

© Е. М. ОРЛОВА, М. А. КАРЕВА, 2009

УДК 616.45-007.17-053.1-036.1

Е. М. Орлова, М. А. Карева

КЛИНИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ ВРОЖДЕННОЙ Х-СЦЕПЛЕННОЙ ГИПОПЛАЗИИ НАДПОЧЕЧНИКОВ

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва

Врожденная гипоплазия надпочечников — редкий клинический вариант первичной надпочечниковой недостаточности (НН). Известно две формы этого заболевания, одна из которых наследуется по аутосомно-рецессивному типу (в том числе синдром IMAGE — сочетание гипоплазии надпочечников с внутриутробной задержкой роста, метафизарной дисплазией и аномальным строением гениталий, OMIM 300290) [29], а другая имеет Х-сцепленный характер наследования (дефект гена *DAX-1*). Относительно чаще встречается и более подробно изучена Х-сцепленная гипоплазия надпочечников.

Врожденная Х-сцепленная гипоплазия надпочечников проявляется сочетанием первичной НН и гипогонадотропного гипогонадизма (ГГ) и обусловлена дефектами гена *DAX-1* (dosage-sensitive sex reversal, adrenal hypoplasia congenital, critical region on the X chromosome, gene-1) [33].

История вопроса

Впервые врожденная гипоплазия надпочечников была описана в 1948 г. [28]. До 1970 г. было опубликовано несколько семейных случаев надпочечниковой недостаточности с Х-сцепленным вариантом наследования. В 1970 г. L. Weiss и R. Mellinger [31] описали семейный случай врожденной гипоплазии надпочечников у трех единоутробных братьев, у всех троих были разные отцы. В 1980-х годах было описано сочетание надпочечниковой недостаточности и гипогонадизма у мальчиков. В 1994 г. F. Muscatelli и соавт. [17] установили, что мутации в гене *DAX-1* приводят к этому клиническому синдрому. На протяжении более 20 лет накапливаются знания о спектре мутаций в этом гене, типичных и необычных клинических проявлениях дефектов *DAX-1*. На основании клинических данных в совокупности с результатами генетических исследований изучается функция белка *DAX-1* и взаимодействующих с ним других генов.

Структура и функция белка *DAX-1*

Ген *DAX-1* (dosage-sensitive sex reversal, adrenal hypoplasia congenital, critical region on the X chromosome, gene-1; NR0B1) локализован на коротком плече Х-хромосомы (Xp21). Ген кодирует белок *DAX-1*, состоящий из 470 аминокислот, содержит два экзона и относится к суперсемейству ядерных рецепторов [6]. Поскольку лиганд для данного рецептора неизвестен, его причисляют к группе так называемых сиротских рецепторов (Nuclear Orphan Receptors). С-концевая часть рецептора имеет типичные для этого семейства характеристики лигандсвязывающего домена, но в отличие от других ядерных рецепторов N-терминальный участок *DAX-1* не имеет ДНК-связывающего домена с цинковыми пальцами. Вместо цинковых пальцев *DAX-1* содержит другой лигандсвязывающий домен, который представляет собой 3,5 аминокислотных повтора из 65–67 аминокислот, каждый повтор содержит LXXLL-мотив (L — лейцин, X — любая аминокислота) [19].

DAX-1 экспрессируется преимущественно в коре надпочечников, тестикулярных клетках Лейдига и Сертоли, яичниках, гонадотрофах гипофиза и вентромедиальном ядре гипоталамуса и играет важную роль в раз-

витии надпочечников и гонад, а также в формировании гипоталамо-гипофизарной оси [10]. Его основная роль, по современным представлениям, заключается в подавлении активности других ядерных рецепторов или их взаимодействия, т. е. он является транскрипторным репрессором и корепрессором. Известно его ингибирующее влияние на SF-1 (steroidogenic factor-1), StaR, андрогеновый рецептор (AR) [8], эстрогеновый рецептор (ER α), рецептор ретиноидной кислоты (RAR) и некоторые другие [10], с каждым из которых *DAX-1* образует гетеродимеры. Ингибирующее влияние *DAX-1* на SF-1 подтверждает тот факт, что фенотип пациентов с дупликацией гена *DAX-1* похож на клинические проявления у пациентов с мутацией SF-1 [9]. При этом у нокаутированной по SF-1 мыши формируются нарушения, аналогичные таковым при дефекте *DAX-1* у человека (т. е. гипоплазия надпочечников и гипогонадизм) [9]. Известно также, что *DAX-1* является негативным регулятором взаимодействия стероидогенного фактора-1 (SF-1) с другими генами, например, тормозит гетеродимеризацию SF-1 с геном опухоли Вильмса (*WT-1*), участвуя тем самым в процессе половой дифференцировки [13].

Система взаимодействия различных факторов, влияющих на формирование и функционирование надпочечников и гонад, очень сложна, и нам пока известны только отдельные свойства *DAX-1*.

Недавно открыта еще одна форма *DAX-1*, образованная в результате альтернативного сплайсинга — *DAX-1A* [7]. При помощи полимеразной цепной реакции в реальном времени удалось выяснить, что количество *DAX-1A* больше, чем *DAX-1*, во всех тканях, в которых экспрессируются эти белки, за исключением яичек, где соотношение *DAX-1*/*DAX-1A* приближается к единице. *DAX-1* и *DAX-1A* также образуют гетеродимеры. У нокаутированных по *DAX-1* мышей, у которых не поврежден *DAX-1A*, развивается поражение герминативного эпителия яичек, тогда как не проявляется повреждение надпочечников. Авторы делают вывод, что, вероятно, *DAX-1A* в большей степени влияет на развитие надпочечников [13]. Однако данные исследований *DAX-1* противоречивы. Одна из последних публикаций, посвященная изучению изоформы *DAX-1A*, демонстрирует, что экспрессия мРНК *DAX-1* в тканях надпочечников, яичек и яичников значительно (более чем в 37 раз) превышает экспрессию мРНК *DAX-1A* [18].

В одном исследовании изучалось влияние *DAX-1* на глюкокортикоидный рецептор. Было установлено, что *DAX-1* ведет себя как селективный модулятор глюкокортикоидного рецептора, ингибируя исключительно лигандзависимую трансактивацию рецептора, но не влияя на транскрипцию. Этот факт весьма интересен с практической точки зрения — считается, что терапевтический эффект глюкокортикоидов (иммуносупрессивный и противовоспалительный) обеспечивается транскрипционными свойствами глюкокортикоидного рецептора, а побочные эффекты (сахарный диабет, катаракта, остеопороз и т. д.) связаны с его трансактивацией. Это создает перспективы оптимизации лечения препаратами глюкокортикоидов в терапевтических дозах со снижением выраженности побочных эффектов [35].

В нескольких исследованиях проводился анализ экспрессии DAX-1 в клетках гормонально-активных и неактивных опухолей коры надпочечников. Работа M. Reincke и соавт. [24] показала высокую экспрессию DAX-1 в "немых" опухолях, очень низкую экспрессию в клетках альдостеромы и умеренную экспрессию в кортизолпродуцирующих опухолях. Японские исследователи показали, что экспрессия DAX-1 повышена в опухоли, продуцирующей дезоксикортикостерон, на примере двух клинических случаев этого редкого варианта опухоли, но снижена в кортизолпродуцирующих аденомах [26]. Такие исследования демонстрируют, что DAX-1 играет определенную роль в стероидогенезе опухолей надпочечников наряду с другими ядерными рецепторами [27]. Предстоит в дальнейшем уточнить механизмы влияния различных транскрипторных факторов, в том числе DAX-1, на гормональный профиль опухолей коры надпочечников.

Дефекты гена DAX-1

Мутации или делеции гена DAX-1 у человека приводят к гипоплазии надпочечников и ГГ [17].

Дупликация участка X-хромосомы Xp21, содержащего DAX-1, приводит к инверсии мужского пола на женский — формированию женского фенотипа у пациентов с генотипом 46XY или недоразвитию наружных мужских половых органов [3].

Описано более 60 разных мутаций в гене DAX-1 [22, 23], в том числе "нонсенс", "миссенс", "сдвиг рамки считывания", которые приводят к разной степени потере функциональной активности белка. Большинство мутаций затрагивает С-концевую часть рецептора, хотя описаны также и мутации N-концевого фрагмента, которые, вероятно, приводят к меньшим потерям функциональной активности и соответственно к более легким или поздним клиническим проявлениям [30]. Однако четкой корреляции между характером мутации и особенностями клинических проявлений не прослеживается.

Частых или типичных для какой-либо популяции мутаций гена DAX-1 не выявлено.

Частота дефектов гена DAX-1

X-сцепленная врожденная гипоплазия надпочечников относится к редким генетическим синдромам. Ни одна из публикаций не предоставляет точных данных о частоте данного синдрома в популяции. Частота дефектов гена DAX-1, на основании данных из разных крупных исследовательских центров, оценивается как 1 случай на 140 000—120 000 (от 70 000 до 600 000) новорожденных мальчиков [12, 21]. Для сравнения частота врожденной гиперплазии надпочечников оценивается как 1 случай на 10 000—16 500, по данным разных стран.

С целью оценить частоту дефектов генов DAX-1 у пациентов с первичной НН было проведено исследование, включавшее 117 пациентов, у которых НН проявилась в разные возрастные периоды — от 1-го года жизни до взрослого возраста. У всех пациентов, вошедших в это исследование, были исключены другие возможные причины НН — врожденная гиперплазия надпочечников, аутоиммунный полигландулярный синдром, адренолейкодистрофия; отсутствовали признаки, сопутствующие другим известным генетическим синдромам (например, синдром Алгроува). У 64 мальчиков дебют НН пришелся на неонатальный период или детский возраст до 15 лет с классическими клиническими проявлениями солятеряющего криза. У 17 мальчиков (кариотип 46XY) отмечалось сочетание первичной НН с неправильным строением наружных гениталий. Также в исследование было включено 7 девочек до 15 лет с первичной НН неустановленной этиологии. Группу из 29 взрослых пациентов составили 14 мужчин и 15 женщин (от 15 до 70 лет) с де-

бютом НН позже периода пубертата, у одного из них был частичный ГГ. В результате гетерозиготные мутации гена DAX-1 были выявлены у 37 мальчиков с манифестацией НН до 15 лет. Ни у одного пациента с неправильным строением наружных гениталий, так же как ни у одного пациента женского пола или с манифестацией заболевания после 15 лет мутаций в гене DAX-1 не выявлено. Авторы подчеркивают, что у всех пациентов ($n = 8$), в семьях которых уже отмечались случаи НН у мальчиков по материнской линии (т. е. прослеживается X-сцепленный характер наследования), а также у всех мальчиков с гипогонадизмом были обнаружены мутации гена DAX-1 [12]. Это исследование подтверждает представления о характере типичных клинических проявлений мутаций в гене DAX-1, которые имеются в подавляющем большинстве случаев этого заболевания.

Морфология надпочечника при врожденной гипоплазии

Гипоплазированный надпочечник при X-сцепленной форме характеризуется отсутствием зрелой коры и представлен крупными вакуолизированными клетками, близкими по структуре к клеткам фетальной коры [10, 22]. Использовать такие методы визуализации надпочечников, как компьютерная томография и ультразвуковое исследование, для диагностики врожденной гипоплазии надпочечников не имеет смысла. Некоторые авторы рекомендуют эти методы для исключения двустороннего кровоизлияния в надпочечники [22].

Клинические проявления X-сцепленной врожденной гипоплазии надпочечников

Мутации гена DAX-1 являются причиной врожденной X-сцепленной гипоплазии надпочечников. В большинстве случаев заболевание проявляется у мальчиков в период новорожденности типичными симптомами солятеряющего криза и гипогликемическими состояниями. В период полового созревания не происходит формирования вторичных половых признаков и при клинико-гормональном обследовании выявляется ГГ. Сочетание первичной НН с манифестацией в раннем детском возрасте и ГГ у мальчика — классическое клиническое проявление дефекта гена DAX-1. Но международный клинический опыт последних 20 лет продемонстрировал случаи стертых форм с поздним дебютом НН [11, 32], нормальным половым развитием или парциальным ГГ, наоборот, изолированным гипогонадизмом без НН, а также проявления заболевания у женщин [16].

Клинические проявления у женщин — носительниц мутаций DAX-1

Существует ряд сообщений о мутациях гена DAX-1 у женщин с клиническими проявлениями НН и ГГ. Опубликовано описание семьи, в которой у двоих братьев были признаки первичной НН (у одного с дебютом в возрасте 2 нед, у второго — в 16 лет) и задержки полового развития, а у тетки по материнской линии (сестры матери) в 16 лет был установлен гипогонадизм и первичная аменорея при отсутствии признаков НН. Женщина обследована в возрасте 50 лет, когда было подтверждено наличие ГГ и исключена НН. У всех пациентов была выявлена одна и та же нонсенс-мутация в гене DAX-1 (замена гуанина на аденин в 172-м положении): у братьев в гемизиготном состоянии, а у тетки в гомозиготном. Интересно, что данная мутация также обнаружена у деда по материнской линии, хотя у него не было никаких клинических проявлений заболевания. Мать мальчиков была здоровым носителем с идентичной мутацией в гетерозиготном состоянии [16]. Этот необычный клинический пример говорит о возможном внутрисемейном клиниче-

ском полиморфизме проявлений одного и того же дефекта гена *DAX-1* и возможном влиянии других генетических (возможно, других генов, взаимодействующих с *DAX-1*) или эпигенетических факторов, влияющих на степень пенетрантности мутации.

Дефект гена *DAX-1* подразумевает X-сцепленный рецессивный вариант наследования, т. е. клинические проявления должны развиваться только у пациентов мужского пола или у женщин с гомозиготной мутацией в этом гене, как в случае, описанном выше. Тем не менее у женщин — носительниц гетерозиготной мутации *DAX-1* также могут развиваться симптомы заболевания, как правило, в стертой форме. Во многих публикациях указано, что у женщин-носительниц в семьях пациентов с врожденной гипоплазией надпочечников отмечается задержка полового развития и позднее менархе (после 17 лет) [25].

P. Bernard описал семью, в которой у девочки в 8 лет впервые развились симптомы НН. При обследовании у больного ребенка, а также у ее клинически здоровых сестры и отца обнаружена миссенс-мутация C200W в гене *DAX-1*, которая приводит к потере 20% функциональной активности белка. Автор предполагает, что незначительная потеря функциональной активности рецептора может объяснять позднюю манифестацию клинических симптомов, а также бессимптомное течение заболевания. Тем не менее весьма необычно проявление симптомов у женщин [4].

Изолированный гипогонадизм при дефекте *DAX-1*

Описаны случаи, когда единственным проявлением дефекта *DAX-1* был гипогонадизм, тогда как функция надпочечников не нарушена. G. Mantovanni и соавт. [14] опубликовали случай диагностики ГГ у мужчины 28 лет без клинико-лабораторных признаков НН, у которого была выявлена миссенс-мутация в гене *DAX-1*. Данная мутация приводит к частичной функциональной потере белка, что, вероятно, обуславливает неполную клиническую картину и поздний дебют. В данном сообщении подчеркивается, что длительное лечение гонадотропными гормонами не привело к стимуляции сперматогенеза.

Опубликовано много других клинических случаев дефекта *DAX-1*, в которых длительная терапия гонадотропинами (12 мес и более) не привела к желаемому эффекту в отношении сперматогенеза [15].

Гипогонадизм у пациентов с дефектами *DAX-1* связан не только с дефицитом гонадотропных гормонов, но и с нарушениями сперматогенеза, что обуславливает более пессимистичный прогноз успешного лечения и достижения фертильности в этой группе пациентов по сравнению с другими вариантами гипогонадизма у мужчин.

Преждевременное половое развитие и *DAX-1*

Несколько публикаций рассказывают о признаках преждевременного полового развития (ППР) у пациентов с дефектами *DAX-1*. S. Domenice и соавт. [5] описывают случай гонадотропиннезависимого ППР в сочетании с НН у мальчика с мутацией гена *DAX-1*. Брат пациента умер в возрасте 7 лет в результате пневмонии, на фоне которой отмечалось потемнение кожных покровов, признаков ППР не было. В описанном случае у ребенка с 6 мес отмечалось пубархе и увеличение размеров яичек. В 2 года SDS роста составлял +2,28, костный возраст соответствовал 6 годам, оволосение на лобке соответствовало стадии P2 по шкале Таннера, был повышен уровень тестостерона (1,9–4,8 нмоль/л при норме менее 1,0 нмоль/л), базальные и стимулированные гонадолиберинемии уровни ЛГ и ФСГ были низкими, лечение препаратами люлиберина не привело к регрессу признаков ППР. В 3 года на фоне респираторного заболевания у ре-

бенка потемнели кожные покровы и появились признаки сольтерющего криза, НН была подтверждена высоким уровнем АКТГ, ренина и низким содержанием кортизола на фоне стимуляции АКТГ. На фоне лечения глюко- и минералокортикоидами неожиданно снизился уровень тестостерона до препубертатных значений, уменьшился размер яичек, что позволило авторам предположить АКТГ-зависимый характер ППР. Были исключены другие причины НН (врожденная гиперплазия надпочечников, аденолейкодистрофия, аутоиммунный полигланулярный синдром), а также объемные образования в яичках. Генетический анализ выявил мутацию в 1-м экзоне *DAX-1* (430–431 ins) со сдвигом рамки считывания и образованием стоп-кодона в 71-м положении.

Опубликовано еще несколько аналогичных клинических случаев, в том числе описание российского пациента с первичной НН, развившейся на 1-м месяце жизни, у которого в 2 года отмечалось увеличение размеров яичек до 5 мл и полового члена до 8 см, повышенный уровень тестостерона до 4,8 нмоль/л и низкие уровни ЛГ и ФСГ [20]. Надо отметить, что признаки ППР у данного пациента возникли, несмотря на постоянную терапию глюко- и минералокортикоидами с 1-го месяца жизни, что ставит под сомнение АКТГ-зависимый характер ППР в этом случае. В процессе дальнейшего наблюдения за этим больным признаки ППР регрессировали самостоятельно, в настоящий момент он еще не достиг возраста пубертата, поэтому оценивать половое развитие пока не представляется возможным. Однако в сообщении Y. Katsumata и соавт. [20] описан мальчик с врожденной гипоплазией надпочечников в результате мутации *DAX-1* и признаками ППР, развившимися в 15 мес, у которого в возрасте 13 лет сформировалась картина ГГ. При биопсии тестикул выявлялась гиперплазия клеток Лейдига. На этом основании можно предположить, что *DAX-1* оказывает опосредованное влияние независимо на формирование клеток Лейдига в тестикулах и формирование гонадотрофов или гипоталамо-гипофизарных связей. Однако на сегодняшний день эти механизмы четко не описаны и продолжают изучаться.

Задержка полового развития и *DAX-1*

Задержка полового развития встречается очень часто и во многих случаях носит семейный характер. Известно несколько моногенных заболеваний, которые приводят к гипогонадизму, однако механизмы формирования конституциональной или семейной задержки полового развития четко не описаны. J. Achermann и соавт. [2] предположили, что среди пациентов с идиопатической или семейной задержкой полового развития могут быть выявлены дефекты гена *DAX-1* как одного из ключевых регуляторов формирования гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Однако в результате исследования гена *DAX-1* у 106 пациентов с этой патологией ни одной мутации не выявлено. Авторы сделали заключение, что дефект *DAX-1* не является частой причиной задержки полового развития.

Изолированный дефицит альдостерона при дефекте *DAX-1*

Степень повреждения стероидогенеза в надпочечниках также может быть разной. Уже упоминалось, что дебют НН может приходиться на разные возрастные периоды — от неонатального до взрослого. Кроме того, известно о клиническом случае изолированной минералокортикоидной недостаточности при дефекте гена *DAX-1*. S. A. A. Verrijn и соавт. [30] описали пациента, у которого симптомы сольтерющего криза на фоне гипонатриемии (110 ммоль/л) и гиперкалиемии (7,2 ммоль/л) возникли впервые на 4-й неделе жизни, при этом у ребенка отсут-

ствовала гиперпигментация кожных покровов. Ребенок получал вначале лечение глюко- и минералокортикоидами, на затем по неуточненным обстоятельствам лечение глюкокортикоидами было отменено. При обследовании в 11 лет на фоне монотерапии минералокортикоидами уровень АКТГ оставался в пределах нормы, а АКТГ-стимуляционная проба показала нормальный выброс кортизола, тем самым исключив недостаточность глюкокортикоидов. При генетическом исследовании у данного пациента обнаружена миссенс-мутация W105C в аминотерминальном домене гена *DAX-1*. Такая же мутация была обнаружена у матери и 5 других родственников женского пола, а также, что удивительно, у 3 здоровых мужчин в этой семье. Данная мутация не была обнаружена у 100 здоровых лиц. Функциональный анализ показал, что данная мутация приводит к снижению репрессорного влияния на SF-1, но степень потери функциональной активности значительно меньше, чем при других дефектах гена. Для исключения других известных механизмов развития гипoadостеронизма были исследованы гены адостеронсинтазы и SF-1, но в них мутаций не обнаружено [30]. Особенность данной публикации — необычные клинические проявления: изолированный дефицит минералокортикоидов, отсутствие симптомов заболевания у мужчин — носителей мутации, а также локализация мутации в N-терминальном участке гена. Большинство описанных мутаций в гене *DAX-1* у пациентов с врожденной гипоплазией надпочечников расположены в C-терминальном домене. В связи с этим обсуждается гипотеза о том, что мутации в N-терминальном домене в меньшей степени влияют на функциональную активность.

Синдром делеции участка X-хромосомы, содержащего *DAX-1*

Клинические симптомы, характерные для врожденной надпочечниковой гипоплазии, могут сочетаться с дефицитом глицеролкиназы и X-сцепленной миодистрофией Дюшена, или более легкой формой — миодистрофией Беккера, а также недостаточностью орнитин-транскарбамиллазы и задержкой психомоторного развития. Такой синдром формируется в результате делеции участка на коротком плече X-хромосомы протяженностью 250—500 кб, включающей делецию одновременно нескольких генов — гена *DAX-1*, гена глицеролкиназы, гена дистрофина. Также в делецированный участок может попадать ген протениноподобного вспомогательного рецептора 1 интерлейкина-1 (*IL1RAPL1*), делеция которого приводит к задержке умственного развития [34].

Заключение

X-сцепленная врожденная гипоплазия надпочечников является редким моногенным наследственным синдромом, характеризующимся сочетанием первичной НН и ГГ. Заболевание обусловлено дефектами гена *DAX-1* — ядерного рецептора, роль которого в развитии надпочечников и гонад сложна и многообразна. Фенотипические проявления могут варьировать по степени и спектру симптомов при отсутствии четкой корреляции генотип-фенотип. Вероятно, вариативность фенотипа обусловлена множеством других генетических и эпигенетических факторов, которые взаимно влияют друг на друга. Для более детального понимания патогенеза этого синдрома, а также других патологических состояний, связанных с эффектами гена *DAX-1*, необходимо продолжить фундаментальные экспериментальные исследования на базе

клинического опыта наблюдения за пациентами с этой редкой наследственной нозологией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Смирнов А. Н. Элементы эндокринной регуляции. — М., 2008. — С. 169—204.
2. Achermann J. C., Gu Wen-Xia, Kotlar T. J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84, N 12. — P. 4497—4500.
3. Barbaro M., Oscarson M., Schoumans J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2007. — Vol. 92, N 8. — P. 3305—3313.
4. Bernard P. // Mol. Genet. Metab. — 2006. — Vol. 88, N 3. — P. 272—279.
5. Domenice S., Latronico A. C., Brito V. N. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86, N 9. — P. 4068—4071.
6. Giguere V. // Endocr. Rev. — 1999. — Vol. 20, N 5. — P. 689—725.
7. Ho J., Zhang Y. H., Huang B. L., McCabe E. R. // Mol. Genet. Metab. — 2004. — Vol. 83, N 4. — P. 330—336.
8. Holter E., Kotaja N., Makela S. et al. // Mol. Endocrinol. — 2002. — Vol. 16, N 3. — P. 515—528.
9. Iyer A., Zhang Y.-H., McCabe E. R. B. // Mol. Endocrinol. — 2006. — Vol. 20, N 10. — P. 2326—2342.
10. Lalli E., Sassone-Corsi P. // Mol. Endocrinol. — 2003. — Vol. 17, N 8. — P. 1445—1453.
11. Lee Y. W., Won J. C., Ki C. S. et al. // J. Int. Med. Res. — 2008. — Vol. 36, N 2. — P. 357—361.
12. Lin Lin, Wen-Xia Gu, Ozisik G. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2006. — Vol. 91, N 8. — P. 3048—3054.
13. McCabe E. R. B. // Mol. Cell. Endocrinol. — 2007. — Vol. 265—266. — P. 179—182.
14. Mantovani G., Ozisik G., Achermann J. C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87, N 1. — P. 44—48.
15. Mantovani G., Menis E., Borretta G. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2006. — Vol. 154. — P. 685—689.
16. Merke D. P., Tajima T., Baron J., Cutler G. B. // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 340, N 16. — P. 1248—1252.
17. Muscatelli F., Storm T. M., Walker A. P. et al. // Nature. — 1994. — Vol. 372. — P. 672—676.
18. Nakamura Y., Vargas Morris C., Sasano H., Rainey W. E. // Horm. Metab. Res. — 2009. — Vol. 41, N 1. — P. 30—34.
19. Niakan K. K. // Mol. Genet. Metab. — 2005. — Vol. 86, N 1—2. — P. 70—83.
20. Orlova E. M., Kuznecova E. S., Petercova V. A., Tuilpakov A. N. // Horm. Res. — 2004. — Vol. 62, N 2. — P. 105.
21. Perry R., Kecha O., Paquette J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 90. — P. 3243—3250.
22. Peter M., Viemann M., Partsch C., Sippel W. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, N 8. — P. 2666—2674.
23. Phelan J. K., McCabe E. R. // Hum. Mutat. — 2001. — Vol. 18. — P. 472—487.
24. Reincke M., Beuschelein F., Lalli E. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, N 7. — P. 2597—2600.
25. Seminaria S., Achermann J., Genel M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84, N 12. — P. 4501—4509.
26. Shibata H., Ikeda Y., Mukai T. et al. // Mol. Genet. Metab. — 2001. — Vol. 74. — P. 206—216.
27. Shibata H., Kobayashi S., Kurihara I. et al. // Horm. Res. — 2003. — Vol. 59. — Suppl. 1. — P. 85—93.
28. Sikl H. // J. Pathol. Bacteriol. — 1948. — Vol. 60. — P. 23—32.
29. Tan T. Y., Jameson J. L., Campbell P. E. et al. // Am. J. Med. Genet. — 2006. — Vol. 140, N 16. — P. 1778—1784.
30. Verrijn S. A. A., Ozisik G., de Vroede M. A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2007. — Vol. 93, N 3. — P. 755—761.
31. Weiss L., Mellinger R. C. // J. Med. Genet. — 1970. — Vol. 7. — P. 27—32.
32. Yang F., Hanaki K., Kinoshita T. et al. // Eur. J. Pediatr. — 2008.
33. Zanaria E., Muscatelli F., Bardoni B. et al. // Nature. — 1994. — Vol. 372. — P. 635—641.
34. Zhang Y. H. // Hum. Mutat. — 2004. — Vol. 24, N 3. — P. 273.
35. Zhou J., Oakley R. H., Cidlowski J. A. // Mol. Endocrinol. — 2008. — Vol. 22, N 7. — P. 1521—1534.

Поступила 10.11.08