



## Диагностика врожденной патологии полового развития у мальчиков с двусторонним паховым крипторхизмом в период мини-пубертата

© Н.Ю. Райгородская\*, Н.В. Болотова, М.Л. Чехонацкая, В.К. Поляков, Л.Н. Седова, В.А. Сомова

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Россия

**Обоснование.** Крипторхизм ассоциирован с риском infertility и может быть симптомом врожденной патологии полового развития.

**Цель:** оценить функциональное состояние гипофиза и половых желез у мальчиков 1–6-месячного возраста с двусторонним паховым крипторхизмом; выявить врожденную патологию полового развития на этапе мини-пубертата.

**Методы.** Были обследованы 21 мальчик в возрасте 1–6 мес (период мини-пубертата) с изолированным двусторонним паховым крипторхизмом и 40 здоровых мальчиков в возрасте 2–3 мес (группа контроля). Оценивали состояние гонад, определяли концентрации половых гормонов в сыворотке и при наличии показаний проводили молекулярно-генетическое исследование.

**Результаты.** На основании результатов гормонального анализа формировали 3 группы пациентов: 1-я – с нормальной концентрацией гонадотропинов и половых гормонов в сыворотке, 2-я – с повышенным уровнем гонадотропинов, низким уровнем антимюллерова гормона и ингибина В и 3-я – с нулевыми показателями гонадотропинов и тестостерона и низкой концентрацией АМГ и ингибина В. У пациентов 1-й группы не выявлено функциональных нарушений гипофизарно-гонадной системы; у пациентов 2-й группы обнаружено нарушение функции клеток Сертоли с высоким риском infertility; у пациентов 3-й группы диагностирован гипогонадотропный гипогонадизм, подтвержденный результатами молекулярно-генетического исследования.

**Заключение:** гормональное обследование пациентов с двусторонним паховым крипторхизмом в период мини-пубертата делает возможным раннее выявление врожденной патологии полового развития.

**Ключевые слова:** двусторонний крипторхизм, мини-пубертат у мальчиков, гипогонадотропный гипогонадизм.

## Diagnosis of congenital sexual maldevelopment in boys with bilateral inguinal cryptorchidism during minipuberty

© Nadezda Yu. Raygorodskaya\*, Nina V. Bolotoba, Marina L. Chekhonatskaya, Vadim K. Polakov, Ludmila N. Sedova, Veronika A. Somova

Saratov State Medical University named by V.I. Razumovskiy, Saratov, Russia

**BACKGROUND:** Cryptorchidism is associated with the risk of infertility and can be a symptom of congenital sexual maldevelopment.

**AIM:** To assess the functional status of the pituitary gland and sexual glands in boys aged 1–6 months with bilateral inguinal cryptorchidism and to reveal the congenital sexual maldevelopment during minipuberty.

**METHODS:** Twenty-one boys aged 1–6 months (the minipuberty period) with isolated bilateral inguinal cryptorchidism and 40 healthy boys aged 2–3 months (the control group) were examined. The gonadal status was assessed and serum levels of sex hormones were measured. Molecular genetic testing was performed if there were indications for it.

**RESULTS:** The results of hormone analysis were used to divide the patients into three groups: group 1 – patients with normal serum levels of gonadotropin and sex hormones; group 2 – patients with elevated gonadotropin level and low levels of anti-Müllerian hormone (AMH) and inhibin B, and group 3 – patients with zero gonadotropin and testosterone levels and low levels of AMH and inhibin B. Group 1 patients had no functional disturbances in the pituitary–gonadal system. Failure of Sertoli cells associated with a high risk of infertility was detected in group 2 patients. Group 3 patients were diagnosed with hypogonadotropic hypogonadism verified by molecular genetic tests.

**CONCLUSION:** Hormonal testing of patients with bilateral inguinal cryptorchidism during minipuberty makes it possible to early detect the congenital sexual maldevelopment.

**Keywords:** bilateral cryptorchidism, minipuberty in boys, hypogonadotropic hypogonadism.

### Обоснование

Крипторхизм — наиболее распространенная патология половой системы у новорожденных мальчиков, ассоциированная с риском infertility [1]. Крипторхизм может быть одним из проявлений хромосомного заболевания (синдром Клайнфелтера, гомосомный мозаицизм) [2]. В некоторых случаях он является симптомом врожденной патологии репродуктивной системы, обусловленной моногенным заболеванием.

Опускание яичка зависит от взаимодействия генетических факторов, обеспечивающих сложную гормональную регуляцию первой и второй фаз эмбриональной миграции. В трансабдоминальной миграции яичка участвует инсулиноподобный фактор 3 (InsI3), определяющий дифференцировку гонадулюма и закрепление яичка в паховом канале [3–5]. Вторая фаза

(пахово-мошоночная) зависит от дифференцировки андрогенпродуцирующих клеток Лейдига и чувствительности андрогенового рецептора (AR) [3, 6]. Q. Wang и соавт. недавно показали, что в патогенезе крипторхизма могут играть роль повторяющиеся полиморфизмы CAG и GGN гена AR [7]. Одним из главных факторов, определяющих течение андроген-зависимой фазы эмбриональной миграции яичка, является лютеинизирующий гормон, активно синтезируемый гипофизом плода с 15-й по 24-ю неделю фетального периода [8, 9].

Оценку функции гипофизарно-гонадной системы мальчиков затрудняет периодический характер ее активности. Со 2-й недели жизни уровни гонадотропинов, тестостерона и антимюллерова гормона (АМГ) прогрессивно увеличиваются и достигают максимума ко 2–3-му месяцу. Этот период называют мини-пубертатом. К концу первого полугодия концентрация половых гормонов постепенно снижается и до наступления периода полового созревания эти гормоны в крови практически отсутствуют [10, 11]. Исключение составляет АМГ, высокие уровни которого сохраняются в течение всего препубертатного периода [12]. Мини-пубертат представляется коротким временным интервалом, позволяющим оценить состояние репродуктивной системы до наступления пубертатного периода.

## Цель

Оценка функционального состояния гипофиза и половых желез у мальчиков 1–6-месячного возраста с двусторонним паховым крипторхизмом, выявление врожденной патологии полового развития на этапе мини-пубертата.

## Методы

### Дизайн исследования

Проведено одноцентровое одномоментное контролируемое нерандомизированное исследование с участием детей в возрасте от 1 до 6 мес с двусторонним паховым крипторхизмом. На первом этапе визуально и эхографически оценивали состояние гонад и определяли концентрации репродуктивных гормонов, сравнивая их с уровнем этих гормонов у здоровых детей в возрасте 2–3 мес. На основании полученных результатов выделяли группы детей с различными уровнями репродуктивных гормонов и отбирали пациентов, нуждающихся в верификации врожденной патологии полового развития.

### Критерии соответствия

В группу исследования были отобраны мальчики с изолированным двусторонним паховым крипторхизмом, рожденные при сроке гестации 38–40 нед с массой тела 2500–4000 г и длиной не менее 48 см,

не имеющие грубой соматической и неврологической патологии. Все дети при стандартном цитогенетическом исследовании имели кариотип 46,XY. Пациенты с хромосомными нарушениями были исключены из исследования. В группу контроля вошли здоровые доношенные 2–3-месячные мальчики, от родителей/законных представителей которых было получено согласие на проведение клинического и гормонального обследования.

### Условия проведения

Исследование проведено в условиях детского эндокринологического отделения. Мальчики с крипторхизмом были направлены в отделение детскими эндокринологами и детскими хирургами амбулаторных учреждений при соответствии пациентов указанным критериям.

### Описание медицинского вмешательства

Обследование заключалось в изучении генетического и антенатального анамнеза, объективной оценке соматического статуса, состояния наружных половых органов, гонад, функциональной оценке гипофизарно-гонадной системы.

Паховая локализация гонад была установлена на основании результатов УЗИ. Определение репродуктивных гормонов в сыворотке проводилось в возрасте 2–3 мес — период максимальной постнатальной активности гипофизарно-гонадной системы. Забор крови для гормонального анализа проводился с 8:00 до 9:00 натошак.

Гормональное обследование включало определение концентрации гонадотропинов, тестостерона, АМГ и ингибина В. При наличии клинических и гормональных признаков гипогонадотропного гипогонадизма проводили стимуляционную пробу с гонадолиберинотом. Аналог ГнРГ диферелин вводили однократно подкожно в дозе 100 мкг/м<sup>2</sup>. Забор крови на ЛГ и ФСГ производили в нулевой точке, через 1 и 4 ч после введения диферелина. При нулевых базальных и низких (менее 10 мМЕ/мл) стимулированных значениях ЛГ диагностировали гипогонадотропный гипогонадизм.

Кариотипирование было проведено на базе Областной медико-генетической лаборатории Саратова. При подозрении на моногенные формы гипогонадизма пробы крови пациентов направляли в лабораторию отделения наследственных эндокринопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» для проведения ДНК-диагностики.

### Анализ в группах

Уровни репродуктивных гормонов в сыворотке определяли у мальчиков 1–6 мес с двусторонним паховым крипторхизмом (основная группа) и у здоровых мальчиков 2–3 мес, которые родились доношенными, при рождении и на момент исследования

имели показатели нормосомии, нормотрофии (контрольная группа).

### Основной исход исследования

У мальчиков с двусторонним паховым крипторхизмом проведена оценка состояния гонад (локализация яичек, ультразвуковая характеристика) и определены концентрации гонадотропных и тестикулярных гормонов (тестостерон, АМГ, ингибин В) в сыворотке.

### Методы регистрации исходов

Ультразвуковая визуализация гонад с целью определения их локализации, размера, эхографической структуры проводилась на аппарате FILIPS HD-15 линейным датчиком 8–12 МГц.

Определение концентраций лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, тестостерона и ингибина В проводили методом прямого твердофазного иммуноферментного анализа на анализаторе Stat Fax (США) с использованием наборов реагентов производства ЗАО «ДРГ Техсистемс» (Россия) и «DSL» (США).

### Этическая экспертиза

Исследование одобрено на заседании этического комитета ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, протокол № 2 от 12 марта 2014 г.

### Статистический анализ

Статистическая обработка результатов исследования была выполнена с помощью пакета программ автоматизированной статистической обработки XLStatistics. Проверка нормальности распределения признаков проведена по критериям Шапиро–Уилка и  $\chi^2$ . Изучаемые данные не соответствовали нормальному распределению, поэтому представлены в виде медианы [Me], в виде медианы и квартилей [Q1; Q3].

Для оценки статистической значимости различий между группами использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

### Объекты (участники) исследования

Были обследованы 21 мальчик в возрасте 1–6 мес с изолированным двусторонним крипторхизмом и 40 здоровых мальчиков в возрасте 2–3 мес (контрольная группа). Средний возраст мальчиков с крипторхизмом при осмотре и проведении гормонального исследования составил  $3,1 \pm 0,8$  мес.

Все пациенты имели паховую ретенцию обоих яичек при маскулинном строении наружных половых органов и по результатам гормонального анализа были разделены на три группы в зависимости от концентрации гонадотропинов в сыворотке: 1-я ( $n=11$ ) — с нормальными уровнями гонадотропинов, 2-я ( $n=6$ ) — с повышенными относительно здоровых детей уровнями гонадотропинов и 3-я ( $n=4$ ) — с низким содержанием гонадотропинов (см. рисунок).

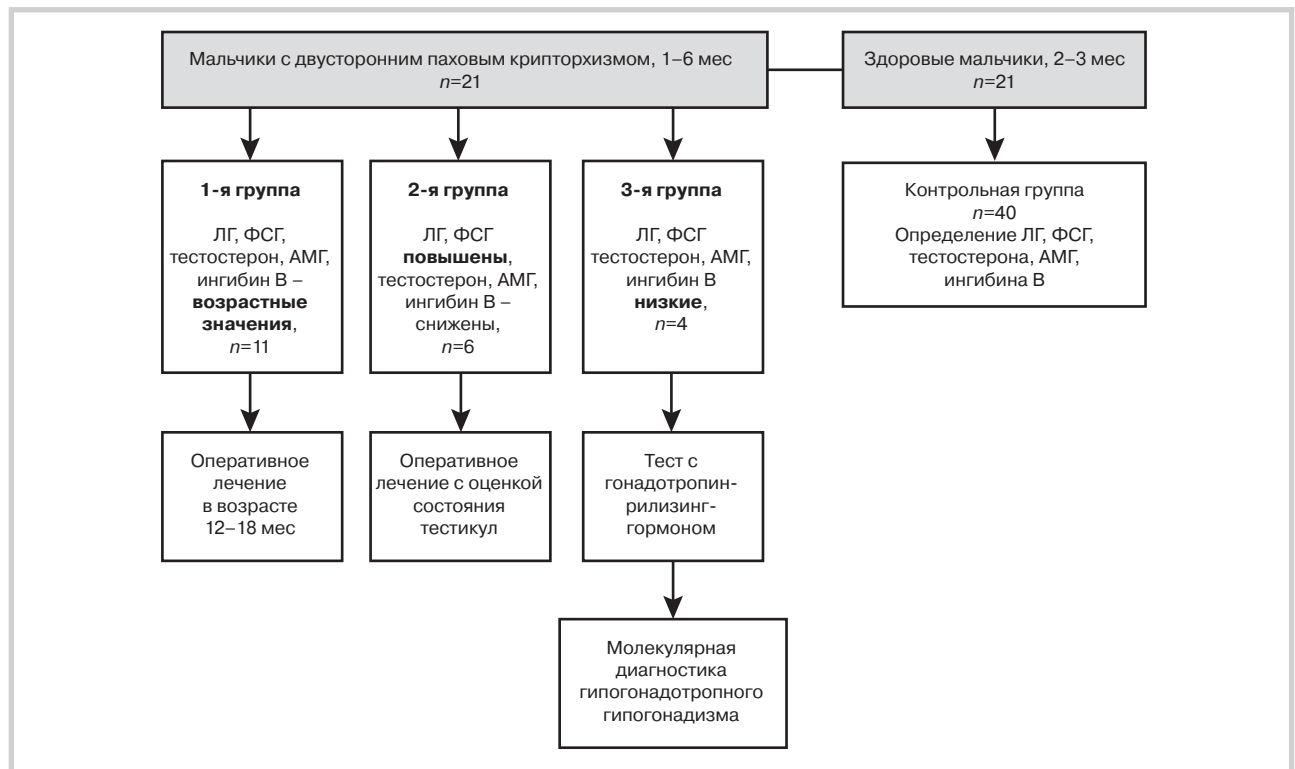
### Основные результаты исследования

У пациентов 1-й группы уровень ЛГ не отличался от такового у здоровых детей. Все дети имели нормальные показатели физического, нервно-психического развития и не имели аномалий других органов. Наружные половые органы пациентов имели маскулинное строение при отсутствии яичек в мошонке, нормальные размеры полового члена ( $3,2 \pm 0,4$  см). По данным УЗИ, объем ретенционных паховых тестикул составил  $0,35 \pm 0,11$  см<sup>3</sup>. При гормональном исследовании уровни ЛГ и тестостерона полностью соответствовали соответствующим показателям у здоровых детей. Повышенная концентрация ФСГ и меньший уровень ингибина В относительно контрольной группы (табл. 1) свидетельствовали о снижении функционального потенциала клеток Серто-

Таблица 1. Уровни репродуктивных гормонов в сыворотке в период мини-пубертата

| Гормоны<br>сыворотки | Пациенты с двусторонним крипторхизмом<br>Me [Q1; Q3] |           |                     |                        |                     |                        | Здоровые<br>мальчики<br>(4-я группа)<br>Me [Q1; Q3] |
|----------------------|------------------------------------------------------|-----------|---------------------|------------------------|---------------------|------------------------|-----------------------------------------------------|
|                      | 1-я группа<br>$n=11$                                 | $p_{1,4}$ | 2-я группа<br>$n=6$ | $p_{2,1}$<br>$p_{2,4}$ | 3-я группа<br>$n=4$ | $p_{3,1}$<br>$p_{3,4}$ |                                                     |
| ЛГ, мМЕ/мл           | 3,2<br>[2,7;4,9]                                     | 0,8       | 7,8<br>[6,0;10,9]   | 0,01<br>0,01           | 0,08<br>[0,05; 0,1] | <0,001<br><0,001       | 3,3<br>[2,4;4,6]                                    |
| ФСГ, мМЕ/мл          | 3,0<br>[1,4;3,4]                                     | 0,02      | 15,9<br>[8,8;19]    | 0,008<br>0,001         | 0,1<br>[0,09; 0,17] | <0,001<br>< 0,01       | 0,9<br>[0,7;1,2]                                    |
| Т, нмоль/л           | 5,2<br>[2,8;7,0]                                     | 0,83      | 5,0<br>[1,3;5,4]    | 0,32<br>0,51           | 0,3<br>[0,1; 0,6]   | <0,001<br><0,001       | 5,5<br>[4,6;6,2]                                    |
| АМГ, нг/мл           | 147<br>[126;172]                                     | 0,1       | 38,4<br>[14,9;43,7] | 0,001<br>0,001         | 19<br>[16,6;20]     | <0,001<br><0,001       | 129<br>[104;152]                                    |
| Ингибин В, пг/мл     | 257<br>[235;330]                                     | 0,017     | 96<br>[48;97]       | 0,003<br>0,001         | 39<br>[28;43,5]     | <0,001<br><0,001       | 340<br>[265;437]                                    |

Примечание:  $p$  — вероятность различий между указанными группами по критерию Манна–Уитни;



Характеристика групп исследования.

ли, указывая на необходимость дальнейшего наблюдения за пациентами данной группы.

У пациентов 2-й группы содержание гонадотропных гормонов в период мини-пубертата значимо превышало показатели у здоровых детей. При клиническом осмотре у трех пациентов отмечалась микропенисия (1,5–2 см). Объем паховых тестикул по данным УЗИ составил  $0,22 \pm 0,08$  см<sup>3</sup>. Обращало на себя внимание значительное повышение уровня ФСГ при низких концентрациях АМГ и ингибина В (табл. 1). Все показатели репродуктивных гормонов указывали на несостоятельность тестикулярной функции, низкий репродуктивный потенциал и высокий риск развития первичного гипогонадизма.

У пациентов 3-й группы с низкими уровнями гонадотропинов и тестостерона отмечались микропенисия ( $1,5 \pm 0,1$  см) и малый объем тестикулярной ткани ( $0,18 \pm 0,08$  см<sup>3</sup>). Один из четырех пациентов родился с расщелиной твердого неба. У всех пациентов данной группы уровни ЛГ и ФСГ не поддавались измерению на фоне низких концентраций АМГ и ингибина В.

Это позволяло предположить наличие врожденного гипогонадотропного гипогонадизма. Дальнейшее исследование было проведено в соответствии с алгоритмом диагностики данного заболевания. При диагностической пробе с аналогом ГнРГ: максимальная концентрация ЛГ составила 1,6 мМЕ/мл, ФСГ – 4,2 мМЕ/мл, что соответствовало гипогонадотропному гипогонадизму. При ДНК-диагностике у двоих пациентов данной группы были верифицированы генетические варианты врожденного гипогонадотропного гипогонадизма (табл. 2). У одного ребенка обнаружена мутация p.P26L в гене *FGF8*, у второго – мутация p.S241Y в гене *SPRY4*.

Таким образом, у большинства пациентов с двусторонним паховым крипторхизмом выявлено снижение функционального потенциала клеток Сертоли, что требует наблюдения и обследования в период полового развития. Проявления гипергонадотропного гипогонадизма, характеризующиеся повышением гонадотропинов, снижением АМГ и ингибина В, обнаружено у 28,6% детей. Гипогонадотропный гипо-

Таблица 2. Клинико-генетическая характеристика двух пациентов с врожденным гипогонадотропным гипогонадизмом

| Возраст пациента<br>при обследовании,<br>мес | Клинические проявления                                       | Результаты генетического обследования |         |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------|
|                                              |                                                              | ген                                   | мутация |
| 5                                            | Двусторонний крипторхизм, микропенис, расщелина неба         | <i>FGF8</i>                           | p.P25L  |
| 3                                            | Гипоплазия тестикул с ретракцией в паховый канал, микропенис | <i>SPRY4</i>                          | p.S241Y |

гонадизм диагностирован у 19% мальчиков с двусторонним крипторхизмом.

### Нежелательные явления

В ходе исследования не было отмечено нежелательных явлений.

## Обсуждение

### Резюме основного результата исследования

Результаты функционального анализа состояния гипофизарно-гонадной системы мальчиков в период мини-пубертата отражают многообразие причин двустороннего пахового крипторхизма и необходимость дифференцированного подхода к пациентам данной группы.

### Обсуждение основного результата исследования

Крипторхизм объединяет большую генетически гетерогенную группу заболеваний, общим проявлением которых является нарушение эмбриональной миграции яичка. Среди генетических причин крипторхизма описаны дефицит инсулиноподобного фактора 3, связанный с мутацией генов *INSL3* либо *RXFP2*, и патология AR, однако это выявляется у пациентов с крипторхизмом лишь в очень небольшом проценте случаев.

F. Rodriguez и др. [13] указали на возможность участия генов *Ras/MARK pathway* в этиологии изолированного крипторхизма. У двух мальчиков с изолированным односторонним и двусторонним крипторхизмом методом сравнительной геномной гибридизации были обнаружены микродупликации гена *RAF1*. В возрасте 3 и 5 мес уровни ЛГ, ФСГ и тестостерона в сыворотке соответствовали возрастным нормам. У обоих пациентов отмечалось значительное снижение концентрации ингибина Б. Генетическую природу изолированного крипторхизма удалось установить лишь у 5% пациентов.

Концентрация ингибина Б в постнатальном периоде отражает пролиферацию и накопление пула клеток Сертоли и коррелирует с объемом тестикул [14, 15]. У 6 (28,6%) обследованных нами мальчиков с двусторонним паховым крипторхизмом в период мини-пубертата были обнаружены увеличенные уровни гонадотропинов при нормальном содержании тестостерона и низкая концентрация АМГ и ингибина Б. Таким образом, при компенсированной андроген-продуцирующей функции тестикул имело место нарушение функции клеток Сертоли с высоким риском сперматогенной гиподисфункции тестикул.

В ряде публикаций отмечается, что крипторхизм может быть единственным манифестным симптомом врожденного гипогонадотропного гипогонадизма [16, 17]. В 2000 г. K. Main и соавт. впервые описали два случая врожденного дефицита гонадотропинов, диагностированного в «короткий постнатальный пери-

од гипофизарно-гонадной активности». Оба ребенка при рождении имели анатомически сформированные мужские гениталии, однако в 3-месячном возрасте наблюдались прогрессирующее уменьшение размеров мошонки и полового члена, а также двусторонний паховый крипторхизм. Содержание ЛГ, ФСГ, тестостерона было близко к нулю, определялась низкая концентрация ингибина Б [18]. В настоящее время обоснована необходимость диагностики врожденных форм гипогонадотропного гипогонадизма в постнатальном периоде. Имеются данные об успешной заместительной терапии препаратами рекомбинантных гонадотропинов в период мини-пубертата [16, 17].

Мы диагностировали гипогонадотропный гипогонадизм у 4 (19%) мальчиков с двусторонним паховым крипторхизмом. У 2 из них (в возрасте 3 и 5 мес) при молекулярно-генетическом исследовании найдены мутации, характерные для этой патологии. У 5-месячного пациента основанием для молекулярно-генетического исследования явились совокупность клинических проявлений: двусторонний крипторхизм, микропенис, расщелина неба, дефицит гонадотропинов. У него обнаружена гетерозиготная мутация p.P26L в гене *FGF8*.

В период внутриутробного развития плода ростовые факторы FGF регулируют миграцию и дифференцировку ГнРГ-нейронов. Нарушение экспрессии *FGF8* играет ключевую роль в этиологии врожденного гипогонадотропного гипогонадизма [19]. У пациента 3 мес с подтвержденным гипогонадотропным гипогонадизмом была обнаружена гетерозиготная мутация в гене *SPRY4*, входящем в группу синэкспрессии *FGF8* [20].

Результаты гормонального исследования пациентов с двусторонним паховым крипторхизмом в период мини-пубертата определяют тактику лечения. Пациенты 1-й группы, помимо паховой ретенции яичек, не имели очевидных патологических изменений со стороны репродуктивной системы. Однако значимые отличия концентраций ФСГ и ингибина В от соответствующих показателей у мальчиков контрольной группы указывали на снижение репродуктивного потенциала и требовали своевременного оперативного лечения с дальнейшей оценкой гормональных маркеров клеток Сертоли (ингибина В и АМГ). У пациентов 2-й группы низкие уровни АМГ и ингибина В указывали на несостоятельность тестикулярной ткани и высокий риск infertility. Помимо оперативного лечения с макроморфологической оценкой тестикул, эти пациенты нуждаются в генетической диагностике, наблюдении и лечении в период полового созревания.

Пациенты 3-й группы с гипогонадотропным гипогонадизмом, диагностированным в период мини-пубертата, и верифицированными результатами молекулярно-генетического исследования могут быть подвергнуты патогенетической терапии на первом

году жизни с оценкой состояния тестикул и контролем гормональных показателей.

### Ограничения исследования

Настоящее исследование проведено на небольшой выборке. Целесообразно его продолжение с целью получения более значимых результатов. Оптимальным для оценки концентрации репродуктивных гормонов является возраст мальчиков 1–3 мес. После 3 мес концентрация гонадотропинов и половых стероидов снижается и во втором полугодии жизни не поддается определению.

### Заключение

Группа пациентов с двусторонним крипторхизмом гетерогенна по функциональному состоянию гипофизарно-гонадной системы и требует дифференцированного подхода. Гормональное обследование пациентов с двусторонним паховым крипторхизмом в период мини-пубертата имеет решающее значение для ранней дифференциальной диагностики гипогонадизма.

Все пациенты с двусторонним крипторхизмом подлежат гормональному обследованию в период мини-пубертата. Полученные при этом данные являются основанием для проведения молекулярно-генети-

ческого исследования и позволяют выделить пациентов с риском инфертильности, диагностировать гипогонадотропный гипогонадизм и определить показания для патогенетической терапии на первом году жизни.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Молекулярно-генетические исследования были проведены в лаборатории отделения наследственных эндокринопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», при финансовой поддержке Фонда поддержки и развития филантропии «КАФ» в рамках Национальной благотворительной программы помощи детям с эндокринными заболеваниями «Альфа-Эндо».

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Участие авторов.** Н.Ю. Райгородская — дизайн исследования, сбор и анализ материала, написание текста статьи; Н.В. Болотова — концепция и дизайн исследования, обобщение результатов исследования, редактирование текста статьи; М.Л. Чехонацкая — сбор и обработка клинического материала; Л.Н. Седова — сбор и обработка клинического материала; В.А. Сомова — сбор материала, статистический анализ результатов исследования. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность заведующему отделением наследственных эндокринопатий НМИЦ эндокринологии и сотрудникам лаборатории наследственных эндокринопатий за проведение молекулярно-генетической диагностики пациентам с врожденным гипогонадотропным гипогонадизмом.

## ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

- Hutson JM. Undescended testis: the underlying mechanism and the effects on germ cells that cause infertility and cancer. *J Pediatr Surg*. 2013;48(5):903–908. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2013.02.001>
- Pacenza N, Pasqualini T, Gottlieb S. Clinical presentation of Klinefelter's syndrome: differences according to age. *Int J Endocrinol*. 2012;2012:324835. doi: <https://doi.org/10.1155/2012/324835>
- Ivell R, Hartung S. The molecular basis of cryptorchidism. *Mol Hum Reprod*. 2003;9(4):175–181. doi: <https://doi.org/10.1093/molehr/gag025>
- Bay K, Hartung S, Ivell R, et al. Insulin-like factor 3 serum levels in 135 normal men and 85 men with testicular disorders: relationship to the luteinizing hormone–testosterone axis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(6):3410–3418. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-2257>
- Huang Z, Rivas B, AgoulNIK A. Insulin-like 3 signaling is important for testicular descent but dispensable for spermatogenesis and germ cell survival in adult mice. *Biol Reprod*. 2012;87(6):143. doi: <https://doi.org/10.1095/biolreprod.112.103382>
- Foresta C, Zuccarello D, Garolla A, Ferlin A. Role of hormones, genes, and environment in human cryptorchidism. *Endocr Rev*. 2008;29(5):560–580. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2007-0042>
- Wang Q, Ge X, Wang HX, et al. Association of androgen receptor gene CAG and GGN repeat polymorphism with cryptorchidism: a meta-analysis. *Andrologia*. 2018;50(3):e12909. doi: <https://doi.org/10.1111/and.12909>
- Svechnikov K, Landreh L, Weisser J, et al. Origin, development and regulation of human Leydig cells. *Horm Res Paediatr*. 2010;73(2):93–101. doi: <https://doi.org/10.1159/000277141>
- Choi J, Smits J. Luteinizing hormone and human chorionic gonadotropin: distinguishing unique physiologic roles. *Gynecol Endocrinol*. 2014;30(3):174–181. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2013.12.009>
- Bergadá I, Milani C, Bedecarrats P. Time course of the serum gonadotropin surge, inhibins, and anti-Müllerian hormone in normal newborn males during the first month of life. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(10):4092–4098. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1079>
- Main KM, Toppari J, Skakkebek NE. Gonadal development and reproductive hormones in infant boys. *Eur J Endocrinol*. 2006;155 Suppl 1:51–57. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.1.02237>
- Grinspon RP, Rey RA. Anti-müllerian hormone and sertoli cell function in paediatric male hypogonadism. *Horm Res Paediatr*. 2010;73(2):81–92. doi: <https://doi.org/10.1159/000277140>
- Rodríguez F, Vallejos C, Giraudo F, et al. Copy number variants of Ras/MAPK pathway genes in patients with isolated cryptorchidism. *Andrology*. 2017;5(5):923–930. doi: <https://doi.org/10.1111/andr.12390>
- Boepple PA, Hayes FJ, Dwyer AA. Relative roles of inhibin B and sex steroids in the negative feedback regulation of follicle-stimulating hormone in men across the full spectrum of seminiferous epithelium function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(5):1809–1814. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2450>
- Kelsey TW, Miles A, Mitchell RT. A normative model of serum inhibin B in young males. *PLoS One*. 2016;11(4):e0153843. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153843>
- Bouvattier C, Maione L, Bouligand J, et al. Neonatal gonadotropin therapy in male congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Nat*

- Rev Endocrinol.* 2011;8(3):172–182. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.164>
17. Lambert A, Bougneres P. Growth and descent of the testes in infants with hypogonadotropic hypogonadism receiving subcutaneous gonadotropin infusion. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2016;2016:13. doi: <https://doi.org/10.1186/s13633-016-0031-9>
18. Main KM, Schmidt IM, Skakkebaek NE. A possible role for reproductive hormones in newborn boys: progressive hypogonadism without the postnatal testosterone peak. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(12):4905–4907. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.85.12.4905>
19. Falardeau J, Chung WC, Beenken A, et al. Decreased FGF8 signaling causes deficiency of gonadotropin-releasing hormone in humans and mice. *J Clin Invest.* 2008;118(8):2822–2831. doi: <https://doi.org/10.1172/jci34538>
20. Miraoui H, Dwyer AA, Sykiotis GP. Mutations in FGF17, IL17RD, DUSP6, SPRY4, and FLRT3 are identified in individuals with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Am J Hum Genet.* 2013;92(5):725–743. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2013.04.008>

Рукопись получена: 12.09.2018

Одобрена к публикации: 06.05.2019

Опубликована online: 05.08.2019

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

\*Райгородская Надежда Юрьевна, д.м.н. [Nadezda Y. Raygorodskaya, MD, PhD], адрес: Россия, 410012, Саратов, ул. Большая казачья, 112 [address: 112 Bolshaya Kazachya street, Saratov, Russia], +79271208781; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0361-5329>; eLibrary SPIN: 4227-4358; e-mail: nraygorodskaya@gmail.com

Болотова Нина Викторовна, д.м.н., профессор [Nina V. Bolotova, MD, PhD, Professor]; +79033287992; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8148-526X>; eLibrary SPIN: 5061-1600; e-mail: kafedranv@mail.ru

Чехонацкая Марина Леонидовна, д.м.н. [Marina L. Chekhonatskaya, MD, PhD, Professor]; +79172064554; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4056-2951>; eLibrary SPIN: 7574-3230; e-mail: fax-1@yandex.ru

Поляков Вадим Константинович, д.м.н., профессор [Vadim K. Polyakov, MD, PhD]; +79053232165; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6162-7884>; eLibrary SPIN: 9928-9682; e-mail: polyakov\_vk@mail.ru

Седова Людмила Николаевна, к.м.н. [Ludmila N. Sedova, MD, PhD]; <https://orcid.org/0000-0002-4667-8736>; eLibrary SPIN: 5387-3439; e-mail: sedovamila-2015@ya.ru

Сомова Вероника Андреевна [Veronika A. Somova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2893-7802>; e-mail: tigronika263pz@rambler.ru

## КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Райгородская Н.Ю., Болотова Н.В., Чехонацкая М.Л., Поляков В.К., Седова Л.Н., Сомова В.А. Диагностика врожденной патологии полового развития у мальчиков с двусторонним паховым крипторхизмом в период мини-пубертата // *Проблемы эндокринологии.* — 2019. — Т. 65. — №4. — С. 236–242. doi: <https://doi.org/10.14341/probl9854>

## TO CITE THIS ARTICLE:

Raygorodskaya NYu, Bolotoba NV, Chekhonatskaya ML, Polakov VK, Sedova LN, Somova VA. Diagnosis of congenital sexual maldevelopment in boys with bilateral inguinal cryptorchidism during minipuberty. *Problems of Endocrinology.* 2019;65(4):236–242. doi: <https://doi.org/10.14341/probl9854>