

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СТАНОВЛЕНИЯ ПОЛОВОЙ САМОИДЕНТИФИКАЦИИ И ВОЗНИКНОВЕНИЯ ГЕНДЕРНОЙ ДИСФОРМИИ

ПРИЛЕПА С.А.^{1,2}, МЕДВЕДЕВА Е.В.¹

¹ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», Тула, Россия

²ГУЗ Тульская областная клиническая больница №2 им. Л. Н.Толстого, Тула, Россия

REVIEW ARTICLE

GENETIC BASIS OF GENDER DYSPHORIA

SVETLANA A. PRILEPA^{1,2}, ELENA V. MEDVEDEVA¹

¹Medical Institute, Tula State University (Boldina Street, 128, Tula, 300028), Russian Federation

²L. N. Tolstoy Tula Regional Clinical Hospital №2 (Yasnaya Polyana, Tula Region, 301214), Russian Federation

Резюме

Осведомленность о феномене половой дисфории возросла в 1950-х годах, когда медицинские специалисты начали оказывать помощь по облегчению половой дисфории, поддерживая изменения первичных и вторичных половых признаков посредством гормональной терапии и хирургической коррекции. В настоящем обзоре представлены современные данные о становлении половой самоидентификации и о возможных причинах развития гендерной дисфории. Возникновение гендерной дисфории рассмотрено через призму генетических причин становления половой самоидентификации. Приведена современная теория модели возникновения нарушений становления половой самоидентификации, составлен систематический обзор последних исследований ведущих авторов по тематике гендерной дисфории. Рассмотрена проблема наследования гендерной дисфории. Показаны вероятные пути будущих исследований проблемы половой самоидентификации человека – исследования эпигенетики, изучение распространённости генов (включая однонуклеотидные полиморфизмы, особенности метилирования), которые встречаются у лиц с гендерной дисфорией. Будущие исследования в этой области помогут в понимании феномена гендерной дисфории и становления половой самоидентификации в целом.

фикации, составлен систематический обзор последних исследований ведущих авторов по тематике гендерной дисфории. Рассмотрена проблема наследования гендерной дисфории. Показаны вероятные пути будущих исследований проблемы половой самоидентификации человека – исследования эпигенетики, изучение распространённости генов (включая однонуклеотидные полиморфизмы, особенности метилирования), которые встречаются у лиц с гендерной дисфорией. Будущие исследования в этой области помогут в понимании феномена гендерной дисфории и становления половой самоидентификации в целом.

Ключевые слова: гендерная дисфория, эпигенетика, половая самоидентификация, ген SRY.

Abstract

A phenomenon of gender dysphoria has been actively investigated from 1950s when clinicians became able to treat gender dysphoria utilizing hormone therapy and surgery. Here we review the recent data on development and genetic basis

of gender dysphoria. Future epidemiological, genome-wide association and epigenetic studies are needed for improving our understanding of gender dysphoria development.

Keywords: gender dysphoria, epigenetics, gender identity, SRY gene.

◀ English

Гендерная дисфория или расстройство гендерной идентичности – психическое состояние, представляющее собой нарушение поло-

вого самоопределения. Иными словами, личность, страдающая гендерной дисфорией, ощущает себя в теле не того, неправильного пола.

Нередко при гендерной дисфории в силу общей неконформности индивида необходима коррективная половой принадлежности [1].

Это нарушение самовосприятия может возникнуть в раннем детстве, но не всегда сохраняется во взрослой жизни [2].

Некоторые люди испытывают гендерную/половую дисфорию (ГД) в такой степени, что дистресс подходит под критерии формального диагноза, который может классифицироваться как психическое расстройство. Расстройство – это описание чего-то, с чем человек может бороться, а не описание самого человека или его идентичности [3].

Становление половой/гендерной самоидентификации (ПС), её вариации, и ГД считаются комплексным процессом, куда вовлечены биологические и психосоциальные факторы [4,5,6].

Развитие гендерной самоидентификации – это комплекс процессов, происходящих под влиянием биологических (таких, как гормональные и генетические) и психосоциальных факторов, взаимодействующих друг с другом. Половые различия в структуре головного мозга (ГМ) используются как связующее звено от ГД к ПС, ГМ рассматривается в качестве анатомического субстрата ПС [4-7].

Половые различия ГМ человека имеют важную функцию для адекватного развития обоих полов, потому что они действуют соответственно биохимическим процессам, вносят вклад в восприимчивость многих заболеваний и могут влиять на особенности поведения [6]. В головном мозге человека найдены признаки полового диморфизма, выражающиеся особенно в некоторых зонах. Установлено, что особенности хвостатого ядра, гиппокампа, зоны Брокка, передней спайки и правой лобной доли характерны для женского пола, а некоторые особенности гипоталамуса, терминальный тяж, миндалина – для мужского. В добавление к нейроанатомическим различиям, мужские и женские особи проявляют особые различия в нейрохимических процессах, а также в процессах передачи, регуляции и проведения нейросигналов [6, 8]. Помимо биологических различий, мужчины и женщины проявляют различия в психологических и поведенческих аспектах [6].

В отношении ПС и ГД представляет интерес следующая находка, совершенная при исследовании ГМ у транссексуалов, перенесших

оперативную смену пола с мужского на женский. Было выявлено, что эти пациенты имели структуру ГМ более подходящую женским особям. Два ядра ГМ (центральная часть опорного ядра терминального тяжа и промежуточное ядро переднего отдела гипоталамуса (т. е. ядро Кахаля)), которые обладают свойствами полового диморфизма, при исследовании полученного материала оказались ближе к женскому варианту развития, чем к мужскому (по размеру). Но всё равно по-прежнему неизвестно, какую роль они играют в процессе гендерной самоидентификации [6, 9, 10]. Субъекты MtF (лица, перенёвшие оперативное лечение по смене пола на женский), у которых было изучено опорное ядро терминального тяжа, принимали эстрогены вплоть до своей смерти, и гормон-опосредованный эффект не может быть исключен в этом случае. С другой стороны, касательно промежуточного ядра переднего отдела гипоталамуса было выяснено, что в строении этого ядра не имеется различий между женщинами детородного возраста и женщинами в постменопаузальном периоде, то есть предполагаемая «феминизация» этого ядра не была обусловлена приёмом эстрогенов у транссексуалов MtF. Было выдвинуто предположение, что ядро Кахаля как минимум частично является показателем атипичной половой самоидентификации именно в головном мозге и что изменения в ядре Кахаля и центральной части опорного ядра терминального тяжа могут принадлежать целому комплексу анатомических структур, функция которых – гендерная самоидентификация индивида [5, 6, 8, 10]. Однако же, количество подобных исследований головного мозга до сих пор очень мало, и проведение дальнейших исследований в этой области (в том числе с использованием магнитно-резонансной томографии) могло бы помочь изучению гендерной дисфории с нейробиологической точки зрения [11, 12].

Одним из первостепенных направлений является выяснение роли наследственных факторов в ГД, для этого проводятся исследования генеалогических древ тех семей, в которых встречается такая особенность полового развития [9, 13]. Большинство исследований по изучению ГД проводилось на монозиготных близнецах [5, 6, 9, 13, 14].

Первое изучение наследственности при ГД провели в 1999 г., участвовало 839 пар одинакового пола (16-17 лет), использовалось

несколько шкал «маскулинность-фемининность», исследование гендерных характеристик проводилось в соответствии с методикой Байесовской вероятности. Было установлено, что в 53% случаев за гендерную самоидентификацию ответственны наследственные факторы [14].

В 2012 году сообщили об исследовании близнецов, в паре которых у одного из них была обнаружена чёткая ГД. Исследовались 23 пары монозиготных близнецов женского пола и 21 пара дизиготных близнецов одинакового пола. Было установлено, что среди монозиготных близнецов частота ГД у обоих близнецов составила 9 пар (39,1%), и в контраст этому – ни в одной паре дизиготных близнецов не было обнаружено одновременного возникновения ГД у двух близнецов [13].

Предпринимаются попытки обнаружить и подтвердить значение *генов-кандидатов*, вовлеченных в становление ПС и вероятных виновников ГД [6, 15-20].

Мутации генов, каким-либо образом влияющих на половые гормоны, могут приводить к нарушению сексуального развития. Тогда дифференцировка и внутренних, и наружных половых органов может нарушаться. А вот полиморфизм генов имеет куда менее двоякий эффект [3, 5, 14, 21].

Ген *Pc450₁₇ (CYP17)* локализован в хромосоме 10_q24.3. Его мутация, вызывающая полный комбинированный дефицит 17- α -гидроксилазы и 17,20-лиазы, приводит к невозможности синтеза андрогенов. Результатом такой мутации будет наличие женских наружных половых органов у индивидов с генотипом 46XY [2, 3]. Был обнаружен однонуклеотидный полиморфизм (*CYP17A2T>C SNP [cnu]*), его наличие ассоциируется с завышенными уровнями эстрадиола и прогестерона плазмы крови. На биологической модели (грызуны) было показано, что эстрадиол и прогестерон играют роль в половой дифференцировке ГМ [22].

5- α -редуктаза (SRD5 α 2): ген SRD5 α 2 расположен в хромосоме 2p23. Мутации в этом гене ведут к гиповирилизации индивидов с генотипом 46XY. Известны некоторые варианты полиморфизма этого гена, которые ассоциированы с синдромом поликистоза яичников [16] и раком простаты [19]. Однонуклеотидный полиморфизм (SRD5A2 V89L SNP) в кодоне 89 первого экзона вызывает замену валина на лейцин, и результатом будет сниженная поч-

ти на 30% активность 5- α -редуктазы и снижение концентрации метаболитов тестостерона. Было так же обнаружено повышение частоты случаев гипоспадии при гиперэкспрессии этого гена в сравнении с группой контроля. Полиморфизм этого гена может быть ассоциирован с гипервирилизацией и других органов, например, ГМ, и следствием будет ГД [5-7, 16, 19].

Ароматаза (cP450arom): у людей cP450arom является продуктом единственного гена CYP19, расположенного в хромосоме 15q21.1. Ароматаза вырабатывается в плаценте, гонадах, головном мозге (особенно много её в гипоталамусе, гиппокампе, миндалине), и вовлечена в мультифакторную регуляцию всех групп гормонов, уровень которых заметно отличается в различных тканях [6, 23, 24].

Клинические симптомы недостаточности ароматазы различны при генотипах 46 XX и 46XY. У мужчин (46XY) дефицит проявляется после пубертата и выражается в высоком росте, худощавом телосложении, уменьшением минерализации костной ткани, снижением фертильной функции, инсулинорезистентности, дислипидемии. У женщин (46 XX) недостаточность ароматазы проявляется с рождения (несформировавшиеся по какому-либо полу половые органы). В нормальных условиях ароматаза защищает плод с женским генотипом от избыточного эффекта андрогенов, произведенных надпочечниками. Если же имеется недостаток ароматазы, то плод подвергается воздействию чрезмерно высокого уровня андрогенов, что выражается в вирилизации наружных половых органов [5, 6, 24].

Более распространённым является вариант полиморфизма гена ароматазы, выраженный в 4 интроне в повторе (TTTA)_n, и который ассоциирован со снижением минерализации костной ткани и повышенным риском переломов, развитием рака молочных желез, высоким уровнем половых гормонов плазмы крови у обоих полов и раком эндометрия у женщин. Также сообщалось о некоторых однонуклеотидных полиморфизмах, влияние которых связано с гиперандрогенизмом у молодых женщин. Ароматаза вырабатывается в головном мозге плода [23, 24] и играет крайне важную роль в дифференцировке и развитии ГМ у грызунов [4, 6, 23, 24].

Андрогеновые рецепторы (AR): ген AR локализован на X-хромосоме (Xq11). Ген состоит из 8 экзонов, и их структурная орга-

низация аналогична генам других рецепторов стероидных гормонов. Полиморфизм полиглутаминовой последовательности широко распространен в популяции, однако имеет своё функциональное значение: длина полиглутаминового участка AP, кодируемого CAG-повторами, может влиять на активность рецептора [25].

Синдром андрогенрезистентности является следствием полной или частичной резистентности к биологическим воздействиям андрогенов вследствие дисфункции андрогеновых рецепторов. При синдроме полной андрогенрезистентности все ткани, в том числе и ГМ, абсолютно не подвержены любым влияниям тестостерона, и индивиды с генотипом XY, подверженные этому синдрому, обладают женским фенотипом и самоидентифицируют себя по гендеру как женщины. Клинические проявления частичной андрогенрезистентности зависят от степени подверженности наружных половых органов на воздействие андрогенов [6]. Число CAG-повторов может обладать регулирующим эффектом на фенотипическое проявление некоторых мутаций гена AP, выраженных в синдроме андрогенрезистентности, особенно когда фенотипические проявления и эффекты от мутации соотносятся. Количество CAG-повторов ассоциировано с некоторыми андроген-зависимыми расстройствами, такими, как синдром поликистозных яичников [20], мужское бесплодие, рак простаты [17], и даже может иметь влияние на рост у мальчиков [26]. Высокая нечувствительность к андрогенам в тканях ГМ может давать свой вклад в развитие ГД [6].

Эстрогеновый рецептор (ЭР): два подтипа ЭР похожи по структуре и лиганд-связывающим доменам на 55%. ЭР обоих подтипов широко распространены по всему человеческому организму, каждый в разных тканях и с разной экспрессией [6]. В гипоталамусе и миндалях ГМ в большом количестве синтезируется мРНК ЭР α . Это может говорить о том, что популяция нейронов вовлечена в репродуктивную нейроэндокринную функцию точно так же, как и эмоциональная интерпретация событий человеческой жизни. В противоположность этому, структура гиппокампа, энторинальная кора и таламус являются областями, где доминирует ЭР β . Это гипотетически свидетельствует о том, что ЭР β вовлечен в когнитивные функции, неэмоциональную память, мотор-

ные функции. ЭР α играет крайне важную роль в регуляции репродуктивного нейроэндокринного поведения (и формирования адекватной фертильности). ЭР β ответственен за всё, что связано с нерепродуктивной деятельностью, такой, как обучаемость, память, тревога, настроение [27].

Ген ESR1, кодирующий белок ЭР α , расположен в хромосоме 6q25.1. Полиморфизм повторов -1174(TA)_n в ESR1 ассоциирован с такими состояниями, как ИБС, снижение минеральной плотности костной ткани, семейная преждевременная яичниковая недостаточность, эндометриоз. Функциональная важность повторов нуклеотидных участков до сих пор не ясна, есть сообщения о роли этих повторов в экспрессии гена. Полиморфизм ассоциирован с нарушениями психики, асоциальным поведением, кондуктивными расстройствами [28].

Ген ESR2, кодирующий ЭР β , локализован на хромосоме 14 (14q23). Повтор CA в не-транслируемом участке гена (1092+3607(CA)_n) ассоциирован со снижением минеральной плотности ткани и с уровнем глобулина, связывающего половые гормоны у женщин. При относительно низком числе повторов выявляется высокий уровень половых гормонов и низкий уровень секс-стероид-связывающего глобулина [6].

Прогестероновый рецептор PR (PR): ген PGR, кодирующий PR, локализован на участке 11q21-q23 и использует отдельные промоторы и сайты начала трансляции, чтобы производить две изоформы – PRA и PRB. Хотя PRA и PRB делят между собой несколько структурных доменов, они используют разные факторы транскрипции, которые обладают лишь некоторым перекрестом. PRB функционирует в качестве активатора транскрипции в большинстве клеток, в то время как PRA транскрипционно неактивен и функционирует как мощный лиганд-зависимый супрессор транскрипции рецепторов половых гормонов. Первые 1470 аминокислот PRA содержат ингибиторный домен; делеция N-конца PRA превращает его в мутантную форму, которая функционально неотличима от PRB. В PRA обнаружена однонуклеотидная последовательность +331G/A, ассоциированная с высоким риском рака эндометрия [6].

Прогестерон и PGR играют роль в половой дифференцировке ГМ крыс. Множество регионов ГМ грызунов-самцов обладают высокой

экспрессией гена PGR и проявляют крайнюю степень полового диморфизма [4, 6, 10, 29].

Андрогеновый рецептор является привлекательным кандидатом для исследования, потому что иногда можно наблюдать полную потерю его функции у индивидов с женским фенотипом и женской половой самоидентификацией при генотипе 46XY [6, 7, 20]. В дополнение к этому, полиморфизм (CAG)_nCAA-повторов, как известно, обладает регуляторным эффектом. В исследовании 2005 года было выявлено, что длинная последовательность (CAG)_nCAA-повтора очень часто встречается у транссексуалов MtF. Позже это же открытие было подтверждено в исследовании 2009 года на 112 транссексуалах MtF европеоидной расы. Точно такое же исследование случай-контроль на азиатской популяции (Япония, 2009) этого явления не подтвердило [6].

Полиморфизм ароматазы и ЭРβ изучался на трёх транссексуальных группах. В шведской популяции было выявлено, что длина последовательности (TTTA)_n в 4 интроне CYP19 не отличается от группы контроля (2005). Это открытие подтвердилось сначала на австралийской (2009), а затем на японской (2009) популяциях. Длина динуклеотида CA-повтора в пятом интроне гена ЭРβ также не отличалась в популяции транссексуалов и в группе контроля (шведская популяция, 2005) [6, 14, 21].

Проведено исследование однонуклеотидной последовательности SRD5α2 V89L у 100 транссексуалов MtF и 47 транссексуалов FtM с использованием групп контроля (915 женщин, 755 мужчин), где не было выяснено абсолютно чёткой ассоциации мутации SRD5α2 Val89Leu L с каким-либо видом транссексуализма. SRD5α2 был отвергнут как кандидат на «ген транссексуализма». Затем была выяснена встречаемость CYP17A2T>C в группе 102 MtF и 49 FtM. Чётких различий найдено не было. Однако же было выявлено различие у транссексуалов FtM и их партнёров-женщин: транссексуалы FtM в целом по генотипу были более схожи с транссексуалами MtF и мужчинами из группы контроля. Таким образом, ген CYP17 заявлен как кандидат на «ген транссексуализма FtM» [6, 9].

Половые гормоны делают большой вклад в половую дифференцировку ГМ, это доказано на биологических моделях, поэтому вполне очевидно предположение о том, что гены, которые участвуют в метаболизме половых

гормонов, также участвуют в половой дифференцировке [10, 23]. Из всех генов, которые вовлечены в биосинтез половых гормонов (CYP17, CYP19, SRD5α2), только CYP17 оказался теоретически ассоциирован с транссексуализмом FtM. Из исследуемых рецепторов половых гормонов (AR, ЭРβ, ЭРα, PGR) только AR теоретически ассоциирован с транссексуализмом MtF. Эта находка, подтверждённая в двух исследованиях [4, 6, 10, 16, 19, 25], может дать базу для теории вирилизации ГМ за счёт андрогенов [6, 24]. Полиморфизм CYP17 ассоциирован с высоким уровнем эстрадиола и прогестерона сыворотки крови и в настоящее время теоретически ассоциирован с транссексуализмом FtM [5]. Однако же правильность этого открытия не подтверждается на группе контроля (женщины), но этот парадокс гипотетически можно объяснить тем, что проявления этого полиморфизма начинаются в периоде эмбрионального развития и являются больше эпигенетическими [6, 15]. Как было изучено на грызунах, уровень половых гормонов важен, но важен и момент их действия, и продолжительность их действия [4].

Гены, подозреваемые в ГД, вовлечены в каскад гормональных реакций. Половая дифференцировка относится не только к половым гормонам, но и к генам, локализованным в половых хромосомах X и Y, экспрессируемым в неполовых тканях и всё равно вносящим половые различия в структуру организма [8].

Эффект половых хромосом. Недавний мета-анализ всех исследований, посвящённых распространению и схожести человеческих генов, объединил в себе 114863 индивида (61094 женщины, 53769 мужчин) европейского происхождения. Он показал, что между мужчинами и женщинами отсутствуют ауtosомальные различия, если говорить о 95% человеческого генома [9]. Остальные же 5% генома имеют следующие особенности: (1) только мужчины владеют Y-хромосомой, (2) половые различия обоих полов заложены в X-хромосоме, и при этом половой диморфизм достигается вероятным включением/выключением каких-либо генов, (3) женщины наследуют одну из X-хромосом от отца. Так, можно сделать вывод, что половые различия возникают не только за счёт гормонов гонад.

Одна из X-хромосом случайно выбирается в каждой клетке женского тела при транскрип-

ции, и теоретически возможна ситуация, когда в 50% клеток будет считываться информация с X-хромосомы, полученной от матери, а в других 50% - с X-хромосомы от отца.

Тогда женский организм мозаичен по своей структуре, и «половая принадлежность» разных тканей в одном и том же организме может отличаться. У мужчин такой мозаичности наблюдаться не может, поскольку их единственная X-хромосома наследуется от матери. В дополнение к этому, вынужденная инактивация каких-либо генов на X-хромосомах может сделать женский генотип более чувствительным к любым воздействиям окружающей среды, особенно в период эмбрионального развития, и это было продемонстрировано на биологических моделях (мышь) [4-6, 15].

Пациенты с синдромом Тёрнера обладают женским фенотипом, а их кариотип – 45X. В противоположность этому, пациенты с синдромом Клайнфельтера имеют мужские гениталии (включая и яички) и характеризуются кариотипом 47XXY. Даже у индивидов с кариотипом XXXXY есть яички. Однако у пациентов с синдромом Клайнфельтера (XXY), точно так же, как у пациентов с кариотипом XXXXY, яички аномальны, и фенотип этих пациентов частично феминизирован (женский хабитус, оволосение по женскому типу, гинекомастия, высокий тон голоса). Механизм этой феминизации неизвестен, он может быть связан с уровнем эстрогенов, поскольку он может быть повышен из-за наличия более чем 1 копии X-хромосомы. Похожим образом соотносится уровень эстрогенов у больных с синдромом Тёрнера и у почти здоровых женщин, хотя синдром Тёрнера выражен женским фенотипом, при его наличии так же выражена нехватка эстрогенов, а вот у здоровых женщин с кариотипом 46XX такой нехватки нет. При синдроме Тёрнера нет нормального развития молочных желёз, яичники с оогониями можно обнаружить только на стадии плода, а у взрослых они замещаются гонадным тяжем или вовсе отсутствуют [6]. Это подтверждает, что для нормального постнатального развития яичников необходимо наличие двух активных X-хромосом. Следовательно, базовая, принятая по умолчанию ситуация отсутствия Y-хромосомы не обеспечивает нормальной функциональности яичников при отсутствии второй адекватной копии X-хромосомы, и нормальный женский фенотип обеспечивается не только отсутствием Y-хромосомы, а присутствием двух функционирующих X-хромосом.

На биологических моделях (мышь) было проведено исследование по схеме генотипа четырёх вариантов (FCG). Ген, обуславливающий развитие тестикул (SRY), был удален из Y-хромосомы и перенесен в аутосому, и теоретически тестикулы должны были развиваться и в случае кариотипа XX, и при кариотипе XY. Получен результат, что у мышей с одинаковым фенотипом, но разным кариотипом нет различий в поведении [10]. Эта модель может продемонстрировать генетическую основу для половой дифференцировки ГМ. Так, например, мыши-самки с кариотипом XY проявляли большую агрессию, чем мыши-самки с кариотипом XX [4-6, 10].

Генетические аспекты половой дифференцировки ГМ. Некоторые проявления полового диморфизма ГМ и других общих для обоих полов тканей не могут быть зависимы только лишь от эффектов половых гормонов.

Ген SRY Y-хромосомы начинает работать в человеческом организме еще на стадии зиготы. У мышей транскрипция гена SRY начинается на стадии бластоцита. Помимо гонад, этот ген у мышей работает в головном мозге эмбриона. Взятые отдельно нейроны мезэнцефалона демонстрируют становление половой дифференцировки даже на стадии эмбрионального развития. Для объяснения такого вида половой дифференцировки было выдвинуто предположение, что экспрессия генов Y-хромосомы в головном мозге создаёт развитие нейрогенетического контура, то есть взаимодействие психики и генетического аппарата [4-6, 10, 22]. Эти факты демонстрируют прямое воздействие Y-хромосомы на ГМ мужских особей, которое обеспечено именно на генетическом уровне, без какой-либо необходимости наличия мужских половых гормонов.

Новая парадигма становления половой дифференцировки в тканях организма объединяет в себе и классический взгляд, и современный – в новую теорию добавлены дополнительные эффекты, зависящие от половых хромосом. Эти эффекты были систематизированы и обобщены Арнольдом в 2009 году [5, 6]. На генетическом уровне существует три фактора, определяющих половую дифференцировку, гендерную идентификацию и гендерную самоидентификацию индивида [5, 6]:

1. Ген SRY
2. Остальные гипотетические (еще не из-

вестные и не до конца изученные) гены X- и Y-хромосом

3. Конститутивная разница между кариотипами XX и XY.

Эта модель становления половой дифференцировки применима ко всем тканям и органам организма и отражает причины многообразия возможных оттенков фенотипа. Ранее всё, что касалось половой дифференцировки тканей, относили к половым гормонам и на них полностью возлагали всю ответственность [6]. Это искусственно разделяло организм на гонады и на «все остальные» ткани. В современной же модели этого искусственного разделения нет, и медицина снова возвращается к восприятию организма в целом [3, 5, 6, 14, 15, 21].

Перспективные исследования генетических причин ГД могут проводиться по двум направлениям. **Одним из вариантов** может быть изучение генетических причин полового диморфизма ЦНС, основанное на том, что ГД гипотетически является девиацией в половом диморфизме ГМ. Для обоснования этой гипотезы будут необходимы исследования особенностей синтеза и активности половых гормонов, связанные с внедрением современных молекулярных генетических методов для изменения действия гормонов в организме и в особенности их действия на неполовые клетки. Кроме этого, гипотетически в исследованиях этого типа можно использовать методы, связанные с манипуляциями на половых хромосомах [5, 6, 15].

Клетки многоклеточного организма несут одинаковый генетический материал, но различны по своей структуре и функции. Различия возникают в ходе развития организма, и очень многое зависит от половой дифференцировки. Эпигенетика ведет к изучению различных альтераций в потенциальной экспрессии генов [15, 22].

Теория эпигенетической регуляции экспрессии генов демонстрирует возможности взаимодействия наследственных факторов и факторов окружающей среды, и через это может проясниться возможность регуляции экспрессии генов в зависимости от факторов окружающей среды [6]. Эпигенетические изменения предлагают устойчивый и универсальный механизм, под действием которого ранние гормональные влияния могут вносить изменения в сам базис генома и впоследствии изменять уровень гормонов во взрослой жиз-

ни индивида и его поведение [15]. На модели грызунов продемонстрировано, что рецепторы половых гормонов подвержены эпигенетическим изменениям. Метилирование ДНК демонстрирует своё влияние на ЭР α – при определенных эпигенетических воздействиях в коре ГМ возрастает количество ЭР α у обоих биологических полов. Более того, самцы-крысы демонстрируют большую экспрессию ЭР α в сравнении с самками в определенных регионах коры ГМ. Касательно АР было показано, что метилирование промотора этого рецептора возрастает в присутствии тестостерона и уменьшается в присутствии эстрадиола [4, 8, 10, 15, 22]. С помощью эпигенетических механизмов организм способен к тонкой тканеспецифичной настройке плотности присутствия эстрогеновых, андрогеновых и прогестероновых рецепторов. Более того, эпигенетические механизмы сами зависят от половой дифференцировки тканей, и их активность в организме грызунов зависит от вида ткани [6, 15, 22]. Поскольку окружающая среда влияет на эпигеном, то эпигенетика может обеспечивать влияние психологических и социальных факторов на гендерную самоидентификацию индивида. Эта гипотеза подтверждена на исследовании крыс: юные самцы-крысы, воспитанные исключительно в обществе старших крыс-самок, демонстрировали повышение плотности ЭР α в коре ГМ по сравнению с контрольной группой, члены которой взращивались в среде с «родителями» обоих полов [6, 18].

Вторым направлением исследований особенностей ПС может стать изучение распространённости генов (включая однонуклеотидные полиморфизмы и особенности метилирования), которые встречаются у лиц с ГД [5].

На современном этапе все исследования по наследованию ГД чётко демонстрируют, что в ПС личности заложен генетический фактор [5, 6]. Неизвестно, какие генетические вариации вовлечены в синтез и активность половых гормонов (включая и их рецепторы). Дальнейшие исследования в этой области, в том числе с применением исследований ГМ *in vivo* (МРТ) и изучение полигенных ассоциаций полиморфизма генов у индивидов с нарушением гендерной самоидентификации, помогут пролить свет на точные причины гендерной дисфории и на становление половой самоидентификации у человека в целом [30].●

Литература / References:

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-5. Washington, D.C: Author, 2013. 947 p.
2. Ronald J. Comer. Abnormal Psychology (Loose Leaf) with Diagnostic Statistical Manual Update. Worth Publishers; Eighth Edition. 2013. 736 p.
3. Eli Coleman, Adler R. [et al]. World Professional Association for Transgender Health. Standards of Care for the Health of Transsexual, Transgender, and Gender Nonconforming People, Version 7., 2013. 9-11 p. (Коулман Э., Адлер Р. [и др.]. Стандарты медицинской помощи транссексуалам, трансгендерам и гендерно неконформным индивидуумам. Всемирная Профессиональная Ассоциация по здоровью транссексуалов, 2013. 7-ая версия. стр. 9-11. http://www.wpath.org/site_page.cfm?pk_association_webpage_menu=1351&pk_association_webpage=3936 (дата обращения 28.12.2016))
4. Arnold AP. Mouse models for evaluating sex chromosome effects that cause sex differences in non-gonadal tissues. *J. Neuroendocrinol.* 2009; 21 (4): 377-386.
5. Arnold AP. The organizational-activational hypothesis as the foundation for a unified theory of sexual differentiation of all mammalian tissues. *Horm Behav.* 2009; 55 (5): 570-578.
6. BPC Kreukels, Steensma TD, de Vries Annelou LC. Gender dysphoria and disorders of sex development: progress in care and knowledge. Focus on sexuality research. New York: Springer Science+Business Media. 2014. 357 p.
7. Auchus RJ, Miller WL. Defects in androgen biosynthesis causing 46, XY disorders of sexual development. *Semin. Reprod. Med.* 2012; 30 (5): 417-426.
8. Ngun TC, Ghahramani N, Sánchez FJ, Bocklandt S, Vilain E. The genetics of sex differences in brain and behavior. *Front. Neuroendocrinol.* 2011; 32 (2): 227-246.
9. Boraska V, Jerončić A, Colonna V, Southam L, Nyholt DR, Rayner NW et al. Genome-wide meta-analysis of common variant differences between men and women. *Hum. Mol. Genet.* 2012; 21 (21): 4805-4815.
10. McCarthy MM, Arnold AP, Ball GF, Blaustein JD, De Vries GJ. Sex differences in the brain: the not so inconvenient truth. *J. Neurosci.* 2012; 32 (7): 2241-2247.
11. Jessica Junger, Ute Habel, Sabine Bröhr, Josef Neulen, Christiane Neuschaefer-Rube, Peter Birkholz, Christian Kohler, Frank Schneider, Birgit Derntl. More than Just Two Sexes: The Neural Correlates of Voice Gender Perception in Gender Dysphoria / *PLoS One.* 2014; 9(11): e111672. doi: 10.1371/journal.pone.0111672
12. Zubiaurre-Elorza L, Junque C, Gomez-Gil E, Guillamon A. Effects of Cross-Sex Hormone Treatment on Cortical Thickness in Transsexual Individuals / *J Sex Med.* 2014 May; 11(5): 1248-61. doi: 10.1111/jsm.12491.
13. Heylens G, De Cuyper G, Zucker KJ, Schelfaut C, Elaut E, Vanden Bossche H et al. Gender identity disorder in twins: a review of the case report literature. *J. Sex Med.* 2012; 9 (3): 751-757.
14. The health of lesbian, gay, bisexual, and transgender people. Building a foundation for better understanding. Institute of Medicine. Washington, D.C: The National Academies Press, 2010. 366 p.
15. Burri A, Cherkas L, Spector T, Rahman Q. Genetic and environmental influences on female sexual orientation, childhood gender typicality and adult gender identity. *PLoS One.* 2011; 6(7): e21982.
16. Graupp M, Wehr E, Schweighofer N, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. Association of genetic variants in the two isoforms of 5 α -reductase, SRD5A1 and SRD5A2, in lean patients with polycystic ovary syndrome. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2011; 157 (2): 175-179.
17. Gu M, Dong X, Zhang X, Niu W. The CAG repeat polymorphism of androgen receptor gene and prostate cancer: a meta-analysis. *Mol. Biol. Rep.* 2012; 39 (3): 2615-2624.
18. Kurian JR, Olesen KM, Auger AP. Sex differences in epigenetic regulation of the estrogen receptor-alpha promoter within the developing preoptic area. *Endocrinology.* 2010; 151 (5): 2297-2305.
19. Li J, Coates RJ, Gwinn M, Khoury MJ. Steroid 5- α -reductase Type 2 (SRD5a2) gene polymorphisms and risk of prostate cancer: a HuGE review. *Am. J. Epidemiol.* 2010; 171 (1): 1-13.
20. Lin LH, Barakat MC, Maciel GA, Soares JM Jr, Barakat EC. Androgen receptor gene polymorphism and polycystic ovary syndrome. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2013; 120 (2): 115-118.
21. Knudson G, De Cuyper G, Bockting, W. Recommendations for revision of the DSM diagnoses of gender identity disorders: Consensus Statement of The World Professional Association for Transgender Health. *International Journal of Transgenderism.* 2010 12(2), 115-118. doi:10.1080/15532739.2010.509215
22. Menger Y, Bettscheider M, Murgatroyd C, Spengler D. Sex differences in brain epigenetics. *Epigenomics.* 2010; 2 (6): 807-821.
23. Miller WL, Auchus, RJ. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocr. Rev.* 2011; 32 (1): 81-151.
24. Montelli S, Peruffo A, Zambenedetti P, Rossipal E, Giacomello M, Zatta P et al. Expression of aromatase P450(AROM) in the human fetal and early postnatal cerebral cortex. *Brain Res.* 2012; 1475: 11-18.
25. Simanainen U, Brogley M, Gao YR, Jimenez M, Harwood DT, Handelsman DJ et al. Length of the human androgen receptor glutamine tract determines androgen sensitivity in vivo. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2011; 342 (1-2): 81-86.
26. Voorhoeve PG, van Mechelen W, Uitterlinden AG, Delemarre-van de Waal HA, Lamberts SW. Androgen receptor gene CAG repeat polymorphism in longitudinal height and body composition in children and adolescents. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2011; 74 (6): 732-735.
27. ter Horst GJ. Estrogen in the limbic system. *Vitam. Horm.* 2010; 82: 319-338.
28. Sundermann EE, Maki PM, Bishop JR. A review of estrogen receptor alpha gene (ESR1) polymorphisms, mood, and cognition. *Menopause.* 2010; 17 (4): 874-886.

29. Akison LK, Robker RL. The critical roles of progesterone receptor (PGR) in ovulation, oocyte developmental competence and oviductal transport in mammalian reproduction. *Reprod. Domest. Anim.* 2012; 47 Suppl 4: 288-296.

30. Jaimie F. Veale, M.A., Dave E. Clarke, Terri C. Lomax. Biological and psychosocial correlates of adult gender-variant identities: A review / *Personality and Individual Differences*, 2010; 48: 357–366 p.

Сведения об авторах

Прилепа Светлана Александровна, заведующая отделением эндокринологии ГУЗ Тульская областная клиническая больница №2 им. Л.Н. Толстого (Ясная Поляна, Тульская область, Россия); доцент кафедры внутренних болезней медицинского института ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», г. Тула, Россия
Вклад в статью: сбор и анализ литературы, написание текста статьи.

Медведева Елена Викторовна, ординатор кафедры внутренних болезней медицинского института ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», г. Тула, Россия.

Вклад в статью: сбор и анализ литературы, написание текста статьи.

Authors

Dr. Svetlana A. Prilepa, MD, Chief of the Endocrinology Unit, L. N. Tolstoy Tula Regional Clinical Hospital №2; Associate Professor, Department of Internal Medicine, Medical Institute, Tula State University, Tula, Russian Federation

Contribution: performed literature search and analysis.

Dr. Elena V. Medvedeva, MD, Intern, Department of Internal Medicine, Medical Institute, Tula State University, Tula, Russian Federation

Contribution: performed literature search and analysis.

Acknowledgements: There was no funding for this article.

Корреспонденцию адресовать:

Медведева Елена Викторовна,
300028 Россия, Тула, ул. 9 Мая, д. 8а, кв. 1

E-mail: larkolen@ya.ru

Corresponding author:

Dr. Elena V. Medvedeva,
9 Maya Street 8a, Tula, 300028, Russian Federation

E-mail: larkolen@ya.ru

Статья поступила: 09.01.17г.

Принята в печать: 06 .02.17г.