Дефекты генов *AR* и *SRD5A2* у пациентов с нарушением периферического действия андрогенов

Асп. А.А. КОЛОДКИНА[1]*, к.м.н. Н.Ю. КАЛИНЧЕНКО[1], к.х.н. А.Н. НИЖНИК[1], д.м.н. А.К. ФАЙЗУЛИН[2], М.Е. КАРМАНОВ[3], д.м.н. А.Н. ТЮЛЬПАКОВ[1]

Defects of AR and SRD5A2 genes in the patients presenting with the abnormal peripheral action of androgens

A.A. KOLODKINA, N.Yu. KALINCHENKO, A.N. NIZHNIK, A.K. FAIZULIN, M.E. KARMANOV, A.N. TYULPAKOV

[1] ФГУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития Российской Федерации; [2]кафедра детской хирургии Московского государственного медико-стоматологического университета; [3]отделение общей эндокринологии РДКБ, Москва

Оценена частота встречаемости дефектов генов *AR* и *SRD5A2* среди пациентов с нарушением формирования пола (НФП) 46XY, обусловленного дефектом периферического действия андрогенов в российской популяции. Проведена оценка диагностической ценности гормональных показателей в дифференциальной диагностике НФП 46XY с сохранной секрецией тестостерона.

Ключевые слова: нарушение формирования пола, синдром резистентности к андрогенам, дефицит 5α-редуктазы второго типа, ген AR, ген SRD5A2.

The objective of the present study was to estimate the frequency of defects of *AR* and *SRD5A2* genes in the 46XY patients of the Russian population with abnormal sex formation and disturbed peripheral action of androgens. Moreover, we assessed the diagnostic value of hormonal characteristics for the differentiation between the above patients and those having 46XY and normal testosterone secretion.

Key words: abnormal sex formation, androgen resistance syndrome, type 2 5-alpha reductase deficiency, AR gene, SRD5A2 gene.

Одной из причин, приводящих к нарушению формирования пола у мальчиков (НФП 46XY), является дефект периферического действия андрогенов. К этой группе заболеваний, характеризующейся НФП при сохранной продукции тестостерона яичками, принято относить две нозологические формы — синдром резистентности к андрогенам (СРА) и дефицит 5α-редуктазы второго типа (5-АРII). Несмотря на то что эти два состояния могут иметь аналогичные клинические проявления (и при том, и при другом заболевании отсутствуют производные мюллеровых протоков и может отмечаться различная степень маскулинизации наружных гениталий, варьирующая от феминного строения до микропениса), в их основе лежат различные патогенетические механизмы.

СРА — заболевание, имеющее Х-сцепленный рецессивный характер наследования, — представляет собой полную или частичную нечувствительность тканей к мужским половым гормонам. Дефицит 5-АРII (аутосомно-рецессивная форма НФП 46XY) связана с дефектом периферической конверсии тестостерона (Т) в дигидротестостерон (ДГТ) — более активный андроген, обладающий большим сродством к андрогеновому рецептору и играющий основную роль в формировании наружных гениталий у плода мужского пола.

Патогенез СРА обусловливает выбор женского пола воспитания ввиду неэффективности терапии андрогенами во взрослом возрасте, тогда как при дефиците 5-АРII вероятное влияние тестостерона на дифференцировку головного мозга во внутриутробном периоде и выраженная маскулинизация в пубертате, а также выраженный маскулинизирующий эффект от терапии, проведенной в раннем возрасте, делают предпочтительным выбор мужского пола воспитания [1].

Вклад этих заболеваний в структуру НФП 46XY в российской популяции изучен недостаточно. В литературе [2] имеются данные исследования гена *AR* лишь у небольшого числа пациентов с НФП 46XY, которые были получены без учета секвенирования экзона 1. Что касается дефицита 5-АРII, то молекулярно-генетическая верификация данного заболевания ранее не проводилась. В двух исследованиях при клинико-гормональном обследовании больных с НФП 46XY была отмечена высокая встречаемость дефицита 5-АРII, составившая 46% [3] и 61% [4] соответственно.

© Коллектив авторов, 2011

*e-mail: anna_kolodkina@mail.ru

В настоящем исследовании среди российских пациентов с НФП 46XY нами была оценена встречаемость дефектов генов *AR* и *SRD5A2* в структуре нарушения периферического действия андрогенов. Выявление молекулярных дефектов указанных генов проводилось по результатам полного секвенирования их кодирующей последовательности и примыкающих фрагментов интронов.

Материал и методы

Из первоначальной когорты 124 пациентов с НФП 46XY были отобраны 77 больных с нарушением периферического действия андрогенов, критериями которого являлось отсутствие дериватов мюллеровых протоков, а также сохранность биосинтеза Т, оцениваемого по данным исследования базального профиля стероидов и/или после стимуляции чХГ. Медиана возраста пациентов на момент обследования составила 6 лет (от 5 мес до 50 лет), средний возраст обращения к эндокринологу — 6 лет. Семейный анамнез был отягощен у 12 пациентов. В зависимости от степени нарушения строения наружных гениталий больные были распределены по группам:

1-я группа: 16 (20,8%) пациентов с правильным женским строением наружных гениталий. Все они были зарегистрированы в женском поле; 7 пациенток из этой группы были допубертатного возраста, и поводом для обращения послужило обнаружение яичек в содержимом паховых грыж или опухолевидных образований в области паховых каналов. Девять других больных обратились в период полового созревания с жалобами на отсутствие менструаций. Средний возраст первичного обращения — 11,6±6 лет.

2-я группа: 21 (27,3%) пациент, у которых отмечалась незначительная вирилизация наружных гениталий (1—2 по шкале Прадера). В данной группе отмечался самый ранний возраст обращения к эндокринологам — 5,6±5 лет. Девять человек были зарегистрированы в женском поле (42,9%), из них только у 3 в роддоме был установлен диагноз НФП; и другие 6 обратились для обследования позже, когда родители самостоятельно обнаружили объемные образования в губомошоночных складках. У 12 (57,1%) пациентов из 2-й группы был установлен мужской пол при рождении.

3-я группа: 40 (51,9%) больных с выраженной вирилизацией (3—5 по шкале Прадера). Средний возраст первичного обращения — 8±6,1 года.

Пациентам проводили гормональное обследование, которое для детей допубертатного возраста включало определение базального и стимулированного чХГ уровня Т и ДГТ. У пациентов, достигших половой зрелости, определяли уровни ЛГ, ФСГ, Т. Всем пациентам было выполнено молекулярно-генетическое исследование гена *AR*. Пациентам, у которых не были выявлены мутации в гене *AR*, исследовался ген *SRD5A2*.

Определение Т, ЛГ, ФСГ проводилось в гормональной лаборатории ЭНЦ на автоматическом анализаторе Vitros ECI («Johnson & Johnson, «Ortho-Clinical Diagnostics»); андростендион и ДГТ определяли иммуноферментными методами с использованием коммерческих наборов (ООО «Научный центр ЭфиС»). Дополнительно исследование стероидного профиля сыворотки крови (мультистероидный анализ) проводили методом тандемной хроматомасс-спектрометрии на приборе Agilent Technologies 6410 Triple Quad LC/MS с использованием источника ионизации ESI (лаборатория наследственных эндокринопатий ЭНЦ).

При исследовании стероидных гормонов определяли их базальные уровни, а также показатели через 72 ч после 3-дневной стимуляции чХГ (2000 Ед $м^2$/сут).

Рассчитывали соотношение Т/ДГТ; оба показателя выражались в нмоль/л.

Геномную ДНК выделяли из периферических лейкоцитов с использованием стандартных методов. С помощью ПЦР амплифицировали фрагменты геномной ДНК, охватывающие кодирующую последовательность гена *AR* и гена *SRD5A2* с примыкающими участками интронов. После электрофореза в 1% агарозном геле продукты ПЦР выделяли и очищали с использованием набора Wizard PCR Preps DNA Purificaion System и затем секвенировали на автоматическом секвенаторе Genetic Analyzer Model 3130 («Applied Biosystems»).

Для ПЦР и секвенирования гена *AR* использовались следующие олигонуклеотиды:

AR_E1F: 5’-CGC ATC ATC ACA GCC TGT TGA-3’, AR_E1R: 5’-CGC AGG TAG GAG CCG CTA GA-3’, AR_E1F2: 5’-CCT GGA TGA GGA ACA GCA ACC T-3’, AR_E1F3: 5’-GCT GTG CGT CCC ACT CCT TGT-3’, ARE1R2: 5’-CTG GCC TCG CTC AGG ATG TC-3’, AR_E2F: 5’-CCT GAG ACT TCA CTT GCC TAT TTC TG-3’, AR_E2R: 5’-GCC TTG CCA ATG ACT CTA TTT CTG A-3’, AR_E3F: 5’-GTG GAG ATA TCA TCA GGA TCT GAA TTG-3’, AR_E3R: 5’-GGG TCA GCC TGT GTC TAG AGC AT-3’, AR_E4F: 5’-GAG TCT GTG ACC AGG GAG AAT GGT-3’, AR_E4R: 5’-GCA TGA CTG CTG TGC ATC AAT G-3’, AR_E5F: 5’-GCC CGA ATA CCA GAG CAT CTC T-3’, AR_E5R: 5’-GCG ACA ACT GCA GAT CAA ATG AG-3’, AR_E7F: 5’-GCC CCA AGC ACA CAG ACT TCA-3’, AR_E6F: 5’-CGA GGG ATG GCA ATC AGA GAC ATT C-3’, AR_E8R: 5’-CCC AAG GCA CTG CAG AGG AGT AGT G-3’, а для ПЦР и секвенирования гена *SRD5A2* использовались следующие олигонуклеотиды: SRD_E1F:5’-CACGGCGCGATGCAGGTTCAG-3’, SRD5_E1R: 5’-CGTTCCTCGGT GCGCGCTCTAC-3’, SRD_E2F: 5’-CTGGTGTGAGCTTAAGAAAGAG-3’, SRD_E3R:

5’-CACTGTCCCCTCTCCATCTG-3’, SRD_E4F: 5’-GAGGGAGCCTCCAGCCCCAC AT-3’, SRD_ E4R: 5’-CTGCTACTCTCATCCAGCTAACTTC-3’, SRD_5F: 5’-GGC-TGTGGGAAGGAGAAATAAG-3’, SRD_5R: 5’-CCCAGGCCAGCTGGCAGAAC-3’

В качестве референсных последовательностей кДНК для *AR* и *SRD5A2* использовались ссылки Genbank (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez) под номерами BC132975.1 и M74047 соответственно. Обозначение мутаций проводили в соответствии с рекомендациями [5].

Результаты и обсуждение

У всех 77 пациентов при гормональном обследовании определялся нормальный или высокий уровень Т (базальный или после стимуляции чХГ). Уровень ДГТ у всех пациентов был в пределах нормальных значений (табл. 1 и 2).

Всем 77 пациентам было проведено молекулярно-генетическое исследование гена *AR*, выявлено 25 мутаций у 29 пациентов (рис. 1), что подтвердило в этих случаях диагноз СРА. В табл. 3 представлены выявленные мутации. Одна и та же мутация A596T была выявлена у 2 неродственных пациентов. Мутация R840H выявлена у 2 сибсов и мутация N705S у 3 пациенток из одной семьи (2 сестры и тетя).

Мутации были выявлены по всей длине последовательности гена *AR*: в экзоне 1, кодирующем трансактивационный домен гена, обнаружено 20,7% мутаций, в экзонах 2 и 3, кодирующих ДНК-связывающую область, выявлено 13,8% и в экзонах 4,5,6,7 и 8, кодирующих лиганд-связывающий домен, выявлено 65,5% мутаций. Следует отметить, что в базе данных мутаций гена *AR* (http://www.mcgill.ca/androgendb/) дефекты в первом экзоне встречаются существенно реже, чем в остальных экзонах гена. Однако в двух недавно проведенных исследованиях также отмечена высокая частота мутаций в экзоне 1 (около 20%) [1, 6]. Эта ситуация, по-видимому, связана с тем, что экзон 1 кодирует более половины белка андрогенного рецептора, и в более ранних исследованиях не представлялось возможным исследовать этот участок гена [6]. Все мутации, выявленные в экзоне 1, ранее описаны не были.

Из 25 выявленных нами мутаций в гене *AR* 12 (48%) были ранее описаны, а 13 (52%) — выявлены впервые. Среди них мутации Q114X, E522X и c.491delT p.L164*fs*X172 приводили к преждевременному прерыванию трансляции белка AR и ожидаемому полному нарушению его функции. В пользу патологической значимости других впервые выявленных мутаций могут свидетельствовать консервативность заменяемых аминокислотных остатков, а также их местоположение. Так, мутации G324S, G258R и c.163_171ins CTGCTG p.L55_Q58insLL расположены в трансактивационном домене гена *AR*. Можно предположить, что они приводят к нарушению трансактивации и нарушению концевого взаимодействия молекул рецептора, что в свою очередь резко снижает его функции. Мутация T575I наиболее вероятно приводит к нарушению ДНК-связывающей способности рецептора, тогда как мутации F697L, A748V, T751I, S778P и Y781C, располагаясь в лиганд-связывающем регионе белка AR, предположительно нарушают связывание рецептора с гормоном.

Нонсенс-мутации, делеции и сплайсинг-мутации определялись у пациентов 1-й группы (полная форма СРА). Миссенс-мутации выявлялись у пациентов со всеми формами заболевания (55,2% — 1-я группа, 44,8% — 2-я и 3-я группы). Значимой корреляции между формами заболевания и местоположением мутации не обнаружено (r=–0,034, p=0,87). В нашей когорте пациентов мутации в гене *AR* выявлены в 37,66% случаев. В аналогичных исследованиях выявляемость мутаций в этом гене составила 44,4% и 40,4% [6, 7].

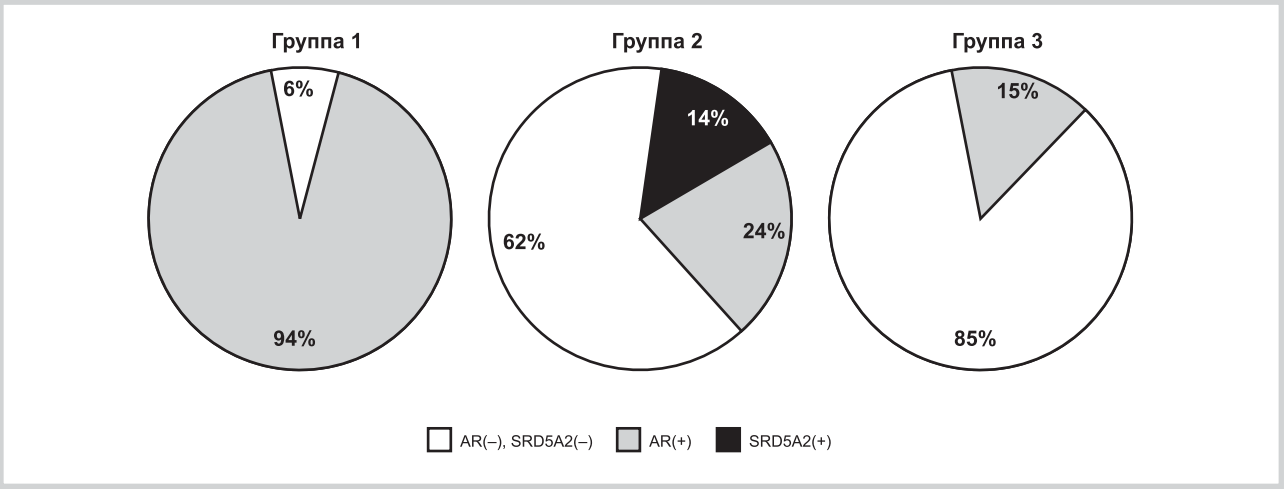

Рис. 1. **Выявляемость мутаций в зависимости от степени маскулинизации.**

***Таблица 1*. Результаты исследования уровня Т и ДГТ на фоне 3-дневной пробы с чХГ**

Показатель	1-я группа (*n*=7)	2-я группа (*n*=15)	3-я группа (*n*=26)
Т, нмоль/л	10,4±5	13,3±9,7	11,8±10,8
ДГТ, нмоль/л	2,6±3,4	1,6±1,15	1,6±1,4
Т/ДГТ	6,6±3,6	11,5±10,6	11,9±10,7

***Таблица 2*. Исследование уровня гормонов у пациентов пубертатного возраста**

Показатель	1-я группа (*n*=9)	2-я группа (*n*=1)	3-я группа (*n*=14)
ЛГ, Ед/л	20,6±4,5	10,1	8,1±5,6
ФСГ, Ед/л	8,3±8,9	4	6,6±3,4
Т, нмоль/л	23,5±7,6	37	38,3±14,6

***Таблица 3*. Мутации гена *AR*, выявленные у пациентов с СРА**

Мутация	Замена нуклеотидов	Характеристика мутации	Экзон	Домен	Форма заболевания
<0,001	CAA→TAA	Нонсенс	1	Трансактивационный	ПФ СРА
E522X	GAA→TAA	Нонсенс	1	«	«
c491delTp.L164fsX172		Делеция одного нуклеотида, приводящая к сдвигу рамки считывания	1	«	«
G324S	GGC→AGC	Миссенс	1	«	НФ СРА (Прадер 1)
G258R	GGG→AGG	Миссенс	1	«	НФ СРА
c163_171ins CTGCTG p.L55_Q58insLL		Вставка 6 нуклеотидов, без сдвига рамки считывания	1	«	«
Del E2		Делеция 2 экзона	2	ДНК-связывающий	ПФ СРА
T575I	ACT→ATT	Миссенс	2	«	НФ СРА
A596T	GCC→ACC	Миссенс	3	ДНК-связывающий	НФ СРА
N705S	AAT→AGT	Миссенс	4	Лиганд-связывающий	ПФ СРА
F697L	TTT→CTT	Миссенс	4	«	НФ СРА
W741L	TGG→TTG	«	5	«	ПФ СРА
A765V	GCC→TCC	«	5	«	«
A748V	GCG→GTG	«	5	«	«
F725L	TTC→CTC	«	5	«	НФ СРА
T751I	**ACT→ATT**	«	5	«	«
S778P	TCC→CCC	«	6	«	ПФ СРА
Y781C	TAC→TGC	«	6	«	«
R831X	CGA→TGA	Нонсенс	7	«	«
V866M	GTG→ATG	Миссенс	7	«	ПФ СРА
D828V	GAT→GTT	«	7	«	НФ СРА
I842T	ATT→ACT	«	7	«	«
R840H	CGT→CAT	«	7	«	«
V889M	GTG→ATG	«	8	«	ПФ СРА
M895T	ATG→ACG	«	8	«	НФ СРА

Примечание. Жирным шрифтом выделены впервые описываемые мутации. ПФ СРА — полная форма синдрома резистентности к андрогенам; НПФ СРА — неполная форма синдрома резистентности к андрогенам.

Мутации в 1-й группе были доказаны в 93,75%, что существенно выше, чем во 2-й и 3-й группах (27,45%). Эти данные согласуются с данными аналогичных исследований, где доказанные мутации у пациентов с полной формой СРА составляли 83 и 85%, а при неполной форме СРА 24,8 и 16% [6, 7].

У 42 пациентов с невыявленными мутациями в гене *AR* исследовали ген *SRD5A2*. Исключение составили 8 пациентов, у которых очевидно прослеживался Х-сцепленный вариант наследования, и пациенты с выраженной гинекомастией.

У 3 из 42 больных выявлены составные гетерозиготные мутации в гене *SRD5A2*: c.599_600delA p.*E200fsX278*/p.Y91H, p.AI5S/p.E197K и c.599_600delA p.*E200fsX278*/G196S. Данные мутации ранее не описаны. Во всех случаях родители являлись гетерозиготными носителями данных мутаций. Эти 3 пациента клинически были включены во 2-ю группу. При

рождении они были зарегистрированы в женском поле, а после уточнения диагноза пол воспитания был сменен с женского на мужской.

Нами выявлено достоверное повышение уровня ЛГ у пациентов пубертатного возраста с выявленными мутациями в гене *AR* по сравнению с пациентами этой же возрастной группы, но с неуточненным диагнозом. По остальным гормональным показателям достоверных различий между группами пациентов с доказанными мутациями в гене *AR* и *SRD5A2* и таковыми с неверифицированным диагнозом обнаружено не было (рис. 2).

Следует подчеркнуть, что не выявлено разницы в гормональных показателях и соотношении Т/ДГТ у пациентов с доказанными мутациями в гене *SRD5A2* и другими пациентами. У пациентов с дефицитом 5-АРII определялись низкие базальные уровни Т и ДГТ, на фоне стимуляции чХГ отмечалось повышение и Т, и ДГТ. Диагностическим критерием дефицита 5-АРII является повышение соотношения Т/ДГТ в крови выше 25; у детей допубертатного возраста данное соотношение оценивается на пробе с чХГ [8, 9]. Во всех случаях дефицита 5-АРII оценка соотношения Т/ДГТ оказалась неинформативной. Соотношение Т/ДГТ на фоне стимуляции чХГ соответствовало нормальным значениям (7,66; 7,85; 7,8). Соответственно гормональная диагностика не имеет достаточной диагностической ценности и не позволяет дифференцировать эти состояния.

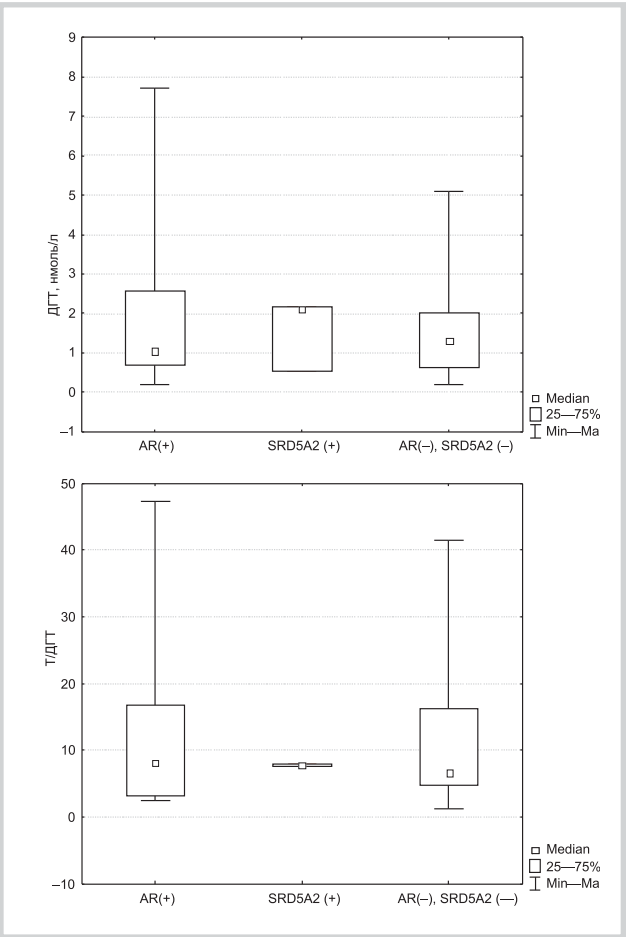

Рис. 2. **Уровни ДГТ и соотношение Т/ДГТ у детей допубертатного возраста.**

При молекулярно-генетическом подтверждении диагноза дефицит 5-АРII был выявлен нами лишь у 3 (3,9%) из 77 пациентов. По данным разных зарубежных исследований [10, 11], частота встречаемости дефицита 5-АРII среди пациентов с НФП 46XY варьирует от 14,6 до 20% в зависимости от распространенности близкородственных браков в популяции. О частоте встречаемости заболеваний в России не было четких сведений. По ранее опубликованным российским данным, дефицит 5-АРII составил 46% от общего числа пациентов с НФП [3]; очень высокая выявляемость пациентов с 5-АРII описана и в другой работе, где дефицит 5-АРII был диагностирован у 364 из 595 пациентов с НФП 46XY [4]. Однако в этих работах диагноз 5-АРII не имел молекулярно-генетического подтверждения.

Из 29 пациентов с доказанным дефектом гена *AR* 16 были первоначально зарегистрированы в женском поле (среди них 15 — из 1-й группы), а 13 — в мужском поле (2-я и 3-я группы). После уточнения диагноза пол был изменен на женский у 2 больных. У остальных, несмотря на плохую перспективу маскулинизации, был сохранен мужской пол, так как диагноз был поставлен поздно.

Мы столкнулись с проблемой поздней диагностики во 2-й и 3-й группах, в которых средний возраст обращения к эндокринологу составил 6 лет (минимальный — 3 нед). В 17,8% случаев паспортный пол был определен на основании кариотипа, в остальных случаях — только на основании строения наружных половых органов. В 1-й группе средний возраст первичного обращения составил 11,6±6 лет, что имеет объективные причины, так как заболевание выявляется при обнаружении гонад или при обращении по поводу первичной аменореи. Уточнение диагноза в раннем возрасте в этой группе не имеет столь решающего значения, так как пол воспитания однозначно является женским.

Ранняя диагностика заболевания наиболее важна у пациентов с минимальной вирилизацией, так как именно в этой группе пациентов больше всего вопросов о половой принадлежности ребенка.

У 45 (58,4%) пациентов причина НФП осталась неясной. В 1-й группе диагноз не был подтвержден у 1 (6,25%) пациентки, у которой была классическая картина СРА.

Среди пациентов с неоднозначными гениталиями диагноз не установлен у 44 (72,1%) пациентов. У 3 пациентов, достигших пубертатного возраста, клиническая картина заболевания соответствовала СРА, у 1 из этих пациентов был отягощен семейный

анамнез, указывающий на Х-сцепленный характер наследования заболевания. Возможно, что у этих пациентов и у пациентки из 1-й группы имеются дефекты в интронной части гена *AR*, которые приводят к нарушению сплайсинга, соответственно, к синтезу неполноценного белка рецептора. Другим вероятным объяснением может быть дефект или нарушение соотношений белков-корегуляторов, при непосредственном взаимодействии с которыми стимулируются андрогенчувствительные элементы. На данный момент для андрогенового рецептора известно около 150 коактиваторов и корепрессоров, механизм действия которых еще до конца не изучен.

В одном из наших наблюдений у сводных сибсов с НФП 46XY, имеющих разную степень маскулинизации при рождении и зарегистрированных в разном поле, был исследован ген *AR*, мутации выявлены не были. Пациент, воспитывающийся в мужском поле, достиг половой зрелости, у него отмечается прогрессирующая маскулинизация и отсутствие гинекомастии. Возможно, у данных пациентов имеется дефект гена *CXorf6*, картируемого на Х-хромосоме, дефект которого приводит к недоразвитию гениталий у мальчиков. Не исключено также, что в данном случае имеет место аутосомно-доминантный тип наследования гена, дефект которого не проявляется у женщин (например, ген *SF1*).

Вполне вероятно, что существует еще ряд генов, дефекты которых приводят к недоразвитию наружных гениталий у мальчиков. Наконец, к НФП 46XY могут приводить и ненаследственные причины, такие, например, как воздействие на плод эндокринных дизрапторов.

Выводы

1. У пациентов с НФП 46XY с правильным женским строением наружных гениталий наиболее часто выявляется дефект гена *AR* (83%).

2. Более половины случаев НФП 46XY с нарушением периферического действия андрогенов с неоднозначным строением гениталий не обусловлено дефектами генов *AR* и *SRD5A2*, что требует уточнения причин данного состояния и поиска других патогенетических факторов.

3. В российской популяции дефицит 5α-редуктазы 2-го типа является редкой причиной НФП 46XY.

4. Исследования гормонального профиля (включая определение соотношения Т/ДГТ) не позволяют провести дифференциальную диагностику между СРА и дефицитом 5α-редуктазы 2-го типа у детей допубертатного возраста.

5. Всем пациентам с НФП 46XY, обусловленным нарушением периферического действия андрогенов, необходимо исследовать гены *AR* и *SRD5A2.*

ЛИТЕРАТУРА

1. *Philibert P., Audran F., Pienkowski C., Morange I., Kohler B., Flori E., Heinrich C., Dacou-Voutetakis C., Joseph M.G., Guedj A.M., Journel H., Hecart-Bruna A.C., Khotchali I., Ten S., Bouchard P., Paris F., Sultan C.* 20 May 2009 Complete androgen insensitivity syndrome is frequently due to premature stop codons in exon 1 of the androgen 10 Audi *et al*. Novel and Recurrent *AR* Gene utations J Clin Endocrinol Metab, April 2010, 95(4):0000–0000 receptor gene: an international collaborative report of 13 new mutations. Fertil Steril doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.03.057
2. *Дергачева А.Ю.* Молекулярно-генетическое исследование синдрома тестикулярной феминизации: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М 2002; 143.
3. *Самсонова Л.Н.* Оптимизация дифференциальной диагностики вариантов гермафродитизма: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 1991; 38.
4. *Володько Е.А.* Хирургическая тактика при гипоспадии у детей с нарушением формирования пола: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 2006;322.
5. *Den Dunnen J.T., Antonarakis S.E.* Nomenclature for the description of human sequence variations. Hum Genet 2001; 109: 1: 121—124.
6. *Audi L., Fernández-Cancio M., Carrascosa A., Andaluz P., Torán N., Piró C., Vilaró E., Vicens-Calvet E., Gussinyé M., Albisu M.A., Yeste D., Clemente M., Hernández de la Calle I., Del Campo M., Vendrell T., Blanco A., Martínez-Mora J., Granada M.L., Salinas I., Forn J., Calaf J., Angerri O., Martínez-Sopena M.J., del Valle J., García E., Gracia-Bouthelier R., Lapunzina P., Mayayo E., Labarta J.I., Lledó G., Sánchez del Pozo J., Arroyo J., Pérez-Aytes A., Beneyto M., Segura A., Borrás V., Gabau E., Caimarí M., Rodríguez A., Martínez-Aedo M.J., Carrera M., Castaño L., Andrade M., Bermúdez de la J.A.* Vega Grupo de Apoyo al Síndrome de Insensibilidad a los Andrógenos (GrApSIA) Novel (60%) and Recurrent (40%) Androgen Receptor Gene Mutations in a Series of 59 Patients with a 46,XY Disorder of Sex Development. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 1876—1888.
7. *Ahmed S.F., Cheng A., Dovey L., Hawkins J.R., Martin H., Rowland J., Shimura N., Tait A.D., Hughes I.A.* Phenotypic features, androgen receptor binding, and mutational analysis in 278 clinical cases reported as androgen insensitivity syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 2: 658—665.
8. *Ogilvy-Stuart A.L., Brain C.E.* Early assessment of ambiguous genitalia. Arch Dis Child 2004; 89: 401—407.
9. *Choi J.H., Kim G.H., Seo E.J., Kim K.S., Kim S.H., Yoo H.W.* Molecular analysis of the AR and SRD5A2 genes in patients with 46,XY disorders of sex development. J Pediatr Endocrinol Metab 2008;21: 6: 545—553.
10. *Nagaraja M.R., Rastogi A., Raman R., Gupta D.K., Singh S.K.* Molecular diagnosis of 46,XY DSD and identification of a novel 8 nucleotide deletion in exon 1 of the SRD5A2 gene. J Pediatr Endocrinol Metab 2010; 23: 4: 379—385.
11. *Xu J.J., Li S.K., Li Q., Fan J.F., Wang Y.P., Li Y.Q., Shen Y.* Mutation analysis of SRD5A2 gene in patients with hypospadias. Plastic Surgery Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing, China 14,6. Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi 2006; 22: 2:139—141.