НАУКОВІ ОГЛЯДИ

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2019-23(4)-27

УДК: 575.18

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ І РІВНІ ВИЗНАЧЕННЯ СТАТІ У ЛЮДИНИ ТА ЇХ ПОРУШЕННЯ

Шевчук Т.І., Хлєстова С.С., Горбатюк С.М., Васенко Т.Б., Спрут О.В.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:
e-mail: SprutOV83@gmail.com

Статтю отримано 30 вересня 2019 р.; прийнято до друку 01 листопада 2019 р.

Анотація. Мета роботи - аналіз та узагальнення результатів досліджень вчених з проблем молекулярно-генетичних механізмів та рівнів визначення статі у людини. Аналіз літератури здійснено в наукометричних базах Google Scholar, MedLine, Web of Science, Scopus за 2014-2018 роки. Формування статі - це складний багаторічний процес, який забезпечується функціональною інтеграцією генетичних детермінант, їх продуктів та умов індивідуального розвитку, в яких він реалізується. Становлення статевого диференціювання проявляється на генетичному, гонадному, гормональному, соматичному, психологічному і соціальному рівнях, порушення будь-якого з яких може призвести до відхилень від нормального формування статі.

Ключові слова: генетика статі, X- та Y-хромосоми, рівні визначення статі, порушення формування статі.

Стать організму є важливою фенотиповою характеристикою, яка поєднує в собі ряд морфологічних і функціональних властивостей, що забезпечують відтворення нащадків і передачу їм спадкової інформації. Стать у людини - це ознака генетично детермінована, успадковується за законами Менделя, про що свідчить рівне співвідношення статей у кожному наступному поколінні. У людських популяціях стать визначається під час запліднення (сингамно) та залежить від гетерогаметної чоловічої особини, хоча деякі вчені стверджують, що стать залежить в однаковій мірі від обох батьків під час запліднення до утворення зиготи [28]. В основі детермінації статі людини лежить хромосомний механізм, який забезпечує рівне співвідношення та максимальну ймовірність зустрічі представників різних статей, що підтримує необхідну чисельність особин в популяції [23].

Стать організму як ознака розвивається на основі отриманої від батьків спадкової інформації і є наслідком онтогенетичної та функціональної інтеграції взаємодіючих генів, розташованих як в статевих хромосомах, так і в аутосомах. Стать реалізується при певних умовах індивідуального розвитку, зміна яких може стати причиною перевищення статі.

Процес диференціювання ознак статі пов'язані з ембріональним розвитком. Первинні зародкові клітини (гоноцити) виникають у раннього ембріона на 3-у тижні ембріогенезу в ектодермі жовточного мішка, потім мігрують в статеву складку, де і приймають участь в утворенні недиференційованої гонади, яка незалежно від хромосомної статі (XX чи XY) здатна розвиватися в двох напрямках і тому ще називається індіферентною. Подальша диференціація зачатків в статеві залози здійснюється в період з 4-го по 12-й тиждень внутрішньоутробного розвитку і на даному етапі повністю залежить від другої статевих хромосом. Присутність в каріотипі Y-хромосоми обумовлює розвиток первинних статевих клітин в напрямку чоловічої статі, тобто форму-

ються сперматозоїди і відповідні статеві органи, а при відсутності Y-хромосоми розвиток іде за жіночим шляхом. При каріотипі 46, XY розвиток чоловічої статі починається з моменту включення гену TDF (англ. testis-determining factor), фактору розвитку сім'яників, який діє як перемикач, що направляє розвиток по чоловічому шляху [27]. У людини експресія цього гена виявляється вже на стадії зиготи. Ген TDF сприяє формуванню з медулярної тканини типових сім'яників з сім'яними канальцями і клітинами Лейдига. При делеції або транслокації цього гена з Y-хромосоми на X- або іншу хромосому в профазі мейозу в потомстві можуть з'явитися ХУ-жінки або ХХ-чоловіки з різними порушеннями розвитку статевих органів. Ріст та розвиток мезонефричних і парамезонефричних протоків залежить від гормонів: тестостерону та інгібує фактору.

Мета роботи - аналіз та узагальнення результатів досліджень вчених з проблем молекулярно-генетичних механізмів та рівнів визначення статі у людини.

Аналіз літератури здійснено в наукометричних базах Google Scholar, MedLine, Web of Science, Scopus за 2014-2018 роки.

Хромосомні і молекулярно-генетичні основи первинної детермінації статі у людини

Статеві хромосоми давно зацікавили вчених, оскільки вони різні в чоловіків і жінок, мають свої власні специфічні типи успадкування і задіяні в первинному визначенні статі. Після появи цитогенетичних методів стала очевидною фундаментальна основа визначення статі у людини: жіноча - XX, чоловіча - XY. У людини Y-хромосома несе сильні облігатні детермінанти чоловічої статі. Структура Y-хромосоми та її роль у формуванні статі визначені як на молекулярному, так і на геномному рівнях [18, 19]. При мейозі у чоловіків статеві хромосоми (X та Y) кон'югують кінцями коротких плечей і підлягають рекомбінації в цій області. Ці сегменти називаються псевдоаутосомними, оскільки ці ділянки ідентичні між со-

бою і рекомбінують між собою в першому поділі мейозу подібно аутосомам. Крім ділянок, які є гомологічними в Х-хромосомі, є певна частка генів, які не мають гомологів і успадковуються лише по чоловічій лінії. Тому у людини присутність Y-хромосоми в каріотипі незалежно від кількості Х-хромосом забезпечує розвиток чоловічої статі, а особи з каріотипом 2AX0 є фенотипово жінками, незважаючи на зменшення дози Х-хромосоми.

На користь ролі Y-хромосоми як визначника розвитку яєчок свідчить ціла низка експериментів та аналіз різних делецій псевдоаутосом і специфічних областей Y-хромосоми у хворих з інверсією статі. За даними досліджень встановлено ділянку SRY (sex-determining region Y), яка розташована біля псевдоаутосомної області в Y-хромосомі (Yp11.31-32), кодує регуляторний транскрипційний фактор (складається з 204 амінокислот), який має споріднення до промоторів генів, що кодують розвиток ознак статі. Ген SRY має одну копію, довжина гена 1 т.п.н., він не містить інтронних ділянок, промотор має часто повторювані GC-послідовності довжиною 310 п.н. і структурні ділянки довжиною 612 п.н. Ген SRY експресується на початку внутрішньоутробного розвитку в клітинах статевих складок (гребінців) безпосередньо перед диференціацією яєчок. Транслокація гена SRY з Y-хромосоми на Х-хромосому призводить до 46, XX тестикулярного порушення формування статі [9]. Подальші дослідження становили, що у визначенні статевої приналежності залучені і інші гени, розташовані в Y-хромосомі.

Молекулярно-генетичний аналіз делецій довгого плеча (Yq11) фрагментів AZFa, AZFb, AZFc дозволив ідентифікувати сімейства генів, які можуть бути важливими при сперматогенезі [3]. Так, наприклад, в ділянці AZFc знаходиться ген DAZ (deleted in azoospermia), який кодує білки, пов'язані з функціонуванням РНК і експресуються лише в премейотичних статевих клітинах яєчка. Результати багатьох досліджень вказують на генетичну гетерогенність азооспермії, тому у чоловіків з ідіопатичним безпліддям необхідно проводити каріотипування або молекулярне дослідження Y-хромосоми [11]. Так, неефективність гормонотерапії чоловічого безпліддя може бути пов'язана з алельним поліморфізмом гена рецептора до фолікулостимулюючого гормону FSHR (follicle stimulating hormone receptor gene, 2p21) [4].

Для нормального розвитку гонад необхідні також гени, розташовані в Х-хромосомі. У деяких осіб з гонадним дисгенезом 46 XY спостерігали дуплікацію ділянки Xp21. Встановлено, що в цій ділянці знаходиться ген DAX1, білок якого функціонує як транскрипційний фактор [33]. Відмічається тісний регуляторний взаємозв'язок між генами DAX1 і SRY. Експресія гена SRY в певний критичний період розвитку призводить до утворення яєчок; надлишок продукту гена DAX1 при його дуплікації може пригнічувати нормальне функціонування SRY і призводити до формування яєчників. Інший ген в хро-

мосомі Х - ХН2, кодує фермент геліказу, яка розкручує ДНК і робить її більш доступною для транскрипційних факторів. Ген, який відповідає за утворення білка-рецептора клітинних мембран до тестостерону, також знаходиться в Х-хромосомі (ген AR) [10].

Крім того, встановлено, що існують аутосомні гени, які приймають участь у формуванні чоловічої статі. Одним із них є ген супресор пухлини Вільямса (WT1 - Wilm's tumor-associated gene 1), знаходиться в 11 хромосомі (11p13), експресується на стадії індивідуальних гонад, кодує фактор транскрипції, який у свою чергу зв'язується зі специфічними ДНК-послідовностями. Мутації в гені WT1 описані при синдромах Деніс-Дреша, WAGR, Фрейзера, вродженому нефротичному синдромі [2, 6]. Синдром Деніс-Дреша характеризується гонадним дисгенезом, нефропатією і розвитком нефробластоми. У пацієнтів з каріотипом 46, XY крім ниркових проявів відмічають зовнішні статеві органи сформовані за жіночим типом або невизначені, яєчка дисгенетичні, розташовані в пахових ділянках або інтраабдомінально. У осіб з каріотипом 46, XX зовнішні статеві органи сформовані нормально за жіночим типом, захворювання проявляється лише порушенням з боку нирок [14].

Інший аутосомний ген SOX9 (SRY - related HMG - box containing gene) локалізується в 17 хромосомі (q24-q25), експресується на стадії індивідуальних гонад, представлений мультикопійним геном-гомологом гену SRY. Мутації в гені SOX9 викликають камптотелічну дисплазію, при якій у індивідуумів з каріотипом 46, XY фенотипово розвивається жіноча стать [25, 29]. При відсутності однієї копії гена SOX9 яєчка не утворюються і розвиток іде в напрямку формування яєчників [20]. Але дуплікація гена у осіб з каріотипом XX призводить до інверсії статі і формування чоловічого фенотипу, тобто надлишок гена SOX9 сприяє утворенню яєчок навіть при відсутності гена SRY [8].

Вторинна детермінація статі у людини. Описані вище механізми первинної детермінації статі забезпечують формування гонад, але цього недостатньо для розвитку чоловічого або жіночого фенотипу. Вторинна детермінація статі обумовлена гормонами, які виробляються в статевих залозах, а також певними генами, які відповідають за синтез цих гормонів.

Детермінуючим генетичним визначником чоловічого фенотипу є ген MIS (Mullerian inhibiting substance) картований в області 19p13, активується в клітинах Сертоллі на 7 тижні розвитку, визначає синтез антимюллерового гормону, який обумовлює редукцію парамезонефричних протоків, контролює розвиток яєчок, дозрівання сперматозоїдів та інгібує розвиток пухлинних клітин. Ген складається з 5 екзонів, які кодують білок, що складається з 560 амінокислот. Промотор гена MIS містить SRY-специфічний сайт, з яким зв'язується певна послідовність транскрипційного фактору гена SRY. При відсутності антимюллерового гормону парамезонефричні протоки розвиваються в матку, маткові труби і

верхню частину піхви [26]. Мутації гену MIS викликають синдром персистенції вказаних протоків [30].

У вторинній детермінації чоловічої статі важливу роль відіграє тестостерон, синтез якого відбувається в клітинах Лейдига під дією транскрипційного фактору, який кодується геном SF1 (steroidogenic factor) [31]. Ген SF1 локалізується в довгому плечі хромосоми 9 (9q33); закодований в ньому стероїдогенний фактор транскрипції регулює експресію ряду генів, що приймають участь в продукції стероїдних гормонів та в розвитку внутрішніх і зовнішніх статевих чоловічих органів. Вважається, що ген SF1 регулює експресію гена DAX1, оскільки промотор останнього містить специфічний сайт для розпізнання транскрипційного фактору SF1. У свою чергу ген DAX1 може бути супресором гена SF1 і пригнічувати експресію гена SOX9.

Як відомо, для нормального розвитку чоловічої статеві системи необхідний не лише достатній рівень андрогенів, але й функціонування андрогенових рецепторів. У випадку відсутності рецепторів виникають різні варіанти синдрому нечутливості до андрогенів [24]. Ген, який кодує андрогенові рецептори, знаходиться в Х-хромосомі в локусі q11, має вісім екзонів, в яких описано більше 200 точкових мутацій.

Розвиток і функціонування яєчників також залежить від генетичної детермінанти. Для формування яєчників необхідна наявність двох структурно нормальних Х-хромосом, оскільки, як відомо, у жінок з каріотипом 45, Х характерні відсутність статевих клітин, дегенерація овоцитів, дисгенезія яєчників [17, 16]. Відразу після запліднення активні обидві Х-хромосоми. Впродовж першого тижня ембріогенезу визначається, яка хромосома буде інактивована. Важливу роль в цьому процесі відіграє центр інактивації в проксимальній ділянці Хр13, в якому локалізується ген XIST (англ. X inactivate specific transcript) [22]. Цей ген експресується лише на неактивній хромосомі; він відключений на активній Х-хромосомі як в жінок, так і в чоловіків; продукт гена - РНК, яка не кодує білок, залишається в ядрі в тісному зв'язку з Х-хромосомою.

Становлення статі поетапно можна продемонструвати у вигляді рівнів визначення статі: генетичний, гаметний, гонадний, гормональний, морфологічний або соматичний, психологічний, соціальний і громадянський. Порушення будь-якого рівня у людини може стати причиною відхилень у процесі становлення статевої ідентичності [5].

Основними порушеннями гонадного рівня визначення статі є агенезія або дисгенезія гонад і істинний гермафродитизм. Дисгенезія гонад - це група захворювань, яка характеризується неправильним розвитком тестикулярної тканини в результаті кількісних або якісних змін статевих хромосом або мутацій генів, що відповідають за розвиток гонад [21].

Порушення формування статі - це група вроджених захворювань, які характеризуються аномальною будовою зовнішніх і (або) внутрішніх статевих органів і (або)

патологічними змінами структури статевих хромосом. Основними клінічними проявами порушення формування статі є неправильна будова зовнішніх статевих органів. Це так званий псевдогермафродитизм, коли тканина гонад відповідає хромосомному набору людини, а зовнішні статеві органи неоднозначні або протилежної статі. Це є прикладом порушення соматичного рівня визначення статі. У хлопчиків виявляють різні форми гіпоспадії, крипторхізму та мікропеніс. У дівчаток порушення статі можна запідозрити при наявності вірилізації зовнішніх статевих органів у вигляді гіпертрофії клітора, формування загального сечостатевого отвору.

Жіночий псевдогермафродитизм частіше викликається вродженою гіперплазією кори наднирників - спадковим захворюванням дефекту ферментів кори наднирників. Це аутосомно-рецесивне захворювання, спричинене мутацією гена CYP21A2, що локалізований у хромосомній ділянці 6p21.3 [13]. Так, недостатність ферменту 21-гідроксилази блокує синтез глюко- і мінералокортикоїдів, їх попередники включаються в біосинтез андрогенів, викликаючи їх надмірний рівень [15]. При народженні дівчатка мають неоднозначні зовнішні статеві органи (збільшення клітора, злиття статевих губ), хлопчики мають нормальні статеві органи і в ранньому дитинстві можуть бути не діагностовані [1].

Причинами чоловічого псевдогермафродитизму є різні види мутацій генів задіяних у формуванні яєчок, а також різні форми нечутливості до андрогенів. Так, недостатність ферменту стероїд-5- α -редуктази (ферменту, який перетворює тестостерон в активний дигідротестостерон) призводить до фемінізації зовнішніх статевих органів у хлопчиків. Інше захворювання - Х-зчеплений синдром нечутливості до андрогенів (тестикулярна фемінізація) - обумовлене відсутністю андрогенних рецепторів в клітинах-мішенях [12]. При даному порушенні у осіб з каріотипом 46, ХУ жіночі зовнішні статеві органи, але сліпа піхва і відсутність матки і маткових труб, яєчка наявні в межах живота або в пахових каналах. Зовні такі люди виглядають як нормальні дівчатка з відповідним психосоціальним розвитком [32].

Основним критерієм сучасної класифікації порушень формування статі є результати цитогенетичних досліджень. Залежно від цього виділяють такі групи порушень: з каріотипом 46, ХУ; з каріотипом 46, ХХ; з патологічними статевими хромосомами. До першої групи порушень з каріотипом 46, ХУ відносять дисгенезію гонад (яєчок), порушення синтезу тестостерону, аномалії андрогенних клітин-мішеней. Група порушень з каріотипом 46, ХХ включає дисгенезію яєчників, вроджену гіперплазію кори наднирників і аномалії промежини. Група порушень формування статі в поєднанні зі змінами статевих хромосом представлена синдромом Шерешевського-Тернера, синдромом Клайнфельтера, змішаною дисгенезією яєчок.

Порушення психічного, соціального і громадянського рівнів визначення статі стосуються відхилень у ста-

тевій орієнтації і статевої самосвідомості. Прикладом порушень психологічної статі є транссексуалізм, який проявляється інверсією статевої ідентичності, відхиленням своєї статі, психосоціальною дезадаптацією і аутодеструктивною поведінкою [7].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Важливим є не лише картування та ідентифікація генів, які контролюють стать, а й вивчення стадій розвитку, на яких включаються або виключаються певні гени, а також в яких клітинах це відбувається.

2. Процес статевого диференціювання у людини дуже

складний і забезпечується взаємодією і взаємообумовленістю генетичних регуляторних систем, дисбаланс між якими може призвести до порушення статевого розвитку.

3. Дослідження ролі генетичних факторів у формуванні статі і етіології порушень визначення статі є пріоритетним напрямком сучасної біології, генетики і медицини, що активно розвивається. Знання про дану проблему та медичний пошук у її вирішенні є важливим для лікарів-генетиків.

Сучасні уявлення про генетичний контроль формування статі ще не повністю вивчені та потребують подальшого дослідження.

Список посилань

- Горовцова, М. В., & Семенович, О. Б. (2016). Пізні форми аденогенітального синдрому. Сучасний огляд проблеми. *Міжнародний науковий журнал*, 9, 22-25. Взято з http://nbuv.gov.ua/UJRN/mnj_2016_9_6.
- Готье, М. С., Уварова, Е. В., Солониченко, В. Г., Буралкина, Н. А., & Кумыкова, З. Х. (2014). Клинический случай порока развития матки и влагалища у пациентки с синдромом Фрейзера. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*, 5, 30-36. Взято с <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=309460>.
- Зяблицев, С. В., Кишеня, М. С., Чернобрицев, П. А., & Пищулина, С. В. (2013). Анализ генетических причин мужского бесплодия. Питание экспериментальной та клінічної медицини. *Збірник статей*, 17(1), 103-108.
- Жилкова, Є. С., Єгунькова, О. В., Фролов, О. М., & Федота, О. М. (2017). Однонуклеотидні поліморфізми G919A та A2039G гена FSHR у чоловіків з тяжкими формами непліддя. *Український журнал медицини, біології та спорту*, 3(3), 179-188.
- Кибрик, Н. Д., Ягубов, М. И., & Журавель, А. П. (2017). Расстройства половой идентификации: ошибки диагностики и тактики ведения пациентов. *Социальная и клиническая психиатрия*, 27(4), 63-69.
- Петросян, Э. К. (2013). Врожденный невротический синдром: этиология, диагностика, лечение (обзор литературы). *Вестник современной клинической медицины*, 6(6), 70-78.
- Розгон, О. В. (2016). Порушення сімейних прав трансгендерної особи у контексті доктрини прав людини. *Eurasian Academic Research Journal*, 5(05), 33-47.
- Сальникова, И. А., Уварова, Е. В., Колодкина, А. А., Мамедова, Ф. Ш., Трофимов Д. Ю., Зарецкая Н. В., ... Буяновская О. А. (2018). Нарушение детерминации пола и половой дифференцировки ребенка, зарегистрированного в женском поле. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*, 14(3), 92-103.
- Санникова, Е. С., Латышев, О. Ю., Самсонова, Л. Н., Кисилева, Е. В., Окминян, Г. Ф., & Касаткина, Э. П. (2017). Синдром де ля Шапелля: клинично-лабораторная характеристика четырех пациентов. *Проблемы эндокринологии*, 63(2), 124-126. doi: 10.14341/probl2017632124-126.
- Сорокман, Т. В., Молдован, П. М., Попелюк, Н. О., & Макарова, О. В. (2017). Генетична основа ендокринної патології. *Міжнародний ендокринологічний журнал*, 13(4), 249-256. doi:10.22141/2224-0721.13.4.2017.106650.
- Тавокина, Л. В., Бровко, А. О., Баронова, О. В., Москаленко, О. П., & Горовенко, Н. Г. (2016). Цитогенетична діагностика хромосомних аномалій за участю Y-хромосоми. *Вісник Черкаського університету. Серія "Біологічні науки"*, 1, 98-103. Взято з http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vchub_2016_1_14.
- Федорук, О. С., & Владиченко, К. А. (2015). Синдром тестикулярної фемінізації. *Здоров'я чоловіки*, 4(55), 43-44.
- Чернушин, С. Ю., & Лівшиць, Л. А. (2014). Методика аналізу мутацій гена CYP21A2 у хворих на вроджену гіперплазію кори наднирників. *Biotechnologia acta*, 7(1), 75-79.
- Щербак, Ю. О., Зелінська, Н. Б., Глоба, Є. В., & Шевченко, І. Ю. (2017). 46, XY - порушення статевого диференціювання, зумовлене мутацією в гені WT1. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*, 4(60), 85-89. doi: [https://doi.org/10.24026/1818-1384.4\(60\).2017.118775](https://doi.org/10.24026/1818-1384.4(60).2017.118775).
- Яроцький, М. Є., & Семенюк, Л. М. (2016). Генетичні фактори розвитку гіперандрогенії у жінок. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*, 4(56), 24-33.
- Arnold, P. (2017). A General Theory of Sexual Differentiation. *Journal of Neuroscience Research*, 95, 291-300. doi: 10.1002/jnr.23884.
- Arnold, A. P., Reue, K., Eghbali, M., Vilain, E., Chen, X., Ghahramani, N., ... Williams-Burris, S. M. (2016). The importance of having two X chromosomes. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.*, 371(1688), 20150113. doi: 10.1098/rstb.2015.0113.
- Bachtrog, D. Y. (2013). Chromosome evolution: emerging insights into processes of Y chromosome degeneration. *Nat Rev Genet.*, 2, 113-124. doi: 10.1038/nrg3366.
- Bachtrog, D., Mank, J. E., Peichel, C. L., Kirkpatrick, M., Otto, S. P., & Ashman, T. L., ... Vamori, J. C. (2014). Sex Determination: Why So Many Ways of Doing It? *PLoS Biol.*, 12(7). e1001899. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001899>.
- Bashamboo, A., & McElreavey, K. (2016). Mechanism of Sex Determination in Humans: Insights from Disorders of Sex Development. *Sex Dev.*, 10, 313-325. <https://doi.org/10.1159/000452637>.
- Dar, S. A., Nazir, M., Lone, R., Sameen, D., Ahmad, I., Wani, W. A., & Charoo, B. A. (2018). Clinical Spectrum of Disorders of Sex Development: A Cross-sectional Observational Study *Indian J. Endocrinol. Metab.*, 22(6), 774-779. doi: 10.4103/ijem.IJEM_159_18.
- Deng, X., Berletch, J. B., Nguyen, D. K., & Distech, C. M. (2014). X chromosome regulation: diverse patterns in development, tissues and disease. *Nat. Rev. Genet.*, 15(6), 367-78. doi: 10.1038/nrg3687.
- Gamble, T., & Zarkower, D. Sex determination. (2012). *Current Biology*, 22(8), 257-262. doi: [org/10.1016/j.cub.2012.02.054](https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.02.054).
- Hamann, S., Stevens, J., Vick, J. H., Bryk, K., Quigley, C. A., Berenbaum, S. A., & Wallen, K. (2014). Brain responses to sexual images in 46,XY women with complete androgen insensitivity syndrome are female-typical. *Horm Behav.*, 66(5), 724-30. doi: 10.1016/j.yhbeh.2014.09.013.

25. Hayk Barseghyan, Symon, A., Zadikyan, M., Almalvez, M., Segura, E. E., Eskin, A., ... Vilain, E. (2018). Identification of novel candidate genes for 46, XY disorders of sex development (DSD) using a C57BL/6J-Y POS mouse model. *Biology of Sex Differences*, 9, 8. doi: 10.1186/s13293-018-0167-9.
26. Jang Heub Kim, David T. MacLaughlin, & Patricia K. Donahoe. (2014. Sep.) Mullerian inhibiting substance/anti-Mullerian hormone: A novel treatment for gynecologic tumors. *Obstet. Gynecol. Sci.*, 57(5), 343-357. <https://doi.org/10.5468/ogs.2014.57.5.343>.
27. Mittwoch, U. (2013). Sex determination. *EMBO Rep.*, 14(7), 588-592. doi: 10.1038/embor.2013.84.
28. Nirmalchandra, K. Shetty. (2018). Inheritance of Chromosomes, Sex Determination, and the Human Genome: A New Paradigm. *Gender and the Genome*, 2(1), 16-26. <https://doi.org/10.1177/2470289718787131>.
29. Rodriguez Gutierrez, D., Eid, W., & Biason-Lauber, A. A. (2018). Human Gonadal Cell Model From Induced Pluripotent Stem Cells. *Front Genet.*, 9, 498. doi: 10.3389/fgene.2018.00498.
30. Seyedeh Zahra Shahrokhi, Faranak Kazerouni, & Firouzeh Ghaffari (2018). Anti-Mullerian Hormone: genetic and environmental effects. *Clinica Chimica Acta*, 476, 123-129. DOI:10.1016/j.cca.2017.11.027.
31. Song, Y., Fan, L., & Gong, C. (2018). Phenotype and Molecular Characterizations of 30 Children From China With NR5A1 Mutations. *Front. Pharmacol.*, 9, 1224. doi: 10.3389/fphar.2018.01224.
32. Walia, R., Singla, M., Vaiphei, K., Kumar, S., & Bhansali, A. (2018). Disorders of sex development: a study of 194 cases. *Endocr. Connect.*, 7(2), 364-371. doi: 10.1530/EC-18-0022.
33. Zhen-Yu She, & Wan-Xi Yang (2014). Molecular mechanisms involved in mammalian primary sex determination. *Journal of Molecular Endocrinology*, 53(1), R21-R37. doi: 10.1530/JME-14-0018.
- diagnosis errors and patient management tactics]. *Socialnaya i klinicheskaya psichiatriya - Social and Clinical Psychiatry*, 27(4), 63-69.
6. Petrosyan, E. K. (2013). Vrozhdenyj nevrocheskij sindrom: etiologiya, diagnostika, lechenie (obzor literatury) [Congenital neurotic syndrome: etiology, diagnosis, treatment (literature review)]. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny - Bulletin of modern clinical medicine*, 6(6), 70-78.
7. Rozghon, O. V. (2016). Porushennia simeinykh prav transhendernoi osoby u konteksti doktryny prav liudyny [Violation of the transgender person's family rights in the context of the human rights doctrine]. *Eurasian Academic Research Journal*, 5(05), 33-47.
8. Salnikova, I. A., Uvarova, E. V., Kolodkina, A. A., Mamedova, F. Sh., Trofimov D. Yu., Zareckaya N. V., ... Buyanovskaya O. A. (2018). Narushenie determinacii pola i polovoj differencirovki rebenka, zaregistrirovano v zhenskom pole [Violation of the determination of sex and sexual differentiation of a child registered in the female field Reproductive health of children and adolescents]. *Reproduktivnoe zdorove detej i podrostkov - Reproductive health of children and adolescents*, 14(3), 92-103.
9. Sannikova, E. S., Latyshev, O. Yu., Samsonova, L. N., Kisileva, E. V., Okminyana, G. F., & Kasatkina, E. P. (2017). Sindrom de lya Shapellya: kliniko-laboratornaya harakteristika chetyreh pacientov [Syndrome de la Chapelle: clinical and laboratory characteristics of four patients]. *Problemy endokrinologii - Problems of Endocrinology*, 63(2), 124-126. doi: 10.14341/probl2017632124-126.
10. Sorokman, T. V., Moldovan, P. M., Popeliuk, N. O., & Makarova, O. V. (2017). Henetychna osnova endokrynoi patolohii [Genetic basis of endocrine pathology]. *Mizhnarodnyi endokrynolohichnyi zhurnal - International Endocrinology Journal*, 13(4), 249-256. doi:10.22141/2224-0721.13.4.2017.106650.
11. Tavokina, L. V., Brovko, A. O., Baronova, O. V., Moskalenko, O. P., & Horovenko, N. H. (2016). Tsytohenetychna diahnostyka khromosomnykh anomalii za uchastiu Y-khromosomy [Cytogenetic diagnosis of chromosomal abnormalities involving the Y chromosome]. *Visnyk Cherkaskoho universytetu. Seriya "Biologichni nauky" - Bulletin of Cherkasy University. Series "Biological Sciences"*, 1, 98-103. Vziato z http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vchub_2016_1_14.
12. Fedoruk, O. S., & Vladychenko, K. A. (2015). Syndrom testykuliarnoi feminizatsii [Testicular feminization syndrome]. *Zdorove muzhchyny - Men's Health*, 4(55), 43-44.
13. Chernushyn, S. Yu., & Livshyts, L. A. (2014). Metodyka analizu mutatsii hena CYP21A2 u khvorykh na vrodzheni hiperplaziiu kory nadnymykyv [Methods for analysis of CYP21A2 gene mutations in patients with congenital adrenal cortex]. *Biotechnologia acta*, 7(1), 75-79.
14. Shcherbak, Yu. O., Zelinska, N. B., Hloba, Ye. V., & Shevchenko, I. Yu. (2017). 46, KhY - porushennia statevoho dyferentsiuvannia, zumovlene mutatsiieiu v heni WT1 [46, XY is a sexual differentiation disorder caused by a mutation in the WT1 gene]. *Klinichna endokrynolohiia ta endokrynnna khirurhiia - Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*, 4(60), 85-89. doi: [https://doi.org/10.24026/1818-1384.4\(60\).2017.118775](https://doi.org/10.24026/1818-1384.4(60).2017.118775).
15. Iarotskyi, M. Ye., & Semeniuk, L. M. (2016). Henetychni faktory rozvytku hiperandrohenii u zhynok [Genetic factors of hyperandrogenism in women]. *Klinichna endokrynolohiia ta endokrynnna khirurhiia - Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*, 4(56), 24-33.
16. Arnold, P. (2017). A General Theory of Sexual Differentiation. *Journal of Neuroscience Research*, 95, 291-300. doi: 10.1002/jnr.23884.

17. Arnold, A. P., Reue, K., Eghbali, M., Vilain, E., Chen, X., Ghahramani, N., ... Williams-Burris, S. M. (2016). The importance of having two X chromosomes. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.*, 371(1688), 20150113. doi: 10.1098/rstb.2015.0113.
18. Bachtrog, D. Y. (2013). Chromosome evolution: emerging insights into processes of Y chromosome degeneration. *Nat Rev Genet.*, 2, 113-124. doi: 10.1038/nrg3366.
19. Bachtrog, D., Mank, J. E., Peichel, C. L., Kirkpatrick, M., Otto, S. P., & Ashman, T. L., ... Vamori, J. C. (2014). Sex Determination: Why So Many Ways of Doing It? *PLoS Biol.*, 12(7). e1001899. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001899>.
20. Bashamboo, A., & McElreavey, K. (2016). Mechanism of Sex Determination in Humans: Insights from Disorders of Sex Development. *Sex Dev.*, 10, 313-325. <https://doi.org/10.1159/000452637>.
21. Dar, S. A., Nazir, M., Lone, R., Sameen, D., Ahmad, I., Wani, W. A., & Charoo, B. A. (2018). Clinical Spectrum of Disorders of Sex Development: A Cross-sectional Observational Study *Indian J. Endocrinol. Metab.*, 22(6), 774-779. doi: 10.4103/ijem.IJEM_159_18.
22. Deng, X., Berletch, J. B., Nguyen, D. K., & Distech, C. M. (2014). X chromosome regulation: diverse patterns in development, tissues and disease. *Nat. Rev. Genet.*, 15(6), 367-78. doi: 10.1038/nrg3687.
23. Gamble, T., & Zarkower, D. Sex determination. (2012). *Current Biology*, 22(8), 257-262. doi: [org/10.1016/j.cub.2012.02.054](https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.02.054).
24. Hamann, S., Stevens, J., Vick, J. H., Bryk, K., Quigley, C. A., Berenbaum, S. A., & Wallen, K. (2014). Brain responses to sexual images in 46,XY women with complete androgen insensitivity syndrome are female-typical. *Horm Behav.*, 66(5), 724-30. doi: 10.1016/j.yhbeh.2014.09.013.
25. Hayk Barseghyan, Symon, A., Zadikyan, M., Almalvez, M., Segura, E. E., Eskin, A., ... Vilain, E. (2018). Identification of novel candidate genes for 46, XY disorders of sex development (DSD) using a C57BL/6J-Y POS mouse model. *Biology of Sex Differences*, 9, 8. doi: 10.1186/s13293-018-0167-9.
26. Jang Heub Kim, David T. MacLaughlin, & Patricia K. Donahoe. (2014. Sep.) Mullerian inhibiting substance/anti-Mullerian hormone: A novel treatment for gynecologic tumors. *Obstet. Gynecol. Sci.*, 57(5), 343-357. <https://doi.org/10.5468/ogs.2014.57.5.343>.
27. Mittwoch, U. (2013). Sex determination. *EMBO Rep.*, 14(7), 588-592. doi: 10.1038/embor.2013.84.
28. Nirmalchandra, K. Shetty. (2018). Inheritance of Chromosomes, Sex Determination, and the Human Genome: A New Paradigm. *Gender and the Genome*, 2(1), 16-26. <https://doi.org/10.1177/2470289718787131>.
29. Rodriguez Gutierrez, D., Eid, W., & Bason-Lauber, A. A. (2018). Human Gonadal Cell Model From Induced Pluripotent Stem Cells. *Front Genet.*, 9, 498. doi: 10.3389/fgene.2018.00498.
30. Seyedeh Zahra Shahrokhi, Faranak Kazerouni, & Firouzeh Ghaffari (2018). Anti-Mullerian Hormone: genetic and environmental effects. *Clinica Chimica Acta*, 476, 123-129. DOI:10.1016/j.cca.2017.11.027.
31. Song, Y., Fan, L., & Gong, C. (2018). Phenotype and Molecular Characterizations of 30 Children From China With NR5A1 Mutations. *Front. Pharmacol.*, 9, 1224. doi: 10.3389/fphar.2018.01224.
32. Walia, R., Singla, M., Vaiphei, K., Kumar, S., & Bhansali, A. (2018). Disorders of sex development: a study of 194 cases. *Endocr. Connect.*, 7(2), 364-371. doi: 10.1530/EC-18-0022.
33. Zhen-Yu She, & Wan-Xi Yang (2014). Molecular mechanisms involved in mammalian primary sex determination. *Journal of Molecular Endocrinology*, 53(1), R21-R37. doi: 10.1530/JME-14-0018.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ И УРОВНИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЛА У ЧЕЛОВЕКА И ИХ НАРУШЕНИЯ

Шевчук Т. І., Хлестова С. С., Горбатюк С. М., Васенко Т. Б., Спрут О. В.

Аннотация. Цель работы - анализ и обобщение результатов исследований ученых по проблемам молекулярно-генетических механизмов и уровней определения пола у человека. Анализ литературы проведено в наукометрических базах Google Scholar, MedLine, Web of Science, Scopus за 2014-2018 годы. Формирование пола - это сложный многоэтапный процесс, который обеспечивается функциональной интеграцией генетических детерминант, их продуктов и условий индивидуального развития, в которых он реализуется. Становление полового дифференцирования проявляется на генетическом, гонадном, гармональном, соматическом, психологическом и социальном уровнях, нарушение какого либо из них, может привести к нарушениям нормального формирования пола.

Ключевые слова: генетика пола, X- и Y- хромосома, уровни определения пола, нарушения формирования пола.

MOLECULAR GENETIC MECHANISMS, HUMAN SEX DETERMINATION LEVELS AND DISORDERS OF SEXUAL DIFFERENTIATION

Shevchuk T.I., Khliestova S.S., Horbatiuk S.M. Vasenko, T.B., Sprut O.V.

Annotation. The purpose of this work - an analysis and a summary of results of scientific research on problems of molecular genetic mechanisms and human sex determination levels. Literature analysis was performed in scientometric databases of Google Scholar, MedLine, Web of Science, Scopus for 2014-2018. Sex determination is a complex multi-stage process secured by functional integration of genetic determinants, products thereof, and the conditions of individual development for its realization. Sexual differentiation occurs at genetic, gonadal, hormonal, somatic, psychological and social levels, and disorders at any of them may lead to deviations from normal sex determination.

Keywords: sex genetics, X- and Y-chromosomes, sex determination levels, disorders of sexual differentiation.