Чувствительность к андрогенам: за пределами общеизвестного

© И.А. Хрипун*, С.В. Воробьев

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Гонадные и внегонадные эффекты тестостерона у мужчин активно исследуются в последние годы. На сегодняшний день не вызывает сомнения увеличение рисков ожирения, сахарного диабета 2-го типа, артериальной гипертензии и атеросклероза у мужчин с дефицитом тестостерона. Одним из механизмов, посредством которых реализуется действие тестостерона, является чувствительность к андрогенам, определяемая длиной CAG-повторов в гене андрогенного рецептора. Увеличение количества CAG-повторов снижает их активность и проявляется низкой чувствительностью к тестостерону. Напротив, уменьшение числа тринуклеотидных повторов сопровождается повышением чувствительности рецепторов к андрогенам. В этом обзоре рассмотрены данные о влиянии полиморфизма гена андрогенного рецептора на эмбриогенез и дифференцировку пола, регуляцию сперматогенеза, прогрессирование рака и доброкачественной гиперплазии предстательной железы, симптоматику гипогонадизма, контроль углеводного и липидного обмена, минеральную плотность костной ткани, эндотелий сосудов, ответ на заместительную терапию тестостероном, а также на психосоциальные аспекты личности мужчин. Внедрение исследования полиморфизма гена рецептора андрогенов в клиническую практику позволит не только прогнозировать фертильность мужчины или риск развития рака простаты, но и подбирать индивидуальную терапию дефицита тестостерона.

Ключевые слова: ген рецептора андрогенов, тестостерон, чувствительность к андрогенам, андрогенный дефицит, эндотелиальная дисфункция, сахарный диабет 2-го типа.

Sensitivity to androgens: beyond the well-known facts

© Irina A. Khripun*, Sergey V. Vorobyev

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Gonadal and extragonadal effects of testosterone in males have been extensively investigated in recent years. To date, there is no doubt that testosterone deficiency in males is associated with increased risk of obesity, type 2 diabetes mellitus, hypertension, and atherosclerosis. Sensitivity to androgens determined by the length of CAG-repeats in the androgen receptor gene is one of the underlying mechanisms of testosterone action. Increase in the number of CAG-repeats reduces activity of androgen receptors, which manifests in the form of low sensitivity to testosterone. On the contrary, decrease in the number of trinucleotide repeats is accompanied by increased sensitivity of the receptors to androgens. This review discusses the effect of androgen receptor gene polymorphism on embryogenesis and sex differentiation, regulation of spermatogenesis, progression of cancer and benign prostatic hyperplasia, symptoms of hypogonadism, control of carbohydrate and lipid metabolism, bone mineral density, vascular endothelium, response to replacement therapy with testosterone, as well as on the psychosocial aspects of personality in males. Implementation of the study of androgen receptor gene polymorphism into clinical practice will enable not only predicting male fertility or the risk of developing prostate cancer, but also selecting an individual therapy for testosterone deficiency.

Keywords: androgen receptor gene, testosterone, androgen sensitivity, androgen deficiency, endothelial dysfunction, type 2 diabetes mellitus.

Действие андрогенов затрагивает практически все органы и системы. Формирование половых признаков в процессе эмбриогенеза, становление и функционирование репродуктивной системы и обеспечение фертильности — это лишь малая часть эффектов тестостерона (Т) и его метаболитов. Гораздо шире внегонадное действие андрогенов, представленное их влиянием на сердечно-сосудистую систему, липидный и углеводный обмен, минерализацию костной ткани, стимуляцию кроветворения, формирование и функционирование когнитивных функций, психосоциальную адаптацию и сексуальность. Одним из наиболее важных вопросов клинической практики является различная выраженность симптомов гипогонадизма, а также разный ответ на заместительную терапию у пациентов с одинаковым уровнем циркулирующего Т. Ответ на этот вопрос кроется в определении чувствительности к андрогенам и является на сегодняшний день крайне малоизученным. Данный

обзор содержит анализ наиболее актуальных исследований, опубликованных в рецензируемых журналах баз данных PubMed и eLibrary.

Структура и функции андрогенного рецептора

Многогранное действие Т реализуется через андрогенные рецепторы (AR), расположенные внутриклеточно и структурно относящиеся к рецепторам стероидных гормонов. AR присутствуют в клетках семенников, простаты, кожи, нервной системы и других тканей. Генетический контроль за активностью этих рецепторов осуществляется геном *AR*, который и обуславливает чувствительность к андрогенам и реализацию действия Т. Широта и разносторонность эффектов, реализуемых через ген *AR*, впечатляют — от дифференцировки пола в эмбриогенезе, регуляции сперматогенеза, прогрессирования рака и доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ), симптоматики гипогонадизма до влияния

на углеводный и липидный обмены, минеральную плотность костной ткани, эндотелий сосудов и даже психосоциальные аспекты личности.

Ген *AR* локализован на длинном плече X-хромосомы и состоит из 8 экзонов, кодирующих 3 структурно-функциональных белковых домена. N-концевой домен участвует в гомодимеризации рецептора и связывании с ко-активаторами или ко-репрессорами и представлен экзоном 1. Второй — ДНК-связывающий домен содержит петлевой участок из двух «цинковых пальцев» (экзоны 2 и 3). С-концевой домен обеспечивает связывание со стероидными гормонами и представлен экзонами 4—8 [1].

В последние годы внимание исследователей особенно сосредоточено на изучении первого экзона гена *AR*, для которого характерны повторы последовательности из трех нуклеотидов — цитозина, аденина и гуанина — *CAG*. Триплет *CAG* кодирует аминокислоту глутамин, поэтому от числа тринуклеотидных повторов зависит количество глутамина в белке. Так, меньшему числу *CAG*-повторов соответствует меньшая степень конформационных изменений рецептора, что делает связь гормона и рецептора прочнее и приводит к повышению транскрипционной активности *AR*. Напротив, с увеличением числа *CAG*-повторов связь между андрогенами и рецептором становится слабее и транскрипционная активность *AR* снижается. Таким образом, чем больше длина *CAG*-повторов, тем слабее оказывается эффект андрогенов при одинаковом уровне Т [2]. Слабая активность андрогенов, вызванная удлинением триплета, находит отражение в механизме обратной связи в пределах гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. У здоровых мужчин удлинение *CAG*-повторов сопровождается усилением секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ) [3], что при интактных клетках Лейдига вызывает повышенную продукцию Т и, следовательно, компенсирует ослабление действия андрогенов. Результатом гиперестеронемии будет повышенная ароматизация Т в эстрадиол, концентрация которого возрастет. По-видимому, именно с этим связана гинекомастия у пациентов с увеличенным числом *CAG*-повторов [4]. Высокие концентрации эстрадиола у мужчин с удлинением *CAG*-повторов и сохраненной обратной связью в оси гипоталамус-гипофиз-гонады может усиливать эффекты этих гормонов в эстроген-зависимых тканях, например в костной [3]. Рядом исследователей обнаружена отрицательная корреляция между длиной *CAG*-повторов и минеральной плотностью костной ткани [5—7]. Эта связь прослеживалась и у молодых субъектов, но с увеличением возраста мужчин негативное влияние полиморфизма гена *AR* на минеральную плотность костной ткани усиливалось.

Для мужчин европейской популяции нормальным считается количество *CAG*-повторов от 9 до 37. Однако в этом нормативе существуют популяцион-

ные различия. Так, среднее число *CAG*-повторов в гене *AR* у мужчин-европейцев составляет 21, у африканцев — 17, у азиатов — 23. При этом, например 25 *CAG*-повторов хотя и укладывается в нормативные значения, зачастую бывает связано с ослаблением действия андрогенов, проявляющимся соответствующей клинической симптоматикой [8].

Эмбриогенез и дифференцировка пола

Клеточный каскад нормальной дифференциации мужского пола также моделируется молекулярным взаимодействием Т и дигидротестостерона (ДГТ) с *AR* в андроген-зависимых тканях-мишенях. От этого взаимодействия еще на 7—8-й неделе эмбриогенеза зависит правильность формирования мужского пола. Наиболее ярким примером участия *AR* в формировании пола является синдром тестикулярной феминизации, возникающий вследствие мутации гена *AR* с развитием нечувствительности к андрогенам [1]. У эмбриона с генотипом 46,XY при выпадении эффектов Т и ДГТ бипотенциальные закладки внутренних и наружных половых органов развиваются по базовому пути с формированием женского фенотипа. Такие пациенты в постпубертатном периоде зачастую имеют достаточно развитые молочные железы и распределение жировой ткани по женскому типу, что связано с ароматизацией синтезирующихся в яичках андрогенов в эстрогены.

Предстательная железа

Одним из наиболее андроген-чувствительных органов является простата, имеющая большое число рецепторов к андрогенам. Предполагается, что полиморфизм гена *AR* с его способностью моделировать эффекты андрогенов влияет на долю злокачественных клеток в предстательной железе (ПЖ) [9]. Согласно метаанализу множества исследований [10], отношение шансов возникновения рака ПЖ при снижении частоты тринуклеотидных повторов составляет 1,19.

Возможная связь между ДГПЖ и *CAG*-полиморфизмом гена *AR* имеет также другой аспект: ДГПЖ представляет собой разрастание ткани переходной зоны и периуретральной области ПЖ (эпителиальная и фибромышечная гиперплазия). В 2 крупных исследованиях сравнивали сопоставимые когорты здоровых добровольцев и пациентов с ДГПЖ. Отношение шансов увеличения размеров простаты до необходимого хирургического вмешательства в группе с частотой *CAG*-повторов <20 и >24 составляло 1,92. Более того, при снижении длины *CAG*-повторов увеличивалась частота средних и тяжелых обструктивных симптомов нижних мочевых путей. Также была найдена обратная корреляция между частотой аденом и размером простаты, с одной стороны, и длиной *CAG*-повторов — с другой [11, 12]. Помимо этого, была выявлена связь полиморфиз-

ма гена *AR* с сексуальной активностью мужчин с ДГПЖ [13].

Фертильность

Установлена связь числа *CAG*-повторов в гене *AR* с олигозооспермией [14, 15]. Хорошо известно, что для осуществления сперматогенеза необходима стимуляция клеток Сертоли фолликулостимулирующим гормоном (ФСГ). Так, интратестикулярная активность андрогенов опосредуется важным кофактором, положительно влияющим на функцию клеток Сертоли. Установлена отрицательная связь числа *CAG*-повторов с эффективностью сперматогенеза [16]. Наиболее тяжелые формы нарушений сперматогенеза наблюдаются у пациентов со спинобульбарной атрофией Кеннеди — редким наследственным заболеванием, характеризующимся яркой неврологической симптоматикой в сочетании с гипогонадизмом и бесплодием. При этом число тринуклеотидных повторов в гене *AR* достигает 36 и более [17].

Клинические проявления гипогонадизма и психосоциальные аспекты личности

Анализируя клинические проявления андрогенного дефицита, следует подчеркнуть их тесную связь с полиморфизмом гена *AR*. Так, среди пациентов с нормальными концентрациями Т у мужчин с большим числом *CAG*-повторов увеличен риск развития симптомов андрогенного дефицита [18, 19]. Регрессионный анализ данных международного опросника Aging Males' Symptoms выявил нарастание симптомов дефицита Т по двум шкалам (психологической и соматической) по мере увеличения длины *CAG*-повторов в гене *AR*, тогда как симптомы сексуальной шкалы были связаны непосредственно с уровнем эндогенного Т [18]. Азиатское исследование с участием 702 мужчин, не выявив связи между уровнем Т и распределением в популяции полиморфизма гена *AR*, показало, что при уровне Т выше 340 нг/дл пациенты с числом *CAG*-повторов более 25 имели достоверно более высокий риск развития симптомов андропавузы, чем лица со значением тринуклеотидных повторов менее 22 [19]. Иными словами, мужчины с нормотестостеронемией, имеющие большую длину *CAG*-повторов в гене *AR*, подвержены более высокому риску возникновения симптомов андрогенного дефицита.

Кроме того, установлена связь между длиной *CAG*-повторов в гене *AR* с неспецифическими проявлениями андрогенного дефицита, такими как тревожность и депрессия [20, 21]. Регрессионный анализ выявил положительную связь числа *CAG*-повторов с выраженностью депрессии у мужчин старше 50 лет. Это демонстрирует нарастание симптомов депрессии синхронно с увеличением длины тринуклеотидных повторов по мере ослабления чувствительности рецепторов к андрогенам независимо

от уровня эндогенного Т [21]. Показано также, что генетически детерминированное удлинение *CAG*-повторов в гене *AR* является независимым фактором риска высокой тревожности, панических атак и фобических расстройств [20].

Удивительными кажутся данные о связи полиморфизма гена *AR* с интеллектуальной одаренностью мальчиков [22]. Так, установлено, что высокий уровень интеллекта (IQ более 130) у мальчиков ассоциирован с малой длиной *CAG*-повторов в гене *AR*, даже при допубертатно низких уровнях Т. Другими словами, высокая чувствительность к андрогенам является фактором, предрасполагающим к интеллектуальной одаренности вне зависимости от уровня самого Т.

Представляют интерес данные о полиморфизме гена *AR* у мужчин с синдромом Клайнфельтера, имеющих дополнительную X-хромосому, на которой и расположен обсуждаемый ген [23]. Длина тринуклеотидных повторов имела положительную связь с ростом, но в то же время была отрицательно связана с минеральной плотностью костной ткани и отношением размаха рук к росту, что отражает негативное влияние андрогенов на эпифизарные зоны роста кости. Кроме того, удлинение *CAG*-повторов способствовало развитию гинекомастии и уменьшению размеров тестикул, тогда как укорочение длины триплета ассоциировалось со стабильными партнерскими отношениями и профессиями, требующими более высокого уровня образования.

Поразительно, что чувствительность к андрогенам может обуславливать и такое явление, как транссексуализм. Установлено, что удлинение цепи *CAG*-повторов в гене *AR* является одной из трех изученных генетических причин мужского транссексуализма [24].

Метаболический статус

Выявлена положительная независимая корреляция числа *CAG*-повторов в гене *AR* с содержанием жировой ткани тела, уровнем лептина и инсулина. Малое число *CAG*-повторов было независимо ассоциировано с протективными параметрами (низкая жировая масса, низкий уровень инсулина плазмы), но одновременно и с нежелательными факторами (низкий уровень липопротеинов высокой плотности) [25]. Сходные данные в отношении дислипидемии были получены и в исследовании больных сахарным диабетом 2-го типа [26].

Еще одним интереснейшим аспектом влияния полиморфизма гена *AR* является эффективность заместительной терапии тестостероном (ЗТТ) у пациентов с различными формами гипогонадизма. Крупное исследование TIMES 2 показало, что высокая чувствительность к андрогенам, моделируемая малым числом *CAG*-повторов в гене *AR*, независимо положительно связана с более значимой динамикой

уровня инсулина натощак, триглицеридов, диастолического артериального давления и индекса инсулинорезистентности НОМА на фоне ЗТТ. Однако связи полиморфизма гена *AR* с уровнем гликированного гемоглобина, другими показателями липидограммы, ожирением или распределением жировой ткани не выявлено [10]. Негативное влияние удлинения *CAG*-повторов было обнаружено и в другом исследовании [27], показавшем более высокие цифры артериального давления и худшие значения липидограммы на фоне ЗТТ в сочетании с более низкими значениями гематокрита, находящегося под контролем андрогенов. Еще одним параметром, реагирующим на ЗТТ, является размер ПЖ [28]. Выявлена негативная связь между длиной тринуклеотидных повторов и изменением объема ПЖ на фоне терапии Т [10]. Причем 20 триплетов гена *AR* и менее повышают риск увеличения размеров ПЖ и темпы роста уровня простат-специфического антигена (ПСА) [27].

Терапия Т у пациентов с синдромом Клайнфельтера при коротких триплетных повторах вызывает более глубокое подавление уровня ЛГ, выраженный рост концентрации ПСА и повышает уровень гемоглобина [23].

Эндотелий

Одной из важнейших точек приложения внешнего действия Т является эндотелий, причем данное взаимодействие моделируется полиморфизмом гена *AR*. Этот вопрос наименее изучен. Ранее у здоровых добровольцев была обнаружена связь низкого числа *CAG*-повторов в гене *AR* с нарушениями артериальной вазореактивности вне зависимости от уровня общего и свободного Т [29]. Некоторыми исследованиями [30, 31] доказано ухудшение функции эндотелия у больных сахарным диабетом 2-го типа. В то же время существуют данные о негативном влиянии дефицита Т на сердечно-сосудистую систему у мужчин [32, 33]. При исследовании влияния полиморфизма гена *AR* на формирование нарушений функции эндотелия у мужчин с сахарным диабетом 2-го типа [34] было установлено, что большее количество *CAG*-повторов в гене рецептора *AR* через ослабление чувствительности к андрогенам обуславливает снижение выраженности эндотелий-зависимой вазодилатации в ходе пробы с реактивной гиперемией одновременно с усилением продукции таких маркеров дисфункции эндотелия, как Р-селектин и резистин. Таким образом, увеличение числа *CAG*-повторов в гене *AR* ухудшает как сосудодвигательную, так и секреторную функцию эндотелия и может рассматри-

ваться как предиктор развития и прогрессирования сердечно-сосудистых поражений у мужчин с сахарным диабетом.

Заключение

Нарастающий интерес исследователей к изучению биохимических и молекулярных механизмов действия Т диктует необходимость расшифровки генетических аспектов функционирования *AR*. Изучение чувствительности к андрогенам, определяемой длиной тринуклеотидного повтора *CAG* в гене *AR*, не только объясняет феномен различного ответа на ЗТТ у пациентов с одинаковым уровнем эндогенного Т, но и необходимо для понимания половой дифференцировки, психологического статуса, сексуальности и репродуктивного потенциала, а также рисков развития рака ПЖ и ДГПЖ, остеопороза, нарушений углеводного, липидного обменов и даже сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин. Наиболее важной в клинической практике является возможность прогнозирования ответа пациента на ЗТТ. У лиц с малым числом *CAG*-повторов в гене *AR* из-за высокой чувствительности к андрогенам могут быть использованы более низкие дозы препаратов Т, тогда как неэффективность стартовой дозы ТЗТ у мужчин с большим числом тринуклеотидных повторов, свидетельствует о необходимости повышения дозы вводимого Т. На сегодняшний день определение *CAG*-полиморфизма гена *AR* не рекомендовано для рутинной практики, однако в ближайшем будущем оно может быть использовано, в частности для подбора индивидуальной терапии андрогенного дефицита.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант РНФ №14-25-00052).

Конфликт интересов. Авторы статьи заявляют об отсутствии финансовой заинтересованности и других потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов:

Сбор и анализ материала, написание текста — Хрипун И.А.; написание и редактирование текста — Воробьев С.В. Оба автора внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовки статьи, прочли и одобрили финальную версию текста перед публикацией.

АНТЕПАТРА | REFERENCES

- Omim.Org [Internet]. Androgen Receptor; Ar [Cited 2018 Sep 26]. Available From: <https://www.omim.org/entry/313700>
- Zitzmann M. Hypogonadism: biochemical diagnosis, treatment, and the myth of uniform thresholds. *J Mens Health* 2013;10(3):73-75. doi: <https://doi.org/10.1089/jomh.2009.00030>
- Limer KL, Pye SR, Thomson W, et al. Genetic variation in sex hormone genes influences heel ultrasound parameters in middle-aged and elderly men: results from the European male aging study (EMAS). *J Bone Miner Res*. 2009;24(2):314-323. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.080912>
- Zitzmann M. Mechanisms of disease: pharmacogenetics of testosterone therapy in hypogonadal men. *Nat Clin Pract Urol*. 2007;4(3):161-166. doi: <https://doi.org/10.1038/ncpuro0706>
- Guadalupe-Grau A, Rodriguez-Gonzalez FG, Ponce-Gonzalez JG, et al. Bone mass and the CAG and GGN androgen receptor polymorphisms in young men. *Plos One*. 2010;5(7):E11529. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011529>
- Rodriguez-Garcia L, Ponce-Gonzalez JG, Gonzalez-Henriquez JJ, et al. Androgen receptor CAG and GGN repeat polymorphisms and bone mass in boys and girls. *Nutr Hosp*. 2015;32(6):2633-2639. doi: <https://doi.org/10.3305/nh.2015.32.6.9767>
- Stiger F, Brandstrom H, Gillberg P, et al. Association between repeat length of Exon 1 CAG microsatellite in the androgen receptor and bone density in men is modulated by sex hormone levels. *Calcif Tissue Int*. 2008;82(6):427-435. doi: <https://doi.org/10.1007/s00223-008-9128-3>
- Canale D, Caglieresi C, Moschini C, et al. Androgen receptor polymorphism (CAG repeats) and androgenicity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(3):356-361. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2005.02354.x>
- Grassetti D, Giannandrea F, Paoli D, et al. Androgen receptor polymorphisms and testicular cancer risk. *Andrology*. 2015;3(1):27-33. doi: <https://doi.org/10.1111/j.2047-2927.2014.00252.x>
- Stanworth RD, Akhtar S, Channer KS, Jones TH. 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: times 2 Sub-Study. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(2):193-200. doi: <https://doi.org/10.1530/eje-13-0703>
- Giovannucci E, Stampfer MJ, Chan A, et al. CAG repeat within the androgen receptor gene and incidence of surgery for benign prostatic hyperplasia in U.S. Physicians. *Prostate*. 1999;39(2):130-134. doi: [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0045\(19990501\)39:2<130::aid-pros8>3.0.co;2-#](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0045(19990501)39:2<130::aid-pros8>3.0.co;2-#)
- Giovannucci E, Platz EA, Stampfer MJ, et al. The CAG repeat within the androgen receptor gene and benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 1999;53(1):121-125. doi: [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(98\)00468-3](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(98)00468-3)
- Коган М.И., Киреев А.Ю. Различия уровней тестостерона и полиморфизма андрогенового рецептора у пациентов с симптомной доброкачественной гиперплазией простаты в зависимости от сексуальной активности. // *Андрология и генитальная хирургия*. — 2009. — Т. 10. — №2. — С. 118. [Kogan MI, Kireev AY. Razlichiya urovney testosterona i polimorfizma androgenovogo retseptora u patsientov s simptomnoy dobrokachestvennoy giperplaziey prostaty v zavisimosti ot seksual'noy aktivnosti. *Andrology and Genital Surgery Journal*. 2009;10(2):118. (In Russ.)].
- Giagulli VA, Carbone MD, De Pergola G, et al. Could androgen receptor gene CAG tract polymorphism affect spermatogenesis in men with idiopathic infertility? *J Assist Reprod Genet*. 2014. doi: <https://doi.org/10.1007/s10815-014-0221-4>
- Delli Muti N, Tirabassi G, Buldregini E, et al. Synergistic effect of androgen receptor (CAG repeat length) and endothelial nitric oxide synthase (Glu298asp Variant) gene polymorphisms on seminal parameters in men with idiopathic oligoasthenozoospermia. *Endocrine*. 2014;47(1):322-324. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-014-0193-2>
- Xiao F, Lan A, Lin Z, et al. Impact of CAG repeat length in the androgen receptor gene on male infertility — a metaanalysis. *Reprod Biomed Online*. 2016;33(1):39-49. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2016.03.012>
- Finsterer J, Soraru G. Onset manifestations of spinal and bulbar muscular atrophy (Kennedy's disease). *J Mol Neurosci*. 2016;58(3):321-329. doi: <https://doi.org/10.1007/s12031-015-0663-x>
- Schneider G, Nienhaus K, Gromoll J, et al. Aging males' symptoms in relation to the genetically determined androgen receptor CAG polymorphism, sex hormone levels and sample membership. *Psychoneuroendocrinology*. 2010;35(4):578-587. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.09.008>
- Liu CC, Lee YC, Wang CJ, et al. The impact of androgen receptor CAG repeat polymorphism on andropausal symptoms in different serum testosterone levels. *J Sex Med*. 2012;9(9):2429-2437. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2012.02672.x>
- Schneider G, Nienhaus K, Gromoll J, et al. Sex hormone levels, genetic androgen receptor polymorphism, and anxiety in >=50-year-old males. *J Sex Med*. 2011;8(12):3452-3464. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2011.02443.x>
- Schneider G, Nienhaus K, Gromoll J, et al. Depressive symptoms in men aged 50 years and older and their relationship to genetic androgen receptor polymorphism and sex hormone levels in three different samples. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2011;19(3):274-283. doi: <https://doi.org/10.1097/jgp.0b013e3181e70c22>
- Celec P, Tretinarova D, Minarik G, et al. Genetic polymorphisms related to testosterone metabolism in intellectually gifted boys. *Plos One*. 2013;8(1):E54751. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054751>
- Zitzmann M, Depenbusch M, Gromoll J, Nieschlag E. X-Chromosome inactivation patterns and androgen receptor functionality influence phenotype and social characteristics as well as pharmacogenetics of testosterone therapy in Klinefelter patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(12):6208-6217. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1424>
- Hare L, Bernard P, Sanchez FJ, et al. Androgen receptor repeat length polymorphism associated with male-to-female transsexualism. *Biol Psychiatry*. 2009;65(1):93-96. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.08.033>
- Zitzmann M, Gromoll J, Von Eckardstein A, Nieschlag E. The CAG repeat polymorphism in the androgen receptor gene modulates body fat mass and serum concentrations of leptin and insulin in men. *Diabetologia*. 2003;46(1):31-39. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-002-0980-9>
- Stanworth RD, Kapoor D, Channer KS, Jones TH. Dyslipidaemia is associated with testosterone, oestradiol and androgen receptor CAG repeat polymorphism in men with type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74(5):624-630. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.03969.x>
- Zitzmann M, Nieschlag E. Androgen receptor gene CAG repeat length and body mass index modulate the safety of long-term intramuscular testosterone undecanoate therapy in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(10):3844-3853. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0620>
- Zitzmann M, Depenbusch M, Gromoll J, Nieschlag E. Prostate volume and growth in testosterone-substituted hypogonadal men are dependent on the CAG repeat polymorphism of the androgen

- receptor gene: a longitudinal pharmacogenetic study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(5):2049-2054. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021947>
29. Zitzmann M, Brune M, Kornmann B, et al. The CAG repeat polymorphism in the AR gene affects high density lipoprotein cholesterol and arterial vasoreactivity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(10):4867-4873. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.10.7889>
 30. Хрипун И.А., Воробьев С.В., Моргунов М.Н., Коган М.И. Функция эндотелия у мужчин с сахарным диабетом 2-го типа, не имеющих клинических признаков сердечно-сосудистых заболеваний. // *Сахарный диабет*. — 2016. — Т. 19. — №5. — С. 383-387. [Khripun IA, Vorobyev SV, Morgunov MN, Kogan MI. Endothelial function in men with type 2 diabetes without clinical signs of cardiovascular disease. *Diabetes Mellitus.* 2016;19(5):383-387. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/dm8017>
 31. Van Sloten TT, Henry RM, Dekker JM, et al. Endothelial dysfunction plays a key role in increasing cardiovascular risk in type 2 diabetes: the Hoorn Study. *Hypertension.* 2014;64(6):1299-1305. doi: <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.114.04221>
 32. Хрипун И.А., Воробьев С.В., Пузырева В.П., и др. Дисфункция эндотелия как следствие андрогенного дефицита у мужчин с сахарным диабетом 2-го типа. // *Современные проблемы науки и образования*. — 2015. — № 6. [Khripun IA, Vorobyev SV, Puzyreva VP, et al. Dysfunction of endothelium, as a result of androgen deficiency in men with type 2 diabetes. *Modern Problems Of Science And Education.* 2015;(6). (In Russ.)].
 33. Kelly DM, Jones TH. Testosterone and cardiovascular risk in men. *Front Horm Res.* 2014;43:1-20. doi: <https://doi.org/10.1159/000360553>
 34. Хрипун И.А., Воробьев С.В., Коган М.И. Взаимосвязь полиморфизма гена рецептора андрогенов и функции эндотелия у мужчин с сахарным диабетом 2-го типа. // *Сахарный диабет*. — 2015. — Т. 18. — №4. — С. 35-40. [Khripun IA, Vorobyev SV, Kogan MI. Association of the polymorphism in the androgen receptor gene and endothelial function in men with type 2 diabetes. *Diabetes Mellitus.* 2015;18(4):35-40. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/dm7622>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

*Хрипун Ирина Алексеевна, к.м.н. [Irina A. Khripun, MD, PhD]; адрес: Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский 29 [address: 29 Nahichevanski street, 344022, Rostov-on-Don, Russia], ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0284-295X>; eLibrary SPIN: 8630-4828; e-mail: khripun.irina@gmail.com

Воробьев Сергей Владиславович, д.м.н., профессор [Sergey V. Vorobyev, MD, PhD, Professor], ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7884-2433>; eLibrary SPIN: 9773-6100; e-mail: endocrinrostov@mail.ru

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 20.03.2018. Одобрена к публикации: 19.09.2018.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Хрипун И.А., Воробьев С.В. Чувствительность к андрогенам: за пределами общеизвестного. // *Проблемы эндокринологии*. — 2018. — Т. 64. — №5. — С.315-320. doi: <https://doi.org/10.14341/probl9596>

TO CITE THIS ARTICLE:

Khripun IA, Vorobyev SV. Sensitivity to androgens: beyond the well-known facts. *Problems of Endocrinology.* 2018;64(5):315-320. doi: <https://doi.org/10.14341/probl9596>