



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, Vasilii 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. Нiort 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. Voehmer и соавт. [10]: у пациента с нпСРА

была выявлена замена ТТА на TGA в 172-м кодоне, приведшая к образованию стоп-кодона. Несоответствие 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. Калинин, 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

*Калинин 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:

Калинин 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>

Вирилизующая опухоль яичника: проблемы дифференциальной диагностики

© М.Ф. Калашникова¹, Н.В. Лиходей¹, А.Н. Тюльпаков², Е.В. Федорова¹, Д.В. Брюнин¹, А.А. Бахвалова¹, М.А. Глушак^{1*}, С.А. Смирнова¹, В.В. Фадеев¹

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Опухоли из клеток Сертоли–Лейдига представляют собой довольно редкий вид новообразований яичников, относящихся к группе опухолей полового тяжа. Для данного вида новообразований характерны повышенная продукция андрогенов, приводящая к формированию так называемого вирильного синдрома, а также возможное сочетание с различными метаболическими нарушениями, такими как верхний тип ожирения, нарушения углеводного и белкового обмена, артериальная гипертензия.

Важным этапом дифференциально-диагностического поиска является установление источника избыточной продукции андрогенов. Андрогенпродуцирующую опухоль яичника следует дифференцировать с андрогенпродуцирующей опухолью надпочечника, стромальным текоматозом (гипертекомозом) яичников, эндогенным гиперкортицизмом (синдромом Кушинга). В большинстве случаев опухоль из клеток Сертоли–Лейдига ассоциирована с носительством мутации гена *DICER1*, при выявлении которой необходимо проводить генетическое обследование родственников, так как пациенты с мутациями в этом гене имеют повышенный риск развития широкого спектра доброкачественных и злокачественных опухолей, большинство которых относительно редки в общей популяции.

Осведомленность специалистов (акушеров-гинекологов, эндокринологов, онкологов) об этом редко встречающемся новообразовании яичника должна обеспечить своевременную диагностику и адекватное лечение заболевания.

Ключевые слова: клинический случай, вирильный синдром, андробластома, опухоль из клеток Сертоли–Лейдига, *DICER1*.

Virilizing ovarian tumor: the challenges of differential diagnosis

© Marina F. Kalashnikova¹, Natalia V. Likhodey¹, Anatoly N. Tiulpakov², Evgenya V. Fedorova¹, Dmitry V. Bryunin¹, Alla A. Bakhvalova¹, Maria A. Glushakova^{1*}, Svetlana A. Smirnova¹, Valentin V. Fadeyev¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Sertoli–Leydig cell tumor is a rather rare type of ovarian neoplasms belonging to the group of sex cord–stromal tumors. This malignancy is characterized by androgen overproduction, which results in the so-called virilization and can be accompanied by various metabolic disorders such as abdominal obesity, disturbances of carbohydrate and protein metabolism, and high blood pressure.

During differential diagnosis, it is important to identify the source of androgen overproduction. An androgen-secreting ovarian tumor needs to be differentiated from androgen-secreting adrenal tumor, ovarian stromal thecomatosis (hyperthecosis), and endogenous hypercorticism (the Cushing's syndrome). In most cases, the Sertoli–Leydig cell tumor is associated with *DICER1* mutation carriership. If a patient is found to carry the *DICER1* mutation, patient's relatives need to undergo genetic testing as the individuals with mutations in this gene have an elevated risk of developing a broad range of benign and malignant tumors (most of these tumors are relatively rare in the overall population).

The awareness of this rare ovarian neoplasm among medical specialists (obstetricians–gynecologists, endocrinologists, and oncologists) is supposed to ensure timely diagnosis and adequate treatment of this disease.

Keywords: case report, virilization, androblastoma, Sertoli–Leydig cell tumor, *DICER1*.

Актуальность

Согласно американской базе данных, частота новых случаев опухолей яичников составляет 11,7:100 000 женщин в год. Андробластома, известная еще как опухоль из клеток Сертоли–Лейдига, относится к группе опухолей полового тяжа и является довольно редким заболеванием — 0,5% всех опухолей яичников [1]. Это новообразование за счет избыточной продукции тестостерона приводит к формированию синдрома гиперандрогении (вирильного синдрома), который включает такие симптомы, как избыточный рост волос по мужскому типу (гирсутизм),

снижение тембра голоса (барифония), андрогенную алопецию, нарушение менструального цикла по типу олигоменореи/вторичной аменореи, увеличение размеров клитора. При сочетании гиперандрогении с различными проявлениями метаболического синдрома (верхний тип ожирения, артериальная гипертензия, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия) необходимо исключать такие заболевания, как эндогенный гиперкортицизм (синдром Кушинга), гипертекомоз (стромальный текоматоз) яичников, андрогенпродуцирующую опухоль надпочечника. Опухоли яичника из клеток Сертоли–Лейдига в большинстве случаев ассоциированы с носительством мутации

гена *DICER1*, что требует проведения генетического исследования у данных пациенток.

Описание случая

Пациентка *Ш.*, 43 лет, впервые обратилась в клинику эндокринологии №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в августе 2017 г. с жалобами на отсутствие менструации, избыточный рост волос на лице и теле, выпадение волос на голове по мужскому типу, избыточный вес тела, повышение АД до 180/100 мм рт.ст. Из анамнеза известно, что у пациентки менструации регулярные до 37 лет. С 38 лет – вторичная аменорея, появился избыточный рост волос в андрогензависимых зонах, угревые высыпания на лице, груди, спине. В 40 лет самостоятельно начала прием комбинированного оральное контрацептива (ципротерона ацетат 2 мг + этинилэстрадиол 2 мг), который принимала до 42 лет. Имела место менструальноподобная реакция. С 30 лет пациентка отмечала постепенную прибавку массы тела; вес при госпитализации – 100 кг. В возрасте 40 лет выявлено повышение уровня тестостерона до 19,5 нмоль/л (норма 0,5–4,3); Уровни ТТГ, ЛГ, ФСГ, пролактина оставались в пределах референсных диапазонов. С 40 лет отмечает повышение АД максимально до 180/100 мм рт.ст.

При осмотре отмечены избыточный рост волос на лице и на теле (26 баллов по шкале Ферримана–Голлвея), гиперемия лица, акне на лице, груди, спине; выпадение волос на голове, преимущественно в лобно-теменной области, чрезмерное развитие подкожно-жировой клетчатки с распределением по центрипетальному типу, стрии розового цвета на животе. ИМТ = 37,2 кг/м² (рис. 1, 2, см. на цв. вклейке).

При обследовании выявлено значительное повышение уровня общего тестостерона до 35,3 нмоль/л, андростендиона до 20,9 нмоль/л (норма 1,0–11,5), эстрадиола до 347 пмоль/л (норма 0–118/л); снижение уровня ЛГ до 0,08 мЕД/мл (норма 5–20) и ФСГ до 0,5 мЕД/мл (норма 5–20). Содержание 17-гидроксипрогестерона и ДГЭА-С – в пределах референсных значений. При гинекологическом осмотре: гипертрофия клитора, увеличение размера матки. Левый яичник также увеличен в размере. Учитывая наличие клинической картины выраженного вирильного синдрома, значительно повышенный уровень общего тестостерона на фоне нормального содержания дегидроэпиандрон-сульфат (ДГЭА-С), пациентке было проведено УЗИ органов малого таза. Выявлены увеличенные размеры матки до 61×52×75 мм за счет множественных миомных узлов, структурные изменения и увеличение левого яичника (43×27×42 мм). Диагностированы опухолевые образования левого яичника, миомы матки (рис. 3).

По данным ночного подавляющего теста с 1 мг дексаметазона: кортизол – 148 нмоль/л (норма <50). Циркадный ритм секреции кортизола и АКТГ не

были нарушены. По данным биохимического анализа крови: гликированный гемоглобин – 6,1% (норма до 6,5%); результаты ПГТТ: глюкоза натощак – 6,8 ммоль/л, через 120 мин – 5,7 ммоль/л.

Несмотря на ряд клинических проявлений гиперкортицизма (матронизм, ожирение с перераспределением подкожно-жировой клетчатки по центрипетальному типу, стрии в области живота, нарушение менструального цикла, нарушение гликемии натощак, артериальная гипертензия), а также отрицательный результат подавляющего теста с 1 мг дексаметазона, состояние было расценено как андрогенпродуцирующая опухоль левого яичника. Нормальный уровень ДГЭА-С и отсутствие патологических изменений надпочечников по данным КТ позволяли исключить андрогенпродуцирующую опухоль надпочечника(-ов).

Лечение

Выполнена лапароскопическая экстирпация матки с придатками. По данным гистологического исследования: опухоль левого яичника, состоящая из однородных солидных или полых трубчатых структур, выстланных клетками Сертоли; в соединительнотканной строме между этими структурами имеется различное число клеток Лейдига, которые содержат липофусцин; митозы встречаются редко (рис. 4, см. на цв. вклейке).

Через 2 мес после операции было выявлено значительное снижение уровня тестостерона до 0,8 нмоль/л, андростендиона до 1,6 нмоль/л по сравнению с дооперационным периодом. Отмечалась положительная динамика: снижение роста волос в андрогензависимых зонах, побледнение стрий, исчезновение акне,



Рис. 3. УЗИ органов малого таза. Увеличение размеров и структурные изменения левого яичника (43×27×42 мм). Увеличение матки (61×52×75 мм), миомы матки разных размеров.

повышение тембра голоса, нормализация артериального давления. Повторно проведен ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона: уровень кортизола составил 29 нмоль/л. При ПГТТ нарушений углеводного обмена не выявлено.

Через 2 года после операции отмечено снижение веса пациентки на 17 кг, исчезновение угревых высыпаний на лице и теле (рис. 5, см. на цв. вклейке); избыточный рост волос по мужскому типу на лице сохранялся, тогда как на груди и спине стержневые волосы отсутствуют (рис. 6, 7, см. на цв. вклейке).

Для уточнения этиологии заболевания проведен молекулярно-генетический анализ методом секвенирования следующего поколения (NGS). Использовалась разработанная в отделении наследственных эндокринопатий ФГБУ ЭНЦ панель праймеров Ion Ampliseq Custom DNA Panel («LifeTechnologies», США), охватывающая кодирующие области следующих генов: *SDHB*, *SDHC*, *CDKN2C*, *MEN1*, *AIP*, *SDHD*, *CDKN1B*, *DICER1*, *PRKARIA*, *PRKCA*, *GNAS*, *POU1F1*, *PTTG2*, *SDHA*, *CDKN2A*. В качестве референсной последовательности кодирующей области гена *DICER1* использовался транскрипт NM_177438.2. Заключение: мутаций в гене *DICER1* не выявлено.

Дифференциальный диагноз

Синдром гиперандрогении у женщин, страдающих верхним типом ожирения, артериальной гипертензией, нарушениями углеводного обмена, может быть обусловлен наличием андрогенпродуцирующей опухоли яичника или надпочечника, стромальным текоматозом яичников, а также эндогенным гиперкортицизмом.

На фоне значительного повышения уровня общего тестостерона интерпретация результатов подавляющего теста с 1 мг дексаметазона может приводить к ложноположительным результатам.

Проведенное первичное дифференциально-диагностическое обследование заставило проанализировать факторы, влияющие на чувствительность и специфичность подавляющего теста с 1 мг дексаметазона. Несмотря на то что в практике чаще используется именно данный тест, у него есть ряд ограничений [2]. Ложноположительный результат могут давать псевдокушингоидные состояния, прием ряда лекарственных препаратов (усиливающих/подавляющих активность цитохрома P450 3A4), беременность, нарушения порядка проведения пробы, перекрестная реактивность при использовании глюкокортикоидов. Ложноотрицательный результат могут давать тяжелые соматические заболевания, патология печени и почек, выраженное ожирение. На основании результатов обследования можно предположить, что на специфичность ночного подавляющего теста с 1 мг дексаметазона также влияет высокий уро-

вень тестостерона, синтезируемый андробластомой яичника.

Стромальный текоматоз яичников (в иностранной литературе чаще используется термин «гипертекоз яичников») является одной из форм овариальной гиперандрогении неопухолевого генеза, развивающейся преимущественно у женщин репродуктивного возраста и приводящей к развитию вирильного синдрома [3]. От синдрома поликистозных яичников стромальный текоматоз отличается гиперплазией межтучной (стромальной) ткани яичников и появлением в ней вне связи с фолликулами групп эпителиоидных клеток, формирующих очаги текоматоза различной формы и величины [4]. Клиническими особенностями стромального текоматоза яичников являются выраженный вирильный синдром, первичная или вторичная аменорея, а также частое сочетание с различными метаболическими нарушениями («верхним» типом ожирения, нарушениями углеводного обмена, артериальной гипертензией и черным акантозом — дерматологическим маркером инсулинорезистентности). Клинические проявления заболевания развиваются постепенно; при УЗИ органов малого таза выявляются двусторонние изменения яичников, а при гормональном исследовании — нормальные уровни ДГЭА-С и 17-гидроксипрогестерона.

Симптоматика вирилизующей опухоли надпочечников сходна с таковой вирилизующей опухоли яичников. Критериями диагноза являются высокий уровень ДГЭА-С и наличие опухолевого образования в надпочечнике.

Обсуждение

Андробластома яичника была впервые описана в 1905 г. L. Pick [5]. С тех пор были описаны различные варианты развития, клиники и лечения опухолей из клеток Сертоли–Лейдига, которые чаще диагностируются в молодом возрасте (до 40 лет) [6, 7].

В 2014 г. Н. Zhang и соавт. [8] описали 16 случаев опухолей яичников из клеток Сертоли–Лейдига; пациентки наблюдались в течение 10 лет. Наиболее распространенной жалобой было отсутствие менструаций или нерегулярный менструальный цикл, избыточная масса тела, наблюдались признаки вирилизации. У всех женщин опухоли были оперативно удалены, у 11 пациенток обнаружили низкодифференцированную опухоль, в связи с чем после оперативного вмешательства была проведена химиотерапия. У всех пациенток через 10 лет наблюдались стойкая ремиссия и обратное развитие первичных симптомов.

В 2008 г. А. Warenik-Szymankiewicz и соавт. [9] описали случай двусторонней андробластомы яичников у девочки 17 лет. У пациентки наблюдались вторичная аменорея, гирсутизм и акне. При лапаротомии вы-

явили опухоли размером 40×30×20 мм в правом яичнике и 10 мм в диаметре в левом яичнике.

В 2009 г. D. Hill и др. [10] показали, что мутации в гене *DICER1* приводят к развитию плевропульмональной бластомы. Это дало толчок к активному изучению роли гена *DICER1* в канцерогенезе. Было доказано, что этот ген подавляет опухолевый рост.

Ген *DICER1* расположен на 14-й хромосоме в положении q32,13 и кодирует белок DICER эндорибонуклеазы семейства рибонуклеаз III. Эндорибонуклеаза DICER была открыта E. Bernstein и соавт. в 2001 г. [11]; она расщепляет предшественник микроРНК с образованием активной микроРНК. МикроРНК играют большую роль в регуляции клеточной пролиферации и апоптоза. В ходе апоптоза ген *DICER1* инициирует расщепление хромосомной ДНК, что является ключевым моментом в контролируемой гибели клеток.

Мутации в гене *DICER1* приводят к его инактивации и нарушению процессинга определенных видов микроРНК, что может сопровождаться возникновением различных опухолей. Люди с мутациями *DICER1* в зародышевой линии клеток подвергаются повышенному риску развития доброкачественных и злокачественных опухолей, таких как кистозная нефрома, почечная саркома, опухоль Вильмса, узловая гиперплазия и рак щитовидной железы, плевропульмональная бластома, андрогенпродуцирующие опухоли яичников. При выявлении мутации в гене *DICER1* необходимо проводить генетическое обследование родственников больного, так как герминальные мутации в этом гене повышают риск развития широкого спектра опухолей, большинство которых в общей популяции относительно редки [12–14].

В настоящее время используется термин *DICER1*-синдром — редкое генетическое заболевание, ассоциированное с повышенным риском развития целого ряда злокачественных и доброкачественных новообразований в результате герминальных мутаций в гене *DICER1*.

В 2016 г. описан случай маскулинизации девочки 11 лет, у которой была обнаружена опухоль клеток Сертоли–Лейдига яичников, при УЗИ щитовидной железы визуализировались узлы, в аспирате которых была обнаружена цитологическая атипия [15]. При молекулярно-генетическом анализе были найдены мутации в гене *DICER1*.

В 2017 г. K. Schultz и др. [6] описали 49 случаев опухолей из клеток Сертоли–Лейдига. У 36 из 37 об-

следуемых была обнаружена мутация в гене *DICER1*. У трех человек были обнаружены герминальные мутации в этом гене. У таких пациентов существует высокий риск развития метакронных опухолей. У остальных 33 человек *DICER1*-ассоциированная мутация находилась в точке доступа к домену РНКазы IIIb.

Таким образом, почти все опухоли полового тяжа связаны с мутацией в гене *DICER1*. Скрининг таких мутаций может способствовать раннему выявлению соответствующих опухолей.

В описываемом нами случае у пациентки не было выявлено мутации гена *DICER1*. Однако это не исключает диагноза *DICER1*-синдрома, так как изменение нуклеотидной последовательности могло затрагивать некодирующие участки гена (интроны, регуляторные области), которые не были проанализированы при использованном методе ДНК-анализа. С другой стороны, возможно, что развитие опухоли у пациентки связано с другими молекулярными механизмами, отличными от первичного дефекта гена *DICER1*.

Заключение

Описанный клинический случай демонстрирует этапы диагностического поиска при виральном синдроме и способствует большей осведомленности специалистов (акушеров-гинекологов, эндокринологов, онкологов) в данной области.

В большинстве случаев опухоль из клеток Сертоли–Лейдига ассоциирована с носительством мутации гена *DICER1*, которая может приводить к развитию целого ряда злокачественных и доброкачественных новообразований. Необходим дальнейший мониторинг возможных проявлений *DICER1*-синдрома у данной пациентки, что позволит оценить долгосрочный прогноз заболевания.

Дополнительная информация

Согласие пациента. Пациентка добровольно подписала информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в этом журнале.

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

Участие авторов. Все авторы внесли значимый вклад в наблюдение пациентки и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. Tandon R, Goel P, Saha PK, et al. A rare ovarian tumor — Ser-toli–Leydig cell tumor with heterologous element. *MedGenMed*. 2007;9(4):44.
2. Дзеранова Л.К., Панкратова Ю.В., Белая Ж.Е., и др. Гиперкортицизм и метаболический синдром: сложности дифференциальной диагностики и лечения // *Ожирение и метаболизм*. — 2012. — Т.9. — №2. — С. 57–61. [Dzeranova LK, Pankratova YuV, Belaya ZE, et al. Giperkortitsizm i metabolicheskiy sindrom: slozhnosti differentsial'noy diagnostiki i lecheniya. *Obesity and metabolism*. 2012;9(2):57–61. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.14341/omet2012257-61>

3. Мальцева М.Ф., Пищулин А.А., Бронштейн М.Э. Стромальный текоматоз яичников (Обзор литературы) // *Проблемы эндокринологии*. — 1996. — Т.42. — №3. — С. 40–45. [Maltseva MF, Pishchulin AA, Bronshtein ME. Stromal'nyi tekomatoz yaichnikov (Obzor literatury). *Problems of endocrinology*. 1996;42(3):40–45. (In Russ).]
4. Бронштейн М.Э. Гистологические и гистохимические изменения в яичниках при синдроме Штейна–Левенталья: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — М.; 1968. — 17 с. [Bronshtein ME. *Gistologicheskie i gistokhimicheskie izmeneniya v yaichnikakh pri sindrome Shteina–Leventalya* [dissertation abstract] Moscow; 1968. 17 p. (In Russ).] Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01005986402>. Ссылка активна на 30.07.2019.
5. Pick L. Ueber Neubildungen am genital bei Zwittern. *Archiv für Gynäkologie*. 1905;76(2):191–281. doi: <https://doi.org/10.1007/bf01834723>.
6. Schultz KA, Harris AK, Finch M, et al. DICER1-related Sertoli–Leydig cell tumor and gynandroblastoma: clinical and genetic findings from the International Ovarian and Testicular Stromal Tumor Registry. *Gynecol Oncol*. 2017;147(3):521–527. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.09.034>.
7. Poiana C, Virtej I, Carsote M, et al. Virilizing Sertoli–Leydig cell tumour associated with thyroid papillary carcinoma: case report and general considerations. *Gynecol Endocrinol*. 2010;26(8):617–622. doi: <https://doi.org/10.3109/09513591003686361>.
8. Zhang HY, Zhu JE, Huang W, Zhu J. Clinicopathologic features of ovarian Sertoli–Leydig cell tumors. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(10):6956–6964.
9. Meczekalski B, Podfigurna-Stopa A, Warenik-Szymankiewicz A, Genazzani AR. Functional hypothalamic amenorrhea: current view on neuroendocrine aberrations. *Gynecol Endocrinol*. 2008;24(1):4–11. doi: <https://doi.org/10.1080/09513590701807381>.
10. Hill DA, Ivanovich J, Priest JR, et al. DICER1 mutations in familial pleuropulmonary blastoma. *Science*. 2009;325(5943):965. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1174334>.
11. Bernstein E, Caudy AA, Hammond SM, Hannon GJ. Role for a bidentate ribonuclease in the initiation step of RNA interference. *Nature*. 2001;409(6818):363–366. doi: <https://doi.org/10.1038/35053110>.
12. Robertson JC, Jorczyk CL, Oxford JT. DICER1 syndrome: DICER1 mutations in rare cancers. *Cancers (Basel)*. 2018;10(5):E143. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers10050143>.
13. Slade I, Bacchelli C, Davies H, et al. DICER1 syndrome: clarifying the diagnosis, clinical features and management implications of a pleiotropic tumour predisposition syndrome. *J Med Genet*. 2011;48(4):273–278. doi: <https://doi.org/10.1136/jmg.2010.083790>.
14. Doros L, Schultz KA, Stewart DR, et al. DICER1-related disorders. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. *Gene Reviews*® [Internet]. Seattle, WA: University of Washington, Seattle; 1993–2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK196157/>
15. Canfarotta M, Riba-Wolman R, Orsey AD, et al. DICER1 syndrome and thyroid disease. *J Pediatr Surg Case Rep*. 2016;11:31–34. doi: [10.1016/j.epsc.2016.05.014](https://doi.org/10.1016/j.epsc.2016.05.014).

Рукопись получена: 12.03.2019

Одобрена к публикации: 13.05.2019

Опубликована online: 20.06.2019

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

*Глушакова Мария Андреевна [Maria A. Glushakova] адрес: Россия, 119048, Москва, ул. Трубетцкая, д. 8, с. 2 [address: 8/2 Trubetskaya street, 119048 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6457-663X>; eLibrary SPIN: 9435-9432; e-mail: mariaglushakova@yandex.ru
Смирнова Светлана Алексеевна [Svetlana A. Smirnova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5625-3136>; eLibrary SPIN-код: 7854-8891; e-mail: svetlana.gorl@yandex.ru

Калашникова Марина Федоровна, к.м.н., доцент [Marina F. Kalashnikova, MD, PhD, associate professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7924-8687>; eLibrary SPIN: 3777-4087; e-mail: marina_kalash@mail.ru

Лиходей Наталья Вячеславовна [Natalia V. Likhodey, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4680-0746>; eLibrary SPIN: 4022-9955; e-mail: nettle_l@yahoo.com

Тюльпакوف Анатолий Николаевич, д.м.н., профессор [Anatoly N. Tiulpakov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8500-4841>; eLibrary SPIN: 8396-1798; e-mail: genes@endocrincentr.ru

Федорова Евгения Викторовна, к.м.н., доцент [Evgeniya V. Fedorova, MD, PhD, associate professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3013-5139>; e-mail: ev.fedorova@mail.ru

Брюнин Дмитрий Викторович, д.м.н., профессор [Dmitry V. Bryunin, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5969-4217>; eLibrary SPIN: 1439-3731; e-mail: brun777@mail.ru

Бахвалова Алла Алексеевна, к.м.н. [Alla A. Bakhvalova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3966-3296>; e-mail: allbak0202@yandex.ru

Фадеев Валентин Викторович, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Valentin V. Fadeyev, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2504-7468>; eLibrary SPIN: 6825-8417; e-mail: walfad@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Калашникова М.Ф., Лиходей Н.В., Тюльпаков А.Н., Федорова Е.В., Брюнин Д.В., Бахвалова А.А., Глушакова М.А., Смирнова С.А., Фадеев В.В. Вирилизующая опухоль яичника: проблемы дифференциальной диагностики // *Проблемы эндокринологии*. — 2019. — Т. 65. — №4. — С. 273–277. doi: <https://doi.org/10.14341/probl10222>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kalashnikova MF, Likhodey NV, Tiulpakov AN, Fedorova EV, Bryunin DV, Bakhvalova AA, Glushakova MA, Smirnova SA, Fadeyev VV. Virilizing ovarian tumor: the challenges of differential diagnosis. *Problems of Endocrinology*. 2019;65(4):273–277. doi: <https://doi.org/10.14341/probl10222>