
Роль генетических, гормональных и внешнесредовых факторов в процессах половой дифференцировки мозга

Е. К. Кудряшова, А. С. Масель,
И. И. Нагорная, И. Л. Никитина

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Северо-Западный федеральный медицинский
исследовательский центр» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Кудряшова Елена Константиновна,
ФГБУ «СЗФМИЦ» Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: aksi-lena@rambler.ru

*Статья поступила в редакцию
03.02.15 и принята к печати 16.02.15.*

Резюме

Влияние различных факторов на половое развитие очень вариабельно и сложно для исследования. Это связано с тем, что при изучении обычно невозможно оценить по отдельности влияние биологических и социальных факторов. В то время как большинство исследований исторически подчеркивают влияние генов и гормонов на половую идентификацию и полоролевые особенности, в последние годы чаще рассматриваются доказательства роли социального фактора и воспитания на половую идентификацию. Публикация посвящена обсуждению механизмов, лежащих в основе нарушений формирования пола и половой дифференцировки мозга. Проанализирована эволюция взглядов на данные процессы. Рассмотрены современные концепции механизмов нарушений формирования пола. Оценен вклад гормональных, молекулярно-генетических, эпигенетических и внешнесредовых факторов, оказывающих влияние на половую дифференцировку мозга. Обозначены актуальные направления и возможные перспективы для дальнейших научных исследований с целью разработки методов коррекции гендерных нарушений.

Ключевые слова: нарушения формирования пола, половая дифференцировка мозга, половая идентификация, полоролевое поведение.

Для цитирования: Кудряшова Е. К., Масель А. С., Нагорная И. И., Никитина И. Л. Роль генетических, гормональных и внешнесредовых факторов в процессах половой дифференцировки мозга. Артериальная гипертензия. 2015;21(1):40–47.

The role of genetic, hormonal and environmental influences on sexual differentiation of the brain

E. K. Kudryashova, A. S. Masel,
I. I. Nagornaya, I. L. Nikitina

Federal North-West Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Elena K. Kudryashova, MD, Federal North-West Medical Research Centre, 2 Akkuratov street, St Petersburg, 197341 Russia.
E-mail: aksi-lena@rambler.ru

Received 3 February 2015;
accepted 16 February 2015.

Abstract

Variables influencing gender development in humans are difficult to evaluate because it is usually impossible to tell apart the role of biological and social factors. While most studies of gender development and disorders of sex development have historically emphasized the importance of genes and hormones on gender identity and gender role, recently a significant role of socialization has become more evident. This article considers mechanisms underlying disorders of sexual development and brain sexual differentiation. Advanced concepts of disorders of sex development and sexual differentiation of the brain are discussed. Finally, the paper outlines the possible directions and targets for further investigation aimed at improving existing methods of health care for patients with disorders of sex development.

Key words: disorder of sex development, sexual differentiation of the brain, gender identity, gender role, gender behavior.

For citation: Kudryashova EK, Masel AS, Nagornaya II, Nikitina IL. The role of genetic, hormonal and environmental influences on sexual differentiation of the brain. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015;21(1):40–47.

Людей принято разделять на мужчин и женщин исторически, на основании половых признаков. Несмотря на внешнюю простоту определения половой принадлежности, осуществляемую на основании фенотипических признаков (строение наружных гениталий у младенцев, наличие тех или иных вторичных половых признаков у лиц более старшего возраста, особенности полоролевого поведения в обществе и прочее), пол — сложное и многокомпонентное физиологическое явление, к составляющим которого относятся генетический, гонадный, гормональный, фенотипический и психологический пол. Лишь при соответствии всех составляющих можно говорить о правильном формировании пола, в то время как несоответствие их ведет к различным вариантам нарушения формирования пола (НФП). Следует принимать во внимание факт,

что на ранних этапах эмбриогенеза плод является бипотенциальным, имея недифференцированные первичные гонады, предшественники как женских, так и мужских внутренних и наружных гениталий, бипотенциальную рецепцию к половым стероидам, то есть любые нарушения физиологии половой дифференцировки способны привести к разнообразным клиническим вариантам НФП, при которых половая принадлежность не является вполне очевидной и ставит перед клиницистом порой чрезвычайно трудную дилемму, состоящую в принятии решения о присвоении гражданского пола, развитие в котором будет наиболее комфортным для пациента. Данная проблема осложняется необходимостью прогнозирования психологического пола, который должен соответствовать выбранному анатомическому, ибо несоответствие последнего останется

причиной дискомфорта повзрослевшего пациента, стимулирующей к перемене пола либо драматическим решениям, связанным с перманентным психоэмоциональным дискомфортом. С этих позиций, учитывая, что присвоение гражданского пола происходит обычно в достаточно раннем возрасте, особое значение приобретает понимание механизмов формирования половой дифференцировки мозга и роли факторов, принимающих участие в данном процессе [1]. Настоящая публикация посвящена обзору современных представлений и фактических данных, полученных в процессе изучения основ половой дифференцировки мозга.

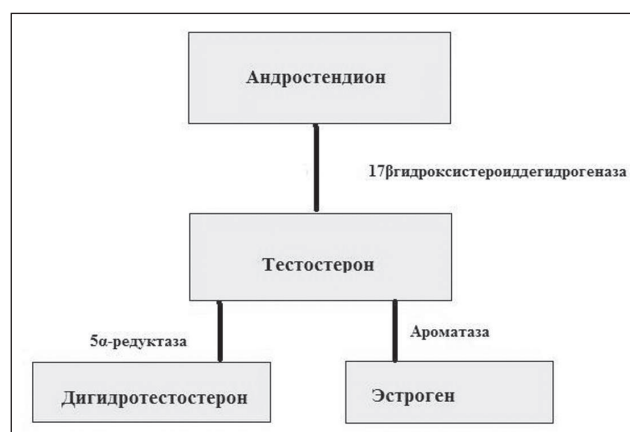
Во время внутриутробного развития головной мозг плода подвергается половой дифференцировке под воздействием многих факторов, наиболее изученными из которых являются половые гормоны [2, 3]. Таким образом, сексуальная ориентация и половая самоидентификация запрограммированы в структуре мозга еще задолго до рождения ребенка.

Дифференцировка гонад начинается в первые недели внутриутробного развития, в то время как половая дифференцировка мозга запускается на более позднем этапе внутриутробного развития (второй триместр беременности). Так как два этих процесса разделены во времени, вполне возможно, что и факторы, влияющие на развитие данных событий, будут различаться [3]. Состояние несоответствия этих двух внутриутробных необратимых процессов приводит к НФП. В случае неоднозначного анатомического пола при рождении степень маскулинизации половых органов может не отражать степени маскулинизации головного мозга.

Существует научная гипотеза, согласно которой половая дифференцировка мозга приводит к необратимым изменениям анатомического строения головного мозга и определяет его функциональные особенности, так как развивающиеся нейрональные связи и ядерные структуры таламической области подвержены гуморальной регуляции посредством как гормонов, вырабатываемых собственными гонадами плода, а именно тестостерона и дигидротестостерона, так и поступающих от матери через маточно-плацентарный барьер (рис. 1).

В XX веке впервые было установлено, что в раннем онтогенезе репродуктивная система существует в недифференцированном, одинаковом для обоих полов состоянии. При этом существует некий генетический фактор, который запускает развитие гонад по мужскому типу. При отсутствии этого генетического фактора развитие гонад идет по женскому типу [2]. В 90-х годах XX века был секвенирован тестисдетерминирующий ген SRY (sex region of Y chromosome), который кодирует

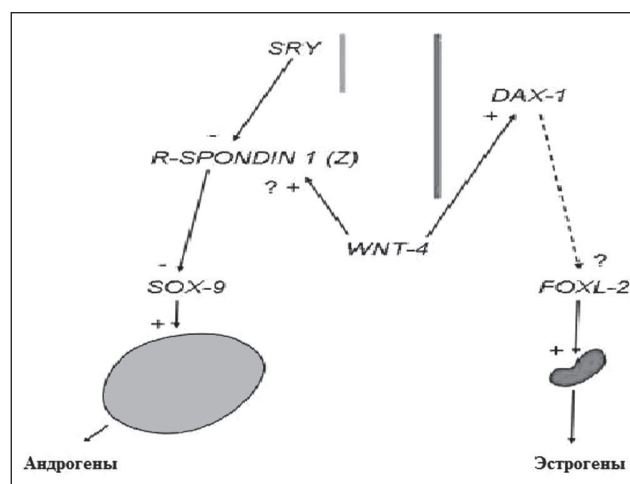
Рисунок 1. Фермент-опосредованный стероидогенез в гонадах



ключевой фактор инициации транскрипции генов, отвечающих за дифференцировку гонады по мужскому типу. Данное открытие ознаменовало начало эры понимания молекулярно-генетических механизмов формирования пола.

Под влиянием белка-продукта транскрипционной активности гена SRY в недифференцированной гонаде формируются клетки Сертоли и клетки Лейдига. В отсутствие же Y-хромосомы или при наличии мутаций в гене SRY недифференцированная гонада будет развиваться в яичники, или на ее месте сформируется соединительнотканый тяж без признаков дифференцировки по мужскому или женскому типу. Кроме генов высшего порядка (upstream genes), одним из которых является ген SRY, существуют гены второго порядка (downstream genes). Ген R-spondin-1 обладает индуцирующим действием при формировании пола в условиях отсутствия гена SRY (рис. 2). R-spondin-1 взаимодействует с геном SOX-9 и запускает развитие гонад по мужскому типу. Ген WNT-4 влияет как

Рисунок 2. Гены, участвующие в регуляции половой дифференцировки мозга



на развитие яичников, так и на развитие яйцек. Гиперэкспрессия этого гена влечет за собой активацию гена DAX-1 и останавливает маскулинизацию гонад у женщин. Ген DAX-1 является сцепленным с X-хромосомой геном, который экспрессируется в развивающемся яичнике и оказывает супрессирующее действие на SRY-ген. Гиперэкспрессия этого гена у трансгенных животных откладывает развитие тестикулярной ткани и может вести к образованию яичников у самцов [4]. Мутация в гене DAX-1 может приводить к врожденной гиперплазии коры надпочечников у особей женского пола. Такие девочки с вирильным синдромом воспитываются как женщины, однако при достижении пубертата изъявляют желание изменить свой пол [4, 5]. Классическая концепция развития женской половой системы при отсутствии сигнала с Y-хромосомы верна. Мутация в гене FOXL-2 ведет к развитию синдрома яичниковой недостаточности; этот ген был обнаружен в клетках гранулезы и отвечает за нормальное развитие яичников. Ген DAX-1 является геном-кандидатом для исследования, он запускает развитие недифференцированных гонад по женскому типу. К настоящему моменту неизвестно, как взаимодействуют эти два гена.

Для половой дифференцировки мозга у людей крайне важно прямое действие тестостерона. Например, мужчины с дефицитом ароматазы и, как следствие, дефицитом эстрогенов не имеют каких-либо проблем половой идентификации [6, 7].

Считается, что сексуальная дифференцировка человеческого мозга определяется в два периода, во время которых наблюдаются диморфные пики уровня тестостерона — во время беременности и перинатального периода. Начиная с полового созревания и далее гормоны вызывают активацию определенных нейронных сетей, таким образом изменяя функцию ранее организованных нейронных систем и поведенческие образцы, которые формируются намного раньше в онтогенезе [8].

Теория прямого действия тестостерона на головной мозг может быть поддержана исследованиями заболеваний, связанных с нарушением биосинтеза данного гормона. Различные мутации в гене рецептора андрогенов (AR), локализуемого на хромосоме Xq11–12, могут привести к синдрому полной нечувствительности к андрогенам [9]. У людей с данным заболеванием генетический пол — мужской (кариотип 46 XY), нормальное строение внутренних гениталий и правильный биосинтез андрогенов, а внешний и поведенческий фенотип — женский. Женщины с нормальным кариотипом (46 XX) и синдромом нечувствительности к андрогенам психологически ощущают себя в жен-

ском поле и не имеют никаких гендерных проблем [10]. В случае, когда плод мужского пола (кариотип 46 XY) имеет дефицит фермента стероидогенеза 5 α -редуктазы, который препятствует преобразованию тестостерона в дигидротестостерон, наружные половые органы и простата не развиваются должным образом. Это также верно для плодов с дефицитом фермента 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы-3, при котором наблюдается сниженная продукция тестостерона. Часто новорожденным детям с данной патологией ошибочно присваивается женский паспортный пол. В период полового созревания на фоне достаточной выработки тестостерона из гипертрофированного клитора формируется половой член и происходит опущение яичек, нарастает маскулинизация и начинают преобладать мужские черты. Несмотря на присвоенный в младенчестве женский паспортный пол, значительная часть этих детей впоследствии переходят в мужской пол (60%), очевидно, из-за эффекта тестостерона на ранних этапах эмбриогенеза [4].

В процессе дифференцировки мозга половой диморфизм наблюдается не только на ранних этапах развития, но и во взрослом состоянии. Публикуются данные, в которых показаны половые различия в познавательных областях [11] и в восприимчивости к неврологическим и психическим расстройствам [12]. Половой диморфизм включает в себя и структурные различия отделов головного мозга и различия в нейрональных связях между ними.

С использованием магнитно-резонансной томографии было исследовано присутствие сексуального диморфизма в различных отделах головного мозга (табл. 1). Значительные проявления различий между мужчинами и женщинами были найдены в различии толщины многих областей коры [13–15].

Гипоталамус является важным отделом головного мозга, который состоит из множества ядер с различными функциями, связывая нервную систему с эндокринной системой через гипофиз. Ядра гипоталамуса и смежные структуры сексуально диморфны.

Сексуально диморфное ядро преоптической области (SDN-POA) в 2,5 раза больше у мужчин, чем у женщин, и содержит в 2,2 раза больше клеток. Размер этого ядра существенно больше у мужчин [16]. Другие половые различия были найдены в ядре ложа терминальной полоски (BNST-dspm), которое также преобладало в размерах у мужчин [17]. Центральная часть ядра (BSTc) на 40% больше у лиц мужского пола и содержит почти вдвое больше нейронов. Разница в форме супрахиазмального ядра (SCN) предполагает половые различия в циркадных ритмах и сексуальной ориентации.

Таблица 1

ОТЛИЧИЯ ТОЛЩИНЫ РАЗЛИЧНЫХ УЧАСТКОВ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН

Преобладает у женщин	Преобладает у мужчин
Серое вещество	Белое вещество
Гиппокамп	Латеральные желудочки
Прецентральная борозда	Третий желудочек
Фронтальная борозда	Амигдала
Верхняя фронтальная борозда	Гипоталамус
Язычная извилина	Фронтотемпоральная кора
	Ангулярная борозда

Половая дифференцировка мозга регулируется присутствием половых гормонов и их рецепторов. Предложенные механизмы действия половых гормонов в мозге включают влияния на нейрогенез, миграцию клеток, клеточную дифференцировку, некроз клеток, передачу импульса и синаптогенез [18]. При гистохимическом исследовании гипоталамической зоны для определения представленности андрогеновых рецепторов более интенсивно происходит окрашивание у лиц мужского пола. Степень экспрессии бета-рецепторов к эстрогенам (ER β) коррелировала с уровнем циркулирующих эстрогенов. Эти результаты предполагают, что большинство половых различий в AR и окрашивании ER β было активировано разными уровнями половых гормонов, а не определено заранее.

В случае, когда дифференцировка мозга и гонад не сонаправлены, возможно возникновение такого состояния, как транссексуализм. Транссексуализм характеризуется выраженной убежденностью в принадлежности к противоположному полу в отсутствие анатомических нарушений, свидетельствующих о НФП. Данная убежденность имеет биологическую причину и не является результатом воздействия социальной среды. Ощущение транссексуальности впервые выражается в раннем детстве, но лишь

23 % случаев ведут к транссексуализму во взрослом возрасте. Распространенность транссексуализма мужской-в-женский пол — 1:30000, женский-в-мужской пол — 1:10000 [19]. Многие годы шли дискуссии о выяснении природы данного явления — психической или биологической. В истории науки существовало немало видов «лечения» такого состояния: например, лечение мужскими и женскими половыми гормонами, кастрация, психоанализ, иссечение гипоталамуса, лечение электрошоком, медикаментозная провокация эпилептических приступов, тюремное заключение. В 80-е годы XX века господствовала теория бихевиоризма, заключающаяся в том, что пол человека формируется под действием окружающей среды в виде воспитания, общества и другого [8]. Последствием приверженности данному учению является печально известная история Джона-Джоаны Реймер, когда в раннем неонатальном периоде в ходе оперативного вмешательства у мальчика были резецированы гениталии и присвоен женский пол. У этой «девочки» были проблемы с гендерной идентификацией в период полового созревания, и в дальнейшем он сменил пол обратно на мужской [20].

Помимо чувства принадлежности к противоположному полу, транссексуалам присущи соот-

Таблица 2

ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ ПОВЫШЕНИЮ РИСКА РАЗВИТИЯ НАРУШЕНИЙ ПОЛОВОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ МОЗГА

Генетические факторы	Редкие хромосомные мутации: 47 XYY (мужской-женский пол), 47 XXX (женский-мужской пол)
	Близнецовые исследования
	Синдром Клайнфельтера XXY (мужской-женский пол)
Эпигенетические факторы	Геномный импринтинг
Фенобарбитал/дефантаин	Употребление матерью при беременности
Гормоны	Экстрофия клоаки
	Дефицит фермента 5- α -редуктазы или 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы-3
	Девочки с врожденной гиперплазией коры надпочечников и гендерными проблемами
	Синдром полной нечувствительности к андрогенам 46 XY — женщины

ветствующие черты, такие как предпочтения, хобби и эмоциональность [3].

В настоящее время достаточно мало информации о факторах, способствующих повышению риска развития нарушений половой дифференцировки мозга. В таблице, построенной на основании работы Swaab D. F. (2004), представлена информация о таких факторах (табл. 2).

Близнецовые исследования показывают, что наследственные факторы играют значительную роль в половой дифференцировке мозга [21, 22]. Есть сообщения о нескольких случаях транссексуальности «мужской-в-женский пол» у пациентов с кариотипом 47 XYY, случай «женский-в-мужской пол» при полисомии X (47 XXX) и «мужской-в-женский пол» при синдроме Клайнфельтера (47 XXY) [19]. Значимых данных по наличию или отсутствию мутаций в гене SRX не было получено [23]. Полиморфизмы эстрогенового рецептора альфа (ER α), эстрогенового рецептора бета (ER β), длина повторов в гене андрогенового рецептора (AR) и полиморфизм гена ароматазы CYP19 увеличивают риск нарушения половой дифференцировки мозга [22, 24, 25]. Кроме того, различные гормональные нарушения увеличивают риск транссексуальности. Таким образом, на половую дифференцировку мозга в пренатальном периоде влияет прямое действие андрогенов на развивающийся мужской мозг и его отсутствие в случае женского мозга. К состоянию транссексуальности также могут приводить лекарственные препараты (дизрапторы), принимаемые матерью во время беременности, например, фенотербитал.

Множество научных исследований по данной тематике свидетельствуют, что половые гормоны играют важную роль в половой дифференцировке мозга. Однако, наиболее вероятно, что гормональные и генетические пути переплетены и зависят друг от друга [26]. Например, ген андрогенового рецептора располагается на X-хромосоме, и его экспрессия сексуально диморфна. Этот рецептор связывает андрогены, циркулирующие в разных концентрациях. Следовательно, развитие мозга будет зависеть от объединенной функции уровня экспрессии гена данного рецептора и концентраций андрогенов [27]. Исходя из этого, должны существовать и другие объяснения явлению транссексуальности, и это требует новых исследований. Гены, имеющие отношение к стероидогенезу, наиболее вероятно вовлечены в формирование транссексуальности. Публикация неоднозначных данных связана с тем, что значительная часть населения, имеющая генетические дефекты, которые могут привести к проблемам половой идентификации, не является транссексуалами, и наоборот, транссексуальность

не всегда имеет генетическое подтверждение. Поэтому внимание исследователей должно быть отвлечено от генетических детерминант стероидогенеза в сторону генетики и эпигенетики.

Изменения в фенотипе, вызванные различными механизмами, кроме мутаций, в основной последовательности дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), называют эпигенетическими. Эти механизмы включают метилирование ДНК, модификации гистонов, репозицию нуклеосом и другие [28]. Метилирование гистонов ассоциировано с репрессией транскрипции и ацетилирования со стимулирующей экспрессией генов. Ген фермента деметилазы локализуется на X- и Y-хромосомах, что может способствовать половым различиям в эпигенетических механизмах.

Еще один механизм, способный объяснить половой диморфизм, — инактивация X-хромосомы. Гены, участвующие в регуляции функций мозга, сильнее экспрессируются на X-хромосомах, чем на аутосомах [29]. Поскольку у мужчин есть только одна копия X-хромосомы, а у женщин две, гены, локализуемые на X-хромосомах, могут экспрессироваться сильнее у женщин. Значимость этих компенсаторных механизмов отчетливо можно проследить у людей, имеющих больше или меньше копий половых хромосом. Например, у лиц с синдромом Шерешевского-Тёрнера (моносомия X-хромосомы) чаще наблюдаются неврологические и поведенческие отклонения [30]; также в ряде исследований показаны изменения объема в различных областях мозга по сравнению с женщинами, имеющими нормальный кариотип 46 XX. Причина этих различий может состоять в том, что определенные гены экспрессируются на недостаточном уровне. Эффекты X-инактивации зависят от того, какая из хромосом задействована (материнская или отцовская), и от внешних влияний, включая половые гормоны. Для полного понимания генетически обоснованного контроля половых различий важно провести исследования генов, которые не подвергаются X-инактивации. В результате дозозависимого эффекта экспрессии X-сцепленных генов, мутаций или полиморфизмов в них, проявления у мужчин могут быть более выражены, что может объяснить более высокую распространенность транссексуальности у мужчин.

Данный обзор показывает, что генетические и эпигенетические факторы играют немаловажную роль в половой дифференцировке мозга. Вклад гормонов в этот процесс существенен, но не является единственно значимым. Множество генетических факторов выходят на первый план половой дифференцировки мозга еще задолго до активации гормо-

нов. Половые хромосомы являются главными кандидатами для изучения молекулярной регуляции сексуального диморфизма. Гены на Y- и X-хромосомах, которые не подвергаются X-инактивации, — кандидаты на запуск ранней фазы половых различий мозга. До того, как сформировались гонады, сцепленные с Y-хромосомой upstream и downstream гены и сцепленный с X-хромосомой ген DAX-1 при мутации могут влиять на развитие гонад и иногда даже приводить к несоответствию генетического и гонадного пола. Недавнее исследование показало, что ген SRY не только влияет на гены, запускающие развитие яичек, но также регулирует генную тираминазу A (MOA) сцепленную с X-хромосомой, которая катализирует окислительное удаление аминокислоты нейромедиаторов, таких как серотонин и допамин [31]. Эти системы нейромедиатора являются сексуально диморфными и оказывают большое влияние на мозг [15].

Хотя у определенного количества людей с транссексуализмом выявляются мутации рецепторов стероидогенеза, последние исследования не могли идентифицировать различия между транссексуалами и группой контроля [32]. Кроме того, множество людей с теми же самыми мутациями рецептора стероидогенеза не имеет проблем с половой идентификацией.

Очень важное открытие состоит в том, что половая дифференцировка мозга существует еще до развития гонад, указывая, что другие гены, вне гормональной системы, могут вносить свой вклад в этот процесс. Вероятно, есть взаимодействие между прямым влиянием генов и косвенным воздействием гормонов.

В отличие от генетических мутаций, эпигенетические модификации, такие как X-инактивация, являются непостоянными и могут быть обратимыми. Если эти эпигенетические модификации увеличивают или уменьшают экспрессию гена, который вызывает нарушения формирования пола, возможно, они могут быть идентифицированы и использованы как методы лечения и предотвращения гендерных проблем, приводящих к транссексуальности.

Самая большая проблема изучения данного вопроса состоит в том, что, используя экспериментальные модели, невозможно оценить поведение и гендерную принадлежность животных. В связи с этим исследователи вынуждены продолжать использовать человеческие «эксперименты природы», чтобы исследовать половую идентификацию.

Заключение

В последние годы было получено много доказательств влияния генетических и эпигенетических

факторов на половую функцию и структуру мозга. Различные результаты указывают на важность дальнейшей научной разработки в этом направлении, ведущих к большему пониманию проблемы и разработке способов предотвращения и лечения транссексуализма.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Никитина И. Л. Старт пубертата — известное и новое. Артериальная гипертензия. 2013;19(3):227–236. [Nikitina IL. The timing of puberty: well-known and new. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2013;19(3):227–236. In Russian].
2. Josso N. Professor Alfred Jost: the builder of modern sex differentiation. Sex Dev. 2008; 2(2): 55–63. doi:10.1159/000129690
3. Savic I, Swaab DF, Garcia-Falgueras A. Sexual differentiation of the human brain in relation to gender identity and sexual orientation. Funct Neurol. 2009;24:17–28. doi: 10.1016/B978-0-444-53630-3.00004-X
4. Blecher SR, Erickson RP. Genetics of sexual development: a new paradigm. Am J Med Genet. 2007;143A(24):3054–3068.
5. Swain A, Narvaez V, Burgoyne P, Camerino G, Lovell-Badge R. Dax1 antagonizes Sry action in mammalian sex determination. Nature. 1998;391(6669):761–767.
6. Carani C, Granata AR, Rochira V, Caffagni G, Aranda C, Antunez P et al. Sex steroids and sexual desire in a man with a novel mutation of aromatase gene and hypogonadism. Psychoneuroendocrinology. 2005;30(5):413–417.
7. Smith EP, Specker B, Bachrach BE, Kimbro KS, Li XJ, Young MF et al. Impact on bone of an estrogen receptor-alpha gene loss of function mutation. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(8):3088–3096. doi: 10.1210/jc.2007-2397.
8. Swaab DF. Sexual differentiation of the brain and behavior. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2007;21(3):431–444. doi:10.1016/j.beem.2007.04.003
9. Galani A, Kitsiou-Tzeli S, Sofokleous C, Kanavakis E, Kalpini-Mavrou A. Androgen insensitivity syndrome: clinical features and molecular defects. Hormones. 2008;7(3):217–229.
10. Wisniewski AB, Migeon CJ, Meyer-Bahlburg HF, Gearhart JP, Berkovitz GD, Brown TR et al. Complete androgen insensitivity syndrome: long-term medical, surgical, and psychosexual outcome. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(8):2664–2669.
11. Cohen-Bendahan CC, van de Beek C, Berenbaum SA. Prenatal sex hormone effects on child and adult sex-typed behavior: methods and findings. Neurosci Biobehav Rev. 2005;29(2):353–384.
12. Cahill L. Why sex matters for neuroscience. Nat Rev Neurosci. 2006;7(6):477–484.
13. Goldstein JM, Seidman LJ, Horton NJ, Makris N, Kennedy DN, Caviness VS et al. Normal sexual dimorphism of the adult human brain assessed by in vivo magnetic resonance imaging. Cereb Cortex. 2001;11(6):490–497.
14. Luders E, Narr KL, Thompson PM, Rex DE, Woods RP, Deluca H et al. Gender effects on cortical thickness and the influence of scaling. Hum Brain Mapp. 2006;27(4):314–324.
15. Cosgrove KP, Mazure CM, Staley JK. Evolving knowledge of sex differences in brain structure, function, and chemistry. Biol Psychiatry. 2007;62(8):847–855.
16. Swaab DF, Chung WC, Kruijver FP, Hofman MA, Hestiantoro A. Sex differences in the hypothalamus in the different stages of human life. Neurobiol Aging. 2003;24(1):1–16.

17. Allen LS, Gorski RA. Sex difference in the bed nucleus of the stria terminalis of the human brain. *J Comp Neurol.* 1990;302(4):697–706.

18. Jazin E, Cahill L. Sex differences in molecular neuroscience: from fruit flies to humans. *Nat Rev Neurosci.* 2010;11(1):9–17. doi: 10.1038/nrn2754

19. Lippa RA. Gender-related traits in transsexuals and non-transsexuals. *Arch Sex Behav.* 2001;30(6):603–614.

20. Diamond M, Sigmundson HK. Sex reassignment at birth. Long-term review and clinical implications. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1997;151(3):298–304.

21. Coolidge FL, Thede LL, Young SE. The heritability of gender identity disorder in a child and adolescent twin sample. *Behav Genet.* 2002;32(4):251–257.

22. Hare L, Bernard P, Sanchez FJ, Baird PN, Vilain E, Kennedy T et al. Androgen receptor repeat length polymorphism associated with male-to-female transsexualism. *Biol Psychiatry.* 2009;65(1):93–96. doi:10.1016/j.biopsych.2008.08.033

23. Hengstschlager M, van Trotsenburg M, Repa C, Marton E, Huber JC, Bernaschek G. Sex chromosome aberrations and transsexualism. *Fertil Steril.* 2003;79(3):639–640.

24. Henningsson S, Westberg L, Nilsson S, Lundstrom B, Ekselius L, Bodlund O et al. Sex steroid-related genes and male-to-female transsexualism. *Psychoneuroendocrinology.* 2005;30(7):657–664.

25. Bentz EK, Hefler LA, Kaufmann U, Huber JC, Kolbus A, Tempfer CB. A polymorphism of the CYP17 gene related to sex steroid metabolism is associated with female-to-male but not male-to-female transsexualism. *Fertil Steril.* 2008;90(1):56–59.

26. De Vries GJ. Minireview: Sex differences in adult and developing brains: compensation, compensation, compensation. *Endocrinology.* 2004;145(3):1063–1068.

27. Davies W, Wilkinson LS. It is not all hormones: alternative explanations for sexual differentiation of the brain. *Brain Res.* 2006;1126(1):36–45.

28. Vige A, Gallou-Kabani C, Junien C. Sexual dimorphism in non-Mendelian inheritance. *Pediatr Res.* 2008;63(4):340–347. doi: 10.1203/PDR.0b013e318165b896

29. Zechner U, Wilda M, Kehrer-Sawatzki H, Vogel W, Fundele R, Hameister H. A high density of X-linked genes for general cognitive ability: a run-away process shaping human evolution? *Trends Genet.* 2001;17(12):697–701.

30. Uematsu A, Yorifuji T, Muroi J, Kawai M, Mamada M, Kaji M et al. Parental origin of normal X chromosomes in Turner syndrome patients with various karyotypes: implications for the mechanism leading to generation of a 45, X karyotype. *Am J Med Genet.* 2002;111(2):134–139.

31. Wu JB, Chen K, Li Y, Lau YF, Shih JC. Regulation of monoamine oxidase A by the SRY gene on the Y chromosome. *Faseb J.* 2009;23(11):4029–4038. doi: 10.1096/fj.09-139097

32. Ujike H, Otani K, Nakatsuka M, Ishii K, Sasaki A, Oishi T et al. Association study of gender identity disorder and sex hormone-related genes. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2009;33(7):1241–1244. doi: 10.1016/j.pnpbp.2009.07.008.

Информация об авторах:

Кудряшова Елена Константиновна — врач-генетик, аспирант кафедры педиатрии ФГБУ «СЗФМИЦ» Минздрава России;

Масель Алиса Сергеевна — клинический ординатор научно-исследовательской лаборатории детской эндокринологии Института эндокринологии ФГБУ «СЗФМИЦ» Минздрава России;

Нагорная Ирена Игоревна — кандидат медицинских наук, врач высшей категории, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории детской эндокринологии Института эндокринологии ФГБУ «СЗФМИЦ» Минздрава России;

Никитина Ирина Леоровна — доктор медицинских наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией детской эндокринологии Института эндокринологии ФГБУ «СЗФМИЦ» Минздрава России.

Author information:

Elena K. Kudryashova, MD, geneticist physician, post graduate student, Department of Pediatrics, Scientific Laboratory of Pediatric Endocrinology, Federal North-West Medical Research Centre;

Alisa S. Masel, MD, Clinical Resident, Scientific Laboratory of Pediatric Endocrinology, Federal North-West Medical Research Centre;

Irena I. Nagornaya, MD, PhD, Senior Researcher, Scientific Laboratory of Pediatric Endocrinology, Federal North-West Medical Research Centre;

Irina L. Nikitina, MD, PD, DSc, Head, Scientific Laboratory of Pediatric Endocrinology, Federal North-West Medical Research Centre.