

Генетические причины нарушения половой дифференциации у мужчин при нормальном уровне тестостерона: участие андрогенных рецепторов

Р.Е. Казаков¹, Р.В. Роживанов², Е.В. Ших³

¹Центр клинической фармакологии ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России; Россия, 127051 Москва, Петровский б-р, 8, стр. 2;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России; Россия, 117036 Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11;

³ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4

Контакты: Руслан Евгеньевич Казаков rustic100@rambler.ru

Цель исследования – представить современные данные о различных генетических причинах феминизации.

Результаты. Нарушение полового созревания у мужчин может быть связано с генетически детерминированными дефектами рецепторов к андрогенам, которые вызывают частичную или полную нечувствительность организма к действию этих гормонов. В статье подробно описана структура и функции данных рецепторов. Кроме того, подробно рассмотрен полиморфизм гена рецепторов андрогенов, заключающийся в различии числа CAG-повторов и обуславливающий усиление гипогонадизма по мере удлинения данного локуса.

Заключение. Патология рецепторов к андрогенам может быть причиной недостаточной клинической эффективности препаратов тестостерона, поэтому при лечении мужского гипогонадизма необходима оценка чувствительности андрогенных рецепторов при назначении препаратов и оценке результатов терапии.

Ключевые слова: феминизация, гипогонадизм, тестостерон, половая дифференциация, андрогены, генетический полиморфизм, CAG-повторы, синдром Морриса, синдром Рейфенштейна, бульбоспинальная амиотрофия, болезнь Кеннеди

Для цитирования: Казаков Р.Е., Роживанов Р.В., Ших Е.В. Генетические причины нарушения половой дифференциации у мужчин при нормальном уровне тестостерона: участие андрогенных рецепторов. Андрология и генитальная хирургия 2019;20(1):13–21.

DOI: 10.17650/2070-9781-2019-20-1-13-21

Genetic causes of sex differentiation abnormalities in males with normal testosterone level: role of androgen receptors

R. E. Kazakov¹, R. V. Rozhivanov², E. V. Shikh³

¹Clinical Pharmacology Center, Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products, Ministry of Health of Russia; Build. 2, 8 Petrovskiy Blvd, Moscow 127051, Russia;

²National Medical Research Center of Endocrinology, Ministry of Health of Russia; 11 Dmitriya Ul'yanova St., Moscow 117036, Russia;

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 4, 2 Bol'shaya Pirogovskaya St., Moscow 119991, Russia

The study objective is to present current data on various genetic reasons of feminization.

Results. Disruption of puberty in males can be associated with genetically determined defects of androgen receptor which cause partial or full insensitivity to the action of these hormones. The article presents a detailed description of the structure and function of these receptors. Additionally, polymorphism of the androgen receptors gene is described: it consists of different number of CAG-repeats, and elongation of this locus causes hypogonadism.

Conclusion. Pathology of androgen receptors can cause insufficient clinical effectiveness of testosterone drugs, therefore treatment of male hypogonadism requires evaluation of androgen receptor sensitivity prior to drug prescription and during evaluation of treatment results.

Key words: feminization, hypogonadism, testosterone, sex differentiation, androgens, genetic polymorphism, CAG-repeats, Morris syndrome, Reifenstein syndrome, bulbospinal amyotrophy, Kennedy disease

For citation: Kazakov R. E., Rozhivanov R. V., Shikh E. V. Genetic causes of sex differentiation abnormalities in males with normal testosterone level: role of androgen receptors. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2019;20(1):13–21.

Введение

Наличие в клетках Y-хромосомы само по себе не способно привести к развитию организма по мужскому типу — половая дифференциация неразрывно связана с действием антимюллерова гормона, тестостерона и 5 α -дигидротестостерона. Именно они ответственны за формирование мужских половых органов и дальнейшую вирилизацию. Андрогены запускают необходимые тканеспецифические биохимические процессы. В ходе эмбриогенеза под их регуляторным влиянием происходит дифференциация системы первичных половых протоков, а также развитие и функционирование яичек, а в дальнейшем — появление вторичных половых признаков, маскулинизация костно-мышечного аппарата и др.

При отсутствии мужских половых гормонов организм под действием эстрогенов развивается по женскому типу, несмотря на мужской кариотип. При этом женские наружные половые органы формируются из тех же самых зародышевых элементов, из которых должны были бы (в соответствии с кариотипом) формироваться мужские (рис. 1).

Однако похожая картина может наблюдаться и при нормальном уровне тестостерона — в случае нечувствительности организма к вырабатываемому гормону, т. е. при нарушении функционирования рецепторов к определенным гормонам в органах-мишенях.

Феминизация имеет разные генетические причины, и при постановке диагноза важно точно определить природу нарушения, провести дифференциальную диагностику [1, 2]. На рис. 2 представлены различные варианты нарушений половой дифференциации:

- при наличии Y-хромосомы — развитие по женскому типу вследствие мутаций гена *SRY*, кодирующего белковый фактор развития семенников;
- при нормальном факторе развития семенников — нарушения, вызывающие недоразвитие семенников (дисгенезию яичек), а следовательно, отсутст-

вие или пониженный уровень мужских половых гормонов;

- при нормальном развитии яичек — нарушение синтеза тестостерона (при нормальном уровне антимюллерова гормона уровень тестостерона понижен);
- при нормальном уровне тестостерона — нечувствительность к андрогенам вследствие мутаций гена андрогенных рецепторов (АР);
- нарушение образования 5 α -дигидротестостерона вследствие мутаций гена *SRD5A2*.

Цель исследования — представить современные данные о различных генетических причинах феминизации. В статье рассмотрены последствия генетических нарушений, связанных с АР.

Структура и функции андрогенных рецепторов

Эти рецепторы входят в семейство ядерных рецепторов [1–3] и относятся к группе С подсемейства 3 (ген 4), на что указывает их официальное название NR3C4 (nuclear receptor, subfamily 3, group C, member 4). Выступая в качестве посредников между андрогенами и клеточным ответом, АР изначально локализируются в цитоплазме, где они связаны с шаперонами, в том числе с белками теплового шока. При присоединении андрогена к АР происходит диссоциация шаперонов; конформационные перестройки АР приводят к появлению на поверхности комплекса сигнала ядерной локализации. Этот сигнал (определенная аминокислотная последовательность) распознается транспортными белками, переносящими комплекс андроген — рецептор в ядро [1–3]. Взаимодействуя с определенными регуляторными областями, АР служат факторами транскрипции, регулируя синтез целого ряда белков (АР могут участвовать и в других механизмах, не связанных с регуляцией экспрессии).

АР экспрессируются в тканях предстательной железы, придатков яичек, семенных пузырьков, в то время

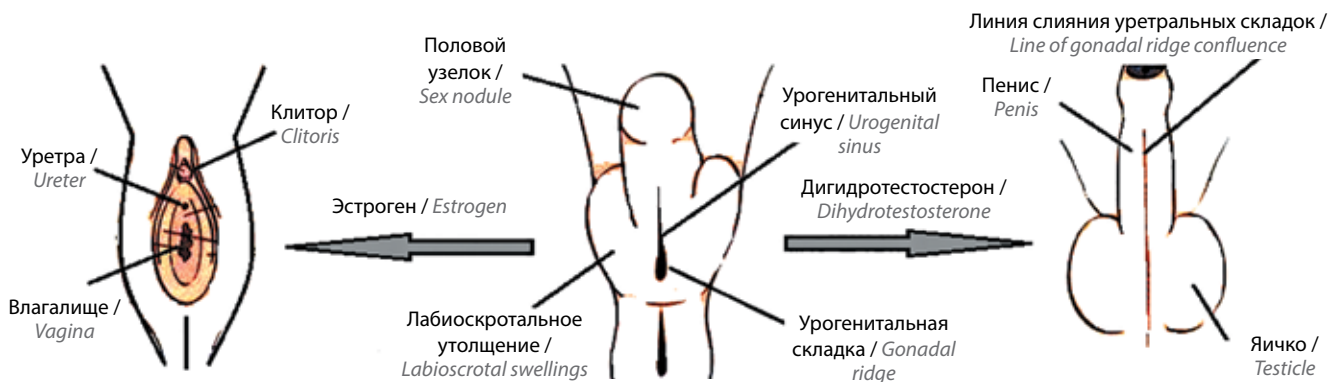


Рис. 1. Дифференциация внешних половых органов под влиянием гормонов¹

Fig. 1. Differentiation of external sex organs under the influence of hormones¹

¹URL: <https://en.ppt-online.org/214323>.

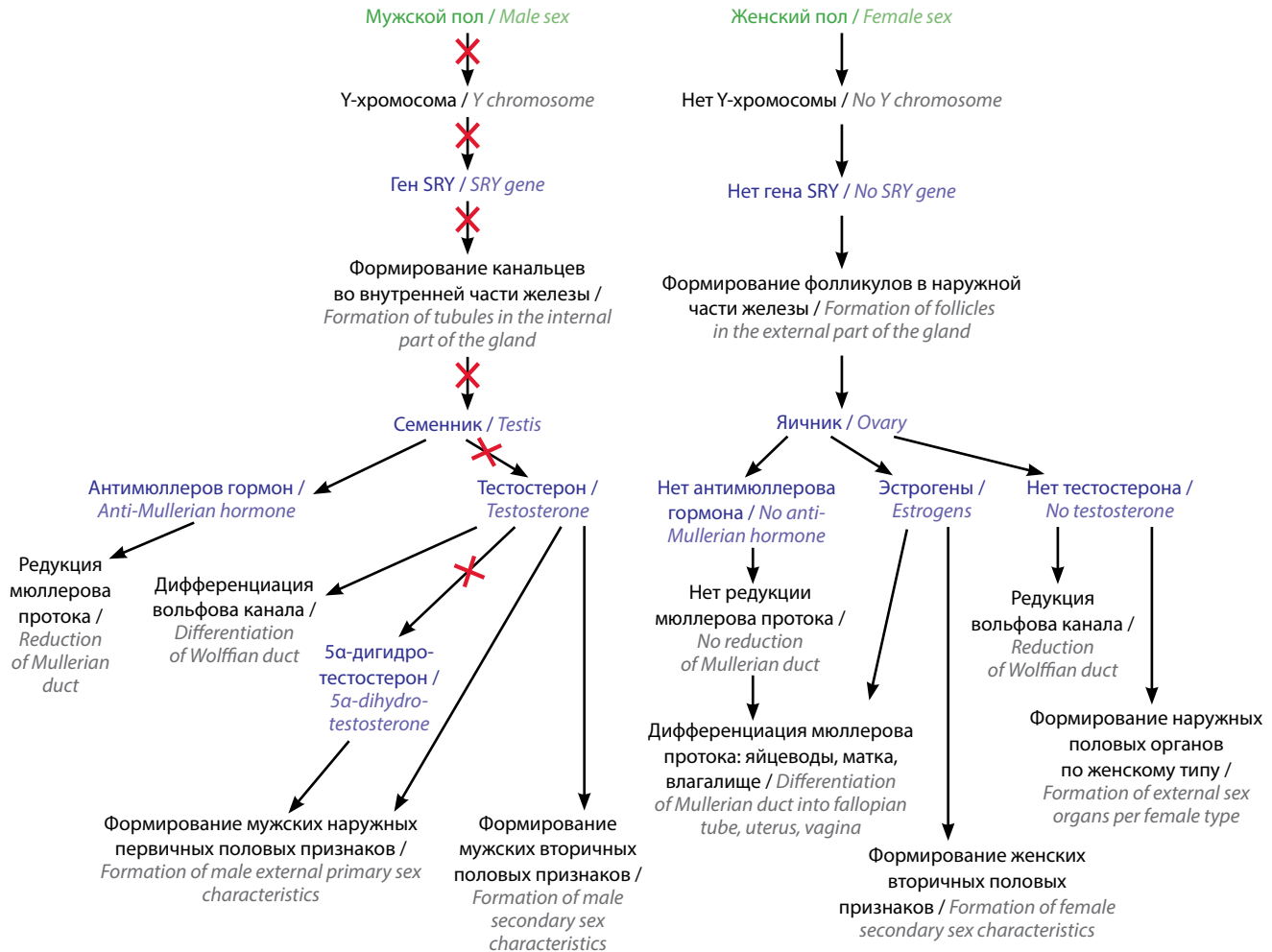


Рис. 2. Схема половой дифференциации. Отмечены распространенные генетические нарушения¹

Fig. 2. Sex differentiation. Genetic abnormalities are highlighted¹

как в других органах уровень экспрессии низок или она отсутствует.

Ген *AR* локализован в участке Xq11–12, находящемся вблизи центromеры X-хромосомы. Структура гена (рис. 3) включает 8 экзонов.

AR представляет собой фосфопротеин, включающий около 910 аминокислотных остатков и имеющий массу 110 кДа. В структуре *AR* выделяют 3 функциональных домена: N-концевой домен, ДНК-связывающий домен и лиганд-связывающий домен. N-концевой домен, кодируемый экзоном 1, характеризуется определенной вариабельностью (именно в нем наблюдается полиморфизм CAG-повторов), в то время как ДНК-связывающий домен, кодируемый экзонами 2 и 3, напротив, высококонсервативен [1, 2]. ДНК-связывающий домен содержит мотивы «цинковые пальцы», непосредственно взаимодействующие со специфическими последовательностями молекулы ДНК в промоторах или энхансерах генов. Такие последовательно-

сти называются андроген-респонсивными элементами (androgen response elements). Лигандсвязывающий и ДНК-связывающий домены соединены шарнирным участком. Именно лигандсвязывающий домен взаимодействует с андрогеном, запускающим весь дальнейший канонический (геномный) механизм, тогда как неканонические (негеномные) эффекты могут реализовываться через другие сигнальные пути (рис. 4). Описаны также лиганднезависимые эффекты *AR*, когда его активация происходит путем фосфорилирования либо под действием коактиваторов [2].

Синдром андрогенной резистентности

Этот синдром стал известен в XIX в., когда при вскрытии трупов врачи находили в брюшной полости не матку, а яички. В 1953 г. американский врач Джон Моррис проанализировал 80 разрозненных наблюдений этого синдрома и описал 2 случая из собственной практики, назвав заболевание синдромом тестикулярной

¹URL: <https://en.ppt-online.org/214323>.

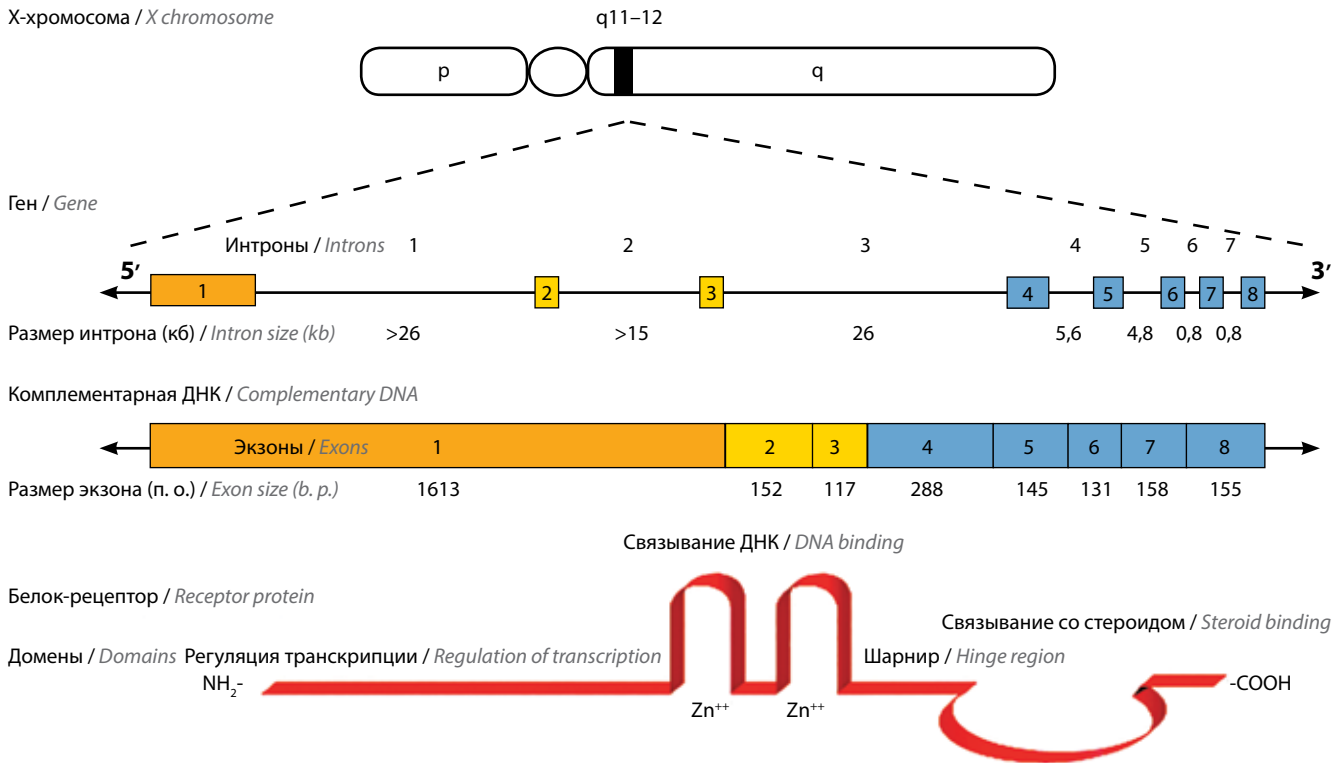


Рис. 3. Ген AR и доменная структура кодируемого им андрогенного рецептора (адаптировано из [1])

Fig. 3. AR gene and domain structure of the androgen receptor coded by it (adapted from [1])

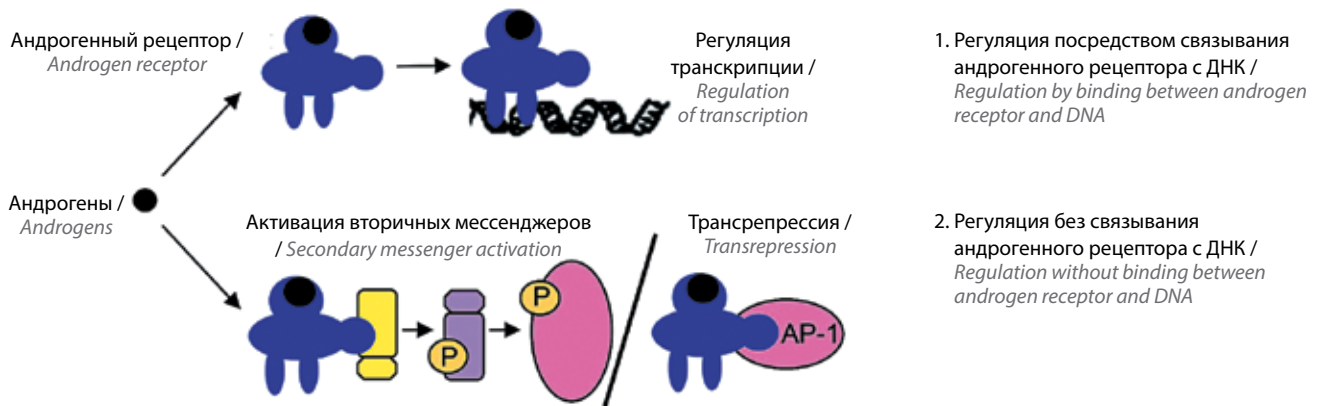


Рис. 4. Механизмы действия андрогенов. AP-1 – белок-активатор 1 (адаптировано из [2])

Fig. 4. Mechanisms of androgen action. AP-1 – activator protein 1 (adapted from [2])

феминизации. Позже первоначальное название было признано неточным, и синдром получил имя Морриса. Частота этой патологии составляет приблизительно 1 случай на 20 тыс. человек с кариотипом 46,XY.

Синдром Морриса обусловлен нечувствительностью клеток развивающихся половых органов к андрогенам, прежде всего из-за мутаций гена AR. В одном из масштабных исследований у пациентов с нечувствительностью к андрогенам и раком предстательной железы было выявлено более 300 мутаций гена AR, влияющих на функционирование AP [4].

При **полной форме синдрома андрогенной резистентности** организм развивается по женскому типу, и таких индивидуумов, несмотря на мужской генотип и наличие нормального уровня тестостерона, продуцируемого клетками Лейдига, по внешнему виду относят к женскому полу. Тем не менее у них формируются яички, которые, вследствие отсутствия мошонки, остаются в брюшной полости. Клетки Сертоли секретируют антимюллеров гормон, поэтому матка не развивается, а образуется лишь короткая вагина, и только у 1/3 пациентов обнаруживают рудиментарные мюллеровы

структуры. Такие женщины часто выходят замуж, но при этом остаются стерильными.

Вследствие нечувствительности к дигидротестостерону развиваются женские внешние половые органы. В пубертатный период наблюдается первичная аменорея; волосы в подмышечной или паховой области отсутствуют или малочисленны. При этом развиваются молочные железы, что объясняется нормальным уровнем эстрогенов, образующихся путем ароматизации тестостерона. В постпубертатный период у лиц с полной формой синдрома андрогенной резистентности наблюдается нормальный для мужчин уровень тестостерона, более высокий уровень эстрогенов и лютеинизирующего гормона (ЛГ), нормальный или слегка повышенный уровень фолликулостимулирующего гормона.

Женщины с полной формой синдрома андрогенной резистентности, как правило, высокого роста, физически развиты. Повышенная частота данной патологии среди девушек, достигших заметных спортивных достижений, подтверждает, что женщины с полной формой синдрома андрогенной резистентности имеют определенные физиологические преимущества перед соперницами, и в настоящее время их не допускают до женских соревнований.

Диагноз нечувствительности к андрогенам в некоторой степени ассоциирован с наличием грыж: например, это основной диагноз у девочек с двусторонними паховыми грыжами.

Поскольку ЛГ, стимулирующий выработку тестостерона клетками Лейдига, не достигает своей цели, его секреция постепенно усиливается, приводя к гиперплазии клеток Лейдига и развитию аденомы Пика. У пациентов с полной формой синдрома андрогенной резистентности повышен риск возникновения злокачественных опухолей половых органов, поэтому после наступления половой зрелости при достижении нормального роста и развития молочных желез, как правило, у них проводят двустороннюю лапароскопическую гонадэктомию.

При **неполной форме синдрома андрогенной резистентности** симптомы варьируют в широких пределах, и, вероятно, поэтому у нее имеется множество исторических названий: неполный дефицит АР, синдром неполной маскулинизации, мужской псевдогермафродитизм, синдром Рейфенштейна, синдром Жильбера–Дрейфуса и др.

Неполную форму синдрома андрогенной резистентности, в отличие от полной, как правило, выявляют рано, поскольку фенотип пациента промежуточный, сочетающий как женские, так и мужские признаки. При выраженной патологии пол определяется как женский, при этом характерны клиторомегалия и синехии половых губ. К пубертатному периоду маскулинизация

наружных половых органов может усиливаться. Могут наблюдаться уrogenитальный синус и срастание лабиоскротальных складок. При менее выраженной патологии, например при синдроме Рейфенштейна, в фенотипе пациента больше мужских черт, мужские внешние половые органы могут иметь перинеоскротальную гипоспадию, при небольшом половом члене могут наблюдаться крипторхизм или локализация семенников в паховой области, расщепление мошонки. Как правило, в период полового созревания развивается гинекомастия. При легкой форме андрогенной резистентности пациент может обнаруживать все признаки мужского пола, но быть при этом бесплодным, и единственным заметным признаком будет изолированная гипоспадия.

В исследованиях показано, что некоторые пациенты с гипоспадией имеют мутации гена *AR*, однако далеко не все [5]. В ряде случаев тип наследования неполной андрогенной резистентности не является X-сцепленным, при этом значимые мутации в гене *AR* не выявляются, а сами АР нормально связываются с лигандом. В таких случаях полагают, что причина недостаточной чувствительности к андрогенам кроется в мутациях других генов.

Содержание гормонов при неполной форме такое же, как и при полной: уровень ЛГ повышен, а фолликулостимулирующего гормона и тестостерона — обычно в пределах нормы.

Полиморфизм САG-повторов гена андрогенного рецептора

Изучению полиморфизма САG-повторов в экзоне 1 гена *AR* в настоящее время уделяется большое внимание [1]. Полагают, что генетическое тестирование на наличие данного полиморфизма имеет диагностическое и прогностическое значение, поскольку позволяет оценить риск репродуктивных нарушений, рака предстательной железы, установить причину мужского бесплодия, мышечной атрофии, определить вероятность развития данной формы патологии у потомства.

На увеличенное число повторов триплета САG в гене *AR* обратили внимание при изучении бульбоспинальной амиотрофии Кеннеди¹, наследственного X-сцепленного заболевания, один из признаков которого — феминизация на фоне нормального уровня тестостерона, вызванная дефектом андрогенных рецепторов.

Бульбоспинальная амиотрофия Кеннеди манифестирует у мужчин после 40 лет, начинаясь со слабости рук и тремора пальцев, затем медленно прогрессирует. Через 10–12 лет возникает слабость жевательных и мимических мышц, нарушаются глотание и речь, появляются контрактуры в суставах. При этом нарушения чувствительности не происходит. К мышечной слабости

¹Не следует путать с синдромом Кеннеди.

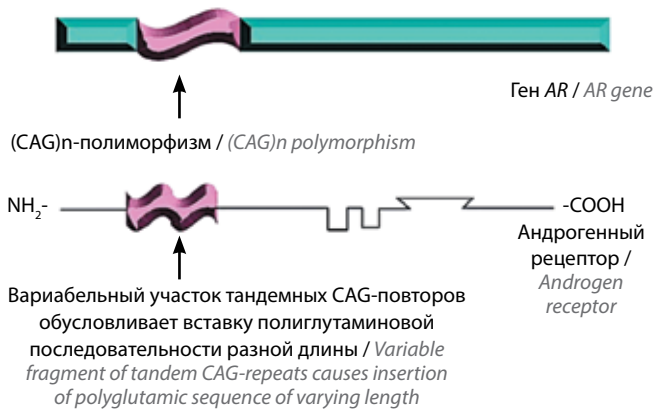


Рис. 5. Полиморфный участок гена AR (адаптировано из [8])

Fig. 5. Polymorphic segment of AR gene (adapted from [8])

присоединяются эндокринные нарушения, эректильная дисфункция, атрофия яичек, гинекомастия, могут развиваться бесплодие и сахарный диабет.

В норме число CAG-повторов колеблется от 9 до 37, а у мужчин с бульбоспинальной амиотрофией Кеннеди оно достигает 40–62. У женщин – носительниц данного заболевания удлинено, как правило, экзон 1 гена AR одной из X-хромосом, в то время как другая X-хромосома включает ген с нормальным числом CAG-повторов (гетерозиготное состояние). Колебания числа CAG-повторов в пределах нормы не имеют видимых фенотипических проявлений [6, 7].

Очевидно, причина заболевания кроется в нарушении сворачивания AP вследствие увеличения в нем участка полиглутаминовой последовательности (рис. 5). Белок с неправильной структурой, имеющий полиглутаминовую последовательность, может в течение длительного времени собираться в конгломераты внутри долгоживущих клеток, таких как моторные нейроны, и нарушать их работу. Есть мнение, что при заболевании повреждаются не только нервные клетки, но и мышечные.

К настоящему времени открыт целый ряд наследственных заболеваний, причиной которых является экспансия простых повторов, чаще всего именно тандемных CAG-повторов, приводящих к образованию нарушающих третичную структуру полиглутаминовых вставок. Пожалуй, наиболее известное подобное заболевание – хорея Гентингтона. Она возникает при числе CAG-повторов в гене *HTT* 36–121 (при норме 6–35); при этом в следующих поколениях число повторов продолжает увеличиваться из-за ошибки, возникающей при проскальзывании ДНК-полимеразы в процессе дупликации. Семейная форма заболевания, имеющего доминантное проявление, усугубляется, приводя к более ранней манифестации и более тяжелым последствиям. Постепенно развивается тяжелое поражение нервной системы, начинающееся во взрослом состоянии, как правило, с непроизвольных движений и скач-

кообразных движений глаз, а затем постепенно физические и когнитивные нарушения усугубляются.

Можно упомянуть и спинальную атаксию разных типов, при которых могут затрагиваться разные гены: *SCA1*, *SCA2*, *SCA3*, *CACNL1A4*, *SCA7*, *TBP*, а также другие (не CAG) повторы некоторых генов. По-видимому, зачастую неважно, какой белок повреждается и какую функцию он выполняет в организме, но важно, что в нем образуется полиглутаминовая вставка, способствующая медленной агрегации (в течение десятилетий) в долгоживущих клетках (прежде всего нервных), вызывающей наследственное нейродегенеративное заболевание. В случае бульбоспинальной амиотрофии Кеннеди к неспецифическим симптомам добавляются специфические – связанные с нарушением механизма передачи сигнала андрогенов вследствие снижения функциональных возможностей AP. Как и при хорее Гентингтона, бульбоспинальная амиотрофия Кеннеди манифестирует тем раньше, чем больше тандемных CAG-повторов в экзоне 1 гена AR и чем, соответственно, длиннее вставка полиглутаминовой последовательности в AP [1, 2]. Интересно, что процесс агрегации мутантного белка андрогенозависим: применение тестостерона ускоряет развитие патологического процесса, тогда как антиандрогенные препараты его замедляют.

Влияние CAG-полиморфизма на костную ткань

Возрастной остеопороз наблюдается не только у женщин, но и у мужчин. То, что минеральная плотность костной ткани (МПКТ) обусловлена наследственными факторами, было доказано в ходе семейных исследований и применения близнецового метода [9]. МПКТ зависит от уровня эстрогенов, образующихся из андрогенов. В экспериментах на самцах крыс было показано, что дефицит андрогенов приводит к снижению массы губчатой костной ткани. Если предварительные данные о зависимости МПКТ от полиморфизма гена AR подтвердятся, то это будет свидетельствовать о действии андрогенов на костную ткань (остеобласты и остеокласты) посредством экспрессирующихся в них AP. В настоящее время имеются подтверждения ассоциации CAG-полиморфизма гена AR и снижения МПКТ. Например, M. Zitzmann и соавт. провели ультразвуковое исследование фаланг пальцев у 110 взрослых добровольцев 20–50 лет и генетическое тестирование для определения числа повторов. Авторы обнаружили от 14 до 31 триплетов и, построив модель множественной регрессии, сделали вывод о том, что убыль костной ткани с возрастом происходит быстрее у носителей большего числа тандемных CAG-повторов, причем это влияние заметно уже в молодом возрасте у здоровых лиц. Основными факторами, достоверно влияющими на МПКТ, были названы возраст, уровень эстрогенов и число CAG-повторов гена AR [10].



Однако в других работах достоверной связи числа CAG-повторов и МПКТ выявлено не было [9]. Таким образом, тенденция к уменьшению МПКТ при большей длине микросателлитного локуса обнаруживается, но слабое влияние данного фактора наряду с большим количеством участвующих в процессе других, внешних и внутренних, в том числе генетических факторов ставит определенные преграды перед экспериментатором. Необходимы дальнейшие более масштабные исследования, в том числе с применением моделей множественной регрессии.

CAG-полиморфизм у больных с синдромом Клайнфельтера

Синдром Клайнфельтера – наиболее распространенное генетическое заболевание мужчин, встречающееся у 0,2 % новорожденных мальчиков [11]. Причиной заболевания является нерасхождение половых хромосом, и генотип пациента чаще всего 47,XXY (или его мозаичные формы). Кариотипы 47,XY² (дисомия по Y-хромосоме), 48,XXX²Y (трисомия по X-хромосоме), 48,XY²Y (трисомия по Y-хромосоме) и другие варианты нарушений кариотипа по половым хромосомам: 48,XXYY, 49,XXXXY, 49,XXXYY – относят к другим формам патологии половых хромосом.

A. Vojesen и соавт. изучили полиморфизм гена *AR* при синдроме Клайнфельтера [12]. Число CAG-повторов у лиц с синдромом Клайнфельтера положительно коррелировало с ростом и размахом рук пациентов и отрицательно коррелировало с уровнем общего холестерина, гемоглобина, а также гематокритом. В контрольной группе большее число CAG-повторов коррелировало с меньшей МПКТ бедренной кости и позвонков.

Патология андрогенного рецептора, гипогонадизм и андрогенная терапия

Увеличение числа CAG-повторов способствует гипогонадизму [13, 14]. Симптомы гипогонадизма не являются специфическими и варьируют у разных индивидуумов. Основными из них считаются снижение либидо и частоты эрекции. Разграничить нормальное состояние и гипогонадизм позволяют пороговые значения общего тестостерона сыворотки крови (12,1 нмоль/л) и свободного тестостерона (243 пмоль/л) [15, 16].

Однако известно, что вначале гипогонадизм может развиваться бессимптомно и снижение уровня тестостерона может отсутствовать. Например, у мужчин с первичным поражением яичек в ряде случаев наблюдается нормальный уровень тестостерона при высоком уровне ЛГ, что может рассматриваться как субклиническая или компенсированная форма гипогонадизма [17]. У этих мужчин потенциально возможно появление симптомов гипогонадизма в будущем, поэтому рекомендовано наблюдение за их состоянием и назначение при клинической манифестации гипогонадизма заме-

стительной терапии препаратами тестостерона. Кроме того, у некоторых пациентов содержание гормонов почти такое же: уровень ЛГ повышен, а уровень тестостерона соответствует норме, но это обусловлено патологией AP. У них гипогонадизм, как правило, клинически манифестирует даже при нормальном уровне тестостерона, что требует проведения андрогенной терапии. Дополнительным указанием на наличие этой проблемы может быть число CAG-повторов гена *AR* более 25 [18].

Цель лечения гипогонадизма заключается в уменьшении выраженности его симптомов путем восстановления уровня тестостерона до нормальных значений. Единого мнения об оптимальном сывороточном уровне тестостерона на фоне заместительной терапии в настоящее время не существует. Некоторые эксперты считают, что на фоне лечения сывороточный уровень тестостерона должен восстанавливаться до средних нормальных значений. Это обычно позволяет нивелировать различные проявления андрогенного дефицита [15, 16]. Однако такой подход не оптимален при патологии AP, поскольку среднего нормального уровня тестостерона может быть недостаточно для компенсации гипогонадизма в условиях низкой чувствительности к андрогенам. Так, M. Zitzmann продемонстрировал важность учета чувствительности к андрогенам в своем исследовании, в котором приняли участие 66 мужчин, страдающих гипогонадизмом и получавших тестостерон. Лечение способствовало снижению уровня липопротеидов низкой плотности, давления и частоты сердечных сокращений, а также увеличению уровня липопротеидов высокой плотности. Высокое давление или повышенный уровень липопротеидов низкой плотности, согласно выводам авторов работы, свидетельствуют о слабом действии андрогенов (низком уровне тестостерона и большом числе CAG-повторов гена *AR*), а увеличение гематокрита более чем на 50 % – о хорошем действии андрогенов (высоком уровне тестостерона и малом числе CAG-повторов) [19]. Следовательно, при наличии клинических симптомов гипогонадизма на фоне повышенного уровня ЛГ и нормального уровня тестостерона возможно проведение андрогенной терапии, а при ее низкой эффективности – увеличение дозы тестостерона (выше средних нормальных значений). Такой подход особо показан при выявлении у пациента большого числа CAG-повторов [18]. В данных клинических ситуациях следует отдать предпочтение препаратам тестостерона короткого действия, например трансдермальным. Это позволит точно регулировать дозу и сывороточный уровень тестостерона, а также при необходимости быстро прекратить лечение, если возникнут побочные эффекты [20, 21].

Заключение

Развитие организма по мужскому типу начинается с дифференциации половых желез под воздействием

фактора развития семенников, кодируемого локализованным на Y-хромосоме геном *SRY*. Продуктируемый клетками Лейдига тестостерон в органах-мишенях с помощью 5-редуктазы превращается в более активную форму – 5-дигидротестостерон, более активно связывающийся с AR. Генетические нарушения полового созревания могут быть ассоциированы с любым из звеньев данного механизма. Так, отсутствие нормального фактора развития семенников приводит к синдрому Свайера, или женской гонадальной дисгенезии (женский фенотип с кариотипом XY), при этой патологии не вырабатываются ни мужские, ни женские половые гормоны. Организм при отсутствии гормонального воздействия развивается по женскому типу, но при этом наблюдается дисгенез яичников, полная стерильность.

Мутации в гене *AR* могут приводить к полной или частичной резистентности к андрогенам. При этом связь AR с лигандами (андрогенами) становится невозможной или неустойчивой (термолабильной). В ряде случаев AR нормально связывается с лигандом, но нарушается его взаимодействие с ДНК.

Поскольку ген *AR* локализован на X-хромосоме, то женщины-носительницы передают болезнь сыновьям с вероятностью 50 %, а дочерям – носительство неблагоприятной мутации тоже с вероятностью 50 %.

Помимо генетических заболеваний, обусловленных мутациями гена *AR*, известно явление полиморфизма CAG-повторов гена *AR*. Нарастание числа тандемных CAG-повторов связано со снижением чувствительности к андрогенам. Нормой считается последовательность 9–37 триплетов, а их большее число может стать причиной серьезного генетического заболевания – бульбоспинальной амиотрофии Кеннеди. Увеличение числа CAG-повторов может отразиться на показателях обмена веществ и способствовать развитию остеопороза [22, 23].

Кроме мутаций гена *AR*, нечувствительность к тестостерону у мужчин может быть обусловлена и другими генетическими причинами, например дефицитом 5-редуктазы-2, который наблюдается при повреждении гена *SRD5A2* (не рассмотренном в рамках данной статьи) [24]. При этой патологии тестостерон образуется в нормальном количестве и связывается с AR, но нарушается его превращение в более активный гормон – 5-дигидротестостерон. Это также приводит к феминизации при наличии яичек с формированием в итоге мужских, промежуточных или женских наружных половых органов.

В клинической практике при лечении мужского гипогонадизма оценка чувствительности AR важна как при назначении терапии препаратами тестостерона, так и при оценке ее эффективности.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Andrology: male reproductive health and dysfunction. Ed. by E. Nieschlag, H. M. Behre, S. Nieschlag. 3rd edn. Berlin: Springer, 2009. 629 p.
2. Davey R.A., Grossmann M. Androgen receptor structure, function and biology: from bench to bedside. *Clin Biochem Rev* 2016;37(1):3–15. PMID: 27057074.
3. McEwan I. J., Brinkmann A.O. Androgen physiology: receptor and metabolic disorders. In: *Endotext* [Internet]. Ed. by K.R. Feingold, B. Anawalt, A. Boyce et al. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–2016. PMID 25905257. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279028/>
4. Genetic polymorphism and susceptibility to disease. Ed. by M.S. Miller, M.T. Cronin. Boca Raton: CRC Press, 2000. 288 p.
5. Alléra A., Herbst M.A., Griffin J.E. et al. Mutations of the androgen receptor coding sequence are infrequent in patients with isolated hypospadias. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(9):2697–9. DOI: 10.1210/jcem.80.9.7673412. PMID: 7673412.
6. Mhatre A.N., Trifiro M.A., Kaufman M. et al. Reduced transcriptional regulatory competence of the androgen receptor in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nat Genet* 1993;5(2):184–8. DOI: 10.1038/ng1093-184. PMID: 8252045.
7. Beilín 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. PMID: 10915221.
8. Zitzmann M. Pharmacogenetics of testosterone replacement therapy. *Pharmacogenomics* 2009;10(8):1341–9. DOI: 10.2217/pgs.09.58. PMID: 19663677.
9. Remes T., Väisänen S.B., Mahonen A. et al. Aerobic exercise and bone mineral density in middle-aged Finnish men: a controlled randomized trial with reference to androgen receptor, aromatase, and estrogen receptor alpha gene polymorphisms. *Bone* 2003;32(4):412–20. PMID: 12689685.
10. Zitzmann M., Brune M., Kormmann B. et al. The CAG repeat polymorphism in the androgen receptor gene affects bone density and bone metabolism in healthy males. *Clinical Endocrinol (Oxf)* 2001;55(5):649–57. PMID: 11894977.
11. 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):6208–17. DOI: 10.1210/jc.2004-1424. PMID: 15579779.
12. Bojesen A., Hertz J.M., Gravholt C.H. Genotype and phenotype in Klinefelter syndrome – impact of androgen receptor polymorphism and skewed X inactivation. *Int J Androl* 2011; 34(6 Pt 2):642–8. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2011.01223.x. PMID: 21977989.
13. Canale D., Caglieresi C., Moschini C. et al. Androgen receptor polymorphism (CAG repeats) and androgenicity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63(3):356–61. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2005.02354.x. PMID: 16117826.
14. 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):3844–53. DOI: 10.1210/jc.2007-0620. PMID: 17635942.

15. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Роживанов Р. В., Курбатов Д. Г. Рекомендации по диагностике и лечению гипогонадизма (дефицита тестостерона) у мужчин. Проект. Проблемы эндокринологии 2015;61(5):60–71. [Dedov I. I., Melnichenko G. A., Rozhivanov R. V., Kurbatov D. G. The recommendations on diagnostics and treatment of male hypogonadism (deficit of testosterone). The project. Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology 2015;61(5):60–71. (In Russ.)]. DOI: 10.14341/probl201561560–71.
16. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Роживанов Р. В., Курбатов Д. Г. Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин. Проблемы эндокринологии 2016;62(6):78–80. [Dedov I. I., Melnichenko G. A., Rozhivanov R. V., Kurbatov D. G. Guidelines for the diagnosis and treatment of testosterone deficiency (hypogonadism) in male patients. Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology 2016;62(6):78–80. (In Russ.)]. DOI: 10.14341/probl201662678–80.
17. Tajar A., McBeth J., Lee D. M. et al. Elevated levels of gonadotrophins but not sex steroids are associated with musculoskeletal pain in middle-aged and older European men. Pain 2011;152(7):1495–501. DOI: 10.1016/j.pain.2011.01.048. PMID: 21421286.
18. Dohle G. R., Arver S., Bettocchi C. et al. EAU Guidelines on male hypogonadism. European Association of Urology, 2017. Available at: <http://www.gums.ac.ir/Upload/Modules/Contents/asset48/EAU%20Extended%20Guidelines.%202017.pdf>
19. Zitzmann M. Mechanisms of disease: pharmacogenetics of testosterone therapy in hypogonadal men. Nat Clin Pract Urol 2007;4(3):161–6. DOI: 10.1038/ncpuro0706. PMID: 17347661.
20. Роживанов Р. В. Эффективная терапия и ошибки в лечении эндокринных нарушений в андрологии. В кн. Эндокринология. Фармакотерапия без ошибок. Под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко М., 2013. С. 615–625. [Rozhivanov R. V. Effective therapy and errors in treatment of endocrine disorders in andrology. In: Endocrinology. Pharmacotherapy without errors. Ed. by I. I. Dedov, G. A. Melnichenko. Moscow, 2013. Pp. 615–625. (In Russ.)].
21. Lakshman K. M., Basaria S. Safety and efficacy of testosterone gel in the treatment of male hypogonadism. Clin Interv Aging 2009;4:397–412. DOI: 10.2147/cia.s4466. PMID: 19966909.
22. 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):578–87. DOI: 10.1016/j.psyneuen. 2009.09.008. PMID: 19804943.
23. Härkönen K., Huhtaniemi I., Mäkinen J. et al. The polymorphic androgen receptor gene CAG repeat, pituitary-testicular function and andropausal symptoms in ageing men. Int J Androl 2003;26(3):187–94. PMID: 12755998.
24. Колодкина А. А., Карманов М. Е., Калинин Н. Ю. и др. Клиническая, гормональная и молекулярно-генетическая характеристика трех случаев нарушения формирования пола 46XY, обусловленного дефицитом 5 α -редуктазы II типа. Проблемы эндокринологии 2010;56(3):34–40. [Kolodkina A. A., Karmanov M. E., Kalinchenko N. Yu. et al. Clinical, hormonal, and molecular-genetic characteristics of three cases of 46XY disorder of sex development caused by type II 5 α -alpha reductase deficiency. Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology 2010;56(3):34–40. (In Russ.)].

Вклад авторов

Р. Е. Казаков: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
Р. В. Роживанов: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
Е. В. Ших: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Authors' contributions

R. E. Kazakov: reviewing of publications of the article's theme, article writing;
R. V. Rozhivanov: reviewing of publications of the article's theme, article writing;
E. V. Shikh: reviewing of publications of the article's theme, article writing;

ORCID авторов/ORCID of authors

Р. Е. Казаков/R. E. Kazakov: <https://orcid.org/0000-0003-0802-4229>
Р. В. Роживанов/R. V. Rozhivanov: <http://orcid.org/0000-0002-5386-4289>
Е. В. Ших/E. V. Shikh: <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.