

¹ Российский университет медицины

² Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова

³ Российская детская клиническая больница – филиал Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

Синдром Майера – Рокитанского – Кюстера – Хаузера: генетические аспекты и новые данные

Л.В. Адамян, д.м.н., проф., академик РАН^{1,2}, Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.^{1,3,4}, Л.Г. Пивазян², Ю.Д. Семдянкина¹

Адрес для переписки: Лаура Горовна Пивазян, laurapivazyan98@gmail.com

Для цитирования: Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Пивазян Л.Г., Семдянкина Ю.Д. Синдром Майера – Рокитанского – Кюстера – Хаузера: генетические аспекты и новые данные. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (19): 32–39.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-19-32-39

Синдром Майера – Рокитанского – Кюстера – Хаузера (СМРКХ) относится к числу врожденных причин первичной аменореи и часто выявляется у пациенток репродуктивного возраста при обследовании по поводу отсутствия менструаций и невозможности проведения вагинального осмотра. Клиническая вариабельность синдрома, включающая сочетанные аномалии почек, скелета и других органов, существенно затрудняет диагностику и выбор тактики ведения пациенток.

В статье обобщены современные генетические данные, имеющие практическое значение для клинической оценки данного порока развития. Проанализированы результаты секвенирования экзома, данные семейных когорт и функциональных моделей, что позволило выделить гены и геномные регионы, наиболее часто ассоциированные с нарушением формирования мюллеровых структур. Особое внимание уделено вариантам с неполной пенетрантностью, геномным делециям, а также сочетанным генетическим поражениям, которые могут объяснять широкий спектр клинических проявлений.

Рассмотренные данные подчеркивают целесообразность комплексного генетического обследования пациенток с СМРКХ, особенно при наличии экстрагенитальных аномалий. Систематизация генетических факторов необходима для уточнения диагноза, прогнозирования течения заболевания и проведения индивидуального генетического консультирования.

Ключевые слова: синдром Майера – Рокитанского – Кюстера – Хаузера, первичная аменорея, мюллеровы структуры, генетические мутации, неполная пенетрантность, секвенирование экзома, экстрагенитальные аномалии

Введение

Синдром Майера – Рокитанского – Кюстера – Хаузера (СМРКХ) представляет собой врожденную аномалию развития женской репродуктивной системы, характеризующуюся частичной или полной аплазией матки и верхних отделов влагалища при нормальном кариотипе 46XX и сохраненной функции яичников [1, 2]. Заболевание встречается приблизительно у одной из 4500–5000 женщин и является одной из наиболее частых причин первичной аменореи [3–6]. Несмотря на отсутствие матки и верхней

трети влагалища, у пациенток отмечается нормальное развитие наружных гениталий и вторичных половых признаков, что свидетельствует о сохраненной гормональной функции гонад [7, 8].

Фенотипически СМРКХ подразделяется на два основных типа. Тип I (изолированный) характеризуется изолированной агенезией мюллеровых структур без сопутствующих соматических пороков. Тип II (ассоциированный) сопровождается аномалиями других органов и систем: пороками развития почек (агенезия, дистопия, подковообразная почка), скелетными

аномалиями, нарушениями слуха, сердечно-сосудистыми дефектами [1–3]. Эти сопутствующие проявления указывают на системный характер нарушения эмбриогенеза, затрагивающего обширные мезодермальные структуры [1, 9, 10].

Несмотря на значительный прогресс в изучении СМРКХ, его генетическая архитектура остается не до конца раскрытой. Известные моногенные причины объясняют лишь небольшую долю случаев. У большинства же пациенток предполагаются сложные, олигогенные или многофакторные механизмы нарушения эмбрионального развития мюллеровых структур. Недостаточная изученность новых генов риска, ультраредких вариантов и дигенных комбинаций делает актуальным систематический анализ современной литературы, включающей данные полноэкзомного секвенирования и функциональных моделей. Изучение генетических путей, связанных с СМРКХ, имеет особую клиническую значимость, поскольку их уточнение позволит улучшить диагностику, генетическое консультирование и понимание механизмов формирования данного порока.

Цель – систематизация и анализ данных литературы о генетических механизмах развития СМРКХ с акцентом на идентификацию ключевых генов риска, ультраредких вариантов и эмбриональных сигнальных путей, задействованных в формировании мюллеровых структур.

Материал и методы

Поиск соответствующих работ, опубликованных до 20 ноября 2025 г., осуществлялся в базах данных PubMed, Scopus, Google Scholar по ключевым словам: синдром Майера – Рокитанского – Кюстера – Хаузера, генетический, агенезия мюллеровых протоков. Проанализированы списки литературы в найденных источниках для выявления дополнительных исследований и обзоров по указанной проблеме. Всего идентифицировано 90 статей, из них в обзор вошло 44.

Нарушение эмбриональных сетей

В норме закладка мюллеровых протоков начинается на пятой-шестой неделе эмбриогенеза из латеральной стенки промежуточной мезодермы, затем следует их удлинение, прикрепление к урогенитальному синусу и постепенная дифференцировка в матку, маточные трубы и верхний отдел влагалища [7, 11, 12]. Эмбриональное развитие мюллеровых структур зависит от согласованной работы эпителиальных сетей мюллеровых и вольфовых протоков в период между восьмой и 11-й неделями гестации [3, 13, 14]. Считается, что гены, ассоциированные с СМРКХ, демонстрируют выраженную экспрессию в эпителии мюллерова протока на восьмой неделе и в эпителии вольфова протока на 11-й неделе, что указывает на два ключевых окна уязвимости [1]. Нарушения могут затрагивать процессы, необходимые для нормального морфогенеза матки: механизмы мезенхимально-эпителиального перехода, обеспечивающие удлинение, изгиб и дальнейшую дифференцировку

мюллеровой трубки, регуляцию апоптоза для правильного ремоделирования обоих протоков, а также раннюю эпителиальную дифференцировку [1, 13, 14]. Возможно параллельное поражение сетей нефрогенеза, поскольку формирование почек и мюллеровых структур тесно связано с общим мезодермальным происхождением. Именно это потенциально обуславливает частое сочетание СМРКХ с аномалиями развития почек [1, 2, 9].

X. Cheng и соавт. сопоставили гены, связанные с СМРКХ, с эмбриональным транскриптомным атласом и провели функциональную интерпретацию. Исследователи проанализировали, в каких тканях и типах клеток эмбриона экспрессируются ассоциированные с СМРКХ гены, а также какие эмбриональные процессы и программы развития избыточно представлены среди этих генов [9]. Полученные результаты позволяют предположить, что сбой затрагивает и более широкие мезодермальные программы, участвующие в морфогенезе сердечно-сосудистой системы и суставов [1, 2, 15, 11]. Эти процессы отражают глобальные нарушения регуляции мезодермального развития, которые в ряде случаев проявляются сопутствующими соматическими пороками [16–18].

Геномные регионы, вовлеченные в развитие СМРКХ

Современный анализ литературы подтверждает гипотезу о ключевой роли нескольких основных генов в развитии СМРКХ. Среди них выделяют те, нарушение работы которых приводит к дефектам формирования мюллеровых структур. Убедительно подтверждена патогенная роль HNF1B, GREB1L, PAX8, LHX1 и TBX6 [1, 2, 9].

17q12: HNF1B, LHX1, ZNHIT3. Клинически делеция 17q12 ассоциируется не только с аномалиями матки и влагалища, но также с пороками развития почек, сахарным диабетом типа MODY5, нейрокогнитивными нарушениями и другими системными проявлениями [19–22]. В ряде случаев это связано с тем, что в пределах данного отсутствующего сегмента находятся как минимум два важных гена – HNF1B и LHX1 [7, 20, 22].

HNF1B кодирует критически важный для развития мезонефроса, вольфова протока и эпителия мюллеровых структур транскрипционный фактор; его потеря может сопровождаться почечными аномалиями и пороками развития мюллеровых структур [2, 3]. В исследовании X. Cheng и соавт. использовали модель условного нокаута HNF1B у мышей, при которой ген специфически инактивировали в тканях урогенитального зачатка [9]. В результате у самок мышей отмечался фенотип СМРКХ II типа, включающий гипоплазию матки, дефекты формирования мюллеровых протоков и выраженные аномалии почек.

В этой же работе секвенирование РНК на уровне отдельных клеток показало, что дефицит HNF1B коррелирует с нарушением экспрессии генов, отвечающих за пролиферацию, паттернинг, дифференцировку и эпителиально-мезенхимальное взаимодействие,

а также с дисрегуляцией ключевых сигнальных путей (WNT, клеточный цикл) [1, 22, 23]. Поражение HNF1B рассматривается как фактор развития СМРКХ. При этом его функциональная роль не зависит от LHX1, несмотря на их частое совместное выпадение при делеции 17q12 [2].

LHX1 – транскрипционный фактор из того же локуса, необходимый для нормального формирования и удлинения мюллеровых протоков; отсутствие репродуктивного тракта при сохраненных яичниках отмечается при его полной потере в модельных системах [2, 9, 24]. В клинической практике патогенные точечные мутации LHX1 встречаются крайне редко: на сегодняшний день описано шесть однонуклеотидных вариантов у пациенток с СМРКХ, причем только для одной миссенс-мутации получены функциональные данные о снижении транскрипционной активности белка *in vitro* [9, 24]. Одновременно в крупных когортах пациенток с СМРКХ при целенаправленном анализе LHX1 не выявлено ни одного явного патогенного варианта, что позволяет считать последовательные изменения LHX1 не основной причиной синдрома [2, 9]. В большинстве случаев вклад LHX1 реализуется в составе крупной делеции 17q12, где одновременно утрачиваются HNF1B и LHX1, что и объясняет широкий спектр клинических проявлений [2, 9, 20].

Новые генетические данные позволили включить в состав критического региона 17q12 еще один значимый ген – ZNF13, который ранее не рассматривался в контексте СМРКХ. ZNF13 кодирует белок с Zn-Finger-доменом. Данный белок участвует в регуляции транскрипции и созревании малых ядрышковых рибонуклеопротеинов [25]. Это относит его к группе факторов, контролирующих хроматиновое ремоделирование и работу ядерных рецепторов, что важно для раннего эмбрионального паттернинга и формирования мюллеровых протоков [1, 25].

У пациенток выявлены два основных типа поражений, нарушающих работу ZNF13. При первом типе нарушается рамка считывания гена, что, вероятно, приводит к синтезу укороченного белка с утратой LxxLL-мотива, необходимого для взаимодействия с ядерными рецепторами (RAR, PPAR γ , HNF4A и др.). Такой белок сохраняет ядерную локализацию, но резко снижает стабильность и нарушает экспрессию нормального аллеля. При втором типе наблюдается комбинация миссенс-варианта и стоп-кодон-мутации, что приводит к уменьшению уровня ZNF13-белка и функциональной недостаточности короткой изоформы. В совокупности патогенные варианты ZNF13 выявляются примерно у 4–5% обследованных пациенток [25].

S. Brakta и соавт. выполнили семейное секвенирование у пациенток с патогенными вариантами ZNF13. Путем сопоставления генотипов и фенотипов родственников было выявлено, что патогенные варианты передаются по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью. В нескольких семьях мутация наследовалась от клинически слабо выраженного

или бессимптомного родителя к дочери с типичным фенотипом СМРКХ II типа, включающим почечные и скелетные аномалии. Дополнительное сопоставление с клиническими данными установило вариабельность экспрессии признаков, включая нарушения слуха и репродуктивные патологии [9, 25].

Обнаруженные мутации имеют отношение к частичной потере функции ZNF13, нарушая взаимодействие белка с транскрипционными регуляторами. Они могут затрагивать сигнальный путь ретиноевой кислоты – ключевой регулятор развития мюллеровых протоков. Это делает ZNF13 третьим важным геном в составе расширенного 17q12-кластера, участвующим в патогенезе СМРКХ наряду с HNF1B и LHX1 [1, 2, 25].

16p11.2. У пациенток неоднократно описывались делеции 16p11.2, включающие ген TBX6, играющий ключевую роль в формировании параксиальной мезодермы и давно известный как генетический фактор врожденного сколиоза. В этом случае при наследовании работает комбинированная модель, где один аллель несет нулевую мутацию (делецию или потерю функции), другой – гипоморфный вариант. В результате формируется патологический эффект [1, 2, 9, 26–28]. В контексте СМРКХ выявлен 21 вариант TBX6 с преобладанием миссенс-мутаций. Кроме того, описаны мутации в сайте сплайсинга и стоп-кодон-мутации [13, 26, 27, 29].

Что касается редких вариантов TBX6, C. Ma и соавт. обнаружили их статистически значимое обогащение у пациенток с СМРКХ по сравнению с пациентками контрольной группы на основании анализа экзомных данных больших когорт. Для оценки авторы провели серию транскрипционных репортерных тестов и анализ активности сигнального пути T-box. Показано, что семь из 13 исследованных миссенс-мутаций сопровождаются снижением транскрипционной активности TBX6, что подтверждает частичную потерю функции белка и потенциальную патогенность этих вариантов [26].

Однако в отличие от пациенток со сколиозом у пациенток с СМРКХ не обнаружено второго риск-аллеля, что делает общепринятую модель наследования неприменимой. Механизм действия TBX6 в рамках СМРКХ остается не до конца понятным [1, 2, 30]. TBX6 следует рассматривать как потенциальный генетический фактор риска развития СМРКХ, однако причинная связь и конкретные механизмы действия при моноаллельных вариантах требуют дальнейшего исследования [1, 2, 30].

2q13–q14.1. Выделен новый значимый регион 2q13–q14.1, связанный с СМРКХ. У ряда пациенток обнаружены крупные делеции этого участка, сопровождающиеся врожденным гипотиреозом, пороками сердца, нейрокогнитивными нарушениями и аплазией мюллеровых структур [2, 9, 31]. Исследуемый фрагмент включает PAX8 – транскрипционный фактор, участвующий в эмбриональном развитии щитовидной железы, почечной мезодермы и эпителия мюллерова протока [1, 2, 32, 33]. На уровне раннего

эмбриогенеза PAX8 регулирует процессы мезенхимально-эпителиального перехода, критичные для удлинения и дифференцировки мюллеровых протоков [1, 13].

Анализ мутационной нагрузки PAX8 на основе полногеномного экзомного секвенирования 442 пациенток выявил статистически значимое обогащение вариантов с потерей функции по сравнению с контролем [9]. В независимых исследованиях, включая когорту с врожденным гипотиреозом, дополнительно обнаружено 11 клинически значимых вариантов этого гена, что подтвердило его статус как одного из наиболее надежных генетических факторов риска развития СМРКХ [1, 32, 33].

Особый интерес представляет передача патогенных вариантов PAX8 от отца дочерям с СМРКХ. Данные указывают на аутомно-доминантный механизм наследственности с пол-ограниченной экспрессивностью: носительство не нарушает фертильность у мужчин, но проявляется как аплазия мюллеровых структур у женщин [1, 2, 32].

В совокупности представленные данные демонстрируют, что PAX8 формирует новый, четко определенный генетический кластер пороков развития, объединяющий нарушения формирования щитовидной железы и агенезию мюллеровых структур [1, 2, 32, 33]. Этот локус представляет собой важное направление для дальнейшей функциональной и генетической валидации [2, 30, 33].

1q21.1. В ряде исследований описаны делеции 1q21.1 различного размера, а также единичные случаи дупликаций этого участка у пациенток с СМРКХ и удвоением матки [9, 30, 33]. Ген RVM8A в этом участке выделен как перспективный ген-кандидат, поскольку в нем обнаружены редкие варианты и полиморфизмы, также ассоциированные с СМРКХ [9, 27, 33]. RVM8A кодирует субъединицу экзон-соединяющего комплекса, участвующую в сплайсинге и контроле качества мРНК, а его дозозависимый дефицит лежит в основе синдрома тромбоцитопении – аплазии лучевой кости [9, 27]. Примечательно, что этот синдром был описан у пациентки с СМРКХ, что косвенно указывает на возможный фенотипический перекрест [9]. Однако потенциальная причинная роль делеций 1q21.1 и вариантов гена RVM8A в развитии СМРКХ остается неясной. Требуются дальнейшие исследования для установления причинно-следственной связи [2, 30, 33].

В 2025 г. X. Cheng и соавт. провели полноценный экзомный генетический статистический case-control-анализ (716 пациенток с СМРКХ против 2402 пациенток контрольной группы), который позволил выделить два новых гена риска с экзомным уровнем статистической значимости – PAN2 и AGPAT2 [9].

12q24.33. Ген PAN2, расположенный на участке 12q24.33, кодирует компонент деаденирующего комплекса, регулирующего длину поли(А)-хвоста мРНК и стабильность трансляции транскриптов [9, 34]. На основании результатов агрегированного теста у пациенток с СМРКХ выявлено

значимое обогащение ультраредких гетерозиготных вариантов (отношение шансов (ОШ) $\approx 18,4$; частота ложных открытий (ЧЛО) $\approx 0,015$) [9]. Выявленные варианты накапливаются в N-концевом участке белка и отмечаются при частичной потере его функции [9]. Все описанные случаи являются моноаллельными: у пациенток нет тяжелых почечных аномалий и патологий нервной системы, их фенотип ограничен пороком развития мюллеровых структур (в отличие от биаллельного синдрома PAN2, характеризующегося описанными поражениями) [9, 34].

9q34.3. В регионе 9q34.3 выявлен новый ген риска AGPAT2, демонстрирующий увеличение частоты ультраредких гетерозиготных вариантов до экзомного уровня значимости (ОШ $\approx 12,4$; ЧЛО $\approx 0,044$) [9]. AGPAT2 кодирует O-ацилтрансферазу, участвующую в синтезе фосфолипидов и липидно-зависимых сигнальных каскадов, важных для раннего мезодермального паттернинга [9]. У пациенток обнаружено девять ультраредких гетерозиготных вариантов без признаков липодистрофии, характерной для биаллельных дефектов AGPAT2 [9]. Особый интерес представляет повторяющийся миссенс-вариант p.Ser100Gly, выявленный у трех независимых пациенток и отсутствующий у пациенток контрольной группы; он потенциально вовлечен в нарушение водородной связи в каталитическом центре фермента и частичную потерю функции белка [9].

Обе находки позволяют сделать вывод, что гетерозиготные варианты в генах, классически ассоциированных с рецессивными синдромами, могут выступать аллелями предрасположенности, повышающими риск нарушений формирования мюллеровых структур. Тем не менее для полной реализации фенотипа требуется дополнительный генетический или средовой фактор (дигенные комбинации, эпигенетические влияния), что подчеркивает многофакторную модель патогенеза СМРКХ [9, 35, 36].

20q13.31. В этом же экзомном генетическом статистическом case-control-анализе было выявлено увеличение ультраредких функционально нарушающих вариантов гена BMP7, что указывает на его участие в патогенезе СМРКХ [9, 30]. Обнаруженные изменения связаны с частичной потерей функции белка. При этом не выявлено тяжелых летальных пороков, характерных для полной инактивации [9].

Биологически BMP7 вносит вклад в развитие вольфова и мюллерова протоков, регулировку каскадов мезенхимально-эпителиального перехода, апоптоз в ходе эмбрионального ремоделирования, а также в процессы нефрогенеза, что согласуется с частым сочетанием СМРКХ с аномалиями почек [9, 11, 14]. BMP7 также задействован в развитии сердечно-сосудистой системы и осевого скелета, что объясняет выявленные у части пациенток сопутствующие пороки [2, 9, 24].

На данный момент BMP7 рассматривается как новый подтвержденный ген риска развития СМРКХ, дефекты которого способны нарушать эмбриональную программу развития мюллеровых протоков [9, 30].

18q11.1. Ген GREB1L в регионе 18q11.1–q11.2 в настоящее время рассматривается как один из наиболее обоснованных генетических факторов, участвующих в патогенезе СМПКХ [1, 9, 37]. Первоначально GREB1L был идентифицирован в исследованиях у больных с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей (САКУТ), включая тяжелые формы, такие как двусторонняя агенезия почек [7, 37, 38]. Ранние работы показали, что у части пациенток с САКУТ наблюдается сопутствующая агенезия мюллеровых структур. Так, ген GREB1L впервые связали с аномалиями женской репродуктивной системы [37, 38].

Роль GREB1L в развитии СМПКХ подтвердили семейные сегрегационные анализы с использованием экзомного секвенирования [37]. В одной из наиболее детально описанных семей со множественными случаями урогенитальных пороков наблюдался миссенс-вариант GREB1L, который наследовался вместе с патологией: несколько родственников имели агенезию почки, а две женщины – СМПКХ II типа в сочетании с односторонней почечной агенезией [37, 39]. Модель наследования соответствовала аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью, что характерно для пороков развития, зависящих от эмбриональных регуляторных генов [2, 37].

В спорадических выборках с использованием экзомного секвенирования и анализа редких вариантов X. Cheng и соавт. обнаружили редкие варианты GREB1L, нарушающие работу белка. Среди них миссенс-мутации, небольшие вставки, а также крупные делеции, полностью инактивирующие один аллель GREB1L. При этом поражения выявлены как при СМПКХ I типа, так и при СМПКХ II типа [9, 37]. При исследовании редких вариантов около 5% пациенток были носителями патогенных изменений GREB1L (менее 1% в контрольной группе; ОШ ≈ 12–13) [9, 37]. Ни один другой протестированный ген не показал сопоставимого уровня значимости, что делает GREB1L геном с достаточно убедительным ассоциативным сигналом. Большинство мутаций являются гетерозиготными, что предполагает механизм частичной потери функции, при которой дефектный аллель нарушает экспрессию и/или активность гена в критические периоды развития [36].

17q21.31. Ген WNT9B в регионе 17q21.31 кодирует сигнальную молекулу, экспрессируемую в эпителии вольфов протока и участвующую в удлинении мюллерового протока во время эмбриогенеза [13, 14]. У мышей снижение экспрессии WNT9B сопровождается агенезией матки, влагалища и почек [13, 40]. В контексте СМПКХ описано девять редких миссенс-вариантов, включая случай двойной мутации в одном гене и отдельные ассоциации с однонуклеотидными полиморфизмами (в том числе в локусе RBX1), выявленные в азиатских когортах [41]. Однако эти ассоциации не были подтверждены в независимых выборках, а крупные экзомные анализы мутационной нагрузки не показали значительного увеличения патогенных вариантов WNT9B по сравнению с контрольной группой [1, 2, 30]. Большинство

обнаруженных вариантов остаются без функционального подтверждения, их влияние на WNT-сигналинг с активацией β-катенина не доказано [2, 9]. В связи с этим WNT9B рассматривается как вероятный модификатор риска с потенциальным олигогенным действием, и его роль в патогенезе СМПКХ остается предположительной [2, 16, 30].

Xp22.33/Yp11.32. Ген SHOX, локализованный в псевдоаутосомном регионе PAR1, изначально рассматривался как ген-кандидат в отношении риска развития СМПКХ после описания частичных дупликаций у нескольких пациенток, включая родных сестер, при отсутствии аналогичных перестроек у пациенток контрольной группы [21, 42]. В дальнейшем были описаны восемь дополнительных случаев дупликации и два миссенс-варианта [21]. Однако в крупных когортах не выявлено ни дупликаций, ни обогащения миссенс-вариантов [2, 5, 39]. Функциональная значимость обнаруженных изменений остается неизвестной. На данный момент SHOX считается спорным и маловероятным причинным геном в аспекте развития СМПКХ [7, 30].

14q32.12. LRP10 рассматривается как потенциальный негативный регулятор WNT/β-катенин-сигналинга – ключевого морфогенетического пути формирования мюллеровых протоков [13, 14]. Описана одна дупликация участка генома, затрагивающего LRP10, у дискордантных по СМПКХ монозиготных близнецов, а также пять миссенс-вариантов в различных исследованиях, но функциональных подтверждений влияния этих вариантов на развитие мюллеровых структур нет [2, 9, 43, 44]. LRP10 остается полностью гипотетическим геном-кандидатом [1, 9].

Дигенное наследование

Анализ редких вариантов показал, что СМПКХ может формироваться не только вследствие мутаций в отдельных генах, но и через дигенные комбинации, когда патология проявляется при одновременном нарушении двух генов, участвующих в общем эмбриональном процессе [9]. При статистическом тестировании парных сочетаний генов всего идентифицировано 992 значимые пары, из которых три – CPSF3L/CYP2A7, AICDA/NOS1 и EVC2/KANK1 – достигли экзомного уровня значимости.

CPSF3L/CYP2A7. Несмотря на отсутствие прямой связи этих генов с развитием мюллеровых структур, их редкие варианты достоверно чаще встречаются у пациенток с нарушениями этих структур по сравнению с представительницами контрольной группы. CPSF3L участвует в процессах модификации РНК, а CYP2A7 относится к семейству цитохромов P450. Считается, что эта пара может отражать нарушение общих регуляторных или метаболических путей, однако специфический механизм требует дальнейшей функциональной проверки [9, 35].

AICDA/NOS1. AICDA кодирует фермент, вызывающий изменения структуры ДНК (деаминацию цитозина), NOS1 же кодирует синтазу оксида азота. Оба гена вовлечены в процессы клеточного стресса,

сигнальной трансдукции и репарации. Их совместное повреждение может влиять на чувствительные этапы морфогенеза мюллеровых структур. На текущий момент детальные данные отсутствуют, но именно совместное, а не одиночное нарушение этих генов демонстрирует достоверную связь с СМРКХ [9, 29, 35].

EVC2/KANK1. У трех независимых пациенток с СМРКХ выявлено устойчивое сочетание варианта потери функции в одном гене и повреждающего миссенс-варианта или небольшой вставки/делеции, нарушающей структуру белка, в другом. При этом аналогичной комбинации не обнаружено у пациенток контрольной группы. Экспериментальные данные подтверждают биологическую связанность этой пары генов. KANK1 экспрессируется в эпителии мюллеровых и вольфовых протоков, а также в формирующейся матке. В свою очередь у мышей с искусственным выключением гена EVC2 наблюдаются выраженные нарушения развития матки. Результаты одноклеточного секвенирования РНК у человека и мыши демонстрируют сильную коэкспрессию KANK1 и EVC2 в эпителиальных клетках мюллеровой зоны. Анализ белок-белковых взаимодействий показывает, что эти белки связываются через семейство адаптерных белков YWHA, что свидетельствует об их участии в общей сигнальной системе [9, 23, 40].

Кроме того, установлена значимая пара SPINT1-VWA2, не достигшая экзомного уровня статистической значимости, но продемонстрировавшая выраженный биологический сигнал: у пациенток основной группы обнаружено три дигенных сочетания, в то время как у пациенток контрольной – ни одного. Варианты представляли комбинации потери функции в одном гене и повреждающего миссенс-варианта в другом. Оба гена коэкспрессируются в метанефросе и развивающейся уrogenитальной системе. При инактивации VWA2 у мышей отмечено наличие аномалий матки, что подтверждает функциональную релевантность данной пары [9, 23, 40].

Генетическое консультирование

Генетическое консультирование и тактика ведения пациенток определяются клинической значимостью выявленного гена, что предполагает наличие достоверной ассоциации между геном и заболеванием, а также достаточной доказательной базы его патогенной роли. По мере накопления данных о генетических аспектах СМРКХ появляется возможность лучше понять его молекулярные механизмы, что в перспективе будет способствовать пересмотру существующей клинической классификации заболевания (тип I и тип II) в пользу молекулярно-генетического подхода [1]. В зависимости от того, поражение какого гена выявлено, определяется дальнейшая тактика ведения пациенток, включающая целенаправленные обследования на сопутствующие заболевания и аномалии, характерные для конкретного молекулярного

варианта. В ряде случаев это также обосновывает генетическое тестирование для родственников пациенток с СМРКХ. Носителям выявленных изменений могут быть рекомендованы дополнительная клиническая оценка и дальнейшее наблюдение у профильных специалистов.

Генетическое консультирование предполагает также обсуждение риска рецидива заболевания у потомства пациенток или пар, планирующих беременность с использованием гестационного суррогатного материнства либо трансплантации матки. Возможность такой нестандартной передачи продемонстрирована в работе М.К. Herlin, в которой описан случай материнско-дочернего наследования СМРКХ даже после суррогатной беременности [1]. По мере внедрения трансплантации матки в клиническую практику все большую актуальность приобретают оценка риска рецидива у потомства, выбор репродуктивных стратегий и обсуждение преимплантационного генетического тестирования в рамках процедуры экстракорпорального оплодотворения.

Следует отметить, что на практике многие генетические поражения, ассоциированные с СМРКХ, по-прежнему классифицируются как варианты неопределенной клинической значимости, что требует осторожной интерпретации результатов и взвешенного подхода к генетическому консультированию.

Заключение

В современном понимании СМРКХ представляет собой сложный и многоуровневый порок развития, обусловленный нарушением ранних эмбриональных программ формирования мюллеровых структур. К настоящему моменту накоплены данные о том, что СМРКХ нельзя рассматривать как состояние, зависящее от одного фактора; его патогенез включает взаимодействие генетических, эпигенетических и регуляторных механизмов на ключевых этапах эмбриогенеза.

Перечень генов, ассоциированных с развитием СМРКХ (HNF1B, LHX1, GREB1L, PAX8, BMP7, TBX6, WNT9B), в последние годы расширился за счет PAN2, AGPAT2 и ZNHIT3. Установлено, что повреждающие гетерозиготные варианты в ряде генов, ранее связанных преимущественно с рецессивными синдромами, могут функционировать как аллели предрасположенности. Дополнительным подтверждением полигенной природы служат данные о дигенных комбинациях (EVC2/KANK1, CPSF3L/CYP2A7, AICDA/NOS1), при которых для развития фенотипа необходимо нарушение двух генов.

Несмотря на значительный прогресс, генетическая архитектура СМРКХ остается не полностью определенной. Расширить знания о механизмах развития СМРКХ и сформировать персонализированные подходы к диагностике призваны дальнейшие крупные геномные исследования, функциональная проверка выявленных вариантов и интеграция молекулярных, эмбриологических и клинических данных. ◻

Литература

1. Herlin M.K. Genetics of Mayer – Rokitansky – Küster – Hauser (MRKH) syndrome: advancements and implications. *Front. Endocrinol.* 2024; 15: 1368990.
2. Dube R., Kar S.S., Jhancy M., George B.T. Molecular basis of Müllerian agenesis causing congenital uterine factor infertility – a systematic review. *IJMS.* 2023; 25 (1): 120.
3. Адамян Л.В., Спицын В.А., Андреева Е.Н. Генетические аспекты гинекологических заболеваний. М.: Медицина, Антидор, 1999.
4. Morcel K., Camborieux L., Programme de Recherches sur les Aplasies Müllériennes, Guerrier D. Mayer – Rokitansky – Küster – Hauser (MRKH) syndrome. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2007; 2: 13.
5. Aittomaki K., Eroila H., Kajanoja P. A population-based study of the incidence of Mullerian aplasia in Finland. *Fertil. Steril.* 2001; 76 (3): 624–625.
6. Сибирская Е.В., Караченцова И.В., Никифорова П.О. и др. Абсолютное маточное бесплодие (синдром Майера – Рокитанского – Кюстера – Хаузера). Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (4): 74–80.
7. Адамян Л.В., Кузнецова М.В., Попрядухин А.Ю. и др. Генетические аспекты пороков развития женских половых органов: современный взгляд на проблему. *Проблемы репродукции.* 2023; 29 (4–2): 23–28.
8. Адамян Л.В., Окулов А.Б., Глыбина Т.М. и др. Аномалии развития органов женской репродуктивной системы: новый взгляд на морфогенез. *Проблемы репродукции.* 2009; 15 (4): 10–19.
9. Cheng X., Zhao S., Zhao H., et al. Genetic and embryonic transcriptome analyses reveal the molecular and developmental basis of Mayer – Rokitansky – Küster – Hauser syndrome. *J. Med. Genet.* 2026; 63 (2): 113–122.
10. Адамян Л.В., Боровая Т.Г., Макиян З.Н., Бобкова М.В. Результаты микроскопического и иммуногистохимического исследования маточных рудиментов у пациенток с аплазией матки и влагалища (синдром Рокитанского – Кюстера – Майера). *Проблемы репродукции.* 2007; 13 (6): 71–77.
11. Habiba M., Heyn R., Bianchi P., et al. The development of the human uterus: morphogenesis to menarche. *Hum. Reprod. Update.* 2021; 27 (1): 1–26.
12. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Шарков С.М. и др. Трудности диагностики нарушений полового развития. *Детская хирургия.* 2019; 23 (1): 44–47.
13. Santana Gonzalez L., Rota I.A., Artibani M., et al. Mechanistic drivers of Müllerian duct development and differentiation into the oviduct. *Front. Cell Dev. Biol.* 2021; 9: 605301.
14. Chen N., Zhao S., Jolly A., et al. Perturbations of genes essential for Müllerian duct and Wölffian duct development in Mayer – Rokitansky – Küster – Hauser syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 2021; 108 (2): 337–345.
15. Сибирская Е.В., Караченцова И.В., Никифорова П.О., Ковалева А.А. Синдром Майера – Рокитанского – Кюстера – Хаузера: актуальные аспекты диагностики и лечения. Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. Материалы XXXVIII Международного конгресса с курсом эндоскопии, Москва, 3–6 июня 2025 г. М.: МЕДИ Экспо, 2025.
16. Herlin M.K., Petersen M.B., Brännström M. Mayer – Rokitansky – Küster – Hauser (MRKH) syndrome: a comprehensive update. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2020; 15 (1): 214.
17. Асатурова А.В., Файзуллина Н.М., Бобкова М.В. и др. Морфологические особенности и состояние соединительной ткани маточных рудиментов пациенток репродуктивного возраста с синдромом Мейера – Рокитанского – Кюстера – Хаузера. *Клиническая и экспериментальная морфология.* 2020; 9 (4): 24–30.
18. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Тарбая Н.О. Первичная дисменорея и экстрагенитальная патология у девочек-подростков. *Московская медицина.* 2017; S2: 35–42.
19. Rosenfeld J.A., Coppinger J., Bejjani B.A., et al. Speech delays and behavioral problems are the predominant features in individuals with developmental delays and 16p11.2 microdeletions and microduplications. *J. Neurodev. Disord.* 2010; 2 (1): 26–38.
20. Oram R.A., Edghill E.L., Blackman J., et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1b (HNF1B) gene are common with combined uterine and renal malformations but are not found with isolated uterine malformations. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010; 203 (4): 364.e1–5.
21. Gervasini C., Grati F.R., Lalatta F., et al. SHOX duplications found in some cases with type I Mayer – Rokitansky – Küster – Hauser syndrome. *Genet. Med.* 2010; 12 (10): 634–640.
22. Thomson E., Tran M., Robevska G., et al. Functional genomics analysis identifies loss of HNF1B function as a cause of Mayer – Rokitansky – Küster – Hauser syndrome. *Hum. Mol. Genet.* 2023; 32 (6): 1032–1047.
23. Galfrè S.G., Morandin F., Pietrosanto M., et al. COTAN: scRNA – seq data analysis based on gene co-expression. *NAR Genom. Bioinform.* 2021; 3 (3): lqab072.
24. Tani S., Chung U., Ohba S., Hojo H. Understanding paraxial mesoderm development and sclerotome specification for skeletal repair. *Exp. Mol. Med.* 2020; 52 (8): 1166–1177.
25. Brakta S., Du Q., Chorich L.P., et al. Heterozygous ZNHIT3 variants within the 17q12 recurrent deletion region are associated with Mayer – Rokitansky – Küster – Hauser (MRKH) syndrome. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2024; 589: 112237.
26. Ma C., Chen N., Jolly A., et al. Functional characteristics of a broad spectrum of TBX6 variants in Mayer – Rokitansky – Küster – Hauser syndrome. *Genet. Med.* 2022; 24 (11): 2262–2273.
27. Tewes A.C., Rall K.K., Romer T., et al. Variations in RBM8A and TBX6 are associated with disorders of the Müllerian ducts. *Fertil. Steril.* 2015; 103 (5): 1313–1318.

28. Williams L.S., Kim H.G., Kalscheuer V.M., et al. A balanced chromosomal translocation involving chromosomes 3 and 16 in a patient with Mayer – Rokitansky – Küster – Hauser syndrome reveals new candidate genes at 3p22.3 and 16p13.3. *Mol. Cytogenet.* 2016; 9: 57.
29. Wang L., Zhang Y., Fu X., et al. Joint utilization of genetic analysis and semi-cloning technology reveals a digenic etiology of Müllerian anomalies. *Cell. Res.* 2020; 30 (1): 91–94.
30. Triantafyllidi V.E., Mavrogianni D., Kalampalikis A., et al. Identification of genetic causes in Mayer – Rokitansky – Küster – Hauser (MRKH) syndrome: a systematic review of the literature. *Children (Basel).* 2022; 9: 961.
31. Daum H., Kremer E., Frumkin A., et al. A case report of familial Mayer – Rokitansky – Küster – Hauser syndrome as part of the phenotypic spectrum of the 2q37 deletion. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2023; 37 (1): 95–97.
32. Iwahashi-Odano M., Nagasaki K., Fukami M., et al. Congenital hypothyroidism due to truncating PAX8 mutations: a case series and molecular function studies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020; 105 (11): dgaa584.
33. Mikhael S., Dugar S., Morton M., et al. Genetics of agenesis/hypoplasia of the uterus and vagina: narrowing down the number of candidate genes for Mayer – Rokitansky – Küster – Hauser syndrome. *Hum. Genet.* 2021; 140 (4): 667–680.
34. Reuter M.S., Zech M., Hempel M., et al. Biallelic PAN2 variants in individuals with a syndromic neurodevelopmental disorder and multiple congenital anomalies. *Eur. J. Hum. Genet.* 2022; 30 (5): 611–618.
35. Pounraja V.K., Girirajan S. A general framework for identifying oligogenic combinations of rare variants in complex disorders. *Genome Res.* 2022; 32 (5): 904–915.
36. Heyne H.O., Karjalainen J., Karczewski K.J., et al. Mono- and biallelic variant effects on disease at biobank scale. *Nature.* 2023; 613 (7944): 519–525.
37. Jolly A., Du H., Borel C., et al. Rare variant enrichment analysis supports GREB1L as a contributory driver gene in the etiology of Mayer – Rokitansky – Küster – Hauser syndrome. *HGG Adv.* 2023; 4 (3): 100188.
38. Kyei Barffour I., Kyei Baah Kwarkoh R. GREB1L as a candidate gene of Mayer – Rokitansky – Küster – Hauser syndrome. *Eur. J. Med. Genet.* 2021; 64 (3): 104158.
39. Williams L.S., Demir Eksi D., Shen Y., et al. Genetic analysis of Mayer – Rokitansky – Küster – Hauser syndrome in a large cohort of families. *Fertil. Steril.* 2017; 108 (1): 145–151.e2.
40. Goza T., Gomez F.L., Mashhadi H.H., et al. The international mouse phenotyping consortium: comprehensive knockout phenotyping underpinning the study of human disease. *Nucleic Acids Res.* 2023; 51 (D1): D1038–D1045.
41. Wang M., Li Y., Ma W., et al. Analysis of WNT9B mutations in Chinese women with Mayer – Rokitansky – Küster – Hauser syndrome. *Reprod. Biomed. Online.* 2014; 28 (1): 80–85.
42. Guerrier D., Morcel K. Partial SHOX duplications associated with various cases of congenital uterovaginal aplasia (MRKH syndrome): a tangible evidence but a puzzling mechanism. *J. Genet. Med. Gene Ther.* 2021; 4: 1–8.
43. Duru U.A., Laufer M.R. Discordance in Mayer – von Rokitansky – Küster – Hauser syndrome noted in monozygotic twins. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2009; 22 (4): e73–e75.
44. Brakta S., Hawkins Z.A., Sahajpal N., et al. Rare structural variants, aneuploidies, and mosaicism in individuals with Mullerian aplasia detected by optical genome mapping. *Hum. Genet.* 2023; 142 (4): 483–494.

Mayer – Rokitansky – Küster – Hauser Syndrome: Genetic Aspects and New Insights

L.V. Adamyan, PhD, Prof., Academician of RAS^{1,2}, E.V. Sibirskaia, PhD, Prof.^{1,3,4}, L.G. Pivazyan², Yu.D. Semdyankina¹

¹ Russian University of Medicine

² V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology

³ Russian Children's Clinical Hospital – a Branch of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

⁴ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Contact person: Laura G. Pivazyan, laurapivazyan98@gmail.com

Mayer – Rokitansky – Küster – Hauser (MRKH) syndrome is among the congenital causes of primary amenorrhea and is often identified in reproductive-age patients during evaluation for absence of menstruation and inability to perform a vaginal examination. The clinical variability of the syndrome, which includes associated anomalies of the kidneys, skeleton, and other organs, significantly complicates diagnosis and the choice of patient management strategies.

This article summarizes current genetic data of practical importance for the clinical assessment of this developmental disorder. We analyzed the results of exome sequencing, family cohort data, and functional models, which allowed us to identify genes and genomic regions most frequently associated with impaired formation of Müllerian structures. Particular attention is paid to variants with incomplete penetrance, genomic deletions, as well as combined genetic lesions that may explain the wide spectrum of clinical manifestations.

The reviewed data highlight the feasibility of comprehensive genetic testing in patients with MRKH syndrome, especially in the presence of extragenital anomalies. Systematization of genetic factors is necessary to refine the diagnosis, predict disease course, and provide individualized genetic counseling.

Keywords: Mayer – Rokitansky – Küster – Hauser syndrome, primary amenorrhea, Müllerian structures, genetic mutations, incomplete penetrance, exome sequencing, extragenital anomalies