



РОССИЙСКОЕ
ОБЩЕСТВО
ПСИХИАТРОВ

XVII СЪЕЗД ПСИХИАТРОВ РОССИИ
15 - 18 МАЯ 2021 .
Г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

ИЗУЧЕНИЕ АЛЛЕЛЬНОГО ПОЛИМОРФИЗМА (ТТТА)_n- ПОВТОРОВ ГЕНА АРОМАТАЗЫ (СУР19) У ЖЕНЩИН С ГЕНДЕРНОЙ ДИСФОРИЕЙ.

АВТОРЫ:

1. КРЕМЕНИЦКАЯ С.А. , СОЛОВЬЕВА Н.В.

АО "Научный центр персонализированной медицины",
kremenickaya@ya.ru, dsnv@yandex.ru

2. ВИЛЬЯНОВ В.Б.

ФГБУ "ФЦЦПИ" МЗ РФ, vilianov1@mail.ru

3. КИЧУК И.В.

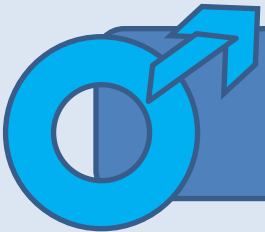
ФГБУ ВО "РНИМУ им Н.И. Пирогова, mail2irina@mail.ru

4. МАКАРОВА Е.В.

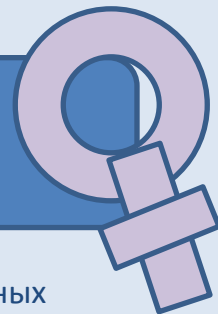
ФГБУ «НМИЦ РК» МЗ РФ, rue-royal@inbox.ru

5. ВАСИЛЬЕВ В.А., РАФИКОВА Е.И., ШИБАЛЕВ Д.В.

Институт биологии гена РАН, shunka@mail.ru



АКТУАЛЬНОСТЬ



- Одной из актуальных проблем диагностики транссексуализма является потребность в объективных диагностических подходах, базирующихся на биологических детерминантах данного явления.
- Формирование психологического пола является финальным этапом после генетического, гонадного и анатомического этапов детерминации. В последние десятилетия накоплен большой объем информации о биологических факторах, лежащих в основе полового диморфизма головного мозга, становления половой самоидентификации и формирования гендерной (половой) дисфории (ГД), являющейся тяжелым симптомом Транссексуализма (ТС), код МКБ-10 F64.0.
- ТС у генетических женщин проявляется ощущением чуждости женской социальной роли, форм тела и физиологии, желанием пройти этапы гормональной и хирургической коррекции, жить в мужской социальной роли. В литературе используется термин FtM-female-to-male transsexual. Выраженность половой дисфории может варьировать в широких пределах, что объясняет многообразие клинических вариантов ТС - от ярких «ядерных» до стертых «краевых» форм. Часто половая дисфория начинается в допубертатном периоде и далее становится причиной социальной дезадаптации, депрессии, низкого качества жизни пациентов, аутоагрессии и суицидальных поступков на пике дисфории.
- Одним из генов-кандидатов, влияющих на процесс половой идентификации, является ген, кодирующий фермент АРОМАТАЗУ (CYP19), трансформирующую мужские половые гормоны в женские у обоих полов. Активность фермента растет с увеличением частоты тетра nukлеотидных ТТТАn-повторов, что приводит к патологически избыточному синтезу эстрогенов как в женском, так и в мужском организме. В популяции количество ТТТА-повторов варьирует от 7 до 13.

ЦЕЛИ:

1. Изучение влияния частоты распределения аллелей (S-short, короткие и L-long, длинные) гена ароматазы CYP19 на степень выраженности клинических проявлений гендерной (половой) дисфории (ГД).
2. Сравнение полученных данных с контрольной группой биологических женщин, не имеющих нарушений половой идентификации и гендерной (половой) дисфории

Мужские половые гормоны:

Андростендион, Тестостерон
16-гидроксиандростендион

АРОМАТАЗА (CYP19)

Женские половые гормоны:

эстроген, эстрадиол, 16-гидроксиэстрон

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследованы:

- **169 чел - группа FtM** - female-to-male transsexual с установленным диагнозом Транссексуализм по критериям МКБ-10 F64.0 ; средний возраст - 24,1;
- **127 чел - контрольная группа женщин** без гендерных нарушений; средний возраст - 21,2.

Выделение геномной ДНК из проб слюны проводили с помощью набора реагентов Diatom™ DNA Prep 200 (ООО “Лаборатория Изоген”), согласно протокола производителя .

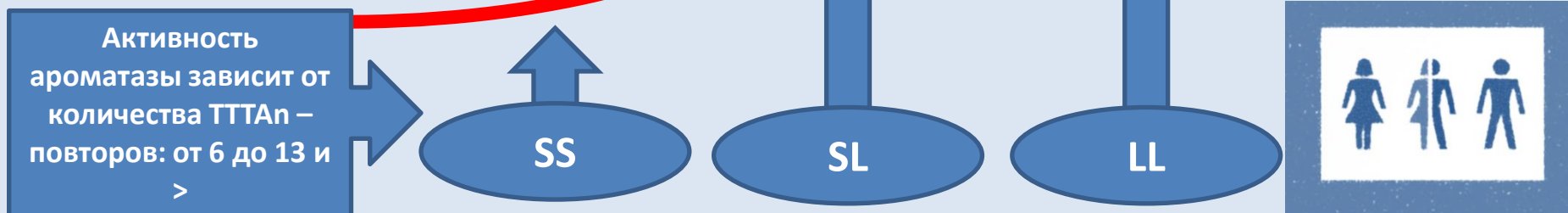
Анализ полиморфных вариантов осуществляли методом локус специфичной полимеразной цепной реакции с мечеными праймерами.

Фрагментный анализ продуктов амплификации проводили на приборе Applied Biosystems 3100.

Результаты анализировали с помощью программы Peak Scanner Software v. 1.0.

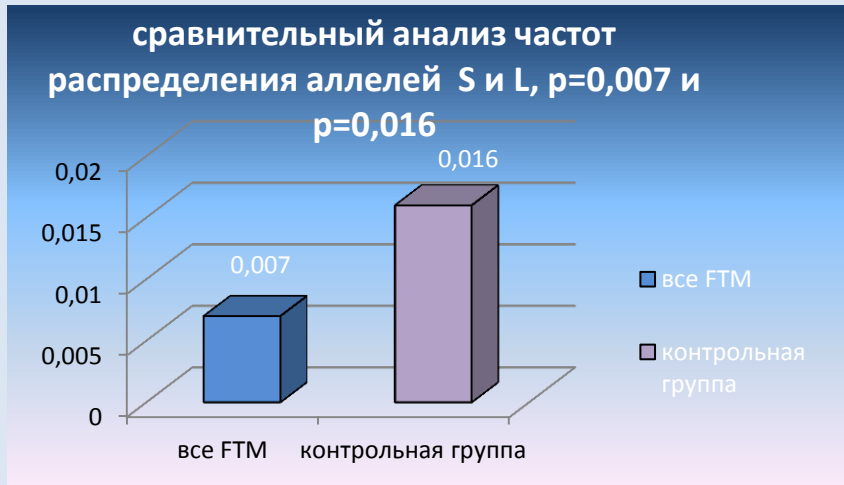
Аллельные варианты делились на короткие (S) и длинные (L), где S считались меньше или равно 8 повторам, а L больше или равно 9, согласно литературным данным.

Статистический анализ результатов проводился с помощью программы Statistica (версия 7). **Для оценки статистической значимости использовался χ^2 -тест. Результаты считались значимыми при $p < 0.05$.**



РЕЗУЛЬТАТЫ -1

- **Фрагментный анализ повторов (ТТТА)n гена ароматазы** в исследованных выборках выявил 9 аллельных вариантов, содержащих 6 - 14 повторов (R), в контрольной группе отсутствовал аллель 6R.
- В обеих выборках преобладают 7-9R и 12R аллели.
- **Сравнительный анализ частот распределения аллелей** показал достоверные различия между общей FtM, объединённой «ядерной» и «переходной» групп, и контрольной группой женщин ($p=0.007$ и $p=0.016$, соответственно). **Табл 1**



- **Анализ частот распределения S или L аллелей и генотипов** показал достоверные различия только между пациентами «ядерной» группы и контрольной группой.
- В группе «ядерных» транссексуалов FtM чаще встречаются короткие аллельные варианты (S), чем в контрольной группе (0.597 и 0.508, соответственно; $p=0.039$). **Табл.2**
- У представителей «ядерной» группы практически **в два раза выше** наблюдается **гомозиготный генотип SS (0.416 и 0.220; $p=0.005$)**, что может указывать на значительное снижение ароматизации андрогенов в эстрогены.

РЕЗУЛЬТАТЫ -2

АНАЛИЗ КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИХ ДАННЫХ:

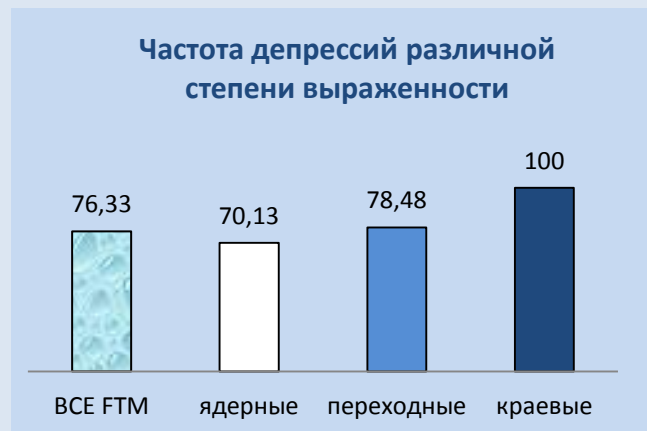
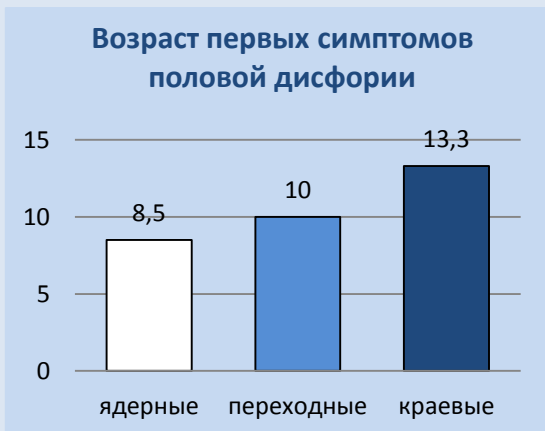
Группы	Ср. возраст на момент обращения, лет	Возраст первых симптомов ГД, лет	Депрессии,%	Аутоагрессия,%	Суицидальные поступки,%
«Ядерные» формы ТС	23,3	8,5	70,13	29,87	12,99
«Переходные» формы ТС	24,2	10	78,48	25,32	2,53
«Краевые» формы ТС	28,1	13,3	100,0	23,08	0
ВСЕ пациенты с ТС	25,2	10,6	82,87	26,09	5,17
Контрольная гр. женщин	21,2	0	14,1	0	0

В группе «ядерных» ТС симптомы ГД отмечены раньше, в среднем, в 8,5 лет. В группе «краевых» – в 13,3г. **Диagr.1.**

Пациенты из группы «ядерных» Тс обращались к специалистам с запросом на смену пола раньше: в 23,3г, пациенты «переходной» группы в 24,2г и в «краевой» в 28,1 год.

У 76,33% всех пациентов FTM в анамнезе отмечалась депрессия, у 27,22% аутоагрессия и 7,1% совершали суицидальные попытки. При разделении пациентов на группы, депрессию подтверждают 70,13% пациентов в «ядерной», 78,48% в «переходной» и 100% в «краевой» группах. **Диagr.2.**

При этом, частота аутоагрессии и суицидальных попыток максимальна в группе «ядерных» и минимальна в группе «краевых» FTM-транссексуалов. **Диagr.3.**



ВЫВОДЫ



- **Исследование показало высокую связь** результатов молекулярно-генетических исследований частоты тетра nukлеотидных повторов ТТТА_n в гене ароматазы и степени выраженности клинических проявлений половой дисфории у пациентов с транссексуализмом FtM.
- **В «ядерной» группе FtM** чаще встречаются короткие аллельные варианты S и в два раза чаще встречается гомозиготный генотип SS, по сравнению с контрольной группой женщин.
- **Наличие коротких (s, short) аллелей** в гене ароматазы CYP19, по-видимому, с внутриутробного периода, значительно нарушает процесс конвертации андрогенов в эстрогены, что приводит к дефициту эстрогенов, способствует более раннему нарушению полового самосознания и формированию выраженных клинических проявлений гендерной дисфории с депрессиями, аутоагрессией, высоким риском суицидальных поступков.
- Выявление связи между количеством (ТТТА)_n повторов в гене ароматазы (CYP19) и степенью выраженности клинических проявлений гендерной дисфории, подтверждает целесообразность разделения выборки на «ядерную», «переходную» и «краевую» группы.
- **Отклонение от нормы в количестве (ТТТА)_n-повторов** в гене ароматазы (CYP19) в общесоматической медицине рассматривается как предиктор выраженных нарушений репродуктивной системы, канцерогенеза и социальной адаптации лиц с гендерными нарушениями и суицидального риска.

Проведенное исследование показывает необходимость продолжения комплексного изучения феномена транссексуализма с использованием молекулярно-генетических методов.