

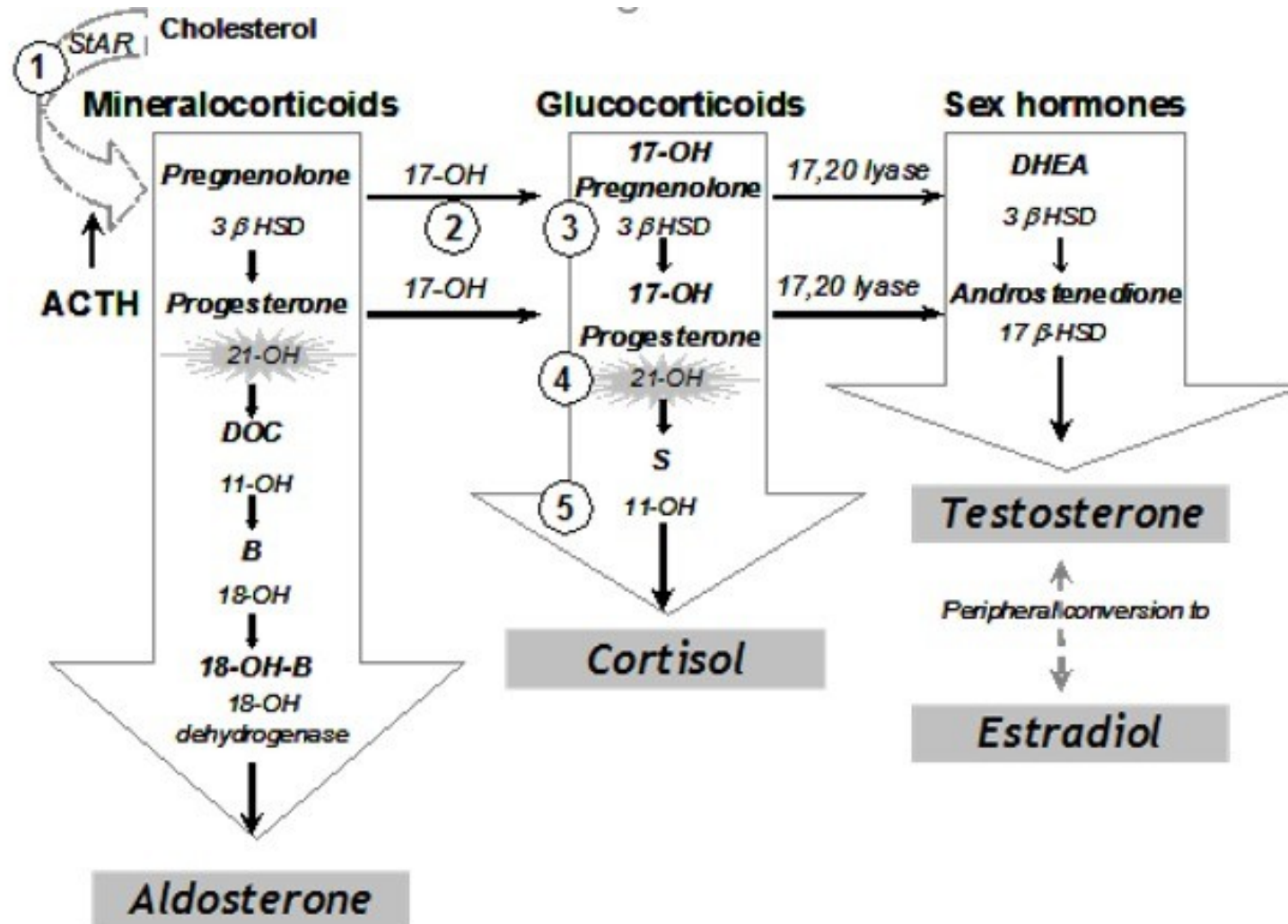


# ТАКОЙ МНОГОЛИКИЙ АДРЕНО- ГЕНИТАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

ИГОРЬ ИВАНОВИЧ ГУЗОВ,  
К. М. Н.

ЦЕНТР ИММУНОЛОГИИ И  
РЕПРОДУКЦИИ

# АДРЕНО-ГЕНИТАЛЬНЫЙ СИНДРОМ, СВЯЗАННЫЙ С ДЕФИЦИТОМ 21-ГИДРОКСИЛАЗЫ



# АДРЕНО-ГЕНИТАЛЬНЫЙ СИНДРОМ, СВЯЗАННЫЙ С ДЕФИЦИТОМ 21-ГИДРОКСИЛАЗЫ

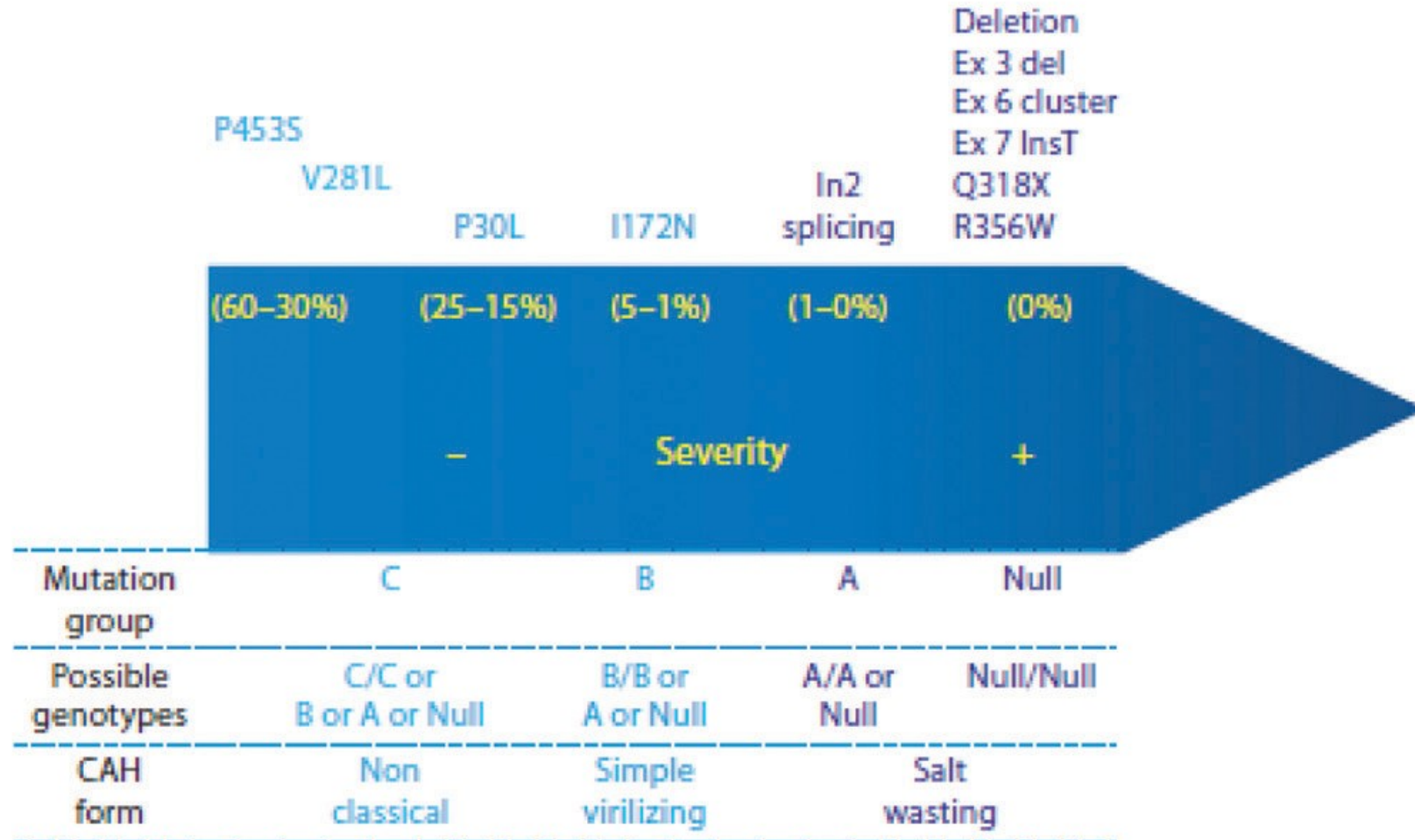
- Дефицит 21-гидроксилазы
- Затрудненная продукция кортизола
- Избыточная стимуляция надпочечников АКТГ
- Накопление 17-ОН-прогестерона
- Затрудненная продукция альдостерона
- Избыточная потеря натрия

---

## АКТИВНОСТЬ 21-ГИДРОКСИЛАЗЫ НЕОДИНАКОВА В НАПРАВЛЕНИИ СИНТЕЗА АЛЬДОСТЕРОНА И В НАПРАВЛЕНИИ СИНТЕЗА КОРТИЗОЛА

- Поэтому возможны варианты:
  - Одновременный дефицит альдостерона и кортизола
  - Дефицит только кортизола

# ДЕФИЦИТ 21-ГИДРОКСИЛАЗЫ: МУТАЦИИ ГЕНА CYP21A2



## МУТАЦИИ ГЕНА CYP21A2

- Соль-теряющая формы (salt-wasting, SW)
- Простая вирилизирующая форма (simple virilizing, SV)
- Неклассическая, позднего начала (non classical, late onset = NC, LO)

## МУТАЦИИ ГЕНА CYP21A2

- Врожденная гиперплазия коры надпочечников – аутосомно-рецессивное заболевание
- Только при наследовании мутации по обеим линиям: от отца и от матери
- Возможно сочетание более легкой формы мутации и более тяжелой: клинические проявления вирилизации будут соответствовать более легкой форме мутации



УДК 575.224

## НОВАЯ СИСТЕМА ДНК-ДИАГНОСТИКИ МУТАЦИЙ В ГЕНЕ *CYP21* ЧЕЛОВЕКА, АССОЦИИРОВАННЫХ С ВРОЖДЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

© 2010 г. А. П. Баранник<sup>\*#</sup>, А. А. Колтунова<sup>2\*</sup>, Л. А. Озолия<sup>2\*</sup>, Н. В. Лаврова<sup>3\*</sup>,  
И. А. Шилов<sup>3\*</sup>, И. И. Гузов<sup>4\*</sup>, Л. И. Патрушев<sup>\*</sup>

*\* Учреждение Российской академии наук Институт биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, 117997 ГСП, Москва, В-437, ул. Миклухо-Маклая, 16/10;*

*<sup>2\*</sup> Российский государственный медицинский университет, Москва;*

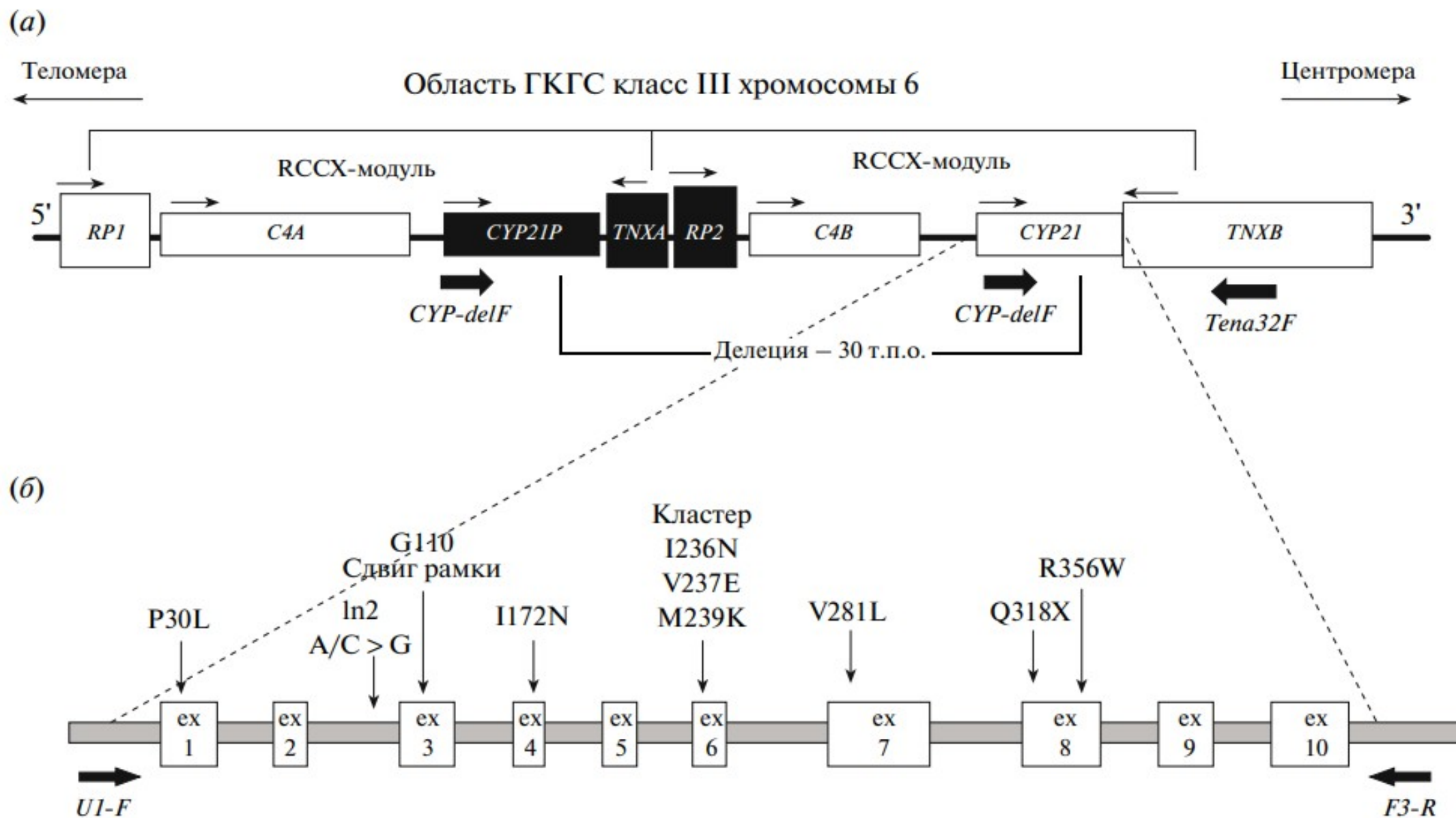
*<sup>3\*</sup> Государственное учреждение “Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи” РАМН, Москва;*

*<sup>4\*</sup> Центр иммунологии и репродукции, Москва*

Поступила в редакцию 07.10.2009 г. Принята к печати 08.11.2009 г.

Врожденная гиперплазия коры надпочечников (ВГКН), тяжелое заболевание с аутосомным рецессивным наследованием относится к одному из наиболее распространенных генетических нарушений у человека. В основе ВГКН лежит недостаток или отсутствие биосинтеза ключевых стероидных гормонов кортизола и альдостерона при одновременном избыточном синтезе андрогенов в организме





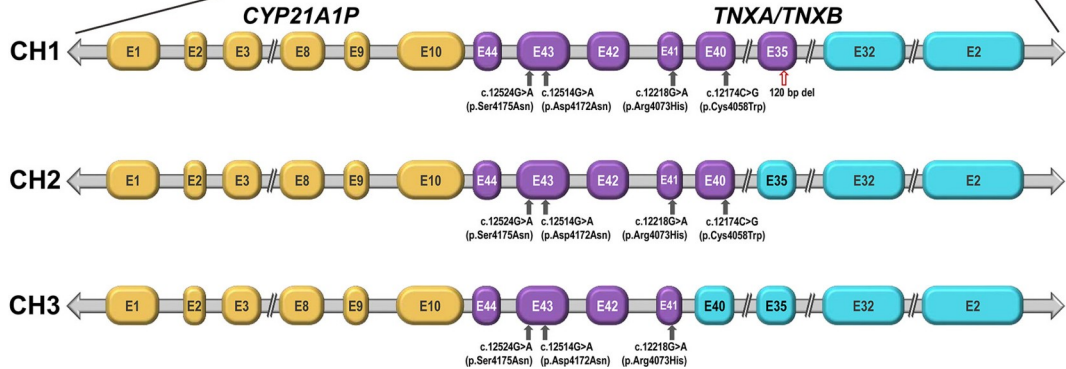
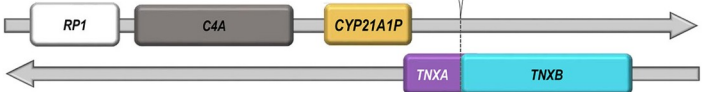
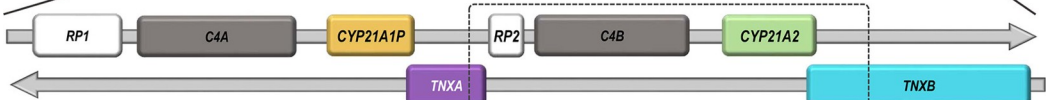
## МОДУЛЬ RССХ

- R = RP (старое название гена, в честь покойного профессора Rodney Porter) = STK19 (serine/threonine-protein kinase 19)
- C = C4 gene (компонент комплемента 4)
- C = CYP21
- X = TNX (ген тенасцина, tenascin X) – гликопротеин внеклеточного матрикса

Chromosome 6



6p21.1-21.3  
HLA region



# ГЕТЕРОЗИГОТНОЕ НОСИТЕЛЬСТВО МУТАЦИЙ CYP21A2

- Незначительные гормональные отклонения:
  - 17-ОН-прогестерон выше нормы или в верхней зоне нормы
  - Андростендион немного повышен или в верхней зоне нормы
  - ДГЭАС повышен или в верхней зоне нормы
  - Тестостерон (общий) в верхней зоны нормы
  - Свободный тестостерон ближе к 5 пг/мл или немного выше 5 (зона мягкой гиперандрогении)
  - Кортизол в нижней зоне нормы
- При этом значимо сниженная фертильность
- Значимо сниженная стрессоустойчивость и резко повышенная вероятность центральных нарушений овуляции
- Психологические особенности: повышенная ранимость

## MEGLATHERY MD: RCCX MAY EXPLAIN OVERLAPPING SYNDROMES ASSOCIATED WITH CHRONIC ILLNESS (EDS-HT, CFS, FM, LYME, MCAS, POTS, PAIN, PSYCHIATRIC SPECTRUM, IMMUNOLOGICAL, ENDOCRINE ISSUES). NEUROPSYCHIATRIC MARKER, CAPS, PREDICTS RISK.



**Welcome:** Hello All, I am Sharon Meglathery MD (aka Dr. Sharon, stripey14), a physician (see [About Section](#)) who developed mast cell activation (MCAS), postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS), raised intracranial pressure, chronic fatigue syndrome (CFS) and a host of other potentially disabling syndromes in the setting of Ehlers-Danlos Syndrome (EDS-HT) in 2009. I was shocked to learn that somehow medical education has completely missed an epidemic affecting so many gifted young people (mostly women), leaving the patients to fend for themselves. I have spent 7 years obsessed with a long list of seemingly connected, overlapping syndromes, gathering patient observations in my clinic and in the forums, scouring the scientific literature, dealing with my own illness and often having to experiment on myself. Early on, my broad medical background revealed that several commonly held assumptions about these conditions must be false. By letting those assumptions go, I was able to find a neuropsychiatric marker, dubbed CAPS, which predicts a higher risk of chronic illness regardless of hypermobility status which has stood the test of several years. From there, a lucky break revealed a set of candidate genes which pulled all of my observations together. The knowledge of these genes changed the course of my illness by presenting novel treatment options, and I expect will pave the way for new pharmaceuticals

which will help us.

I believe that the RCCX Theory solves some of medicine and psychiatry's greatest mysteries. The RCCX Theory explains the co-inheritance of a wide range of overlapping chronic medical conditions in individuals and families (EDS/hypermobility, autoimmune

## RCCX

- Синдром Элерса-Данлоса (гипермобильный вариант)
- Синдром хронической усталости при болезни Лайма
- Фибромиалгия
- Чувствительность к черной плесени
- Чувствительность к инфекции вирусом Эпштейна-Барр
- Постуральная ортостатическая тахикардия
- Синдром активации тучных клеток (MCAS)
- Синдром дефицита внимания
- Повышение риска аутоиммунных состояний

## RССХ. ГЕТЕРОЗИГОТЫ

- Множественность и разнообразие проявлений связано с вовлеченностью разных генов, включенностью и сцепленностью RССХ в состав HLA-гаплотипов
- Модульность RССХ-комплексов
- Фетальное развитие в условиях несколько сниженной продукции кортизола

## РССХ. ГЕТЕРОЗИГОТЫ

- Высокий интеллект
- «Тонкокожесть». Резко повышенная ранимость. Склонность к астеническим состояниям. Повышенная потребность в полноценном отдыхе
- И, следовательно, повышенная вероятность функционального гипоталамического гипогонадизма и связанного с этим снижения фертильности
- Необходимость углубленного изучения овуляторной функции



## МУТАЦИИ ГЕНА CYP21A2

- Очень высокая сцепленность с гаплотипами HLA
- HLA-B\*47 (анцестральный гаплотип АН 47.1): классическая соль-теряющая форма
- HLA-B\*40-C\*03 (анцестральные гаплотипы АН 60.1, 60.2, 60.3, 61.1): классическая соль-теряющая форма
- HLA-B\*14: неклассическая форма

## МУТАЦИИ ГЕНА CYP21A2

- Молекулярно-генетическая диагностика может быть затрудненной или неполной, очень часто неточной прежде всего из-за трудности определения большой (30 k) делеции
- Секвенирование гена существующими методиками не дает уверенности в обнаружении большой делеции
- Поэтому не всегда можно положиться на результаты анализа
- Нужно внимательно смотреть на список обнаруживаемых или декларируемых мутаций
- Во многих случаях диагностика мутаций CYP21A2 рассматривается как рядовое молекулярно-генетическое исследование



УДК 575.224

## НОВАЯ СИСТЕМА ДНК-ДИАГНОСТИКИ МУТАЦИЙ В ГЕНЕ *CYP21* ЧЕЛОВЕКА, АССОЦИИРОВАННЫХ С ВРОЖДЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

© 2010 г. А. П. Баранник<sup>\*#</sup>, А. А. Колтунова<sup>2\*</sup>, Л. А. Озолия<sup>2\*</sup>, Н. В. Лаврова<sup>3\*</sup>,  
И. А. Шилов<sup>3\*</sup>, И. И. Гузов<sup>4\*</sup>, Л. И. Патрушев<sup>\*</sup>

*\* Учреждение Российской академии наук Институт биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, 117997 ГСП, Москва, В-437, ул. Миклухо-Маклая, 16/10;*

*<sup>2\*</sup> Российский государственный медицинский университет, Москва;*

*<sup>3\*</sup> Государственное учреждение “Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи” РАМН, Москва;*

*<sup>4\*</sup> Центр иммунологии и репродукции, Москва*

Поступила в редакцию 07.10.2009 г. Принята к печати 08.11.2009 г.

Врожденная гиперплазия коры надпочечников (ВГКН), тяжелое заболевание с аутосомным рецессивным наследованием относится к одному из наиболее распространенных генетических нарушений у человека. В основе ВГКН лежит недостаток или отсутствие биосинтеза ключевых стероидных гормонов кортизола и альдостерона при одновременном избыточном синтезе андрогенов в организме

## CYP21A2

- Важен комплексный подход к диагностике
  - Углубленное гормональное обследование пациентки
  - Молекулярно-генетическое исследование
  - HLA-типирование супругов на аллели I и II класса – можно быстро заподозрить проблему и оценить риски развернутого АГС у ребенка
- HLA-типирование позволяет точнее оценить генетический контекст гетерозиготного носительства и дополнительные риски, в том числе риски для плода, уточнить программу оздоровления ребенка

## ОБСЛЕДОВАНИЕ НА МУТАЦИИ СYP21A2 В ЦИР

|              |                       |                          |          |                        |       |    |           |              |       |
|--------------|-----------------------|--------------------------|----------|------------------------|-------|----|-----------|--------------|-------|
| rs9378251    | Локус 89 (P30L)       | C89T                     | Экзон 1  | P30L                   | 20-50 | НФ | Pro31Leu  | c.92C>T      | NC/SV |
| rs6467       | Локус 655 (I2spl)     | A/C655G                  | Интрон 2 | Абберантный сплайсинг  | <1    | КФ |           | c.293-13C>G  | SW/SV |
| rs387906510  | del 8bp               | 707-714-делеция GAGACTAC | Экзон 3  | Сдвиг рамки считывания | 0     | КФ | Gly111fs  | c.332_339del | SW    |
| rs267606757  |                       |                          |          |                        |       |    | Lys121Gln | c.361A>C     | SW    |
| rs6475       | Локус 999 (I172N)     | T999A                    | Экзон 4  | I172N                  | 2-11  | КФ | Ile173Asn | c.518T>A     | SV    |
| rs1554299737 | Локус 1380 (I236N)    | T1380A                   | Экзон 6  | I236N                  | 0     | КФ | Ile237Asn | c.710T>A     | SW    |
| rs12530380   | Локус 1383 (V237E)    | T1383A                   | Экзон 6  | V237E                  |       |    | Val238Glu | c.713T>A     | SW    |
| rs6476       |                       | T1389A                   | Экзон 6  | M239K                  |       |    | Met240Lys | c.719T>A     | SW    |
| rs6471       | Локус 1683 (V281L)    | G1683T                   | Экзон 7  | V281L                  | 20-50 | НФ | Val282Leu | c.844G>T     | NC    |
| rs201552310  | G292S                 |                          | Экзон 7  |                        |       |    | Gly292Ser | rs201552310  | SW    |
| rs267606756  | Локус 1762 (L306insT) | 1762-1763 ins T          | Экзон 7  | Сдвиг рамки считывания | 0     | КФ | Leu 308fs | c.923dup     | SW    |
| rs7755898    | Локус 1994 (Q318X)    | C1994T                   | Экзон 8  | Q318X                  | 0     | КФ | Gln319*   | c.955C>T     | SW    |
| rs72552754   | (R339H)               |                          | Экзон 8  | R339H                  | 20-50 |    | Arg239His |              | NC    |
| rs7769409    | Локус 2108 (R356W)    | C2108T                   | Экзон 8  | R356W                  | 0     | КФ | Arg357Trp | c.1069C>T    | SW/SV |
| rs6445       | Локус 2578 (P453S)    | c.1360C>T                | Экзон 10 |                        | 20-50 | НФ | Pro454Ser | c.1360C>T    | NC    |
| rs397509367  | GG>C @ 484            |                          | Экзон 10 |                        | 0     |    |           |              | SW    |

**+ большая делеция 30к**