

АСОЦІАЦІЯ АЛЕЛЬНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНА РЕЦЕПТОРА АНДРОГЕНІВ (ЗА КІЛЬКІСТЮ CAG-ПОВТОРІВ) З АНДРОГЕНЗАЛЕЖНИМИ ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛІЧНИМИ ПОКАЗНИКАМИ ОРГАНІЗМУ ЛЮДИНИ

В. В. КОРПАЧЕВ, С. В. МЕЛЬНИЧЕНКО, Р. Г. ЛУКАШОВА

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В. П. Комісаренка НАМН України», Київ;
e-mail: vitascovna@gmail.com

В огляді наведено сучасні уявлення про асоціацію різних (за кількістю CAG-повторів – цитозин-аденін-гуанін-повторів) алельних варіантів гена рецептора андрогенів (AR) зі зміною активності цього рецептора в організмі людини. Проаналізовано результати низки досліджень, в яких містяться суперечливі висновки щодо залежності функції андрогенів від кількості CAG-повторів у гені AR. Звернуто увагу на зв'язок між кількістю CAG-повторів та показниками вуглеводного і ліпідного обміну в осіб обох статей.

Ключові слова: поліморфізм гена рецептора андрогенів, андрогеновий рецептор, тестостерон, інсулін, обмін вуглеводів, обмін ліпідів, цукровий діабет.

На підставі експериментальних та клінічних досліджень доведено участь статевих гормонів, зокрема тестостерону, в розвитку різноманітних порушень обміну речовин у людини. Біологічний вплив цього гормону не обмежується органами репродуктивної системи, а й виявляється в усіх тканинах організму. Впливаючи на вуглеводний та ліпідний обміни, тестостерон створює, таким чином, органічну основу для багатьох статевих відмінностей у метаболізмі, які є підґрунтям для виникнення низки захворювань, із серцево-судинними та злоякісними включно [1–3].

Значну кількість праць присвячено вивченню взаємозв'язків між тестостероном та інсулінорезистентністю (ІР) і центральним ожирінням, яким відводиться важлива роль у патогенезі цукрового діабету 2-го типу (ЦД2) і метаболічного синдрому (МС). Чітко встановлено, що в чоловіків рівень тестостерону в крові взаємопов'язаний з кількістю вісцеральної жирової тканини, корелює з індексом маси тіла (ІМТ), вмістом інсуліну, лептину та вільних жирних кислот. За низького рівня тестостерону змінюється чутливість до інсуліну, що може призвести до ІР та змінити функціонування багатьох тканин [1, 4, 5]. Є також докази взаємозв'язку між ІР, масою жирової тканини

та рівнем тестостерону в жінок. Такі процеси можуть відбуватися внаслідок того, що тестостерон стимулює синтез андрогенів яєчниками через свій споріднений рецептор. Яєчники лишаються чутливими до інсуліну, в той час як інші тканини (жирова та м'язова) резистентні до нього. Таку думку підкріплюють дані про те, що в жінок із синдромом полікістозу яєчників та ІР у разі лікування протиандрогеновими препаратами достеменно знижуються рівні як інсуліну, так і тестостерону [6, 7].

Вплив тестостерону опосередковується високоафінним ядерним андрогеновим рецептором (AR), розташованим на клітинах-мішенях різних тканин. Стероїд-рецепторний комплекс регулює синтез специфічних протеїнів, змінюючи транскрипцію конкретних генів. У клітинах-мішенях молекули тестостерону відокремлюються від протеїнів-носіїв і входять у клітини шляхом пасивної дифузії [8, 9]. Коли гормон приєднується до внутрішньоклітинного AR в цитоплазмі, відбувається видалення інгібіторних протеїнів, активація рецептора та приєднання його до ДНК; усі ці події спричинюють процес транскрипції певних чутливих до AR генів та відповідь клітин-мішеней (рис. 1) [9, 10].

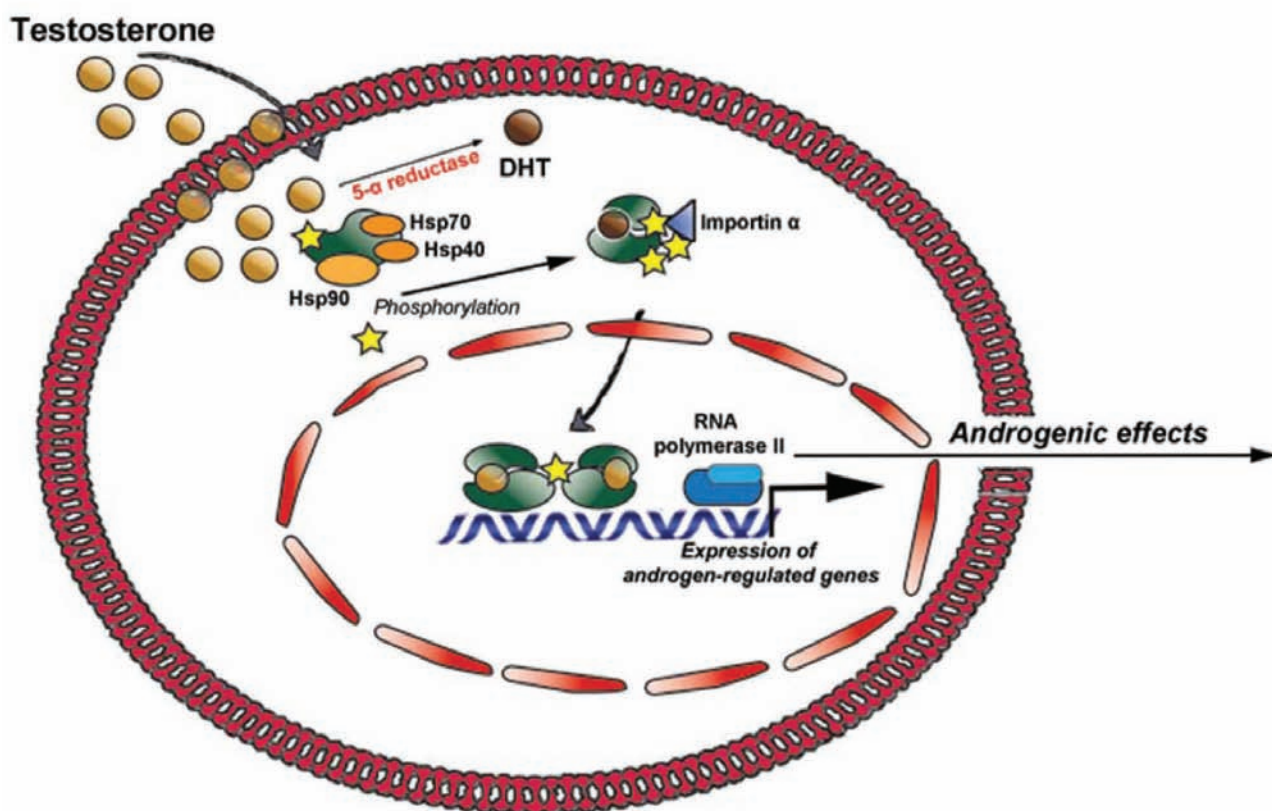


Рис. 1. Андрогеновий рецептор перебуває в неактивному стані у складі комплексу в цитоплазмі клітини; комплекс приєднаний до протеїнів теплового шоку HSp40, HSp70 та HSp90. Коли приєднується ліганд, відбуваються конформаційні зміни, і рецептор фосфорилується. Імпортин-α приєднується до сигналу ядерної локалізації в шарнірній ділянці та опосередковує перенесення до ядра, де відбувається димеризація та активується ген-мішень, спричинює транскрипцію гена та вплив андрогену [8]

Регуляція транскрипції, обумовлена AR, відіграє вирішальну роль щодо впливу андрогенів на метаболічні процеси в організмі і чоловіків, і жінок та має значення в усі періоди життя людини; йдеться про диференціацію статевих органів у період ембріогенезу та статевого дозрівання і появи вторинних статевих ознак. Доведено експресію AR в багатьох тканинах, як причетних, так і непричетних до статевої системи, таких як м'язи, передміхурова залоза, придаток яєчка та яєчко, а крім того, чи не в кожній тканині, як-от у гіпоталамусі, гіпофізі, нирках, селезінці та слинних залозах [10, 11].

У чоловіків фізіологічна активація AR в центральній нервовій системі пригнічує споживання їжі, підвищує витрати енергії та знижує масу тіла. Крім того, активація AR поліпшує гомеостаз глюкози, запобігає стеатозові в печінці, посилює чутливість скелетних м'язів до інсуліну,

знижує ліпогенез білої жирової тканини й її масу у внутрішніх органах і призводить до зниження синтезу адипонектину і лептину [12].

Роль AR в енергетичному обміні в жінок докладно не охарактеризовано, хоча й повідомляється, що в частини жінок із синдромом повної нечутливості до андрогенів загальна жирова маса організму підвищена порівняно як із чоловіками, так і з жінками контрольних груп із поправками на вік [13].

Особливості функціонування та модуляції AR пояснюються поліморфізмом окремих ділянок його гена. Дослідження особливостей гена AR, змін його структури може бути допоміжним засобом для визначення прямих чи опосередкованих механізмів впливу тестостерону на розвиток ІР, МС, ЦД2 та пов'язаних з ними ускладнень цих захворювань [14].

Будова AR та його гена

AR, який кодується геном, що містить 21 ± 2 CAG-повтори та 24 ± 2 GGC-повтора, має молекулярну масу 100–144 кДа, складається з 910–919 амінокислот. Цей ген містить вісім екзонів і розташований в області Xq11-12 [15, 16]. AR здатен зв'язуватись як із тестостероном, так і з його похідною сполукою – дигідротестостероном. Подібно до інших рецепторів стероїдних гормонів, AR є одноланцюговим поліпептидом із доменами, що певною мірою відрізняються один від одного. До AR входять: амінокінцевий домен; домен, що приєднує ДНК; шарнірний домен та карбоксикінцевий домен, здатний приєднувати стероїди (рис. 2) [17–19].

Великий амінокінцевий домен, кодований екзоном 1 – це найменш консервативна ділянка в стероїдних рецепторах, яка бере

участь в активації транскрипції генів-мішеней. Ділянка, кодована екзонами 2 і 3, містить дві послідовності «цинкового пальця»; це найконсервативніша ділянка, відповідальна за специфічне приєднання розпізнавальної ДНК, тобто це елемент відповіді генів-мішеней на андроген. Карбоксикінцевий домен AR містить область, що приєднує стероїди та кодується нуклеотидною послідовністю, починаючи з 3'-кінця 4-го екзона та екзонами 5–8 гена AR. Цей домен відповідає за специфічне зв'язування з лігандом. До його складу входять субдомени, які також беруть участь в активації транскрипції [19, 20].

Поміж доменом, який приєднується до ДНК, та доменом, що зв'язується з лігандом, є ділянка з низкою послідовностей, яка характерна для різних рецепторів стероїдних гормонів; її називають

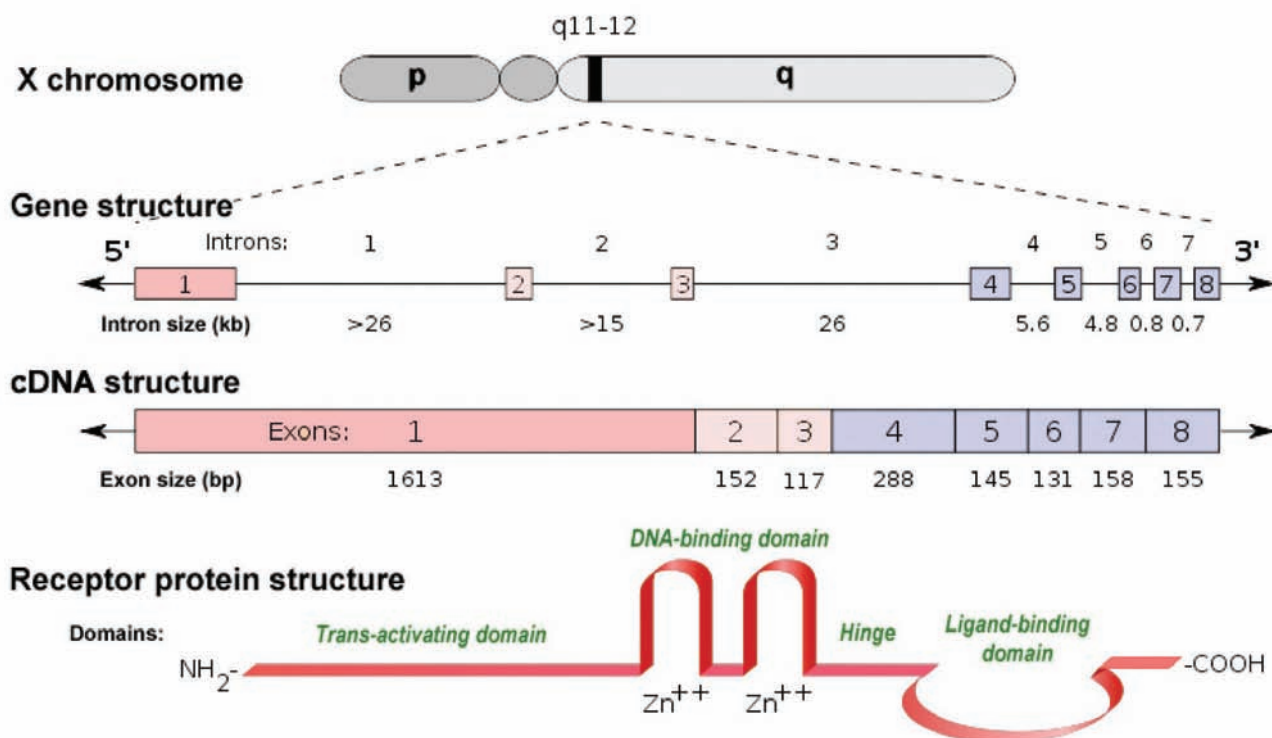


Рис. 2. Ген андрогенового рецептора (AR) людини; структурна організація та протеїн. Ген AR знаходиться на довгому плечі X-хромосоми. Протеїн hAR кодується вісьмома екзонами (нумерація всередині прямокутників), які відокремлені один від одного інтронами. Протеїн AR складається з декількох окремих функціональних доменів: екзон 1 кодує амінокінцевий домен, який бере участь у регуляції транскрипції; екзони 2 та 3 кодують область, що приєднує ДНК; 5'-кінець екзона 4 кодує шарнірну ділянку, яка включає сигнал націленості на ядро (nuclear targeting signal); 3'-ділянка екзона 4 та екзони 5–8 кодують область приєднання стероїдів. Діаграма структури протеїну ілюструє основні функціональні домени: домен регуляції транскрипції, домен трансактивації, шарнірну ділянку та ділянку, до якої приєднується ліганд [18]

вають шарнірною. Вона складається приблизно з 623–671 амінокислоти і кодується частиною екзона 4. Повна послідовність амінокислот цього відрізка AR необхідна для гормонозалежної ядерної транслокації [21].

Перший екзон гена AR має декілька ділянок, які складаються із тринуклеотидних повторів. Найцікавіший з них – сегмент із численними копіями повторів трьох нуклеотидів – цитозин–аденін–гуанін (CAG)_n; він кодує поліглутаміновий тракт на N-кінці трансктивного домена AR та впливає на транскрипційну активність гена AR. Як і у разі з іншими генами, що містять CAG-повтори, висока поліморфність AR пояснюється помилками за реплікації, так звані «проковзування» реплікації. Саме ця обставина й призводить до варіативності кінцевої ділянки гена AR [15, 22]. Заслужують на увагу також й інші тринуклеотидні послідовності в першому екзоні гена AR, які представлені, наприклад, ланцюжком тандемних триплетів гуанін–гуанін–цитозин (GGC). Останні впливають на кількість трансльованого протеїну AR.

Вивчення мутацій гена AR дає змогу отримати важливі відомості про залежність між структурою та функціонуванням окремих доменів молекули AR [23].

Поліморфізм за кількістю CAG-повторів гена AR та його вплив на активність AR в організмі людини

У представленому огляді увагу зосереджено на генетичному поліморфізмі гена AR, беручи до уваги тільки кількість наявних у ньому CAG-повторів, які відіграють істотну роль у реалізації низки міжмолекулярних контактів.

Дисфункція AR, обумовлена змінами в його гені, може бути причиною нечутливості до андрогенів в осіб чоловічої статі. Мутації гена AR призводять і до інших важких патологій: спінобульбарної атрофії м'язів, раку грудей в чоловіків, а також до різних патологій в жінок. Найтяжчі прояви дисфункції AR в чоловіків – псевдогермафродитизм – відсутність вторинних статевих ознак, названа «синдромом повної нечутливості до андрогенів». У разі менш виражених форм може спостерігатися вірилізація та неплідність. Поліморфізм гена AR впливає на дію андрогенів: активність андрогенів послаблюється зі збільшенням кількості CAG-повторів. Клінічно

поліморфізм гена AR в чоловіків є тим маркером, який модулює фізіологічні особливості організму або ж стає причиною виникнення клінічної картини гіпогонадізму навіть за рівня тестостерону, який вважається нормою [24, 25].

Ділянка гена AR, яка містить в собі CAG-повтори, є високополіморфною. Кількість CAG-повторів у ній в нормі в різних індивідів коливається від 9 до 35. Добре відомі міжпопуляційні відмінності щодо розподілу частот алелів із різною кількістю CAG-повторів; у середньому кількість повторів менша в представників африканських популяцій, більша – в азійських, а в представників європеїдної раси – проміжна з мажорним алелем, який містить 22 повтори. Алельні варіанти з кількістю повторів від 26 до 35 являють собою так звані «подовжені проміжні алелі», або алелі «сірої зони». Вони можуть у певних осіб спричинювати патологію, але зустрічаються також у здорових індивідів. Ці алелі є нестабільними, вони змінюються за успадкування. Інші алелі з незначною зміною кількості повторів, але в бік їх скорочення (9–15 повторів), також є алелями ризику розвитку патології. Варіанти з кількістю повторів 38–62 вважаються експансованими. У носіїв таких варіантів розвивається нейроім'язова патологія, тобто ці варіанти гена є патогенетичними для всіх носіїв.

Незначні зміни кількості CAG-повторів гена AR (проміжні алелі гена AR)

За незначної зміни кількості повторів з'являються алельні варіанти гена AR, які продукують протеїн із подовженим (26–35 повторів) або коротшим (9–15 повторів) за норму поліглутаміновим ланцюгом (поліQ-). Такі мутації порушують взаємодії мутантних поліглутамінових ланцюгів, які кодуються CAG-триплетами, із протеїнами-партнерами. Подовження поліглутамінового тракту AR також здатне впливати на його просторову організацію, що веде до зниження ефективності утворення комплексів із протеїнами-партнерами. Зміна кількості триплетів може змінювати ефективність трансляції цього гена, що призводить до зниження або підвищення рівня експресії відповідного протеїну.

Показано, що меншій кількості CAG-повторів у гені AR відповідає менша вираженість конформаційних змін AR і, як наслідок цього,

міцніший зв'язок у комплексі гормон–рецептор. Варіантам гена *AR* з великою кількістю CAG-повторів притаманна нижча транскрипційна активність порівняно з його алелем, який містить менше CAG-повторів (рис. 3) [26–30]. Клінічне значення поліморфізму гена *AR* полягає в тому, що в чоловіків менша кількість CAG-повторів частіше асоціюється з розвитком раку простати і молочної залози та несприятливим ліпідним профілем [29, 31, 32], а в жінок – із раком молочної залози [33] та синдромом полікістозу яєчників [34]. Існує думка, що вивчення поліморфізму гена *AR* в жінок може стати перспективним для встановлення діагнозу синдрому полікістозу яєчників [35].

Подовження ділянки CAG-повторів спричинює зниження експресії гена *AR*, що асоціюють із підвищенням ризику розвитку раку ендометрія або яєчників у жінок, або порушенню сперматогенезу в чоловіків [15, 36–38]. Поліморфізм гена *AR* в еугонадних чоловіків пов'язують зі значними змінами чутливості до андрогенів і вважають, що вплив замісної терапії тестостероном залежить від кількості CAG-повторів [39].

Поліморфізм гена *AR* (збільшення кількості CAG-повторів) впливає на прояви андрогенних фенотипових ознак у чоловіків. Наприклад, було показано, що в чоловіків зі значними андрогенними порушеннями (гіпоплазія простати та сім'яних пухирців або неплідність) із гіпоандрогенією середня кількість CAG-

повторів становить $24,0 \pm 2,9$, і це статистично значуще відрізняється від кількості CAG-повторів в осіб із контрольної групи ($21,5 \pm 1,7$) [40]. При цьому, розподіл кількості CAG-повторів у здорових чоловіків, показаний в цьому дослідженні, подібний до такого, що одержано для європейської популяції іншими дослідниками [41, 42].

Експансовані алелі гена *AR*

Поріг експансії поліморфних повторів взагалі специфічний для кожного гена та для кожної нозологічної форми хвороби. Довжина мутантної ділянки (експансованого алельного варіанта) гена – величина досить нестабільна, а ця обставина часто призводить до подальшої зміни (частіше до збільшення) кількості нуклеотидних повторів у разі успадкування експансії від хворих батьків нащадками. Такі зміни названо «динамічними мутаціями» [43]. Проте слід зазначити, що причини мутабельності мікросателітних послідовностей ДНК в цілому і ділянок тринуклеотидних повторів, зокрема, а також накопичення їх у різних геномних локусах досі вивчено недостатньо.

Неодноразово підтверджено, що аномальне збільшення кількості CAG-повторів супроводжується виникненням нейро м'язових захворювань. В осіб зі спинальною бульбарною м'язовою атрофією, що відома як хвороба Кеннеді, неухильно розвивається нейро м'язова дегенерація, спричинена виродженням спи-



Рис. 3. Схема залежності транскрипційної активності гена *AR* від довжини CAG-повторів. СБМА – спінальна бульбарна м'язова атрофія

нальних моторних нейронів та втратою маси м'язів у віці від 40 до 60 років. Неврологічні прояви хвороби Кеннеді обумовлені тим, що надмірно довгий глутаміновий тракт в *AR* призводить до апоптозу нейронів, який є важливим патологічним механізмом за нейродегенеративних захворювань. Такий протеїн, у разі значного подовження поліQ-ланцюга може стати селективно токсичним для рухливих нейронів та втратити притаманну йому функцію, необхідну для повної відповіді на андроген [22, 44]. Подібні мутантні протеїни також можуть формувати цитотоксичні нерозчинні амілоїдогенні протеїнові комплекси [45].

Патології, пов'язані з унікальним розподілом алелів гена *AR* в різних етнічних та в селективних за віком і статтю групах

В індивідів із різних популяцій та етнічних груп розподіл частот алельних варіантів гена *AR* може істотно відрізнятися. Ці відмінності можуть бути передумовою варіювання частоти деяких патологій, асоційованих із певними алелями, між різними етносами. Так, для пояснення значної різниці між частотою виникнення раку простати в чоловіків африканської та неафриканської груп населення вивчали розподіл варіантів *AR*. На тій підставі, що в гені *AR* чоловіків із Кот-д'Івуар та деяких арабських країн частіше зустрічається кількість CAG-повторів менша за 18, зроблено висновок про наявність обернено-пропорційного співвідношення між активністю *AR* і кількістю CAG-повторів в гені *AR*, що в деяких випадках може бути причиною захворювання на рак простати [47].

Дані про значно вищу частоту таких стероїдозалежних пухлин, як рак молочної залози, ендометрія та яєчників у німкенів порівняно з японками, підштовхнули до проведення генотипування в жінок з японської та європейської популяцій. Як виявилось, серед японок розподіл за кількістю CAG-повторів у гені *AR* однорідніший, ніж серед жінок з Європи. Загалом же кількість CAG-повторів в обох групах істотно не відрізнялась [48].

Припускаючи, що кількість CAG-повторів у гені *AR* впливає на взаємозв'язок між рівнем ендogenous тестостерону і депресивними симптомами в чоловіків, молодших за 40 років,

проведені дослідження, в яких оцінювали рівні загального та біодоступного тестостерону і кількість CAG-повторів у 525 чорношкірих чоловіків та 721 чоловіка білої раси. З'ясувалось, що в чоловіків з обох обстежених груп існує статистично значущий взаємозв'язок між рівнем загального тестостерону та кількістю CAG-повторів; проте лише для чорношкірих чоловіків доведено, що їхній депресивний стан пов'язаний зі зменшенням кількості CAG-повторів та рівнем біодоступного тестостерону [49, 50]. Зроблено також спробу виявити взаємозв'язок між показниками депресивної шкали, рівнями статевих гормонів, поліморфізмом гена *AR* та загальним станом здоров'я людей похилого віку. Після обстеження чоловіків (середній вік 75,3 роки), в яких визначали рівень тестостерону, естрадіолу, тестостерон-естрадіолзв'язуючого глобуліну (ТЕЗГ), дегідроепіандростерону сульфату, кортизолу та кількість CAG-повторів гена *AR*, виявили, що в літніх чоловіків не існує взаємозв'язку між депресивним станом, зниженим рівнем тестостерону та алельним поліморфізмом гена *AR* [51]. Інші автори дійшли дещо протилежного висновку, стверджуючи, що варіативність гена *AR* може опосередковувати зниження рівня тестостерону в літніх людей, і що прояви психосоматичних симптомів депресії істотно та обернено пропорційно пов'язані з рівнем загального тестостерону в чоловіків із меншою кількістю CAG-повторів, але не з помірною чи збільшеною [52]. Під час обстеження жінок також було відмічено зв'язок зменшення кількості CAG-повторів із вперше виявленими серйозними депресивними розладами [53].

Спостереження, що чоловіки частіше хворіють на гіпертрофічну кардіоміопатію, підштовхнуло до проведення досліджень із метою встановити, чи існує взаємозв'язок між генетичними варіаціями гена *AR* та розвитком серцево-судинних захворювань. Для цього австралійські вчені обстежили 200 хворих, які страждали на цю недугу і не мали між собою родинних зв'язків. З одержаних даних зробили висновок, що менша кількість CAG-повторів у гені *AR* таких хворих асоціюється з максимальною товщиною стінки лівого шлуночка серця [54]. В іншій роботі показано, що зростання частоти стенозу коронарних артерій в чоловіків (зниження діаметра просвіту артерій більш ніж на 50%) так само пов'язане з меншою кількістю

CAG-повторів у гені *AR* і супроводжується важкими проявами серцево-судинних захворювань та зниженою ендотеліальною відповіддю за ішемії [55, 56]. Враховуючи важливість впливу андрогенів на метаболізм ліпопротеїнів, гладенькі м'язи судин та судинний ендотелій, питання про значення поліморфізму гена *AR* у разі захворювань серця в чоловіків лишається важливим, хоча й суперечливим; проблема потребує подальших досліджень.

Щоб з'ясувати механізми виникнення патологічних змін у жінок на стадії менопаузи проводили дослідження генетичного поліморфізму в гені *AR*, припускаючи, що до цього можуть бути причетні андрогенові рецептори [57, 58]. Під час вивчення взаємозв'язків між кількістю CAG-повторів у гені *AR* та рівнем статевих гормонів у жінок, середній вік яких становив 54,7 років (за середнього віку настання менопаузи – 48 років), дослідники дійшли висновку, що особи з високим рівнем тестостерону ($> 0,56$ нг/мл) вірогідно частіше є гомозиготними за алелями гена *AR* (мають однакову кількість повторів на обох X-хромосомах), ніж жінки з порівняно нижчим рівнем тестостерону ($\leq 0,56$ нг/мл) [59]. Дослідження взаємозв'язку між розвитком геморагічного (158 випадків) або ішемічного (142 випадки) інфаркту міокарда в жінок після настання менопаузи та поліморфізмом гена *AR* не виявили залежності між виникненням цих серцево-судинних катастроф та кількістю CAG-повторів [60].

Досить цікавими є проспективні когортні дослідження, мета яких полягала в з'ясуванні можливого впливу кількості CAG-повторів на взаємозв'язок між рівнями тестостерону (загального і вільного) та фізичною слабкістю (квалістю) в чоловіків під час старіння (у віці 50–86 років). Як і в інших роботах, вірогідно підтверджено, що кількість CAG-повторів у гені *AR* прямопропорційно пов'язана з рівнями обох видів тестостерону. Проте наведені результати показали, що варіативність кількості CAG-повторів не впливає на взаємозв'язок між рівнями андрогенів у крові та станом квалістю в чоловіків похилого віку [61].

Заслужують на увагу ґрунтовно проведені дослідження кореляційних взаємозв'язків між кількістю CAG-повторів, гормональним статусом, метаболічними показниками та особливостями фенотипу в чоловіків віком 40–79

років ($n = 3389$) із восьми європейських країн [42]. Підставою для такої масштабної роботи були розбіжності у висновках різних авторів щодо впливу кількості CAG-повторів на рівень статевих гормонів. У більшості досліджень недостатність андрогенів у чоловіків пояснюють як результат зниження активності *AR* за наявності більшої кількості CAG-повторів в його гені. Не маючи сумніву, що активність *AR* залежить від кількості CAG-повторів, автори роботи після ретельного аналізу власних даних не виявили ознак недостатності тестостерону в пацієнтів із подовженим поліQ-ланцюгом. Проте чітко показано, що довжина поліQ-ланцюга прямо корелює не тільки з рівнями сироваткового тестостерону (загального, вільного та біодоступного), але й естрадіолу (E_2). Вважають, що одночасне підвищення тестостерону та E_2 в крові чоловіків із більшою кількістю CAG-повторів компенсує знижену активність *AR*, тим самим запобігаючи андрогеновій недостатності. Водночас, у разі підвищеного синтезу E_2 можуть також спостерігатися пом'якшені форми синдрому нечутливості *AR* до тестостерону. Оскільки дія андрогену відносно ослаблена, а дія естрогену за наявності довгого поліQ-ланцюга підтримується, то в цьому разі співвідношення біоактивного естрогену до андрогену має підвищуватись. Відомо, що естрогени безпосередньо загальмовують функцію клітин Лейдіга та сперматогенез. Цим можна пояснити, чому в чоловіків із більшою кількістю CAG-повторів частіше спостерігають ідіопатичне безпліддя [36]. За нормальної функції гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної вісі можна сподіватися, що послаблений зворотний зв'язок тестостерону, асоційований зі зниженням активності *AR*, має бути компенсованим підвищенням синтезу андрогену, стимульованого лютеїнізуючим гормоном. Лишається припустити, що компенсація є неповною, якщо ознаки андрогенової недостатності виявляють у носіїв більшої кількості CAG-повторів. Незважаючи на те, що доведено знижену активність *AR* у разі більшої кількості CAG-повторів в його гені, все ще незрозуміло, до якої міри це може бути компенсовано підвищеними рівнями андрогену. Крім того, відзначалось, що у разі підвищеного рівня тестостерону вміст фолікулостимулюючого гормону, але не лютеїнізуючого, обернено пропорційно корелює з кількістю CAG-повторів [42].

У роботі Voorhoeve P. G. et al. [62] досліджувався вплив гіпоталамо-гіпофізарної вісі на взаємозв'язок між кількістю CAG-повторів та зростанням, зрілістю і статурою тіла у хлопчиків від пубертатного – до молодого і дорослого віку. Виявилось, що кількість CAG-повторів у хлопчиків віком від 8 до 14 років обернено взаємопов'язана з їхнім ростом. У подальші роки цей взаємозв'язок зменшується і повністю зникає у віці після 16 років. Ймовірно, ці розбіжності в стані зрілості зникають через перевантаження впливу сильно розвиненої гіпоталамо-гіпофізарної вісі.

Асоціація між поліморфізмом гена *AR* та показниками вуглеводного і ліпідного обмінів

Багатьма клінічними спостереженнями доведено важливу роль статевих гормонів у розвитку ІР, ожиріння та ЦД2 в чоловіків та жінок [63–65]. Найбільшу кількість робіт у цьому напрямі проведено за обстеження чоловіків із низьким вмістом тестостерону в крові. Виявилось, що в чоловіків із низьким рівнем цього гормону можна прогнозувати розвиток МС чи ЦД2 [44, 66, 67]. Для встановлення механізму виникнення таких патологічних станів існують різні підходи, і один з них полягає в дослідженні впливу *AR* та поліморфізму його гена на ІР – важливу складову МС та ЦД2. Автори роботи [68] спробували встановити взаємозалежність між варіативністю кількості CAG-повторів гена *AR*, рівнем тестостерону та ІР. Якщо в частини чоловіків рівень загального тестостерону був дещо вищий за норму, а кількість CAG-повторів перевищувала 23, то, спираючись на результати багатофакторного аналізу одержаних даних, можна очікувати зниження ІР. В іншому разі, в осіб із кількістю CAG-повторів, меншою за 23, є ймовірність прогнозувати протилежний ефект – підвищення ІР.

Взаємозалежність рівня тестостерону, ІР та поліморфізму гена *AR* за кількістю CAG перевіряли також у жінок [38]. Автори вважали, що такі дослідження доцільно проводити, обстежуючи жінок із синдромом полікістозу яєчників, бо, як відомо, у хворих на таку хворобу часто спостерігають гіперандрогенізм. З'ясувалося, що у разі алельної довжини CAG-повторів, рівній 23, вільний тестостерон ніяк не впливає на ІР або ж лише мінімально. За

кількості CAG-повторів в гені *AR* меншій за 23, підйом рівня вільного тестостерону (до 40 пмоль/л) пов'язаний з підвищенням ІР. Зі зменшенням кількості CAG-повторів цей вплив зростає. Разом із тим, якщо кількість CAG-повторів перевищує 23 і рівень вільного тестостерону підвищується, то ІР зменшується. Не виключено, що в жінок із синдромом полікістозу яєчників існує взаємозв'язок між рівнем тестостерону та ІР, який модифікується певною конформацією рецептора залежно від наявного алельного варіанта гена *AR*. За порівняння результатів цієї роботи та висновків, зроблених на підставі досліджень попередньо цитованих авторів [68] можна припустити, що вплив тестостерону на ІР значною мірою залежить від довжини ділянки CAG-повторів у гені *AR*.

Клінічні випробування показали, що замісна терапія тестостероном знижує жирову масу і поліпшує чутливість до інсуліну як у хворих на ЦД2, так і в здорових чоловіків [68–70]. Але також показано, що в чоловіків із кількістю CAG-повторів у гені *AR* більшою за норму виявлено підвищені рівні інсуліну й лептину та високий артеріальний тиск [71]. Це підтвердили і дані обстеження 106 здорових чоловіків-добровольців віком 20–59 років [72]. Одержані результати засвідчують наявність певного взаємозв'язку між кількістю CAG-повторів, зниженою масою загального жиру в організмі й низькими рівнями інсуліну та лептину в крові.

У роботі [6] зроблено спробу пояснити можливий механізм впливу різних конформацій рецептора *AR*, які виникають за наявності поліморфних варіантів гена *AR*, на деякі метаболічні показники людини. У репрезентативній вибірці (557 представників європеїдної раси, з них 314 жінок та 243 чоловіки) вивчали взаємозв'язок між кількістю CAG-повторів і рівнями ліпідів, глюкози та інсуліну. Середня кількість CAG-повторів у чоловіків становила 21 (в алельному діапазоні 13–29), а в жінок – 21,5 (в діапазоні 14–28). Оригінальний результат, що впливав із такого дослідження, полягав у тому, що було чітко показано асоціацію поліморфізму гена *AR* на рівні ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) у жінок, а саме: в жінок із меншою кількістю CAG-повторів рівні ЛПНЩ достеменно підвищені. Пояснення цьому, як вважають автори, полягає в тому, що рівні ЛПНЩ у крові частково регулюються через

печінковий рецептор ЛПНЩ, який міститься на поверхні клітини, зв'язує та ізолює ЛПНЩ, знижуючи в такий спосіб рівні холестеролу в крові. Вважається, що поява рецептора ЛПНЩ обумовлена естрогенами. Беручи до уваги, що зменшення рівня САГ-повторів спричинює посилення транскрипційної активності AR, зрозуміло, що вони підвищують також гальмівний вплив андрогенів на індуковану естрогенами появу рецептора ЛПНЩ. Що стосується взаємозв'язку між кількістю САГ-повторів і ЛПНЩ у чоловіків, то ані ці, ані інші дослідники їх не виявили [71, 73]. Можливо, що вплив естрогенів на рецептор ЛПНЩ у чоловіків є недостатньо сильним для того, щоб він міг достеменно модулюватися за варіативністю кількості САГ-повторів.

Однак, незважаючи на результати досліджень, в яких підкреслювався взаємозв'язок між кількістю САГ-повторів і показниками ліпідного обміну, ІМТ та рівнями тестостерону в чоловіків і жінок похилого віку, є й такі дані, що свідчать про незначний вплив поліморфізму в гені *AR* на «гладкий» фенотип у загальній популяції людей [74].

Останнім часом одержано дані, які частково пояснюють розбіжності у висновках щодо впливу поліморфізму гена *AR* на жировий обмін у чоловіків. Згідно з даними Nielsen T. L. і його співробітників [75], виходить, що в молодих чоловіків (20–29 років) певні алелі САГ-повторів можуть асоціюватися із приростанням (збільшенням) кількості м'язової тканини, в той час як на результати подібного дослідження в чоловіків старшого віку такої кореляції виявити не вдається через вплив змін, які спричинені втратою м'язів, що обумовлено віком. Ці висновки не збігаються з даними роботи Walsh S. зі співавторами [76], які виявили, що абсолютна та відносна маса тіла без жиру позитивно корелює з кількістю САГ-повторів у двох групах чоловіків – серед 294 осіб у віці 55–93 роки та 112 осіб у віці 19–96 років. Однак слід зазначити, що різниця між когортами, результати обстеження яких наведено в дослідженнях [75, 76] очевидна.

Неврахування вікових особливостей під час дослідження метаболічних процесів у чоловіків, які було проведено на тлі визначення взаємозв'язків між поліморфізмом гена *AR* та рівнем тестостерону в їхній крові, часто призводило до суперечливих висновків про вплив

деяких варіантів гена *AR* як на вміст андрогенів, так і на окремі показники обміну речовин. Так, у групі молодих людей [75] не виявлено взаємозв'язок між кількістю САГ-повторів і рівнем тестостерону; такі самі результати одержали й інші автори [77] під час обстеження 293 чоловіків похилого віку (71–86 років). Ці висновки відрізняються від даних, наведених у роботі Walsh S. зі співробітниками, де показано, що в старшому віці рівні загального та біодоступного тестостерону нижчі в чоловіків із меншою кількістю САГ-повторів. Довготривалі дослідження Krithvas K. [78], проведені в рамках програми Massachusetts Male Aging Study, також доводять, що в тієї самої особи з віком статистично значуще знижуються рівні загального та біодоступного тестостерону, і швидкість зниження їх корелює з кількістю САГ-повторів гена *AR*. Припускають, що прямі позитивні впливи тестостерону на масу м'язів у молодих чоловіків можуть виявлятися навіть у разі наявності меншої кількості САГ-повторів. На це вказують також Nielson T. I. зі співавторами [75]. Логічно дійти висновку, що наявність взаємозв'язків між кількістю САГ-повторів в алельних варіантах гена *AR* та різними показниками обміну речовин краще встановлювати в чоловіків різного віку з нормальним рівнем андрогенів.

Дослідження асоціацій між кількістю САГ-повторів у гені *AR* та показниками андрогенового забезпечення, ліпідного і вуглеводного обміну проводили не тільки в здорових людей, але й хворих на ЦД2. Прикладами таких ґрунтовних обстежень чоловіків, хворих на ЦД2, є роботи Sranworth R. D. з колегами [69, 79]. В цілому, одержані результати збігаються з висновками, викладеними вище, та є додатковими доказами того, що низькі рівні тестостерону часто супроводжуються ожирінням та високою концентрацією сироваткового лептину у хворих на ЦД2. Виявлено позитивну кореляцію між алельним поліморфізмом САГ-повторів та показниками ожиріння (обводом талії, стегон, ІМТ). Встановлено, що рівень лептину в сироватці хворих на ЦД2 залежить від кількості САГ-повторів, а не від рівня тестостерону. І, як вважають автори цієї роботи, стимуляція AR може знижувати рівні лептину за механізмом, який не залежить від зменшення маси жиру. Не виключено, що майбутні дослідження з використанням новостворених селективних модуляторів

AR допоможуть розкрити механізми стимуляції секреції лептину.

У низці робіт представлено результати досліджень, які свідчать, що рівні тестостерону і лютеїнізуючого гормону як у здорових чоловіків, так і в чоловіків, хворих на ЦД2, вищі в осіб із довгими алелями CAG-повторів у гені *AR* [69, 72]. На підставі даних, одержаних в роботі [78], зроблено цікавий висновок про те, що зменшення на один триплет CAG у гені *AR* призводить до зниження рівня вільного тестостерону на $0,93 \pm 0,31\%$, а рівня тестостерону, приєднаного до альбуміну – на $0,71 \pm 0,33\%$. Як уже згадувалося вище, позитивну кореляцію між кількістю CAG-повторів та рівнем загального або вільного тестостерону в чоловіків різного віку виявляли також й інші дослідники [25, 28, 76, 80].

Отже, біологічна активність тестостерону в здорових людей і за таких станів як IP, MC та ЦД2 обумовлена поліморфізмом гена *AR* і, як наслідок, чутливістю самого андрогенового рецептора. Це треба мати на увазі і під час аналізу результатів епідеміологічних (чи етнічних) досліджень. Причиною недооціненості впливу поліморфізму гена *AR* за кількістю CAG-повторів на гормонально-метаболічні особливості організму можуть бути різні фактори, насамперед ліки, які призначались хворим для корекції артеріального тиску або індексу атерогенності. Так, у половини обстежених чоловіків із ЦД2 у разі застосування статинів спостерігали зниження рівнів загального тестостерону та ТЕЗГ без змін рівнів біодоступного чи вільного тестостерону [69]. У подальших дослідженнях необхідно зосереджуватись і на взаємозалежності кількості CAG-повторів у гені *AR* та функціональних особливостей організму, які регулюються андрогенами, беручи до уваги вік обстежених осіб на момент діагностування та прогресування хвороби, що потребує призначення певних лікарських препаратів.

Незважаючи на очевидні успіхи в дослідженні генів-кандидатів мультифакторних патологій і вивченні асоціацій певних алелів цих генів із ризиком розвитку захворювання шляхом порівняння частот алелів таких генів у групах хворих та здорових індивідів, подібні дослідження все ще перебувають у зародковому стані. Складність взаємодій між різними генами, наявність метаболических «буферних» систем

(компенсація функціональної неповноцінності одного алеля певними алелями інших генів тієї самої метаболическої ланки) та епігенетичні фактори ускладнюють об'єктивне тлумачення результатів генетичного тестування.

В огляді нами розглянуто питання про складні взаємозв'язки між виникненням MC, IP, захворюванням на ЦД2 та рівнем тестостерону – одного з гормонів андрогенового ряду. Така взаємозалежність в організмі людини підпадає під дію різних механізмів, включаючи зміни рівней ТЕЗГ, антиоксидантної активності, протизапальних цитокінів, підвищення маси тіла та інше. Не викликає сумніву і той факт, що природа таких взаємозв'язків має центральне походження, а генетичні особливості організму здатні опосередковано впливати на кожен ланку метаболических процесів. Необхідно також враховувати, що в чоловіків і жінок, хворих на ЦД2 або тих, що мають MC чи ожиріння, існують свої особливості впливу тестостерону на ці патологічні стани. Незважаючи на суперечливість результатів різних досліджень, більшість авторів припускає, що ефективність впливу тестостерону залежить від молекулярної організації *AR* та його гена, і кількість CAG-повторів в гені *AR* взаємопов'язана з рівнем тестостерону в крові як здорових чоловіків, так і пацієнтів із ЦД2, MC чи ожирінням. Як було зазначено вище, поліморфізм гена *AR* та рівень тестостерону впливають на показники вуглеводного і ліпідного обміну у жінок похилого віку, які мають ЦД2 або страждають на полікістоз яєчників [7, 39, 47, 79].

На кінцеві висновки щодо взаємозалежності між рівнем тестостерону, особливістю будови його рецепторів та показників, що характеризують метаболическі процеси в організмі людини, можуть впливати: вік на момент дослідження, етнічне походження, шкідливі звички (паління, вживання алкоголю), зайва вага. Довгий час вважалось, що CAG-алельні варіанти асоціюються з центральним ожирінням. Проте останні дослідження вказують, що певні алелі гена *AR* асоційовані також із приростом м'язових тканин. Такі результати одержані за обстеження молодих чоловіків, і, очевидно, що під час проведення подібних досліджень за участю чоловіків старшого віку треба враховувати, що на остаточні висновки можуть впливати зміни, спричинені втратою м'язів, які відбуваються з віком.

Що стосується висновків про залежність окремих показників вуглеводного (ІР, інсуліну, глюкози в крові) або ліпідного (ЛПВЩ, ЛПНЩ, тригліцеролів, загального холестеролу) обмінів від особливостей будови AR, які спричинені варіаціями ділянки повторів гена *AR*, то для їх вирішення необхідні подальші багатовекторні (комплексні) дослідження.

Таким чином, розв'язання багатьох питань встановлення ролі конфірмаційних варіантів *AR*, пов'язаних із варіативністю кількості CAG-повторів *AR*, у функціонуванні організму людини, потребує не тільки залучення значної кількості обстежених осіб обох статей, різних вікових груп та національностей, урахування їх гормонального статусу, способу життя, фізичної активності, хронічних захворювань та інших факторів, але й поглибленого статистичного аналізу одержаних даних.

АССОЦИАЦИЯ АЛЛЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА РЕЦЕПТОРА АНДРОГЕНОВ (ПО КОЛИЧЕСТВУ CAG-ПОВТОРОВ) С АНДРОГЕНЗАВИСИМЫМИ ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА

*В. В. Корпачев, С. В. Мельниченко,
Р. Г. Лукашова*

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко НАМН Украины», Киев;
e-mail: vitascovna@gmail.com

В обзоре приведены современные представления об ассоциации разных (по количеству CAG-повторов) аллельных вариантов гена рецептора андрогенов (*AR*) с изменением активности этого рецептора в организме человека. Проанализированы результаты ряда исследований, в которых содержатся противоречивые выводы о зависимости функции андрогенов от количества CAG-повторов в гене *AR*. Обращено внимание на взаимозависимость между количеством CAG-повторов и показателями углеводного и липидного обменов у лиц обоих полов.

Ключевые слова: полиморфизм гена рецептора андрогенов, андрогеновый рецептор, тестостерон, инсулин, обмен углеводов, обмен липидов, сахарный диабет.

ASSOCIATION OF ALLELE VARIANTS OF RECEPTOR GENE OF ANDROGENS (BY THE NUMBER OF CAG-REPEATS) WITH ANDROGEN DEPENDENT HORMONAL METABOLIC INDICES OF THE ORGANISM

*V. V. Korpachev, S. V. Melnychenko,
R. G. Lukashova*

State Institution V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv;
e-mail: vitascovna@gmail.com

This review discusses up-to-date conceptions concerning an association of androgen receptor gene (*AR*) allele (by the number of CAG-repeats) variations with the change of the receptor activity in humans. Different contradictory experiment results concerning the *AR* function dependence on the number of CAG-repeats have been analyzed. The authors discuss this problem paying mostly their attention to the interrelation between the number of CAG-repeats and indicators of glucose and lipid metabolism in males and females.

Key words: gene polymorphism of androgen receptor, androgen receptor, testosterone, insulin, glucose metabolism, lipid metabolism, diabetes mellitus.

References

1. Zitzmann M. Testosterone deficiency, insulin resistance and the metabolic syndrome. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2009;5:673-681.
2. Diedov I. I., Kalinchenko S. Yu. Aged-dependent androgen deficiency in men. Moscow: *Practicheskaya meditsina*, 2006; 240 p. (In Russian).
3. Jaaskelainen J. Molecular biology of androgen insensitivity. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2012;352(1-2):4-12.
4. Carruthers M. Testosterone deficiency syndrome: cellular and molecular mechanism of action. *Curr. Aging Sci.* 2013;6:115-124.
5. Tronko M. D., Korpachova-Zynych O. V. Steroid hormones and diabetes. Kyiv: Knyga-plus, 2010; 198 p. (In Russian).
6. San Millán J. L., Córdón M., Villuendas G., Sancho J., Peral B., Escobar-Morreale H. F. Association of polycystic ovary syndrome with genomic variations related to insulin resistance,

- type 2 diabetes mellitus, and obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004;89(6):2640-2646.
7. Barber T., Franks S. Genetics of polycystic ovary syndrome. *Front Horm. Res.* 2013;40:28-39.
8. Nieschlag E., Nieschlag S. Andrology: Male reproductive health and dysfunction. Springer, London. 2010.
9. Shang Y., Myers M., Brown M. Formation of the androgen receptor transcription complex. *Mol. Cell.* 2002;9(3):601-610.
10. Skyarpe P. A. Androgen receptor CAG and GGN polymorphisms *in vivo* and *in vitro* (University of Tromso, A thesis submitted for the degree of philosophiae doctor). Tromso, Norway. 2012; 59 p.
11. Gao W., Bohl C. E., Dalton Y. T. Chemistry and structural biology of androgen receptor. *Chem. Rev.* 2005;105(9):3352-3370.
12. Mauvais-Jarvis F. Estrogen and androgen receptors: regulators of fuel homeostasis and emerging targets for diabetes and obesity. *Trends Endocrinol. Metab.* 2011;22(1):24-33.
13. Dati E., Baroncelli G. I., Mora S., Russo G., Baldinotti F., Parrini D., Erba P., Simi P., Bartelloni S. Body composition and metabolic profile in women with comply androgen insensitivity syndrome. *Sex. Dev.* 2009;3:188-193.
14. Kalyani R. R., Dobs A. S. Androgen deficiency, diabetes, and the metabolic syndrome in men. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2007;14(3):226-234.
15. Yong E. L., Ghadessy F., Wang Q., Mifsud A., Ng S. C. Androgen receptor transactivation domain and control of spermatogenesis. *Rev. Reprod.* 1998;3:141-144.
16. Gobinet J., Pujol N., Sultan C. Molecular action of androgens. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2002;198:15-24.
17. Gelmann E. P. Molecular biology of the androgen receptor. *J. Clin. Oncol.* 2002;20(13):3001-3015.
18. Lindzey Y., Kumar M. V., Grossman M., Young C., Tindal D. J. Molecular mechanisms of androgen action. *Vitam. Horm.* 1994;49:383-432.
19. Quigley C. A., De Bellis A., Marschke K. B., el-Awady M. K., Wilson E. M., French F. S. Androgen receptor defects: historical, clinical and molecular perspectives. *Endocr. Rev.* 1995;16:271-321.
20. Kuiper G. G., Faber P. W., van Rooij H. C., van der Korput J. A., Ris-Stalpers C., Klaasen P., Trapman J., Brinkman A. O. Structural organization of the human androgen receptor gene. *J. Mol. Endocrinol.* 1989;2:R1-R4.
21. Claessens F., Denayer S., Van Tilborgh N., Kerkhofs S., Helsen C., Haelens C., Haelens A. Diverse roles of androgen receptor (AR) domains in AR-mediated signaling. *Nucl. Recept. Signal.* 2008;6:e008.
22. La Spada A. R., Wilson E. M., Lubahn D. B., Harding A. E., Fischbeck K. H. Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nature.* 1991;352(6330):77-79.
23. Wisniewski A. B., Migeon C. J., Meyer-Bahlburg H. F., Gearhart G. P., Berkovitz G. D., Brown T. R., Money J. Complete androgen insensitivity syndrome: Long-term medical, surgical, and psychosexual outcome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000;85:2664-2669.
24. Zitzmann M. The role of the CAG repeat androgen receptor polymorphism in andrology. *Front Horm Res.* 2009;37:52-61.
25. Crabbe P., Bogaert V., De Bacquer D., Goemaere S., Zmierzczak H., Kaufman J. M. Part of the interindividual variation in serum testosterone level in healthy man reflects differences in androgen sensitivity and feedback set point: contribution of the androgen receptor polyglutamine tract polymorphism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007;92(9):3604-3610.
26. Schoenberg M. P., Hakimi Y. M., Wang S., Bove G. S., Epstein J. I., Fischbeck K. H., Isaacs W. B., Walsh P. C., Barrack E. P. Microsatellite mutation (CAG24→18) in the androgen receptor gene in human prostate cancer. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1994;198(1):74-80.
27. Klocker H., Gromoll J., Cato A. C. B. The androgen receptor: molecular biology. In "Testosterone, Action, Deficiency, Substitution", Ed. Behre H. M., Cambridge, UK, Cambridge University Press, 2004:39-92.
28. Chamberlain N. L., Driver E. D., Miesfeld R. L. The length and location of CAG trinucleotide repeats in androgen receptor N-terminal domain affect transcription function. *Nucl. Acid Res.* 1994;11(11):3181-3186.
29. Beilin J., Ball E. M., Favaloro J. M., Zajac J. D. Effect of the androgen receptor CAG repeat polymorphism on transcriptional activity: specificity in prostate and non-prostate cell lines. *J. Mol. Endocrinol.* 2000;25(1):85-96.

30. Zitzmann M., Brune M., Kornmann B., Gromoll J., Junker R., Nieschlag E. The CAG repeat polymorphism in the androgen receptor gene affects bone density and bone metabolism in healthy males *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2001;55(5):649-657.
31. Ding D., Xu L., Menon M., Reddy G. P., Barrack E. R. Effect of a short CAG (glutamine) repeat on human androgen receptor function. *Prostate*. 2004;58(1):23-32.
32. Madjunkova S., Efimov A., Georgiev V., Petrovski D., Dimovski A. J., Plaseska-Karanfilska D. CAG repeat number in the androgen receptor gene and prostate cancer. *Balkan J. Med. Genet*. 2012;15(1):31-36.
33. Tosh D., Panda B., Rao T.N., Babu A., Satti V., Raghunadharao D., Singh L., Rao L. CAG and GGN repeat length polymorphism of androgen receptor gene in women with breast cancer: a case-control study from South India. *J. Cancer Therapy*. 2012;3:741-748.
34. Baculescu N. The role of androgen receptor activity mediated by the CAG repeat polymorphism in the pathogenesis of PCOS. *J. Med. Life*. 2013;6(1):18-25.
35. Lin L. H., Baracat M. C., Maciel G. A., Soares J. M., Baracar E. C. Androgen receptor gene polymorphism and polycystic ovary syndrome. *Int. J. Gynecol. Obstet*. 2013;120(2):115-118.
36. Fesay O. A., Kravchenko S. A., Tyrkus M. Ya., Makukh G. V., Zinchenko V. M., Strelko G. V., Livshitz L. A. CAG-polymorphism in androgen receptor gene of men with azospermia and oligospermia in Ukraine. *Tsytoologia i Genetika*. 2009;43(6):45-51. (In Russian).
37. Fujimoto Y., Hirose R., Sakaguchi H., Tamaya T. Expression of size- polymorphic androgen receptor (AR) gene in ovarian endometriosis according the number of cytosine, adenine and guanine (CAG) repeat in AR alleles. *Steroids*. 1999;64(8):526-529.
38. Möhlig M., Jürgens A., Spranger J., Hoffmann K., Weickert M. O., Schlösser H. W., Schill Th., Brabant G., Schüring A., Pfeiffer A. F. H., Gromoll J., Schöfl Ch. The androgen receptor CAG repeat modifies the impact of testosterone on insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Eur. J. Endocrinol*. 2006;155(1):127-130.
39. Tirabassi G., Muti N., Corona G., Maggi M., Balercia G. Androgen receptor gene CAG repeat polymorphism independently influences recovery of male sexual function after testosterone replacement therapy in postsurgical hypogonadotropic hypogonadism. *J. Sex Med*. 2014;11:1302-1308.
40. Canale D., Caglieresi C., Moschini C., Liberati C. D., Macchia E., Pinchera A., Martino E. Androgen receptor polymorphism (CAG repeats) and androgenicity. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2005;63(3):356-361.
41. Davis-Dao C. A., Tuazon E. D., Sokol R. L., Cortessis V. K. Male infertility and variation in CAG repeat length in the androgen receptor gene: a meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2007;92:4319-4326.
42. Huhtaniemi I. T., Pye S. R., Limer K. L., Thomson W., O'Neill T. W., Platt H., Payne D., John S. L., Jiang M., Boonen S., Borghs H., Vanderschueren D., Adams J. E., Ward K. A., Bartfai G., Casanueva F., Finn J. D., Forti G., Giwercman A., Han Th. S., Kula K., Lean M. E. J., Pendleton N., Punab M., Silman A. J., Wu F. C. W., European Male Ageing Study Group. Increased estrogen rather than decreased action is associated with longer androgen receptor CAG repeats. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2009;94(1):277-284.
43. Sverdlov E. D. Considerations on structural molecular genetics. Look at the life through the genomic window. M.: Nauka, 2009; 525 p. (In Russian).
44. Thomas P. S., Fraley G. S., Damian V., Woodke L. B., Zapata F., Sopher B. L., Plymate S. R., La Spada A. R. Loss of endogenous androgen receptor protein accentuates motor neuron degeneration and accentuates androgen insensitivity in a mouse model of X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Hum. Mol. Genet*. 2006;15(14):2225-2238.
45. Ilarioshkin S. N. DNA-diagnostics and medico-genetic consultations. – Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo. 2004; 207 p. (In Russian).
46. Esteban E., Rodon N., Via M., Gonzales-Perez E., Santamaria J., Dugoujon J. M., Chennawi F. E., Melhaoui M., Cherkaoui M., Vona G., Harich N., Maral P. Androgen receptor CAG and GGC polymorphism in Mediterranean: repeat

- dynamics and population relationships. *J. Hum. Genet.* 2006;51(2):129-136.
47. Namiki M., Ueno S., Kitagawa F., Akaza H. Effectiveness and adverse effects of hormonal therapy for prostate cancer: Japanese experience and perspective. *Asian J. Androl.* 2012;14:451-457.
48. Sasaki M., Kaneuchi M., Sakuragi N., Fujimoto S., Carroll P. R., Dahiya R. The polyglycine and polyglutamine repeats in the androgen receptor gene in Japanese and Caucasian population. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003;312(4):1244-1247.
49. Colangelo L. A., Sharp L., Kopp P., Scholtens D., Chiu B. C., Liu K., Gapstur S. M. Total testosterone, androgen receptor polymorphism and depressive symptoms in young black and white men: the CARDIA Male Hormone Study. *Psychoneuroendocrinology.* 2007;32(8-10):951-958.
50. Schneider G., Zitzmann M., Gromoll J., Ladwig K. H., Berger K. The relation between sex hormone levels, the androgen receptor CAGn-polymorphism and depression and mortality in older men in a community study. *Psychoneuroendocrinology.* 2013;38(10):2083-2090.
51. T'Sjoen G. G., De Vos S., Goemaere S., Van Pottelbergh, Dierick M., Van Heeringen C., Kaufman J. M. Sex steroid level, androgen receptor polymorphism, and depressive symptoms in healthy elderly men. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2005;53(4):636-642.
52. Seidman S. N., Araujo A. B., Roose S. P., McKinlay J. B. Testosterone level, androgen receptor polymorphism and depressive symptoms in middle-aged men. *Biol. Psychiatry.* 2001;50(5):371-376.
53. Geng Y. G., Su Q. R., Su L. U., Chen Q., Ren G. Y., Shen S. Q., Yu A. Y., Xia G. Y. Comparison of the polymorphisms of androgen receptor gene and estrogen alpha and beta gene between adolescent females with first-onset major depressive disorder and controls. *Int. J. Neurosci.* 2007;117(4):539-547.
54. Lind J. M., Chiu C., Ingles J., Yeates L., Humphries S. E., Heather A. K., Semsarian C. Sex hormone receptor gene variation associated with phenotype in male hypertrophic cardiomyopathy patients. *Mol. Cell. Cardiol.* 2008;45(2):217-222.
55. Alevizaki M., Cimponeriu A. T., Garofallaki M., Sarika H. L., Alevizaki C. C., Papamichael C., Philippou G., Anastasiou E. A., Lakakis J. P., Mavrikakis M. The androgen receptor gene CAG polymorphism is associated with the severity of coronary artery disease in men. *Clin. Endocrinol.* 2003;59(6):749-755.
56. Zitzmann M., Nieschlag E. Androgens and vascular function. *J. Endocrinol. Invest.* 2003;26(8):767-769.
57. MARIE-GENICA Consortium on Genetic Susceptibility for Menopausal Hormone Therapy Related Breast Cancer Risk. Polymorphisms in genes of the steroid receptor superfamily modify postmenopausal breast cancer risk associated with menopausal hormone therapy. *Int. J. Cancer.* 2010;126:2935-2946.
58. Kalyani R. R., Franco M., Dobs A. S., Ouyang P., Vaidya D., Bertoni A., Gapstur S. M., Golden Sh. H. The association of endogenous sex hormones, adiposity, and insulin resistance with incident diabetes in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009;94(11):4125-4135.
59. Brum I. S., Spritzer P. M., Paris F., Maturana M. A., Audran F., Sultan C. Association between androgen receptor gene CAG repeat polymorphism and plasma testosterone levels in postmenopausal women. *J. Soc. Gynecol. Investig.* 2005;12(2):135-141.
60. Rexrode K. M., Ridker P. M., Hegener H. H., Buring J. E., Manson J. E., Zee R. Y. Genetic variation of the androgen receptor and risk of myocardial infarction and ischemic stroke in women. *Stroke.* 2008;39(5):1590-1592.
61. Trevison T. G., Shackelton R., Araujo A. B., Morley J. E., Williams R. E., Clark R. V., McKinlay J. B. Frailty, serum androgens, and the CAG repeat polymorphism: results from the Massachusetts male aging study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010;95(6):2746-2754.
62. Voorhoeve P. G., Mechelen W., Uitterlinden A. G., Delemarre-van de Waal H. A., Lamberts S. W. Androgen receptor gene CAG repeat polymorphism in longitudinal height and body composition in children and adolescents. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2011;74(6):732-735.
63. Yeup B. B., Chubb S. A., Hyde Z., Jamrozik K., Hankey G. J., Norman P. E. Lower serum testosterone is independently associated with insulin resistance in non-diabetic older men:

- the health in men study. *Eur. J. Endocrinol.* 2009;161:591-598.
64. Ponce-González J. G., Guadalupe-Gran A., Rodriguez-González F. G., Dorado C., Olmedillas H., Fuentes T. Androgen receptor gene polymorphism and the fat-bone axis in young man and women. *Andrology.* 2012;33(4):644-650.
65. Rodríguez-González G., Ramírez-Moreno R., Pérez P., Bilbao P., López-Ríos L., Díaz-Chico J. C., Lara P. C., Serra-Majem L., Chirino R., Díaz-Chico B. N. The GGN and CAG repeat polymorphisms in the exon-1 of the androgen receptor gene are, respectively, associated with insulin resistance in men and with dyslipidemia in women. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2009;113:202-208.
66. Saad F. The role of testosterone in type 2 diabetes and metabolic syndrome in men. *Arg. Bras. Endocrinol. Metab.* 2009;53(8):901-907.
67. Li C., Ford E. S., Li B. Association of testosterone and sex hormone-binding globulin with metabolic syndrome and insulin resistance in men. *Diabetes Care.* 2010;33:1618-1624.
68. Zitzmann M., Mattern A., Hanison J., Gooren L., Jines H., Maggi M. IPASS: a study on the tolerability and effectiveness of injectable testosterone undecanoate for the treatment of male hypogonadism in a worldwide sample of 1438. *J. Sex. Med.* 2013;10(2):579-588.
69. Stanworth R. D., Kapoor D., Channer K. S., Jones T. H. Dislipidemia is associated with testosterone, oestradiol and androgen receptor CAG repeat polymorphism in men with type 2 diabetes. *Clin. Endocrinol.* 2011;74(5):624-630.
70. Möhlig M., Arafat A. M., Osterhoff M. A., Isken F., Weickert M. O., Spranger J., Pfeiffers A. F. H., Schöfl Ch. Androgen receptor CAG repeat length polymorphism modifies the impact of testosterone on insulin sensitivity in men. *Eur. J. Endocrinol.* 2011;164(6):1013-1018.
71. Kapoor D., Clarke S., Stanworth R. D., Channer K. S., Jones T. H. The effect of testosterone therapy on adipocytokines and C-reactive protein in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur. J. Endocrinol.* 2007;156:595-602.
72. Zitzmann M., Gromoll J., von Eckardstein A., Nielschlag E. The CAG repeat polymorphism in the androgen receptor gene modulates body fat mass and serum concentration of leptin and insulin in man. *Diabetologia.* 2003;46(1):31-39.
73. Zitzmann M. Effects of testosterone replacement and its pharmacogenetics on physical performance and metabolism. *Asian J. Androl.* 2008;10(3):364-372.
74. Wiwanitkit V. CAG repeat polymorphism in the androgen receptor: a study on the effect different numbers of repeats using Gene Ontology technique. *Fertil. Steril.* 2009;91(1):e.5-6.
75. Nielsen T. L., Hagen C., Wraae K., Bathum L., Larsen R., Brixen K., Andersen M. The impact of the CAG repeat polymorphism of the androgen receptor gene on the muscle and adipose tissues in 20-29-year-old Danish men: Odense Androgen Study. *Eur. J. Endocrinol.* 2010;162:795-804.
76. Walsh S., Zmuda J. M., Cauley J. A., Shea P. R., Metter E. J., Hurley B. F., Ferrell R. E., Roth S. M. Androgen receptor CAG repeat polymorphism is associated with fat-free mass in men. *J. Appl. Physiol.* 2005;98(1):132-137.
77. Van Pottelbergh I., Lumbroso S., Goemaere S., Sultan C., Kaufman J. M. Lack of influence of the androgen receptor gene CAG repeat polymorphism on sex steroid and bone metabolism in elderly men. *Clin. Endocrinology.* 2001;55:659-666.
78. Krithivas K., Yugalevitch S. M., Mohr B. A., Wilcox C. J., Batter S. J., Brown M., Longcope C., McKinlay J. B., Kantoff P. W. Evidence that the CAG repeat in the androgen receptor gene is associated with the age-related decline in serum androgen levels in men. *J. Endocrinol.* 1999;162:137-142.
79. Stanworth R. D., Akhtar S., Channer K. S., Jones T. H. The role of androgen receptor CAG repeat polymorphism and other factors which affect the clinical response to testosterone replacement in metabolic syndrome and type 2 diabetes: TIMES2 sub-study. *Eur. J. Endocrinol.* 2014;170:193-200.
80. Skjarpe P. A., Giwercman Y. L., Giwercman A., Svatberg J. Androgen receptor gene polymorphism and sex hormone hormones in elderly men: the Tromso study. *Asian J. Androl.* 2009;(12):222-228.

Отримано 31.03.2014