

Chimeryzm chromosomów płciowych i jego skutki dla płodności

Andrzej Max

Chimerism of sex chromosomes and the consequences on fertility

Max A.

This article aims at presenting an important issue in animal fertility. XX/XY chimerism occurs in various animal species and also in humans. It may arise as early form, resulting from polygametic fertilization or embryonic fusion leading to development of two or more cellular lines in multiple tissues, among them in genital organs. Later, blood chimerism may be secondary to placental anastomoses. If based on the exchange of blood between fetuses of different sexes, it can be associated with developmental disorders of the internal and external genitalia, especially in females, which is called freemartinism. As a result of the influence of male sex hormones from a twin fetus, disorders of sex development (DSD), appear in the form of underdevelopment or intersexuality in female. In male fetuses the influence of the admixture of female blood is usually less pronounced, although various morphological and functional abnormalities have been described. Nowadays, modern molecular diagnostic methods are available, that allow for early and precise detection of cellular chimerism and prognosis of the fertility potential.

Keywords: chimerism, heterosexual twins, DSD, freemartinism.

Kariotyp oznacza gatunkowo swoisty zestaw chromosomów w jądrze komórek somatycznych. Określa on całkowitą liczbę chromosomów z wyszczególnieniem wchodzących w ich skład chromosomów płciowych. Przykładowo, u ludzi występują 23 pary chromosomów, co daje kariotyp żeński zapisany jako 46,XX, a męski jako 46,XY. W pewnych sytuacjach w jednym organizmie są obecne komórki o zróżnicowanym kariotypie. Pojawiają się

mianowicie dwie lub więcej linii komórkowych o odmiennym składzie chromosomów. Jeżeli linie komórkowe pochodzą od tej samej zygoty (jako następstwo aberracji zaistniałej podczas wczesnych podziałów blastomerów), określa się to mianem mozaicyzmu, organizm zaś bywa zwany mozaiką. Przykładem może być znaczna część przypadków zespołu Turnera (monosomia X) u ludzi, w których występuje mozaicyzm, gdzie część komórek cechuje brak jednego chromosomu płciowego, podczas gdy inne posiadają prawidłowy zestaw żeński. Kariotyp taki oznacza się jako 45,X/46,XX. Jeżeli z kolei odmienne linie komórkowe pochodzą od dwóch lub więcej zygot, to takie zróżnicowanie genotypowe określa się jako chimeryzm, osobnik zaś jest chimera.

Najwcześniejszą w procesie rozwoju możliwą przyczyną chimeryzmu jest rzadko występujące zapłodnienie z udziałem dwóch plemników (chimera dispemiczna) lub fuzja zygot. Tak wczesne postacie chimeryzmu (chimeryzm pierwotny, chimeryzm prawdziwy) powodują, że różne linie komórkowe występują następnie we wszystkich tkankach. Na dalszych etapach rozwoju możliwe jest samoistne powstanie chimery wskutek implantacji komórek bliźniaczego zarodka lub matczynych, fuzji zarodków, wchłonięcia bliźniaczego zarodka/płodu (1). W ww. przypadkach różne pochodzeniowo linie komórkowe są obecne w licznych tkankach. Wpływ chimeryzmu na tkanki, a w szczególności na niezróżnicowane jeszcze gonady, zależy od proporcji między komórkami o różnym kariotypie (2). Chimeryzm może też powstać sztucznie, jako skutek procedur medycznych, np. leczniczego allogenicznego przeszczepu

szpiku kostnego u pacjentów z jego aplazją lub chorych na białaczkę (3).

Jeżeli chimeryzm powstaje w późniejszym okresie rozwoju jako skutek wymiany krwi pomiędzy płodami tej samej płci, bez aberracji chromosomowych, pozostaje najczęściej bezobjawowy. Jeżeli jednak płody są różnopłciowe, może dojść do anomalii zwanej frymartyinizmem, jako jednej z wad należących do grupy zaburzeń rozwoju płciowego (DSD – disorder of sex development) warunkowanych chromosomami płciowymi (sex chromosome DSD). Frymartyinizm powstaje podczas rozwoju wewnątrzmacicznego u osobników prawidłowo zdeterminowanych pod względem płci. W czasie ciąży dochodzić może bowiem do połączeń łożyskowych naczyń krwionośnych różnych płodów, a także matki i płodu (mikrochimeryzm płodowo-matczyzny). W praktyce weterynaryjnej obserwuje się negatywny wpływ tego zjawiska na płodność, zwłaszcza samic. Istnienie wspomnianych anastomoz naczyńskich pozwala na wymianę pewnych ilości krwi pomiędzy płodami, co powoduje u każdego z płodów obecność krwinek pochodzących od drugiego (blood chimeras). Jeżeli występuje ciąża mnoga różnopłciowa, to wskutek wymiany pewnej ilości krwi dochodzi do oddziaływania substancji pochodzących od jednego płodu na drugi, w tym szczególnie tych produkowanych przez jądra płodu męskiego na płód żeński. Dotyczy to testosteronu, a zwłaszcza hormonu antymüllerowskiego, które to hormony odpowiadają za kształtowanie się płodu w kierunku męskim z jednoczesnym zanikiem struktur wywodzących się z przewodów przyśródnerczowych (dawniej: przewodów Müllera), charakteryzujących płęć żeńską. Z tego powodu u samic obserwuje się różne formy interseksualizmu, niedorozwoju narządów płciowych, ewentualnie z cechami ich maskulinizacji oraz nieplodność. Zaburzenia rozwojowe dotyczą gonad, macicy, pochwy i zewnętrznych narządów płciowych. Działanie w kierunku odwrotnym, tzn. przepływ krwi od płodu żeńskiego do męskiego, z reguły nie powoduje tak wyraźnych następstw, chociaż pewne dane wskazują na możliwość zaburzeń rozwojowych, pogorszenia jakości nasienia, obniżonej płodności lub nieplodności buhajów z ciążą różnopłciowych (4, 5, 6, 7). Wraz z osoczem następuje także przepływ elementów morfotycznych krwi, a także krwiotwórczych (hematopoetycznych) komórek macierzystych, co powoduje występowanie u frymartyinów dwóch linii krwinek (8, 9). Nie ma to bezpośredniego wpływu na płodność, ale jest wykorzystywane w rozpoznawaniu chimeryzmu metodą kariotypowania (10). Jedną z od dawna stosowanych metod diagnostycznych jest właśnie badanie kariotypu leukocytów (limfocytów) poddanych hodowli w celu zaobserwowania chromosomów w płytkach metafazalnych podczas podziału mitotycznego. Stwierdzony chimeryzm określa się wówczas jako leukocytarny (limfocytarny). Współcześnie obok tej klasycznej metody badania cytogenetycznego stosuje się techniki biologii molekularnej do wykrywania zróżnicowania genetycznego, w tym obecności genów męskich u osobników fenotypowo żeńskich (1, 11, 12).

Frymartyinizm był dawniej uważany za zjawisko typowe dla bydła, stwierdza się go u ponad 80% jałówek

pochodzących z bliźniąt różnopłciowych (13, 14). Wiąże się to z tym, że u tego gatunku anastomozy naczyniowe powstają w ponad 90% ciąż bliźniaczych (11). Pojawienie się podobnych sytuacji np. u małych przeżuwaczy nazywano podobnymi do frymartyinizmu. Obecnie termin frymartyinizm jest stosowany także w odniesieniu do pozostałych gatunków zwierząt.

Nie każdy przypadek ciąży bliźniaczej różnopłciowej wiąże się z powstaniem anastomoz naczyńskich pomiędzy łożyskami rodzeństwa. Badania w tym kierunku wykonano np. u 24 jałówek rasy holendersko-fryzyjskiej pochodzących z ciąż bliźniaczych różnopłciowych. Spośród nich u trzech (12,5%) nie wykazano chimeryzmu leukocytarnego, co świadczy o braku wymiany krwi (15). Poza tym nawet jeżeli dojdzie do przepływu krwi, ale ilość męskiego materiału genetycznego jest niewielka (co świadczy o nieznacznym stopniu oddziaływania), płodność jałowki może zostać zachowana. W cytowanych badaniach u jałówek z chimeryzmem limfocytarnym wykazano, że populacja komórek o kariotypie męskim wynosiła u nich od 4 do 66%, co wskazuje na dużą zmienność w tym zakresie (15). Stąd postuluje się wczesne badanie cieląt podejrzanych o frymartyinizm za pomocą ilościowych technik molekularnych, np. ilościowej reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym (real-time quantitative polymerase chain reaction – qPCR). Stosując tę metodę, wykazano, że zawartość genu SRY u frymartyinów wynosiła ponad 14%, podczas gdy u płodnych jałówek z bliźniąt heteroseksualnych wynosiła ona mniej niż 0,41% (16).

Ciekawe wyniki badań przedstawili Szczerbal i wsp., którzy u siedmiu spośród 12 jałówek z porodów pojedynczych z zaburzeniami rozwojowymi narządów płciowych (DSD) stwierdzili chimeryzm limfocytarny (60,XX/60,XY) oraz obecność zlokalizowanych na chromosomie Y genów SRY i AMELY. Te przypadki frymartyinizmu u pojedynczych płodów tłumaczone są tym, że bliźniaczy płód męski (będący źródłem komórek o kariotypie 60,XY) obumarł wcześniej. Jednocześnie w stadzie, z którego pochodziła większość badanych jałówek, wykazano wzrost odsetka ciąż bliźniaczych skorelowany ze wzrostem mleczności (17). Potwierdza to wcześniejsze informacje o wpływie selekcji w kierunku wydajności mlecznej na występowanie podwójnych owulacji i rozwój ciąż bliźniaczych (18, 19). W jednym ze stad krów mlecznych średnia wielkość rocznej laktacji wzrosła w czasie pięciu lat od 6700 do blisko 10 000 kg mleka. W tym samym okresie odsetek porodów bliźniaczych wzrósł od 1,97 do 6,33, przy czym różnopłciowe stanowiły ponad 57% (20). Powoduje to jednocześnie wzrost ryzyka frymartyinizmu.

U koni, pomimo dość częstej, zwłaszcza w obrębie pewnych ras, podwójnej owulacji, rzadko rozwija się ciąża bliźniacza, a jeszcze rzadziej jest ona donoszona. Nie zawsze też powstają anastomozy pomiędzy naczyniami krwionośnymi obu łożysk. Jeśli połączenia naczyniowe wytworzą się, dochodzi do wymiany krwi i u urodzonych źrebiąt stwierdza się chimeryzm limfocytarny, czemu nie muszą towarzyszyć zaburzenia DSD (21). Badania kariotypu wykonano w Polsce u 500 młodych koni obu płci. Wśród nich u 10 zwierząt

stwierdzono anomalie chromosomowe, z czego w jednym przypadku (2-letnia klacz rasy fiord) był to chimerizm leukocytny (64,XX/64,XY) z 63% udziałem komórek o kariotypie męskim. Zewnętrzne narządy płciowe wyglądały normalnie, wewnętrznych zaś nie badano z powodu młodego wieku zwierzęcia (22). W innych badaniach analizowano cytogenetycznie 15 koni (8 klaczy, 7 ogierów) urodzonych z ciąży bliźniaczych różnopłciowych. Chimerizm leukocytny stwierdzono u trzech par bliźniąt (u obu płci) oraz jednej klaczy urodzonej z martwym bratem, podczas gdy pozostałe cztery pary zwierząt miały prawidłowy kariotyp (23). Konie z chimerizmem leukocytnym są często nieplodne lub mają obniżoną płodność (24). Przykładem jest klacz rasy wielkopolskiej, która miała normalnie rozwinięte zewnętrzne narządy płciowe, jednak zażrebiła się dopiero w siódmym roku życia, po wielu nieskutecznych próbach inseminacji (25). Zdarza się także, że pomimo chimerizmu leukocytnego płodność może być normalna. Tłumaczy to się późnym połączeniem naczyń łożyskowych pomiędzy płodami, w czasie gdy gonady zostały już fizjologicznie zdeterminowane (26). Opisano także przypadek prawdziwego obojactwa z obecnością obustronnych jajnikojąder u kuca walijskiego z chimerizmem 64,XX/64,XY. Zwierzę nie przejawiało zachowania samczego, miało niedorozwinięte prącie, pęcherzyki nasienne i obecność tkankę macicy. Według autorów do chimerizmu doszło przypuszczalnie w wyniku podwójnego zapłodnienia lub fuzji blastocyst (27).

Wydawać by się mogło, że wśród gatunków cechujących się częstszymi lub typowymi ciążami mnogimi zjawisko chimerizmu/frymartynizmu może być nasilone. Nie zyskuje to jednak potwierdzenia. Na przykład u owiec ciężce mnożone występują znacznie częściej niż u bydła, jednak frymartynizm wykazano tylko u kilku procent samic pochodzących z ciąży mnogich heteroseksualnych, w tym 3,15%, 4,35%, 5,06% u owiec ras odpowiednio Ripollesa (28), Rideau Arcott (29) i Leine (30). Badania tryków chimerowych 54,XY/54,XX rasy Booroola pochodzących z ciąży mnogich nie wykazały nieprawidłowości w budowie ich narządów płciowych, jak również istotnych różnic w zakresie parametrów nasienia w porównaniu do zwierząt o jednolitym kariotypie 54,XY (31). U świń chimerizm XX/XY nie jest zjawiskiem częstym. Opisane są jednak pojedyncze przypadki związanych z nim różnych zaburzeń o charakterze DSD. Sytuację taką przedstawiono u dwóch świń lokalnej rasy szwedzkiej, przy czym jedna z nich była prawdziwym obojnakiem z gonadami w formie jajnikojąder. Chimerizm leukocytny XX/XY występował u nich w proporcji 1:3 i 1:2, natomiast w fibroblastach pochodzących z nerek, płuc i śledziony stwierdzono wyłącznie kariotyp żeński (32). Innym przykładem jest zwierzę z cechami zewnętrznymi wskazującymi możliwość obojactwa. Krew pobrano w wieku 1,5 i 9 miesięcy, wykonano kariotypowanie oraz oznaczenia stężenia testosteronu i estrogenów. Stwierdzono chimerizm limfocytny przy udziale komórek o kariotypie żeńskim lub męskim odpowiednio w 70% i 30%. Nie wykazano gonadowej aktywności hormonalnej. Roczne zwierzę poddano eutanazji

i zbadano narządy płciowe. Stwierdzono pasmowate struktury wywodzące się przypuszczalnie z przewodów śródnerczowych i przyśródnerczowych, a gonad nie znaleziono (33).

Przypadki chimerizmu występują również u małych zwierząt. U rocznego psa shih tzu z cechami DSD stwierdzono chimerizm leukocytny 78,XX/78,XY. Pies miał niedorozwinięte prącie, obecny gruczoł krokowy, brak moszny i niewykrywalne jądra (34). Inny przypadek chimerizmu opisano u psich bliźniąt różnej płci pozyskanych w drodze cięcia cesarskiego. Płody były wyposażone w jedną kosmówkę i wspólne łożysko. U płodu żeńskiego nie zaobserwowano makroskopowo gonad, macicy ani pochwy, a badanie mikroskopowe wykazało szczątkową tkankę jajnika i pochwę. Przypadek ten zakwalifikowano jako frymartynizm (35). Wykryto także chimerizm leukocytny 78,XX/78,XY u dwuletniego doga niemieckiego o fenotypie suki z cechami maskulinizacji. Zwierzę nie przejawiało objawów rui. Występowały wady rozwojowe DSD, takie jak niedorozwinięty napletek przypominający srom, niedorozwinięte prącie (bez kości prącia) i spodziewano prąciowe. W okolicy łonowej znajdował się fałd skórny przypominający mosznę. W badaniu USG zaobserwowano obłe, otorbione struktury robiące wrażenie gonad, zlokalizowane doogonowo od nerek, nie wykazano jednak wydzielania steroidowych hormonów gonadowych. Kariotyp żeński lub męski wykazało odpowiednio 54 i 46% limfocytów (36). Z kolei u buldoga francuskiego rozpoznano frymartynizm objawiający się chimerizmem leukocytnym, któremu towarzyszyła obecność obojnaczych gonad (jajnikojądro) z przylegającym najądrzem i jajowodami (37).

U kotów stwierdzano przypadki chimerizmu 38,XX/38,XY, przy czym najczęściej u fenotypowych samców o umaszczeniu szylkretowym. Gonadami bywały u nich jądro i jajnik albo jajnikojądro. Chimerizm u takich samców dotyczy niektórych albo wszystkich tkanek, a jest on prawdopodobnie skutkiem wczesnej fuzji zarodków różnopłciowych (38). Nierzadko płodność kocurów szylkretowych bywa zachowana (39). Jest to zależne od procentowego udziału w tkankach komórek o żeńskim kariotypie; przy ich znikomym odsetku jest możliwa spermatogeneza. Wśród czterech kocurów szylkretowych u dwóch stwierdzono trisomie XXY, jeden reprezentował kariotyp wyłącznie męski, a czwarty okazał się chimera XX/XY. U osobnika tego w niektórych kanalikach krętych jądra wykazano spermatogenezę (40). Opisano też przypadek frymartynizmu u kota orientального krótkowłosego z niedorozwiniętym prąciem oraz jądrami brzuszными przy braku macicy oraz braku genów SRY i ZFY związanych z chromosomem Y w DNA izolowanym z mieszków włosowych (jest to jedna z metod pozwalających na ocenę chimerizmu komórek innych niż krwinki; 41).

A u ludzi?

Warto też wspomnieć, jak opisany problem przedstawia się u ludzi. Okazuje się, że anastomozy naczyniowe pozwalające na wymianę krwi pomiędzy płodami bywają obecne, a u bliźniąt jednokosmówkowych są

regułą (42), co czasem prowadzi do rozwoju groźnych następstw w postaci zespołu przetoczenia między płodami (twin-twin transfusion syndrome – TTTS) lub zespołu anemii-policytymii (twin anemia-polycythemia sequence – TAPS). W leczeniu stosuje się laserową fotokoagulację anastomoz łożyskowych i wewnątrzmaciczne transfuzje dopłodowe (43). Jeżeli podczas ciąży mnogiej heteroseksualnej dojdzie do wczesnej fuzji dwóch genetycznie różnych zygot, może to prowadzić do obojactwa prawdziwego (gonadowego). Jeżeli z kolei w późniejszym etapie powstaną międzyłożyskowe połączenia nacyniowe, następuje chimeryzm hematopoetyczny (twin haematopoietic chimerism). Ryzyko takich sytuacji wzrasta wraz z nasileniem odsetka ciąży mnogich, co z kolei bywa następstwem stosowania technik wspomaganego rozrodu. Chimeryzm leukocyтарny 46,XX/46,XY często nie jest związany z wadami rozwojowymi, jednak u ludzi, podobnie jak u zwierząt, opisane są kliniczne przypadki zaburzeń rozwoju płci męskiej i żeńskiej w powiązaniu z chimeryzmem (2, 44, 45, 46, 47). Termin „frymartynizm” w medycynie człowieka nie jest rozpowszechniony, chociaż sporadycznie bywa używany przez niektórych autorów (48, 49). W przypadku wykrycia chimeryzmu limfocytarnego polecane jest badanie zewnętrznych i wewnętrznych narządów płciowych oraz diagnostyka komórek spoza układu krwionośnego w celu oceny chimeryzmu w tkankach innych niż hematopoetyczne (50, 51).

Podsumowanie

Chimeryzm komórkowy XX/XY występuje u różnych gatunków zwierząt oraz u ludzi, powodując nieraz zaburzenia typu DSD. Jego wczesne formy są skutkiem zapłodnienia dispermicznego lub fuzji zygot/zarodków, co skutkuje obecnością zróżnicowanych pochodzeniowo linii komórkowych w licznych tkankach i narządach, w tym płciowych. Jeżeli podłożem chimeryzmu jest wymiana krwi pomiędzy łożyskami płodów różnej płci, może on być powiązany z zaburzeniami rozwojowymi wewnątrznych i zewnętrznych narządów płciowych, szczególnie u samic, co jest nazywane frymartynizmem. Wskutek oddziaływania na płody żeńskie hormonów płciowych męskich pochodzących od bliźniaczego płodu powstają wady wrodzone w postaci niedorozwojów lub interseksualizmu. U płodów męskich wpływ domieszki krwi żeńskiej jest zazwyczaj mniej zaznaczony, aczkolwiek występują nieraz także u samców różnego rodzaju nieprawidłowości morfologiczne i czynnościowe. Współcześnie są dostępne nowoczesne metody diagnostyczne pozwalające na wczesne wykrycie chimeryzmu komórkowego w krwinkach oraz tkankach.

Piśmiennictwo

- Kozubska-Sobocińska A., Danielak-Czech B., Rejduch B. Cytogenetic and molecular diagnostics of XX/XY chimerism in cattle, sheep, and goats – A review. *Ann. Anim. Sci.* 2016, **16**, 989–1005.
- Madan K.: Natural human chimeras: A review. *Eur. J. Med. Genet.* 2020, **63**, doi: 10.1016/j.ejmg.2020.103971.
- Jólkowska J., Witt M.: Chimeryzm komórkowy po transplantacji szpiku kostnego. *Acta Haematol. Pol.* 2004, **35**, 321–328.
- Dunn H.O., Hall C.E., McEntee K.: Cytogenetic and reproductive studies of bulls born co-twin to freemartins. *Ann. Genet. Sel. Anim.* 1977, **9**, 532–532.5.
- Bongso T.A., Jainudeen M.R., Lee J.Y.: Testicular hypoplasia in a bull with XX/XY chimerism. *Cornell Vet.* 1981, **71**, 376–382.
- Świtoński M., Lechniak D., Landzwojczak D.: Cytogenetic survey of bulls used in artificial insemination. Reproductive performance of XY/XX chimeric bulls. *Genet. Pol.*, 1991, **32**, 227–233.
- Rejduch B., Kozubska-Sobocińska A., Danielak-Czech B., Babicz M.: Semen quality evaluation of young bulls carrying leukocyte chimerism 60,XX/60,XY. *Ann. UMCS, sect. EE, Zootechnica* 2011, **29** (3), 47–53.
- Pessa-Morikawa T., Niku M., Iivanainen A.: Persistent differences in the level of chimerism in B versus T cells of Freemartin cattle. *Dev. Comp. Immunol.* 2004, **28**, 77–87.
- Niku M., Pessa-Morikawa T., Taponen J., Iivanainen A.: Direct observation of hematopoietic progenitor chimerism in fetal freemartin cattle. *BMC Vet. Res.* 2007, **3**, doi: 10.1186/1746-6148-3-29.
- Sysa P., Sławomirski J., Kuńska A.: Cytogenetyczne badania nad frymartynizmem u bydła. *Med. Weter.* 1980, **36**, 225–228.
- Szczerbal I., Świtoński M.: Chromosome abnormalities in domestic animals as causes of disorders of sex development or impaired fertility. <https://www.intechopen.com/books/insights-from-animal-reproduction/chromosome-abnormalities-in-domestic-animals-causes-of-disorders-of-sex-development-or-impaired-f>
- Libera K., Szczerbal I.: Frymartynizm u bydła – opis przypadku. *Życie Wet.* 2019, **94**, 433–436.
- Zhang T., Buoen L.C., Sequin B.E., Ruth G.R., Weber A.F.: Diagnosis of freemartinism in cattle: The need for clinical and cytogenetic evaluation. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1994, **204**, 1672–1675.
- Rejduch B., Słota E.: Frymartynizm u ssaków. *Med. Weter.* 1997, **53**, 330–331.
- Kozubska-Sobocińska A., Smołucha G., Danielak-Czech B.: Early diagnostics of freemartinism in Polish Holstein-Friesian female calves. *Animals (Basel)*. 2019, **9** (11), doi: 10.3390/ani9110971.
- Qiu Q., Shao T., He Y., Muhammad A.U., Cao B., Su H.: Applying real-time quantitative PCR to diagnosis of freemartin in Holstein cattle by quantifying SRY gene: a comparison experiment. *PeerJ.* 2018, **6**, doi: 10.7717/peerj.4616.
- Szczerbal I., Kociucka B., Nowacka-Woszek J., Lach Z., Jaskowski J.M., Switonski M.: A high incidence of leukocyte chimerism (60, XX/60,XY) in single born heifers culled due to underdevelopment of internal reproductive tracts. *Czech J. Anim. Sci.* 2014, **59**, 445–449.
- Kinsel M.L., Marsh W.E., Ruegg P.L., Etherington W.G.: Risk factors for twinning in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 1998, **81**, 989–993.
- Fricke P.M., Wiltbank M.C.: Effect of milk production on the incidence of double ovulation in dairy cows. *Theriogenology* 1999, **52**, 1133–1143.
- Max A.: Płodność krów po porodach bliźniaczych w stadzie o wysokiej wydajności mlecznej. *Życie Wet.* 2011, **86**, 618–619.
- Juras R., Raudsepp T., Das P.J., Conant E., Cothran E.G.: XX/XY blood lymphocyte chimerism in heterosexual dizygotic twins from an American Bashkir curly horse. Case Report. *J. Equine Vet. Sci.* 2010, **30**, 575–580.
- Bugno M., Słota E., Kościelny M.: Karyotype evaluation among young horse populations in Poland. *Schweiz. Archiv Tierheilk.* 2007, **149**, 227–232.
- Parada R., Jaszczak K.: Badania cytogenetyczne koni. *Przeg. Hod.* 2000, **68** (8), 22–24.
- Pikuła R.: Wykorzystanie współczesnej genetyki w hodowli koni, cz. 1. *Hodowca i Jeździec* 2003, <https://www.hij.com.pl/wykorzystanie-wspolczesnej-genetyki-w-hodowli-koni/>
- Słota E., Danielak-Czech B., Rejduch B., Kozubska-Sobocińska A.: Aberracje chromosomowe u zwierząt gospodarskich objętych kontrolą kariotypu w Instytucie Zootechniki. *Biotechnologia* 1999, **4** (47), 171–178.
- Wojtaszek M., Kowalska K., Witarski W., Bugno-Poniewierska M.: Diagnostyka aberracji kariotypu koni – wstępne wyniki badań przesiewowych. *Wiad. Zoot.* 2017, **55**, 49–55.
- Dunn H.O., Smiley D., Duncan J.R., McEntee K.: Two equine true hermaphrodites with 64,XX/64,XY and 63,XO/64,XY chimerism. *Cornell Vet.* 1981, **71**, 123–135.
- Mari P., Casellas J.: Freemartinism in replacement ewe-lambs of the Ripollés sheep breed. *J. Vet. Sci.* 2018, **19**, 858–861.
- Brace M.D., Peters O., Menzies P., King W.A., Nino-Soto M.I.: Sex chromosome chimerism and the freemartin syndrome in Rideau Arcott sheep. *Cytogenet. Genome Res.* 2008, **120**, 132–139.
- Szatkowska I.: Frequency of lymphocytic XX/XY chimerism in Laine sheep coming from heterosexual twin and multiple birds. *J. Appl. Genet.* 1995, **36**, 373–378.

31. Jaszczak K., Keszka J., Parada R.: Przydatność rozplodowa tryków z chimeryzmem leukoocytnym 54,XY/54, XX. *Med. Weter.* 2011, **57**, 812–814.
32. Somlev B., Hansen-Melander E., Melander Y., Holm L.: XX-XY chimerism in leucocytes of two intersexual pigs. *Hereditas* 1970, **64**, 203–210.
33. Clarkson B.G., Fisher K.R., Partlow G.D.: Agonadal presumptive XX/XY leukochimeric pig. *Anat. Rec.* 1995, **242**, 195–199.
34. Szczerbal I., Nowacka-Woszuk J., Niżanski W., Salamon S., Ochota M., Dzimira S., Atamaniuk W., Światoński M.: A case of leucocyte chimerism (78,XX/78,XY) in a dog with a disorder of sexual development. *Reprod. Domest. Anim.* 2014, **49**, doi: 10.1111/rda.12318.
35. Joonè C.J., De Cramer K.G.M., Nöthling J.O.: Dizygotic monochorionic canine fetuses with blood chimerism and suspected freemartinism. *Reprod. Fertil. Dev.* 2017, **29**, 368–373.
36. Szczerbal I., Nizanski W., Dzimira S., Nowacka-Woszuk J., Stachecka J., Biezyński J., Ligocka Z., Jagodka D., Fabian-Kurzok H., Światoński M.: Chromosome abnormalities in dogs with disorders of sex development (DSD). *Anim. Reprod. Sci.* 2021, **231**, doi: 10.1016/j.anireprosci.2021.106771.
37. Szczerbal I., Nowacka-Woszuk J., Niżanski W., Dzimira S., Ligocka Z., Jastrzębska A., Kabala B., Biernacik M., Prządka P., Światoński M.: Disorders of sex development are an emerging problem in French bulldogs: A description of six new cases and a review of the literature. *Sex Dev.* 2019, **13**, 205–211.
38. Little S.E.: *The Cat: Clinical Medicine and Management*. Elsevier Saunders, St. Louis 2012, s. 1264, 1278.
39. Meyers-Wallen V.N.: Gonadal and sex differentiation abnormalities of dogs and cats. *Sex Dev.* 2012, **6** (1–3), 46–60.
40. Kuiper H., Hewicker-Trautwein M., Distl O.: Zytogenetische und histologische Untersuchungen an vier Schildpattkatern. *Dtsch. Tierärztl. Wochenschr.* 2003, **110**, 457–461.
41. Szczerbal I., Krzeminska P., Dzimira S., Tamminen T.M., Saari S., Niżanski W., Gogulski M., Nowacka-Woszuk J., Światoński M.: Disorders of sex development in cats with different complements of sex chromosomes. *Reprod. Domest. Anim.* 2018, **53**, 1317–1322.
42. Boklage C.E.: Embryogenesis of chimeras, twins and anterior midline asymmetries. *Hum. Reprod.* 2006, **21**, 579–591.
43. Society for Maternal-Fetal Medicine, Moise K.J. Jr, Argoti P.S.: Znaczenie określenia kosmówkowości w ciążyach bliźniaczych. *Ginekol. po Dypl.* 2013, **15**, 31–35.
44. Choi D.H., Kwon H., Lee S.D., Moon M.J., Yoo E.G., Lee K.H., Hong Y.K., Kim G.: Testicular hypoplasia in monochorionic dizygous twin with confined blood chimerism. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2013, **30**, 1487–1491.
45. Martos-Moreno G.Á., Campos C., Flores R., Yturriaga R., Pérez-Jurado L.A., Argente J.: Quimerismo hemático en gemelos dicigóticos concebidos por fertilización in vitro. *An. Pediatr. (Barc)* 2013, **79**, 248–252.
46. Peters H.E., König T.E., Verhoeven M.O., Schats R., Mijatovic V., Ket J.C., Lambalk C.B.: Unusual twinning resulting in chimerism: A systematic review on monochorionic dizygotic twins. *Twin Res. Hum. Genet.* 2017, **20**, 161–168.
47. Kawamura R., Kato T., Miyai S., Suzuki F., Naru Y., Kato M., Tanaka K., Nagasaka M., Tsutsumi M., Inagaki H., Ioroi T., Yoshida M., Nao T., Conlin L.K., Iijima K., Kurahashi H., Taniguchi-Ikeda M.: A case of a parthenogenetic 46,XX/46,XY chimera presenting ambiguous genitalia. *J. Hum. Genet.* 2020, **65**, 705–709.
48. Bogdanova N., Siebers U., Kelsch R., Markoff A., Röpke A., Exeler R., Tsokas J., Wieacker P.: Blood chimerism in a girl with Down syndrome and possible freemartin effect leading to aplasia of the Müllerian derivatives. *Hum. Reprod.* 2010, **25**, 1339–1343.
49. Kanda T., Ogawa M., Sato K.: Confined blood chimerism in monochorionic dizygotic twins conceived spontaneously. *A.J.P. Rep.* 2013, **3**(1), 33–36.
50. Jang J.H., Jung H., Kim J.H., Park W.S., Kim S.H.: Blood chimerism in a dizygotic dichorionic pregnancy. *Korean J. Lab. Med.* 2010, **30**, 521–524.
51. Nawrocki M.: *Analiza zmienności genetycznej bliźniąt – polimorfizm sekwencji mikrosatelitarnych, heteroplazmia mitochondrialnego DNA i występowanie chimeryzmu komórek krwi*. Rozprawa doktorska. Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu, 2013.

Dr hab. Andrzej Max, emer. prof. nadzw. SGGW,
e-mail: 1andrzejmax@wp.pl