

**ՕՔՍՒՊՐՈԳԵՍՏԵՐՈՆ ՊՐՈՊԻՈՆԱՏԻ ԱՆԸՆԴՄԵՋ ԿԻՐԱՌՈՒՄԸ
ԱՐԴԱՆԴԻ ՄԻՈՄԱՆԵՐԻ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ՄԻ ՔԱՆԻ ՁԵՎԵՐԻ ԺԱՄԱՆԱԿ**

Հետազոտված է արգանդի միոմաների ժամանակ օքսիպրոգեստերոն պրոպիոնատի ազդեցությունը արգանդի մեծության վրա գերձայնային սոնոգրամայի միջոցով, ինչպես նաև համատուրգիական մի քանի ցուցանիշների փոփոխությունները:

Ստացված տվյալները ապացուցում են, որ հիվանդների մեծ մասի մոտ օքսիպրոգեստերոն պրոպիոնատի ազդեցության շնորհիվ 18 ամիսների ընթացքում արգանդի միոմայի աճը կայունանում է և լավանում են համատուրգիական ցուցանիշները:

A. A. BABLOYAN, T. S. DRAMPIAN

**APPLICATION OF OXYPROGESTERONE PROPIONAT IN PATIENTS
WITH SOME CLINICAL FORMS OF UTERINE MYOMA**

By ultrasound monitor the changes of some hematologic data and the shape of the uterine in case of application of oxyprogesterone propiona were studied. The results obtained show that in the most of the patients treated by this preparation the stabilization of the development of the uterine myoma and the improvement of hematologic parameters are observed during 18 months.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ландеховский Ю. Д., Кузьмина З. В., Муравьева Е. С. и др. В кн.: Гиперпластические процессы репродуктивной системы женщины. Самарканд, 1983.
2. Петченко А. И. Фибромы матки. Киев, 1958.
3. Рябов С. И. Автореферат докт. дисс. Л., 1966.
4. Рябов С. И. Гормонотерапия при заболевании системы крови. Л., 1968.
5. Рябов С. И. Основы физиологии и патологии эритропоэза. Л., 1971.
6. Рябов С. И. Половые железы и кровь. Л., 1971.
7. Сырых Е. В. Автореферат дисс. канд. Л., 1966.
8. Филатова Р. С. Автореферат дисс. канд. Киев, 1963.

УДК 616.61/62—007—055.9

Ю. А. МНАЦАКАНЯН, И. В. СИМОНЯН

**ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПОЛОВОГО ДИМОРФИЗМА
У ЧЕЛОВЕКА (сообщение I)**

Рассмотрены вопросы генетики полового диморфизма у человека, в частности трансляции генетического пола в гонадный. Анализируется роль гена Н-У в первичной половой дифференцировке мужского организма.

Гены, контролирующие развитие полового диморфизма у исследованных в этом направлении млекопитающих и человека, можно под-

разделить на две системы, включающиеся в работу последовательно, по мере развития эмбриона: первая служит для передачи пол-детерминирующей информации индифферентной гонаде, вторая определяет фенотипическую половую дифференцировку. Несмотря на известную схематичность, это подразделение позволяет достаточно стройно расположить и группировать накопленный фактический материал и поэтому получило широкое распространение [1, 13, 41, 43, 45].

Описание гистологической и эмбриологической картин, сопровождающих половую дифференцировку, выходит за рамки задач этой статьи, однако представляется целесообразным коротко остановиться на тех их аспектах, которые будут необходимы для дальнейшего изложения нашего материала.

В течение первой фазы беременности, то есть первые 5—6 недель после оплодотворения, индифферентная гонада является идентичной для обоих полов и лишь позднее происходит формирование гонадного пола. Развитие яичка или яичника из индифферентной гонады контролируется первой системой генов и начинается с миграции примордиальных герминативных клеток из эндотермы желудочного мешка к генитальному гонадному бугру на 7-й неделе после оплодотворения. В гонадном бугре эмбриона мужского пола с кариотипом 46 XV герминативные клетки двигаются в глубь гонадной бластулы, в то время как у эмбриона женского пола с кариотипом 46 XX они остаются на периферии и формируют толстый слой [12]. Гистологическая дифференцировка гонады у эмбриона мужского пола начинается с образования половых шнуров, представляющих собой отростки эпителия первичной полости тела. Клетки этого эпителия окружают половую клетку, образуя клетки венца Сертоли. На 8-й неделе после оплодотворения интерстициальные клетки, развивающиеся из мезенхимы мозговой зоны в мужской гонаде, дают большие многогранные клетки Лейдига, продуцирующие андрогены. В противоположность быстрому развитию гистологической картины в яичках, в зародышевых яичниках дифференцировка, определяемая гистологическими методами, выявляется только во втором триместре, когда появляются фолликулы. На этом этапе у зародышей обоих полов имеются в наличии: гонады, две системы протоков (Мюллеровы и Вольфовы) и общее открытие для генитальных протоков и мочевого тракта наружу через генитальные складки. В дальнейшем в мужском эмбрионе Вольфов проток сохраняется, образуя семяотводящие пути, а Мюллеров регрессирует. В женском—наоборот, Мюллеров сохраняется, образуя матку, трубы и свод влагалища; у обоих полов происходит формирование наружных гениталий из урогенитального синуса и генитального бугра [40, 42].

Изучение ряда дефектов полового развития позволило выявить минимум девятнадцать генетических детерминант, управляющих половой дифференцировкой [40]. Некоторые из них ответственны за миграцию примордиальных клеток, другие—регулируют функцию антигенов, играющих, по-видимому, роль рецепторов, необходимых в процессе развития гонад, третьи—кодируют структуру ферментов, ответственных за синтез стероидных гормонов и т. д. В настоящее время установлено, что

развитие гонад определяется не только генами, локализованными на половых хромосомах X и Y, но и генами аутосом [11, 13, 42]. Половой фенотип определяется в конечном итоге результатом воздействия и взаимовлияния всех этих генов.

Развитие мужского пола у зародыша наследуется как доминантный признак. Генетические детерминанты, определяющие образование яичка у эмбриона мужского пола, находятся на Y-хромосоме. Половые хромосомы зародыша активны уже на самых ранних стадиях развития, причем активность его X-хромосомы определяется сразу после оплодотворения, а первый, определенный в настоящее время, признак активности Y-хромосомы—антиген H-Y выявляется в клетках эмбриона начиная с восьмиклеточной стадии [17]. Существенным моментом половой дифференцировки является взаимодействие и взаимовлияние соматических элементов гонады и мигрировавших сюда примордиальных герминативных клеток. Y-хромосома детерминирует специфический компонент клеточной мембраны, играющей, по-видимому, рецепторную роль и определяющей успех взаимодействия соматического и герминативного элементов гонады. Этот компонент клеточной мембраны, очевидно, идентичен с так называемым антигеном H-Y, также детерминируемым Y-хромосомой [13, 20, 22, 30, 35, 37, 42].

Антигены H-Y, присущие мужскому полу и детерминируемые генами, находящимися на Y-хромосоме, были впервые выявлены в 1955 г. при опытах с трансплантацией кожного лоскута на инбредных мышах [5, 27, 30]. Оказалось, что кожный лоскут, пересаженный от самца самке, отторгается несмотря на то, что используемые в опытах кожные лоскуты получены от одной линии мышей, то есть донор и реципиент совершенно идентичны по всем генам во всех хромосомах (кроме, конечно, половых хромосом при сравнении самцов и самок). Дальнейшие исследования позволили выявить, что отторжение самцового кожного лоскута самками сопровождается синтезом специфических антител, которые выявляются в цитотоксических тестах со спермой, эпидермальными клетками и лимфоцитами [9, 23, 28]. Как оказалось, этот антиген присутствует в большинстве, если не на всех типах клеток организма самца мыши. Иммунизация самок мышей одной из инбредных линий клетками селезенки самцов той же линии позволила получить достаточное количество моноспецифических антисывороток с высоким титром антител против антигена H-Y для их всестороннего анализа [10]. Использование таких сывороток позволило показать, что антигены, подобные антигенам H-Y, имеются также на клетках самцов крыс, морских свинок, кроликов, собак [24, 26], а также на клетках мужского организма у человека [34]. Эти специфические для организма самцов антигены, по-видимому, типичны для позвоночных вообще, т. к. дальнейшие исследования позволили их выявить у птиц и лягушек [35]. Антигены H-Y сохраняют определенное сходство у видов, дивергировавших миллионы лет назад, что указывает на их жизненно важную функцию. Причем антиген H-Y характерен для гетерогаметного пола, поэтому у птиц он выявляется у самок, а у двух исследованных видов амфибий также в клетках организма гетерогаметного пола. Например, у *Rana ripiens* гетерогаметны самцы—H-Y выявляется у сам-

цов; у *Xenopus laevis* гетерогаметны самки, Н-У выявляется у самок [35]. Антигены Н-У не являются полностью независимыми структурами на поверхности клеток. В частности, их проявление зависит от генотипа мыши или человека по главному комплексу генов тканевой совместимости [15, 34]. Именно влиянием на антигены Н-У антигенов, детерминируемых главным комплексом генов тканевой совместимости Н-2 мыши или HLA человека, объясняют сегодня некоторый полиморфизм в качественном или количественном проявлении Н-У [21, 39]. С этой точкой зрения связана одна из популярных сегодня гипотез биологической роли антигенов, детерминируемых главным комплексом генов тканевой совместимости. Согласно этой гипотезе, антигены главного комплекса тканевой совместимости являются тем местом, где «фиксируются» органо-специфические антигены [21].

Ген, детерминирующий антиген Н-У, является доминантным, как и вся У-хромосома в целом, поэтому уже одной «дозы» гена Н-У в норме достаточно для экспрессии антигена Н-У и тестикулярной дифференцировки [4, 33]. Количество антигена Н-У на клеточной мембране подчиняется эффекту дозы гена так же, как и в случае ряда других систем антигенов поверхности клеток [3, 32]. Это означает, что серологическое определение антигена Н-У на поверхности клетки позволяет не только показать наличие У-хромосомы у данной особи, но также выявить его излишек в клетках организма, имеющего две или более У-хромосомы ХУУ, ХУУУ и т. д. [36]. Локализация гена Н-У в пределах У-хромосомы также определена посредством серологического выявления антигена Н-У на мембранах клеток, но уже у особей со структурными изменениями этой хромосомы. Здесь получены две группы фактов: первая, большая, указывает на перичентрическое расположение генов Н-У на коротком плече Ур-хромосомы У [16, 18, 27], вторая говорит о том, что ген Н-У или другой тестис-детерминирующий ген имеется на длинном плече Уq этой хромосомы также вблизи центромеры [16, 25]. S. Ohno была предложена гипотеза о многократной дублированности тестис-детерминирующих генов в хромосоме У [19]. Следуя этой гипотезе, можно допустить, что ген Н-У также существует в виде ряда копий, детерминирующих различные классы и субклассы молекул Н-У, которые структурно и функционально связаны между собой. Альтернативной точкой зрения является допущение, что немногие случаи определения тестис-детерминирующего гена в плече Уq-хромосомы У, на которые мы указали выше, имели место у аномальных особей, несущих транслокацию этого гена из Ур плеча в плечо Уq этой хромосомы [16]. На основании анализа суммы имеющихся данных ряд авторов выдвигают гипотезу, согласно которой структурный ген, кодирующий синтез антигена Н-У, находится не на хромосоме У, а на аутосоме, тогда как на хромосоме У находятся регуляторные гены, управляющие синтезом антигена Н-У [2, 14, 44]. Однако эта точка зрения имеет слабые стороны. В частности, в этом случае остается неясным, каким образом у особей, имеющих более одной хромосомы У (ХУУ, ХУУУ и пр.), образуется повышенное количество антигена Н-У на клеточной стенке, выявляемое серологическими методами [36]. Ведь последнее

скорее можно объяснить расположением структурного гена (или генов) Н-У на хромосоме У [29].

Исследования мутантов с нарушенной дифференцировкой гонад позволило выработать точку зрения, что существует минимум три типа генов (или групп генов), вовлеченных в инициацию половой дифференцировки. Ген (или гены) первого типа—это уже рассмотренный нами выше ген Н-У. Ген второго типа, участвующий в инициации половой дифференцировкой посредством регуляции функции структурного гена Н-У, расположен на хромосоме Х. В пользу наличия такого гена говорит ряд данных: во-первых, у больных, имеющих большое количество Х-хромосом (XXУ, XXXУ и пр.) снижено количество антигена Н-У на клеточной стенке [7, 8]; кроме того, описаны семейные случаи «чистой» дисгенезии гонад у особей с женским фенотипом, «полоско-видными» гонадами и нормальным мужским кариотипом 46 ХУ. Эти особи не имеют антигена Н-У на клеточной стенке, несмотря на наличие нормальной хромосомы У, что объясняют мутацией гена, регулирующего проявление гена Н-У и находящегося на Х-хромосоме [29, 31, 37, 38]. Недавно была сделана попытка иного объяснения снижения количества антигена Н-У в клетках особей с кариотипами 47 ХХУ, 48 ХХХУ, 49 ХХХХУ. Предполагается, что структурный ген Н-У находится не на хромосоме У, а на участке хромосомы Х, который в норме у женщин инактивирован. В случае с дополнительными Х-хромосомами эти гены избегают полной инактивации, тогда как регуляторные (репрессорные) гены, находящиеся также на Х-хромосомах, активны во всех дополнительных Х-хромосомах. В результате возникает снижение титра антигена Н-У у особей с дополнительными Х-хромосомами [6]. Близкая точка зрения, подразумевающая регулирующее влияние гена Н-У, расположенного, по предположению авторов, на аутосоме, предложена группой других исследователей [7].

Однако, на наш взгляд, эти предположения, будучи более сложными, требуют целого ряда новых подтверждающих фактов.

Наконец, последние сведения получены при исследовании аномального соотношения полов у скандинавских лесных леммингов (*Myopus schisticolor*), в популяции которых преобладают самки. Это связано с тем, что у этих животных многие эмбрионы с кариотипом ХУ развиваются у анатомически нормальных, фертильных самок [8]. Развитие последних наблюдается при сохраненной У-хромосоме, но клетки таких особей лишены «самцового» антигена Н-У. Здесь также дело не в повреждении У-хромосомы, так как эта же У-хромосома способна дать начало нормальному мужскому организму с неизменной фертильностью. Такая ситуация может быть объяснена только допущением, что некоторые хромосомы Х, встречающиеся с большой частотой в популяции этих животных, имеют мутацию гена, регулирующего синтез антигена Н-У. В результате мутации этот ген приобретает способность блокировать проявление гена Н-У, что обуславливает отсутствие синтеза антигена Н-У со всеми вытекающими последствиями [37, 38].

Ген третьего типа, участвующий в инициации половой дифференцировки, расположен на аутосоме (или, что менее вероятно, также на

X-хромосоме) и определяет структуру рецепторов плазматической клеточной мембраны, предназначенных для взаимодействия с антигеном H-Y. Существование этого типа генов вытекает из анализа случаев «чистой» дисгенезии гонад человека у особей с кариотипом 46 XY и положительным серологическим тестом на антиген H-Y. Эта ситуация может быть объяснена отсутствием (или изменением) соответствующих структур на клеточной стенке, «распознающих» антиген H-Y в процессе дифференцировки, что, в свою очередь, является следствием мутации соответствующего гена [29, 37]. Выше мы уже упоминали о гипотезе S. Ohno, объясняющего биологическую роль антигенов главного комплекса тканевой совместимости в качестве «места фиксации» тканеспецифических структур и, в частности антигена H-Y, на клеточной стенке. Здесь уместно отметить, что, как показали исследования, один из компонентов антигена главного комплекса тканевой совместимости человека HLA- β_2 -микроглобулин, вероятно, и является неспецифическим рецептором антигена H-Y [31].

На этом мы заканчиваем анализ данных по первой системе генов половой дифференцировки, обеспечивающей передачу пол-детерминирующей информации на индифферентную гонаду. Система генов, определяющая фенотипическую половую дифференцировку, рассмотрена во второй части обзора.

НИИ акушерства и гинекологии МЗ Арм. ССР

Поступила 20/VI 1983 г.

Յ. Ա. ՄՆԱՅԱԿԱՆՅԱՆ, Ի. Վ. ՍԻՄՈՆՅԱՆ

ՍԵՆՍԱԿԱՆ ԵՐԿԶԵՎՈՒԹՅԱՆ ԳԵՆԵՏԻԿ ՀԻՄՔԵՐԸ ՄԱՐԳՈՒ ՄՈՏ

Քննարկված են սեռական երկձևության գենետիկայի հարցերը մարդու մոտ, մասնավորապես գենետիկ սեռի տրանսլյացիան (փոխադրումը), սաղմի քիմիքերենում գոնադներին:

Վեր է լուծվում H-Y գենի դերը արական օրգանիզմի առաջնային սեռական դիֆերենցման մեջ:

Yu. A. MNATSAKANYAN, I. V. SIMONIAN

GENETIC PRINCIPLES OF HUMAN SEXUAL DIMORPHISM

The problems of the genetics of human sexual dimorphism, particularly the translation of the genetic sex into gonadal are touched upon.

The role of H-Y gen in initial sexual differentiation of the male organism is analysed.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Захаров А. Ф., Побединский Н. М. Вестн. АМН СССР, 1982, 6, стр. 18.
2. Adinolfi M., Polani P., Zeithon J. Human genet., 1981, 61, 1, 1.
3. Boyse E. A., Stockert E., Old L. J. J. Exp. Med., 1968, 128, 85.
4. Chapelle De La A. Koo G. C., Wachtel S. S. Cell., 1978, 15, 279.
5. Eichwald E. J. and Silmsker C. R. Transplant. Bull., 1955, 2: 143.

6. Engel W., Klemme B., Probeck H., Fonatsch C. *Human Genetic*, 1982, 61, 2, 110.
7. Fraccaro M., Meyerova A., Wolf U., Buhler E., Gebauer J., Gilgenkrants S., Lindsten J., Lo Curto F. *Human Genet.*, 1982, 61, 2, 135.
8. Fredga K., Gropp A., Winking H., Frank P. *Nature*, 1976' 261, 225.
9. Goldberg E. H., Boyes E. A., Bennet D., Scheid M., Carswell E. A. *Nature*, 1971, 232, 478.
10. Goldberg E. H., Arrlugton T., Tokida S. *Journal of immunological methods*, 1978-23, 203.
11. Gordon J. W., Ruddle F. H. *Science*, 1981, 211, 4488, 1265.
12. Cropp A. and Ohno S. *Z. fur Zellforschung*, 1066, 74, 505.
13. Hasettine F. P. Ohno S. *Science*, 1981, 211, 1272.
14. Heim J., Amice-Chambon V., Lemec F., Massart C. *Sem. hap. Paris*, 1982, 58, 2, 79.
15. Hillemann W. H. Cooper E. I. *Transplantation*, 1967, 5, 707.
16. Koo G. C., Wachtel S. S., Krupen-Brown K., Mittl L. R., Breg K.W., Genel M., Rosenthal I. M., Borgankar D. S., Miller D. A., Tantrouahl R., Schreck R. R., Flanger B. F. Miller D. A. *Science*, 1977, 198, 940.
17. Krco C. J., Goldberg E. H. *Science*, 1975, 193, 1134.
18. Langmaid H., Laurence K. M. *J. Med. Genet.*, 1974, 11, 208.
19. Ohno S. „Sex chromosome and sex-linked genes“ (Springer-Verlag, Nev-York), 1967,
20. Ohno S. *Cell*, 1976, 7, 315.
21. Ohno S. *Immunol. Rev.*, 1977, 33, 59,
22. Ohno S., Christian L. G., Wachtel S. S., Koo G. C. *Nature*, 1976, 261, 5561, 597.
23. Scheid M., Boyse E. A., Carswell E. A. and Old L. J. *J. Exp. Med.* 1972, 135, 938.
24. Selden J. R. and Wachtel S. S. *Transplantation*, 1977, 14: 298.
25. Siebers J. W., Vogel W., Hepp H. *Humangenetik*, 1973, 19, 57.
26. Silvers W. R' and Vang S-L. *Science*, 1973, 181.; 570.
27. Silvers W. R., Wachtel S. S. *Science*, 1977, 195, 956.
28. Tokuda S., Arrington T., Goldberg E. H. and Richey J. *Nature*, 1977, 267, 433.
29. Wachtel S. S. *Science*, 1977, 198, 797.
30. Wachtel S. S. *Immunol. Rev. (Transpl. Rev.)*, 1977, 33, 33.
31. Wachtel S. S. *Arthritis and Rheum.*, 1979, 22, 11, 1209.
32. Wachtel S. S. Silvers W. K. *J. Exp. Med.*, 1971, 133, 921.
33. Wachtel S. S., Koo G. C. *Birth Defects: Original article series*, 1978, 14, 16c, 1.
34. Wachtel S. S., Koo G. C., Zuckerman E. E., Hammerling U., Scheid M. P., Boyse E. A. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, 1974, 71, 4, 1215.
35. Wachtel S.S., Koo G. C., Boyse E. J., *Nature*, 1975, 254, 5597, 270.
36. Wachtel S. S., Koo G. C., Breg R. W., Elias J., Coyse E. A., Miller O. J. *New England Journal of medicine*, 1975, 293, 1070.
37. Wachtel S. S., Koo G. C., Boyse E. A. *Nature*, 1975, 257, 5523, 235.
38. Wachtel S. S., Koo G. C., Ohno S., Kropp A., Dev V. G., Tantravahl R., Miller D. A., Miller O. J., *Nature*, 1976, 264, 5587, 638.
39. Wachtel S. S., Basrur P., Joo G. C., *Cell*, 1978, 15, 279.
40. Wilson J. D., *Ann Rev. Physiol.*, 1978, 40, 279.
41. Wilson J. D., Griffin J. E., George F. M., *Artr. and Reum.*, 1979, 22, 11.
42. Wilson J. D., George F. W., Griffn J. E. *Science*, 1981, 211, 1278.
43. Wilson J. D., Griffin J. E., Lechin M. et al. *Human Genet.*, 1981, 58, 78.
44. Wolf U. *Clin. Genet.*, 1981, 19, 6, 544.
45. Wolf U. *Human Genet.*, 1981, 58, 25.