

- py in the surgical treatment of uterine fibroids in women of child-bearing age. *Akush. i gin.* 1997; (3): 40—4. (in Russian)
2. Sidorova I.S. *Uterine Fibroids: Current Problems of Etiology, Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. [Miona matki: sovremennye problemy etiologii, patogeneza, diagnostiki i lecheniya]*. Moscow: MIA; 2003. (in Russian)
 3. Doletskaya D.V., Botvin M.A., Pobedinskiy N.M. Quality of life in patients with uterine myoma after different types of surgery. *Akush. i gin.* 2006; ((1): 10—3. (in Russian)
 4. Goodwin S.C. New horizons in gynecologic embolotherapy: uterine artery embolization for the treatment of uterine fibroids. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 1998; 9: 53—9.
 5. Goodwin S.C., McLucas B., Lee M. et al. Uterine artery embolization for the treatment of uterine leiomyoma mid-term results. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 1999; 10: 1159—65.
 6. Hesselting M., De Wilde R.L. Safety and effectiveness of endosurgical management of benign adnexal tumors in the premenopausal period: a prospective study. *Wuppertal Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1994; 54(8): 437—41.
 7. Hutchins F.L., Worthington-Kirsch R., Berkowitz R.P. Selective uterine artery embolization as primary treatment for symptomatic leiomyoma uteri. *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* 1999; 6: 279—84.
 8. Borisova O.G. *Uterine Artery Embolization as a Method in the Algorithm Treatment of Uterine Fibroids*: Diss. Barnaul; 2004. (in Russian)
 9. Anasti J. Premature ovarian failure: an update. *Fertil. & Steril.* 1998; 70: 1—15.
 10. Welt C.K. Primary ovarian insufficiency: a more accurate term for premature ovarian failure. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2008; 68(4): 499—509.
 11. Goodwin S.C., Lee M., McLucas B. et al. Uterine artery embolization for uterine. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 1998; 9: 184.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК

Коган Е.А.¹, Ушакова О.Е.¹, Курьянова Ю.Н.², Файзуллина Н.М.², Ступко О.К.² МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДИСГЕНЕЗИРОВАННЫХ ГОНАД И КАРИОТИПА БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ШЕРЕШЕВСКОГО—ТЕРНЕРА

¹ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119435, г. Москва; ²ФГБНУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, 117997, г. Москва

Для корреспонденции: Коган Евгения Александровна — проф., д-р мед. наук, зав. каф. патологической анатомии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; koganevg@gmail.com

Цель работы — исследование морфологических и иммунофенотипических вариантов строения дисгенезированных гонад (ДГ) и кариотипических особенностей пациенток с синдромом Шерешевского—Тернера (СШТ). Изучен операционный материал удаленных гонад и яичников 16 пациенток с ДГ при СШТ и 11 пациенток контрольной группы без СШТ, яичники которых были удалены по поводу параовариальных кист. Проведено морфологическое исследование с иммуногистохимическим типированием ткани гонад с определением экспрессии: Ki-67, Vimentin, Desmin, Inhibin A, ER («ДАКО»), AR («SpringBioscience»). Цитогенетическим методом изучен кариотип и наличие SRY-гена с помощью ПЦР-реакции лимфоцитов крови. В результате установлены морфологические варианты ДГ при СШТ: штрэк-гонады (8 больных), ДГ с овариальной стромой (6 больных), ДГ с формированием гонадобластом (2 больных). При этом в лимфоцитах крови пациенток с СШТ обнаруживались кариотипы: 45X, 45X/46XY, 45X/46XX, 45, X, t(4, 19)(p14, q13.3), 45, X[5]/46, Xi(X)(q10)[20], 45, X[31]/46, Xi(X)(q10)[19], 46 Xpsui(Y)(q10)[6]/45, X[3]/46 XY[20]. Выявлены статистически значимые достоверные корреляции между кариотипами лимфоцитов крови и иммунофенотипами клеток стромы полового тяжа, фибробластов и герминативных клеток ДГ. Наибольшее значение для развития того или иного морфологического варианта имели маркеры, относящиеся непосредственно к выживанию фолликулов: Inhibin A, AR, ER. ДГ пациенток с овариальной стромой отличались наибольшей экспрессией ER ($p < 0,05$). SRY-ген обнаружился у 1 пациентки с отсутствием Y-хромосомы. У двух пациенток найдена гонадобластома в ДГ без наличия SRY-гена в лимфоцитах крови. Полученные данные свидетельствуют о разнообразии морфологических и иммунофенотипических вариантов ДГ при СШТ, которые не всегда коррелировали с кариотипом лимфоцитов крови пациенток, что отчасти может отражать возможное несовпадение кариотипа лимфоцитов крови и ткани ДГ за счет мозаицизма генов.

Ключевые слова: синдром Шерешевского—Тернера; дисгенезированные гонады; штрэк-гонады; гонадобластома; Inhibin A, AR, ER; кариотип; SRY-ген.

Для цитирования: Коган Е.А., Ушакова О.Е., Курьянова Ю.Н., Файзуллина Н.М., Ступко О.К. Морфологические особенности дисгенезированных гонад и кариотипа больных с синдромом Шерешевского—Тернера. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева.* 2016; 3(2): 87—91. DOI: 10.18821/2313-8726-2016-3-2-87-91

Kogan E.A.¹, Ushakova O.E.¹, Kur'yanova Yu.N.², Fayzullina N.M.², Stupko O.K.²

MORPHOLOGICAL FEATURES OF FEMALE GONADAL DYSGENESIS AND KARYOTYPE IN PATIENTS WITH SHERESHEVSKY—TURNER SYNDROME

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation; ²Academician V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, 117997, Russian Federation

The aim of the work — the study of the morphological and immunophenotypic variants of the structure gonads in gonadal dysgenesis (GD) and karyotypic characteristics of patients with the Shereshevsky—Turner syndrome (SHTS). There were investigated the tissue samples of the removed gonads and ovaries from 16 SHTS patients with GD and 11 patients from the control group without SHTS whose ovaries had been removed due to parovarian cysts. The morphological study was executed with immunohistochemical typing of gonadal tissue with the detection of expression: Ki-67, Vimentin, Desmin, Inhibin A, ER («ДАКО»), AR («SpringBioscience»). The karyotype was investigated by means of cytogenetic method, whereas the presence of the SRY-gene — with aid of PCR-reaction in blood lymphocytes. As a result, there were established morphological variants of GD in SHTS: streak-gonads (8 patients), GD with ovarian stroma (6 patients), GD with the formation of the gonadoblastoma

(2 patients). At that in the blood lymphocytes of SHTS patients there were discovered following karyotypes: 45X, 45X/46XY, 45X/46XX, 45, X, t (4, 19) (p14, q13.3), 45, X[5]/46, Xi(X)(q10)[20], 45, X[31]/46, Xi(X)(q10)[19], 46 Xpsui(Y)(q10)[6]/45, X[3]/46 XY[20]. There were revealed statistically significant correlations between karyotypes of blood lymphocytes and immunophenotypes of cell of the genital cord stroma, fibroblasts and GD germinal cells. Markers directly relating to the survival of follicles: inhibin-a, AR, ER were of the greatest importance for the development of someone or other morphological variant. GD in patients with ovarian stroma were differed in the greatest expression of ER ($p < 0.05$). SRY-gene was detected in the 1 patient with the lack of Y-chromosome. In two patients gonadoblastoma was found in GD without the presence of the SRY-gene in blood lymphocytes. The data obtained testify to a variety of morphologic and immunophenotypic variants of GD in SHTS, which are not always correlated with the karyotype of blood lymphocytes of patients that may partly reflect a possible discrepancy between the karyotype of blood lymphocytes and DG tissue due to gene mosaicism.

Key words: Shereshevsky—Turner syndrome; gonadal dysgenesis; streak-gonads; gonadoblastoma; Inhibin-a, AR, ER; karyotype; SRY-gene.

For citation: Kogan E.A., Ushakova O.E., Kuryanova Yu.N., Fayzullina N.M., Stupko O.K. Morphological features of female gonadal dysgenesis and karyotype in patients with Shereshevsky—Turner syndrome. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal*. 2016; 3(2): 87—91. (In Russ.). DOI: 10.18821/2313-8726-2016-3-2-87-91

For correspondence: Evgeniya A. Kogan, MD, PhD, DSci., Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, e-mail: koganevg@gmail.com

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received 27.05.2016
Accepted 16.06.2016

Синдром Шерешевского—Тернера (СШТ) — одна из наиболее распространенных генетически детерминированных патологий развития среди лиц женского пола с частотой встречаемости 1:1500—2000, для которой характерна дисгенезия гонад и отсутствие полной или части одной из X- или Y-хромосом [1—4].

Цитогенетические аномалии при СШТ были впервые описаны в 1959 г. С. Ford и соавт. После этого также были идентифицированы и другие кариотипы, характерные для этого синдрома, помимо классического 45X, — мозаичные, включающие в себя часть клеток, имеющих Y-хромосому или ее часть, а также X-хромосому [2, 5].

При СШТ обнаруживаются дисгенезированные гонады (ДГ) типа штрэк-гонад, которые представляют собой фиброзные полоски размером 2—3 см с наличием участков жировой ткани и отсутствием фолликулов [6—8]. Остается спорным вопрос развития других морфологических вариантов ДГ при СШТ и степень их корреляции с кариотипом в ядрах лимфоцитов периферической крови [4, 9, 10].

Целью данной работы является исследование морфологических и иммунофенотипических вариантов строения ДГ и кариотипических особенностей у пациенток с СШТ.

Материал и методы

Проведено исследование операционного материала удаленных гонад 16 пациенток с СШТ в возрасте 10—24 лет (средний возраст 17 ± 7 лет) и 11 пациенток контрольной группы в возрасте 13—18 лет (средний возраст $15,5 \pm 2,5$ года) с функционирующими яичниками и нормальным их строением, у которых обнаружены параовариальные кисты. Забор и исследование материала проводились на базе Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова и кафедры патологической анатомии им. акад. А.И. Струкова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова.

Диагноз СШТ устанавливался на основе: 1) анамнеза — жалобы на отсутствие менструаций или недостаточное развитие молочных желез; 2) результатов клинического обследования [11]: средний рост пациенток составил $141,8 \pm 1,3$ см, масса тела — $47,3 \pm 2,4$ кг; степень полового созревания по шкале J.M. Tanner: Ма (mammas) — $2 \pm 0,1$; Pb (pubis) — $2,3 \pm 0,1$; наличие различных стигм дисэмбриогенеза, наблюдаемых при СШТ; 3) лабораторных показателей: увеличение количества гормонов в сыворотке крови: фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) — $75,3 \pm 7,6$ МЕ/л, лютеинизирующего гормона (ЛГ) — $23,2 \pm 3,2$ МЕ/л, с одновременным снижением уровня эстрадиола — $125,13 \pm 18,2$ пмоль/л и антимюллерова гормона (АМГ) — $5,13 \pm 1,3$ (нг/мл); 4) инструментального обследования: УЗИ органов малого таза — уменьшение размеров матки и обнаружение дисгенезированных гонад (ДГ). Всем пациенткам с ДГ, включенным в исследование, проведена резекция маточных труб и гонад.

Морфологическое исследование (макро- и микроскопию) проводили на материале удаленных гонад (исследовался весь материал). Ткань фиксировали в 10% нейтральном формалине и заливали в парафин. Серийные парафиновые срезы толщиной 4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Проводили иммуногистохимические (ИГХ) реакции с использованием моно- и поликлональных антител: Ki-67 (monoclonal mouse, clone MIB-1, Dako, Denmark), Inhibin A (monoclonal mouse, clone R1, Dako, Denmark), Vimentin (monoclonal mouse, clone V9, Dako, Denmark), Desmin (monoclonal mouse, clone D33, Dako, Denmark), Androgen Receptors — AR (polyclonal rabbit and mouse, 1:100, Dako, Denmark), Estrogen Receptors — ER (monoclonal mouse, clone 1D5, Dako, Denmark). Реакции ставили по общепринятым методикам с использованием положительных и отрицательных контролей.

Результаты ИГХ-исследований оценивались в процентах и баллах полуколичественным методом: 1) Ki-

67 — процентное соотношение клеток каждого типа, экспрессировавших маркер, к общему числу клеток этого типа; 2) *Vimentin*, *Desmin*, *Inhibin A* — в баллах от 0 до 6 в зависимости от количества связавшихся с данными маркерами антител, где 0 — 41—100%; 3) экспрессия андрогеновых и эстрогеновых рецепторов рассчитывалась по формуле His to score (Allen D.K. *Histopathology Reporting: Guidelines for Surgical Cancer*, London: Springer-Verlag; 2013: 233).

У пациенток с СШТ определяли кариотип в ядрах лимфоцитов (ЛФ) периферической крови цитогенетическим методом путем культивирования в питательной среде, центрифугирования и окрашивания хромосом методом Seabright по общепринятым методикам (Прокофьева-Бельговская А.А., 1969; Quilter C.R., 1998; Кулешов Н.П., 1991).

Наличие *SRY*-гена выявляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Материалом для молекулярно-генетического исследования служили образцы ДНК, выделенные из венозной крови. ДНК выделяли методом фенол-хлороформной депротеинизации с использованием набора реактивов «Проба-НК» («ДНК-Технология», Россия). ПЦР проводили при помощи программируемого детектирующего амплификатора ДТ-96 («ДНК-Технология», Россия). В работе использована методика постановки ПЦР с одной парой праймеров и меченного флуоресцентной меткой олигонуклеотидного зонда, имеющих комплементарные места связывания на гене *SRY*.

Статистический анализ результатов выполнен с помощью пакета программ Statistica 7.0 и Microsoft Office Excel 2013. В работе представлены результаты корреляционного анализа данных по методу Спирмена и дисперсионного анализа (ANOVA).

Результаты

При макроскопическом исследовании гонады пациенток имели вид фиброзных тяжей белого цвета, размерами от $0,9 \pm 0,05$ до $1,7 \pm 0,1$ см или ДГ овоидной формы, плотной консистенции, бело-желтого цвета, размерами $1 \times 1,5 \times 2$ см.

При микроскопическом исследовании были выявлены три варианта патологического строения ДГ у пациенток с СШТ: штрек-гонады (у 8 пациенток), представляющие собой тяжи фиброзно-жировой ткани с отсутствием фолликулов (рис. 1, а; см. 3-ю полосу обложки); ДГ с овариальной стромой (у 6 пациенток), где помимо участков фиброзно-жировой ткани обнаруживались участки яичниковой стромы (рис. 1, б; см. 3-ю полосу обложки); ДГ с гонадобластами (у 2 пациенток) (рис. 1, в, г; см. 3-ю полосу обложки), в которых среди тяжей фиброзной ткани обнаруживались крупные скопления гнезд опухолевых клеток с тельцами Колла—Экснера. У пациенток контрольной группы ($n = 11$) в биоптатах определялось нормальное яичниковое строение с типичной овариальной стромой, наличием фолликулов и желтого тела.

В результате ИГХ-исследования у группы пациенток с СШТ и группы контроля выявлены следующие особенности: наиболее высокая экспрессия *Ki-67* наблюдалась у пациенток с гонадобластомой на фоне ДГ в опухолевых клетках (40%), в остальных группах экспрессия была единичной. В контрольной группе экспрессия *Ki-67* в клетках мезенхимального и эпителиального происхождения составляла 5,2% (рис. 2, а). В исследованных образцах наиболее высокая экспрессия *Inhibin A* выявлялась в ДГ с гонадобластомой, где данный маркер обнаруживался в основном в опухолевых клетках. В ДГ с овариальной стромой его экспрессия была сравнительно меньше, чем у пациенток контрольной группы (рис. 2, б). Высокая экспрессия *Vimentin* была выявлена во всех трех группах с СШТ с наибольшими значениями в штрек-гонадах и ДГ с гонадобластомой по сравнению с третьей и контрольной группами (рис. 2, в). Экспрессия *Desmin* была высокой во всех трех группах с СШТ по сравнению с его уровнем в группе контроля, однако наиболее выраженная наблюдалась в ДГ, содержащих гонадобластому, вокруг капсулы опухоли (рис. 2, г). Наибольшая экспрессия *AR* наблюдалась в группе пациенток, имевших ДГ с гонадобластомой, у которых его уровень в несколько раз превышал показатели других групп (рис. 2, д). Экспрессия *ER* была более высокой в ДГ с овариальной стромой по сравнению с другими группами СШТ, где она практически отсутствовала (рис. 2, е).

Кариотипы, обнаруженные в ЛФ крови у пациенток со штрек-гонадами: 45,X — у 6, в том числе 45, X, t(4, 19)(p14, q13.3) — у 1 и 45,X/46,XY — у 2 пациенток. В группе с ДГ и овариальной стромой 4 пациентки имели кариотип 45,X и 2 пациентки — 45, X[5]/46, Xi(X)(q10)[20] и 45, X[31]/46, Xi(X)(q10)[19]. Кариотипы, обнаруженные у пациенток с гонадобластомами на фоне ДГ: 46,Xpsui(Y)(q10)[6]/45, X[3]/46,XY[20] и 45,X[19]/46,XY[11]. Кариотипы пациенток группы контроля: 46,XX (см. таблицу).

В результате проведенного ПЦР-анализа у пациенток с СШТ *SRY*-ген был выявлен в ЛФ крови в первой группе у 1 пациентки с кариотипом без наличия Y-хромосомы (45X) и без формирования гонадобластомы, во второй и третьей группах *SRY*-ген в ЛФ крови не был найден. Однако у двух пациенток третьей группы, имевших Y-хромосому, но не *SRY*-ген, обнаружены множественные очаги гонадобластом.

Корреляция между морфологией и кариотипом

Проведенный корреляционный анализ между морфологией гонад и кариотипом пациентов в ЛФ крови показал статистически значимые корреляции в случае экспрессии *Inhibin A* в клетках стромы полового тяжа ($r = 0,5$; $p < 0,05$), *Ki-67* в герминативных клетках ($r = 0,85$ — $0,86$; $p < 0,05$), фибробластах ($r = 0,70$ — $0,76$; $p < 0,05$) и эндотелиоцитах ($r = 0,60$ — $0,62$; $p < 0,05$), а также *Vimentin* в фибробластах ($r = 0,70$ — $0,75$; $p < 0,05$) и клетках полового тяжа ($r = 0,58$ — $0,64$; $p < 0,05$).

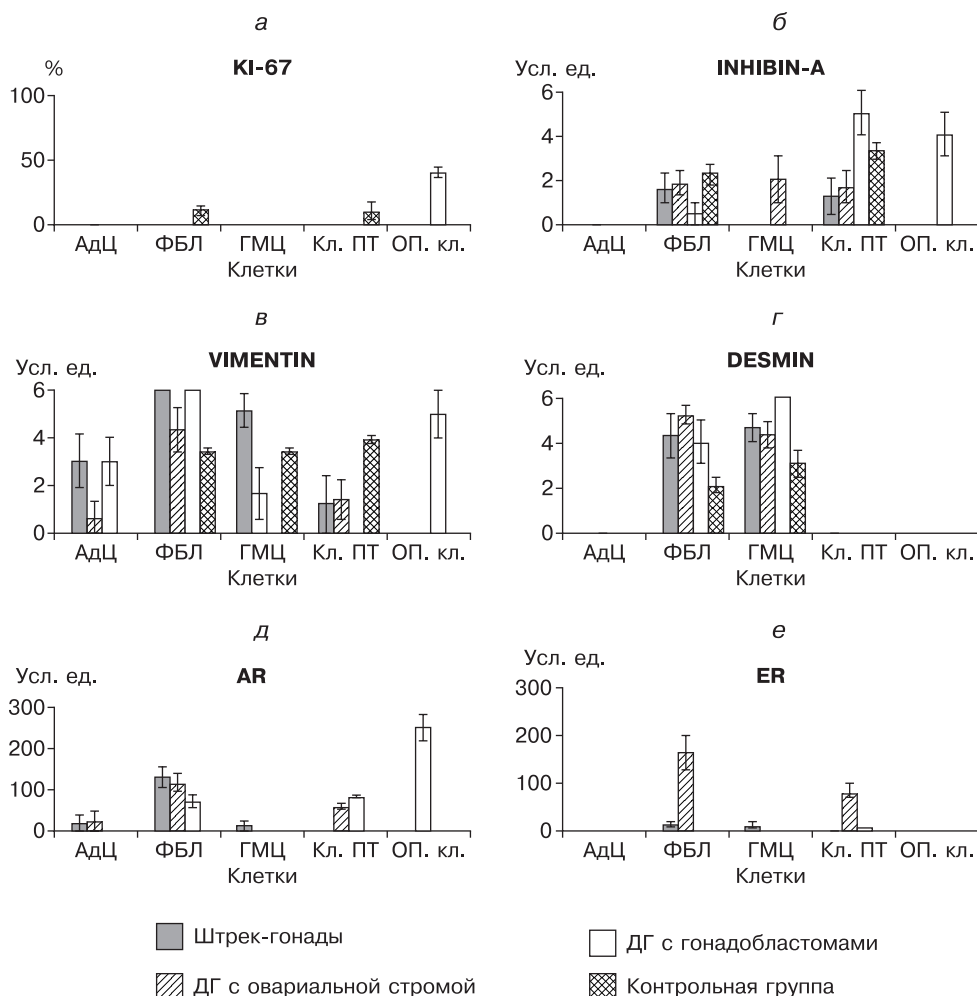


Рис. 2. Молекулярный профиль дисгенезированных гонад при СШТ.

а — экспрессия *Ki-67*; б — экспрессия *Inhibin A*; в — экспрессия *Vimentin*; г — экспрессия *Desmin*; д — экспрессия *AR*; е — экспрессия *ER*.

Обозначения: АдЦ — адипоциты; ФБЛ — фибробласты; ГМЦ — гладкомышечные клетки; Кл. ПТ — клетки стромы полового тяжа; Оп. кл. — опухолевые клетки.

Обсуждение

Полученные данные расширяют представление о морфологических вариантах ДГ при СШТ [12, 13]. В результате проведенного исследования было установлено, что при СШТ могут наблюдаться различные морфологические варианты строения гонад, которым могут соответствовать различные кариотипы: штрек-гонады — 45X и 45X/46XY, ДГ с овариальной стромой — 45X и 45X/46XX, ДГ с гонадобластомой — 45X/46XY. Большинство авторов, как правило, выделяют один тип ДГ при СШТ — штрек-гонады и отдельно выделяют возможность развития опухолей при данном синдроме [2, 12, 13]. Однако наше исследование показывает, что гонады во всех трех выделенных типах имеют не только определенные гистологические особенности, но и молекулярные профили. Иммунофенотипические характеристики в группах были следующими: у пациентов с гонадобластомами на фоне ДГ повышенная экспрессия маркеров *Ki-67*, *Inhibin A*, *Vimentin*, *AR* отображала наряду с незрелостью ткани гонад [3, 7] активный пролиферативный процесс, судя по митотическому индексу, а также степень зависимости роста гонадобластомы от влияния гормонов (ингибины и андрогены). По результатам оценки экспрессии *Ki-67*,

Inhibin A, *Vimentin*, *AR*, *ER* наиболее зрелыми были ДГ с овариальной стромой, что мы и наблюдали при гистологическом исследовании.

При выявлении *SRY*-гена было сделано важное наблюдение — при отсутствии Y-хромосомы у одной из пациенток с кариотипом 45X выявлен *SRY*-ген без формирования гонадобластомы, а у двух пациенток, наоборот, хотя и обнаружили гонадобластома, однако *SRY*-ген в ЛФ крови не найден, что, по некоторым данным, может являться результатом транслокации гомо-

Кариотипы лимфоцитов крови при синдроме Шерешевского—Тернера

Гистологический тип	Кариотип (в ядрах ЛФ периферической крови)
Штрек-гонады	45X
	45, X, t (4, 19) (p14, q13.3)
	45X/46XY
ДГ с овариальной стромой	45, X[30]/46, XY[20]
	45X
	45, X[5]/46, Xi(X)(q10)[20]
ДГ с формированием гонадобластом	45, X[31]/46, Xi(X)(q10)[19]
	46 Xpsui(Y)(q10)[6]/45, X[3]/46 XY[20]
	45, X[19]/46 XY[11]

логичных участков половых хромосом при мейотическом делении [1].

Необходимо отметить, что у этих пациенток нельзя исключать возможность несовпадения кариотипа лимфоцитов крови и ткани ДГ. В работе G. Zelaya, R. Marino и соавт. выдвинуто предположение, что все пациенты с СШТ имеют мозаичный кариотип [2]. По данным наблюдений этих авторов, 99% случаев внутриутробной гибели плода с кариотипом 45X наблюдается на 28-й неделе гестационного срока, что позволяет предположить наличие определенного процента мозаичного кариотипа у выживших пациентов с СШТ по какой-либо одной или нескольким клеточным линиям [2].

Заключение

Выявлено 3 гистологических типа ДГ: штрек-гонады, ДГ с овариальной стромой, ДГ с гонадобластомой с различной экспрессией маркеров *Ki-67*, *Inhibin A*, *AR*, *ER*. Так, опухолевые клетки гонадобластомы, развившейся на фоне ДГ, характеризовались высокой экспрессией *Ki-67*, *Inhibin A*, *AR*; для ДГ с овариальной стромой была характерна высокая экспрессия *ER* в отличие от двух других групп пациенток с СШТ, где экспрессия *ER* почти полностью отсутствовала.

Каждому гистологическому типу соответствовало несколько различных кариотипов: штрек-гонадам — 45X, 45X/46XY, включая кариотипы с хромосомными перестройками: 45 X, t (4, 19) (p14, q13.3); ДГ с овариальной стромой — 45X, 45X[5]/46, Xi(X)(q10)[20] и 45X[31]/46Xi(X)(q10)[19]; ДГ с формированием гонадобластом — 46 Xpsui(Y)(q10)[6]/45X[3]/46XY[20] и 45 X[19]/46 XY[11].

Присутствие *SRY*-гена в лимфоцитах крови не всегда приводило к развитию гонадобластом у пациенток с СШТ, а при отсутствии *SRY*-гена в лимфоцитах крови у некоторых пациенток наблюдалось формирование опухоли в гонадах. Однако есть вероятность того, что кариотип лимфоцитов крови и ткани ДГ может не совпадать за счет мозаицизма генов, поэтому необходимо дальнейшее исследование с кариотипированием ткани ДГ.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кожухарь В.Г. *SRY* и *SOX9* — главные факторы генетической детерминации пола у млекопитающих. *Цитология*. 2012; 54(5): 390—404.
2. Zelaya G., López Marti J.M., Marino R., Garcia de Dávila M.T., Gallego M.S. Gonadoblastoma in patients with Ullrich-Turner syndrome. *Pediatr. Dev. Pathol.* 2015; 18(2): 117—21.

3. Pouresmaeili F., Fazeli Z. Premature ovarian failure: A critical condition in the reproductive potential with various genetic causes. *Intern. J. Fertil. Steril.* 2014; 8(1): 1—12.
4. Zhong Q., Layman L.C. Genetic considerations in the patient with Turner syndrome — 45,X with or without mosaicism. *Fertil. and Steril.* 2012; 98(4): 775—9.
5. Oliveira R.M., Verreschi I.T., Lipay M.V., Eça L.P., Guedes A.D., Bianco B. Y-chromosome in Turner syndrome: review of the literature. *Sao Paulo Med. J.* 2009; 127(6): 373—8.
6. Britt K.L., Saunders P.K., McPherson S.J., Misso M.L., Simpson E.R., Findlay J.K. Estrogen actions on follicle formation and early follicle development. *Biol. Reprod.* 2004; 71(5): 1712—23.
7. Walters K.A., Allan C.M., Handelsman D.J. Androgen actions in the ovary. *Biol. Reprod.* 2008; 78(3): 380—9.
8. Weil S., Vendola K., Zhou J., Bondy C.A. Androgen and Follicle-Stimulating Hormone interactions in primate ovarian follicle development. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84(8): 2951—6.
9. Mills S. E. *Histology for Pathologists*. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
10. Modi D.N., Sane S., Bhartiya D. Accelerated germ cell apoptosis in sex chromosome aneuploid fetal human gonads. *Mol. Hum. Reprod.* 2003; 9(4): 219—25.
11. Wolff D.J., Van Dyke D.L., Powell C.M. Laboratory guideline for Turner syndrome. *Genet. Med.* 2010; 12 (1): 52—5.
12. Blazek N., Kalvaitis K. Hidden Y chromosome mosaicism in 48 Egyptian patients with Turner's syndrome. *Endocr. Today*. 2010; 8: 18.
13. Juengel J.L., Heath D.A., Quirke L.D., McNatty K.P. Oestrogen receptor alpha and beta, androgen receptor and progesterone receptor mRNA and protein localisation within the developing ovary and in small growing follicles of sheep. *Reproduction*. 2006; 131(1): 81—92.

REFERENCES

1. Kozhukhar V.G. *SRY* and *SOX9* — the main factors of genetic sex determination in mammals. *Tsitologiya*. 2012; 54(5): 390—404. (in Russian)
2. Zelaya G., López Marti J.M., Marino R., Garcia de Dávila M.T., Gallego M.S. Gonadoblastoma in patients with Ullrich-Turner syndrome. *Pediatr. Dev. Pathol.* 2015; 18(2): 117—21.
3. Pouresmaeili F., Fazeli Z. Premature ovarian failure: A critical condition in the reproductive potential with various genetic causes. *Intern. J. Fertil. Steril.* 2014; 8(1): 1—12.
4. Zhong Q., Layman L.C. Genetic considerations in the patient with Turner syndrome — 45,X with or without mosaicism. *Fertil. and Steril.* 2012; 98(4): 775—9.
5. Oliveira R.M., Verreschi I.T., Lipay M.V., Eça L.P., Guedes A.D., Bianco B. Y-chromosome in Turner syndrome: review of the literature. *Sao Paulo Med. J.* 2009; 127(6): 373—8.
6. Britt K.L., Saunders P.K., McPherson S.J., Misso M.L., Simpson E.R., Findlay J.K. Estrogen actions on follicle formation and early follicle development. *Biol. Reprod.* 2004; 71(5): 1712—23.
7. Walters K.A., Allan C.M., Handelsman D.J. Androgen actions in the ovary. *Biol. Reprod.* 2008; 78(3): 380—9.
8. Weil S., Vendola K., Zhou J., Bondy C.A. Androgen and Follicle-Stimulating Hormone interactions in primate ovarian follicle development. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84(8): 2951—6.
9. Mills S. E. *Histology for Pathologists*. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
10. Modi D.N., Sane S., Bhartiya D. Accelerated germ cell apoptosis in sex chromosome aneuploid fetal human gonads. *Mol. Hum. Reprod.* 2003; 9(4): 219—25.
11. Wolff D.J., Van Dyke D.L., Powell C.M. Laboratory guideline for Turner syndrome. *Genet. Med.* 2010; 12 (1): 52—5.
12. Blazek N., Kalvaitis K. Hidden Y chromosome mosaicism in 48 Egyptian patients with Turner's syndrome. *Endocr. Today*. 2010; 8: 18.
13. Juengel J.L., Heath D.A., Quirke L.D., McNatty K.P. Oestrogen receptor alpha and beta, androgen receptor and progesterone receptor mRNA and protein localisation within the developing ovary and in small growing follicles of sheep. *Reproduction*. 2006; 131(1): 81—92.

Поступила 27.05.2016.

Принята к печати 10.06.2016