Vol. 22, N. 6. — P. 360–365.
 32. McGuffin P. Human genetics. A father's imprint on his daughter's thinking / McGuffin P., Scourfield J. // Nature. — 1997. — Vol. 387. — P. 652–653.
 33. Molecular genetics of Turner syndrome: correlation with clinical phenotype and response to growth hormone therapy / Tsezou A., Hadjiathanasiou C., Gourgiotis D. [et al.] // Clin. Genet. — 1999. — Vol. 56, N. 6. — P. 441–6.
 34. Mosaicism in 45,X Turner syndrome: does survival in early pregnancy depend on the two sex chromosomes / Held K., Kerber S., Kaminsky E. [et al.] // Hum. Gen. — 1992. — Vol. 88. — P. 288–294.
 35. Nazarenko S. A. High frequency of tissue-specific mosaicism in Turner syndrome patients / Nazarenko S. A., Timo-

- shevsky V. A., Sukhanova N. N. // Clin. Genet. — 1999. — Vol. 56, N. 1. — P. 59–65.
36. Ogata T. Turner syndrome and female sex chromosome aberrations: deduction of the principal factors involved in the development of clinical features / Ogata T., Matsuo N. // Hum. Gen. — 1995. — Vol. 95. — P. 607–629.
37. Paterson W. F. Poor uterine development in Turner syndrome with oral oestrogen therapy / Paterson W. F., Hollman A. S., Donaldson M. D. // Clin. Endocrinol. — 2002. — Vol. 56, N. 3. — P. 359–365.
38. PCR-based detection of mosaicism in Turner syndrome patients / Yorifuji T., Muroi J., Kawai M. [et al.] // Hum. Gen. — 1997. — Vol. 99, N. 1. — P. 62–65.
39. PCR-based study of the presence of Y-chromosome sequences in patients with Ulrich–Turner syndrome / Coto E., Toral J., Menendez M. [et al.] // Am. J. Med. Gen. — 1995. — Vol. 57, T. 3. — P. 393–396.
40. Possible role of imprinting in the Turner phenotype / Chu C. E., Donaldson M. D., Kelnar C. J. [et al.] // J. Med. Genet. — 1994. — Vol. 31, N. 11. — P. 840–842.
41. Random X-inactivation in a girl with duplication Xp11.21-p21.3: report of a patient and review of the literature / Matsuo M., Muroya K., Kosaki K. [et al.] // Am. J. Med. Genet. — 1999. — Vol. 86, N. 1. — P. 44–50.
42. Ranke M. B. Turner's syndrome / Ranke M.B., Saenger P. // Lancet. — 2001. — Vol. 28. — P. 309–314.
43. Reddy K. S. Pathogenetics of 45,X/46,XY gonadal mosaicism / Reddy K. S., Sulcova V. // Cytogenet. Cell Genet. — 1998. — Vol. 82, N. 1–2. — P. 52–57.
44. Robinson A. Sex chromosome abnormalities / Robinson A. // Principles and practice of medical genetics / Ed. Emery A., Rimoin D. — 1996. — Vol. 1. — P. 973–981.
45. Ross J. Neurodevelopmental and psychosocial aspects of Turner syndrome / Ross J., Zinn A., McCauley E. // Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev. — 2000. — Vol. 6, N. 2. — P. 135–41.
46. Saenger P. Clinical review 48: the current status of diagnosis and therapeutic intervention in Turner's syndrome / Saenger P. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1993. — Vol. 77, N. 2. — P. 297–301.
47. Saenger P. Turner's syndrome / Saenger P. // N. Engl. J. Med. — 1996. — Vol. 335, N. 23. — P. 1749–1754.
48. Scourfield J. Heritability of social cognitive skills in children and adolescent / Scourfield J., Martin N., Lewis G., McGuffin P. // Br. J. Psychiatry. — 1999. — Vol. 175. — P. 559–64.
49. Sex chromosome markers: characterization using fluorescence in situ hybridization and review of the literature / Schwartz S., Depinet T., Leana-Cox J. [et al.] // Am. J. Med. Gen. — 1997. — Vol. 71. — P. 1–7.
50. Spontaneous pubertal development in Turners syndrome / Pasquino A., Passeri F., Pucarelli I. [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 1810–1813.
51. The short stature homeobox gene SHOX is involved in skeletal abnormalities in Turner syndrome / Clement-Jones M., Schiller S., Rao E. [et al.] // Hum. Mol. Genet. — 2000. — Vol. 22, N 9(5). — P. 695–702.
52. Therman E. The similarity of phenotypic effects caused by Xp & Xq deletions in the human female: a hypothesis / Therman E., Susman B. // Hum. Gen. — 1990. — Vol. 85. — P. 173–183.
53. Wiktor A. E. Detection of low level sex chromosome mosaicism in Ullrich–Turner syndrome patients / Wiktor A. E., Van Dyke D. L. // Am. J. Med. Genet. — 2005. — Vol. 138, N. 3. — P. 259–261.
54. Xp deletions associated with autism in three females / Thomas N. S., Sharp A. J., Browne C. E. [et al.] // Hum. Genet. — 1999. — Vol. 104, N. 1. — P. 43–48.
55. Zinn A. R. Molecular analysis of genes on Xp controlling Turner syndrome and premature ovarian failure (POF) / Zinn A. R., Ross J. L. // Semin. Reprod. Med. — 2001. — Vol. 19, N.2. — P. 141–146.

CURRENT OPINION ON TURNER'S SYNDROME

Vyatkina S. V., Kuznetsova T. V.

■ **Summary:** The paper reviews specificity of phenotypic signs and reproductive function, depending on karyotype abnormalities, including pure and mosaic monosomy X, structural alterations of X- and Y-chromosomes and parental origin of the monosomy X. Genetic determinants of the syndrome phenotypic signs are described. The algorithm for laboratory-genetic examination of monosomy X carriers is suggested.

■ **Key words:** Turner's syndrome; 45,X karyotype; structural alterations of gonosomes; mosaicism; parental origin of the monosomy X