

Соматические мутации в гене рецептора к андрогенам как причина возникновения синдрома резистентности к андрогенам

© Н.Ю. Калинин*, А.А. Колодкина, В.М. Петров, Е.В. Васильев, А.Н. Тюльпаков

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Синдром резистентности к андрогенам относится к группе X-сцепленных заболеваний и характеризуется полной или частичной нечувствительностью тканей-мишеней к андрогенам. Заболевание обусловлено мутациями в гене *AR*, расположенном на X-хромосоме. До настоящего времени не существует четких клинических, биохимических и гормональных маркеров, которые позволяли бы дифференцировать синдром резистентности к андрогенам от целого ряда других форм нарушений формирования пола при кариотипе 46,XY. Поэтому окончательная верификация данного состояния основана на результатах молекулярно-генетической диагностики. Хотя в настоящее время описано более 1000 вариантных замен в гене *AR*, описания его соматических мутаций достаточно редки. Однако именно при таких мутациях течение заболевания сложно прогнозировать, так как в различных клетках организма одновременно присутствуют нормальный и мутантный рецепторы. Соматический мозаицизм может приводить к спонтанной маскулинизации в период пубертата, даже при правильном женском фенотипе при рождении. Мы описываем фенотипические и молекулярно-генетические характеристики 8 пациентов с различными формами синдрома резистентности к андрогенам, обусловленного соматическими мутациями в гене *AR*.

Ключевые слова: синдром резистентности к андрогенам, рецептор андрогенов, X-сцепленное заболевание, соматический мозаицизм, нарушение формирования пола 46,XY, клинический случай.

Somatic mutations in the androgen receptor gene as the cause of androgen insensitivity syndrome

© Nataliya Yu. Kalinchenko*, Anna A. Kolodkina, Vasily M. Petrov, Evgeniy V. Vasilyev, Anatoly N. Tiulpakov

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Androgen insensitivity syndrome is an X-linked disorder characterized by either complete or partial insensitivity of target tissues to androgens. This disease is caused by mutations in the *AR* gene located on the X chromosome. Currently, there are no distinct clinical, biochemical, or hormonal markers that would allow one to differentiate androgen insensitivity syndrome from a number of other forms of 46,XY disorders of sex development. Therefore, final verification of this condition is based on the results of molecular genetic tests. Although more than 1,000 point mutations in the *AR* gene have been reported, somatic mutations in this gene have been described rather rarely. However, this very type of mutations makes the course of this disease difficult to predict, since various cells in the human body contain both normal and mutant receptors. Somatic mosaicism can cause spontaneous masculinization during puberty in individuals born with a completely normal female phenotype. In this case report, we describe the phenotypic and molecular genetic characteristics of eight patients with various forms of androgen insensitivity syndrome caused by somatic mutations in the *AR* gene.

Keywords: androgen insensitivity syndrome, androgen receptor, X-linked disorder, somatic mosaicism, disorders of sex development 46,XY, case report.

Актуальность

Синдром резистентности к андрогенам (СРА) или синдром тестикулярной феминизации (СТФ) (MIM 300681/312300) – патологическое состояние, характеризующееся полной или частичной нечувствительностью тканей к андрогенам. СРА является одной из наиболее частых причин нарушения формирования пола при кариотипе 46,XY (НФП 46,XY). Частота встречаемости данной патологии, по данным литературы, составляет примерно 1:20 000–40 000 новорожденных с кариотипом 46,XY [1].

СРА обусловлен мутацией в гене рецептора андрогенов (*AR*), расположенном на длинном плече X-хромосомы (Xq11-12) и состоящем из 8 экзонов. Белок *AR* принадлежит к семейству внутриклеточных рецепторов, локализующихся в цитоплазме, и

включает лигандсвязывающий домен, ДНК-связывающий домен и домен, активирующий транскрипцию гена-мишени. После взаимодействия с лигандом рецептор приобретает дополнительное сродство к ядерным акцепторным структурам и проникает внутрь ядра, где активирует транскрипцию генов-мишеней. В настоящее время известно более 1000 различных патологических вариантов гена *AR*. В 70% случаев обнаруживаемые мутации наследуются от матери, являющейся носителем мутантного гена. В 30% случаев патологические замены у пациента возникают *de novo*.

В зависимости от степени потери активности *AR* клинические проявления заболевания варьируют от правильного женского фенотипа при рождении (так называемая полная форма синдрома резистентности к андрогенам (пСРА)) до неполной маскулини-

зации наружных половых органов (НПО) — неполной формы СРА (нпСРА). Также выделяют мягкую форму СРА (мСРА), которая диагностируется у взрослых мужчин при обследовании по поводу бесплодия или истинной гинекомастии. Соответственно у пациентов последней группы строение половых органов остается нормальным [2, 3]. СРА относится к X-сцепленным заболеваниям, при которых женщина является носителем патологического варианта *AR*, тогда как рожденные от нее мальчики (46,XY) в 50% случаев будут больными, а девочки (46,XX) в 50% окажутся гетерозиготными носителями, как и мать.

В настоящее время всем пациентам с подозрением на СРА проводится молекулярно-генетический анализ гена *AR* и при выявлении мутации рекомендуется молекулярно-генетическое обследование матери с целью проведения медико-генетического консультирования пары. Однако в литературе имеются единичные описания случаев выявления гетерозиготной мутации при секвенировании гена *AR* у пациента с 46,XY и подозрением на СРА. Этот редкий феномен для заболеваний с X-сцепленным типом наследования возможен лишь в случае возникновения мутации на постзиготном этапе развития плода [4]. Поскольку патологические изменения в гене *AR* на постзиготном уровне могут происходить на любом этапе деления зиготы, фенотип пациентов значительно варьирует. Более того, в ряде случаев возможна значимая вирилизация пациентов в период пубертата, что объясняется незначительным присутствием мутантного варианта *AR* в клетках [4].

При классическом X-сцепленном типе наследования СРА рекомендуется выбор женского пола вос-

питания. Однако при СРА с гетерозиготными мутациями выбор тактики более сложен, учитывая возможную удовлетворительную маскулинизацию в период полового созревания.

Ниже приводится описание фенотипических, гормональных и молекулярно-генетических особенностей 8 пациентов с различными формами СРА, у которых выявлены гетерозиготные мутации в гене *AR*. У матерей пробандов изменений в этом гене выявлено не было, что позволило исключить наследование выявленных мутаций.

Описание случаев

Пациент 1. При рождении — НПО по женскому типу, но в половых губах обнаружены образования, напоминающие тестикулы; по данным УЗИ, структура этих образований схожа с яичками, кровоток в норме. Зарегистрирована в женском поле. Кариотип 46,XY. В возрасте 3 мес при МРТ органов малого таза в структуре больших половых губ визуализированы гонады размером до 14×9 мм справа и 9×5 мм слева, матка и яичники отсутствуют. В гормональном профиле: ЛГ — 0,4 мМЕ/мл; ФСГ — 1,13 мМЕ/мл; тестостерон — 0,88 нг/мл; эстрадиол — 11,0 пг/мл. Заподозрен диагноз «Синдром резистентности к андрогенам, полная форма». В возрасте 6 лет: женский фенотип, мошонкообразные половые губы, яички пальпаторно определяются в паховой области с двух сторон; при пробе с ХГЧ — уровень тестостерона — 12,5 нмоль/л (см. таблицу). При секвенировании по Сэнгеру в гене *AR* выявлен ранее не описанный гетерозиготный вариант с.2276_2290 delACTCCAGGAT-GCTCT: p.N759_Y764del. С учетом психосоциальной

Клинические, гормональные и молекулярно-генетические характеристики пациентов

Пациент	Пол воспитания	Форма	Фенотип	Тестостерон в ходе пробы с ХГЧ, нмоль/л	Гонадэктомия	Мутация в <i>AR</i>
1	ж	Полная	Женский, в половых губах гонады	12,5 (6 лет)	В 6 лет	с.2276_2290del:p.759_764del
2	ж	Полная	Женский	—	В 4 года	с.2107T>C:p.C703R
3	м	Неполная	Гонады в мошонке, промежуточная форма гипоспадии	18 (11 мес)		с.2426A>C:p.K809T
4	ж	Полная	Женский	11,3 (6 лет)	В 6 лет	с.2599G>A:p.V867M
5	м/ж	Неполная	Гонады в мошонке, промежуточная форма гипоспадии	41,1 (2 мес)		с.1018G>T:p.E340X
6	м	Неполная	Мошоночная гипоспадия, гонады в мошонке	—		с.2395C>G:p.Q799E
7	м/ж	Неполная	Мошоночная гипоспадия, гонады в мошонке, микропенис	Нет		с.2635T>G:p.F879V
8	ж	Полная	Женский	15 (5 лет)	В 5 лет	с.3458G>A:p.M781I

Примечание. м/ж — смена паспортного пола с мужского на женский.

адаптации к женскому полу и расположения гонад проведена гонадэктомия.

Пациент 2. При рождении – НПО по женскому типу, зарегистрирована в женском поле. В 4 года при проведении герниопластики по поводу двусторонних паховых грыж в грыжевых мешках выявлены тестикулы, которые были удалены. При дообследовании установлен кариотип 46,XY. При молекулярно-генетическом исследовании с использованием панели НФП 46,XY в гене *AR* выявлена гетерозиготная мутация с.2107T>C:p.C703R, описанная ранее при пСРА.

Пациент 3. При рождении промежуточная гипоспадия, яички в расщепленной мошонке с двух сторон, микропенис. Зарегистрирован в мужском поле. Кариотип 46,XY. При пробе с ХГЧ в возрасте 11 мес уровень тестостерона составил 18,4 нмоль/л, что позволило предположить нпСРА. Молекулярно-генетическое исследование с использованием панели НФП 46,XY обнаружило ранее не описанный гетерозиготный вариант гена *AR*: с.2426A>C:p.K809T. Строение НПО (2–3 по шкале Прадера) подтверждало диагноз нпСРА. От смены пола воспитания родители отказались. В возрасте 1 года проведен первый этап маскулинизирующей пластики.

Пациент 4. При рождении – строение НПО по женскому типу. В возрасте 9 мес при проведении герниопластики по поводу двусторонней паховой грыжи в паховых каналах обнаружены гонады, которые были сохранены и перемещены в брюшную полость. Кариотип 46,XY. В возрасте 6 лет: НПО сформированы правильно, по женскому типу; в паховой области справа пальпируется яичко объемом 2 мл. При пробе с ХГЧ уровень тестостерона 11,3 нмоль/л (**см. таблицу**). Учитывая высокий подъем уровня тестостерона, заподозрена полная форма СРА. При секвенировании по Сэнгеру в гене *AR* выявлен гетерозиготный вариант с.2599G>A:p.V867M. Аналогичная гетерозиготная мутация была описана ранее при нпСРА [5]; в гемизиготном состоянии данная мутация описана как при пСРА, так и при нпСРА [6, 7]. Учитывая психосоциальную адаптацию в женском поле, проведена гонадэктомия.

Пациент 5. При рождении – неправильное строение НПО (микропенис до 1 см, головка не сформирована, кавернозные тела слабо развиты, промежуточная форма гипоспадии, яички с обеих сторон у входа в мошонку). Кариотип 46,XY. Пациент зарегистрирован в мужском поле. В возрасте 2 мес в гормональном профиле: ЛГ – 1,39 МЕд/л (норма 0–1,5), ФСГ – 0,66 МЕд/л (0–2), тестостерон – 1,94 нмоль/л. При пробе с ХГЧ – подъем уровня тестостерона до 41 нмоль/л. Заподозрен диагноз «СРА, неполная форма». При секвенировании по Сэнгеру в гене *AR* выявлен гетерозиготный вариант с.1018G>T:p.E340X, описанный ранее при пСРА. Из-за невозможности достижения адекватной маскулинизации рекомендована адаптация ребенка в женском поле.

Пациент 6. При рождении – неправильное строение НПО: мошоночная форма гипоспадии, половой член до 2 см, искривлен, кавернозные тела развиты слабо, гонады в мошонке. На основании электролитных нарушений (гипонатриемия до 118 ммоль/л, гиперкалиемия до 6 ммоль/л) и данных гормонального анализа (тестостерон 0,1 нмоль/л, 17ОНР 2,8 нг/мл при норме 0,1–1,7 нг/мл) установлен диагноз «Врожденная дисфункция коры надпочечников, сольтеряющая форма». Однако при динамическом наблюдении всегда отмечались низкие уровни 17ОНР и АКТГ. В возрасте 2,5 года при пробе с АКТГ («Синактен-Депо») выброс кортизола составил 1250 нмоль/л, что позволило исключить любые формы первичной надпочечниковой недостаточности. Для уточнения причины неправильного строения НПО проведено молекулярно-генетическое исследование с использованием панели НФП 46,XY и в гене *AR* выявлен описанный ранее гетерозиготный вариант с.2395C>G:p.799E. Учитывая строение НПО (2–3 по шкале Прадера), подтверждающее диагноз нпСРА, с родителями была проведена беседа о возможности смены пола воспитания ребенка на женский. От смены пола родители отказались.

Пациент 7. При рождении – неправильное строение НПО (мошоночная форма гипоспадии, гонады в расщепленной мошонке, головка искривленного полового члена сформирована хорошо, кавернозные тела удовлетворительно развиты). При неонатальном скрининге выявлено умеренное повышение уровня 17ОНР (до 40 нмоль/л) и была заподозрена ВДКН. В возрасте 2 мес мультистероидный анализ не выявил нарушений стероидогенеза, уровень 17ОНР соответствовал возрастной норме. Молекулярно-генетическое исследование с использованием панели НФП 46,XY обнаружило в гене *AR* гетерозиготную мутацию с.2635T>G:p.F879V, описанную ранее при нпСРА. Для оценки чувствительности тканей к андрогенам был проведен курс лечения смесью эфиров тестостерона в дозе 50 мг 1 раз в 28 дней внутримышечно в течение 3 мес. На фоне терапии отмечено умеренное увеличение полового члена и мошонки, появление ее складчатости. Учитывая достаточную степень маскулинизации НПО при рождении и положительную реакцию на лечение эфирами тестостерона, рекомендовано воспитание ребенка в мужском паспортном поле.

Пациент 8. При рождении – правильное строение НПО по женскому типу; в 2 года при проведении герниопластики по поводу двусторонних паховых грыж выявлены и удалены тестикулы. Кариотип 46,XY. В возрасте 15 лет обращение к эндокринологу с жалобами на отсутствие вторичных половых признаков. Идентифицирует себя в женском поле, психологически адаптирована. На момент обследования: ЛГ – 32 МЕд/л (2,4–12,6), ФСГ – 65 МЕд/л (3,5–12,5). Учитывая отсутствие гонад, дальнейшее гормональ-

ное обследование не проводилось. При молекулярно-генетическом исследовании с использованием панели НФП 46,XY в гене *AR* выявлена описанная ранее гетерозиготная мутация с.3458G>A, р.М781I. С целью развития вторичных половых признаков назначена заместительная терапия эстрогенами. В настоящее время пациентка замужем, воспитывает приемного ребенка.

Обсуждение

Хотя СРА является самой частой причиной НФП 46,XY, именно этот синдром остается наиболее сложным в плане выбора пола воспитания, особенно при нпСРА. Если при пСРА (учитывая правильный женский фенотип при рождении) выбор в пользу женского пола однозначен, то при нпСРА в большинстве случаев выбор пола воспитания определяется решением медицинского персонала, принимающего роды. У пациентов с нпСРА, особенно при строении НПО ближе к феминному (2–3 по шкале Прадера), выбор в пользу мужского пола неизбежно приведет к развитию истинной гинекомастии в период полового созревания и обусловит высокий риск малигнизации тестикул [8]. Несмотря на терапию супрафизиологическими дозами половых стероидов, достаточное развитие вторичных половых признаков (рост волос в андрогензависимых зонах, изменение голоса, увеличение половых органов) в этих случаях невозможно. Поэтому если при рождении выбран мужской пол, то при верификации СРА рекомендуется смена паспортного пола на женский, что предсказуемо приводит к психологической травме в семье и нередко к отказу родителей от смены пола ребенку по социальным причинам. В связи с этим максимально ранняя диагностика СРА является неотъемлемой частью правильного лечения пациентов данной группы.

Молекулярно-генетическая диагностика СРА позволяет с высокой достоверностью устанавливать диагноз [9], но отсутствие наиболее распространенных мутаций препятствует разработке методов быстрого установления диагноза. Тем не менее имеются немногочисленные публикации о выявлении гетерозиготных мутаций в гене *AR* у данной группы пациентов. Так, в 1993 г. О. Hiort и соавт. [7] впервые описали пациента с нпСРА, у которого была выявлена соматическая мутация, приводящая к функционально значимой замене глутамина на гистидин в кодоне 733. Изначально эта мутация была расценена как гемизиготная, однако авторы обратили внимание на сохранение у пациента частичной чувствительности к андрогенам. Рестрикционный анализ выявил гетерозиготный вариант мутации; наличие клеток с функционально активным рецептором могло объяснить несоответствие тяжести мутации фенотипу. В 1997 г. аналогичное наблюдение было опубликовано А. Boehmer и соавт. [10]: у пациента с нпСРА

была выявлена замена ТТА на ТГА в 172-м кодоне, приведшая к образованию стоп-кодона. Несовпадение клинической картины тяжести мутации заставило повторно проанализировать данные секвенирования; при этом было обнаружено ранее пропущенное «необычное» изменение – наличие мутации в гетерозиготном состоянии.

В 2005 г. В. Kohler и др. [11] в обзорной статье (7 пациентов с соматическими мутациями) впервые описали 3 случая пСРА. Аналогичные 4 случая пСРА при соматических мутациях в гене *AR* представлены и нами. Надежное объяснение данного феномена до настоящего времени отсутствует. Возможно, генетическое исследование, проводимое на клетках крови, не учитывает распределение клеток в других тканях. Теоретически исследование экспрессии рецептора андрогенов в удаленных гонадах могло бы подтвердить или опровергнуть данную гипотезу. Следует учитывать и то обстоятельство, что при проведении генетического анализа оценивается постнатальное состояние органогенеза, тогда как внутриутробно, в период формирования НПО, число клеток с мутантным типом *AR* может значительно превосходить количество клеток с диким типом *AR*. В процессе дифференцировки клеток клетки с мутантным типом рецептора могли быть менее жизнеспособными, что приводило бы к изменению соотношения в пользу клеток с нормальным *AR* [11].

Существование различных фенотипов при соматических мутациях требует персонализированного подхода к пациентам с целью правильного выбора пола воспитания и срока проведения гонадэктомии. Последнее важно учитывать при выборе женского пола, так как при достаточном количестве клеток с функционально активными рецепторами в период полового созревания может происходить спонтанная маскулинизация [4]. Это же позволяет воспитывать часть пациентов с СРА в мужском поле.

Выявление соматического мозаицизма при СРА также важно для медико-генетического консультирования семьи. Хотя заболевание является X-сцепленным, отсутствие мозаицизма у матери позволяет исключить риск рождения еще одного сибса с данной патологией.

Заключение

Хотя СРА относят к X-сцепленным заболеваниям, у ряда пациентов изменения в *AR* могут возникать на постзиготном этапе, приводя к гетерозиготным мутациям. В зависимости от времени возникновения мутации соотношение клеток с функционально активным и неактивным *AR* у пациентов может быть разным, что обуславливает выраженный фенотипический полиморфизм и сложность прогнозирования течения заболевания в пубертатном периоде. Накопление клинического опыта, возможно, позволит вы-

работать определенный алгоритм обследования и лечения таких пациентов.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Работа выполнена при содействии Фонда поддержки и развития филантропии «КАФ».

Согласие пациентов. Законные представители пациентов добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональных медицинских сведений в обезличенной форме в журнале «Проблемы эндокринологии».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Концепция и дизайн исследования, сбор материала, анализ полученных данных, написание текста – Н.Ю. Калининко, А.Н. Тюльпаков; сбор материала, анализ полученных данных – А.А. Колодкина; проведение молекулярно-генетического исследования – В.М. Петров, Е.В. Васильев, А.Н. Тюльпаков. Все авторы внесли существенный вклад в проведение работы и подготовку статьи, прочли и одобрили итоговую версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

- Bangsboll S, Qvist I, Lebech PE, Lewinsky M. Testicular feminization syndrome and associated gonadal tumors in Denmark. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1992;71(1):63–66. doi: <https://doi.org/10.3109/0001634920900795>
- Gottlieb B, Lombroso R, Beitel LK, Trifiro MA. Molecular pathology of the androgen receptor in male (in)fertility. *Reprod Biomed Online.* 2005;10(1):42–48. doi: [https://doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)60802-4](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)60802-4)
- Hughes IA, Werner R, Bunch T, Hiort O. Androgen insensitivity syndrome. *Semin Reprod Med.* 2012;30(5):432–442. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0032-1324728>
- Gottlieb B, Beitel LK, Trifiro MA. Somatic mosaicism and variable expressivity. *Trends Genet.* 2001;17(2):79–82. doi: [https://doi.org/10.1016/s0168-9525\(00\)02178-8](https://doi.org/10.1016/s0168-9525(00)02178-8)
- Hiort O, Sinnecker GH, Holterhus PM, et al. Inherited and de novo androgen receptor gene mutations: investigation of single-case families. *J Pediatrics.* 1998;132(6):939–943. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(98\)70387-7](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(98)70387-7)
- Lubahn DB, Brown TR, Simental JA, et al. Sequence of the intron/exon junctions of the coding region of the human androgen receptor gene and identification of a point mutation in a family with complete androgen insensitivity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1989;86(23):9534–9538. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.86.23.9534>
- Hiort O, Huang Q, Sinnecker GH, et al. Single strand conformation polymorphism analysis of androgen receptor gene mutations in patients with androgen insensitivity syndromes: application for diagnosis, genetic counseling, and therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77(1):262–266. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.77.1.8325950>
- Rutgers JL, Scully RE. The androgen insensitivity syndrome (testicular feminization): a clinicopathologic study of 43 cases. *Int J Gynecol Pathol.* 1991;10(2):126–144. doi: <https://doi.org/10.1097/00004347-199104000-00002>
- Quigley CA, De Bellis A, Marschke KB, et al. Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspectives. *Endocr Rev.* 1995;16(3):271–321. doi: <https://doi.org/10.1210/edrv-16-3-271>
- Boehmer AL, Brinkmann AO, Niermeijer MF, et al. Germ-line and somatic mosaicism in the androgen insensitivity syndrome: implications for genetic counseling. *Am J Hum Genet.* 1997;60(4):1003–1006.
- Kohler B, Lombroso S, Leger J, et al. Androgen insensitivity syndrome: somatic mosaicism of the androgen receptor in seven families and consequences for sex assignment and genetic counseling. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(1):106–111. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0462>

Рукопись получена: 03.04.2019

Одобрена к публикации: 02.08.2019

Опубликована online: 05.08.2019

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

*Калининко Наталья Юрьевна, к.м.н. [Nataliya Yu. Kalinchenko, MD, PhD]; адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11. [address: Dmitrya Ulyanova street, 11, Moscow, Russian Federation, 117036]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2000-7694>; eLibrary SPIN: 6727-9653; e-mail: kalinnat@rambler.ru

Колодкина Анна Александровна, к.м.н. [Anna A. Kolodkina, PhD, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7736-5372>; eLibrary SPIN: 6705-6630 e-mail: anna_kolodkina@mail.ru

Петров Василий Михайлович, к.х.н. [Vasily M. Petrov, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0520-9132>; eLibrary SPIN: 4358-2147; E-mail: petrov.vasily@gmail.com

Васильев Евгений Викторович, к.б.н. [Evgeny V. Vasilyev, PhD, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1107-362X>; eLibrary SPIN: 5767-1569; e-mail: vas-evg@ya.ru

Тюльпаков Анатолий Николаевич, д.м.н. [Anatoly N. Tiulpakov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8500-4841>; eLibrary SPIN: 8396-1798; e-mail: anatolytiulpakov@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Калининко Н.Ю., Колодкина А.А., Петров В.М., Васильев Е.В., Тюльпаков А.Н. Соматические мутации в гене рецептора к андрогенам как причина возникновения синдрома резистентности к андрогенам // *Проблемы эндокринологии.* – 2019. – Т. 65. – №4. – С. 268–272. doi: <https://doi.org/10.14341/probl10166>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kalinchenko NYu, Kolodkina AA, Petrov VM, Vasilyev EV, Tiulpakov AN. Somatic mutations in the androgen receptor gene as the cause of androgen insensitivity syndrome. *Problems of Endocrinology.* 2019;65(4): 268–272. doi: <https://doi.org/10.14341/probl10166>