

© Коллектив авторов, 2008

Г.Р. Мутовин<sup>1</sup>, О.Г. Иванова<sup>2</sup>, С.С. Жулина<sup>1</sup>

## ГЕНЫ И ОНТОГЕНЕЗ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ; ОСНОВНЫЕ НАРУШЕНИЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ ПОЛА

<sup>1</sup>Кафедра медицинской генетики ГОУ ВПО РГМУ, <sup>2</sup>ГУЗ Родильный дом № 3 УЗ ЗАО Москвы

Авторы приводят данные литературы, посвященные вопросам участия различных генов в онтогенезе репродуктивной системы человека. Обсуждаются 8 уровней (типов) дифференцировки пола: генетический (генный и хромосомный уровни), гаметный, гонадный, соматический (морфологический), психический, социальный, гражданский (пол воспитания). Приводится классификация генетических нарушений репродукции.

**Ключевые слова:** онтогенез, репродукция, дифференцировка пола, гены, генетические нарушения.

Authors present literature data about participation of different genes in ontogenesis of humane reproductive system. They discuss 8 levels (types) of sexual differentiation: genetical (genic and chromosomal levels), gametic, gonadal, somatic (morphological), psychic, social, civil (upbringing gender) levels. Classification of genetical reproduction disorders is presented.

**Key words:** ontogenesis, reproduction, sexual differentiation, genes, genetical disorders.

Репродуктивная система – это система женских и мужских половых органов, обеспечивающих производство гамет, их способность к оплодотворению, зачатие (образование зиготы), преимплантацию и имплантацию зародыша в стенку матки, внутриутробное развитие зародыша, эмбриона и плода, его подготовку к условиям существования во внешней среде и детородную функцию женщины. Репродуктивное здоровье человека базируется на его геноме (геномном здоровье) или полной генетической системе, ответственной за наследование, происхождение и развитие всех структурных и функциональных особенностей организма в течение всего жизненного цикла [1].

Идентификация генов половой дифференцировки привела к созданию концепции, что половое развитие является следствием онтогенетической и функциональной интеграции множества генов (генной сети), участвующих в детерминации пола и реализации полового поведения [2–6]. Были идентифицированы 39 генов генной сети, контролирующих онтогенез репродуктивных органов [6].

В их число входят 8 генов половой дифференцировки, включая ген SRY, локализованный в хромосоме Y (Yp11.31-32), и 7 генов, локализованных на других хромосомах: ген Ftz-F1, кодирующий стероидогенный фактор 1 (SF1), или транскрипционный фактор Ad4BP; гены DAX-1, WT-1, SOX-2, SOX-3, SOX-9 и SOX-10.

Ген SRY — это ген мужского пола, ему принадлежит роль центрального регулятора экспрессии других генов. Он кодирует семенник-определяющий транскрипционный фактор (TDF/Tdf), стимулирующий развитие семенников из зачатка гонады, исходно одинаковой у зародышей обоего пола.

Ключевым регулятором репродукции служит также ген релизинг-гормона гипоталамуса (РГГ), кодирующий белок – декапептид, секретлируемый нейронами гипоталамуса. Этот белок поступает в передний отдел гипофиза путем гипоталамо-гипофизарной портальной циркуляции [7]. Поиск мутаций в гене РГГ был связан с диагностикой у ряда больных идиопатического гипогонадотропного гипогонадизма и преждевременного полового соз-

### Контактная информация:

Мутовин Геннадий Романович – д. м. н., проф., зав. каф. клинической генетики РГМУ

Адрес: 117997 г. Москва, ул. Островитянова, 1

Тел.: (495) 936-93-11, E-mail: szhylina@mail.ru

Статья поступила 19.12.08, принята к печати 10.06.09

ревания [8, 9]. Однако структурные мутации выявлены не были, что позволило заподозрить в геномах таких больших изменения процессов транскрипции, процессинга и трансляции [10].

В генную сеть репродуктивной системы включены гены тропных гормонов гипофиза и гены их рецепторов, находящихся в клетках-гонадотропах, которые секретируют лютеинизирующий гормон (ЛГ) и фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), поступающие с током крови в гонады, где они регулируют гаметогенные и гормональные функции. Гены ЛГ и ФСГ идентифицированы на хромосомах 2, 4, 6, 8, 11 и 19 [6, 11–13]. Они кодируют белки-гетеродимеры, состоящие из  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц [4, 14]. Первая субъединица идентична у ЛГ и ФСГ, а вторая субъединица определяет специфичность гормона.

Гены рецепторов к РГГ, ЛГ и ФСГ экспрессируются в мембранах клеток-мишеней и имеют структурное сходство по внеклеточному и трансмембранному доменам [4–6, 10–12, 14].

Следует отметить, что нарушения в любом звене цепи генных взаимодействий гипоталамус — гипофиз — гонады ведут к нарушениям репродукции. Например, описаны гипогонадотропный гипогонадизм (утрата синтеза ЛГ) и овариальный дисгенез (инактивация рецептора к ФСГ), синдром гликопротеиновой карбогидрат-недостаточности у женщин, олигоазооспермия у мужчин ( $\beta$ -субъединица ФСГ не способна связываться с  $\alpha$ -субъединицей), мужской псевдогермафродитизм (инактивация рецептора к ЛГ), гипергонадотропный гипогонадизм и бесплодие у женщин (инактивация рецептора к ЛГ), преждевременное половое развитие у мужчин (инактивация рецептора к ЛГ), неполная маскулинизация (инактивация  $\beta$ -субъединицы ФСГ).

В генную сеть репродуктивной системы входит ген антимюллерова гормона (АМГ), синтезируемого в клетках Сертоли в ответ на действие ФСГ и инициирующего регрессию мюллеровых структур у лиц мужского пола [6, 12].

В клетках Сертоли также экспрессируются гены рецепторов к АМГ. В регуляции их экспрессии участвуют факторы SF-1 и SOX-9 [4–6, 14].

В целом к генам общей генной сети системы репродукции уже отнесены 4139 генов, включая по 1200 генов, участвующих в развитии и функционировании матки, яичек и простаты, и 500 генов яичников [6]. При этом общее количество генов репродуктивных органов у женщин достигло 1739, у мужчин – 2439. И хотя женщины и мужчины имеют по 39 одинаковых генов, от которых зависит дифференцировка пола в раннем эмбриогенезе, мужской и женский пол по-разному влияет на скорость синтеза закодированных ими белков, и поэтому у них разное течение одних и тех же болезней и разная эффективность лечения одними и теми же лекарствами [10].

Кроме указанных выше генов, были идентифицированы также гены стероидогенеза и гаметогенеза в гонадах, гены вторичных половых признаков, гены бесплодия и др. [1, 5, 6, 11].

Таким образом, в общую генную сеть репродуктивной системы человека входят около 4,5–5 тыс генов.

### Онтогенез репродуктивной системы

Онтогенез репродуктивной системы начинается с появления первичных половых клеток — гоноцитов, которые выявляются на стадии 2-недельного эмбриона. Гоноциты мигрируют из кишечной эктодермы через энтодерму желточного мешка в область зачатков гонад, или половых валиков. Вплоть до 32-го дня эмбриогенеза они делятся путем митоза, формируя пул будущих зародышевых клеток. Дальнейшая дифференцировка гоноцитов зависит от пола развивающегося организма.

Онтогенез гонад сопряжен с онтогенезом органов мочевыводящей системы и надпочечников. У 3-недельного эмбриона в области нефрогенного тяжа формируется зачаток канальцев первичной почки, или пронефрос. На 3–4-й неделях каудальнее этих канальцев формируется зачаток самой первичной почки, или мезонефрос. К концу 4-й недели на вентральной стороне мезонефроса начинают формироваться из мезотелия зачатки гонад. Они представляют собой бипотенциальные клеточные образования. Пронефротические канальцы (протоки) соединяются с канальцами мезонефроса и называются вольфовыми протоками. В свою очередь, парамезонефральные, или мюллеровы протоки формируются из участков промежуточной мезодермы, которые обособляются под влиянием вольфовых протоков. На дистальном конце каждого из двух вольфовых протоков образуются выросты в виде зачатков мочеточников, которые прорастают в промежуточную мезодерму и формируют канальцы метанефроса — это вторичная, или окончательная (дефинитивная) почка.

### Формирование мужского пола

Формирование мужского пола начинается на 5–6-й неделях с преобразований вольфовых протоков и завершается к 5-му месяцу внутриутробного развития. На 6–8-й неделях из задних частей вольфовых каналов по верхнему краю первичной почки прорастает мезенхима, формирующая половой тяж (шнур), который разделяется и дает начало семенным трубочкам семенников. Из вольфовых протоков формируются выводящие пути, которые удлиняются и преобразуются в выносящие протоки, а из их нижней части образуются семенные пузырьки. Верхняя часть протока первичной почки становится придатком семенника (эпидидимис), а нижняя часть протока превращается в выносящий канал. После этого редуцируются (атрофируются) мюллеровы протоки, и от них оста-

ются только верхние концы (морганья гидатида) и нижние концы (мужская маточка). Последняя находится в толще предстательной железы (простаты).

Простата, семенники и куперовы железы развиваются из эпителия стенки мочеполового синуса (мочеиспускательного канала) под влиянием тестостерона, что обеспечивает маскулинизацию половых органов. Под контролем тестостерона развиваются структуры внутренних мужских половых органов, а при воздействии дегидротестостерона (производное тестостерона) формируются наружные мужские половые органы. Мышечные и соединительнотканые элементы простаты развиваются из мезенхимы. Половой член формируется из зачатка головки члена в половом бугорке. Половые складки срастаются и образуют кожную часть мошонки, в которую через паховый канал врастают выпячивания брюшины, куда затем смещаются яички. Смещение яичек в область таза к месту будущих паховых каналов начинается у эмбриона в 12 недель. Яички достигают мошонки только на 7–8-м месяце внутриутробного развития. В случае задержки опускания яичек в мошонку развивается одно- или двусторонний крипторхизм.

#### Формирование женского пола

Формирование женского пола происходит при участии мюллеровых протоков, из которых на 4–5-й неделях образуются зачатки внутренних женских половых органов: матка, фаллопиевы трубы, верхние  $\frac{2}{3}$  влагалища. Канализация влагалища, образование полости, тела и шейки матки происходят у плода 4–5 месяцев путем развития мезенхимы из основания тела первичной почки, что способствует уничтожению свободных концов половых шнуров. Мозговая часть яичников образуется из остатков тела первичной почки, а из половых валиков продолжается вращение половых шнуров в корковую часть будущих яичников. В них формируются примордиальные фолликулы, каждый из которых состоит из гоноцита, окруженного слоем фолликулярного эпителия — это резерв для будущих зрелых ооцитов (их около 2 тыс).

В конце 1-го года жизни мезенхима формирует соединительнотканную (белочную) оболочку яичника, поверх которой сохраняется неактивный зачатковый эпителий.

#### Уровни дифференцировки пола

Пол человека относится к комплексным понятиям, имеющим разные уровни дифференцировки.

Выделяют 8 уровней (типов) дифференцировки пола [7]:

- генетический (генный и хромосомный);
- гаметный пол (морфогенетическая структура мужских и женских гамет);
- гонадный (морфогенетическая структура семенников и яичников);
- гормональный (баланс мужских и женских половых гормонов);

- соматический, или морфологический (антропометрические и морфологические данные о половых органах и вторичных половых признаках);

- психический (психическое и сексуальное самоопределение индивида);

- социальный (определение роли индивида в семье и обществе);

- гражданский, или пол воспитания (регистрируется при выдаче паспорта).

При нормализации всех уровней дифференцировки пола и всех звеньев репродуктивного процесса развивается человек с нормальным мужским или женским полом, половыми и генеративными потенциями, половым самосознанием, психосексуальной ориентацией и поведением [11].

На рисунке приведена схема взаимосвязей разных уровней дифференцировки пола.

Началом дифференцировки пола считается 5-я неделя внутриутробного развития, когда формируется половой бугорок, потенциально представляющий либо зачаток головки полового члена, либо зачаток клитора.

С этого времени половые складки начинают преобразовываться либо в мошонку, либо в половые губы.

#### Генетический пол

Генный уровень генетического пола характеризуется экспрессией генов, определяющих дифференцировку бипотенциальных клеток либо по мужскому, либо женскому типу. На длинном плече хромосомы Y идентифицированы 92 гена:

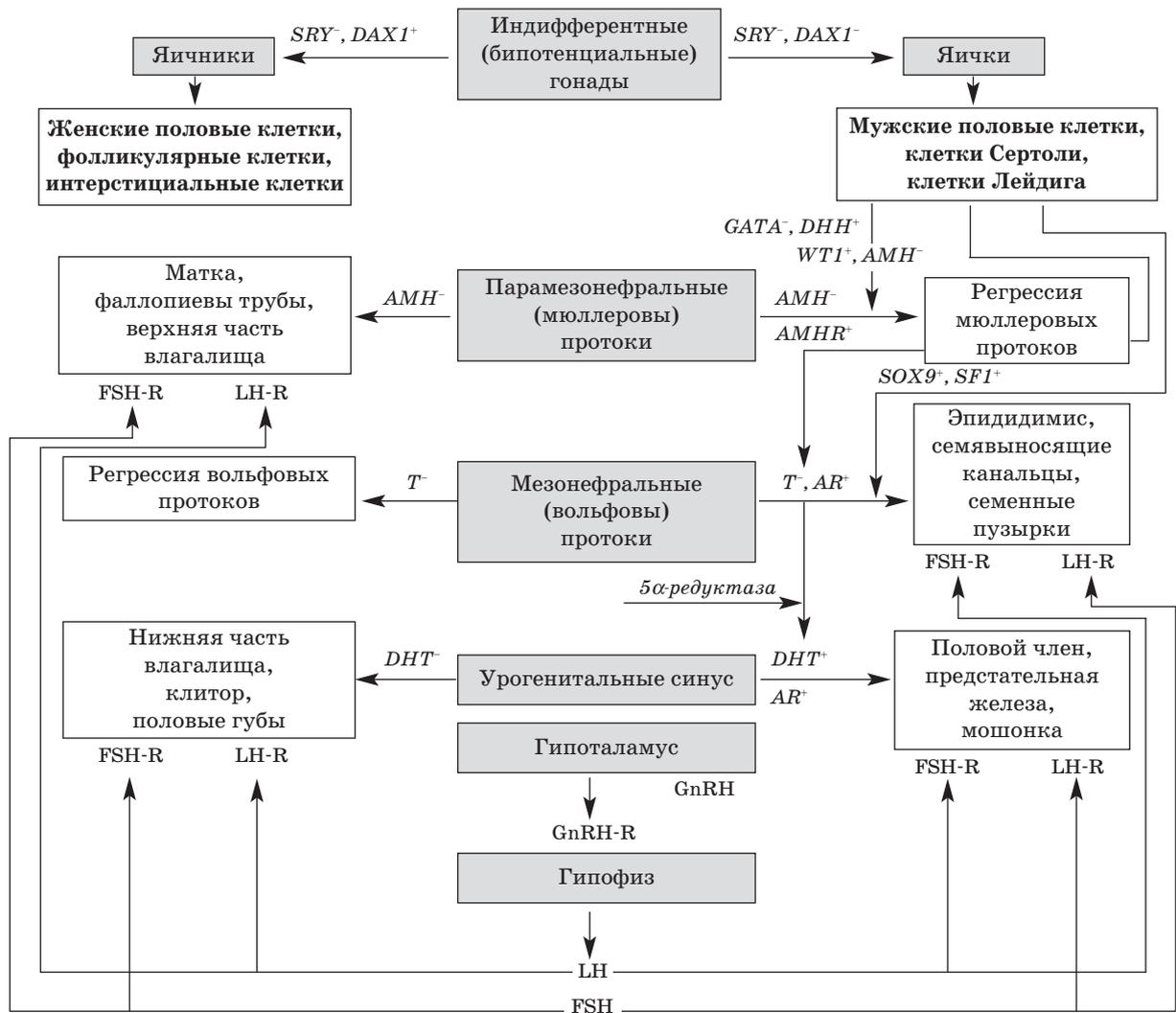
- GBY (ген гонадобластомы) или онкоген, инициирующий опухоль в дисгенетичных гонадах, развивающихся при мозаичных формах с кариотипом 45,X/46,XY у лиц с мужским и женским фенотипом;

- GCY (локус контроля роста) находится проксимальнее части Yq11. Его утрата и нарушение порядка его последовательностей обуславливают низкорослость;

- SHOX (локус псевдоаутосомного региона I) участвует в контроле роста;

- ген белка клеточных мембран, или H-Y-антиген гистосовместимости, ранее ошибочно считавшийся главным фактором детерминации пола.

Центральное место в сети генетического контроля развития по мужскому типу принадлежит гену SRY. Именно в этом гене обнаружено наибольшее количество мутаций, связанных с дизгенезией гонад и/или инверсией пола. В процесс дифференцировки по мужскому типу вовлечены несколько десятков генов, расположенных вне зоны локуса SRY. Для нормального полового развития требуется наличие не только гонад, дифференцированных по мужскому типу, но и экспрессия генов, контролирующая развитие зародышевых клеток. К таким генам относится ген фактора азооспермии AZF (Yq11), микроделеции которого вызывают нарушения сперматогенеза (олигозооспермия).



**Рисунок.** Взаимосвязи между разными уровнями дифференцировки пола.

*SRY*, *SOX9*, *DAX1*, *WT1*, *SF1*, *GATA4*, *DHH*, *DHT* – гены, участвующие в дифференцировке гонад и онтогенезе половых органов; FSH – фолликулостимулирующий гормон, LH – лютеинизирующий гормон, AMH – антимюллеров гормон, AMHR – ген рецептора AMHR, T – тестостерон, AR – ген андрогенного рецептора, GnRH – ген гонадотропин-рилизинг-гормона, GnRH-R – ген рецептора GnRH, LH-R – ген рецептора LH, FSH-R – ген рецептора FSH; «-» и «+» – отсутствие и наличие эффекта (по данным [6]).

Важная роль принадлежит генам, расположенным на хромосоме X и аутосомах. В первом случае – это ген *DAX1* (Xp21.2-21.3) [6]. Он расположен в доза-чувствительном локусе инверсии пола (DDS) и в норме экспрессируется у мужчин, участвуя в контроле развития семенников и надпочечников, что может привести к врожденной гипоплазии коры надпочечников. Например, дупликация DDS-участка ассоциируется с инверсией пола у XY-индивидов, а его утрата сопровождается мужским фенотипом и X-сцепленной врожденной недостаточностью коры надпочечников [6].

В гене *DAX1* идентифицированы крупные делеции, однонуклеотидные делеции и замены оснований. Они ведут к гипоплазии коры надпочечников, гипоплазии яичек вследствие нарушения дифференцировки стероидогенных клеток надпо-

чекников и гонад, что проявляется адреногенитальным синдромом и гипогонадотропным гипогонадизмом (из-за дефицита глюкокортикоидов, минералокортикоидов и тестостерона).

Следующая группа генов регулирует транскрипцию генов дифференцировки, участвующих в онтогенезе гонад. Среди них гены *WT1*, *LIM1*, *SF1* и *GATA4*. При этом гены *WT1* и *LIM1* участвуют в первичной, а гены *SF1* и *GATA4* – во вторичной детерминации гонад.

Первичная детерминация гонад по полу начинается с 6 недель, а вторичная их детерминация обусловлена гормонами, которые вырабатываются семенниками или яичниками. Ген *WT1* локализован на коротком плече хромосомы 11 (11p13) и ассоциирован с опухолью Вильямса. Его экспрессия обнаружена в гонадах, промежуточной мезо-

дерме и дифференцирующейся мезенхиме мета-нефроса. Показана роль этого гена как активатора, коактиватора и даже репрессора транскрипции, необходимого на стадии бипотенциальных клеток (до стадии активации гена SRY).

Мутации гена WT1 могут вызвать инверсию пола при дефиците регуляторных факторов, участвующих в половой дифференцировке. Ауто-сомно-доминантные синдромы, ассоциированные с мутациями гена WT1, – это WAGR-синдром, синдром Денис–Дрэша и синдром Фразера. WAGR-синдром обусловлен делецией гена WT1 и сопровождается опухолью Вильмса, аниридией, врожденными пороками развития мочеполовой системы, умственной отсталостью, дисгенезией гонад и предрасположенностью к гонадобластомам.

Синдром Денис–Дрэша обусловлен миссенс-мутацией в гене WT1 и редко сочетается с опухолью Вильмса, но для него характерны ранняя манифестация тяжелой нефропатии с потерей белка и нарушениями полового развития.

Синдром Фразера обусловлен мутацией в донорном сайте сплайсинга экзона 9 гена WT1 и проявляется дисгенезией гонад (женский фенотип при мужском кариотипе), поздним началом нефропатии и очаговым склерозом клубочков почек.

Ген SF1 (9q33) – это активатор (рецептор) транскрипции генов, участвующих в биосинтезе стероидных гормонов. Он активирует синтез тестостерона в клетках Лейдига и регулирует синтез ферментов, контролирующих продукцию стероидных гормонов в надпочечниках. Кроме того, ген SF1 регулирует экспрессию гена DAX1, у которого в промоторе обнаружен SF1-сайт.

Ген CFTR (7q31), известный как ген муковисцидоза, кодирует белок, отвечающий за трансмембранный транспорт ионов хлора. У мужчин-носителей мутантного аллеля гена CFTR часто наблюдаются двустороннее отсутствие семявыносящих протоков и аномалии придатков яичек, приводящие к обструктивной азооспермии.

Нарушения *хромосомного уровня* генетического пола связаны с нерасхождением хромосом, в результате чего вместо двух одинаковых или двух разных гоносом и аутосом могут быть:

а) числовые аномалии хромосом, включая дополнительные гоносомы и аутосомы; наличие лишней или отсутствие одной гоносомы и их мозаичные варианты – синдромы Клайнфельтера (полисомия по хромосоме X у мужчин, 47, XXY), полисомия по хромосоме Y у мужчин (47, XYY), трипло-X (полисомия по X-хромосоме у женщин, 47, XXX), синдром Шерешевского–Тернера (моносомия по хромосоме X у женщин, 45, XO); мозаичные анеуплоидии по гоносомам; маркерные или мини-хромосомы (дериваты одной гоносомы);

б) структурные аномалии хромосом, при которых выявляется часть одной гоносомы или аутосомы (микро- и макроделеции): делеция участка хро-

мосомы Y (локус Yq11) и потеря локуса AZF или гена SRY. Частота мутаций генов локуса AZF в 10 раз выше, чем частота мутаций в аутосомах. Следует отметить, что исследование локуса AZF стало обязательным правилом при экстракорпоральном оплодотворении (ЭКО), а также при обследовании мужчин с количеством сперматозоидов менее 5 млн на 1 мл спермы (азооспермия и олигоспермия тяжелой степени).

К числу макроделений хромосом относится синдром де ля Шапелля (46, XX-мужчина) – это гипогонадизм при мужском фенотипе, мужской психосоциальной ориентации и женском генотипе. Кроме микро- и макроделений, выделяют перипарацентрические инверсии. В семьях с невынашиванием беременности выявляются мозаичный сперматогенез и олигоспермия, обусловленные инверсиями хромосом 1, 3, 6, 7, 9, 13, 20 и 21.

Также наблюдаются транслокации в хромосомах 1, 3, 6, 7, 9, 13, 20, 21, включая:

- реципрокные и нереципрокные транслокации. Например, реципрокная Y-аутосомная транслокация, сопровождающаяся нарушением дифференцировки пола и репродукции у мужчин;
- редкие транслокации между гоносомами X–Y, Y–Y. Фенотип у таких больных может быть женским, мужским или двойственным;
- транслокации Робертсоновского типа между хромосомами 13 и 14;
- дицентрические хромосомы (с двумя центромерами) и кольцевые хромосомы (центрические кольца).

Нарушения *гаметного пола* связаны с образованием гамет. Это либо результат потери генетического контроля за миграцией первичных половых клеток (ППК) в закладки гонад, что приводит к снижению количества или даже полному отсутствию клеток Сертоли (синдром клеток Сертоли), либо это результат возникновения мейотических мутаций, обуславливающих нарушение конъюгации гомологичных хромосом на стадии зиготены.

Аномалии хромосом в гаметах ведут к их элиминации и последующей гибели зиготы, эмбриона, плода и новорожденного. Они являются причинами спонтанных аборт, замерших беременностей, мертворождений, рождений детей с пороками развития, ранней детской смертности.

*Гонадный пол.* Половая система обоих полов развивается в начале онтогенеза по единому плану параллельно с развитием выделительной системы и надпочечников – это индифферентная стадия. Дифференцировка гонадного пола предусматривает создание в организме морфогенетической структуры гонад: семенников или яичников.

Основными нарушениями гонадного пола являются агенезия или дисгенезия гонад (включая смешанный тип) и истинный гермафродитизм.

*Гормональный пол* – это поддержание в организме баланса мужских и женских половых гормонов.

Детерминирующим началом развития организма по мужскому типу служат два андрогенных гормона: антимюллеров гормон, или АМН (MIS-фактор), вызывающий регрессию мюллеровых протоков, и тестостерон.

MIS-фактор активируется под действием гена GATA4, локализованного в 19p13.2-33 и кодирующего белок-гликопротеин. Промотор этого гена содержит сайт, распознающий ген SRY, с которым связывается консенсусная последовательность – AACAAT/A.

Секреция гормона АМН начинается на 7-й неделе и продолжается до пубертатного возраста, затем резко падает и у взрослых сохраняется на очень низком уровне. АМН необходим для развития яичек, созревания сперматозоидов и ингибирования роста опухолевых клеток.

Под контролем тестостерона из вольфовых протоков формируются внутренние мужские половые органы. Этот гормон превращается в 5- $\alpha$ -тестостерон, и с его помощью из мочеполювого синуса формируются наружные мужские половые органы. Биосинтез тестостерона активируется в клетках Лейдига под действием активатора транскрипции, кодируемого геном SF. Важная роль в окончательном формировании наружных мужских половых органов принадлежит андрогенам, вырабатываемым в надпочечниках и яичках. При этом необходимы не только нормальный уровень андрогенов, но и нормально функционирующие их рецепторы, т. к., в противном случае, развивается синдром нечувствительности к андрогенам (ATS) [8, 9].

Андрогенный рецептор кодируется геном AR, локализованным в Xq11. В этом гене идентифицированы свыше 200 точковых мутаций, связанных с инактивацией рецептора.

Эстрогены и их рецепторы также играют роль во вторичной детерминации пола у мужчин и необходимы для улучшения их репродуктивной функции: созревания сперматозоидов и костной ткани.

Нарушения гормонального пола происходят вследствие дефектов биосинтеза и метаболизма андрогенов и эстрогенов, участвующих в регуляции строения и функционирования органов репродуктивной системы, что обуславливает развитие таких наследственных заболеваний, как адреногенитальный синдром, гипергонадотропный гипогонадизм и др.

При дефиците или полном отсутствии андрогенов (например, АМН) наружные гениталии у мужчин формируются по женскому типу, независимо от наличия или отсутствия эстрогенов.

Нарушения *соматического пола* связаны с дефектами образования рецепторов половых гормонов в тканях-мишенях, что ведет к развитию женского фенотипа при мужском кариотипе, или синдрома полной тестикулярной феминизации (синдром Морриса). Наружные гениталии имеют различную сте-

пень маскулинизации. Производные мюллеровых протоков – матка, фаллопиевы трубы отсутствуют, вагинальный отросток укорочен и слепо заканчивается. Производные вольфовых протоков – семяносящий проток, семенные пузырьки и придатки семенников гипоплазированы. В пубертате отмечается нормальное развитие грудных желез, за исключением бледности и уменьшения диаметра ареол сосков, скудное оволосение лобка и подмышечных впадин. При этом у пациентов нарушено взаимодействие андрогенов и их рецепторов, что ведет к тому, что генетические мужчины чувствуют себя как женщины. При гистологическом исследовании выявляются гиперплазия клеток Лейдига и клеток Сертоли, а также отсутствие сперматогенеза.

Примером неполной тестикулярной феминизации является синдром Рейфенштейна – мужской фенотип со значительными дефектами маскулинизации (микропенис, промежностная гипоспадия и крипторхизм), а также женский фенотип с умеренной клитеромегалией и незначительным сращением половых губ.

Кроме того, у фенотипических мужчин с полной маскулинизацией выделяют мягкую форму синдрома тестикулярной феминизации с гинекомастией, олигоозоспермией или азооспермией.

Рассмотрение нарушений *психического, социального и гражданского пола* касаются отклонений в половом самосознании и самовоспитании, половой ориентации и половой роли индивида и тому подобных психических, психологических и других социально значимых факторов полового развития и воспитания [2, 5, 16]. Одним из примеров нарушений психического пола является транссексуализм или патологическое стремление индивида к изменению своего пола. Нередко этот синдром называют сексуально-эстетической инверсией (эолизмом), или психическим гермафродитизмом.

Аутоидентификация и половое поведение индивида закладываются еще во внутриутробном периоде развития организма через созревание структур гипоталамуса, что в некоторых случаях может обусловить развитие интерсексуальности, т. е. двойственности строения наружных гениталий (например, при адреногенитальном синдроме). Такая двойственность приводит к неправильной регистрации гражданского (паспортного) пола.

Ведущие симптомы транссексуализма: инверсия половой идентичности и социализации личности, проявляющаяся в отвергании своего пола, психосоциальной дизадаптации и аутодеструктивном поведении. Мужской транссексуализм встречается значительно чаще женского (3:1). Природа болезни не ясна. Психиатрические позиции в целом не подтверждаются. В некоторой степени объяснением может быть гормонально-зависимая дифференцировка структур мозга, происходящая параллельно с развитием гениталий. Доказана связь уровня половых гормонов и нейротранс-

миттеров с половой идентификацией и психосоциальной ориентацией во время критических периодов развития ребенка. Генетической предпосылкой женского транссексуализма может стать недостаточность 21-гидроксилазы у матери и плода, вызванная пренатальным стрессом, частота которого значительно выше у больных по сравнению с обычной популяцией.

Следовательно, причины транссексуализма можно рассматривать с двух позиций. Первая — это нарушение дифференцировки психического пола как несоответствия между дифференцировкой наружных гениталий и дифференцировкой полового центра мозга (опережение первой и отставание второй дифференцировки). Вторая — это нарушение дифференцировки биологического пола и формирования последующего полового поведения в результате дефекта рецепторов половых гормонов. Не исключено, что эти рецепторы могут быть расположены в структурах мозга, необходимых для формирования полового поведения.

#### **Классификация генетических нарушений репродуктивной системы**

Классификации генетических нарушений репродукции учитывают особенности дифференцировки пола, генетический и клинический полиморфизм нарушений полового развития, спектр и частоту генетических, хромосомных и гормональных нарушений.

Одна из наиболее полных классификаций (M. Grumbach et al., 1998) выделяет:

#### **I. Нарушения дифференцировки гонад:**

- истинный гермафродитизм;
- дисгенезия гонад при синдроме Клайнфельтера;
- синдром дисгенезии гонад и его варианты (синдром Шерешевского–Тернера);
- полная и неполная формы XX-дисгенезии и XY-дисгенезии гонад. Например, дисгенезия гонад при кариотипе 46,XY.

Если ген SR<sub>Y</sub> определяет дифференцировку гонад в яички, то его мутации приводят к дисгенезии гонад у XY-эмбрионов. Это лица с женским фенотипом, высоким ростом, мужским телосложением и кариотипом. У них выявляются женское или двойственное строение наружных гениталий, не развиты молочные железы, имеют место первичная аменорея, гипоплазия матки и фаллопиевых труб и самих гонад, расположенных высоко в малом тазу. Нередко этот синдром называют чистой формой дисгенезии гонад с кариотипом 46,XY.

#### **II. Женский ложный гермафродитизм:**

##### **1) андроген-индуцированный:**

- врожденная гипоплазия коры надпочечников или адреногенитальный синдром — распространенное аутосомно-рецессивное заболевание, которое в 95% случаев является результатом дефицита фермента 21-гидроксилазы (цитохром P<sub>450</sub>C<sub>21</sub>);

- недостаточность ароматазы, или мутация гена CYP 19, ARO (ген P<sub>450</sub>-ароматазы), локализованного в сегменте 15q21.1;

- поступление андрогенов и синтетических прогестагенов от матери;

2) не андроген-индуцированный (вызван тератогенными факторами), связанный с пороками развития кишечника и мочевыводящих путей.

#### **III. Мужской ложный гермафродитизм:**

1) нечувствительность ткани яичек к ЛГ (агения и гипоплазия клеток);

2) врожденные дефекты биосинтеза тестостерона:

дефекты ферментов, влияющих на биосинтез кортикостероидов и тестостерона (варианты врожденной дисфункции коры надпочечников — ВДКН):

- дефект STAR (липоидная форма ВДКН);
- недостаточность 3β-HSD (3β-гидрокортикоид-дегидрогеназы);

- недостаточность гена CYP 17 (ген цитохрома P<sub>450</sub>C176) или 17α-гидроксилазы-17,20-лиазы;

2.2. дефекты ферментов, нарушающие биосинтез тестостерона в яичках:

- недостаточность CYP 17 (ген цитохрома P<sub>450</sub>C176);

- недостаточность 17β-гидростероиддегидрогеназы, тип 3 (17β-HSD3).

2.3. дефекты чувствительности тканей-мишеней к андрогенам:

2.3.1. нечувствительность (резистентность) к андрогенам:

- синдром полной тестикулярной феминизации (синдром Морриса);
- синдром неполной тестикулярной феминизации (болезнь Рейфенштейна);
- нечувствительность к андрогенам у фенотипически нормальных мужчин;

2.3.2. дефекты метаболизма тестостерона в периферических тканях — дефицит 5γ-редуктазы (SRD5A<sub>2</sub>) или псевдовагинальная перинеоскротальная гипоспадия;

2.3.3. дисгенетический мужской псевдогермафродитизм:

- неполная XY-дисгенезия гонад (мутация гена WT1) или синдром Фразера;
- X/XY-мозаицизм и структурные аномалии (Xp+, 9p-, 10q-);
- миссенс-мутация гена WT1, или синдром Денис–Дрэша;
- делеция гена WT1 или синдром WAGR;
- мутация гена SOX9, или кампомелическая дисплазия;

- мутация гена SF1;
- X-сцепленная тестикулярная феминизация или синдром Морриса;

2.3.4. дефекты синтеза, секреции и ответа на антимюллеров гормон — синдром персистенции мюллеровых протоков (СПМП);

2.3.5. дисгенетический мужской псевдогермафродитизм, вызванный материнскими прогестогенами и эстрогенами;

2.3.6. дисгенетический мужской псевдогермафродитизм, вызванный воздействием химических факторов среды.

#### IV. Неклассифицированные формы аномалий полового развития у мужчин:

- гипоспадия, двойственное развитие гениталий у ХУ-мужчин с множественными врожденными пороками развития.

Таким образом, онтогенез органов репродуктивной системы — это многозвеньевой процесс, крайне чувствительный к действию мутагенных и тератогенных факторов, обуславливающих появление наследственных и врожденных заболеваний, нарушений репродуктивной функции. В определенном смысле это один из примеров общности причин и механизмов развития и становления как нормальных, так и патологических функций, связанных с основными регуляторными и защитными системами организма.

Онтогенез репродуктивной системы характеризуют ряд особенностей:

- во-первых, генная сеть репродуктивной системы у мужчин и женщин отличается по количе-

ству генов — соответственно 1739 и 2439 генов (без учета генов, контролирующих экспрессию гормонов, участвующих в обеспечении нормальной репродукции, генов, связанных с репродуктивными нарушениями). Не исключено, что в ближайшие годы общая генная сеть репродуктивных органов выйдет по количеству генов на 3-е место после генной сети нервной системы (20–28 тыс генов) и эндокринной системы (свыше 10 тыс генов), т.к. в нее уже входят около 5 тыс генов;

- во-вторых, действие отдельных генов и генных комплексов в составе генной сети репродуктивной системы связано с действием половых гормонов и рецепторов к ним, что указывает на тесную генетическую связь между основными регуляторными системами организма;

- в-третьих, выделены многочисленные хромосомные нарушения дифференцировки пола, связанные с нерасхождением хромосом;

- в-четвертых: выделены нарушения развития соматического пола, связанные с дефектами образования рецепторов половых гормонов в тканях-мишенях и развитием женского фенотипа с мужским кариотипом — синдром полной тестикулярной феминизации (синдром Морриса).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Мутовин Г.Р. Основы клинической генетики (геномика и протеомика наследственной патологии). Учебное пособие для вузов в 2-х томах. Вып. 3. М.: ГЭОТАР-медиа, 2008.
2. Анохин К.В. Психофизиология и молекулярная генетика мозга. Основы психофизиологии. Под ред. Ю.И. Александрова. СПб.: Питер, 2001.
3. Васильченко Г.С. Сексопатология. Справочник. М.: Медицина, 1990.
4. Сорокина Т.И. Структура наследственной патологии у лиц с нарушением формирования и/или функционирования органов репродуктивной системы. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2006.
5. Угрюмов М.В. Нейроэндокринная регуляция в онтогенезе. М.: Наука, 1989.
6. Черных В.Б., Курило Л.Ф. Генетический контроль дифференцировки пола у человека. Генетика. 2001; 37 (10): 1317–1329, 1475–1485.
7. Эллиот В., Эллиот Д. Биохимия и молекулярная биология. Учебное пособие для вузов. Пер. с англ. Под ред. А.И. Арчакова. М.: «Наука/Интерпериодика», 2002.
8. Layman LC, Cohen DP, Jin M et al. Mutations in gonadotropin releasing hormone receptor gene cause hypogonadotropic hypogonadism. Nature Genet. (Letters). 1998; 18: 14–15.
9. Themmen AP, Martens JW, Brunner HG. Gonadotropin receptor mutations. J. Endocrinol. 1997; 153: 153–179.
10. Контева А.В., Дзенис И.Г., Бахарев В.А. Генетические нарушения гипоталамо-гипофизарной регуляции репродуктивной системы (обзор литературы). <http://www.rusmedserv.com/problreprod/2003/3/article-196.html>.
11. Дыгало Н.Н. Приобретение стероидами гормональных функций в эволюции и их эффекты в раннем онтогенезе. Успехи совр. биол. 1993; 113 (2): 162–175.
12. Черных В.Б., Курило Л.Ф. Синдром персистенции мюллеровых протоков (обзор литературы). Пробл. репродукции. 2001; 7, 4: 20–24.
13. De Roux N, Young J, Misrahi M et al. A family with hypergonadotropic hypogonadism and mutations in the gonadotropin releasing hormone receptor. New Eng. J. Med. 1997; 337: 1597–1602.
14. Шишкина Г.Т., Дыгало Н.Н. Гены, гормоны и факторы риска формирования мужского фенотипа. Успехи физиологических наук. 1999; 30 (3): 49–61.
15. Dufau ML. The luteinizing hormone receptor. Ann. Rev. Physiol. 1998; 60: 461–496.
16. Макаров О.В., Ковальчук Л.В. и др. Невынашивание беременности, инфекция, врожденный иммунитет. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2007.