

УДК 611.013

Внутриутробные механизмы формирования сексуальной ориентации, гендерной идентичности и самоидентификации человека

Камший А.А., Журавлёва А.В., Юнси Г.А.

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского (295051, Симферополь, а/я 5/7 Медицинская академия имени С.И. Георгиевского), e-mail: sniezhinskaia98@mail.ru

На основе информации литературных источников, а также данных многочисленных исследований приведены доказательства доминирующей роли факторов, действующих внутриутробно, на формирование полового поведения человека. К ним относятся, в частности, гены, гормоны, стресс, а также некоторые другие детерминанты, между действием которых и развитием нетрадиционного полового поведения наблюдается корреляция. Выделение биологических факторов, как основополагающих в отличие от действия окружающей среды (психологических или экологических влияний), подчёркивается многими исследователями, использующими в своей практике сканирование головного мозга. Ими были найдены некоторые особенности строения мозга гомосексуальных людей, такие как размеры головного мозга, активность миндалевидного тела (структура, отвечающая за эмоции, тревогу и агрессию), а также особенности кровообращения мозга. Эти данные подтверждают, что ориентация является биологически фиксированной характеристикой личности и в её формировании преимущественную роль играют внутриутробные факторы, активность которых прослеживается на ранних этапах развития. При этом данные, полученные в ходе исследований на крысах, отражают результаты действия подобных факторов и на людях за счёт сходства в гормональной регуляции полового поведения, а также в бисексуальной организации нервной системы людей и животных.

Ключевые слова: внутриутробный период, гомосексуальность, ориентация, гендерная идентичность, самоидентификация, ген SRY, гормоны, стресс.

Intrauterine mechanisms of sexual orientation formation, gender identity and self-identification of a person

Kamshiy A.A., Zhuravleva A.V., Yunsi G.A.

Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University (295051, Simferopol, p / 5/7 Georgievsky Medical Academy), e-mail: sniezhinskaia98@mail.ru

On the basis of literary sources, as well as on data from numerous studies, the dominant role of factors acting in utero in the formation of human sexual behavior is proved. The provided evidences include, in particular, genes, hormones, stress, as well as some other determinants, between the action of which and the development of non-traditional sexual behavior, a correlation is observed. The selection of biological factors as fundamental ones in contrast to the environment effect (psychological or environmental impact) is emphasized by many researchers who use brain scans in their practice. They have found some features of the brain structure of homosexual people, such as brain size, the amygdala's activity (structure responsible for emotions, anxiety and aggression), as well as features of the brain blood circulation. These data confirm orientation as a biologically fixed strain of a personality and the predominant role in its formation is played by the intrauterine factors, whose activity is traced in the early stages of its formation development. Wherein, the data obtained in the course of the research on rats reflect the action results of similar factors on humans due to the similarity in the hormonal regulation of sexual behavior, as well as in the bisexual organization of people and animals' nervous system.

Key words: prenatal period, homosexuality, orientation, gender identity, self-identification, SRY gene, hormones, stress.

До недавнего времени гомосексуальность считалась болезнью, и лишь в 1992 году ВОЗ, а затем и правительство Великобритании, Минздрав РФ, Общество психиатров Китая и другие страны мира официально признали, что данная разновидность сексуальной ориентации человека не является патологией [9]. Одним из врачей области психиатрии, который включал гомосексуальную ориентацию в число других отклоняющихся от нормы форм полового поведения, являлся Рихард фон Крафт-Эбинг – один из основоположников сексологии. Уже в 1886 году, в своей монографии «Половая психопатия» он подчеркнул возможность возникновения гомосексуальности под действием врождённых факторов, однако не отрицал существование приобретённой формы данной половой перверзии. В настоящее время в качестве причин возникновения нетрадиционной ориентации у индивида выделяют биологические, психологические и социологические аспекты. Благодаря

многочисленным исследованиям, направленным на изучение гомосексуальных проявлений у животных, а также поиск генетических и гормональных характеристик, отличающих людей гомо- и гетеросексуальной ориентации, наука обладает широким спектром информации о внутриутробных механизмах формирования ориентации, гендерной идентичности и самоидентификации человека.

На ранних этапах эмбриогенеза плод является бипотенциальным, имеет недифференцированные первичные гонады (предшественники как мужских, так и женских наружных и внутренних половых органов), бипотенциальную рецепцию к половым гормонам. Следовательно, нарушения в физиологии половой дифференцировки могут привести к различным клиническим вариантам нарушения формирования пола [4].

Гендерная идентичность, равно как сексуальная ориентация человека оказываются запрограммированными в структурах нашего головного мозга ещё во внутриутробном периоде развития. Так называемая половая дифференцировка мозга начинается во второй половине беременности, тогда как развитие гениталий происходит гораздо раньше – в первые 2 месяца беременности. Это означает, что при рождении степень маскулинизации в физическом плане не обязательно коррелирует со степенью маскулинизации мозга, что может привести к транссексуальности. Примерами являются люди, чувствующие себя женщинами, но родившиеся с мужскими половыми органами, и наоборот [6]. Полагают, что перемены в структурах мозга, возникающие в результате действия гормонов и генов на развивающиеся клетки являются основой половых различий в широком спектре поведения. Например, данные воздействия и их окончательный результат предопределяют гендерную роль (поведение, идентифицирующееся как мужское или женское), гендерную идентичность (убеждение в принадлежности к мужскому или женскому полу), сексуальную ориентацию (предпочтение в выборе сексуального партнёра) и половые различия в отношении познания, степени агрессии в поведении и организации речи [4].

У млекопитающих, в том числе и у человека, головной мозг в направлении феминизации развивается при участии генотипа, в то время как для развития головного мозга с мужским фенотипом требуется также воздействие андрогенов в критический период половой дифференцировки [6].

Различают 2 критических периода, когда уровень тестостерона у мальчиков выше (примерно в 10 раз), чем у девочек – это второй триместр беременности (между 12 и 18 неделями и в течении 34-41 недели) и первые три месяца после рождения. Данные пики уровня тестостерона совместно с функциональными изменениями в рецепторах, чувствительных к стероидам, как полагают, и фиксируют развитие структур и неких схем в мозге, предопределяющих поведение мальчика в последующей жизни. В дальнейшем в

период полового созревания, повышение уровней гормонов активизирует данные схемы и поведенческие модели закладываемые во внутриутробном развитии в направлении маскулинизации и дефеминизации для мозга мальчика и феминизации и демаскулинизации для девочек. Также при воздействии тестостерона на центры гипофиза, отвечающие за выработку гонадотропных гормонов, они необратимо инактивируются, при этом стимулируются центры, отвечающие за поведение, определяемое как мужское. Высокая концентрация тестостерона у мальчиков в течении первых 3-х месяцев после рождения определяет продолжение «программирования» половой дифференцировки мозга. Формирующиеся различия в мозге затрагивают структурные и функциональные аспекты активированных областей мозга [6].

Синдром нечувствительности к андрогенам может быть вызван различными мутациями рецепторов половых стероидов (AR), находящихся в гиппокампе, гипоталамусе и неокортексе. Генетически у индивидуума может быть предопределён мужской пол (46, XY), однако при невосприимчивости к биологическим воздействиям андрогенов, фенотипически человек выглядит как женщина, а также является гетеросексуальным, то есть предпочитает контакты с мужчинами. Женщины же, имеющие нормальный кариотип (46, XX) и синдром нечувствительности к андрогенам, не имеют проблем с самоидентификацией [10]. Высокая нечувствительность к андрогенам в тканях головного мозга может оказывать влияние на развитие гендерной дисфории – психического состояния, в результате которого индивид ощущает себя в теле не того пола [3]. В случаях, когда организм плода мужского пола испытывает дефицит 5 α -редуктазы-2 или 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы-3, возникают препятствия в превращении периферического тестостерона в дигидротестостерон, рождается ребёнок, который внешне выглядит, как девочка, однако имеет большой клитор, подобный пенису в размерах, особенно при увеличении продукции тестостерона во время полового созревания [6].

Исследования на грызунах указывают на роль ароматазы в половой дифференцировке. Превращение тестостерона в эстрогены под действием цитохром P-450-ароматазы после активирования андрогенных рецепторов играет важную роль в предопределении таких характерных для самцов особенностей поведения, как: агрессивность, метки территории мочой и другие действия, связанные с охраной территории (Рис.1). Из этого следует, что эстрадиол, являющийся одним из эстрогеновых гормонов, также играет ведущую роль в развитии мозга по мужскому типу [8].

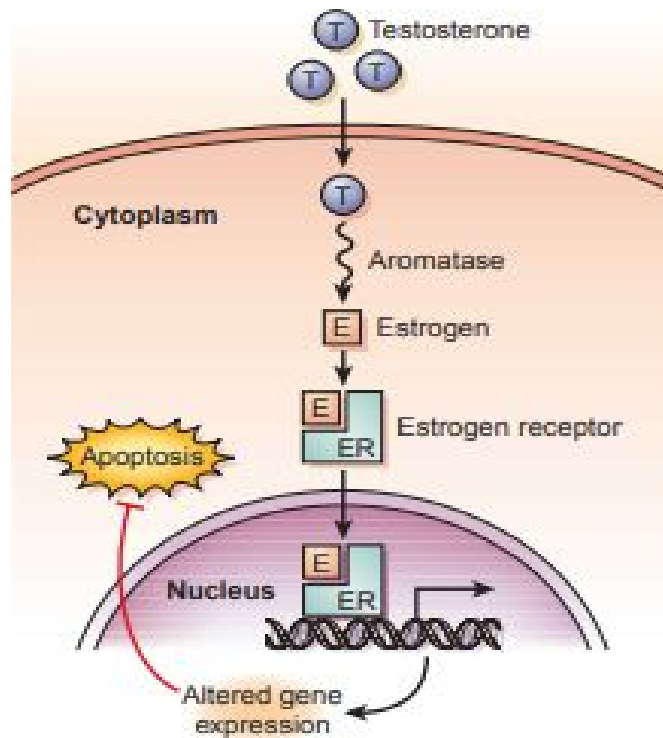


Рис.1. Превращение тестостерона в эстроген. Тестостерон, секретируемый яичками у самцов крыс, превращается в мозге в эстроген под влиянием фермента ароматазы, вырабатываемого надпочечниками. Далее эстроген связывается с соответствующими рецепторами (ER) для модуляции экспрессии генов. Таким образом, SDN-POA (сексуально диморфное ядро, локализуемое в медиальной преоптической области гипоталамуса), которое, как полагают, связано у животных с проявлением сексуального поведения, дифференцируется по мужскому типу.

Ген CYP17 локализуется в хромосоме 10q24.3, его мутация вызывает полный комбинированный дефицит 17-альфа-гидроксилазы и 17,20-лиазы и приводит к невозможности синтеза андрогена. В результате у индивидов с генотипом 46,XY будет наблюдаться наличие наружных женских половых органов. Однонуклеотидный полиморфизм (CYP17A2T>C SNP) ассоциируется с повышенными уровнями прогестерона и эстрадиола плазмы крови. На грызунах было показано, что прогестерон и эстрадиол оказывают влияние на половую дифференцировку головного мозга [3].

Подозреваемые в гендерной дисфории гены вовлечены в каскад гормональных реакций, однако половая дифференцировка имеет отношение не только к половым гормонам, но и к тем генам, которые локализируются в половых хромосомах X и Y. В частности, у млекопитающих роль в процессе детерминации и дифференцировки мужского пола, до определённого периода развития, играет ген SRY (у человека экспрессия гена начинается с

41 суток эмбриогенеза, на 44-е сутки достигает пика, затем в течение 18 недель происходит постепенное её угасание) [3].

Внутриутробно половые органы развиваются под влиянием каскада генов. Мужские гонады подвержены влиянию гена SRY, относящего к Y-хромосоме [6]. Ген SRY – основной член семейства транскрипционных факторов SOX, находится в дистальном отделе короткого плеча Y-хромосомы в непосредственной близости от псевдоаутосомной области PAR1. У человека SRY не содержит интронов, имеет небольшой размер и кодирует белок, включающий в себя 204 аминокислоты. Первоначально активность SRY была обнаружена только в клетках полового валика, в будущем у некоторых видов млекопитающих, включая человека, она была выявлена в ряде других тканей развивающегося зародыша. У взрослого человека экспрессия SRY проявляется в коре головного мозга и гипоталамусе. Под влиянием белка-продукта транскрипционной активности SRY в недифференцированной гонаде формируются клетки Лейдига и Сертоли [2]. Между 6 и 12 неделями беременности появляются пенис, простата и мошонка, образование которых определяется в том числе и тестостероном [6]. В отсутствие Y-хромосомы или при мутации в SRY недифференцированная гонада развивается в яичники, или на её месте формируется соединительнотканый тяж без признаков дифференцировки по какому-либо типу. Ген SRY оказывает влияние не только на гены, запускающие развитие яичек, но и регулирует сцепленную с X-хромосомой генную тираминазу А, катализирующую окислительное удаление аминогруппы нейромедиаторов (серотонин, допамин) [2]. Развитие половых органов по женскому типу обусловлено отсутствием андрогенов [6]. Данные системы нейромедиатора сексуально диморфные и оказывают большое влияние на головной мозг [2].

Не секрет, что стресс, которому подвергаются беременные, может являться фактором всевозможных рисков для здоровья и благополучия вынашиваемого потомства. Так, в 1980-е годы доктором Гюнтером Дёрнером была выдвинута гипотеза о роли пренатального стресса как этиологического фактора в формировании гомосексуальности у мужчин. Поводом для данного предположения стала статистика, полученная из шести районов ГДР, которая гласила, что в период Второй мировой войны, а также ближайшие годы после неё, рождалось значительно больше гомосексуалов, чем в годы до и после военных действий. Максимальная частота при этом отмечалась в период между 1944 и 1945 годами [5]. Данное предположение впоследствии как подтверждалось, так и опровергалось многими исследователями, поэтому вопрос остаётся открытым.

Однако существуют многочисленные исследования, которые всё же указывают на роль стресса в изменении полового поведения, что предопределяется модификацией реактивности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и гипоталамо-гипофизарно-половой систем. Так,

при ограничении подвижности беременных крыс, будь то воздействием яркого света или полным обездвиживанием, нарушается нормальный путь половой дифференцировки, морфогенез, происходят изменения в регуляции нейроэндокринной функции. Происходит активация симпато-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем. Это ведёт к временной гипоксии плода, и, как следствие, стимуляции его симпато-адреналовой системы, повышению обмена нейротрансмиттеров в мозге. Все эти процессы сопровождаются эффектом усиления выделения, гипофизарных опиатов, кортиколиберина и, как следствие, надпочечниковых стероидов. В итоге у плодов мужского пола снижается уровень выделенного люлиберина и секреция лютеинизирующего гормона. Вследствие этого нарушается синтез стероидов в семенниках, а в будущем это приводит к нехватке андрогенов, что проявляется феминизацией поведения. Другие гормоны – глюкокортикоиды – способны проникать через плаценту, воздействовать на плод, меняя ход развития или просто изменяя содержание андрогенов в крови плода [1].

Существует исследование, которое показывает, что наряду с угнетением проявлений «мужских» черт в поведении у самцов, подвергшихся пренатальному стрессу, а также снижению уровня тестостерона в крови отмечается уменьшение объёма медиальной преоптической области [1].

Было выяснено, что предотвратить эффекты, детерминированные пренатальным стрессом возможно, проведя частичную адреналэктомию матери во время беременности, или введя налтрексон – блокатор β -эндорфина, или тирозин – предшественник в биосинтезе катехоламинов [1].

Недостаточность андрогенов у самцов крыс во время половой дифференцировки мозга может способствовать развитию первичной гипо-, би- или гомосексуальности. По происхождению данные перманентные расстройства полового поведения могут соответствовать врождённой гипо-, би- или гомосексуальности у людей [1].

Так же можно отметить существование закономерности между сексуальной ориентацией мужчины и числом старших братьев – так называемый «братский эффект порядка рождения»: среди сиблингов возникновение мужской гомосексуальности положительно коррелирует с числом старших братьев и не связано с числом старших сестер. Наличие старшего брата увеличивает вероятность гомосексуальности примерно на 33% [7].

Заключение. Причинами возникающих половых отклонений являются несоответствия между генетическим полом и уровнем специфических для данного пола половых гормонов во время дифференцировки мозга. Также выражено существенное влияние иных факторов, действующих на плод внутриутробно и предопределяющих гендерную идентичность, самоидентификацию и предпочтения людей в выборе сексуальных партнёров в

последующей жизни. Всё это выражено в виде сложного каскада процессов, определяемых в настоящее время в виде решающих факторов в противовес психологическим аспектам нетрадиционных особенностей личности.

Ссылки на источники:

1. Булыгина В.В., Попова Н.К., Амстиславская Т.Г., Кузнецова Е.Г. Влияние стресса в пренатальный период на половое возбуждение и половую ориентацию самцов мышей. [Электронный ресурс] / В.В. Булыгина, Н.К. Попова, Т.Г. Амстиславская, Е.Г. Кузнецова. 2006. - Режим доступа: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=142276>.
2. В. Г. Кожухарь. SRY и SOX9 – главные факторы генетической детерминации пола у млекопитающих. [Электронный ресурс] / Режим доступа: <https://istina.msu.ru/publications/article/51436529/>.
3. Прилепа С.А., Медведева Е.В. Генетические аспекты становления половой самоидентификации и возникновения гендерной дисфории. [Электронный ресурс] / Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/geneticheskie-aspekty-stanovleniya-polovoy-samoidentifikatsii-i-vozniknoveniya-gendernoy-disforii>.
4. Bao, A.-M., & Swaab, D. F. (2011). Sexual differentiation of the human brain: Relation to gender identity, sexual orientation and neuropsychiatric disorders. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 32(2), 214–226.
5. Dörner G, Geier T, Ahrens L, Krell L, Münx G, Sieler H, Kittner E, Müller H. Prenatal stress as possible aetiogenetic factor of homosexuality in human males. *Endokrinologie*. 1980 Jun;75(3):365-8. [Электронный ресурс] / - Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7428712>.
6. Garcia-Falgueras, A., & Swaab, D. F. (2009). Sexual Hormones and the Brain: An Essential Alliance for Sexual Identity and Sexual Orientation. *Endocrine Development*, 22–35.
7. James M. Cantor, Ray Blanchard, Andrew D. Paterson, Anthony F. Bogaert. How Many Gay Men Owe Their Sexual Orientation to Fraternal Birth Order? [Электронный ресурс] / Режим доступа: <https://link.springer.com/article/10.1023/A:1014031201935>.
8. Simerly R.B. Wired for reproduction: organization and development of sexually dimorphic circuits in the mammalian forebrain // *Ann. Rev. Neurosci.* - 2002. - Vol. 25. - P. 507 -536.
9. Susan D Cochran,^a Jack Drescher,^b Eszter Kismödi,^c Alain Giami,^d Claudia García-Moreno,^e Elham Atalla,^f Adele Marais,^g Elisabeth Meloni Vieirah & Geoffrey M Reed. Proposed declassification of disease categories related to sexual orientation in the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-11). [Электронный ресурс] / - Режим доступа: <http://www.who.int/bulletin/volumes/92/9/14-135541.pdf>.
10. Wisniewski AB, Migeon CJ, Meyer-Bahlburg HFL, et al: Complete androgen insensitivity syndrome: longterm medical, surgical, and psychosexual outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2664–2669.