

Вавишко Анна Станиславовна

студентка

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет»

г. Ростов-на-Дону, Ростовская область

Асеева Юлия Грантовна

ординатор

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет»

г. Ростов-на-Дону, Ростовская область

Белицкая Татьяна Станиславовна

канд. мед. наук, врач анестезиолог-реаниматолог

ФГБУЗ «Южный окружной медицинский центр

Федерального медико-биологического агентства»

г. Ростов-на-Дону, Ростовская область

Погосян Ашот Ардашесович

врач

ГБУ РО «Станция переливания крови»

г. Ростов-на-Дону, Ростовская область

DOI 10.31483/r-138206

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЛЬФАКТОГЕНИТАЛЬНОЙ ДИСПЛАЗИИ (СИНДРОМ КАЛЛМАНА)

***Аннотация:** синдром Каллмана (ольфактогенитальная дисплазия) является редким наследственным заболеванием, характеризующимся нарушением полового развития и аносмией, возникающим вследствие дефектов миграции нейрональных клеток, вырабатывающих гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ). В статье рассматриваются генетические аспекты заболевания, включая идентификацию гена *KALIG-1*, который играет ключевую роль в регуляции миграции нейронов, и его связь с наследуемыми формами заболевания. Описание клинических проявлений синдрома включает первичную аменорею у женщин и гипогонадизм у мужчин, а также сопутствующие аномалии, такие как*

гипоплазия яичек, нарушения развития мочеполовой системы и неврологические расстройства. Обсуждаются также гормональные особенности синдрома, включая снижение уровней лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и половых стероидов, а также статистика распространенности заболевания.

Ключевые слова: синдром Каллмана, ольфактогенитальная дисплазия, ген *KALIG-1*, гипоосмия, аносмия, половая дисфункция, генетические аномалии, гормональные нарушения, наследование, гипогонадизм.

В 1944 году F. J. Kaliman в своей работе «Генетические аспекты первичного евнухоидизма» впервые описал синдром, характеризующийся задержкой или отсутствием полового развития и аносмией, который позже стал известен как синдром Каллмана (ольфактогенитальная дисплазия) [1; 2].

Синдром развивается вследствие нарушения миграции нейрональных клеток, вырабатывающих гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ), из медиальной ольфакторной зоны головного мозга в преоптические ядра гипоталамуса. На сегодняшний день установлена связь между развитием ольфактогенитальной дисплазии и мутацией гена, расположенного в области p.22.3 X-хромосомы. Выяснилось, что этот регион, длина которого составляет 67 тыс. пар оснований, значительно уменьшен у пациентов с синдромом Каллмана, и позднее его назвали ADMLX (adhesion molecule-like from X-chromosome) [3]. Позднее был выделен комплементарный участок ДНК для этой области, и ген был идентифицирован как *KALIG-1* (Kaliman syndrome interval gene 1) [4]. Анализ аминокислотной последовательности предполагаемого белка показал его гомологию с молекулами адгезии нервных клеток, которые играют важную роль в регуляции развития и морфогенеза нервной ткани. Предполагается, что *KALIG-1* может кодировать новый тип нейрогенного миграционного фактора. Заболевание имеет три варианта наследования: X-сцепленный, аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный [5; 6].

Клинически ольфактогенитальная дисплазия у женщин проявляется первичной аменореей и, как следствие, первичным бесплодием. При осмотре может быть выявлено телосложение евнухоидного типа, а также редко – умеренное развитие молочных желез. У мужчин наблюдается гипоплазия яичек, к подростковому возрасту формируется евнухоидная внешность (высокий рост, яички маленького размера, инфантильный половой член, отсутствие вторичных половых признаков).

Гипоосмия или аносмия – это сопутствующие симптомы заболевания, обусловленные частичной или полной агенезией обонятельных луковиц и ольфакторного тракта. Нейроны, вырабатывающие ГнРГ, также как и обонятельные нейроны, в процессе эмбриогенеза развиваются в зоне ольфакторной пластинки, после чего мигрируют, пересекают этмоидальную пластину и направляются в различные участки мозга. Для нормального формирования обонятельных луковиц важно, чтобы ольфакторные нейроны контактировали с передними отделами мозга. Нейроны, вырабатывающие ГнРГ, мигрируют на значительно большие расстояния. Исследования, проводившиеся на эмбрионах с синдромом Каллмана, показали, что и нейроны, секретирующие ГнРГ, и аксоны ольфакторного тракта формируются нормально, однако их миграция завершается преждевременно, в пределах оболочек мозга, и нейроны не достигают своих нормальных конечных расположений [7].

Клинические проявления синдрома Каллмана могут значительно варьироваться. Пациенты из одной семьи могут иметь разные симптомы, от легкой аносмии, обнаруживаемой только с помощью специальных тестов, и нормального полового развития, до выраженной аносмии и глубокого гипогонадизма. В редких случаях гипогонадизм и аносмия могут сопровождаться другими генетическими аномалиями, такими как спастическая параплегия, глухота, горизонтальный нистагм, нарушения цветового зрения, незаращение неба и верхней челюсти, а также задержка умственного развития. Многие из этих аномалий связаны с нарушениями развития миндалевидного тракта. Также возможны симптомы,

связанные с аномалиями мочеполовой системы, такие как агенезия почек, подковообразная почка и крипторхизм у мужчин [8; 9].

При гормональном исследовании у женщин отмечается пониженный уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и эстрадиола, а у мужчин – тестостерона, при этом уровень пролактина в крови остается в пределах нормы.

По данным различных исследователей, синдром встречается преимущественно у мужчин. Частота его распространенности в популяции по данным разных авторов составляет 1 случай на 10 000 у мужчин и от 1 случая на 50 000 до 1 на 80 000 у женщин.

Синдром Каллмана представляет собой сложное заболевание с множеством клинических проявлений и генетических аспектов. Диагностика включает не только гормональные исследования, но и генетическое тестирование для выявления мутаций в гене KALIG-1, что может помочь в определении наследственных форм болезни. Несмотря на редкость заболевания, его своевременная диагностика и лечение имеют важное значение для улучшения качества жизни пациентов, особенно женщин, страдающих от первичной аменореи и бесплодия. Понимание молекулярных механизмов заболевания способствует разработке более эффективных методов терапии и генетического консультирования, что особенно важно для семей с риском передачи синдрома.

Список литературы

1. Bick D., Franco B., Sherins R.J. [et al.]. Intragenic deletion of the KALIG-1 gene in Kallmann's syndrome // N. Engl. J. Med. 1992. Vol. 326. Pp. 1752–1755.
2. De Roux N., Young J., Misrahi M. [et al.]. A Family with Hypergonadotropic Hypogonadism and Mutations in the Gonadotropin-Releasing Hormone Receptor // N. Engl. J. Med. 1997. Vol. 337. Pp. 1597–1602.
3. Семичева Т.В. Дифференциальная диагностика конституциональной задержки пубертата и гипогонадотропного гипогонадизма у мальчиков / Т.В. Семичева, Т.Д. Баканова // Проблемы эндокринологии. – 2004. – №3. – С. 21–24. DOI 10.14341/probl11410. EDN KPVJFC

4. Baird David T. Amenorrhoea. The Lancet. 1997. Vol. 350. Iss. 9073. Pp. 275–279. ISSN 0140-6736. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)06297-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)06297-1). EDN COW-JMF
5. Dissaneevate P., Warne G.L., Zacharin, M.R. Clinical evaluation in isolated hypogonadotrophic hypogonadism (Kallmann syndrome) // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 1998. Vol. 11. No 5. Pp. 631–638.
6. Fox K.M., Swan L. // J. Clin. Endocrinol Metab. 1999. Vol. 72. Pp. 808–813.
7. Nakayama Y., Wondisford F.E., Lash R.W. [et al.]. Analysis of gonadotropin-releasing hormone gene structure in families with familial central precocious puberty and idiopathic hypogonadotropic hypogonadism // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1990. Vol. 70. Pp. 1233–1238.
8. Hardelin J-P., Levilliers J., Young J. [et al.]. Xp22.3 deletions in isolated familial Kallmann's syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1993. Vol. 76. Pp. 827–831.
9. Silvera L., Tanriverdi F., Maccoll G. [et al.] // 12-th International Congress of Endocrinology. Lisbon, Aug.-Sep., 2004.