

Взаимосвязь полиморфизма гена рецептора андрогенов и функции эндотелия у мужчин с сахарным диабетом 2 типа

Хрипун И.А., Воробьев С.В., Коган М.И.

ГБОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону

В последнее время активно изучается влияние андрогенного дефицита на сердечно-сосудистую систему, в том числе на функцию эндотелия. Геномные эффекты тестостерона обусловлены длиной полиморфизма CAG-повторов гена рецептора андрогенов (AR).

Цель. Целью исследования было изучить взаимосвязь полиморфизма гена AR и показателей углеводного, липидного обменов, а также функции эндотелия у мужчин с сахарным диабетом 2 типа (СД2).

Материалы и методы. Нами было обследовано 88 мужчин в возрасте от 40 до 65 лет (средний возраст $53 \pm 6,4$ лет), страдающих СД2. Всем пациентам проводили изучение углеводного и липидного обменов, исследование сосудодвигательной функции эндотелия ультразвуковой сонографией плечевой артерии, изучали биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции ICAM-1, VCAM-1, p-селектин, e-селектин, резистин и число CAG-повторов в гене AR. Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета прикладных статистических программ SPSS21.0 с использованием регрессионного анализа.

Результаты. Число CAG-повторов имело значимую положительную регрессию с уровнем общего тестостерона, слабую отрицательную регрессию числа CAG-повторов гена AR и показателей липидного обмена: триглицеридов, липопротеидов низкой плотности, индекса атерогенности. При оценке ультрасонографии плечевой артерии выявлены отрицательные регрессии базового диаметра плечевой артерии и линейной скорости кровотока при эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВ). Кроме того, число CAG-повторов статистически значимо коррелировало с уровнями p-селектина и резистина. Таким образом, большее количество CAG-повторов в гене рецептора AR через ослабление чувствительности к андрогенам приводит к нарушению функции эндотелия у мужчин с СД2. Увеличение числа CAG-повторов в гене рецептора AR обуславливает снижение ЭЗВ в ходе пробы с реактивной гиперемией, а также усиление продукции p-селектина и резистина.

Заключение. Таким образом, количество CAG-повторов гена рецептора AR может быть расценено как предиктор развития и прогрессии сердечно-сосудистых поражений у мужчин с СД2.

Ключевые слова: ген рецептора андрогенов; CAG-повторы гена AR; тестостерон; эндотелиальная дисфункция; андрогенный дефицит; сахарный диабет 2 типа

Association of the polymorphism in the androgen receptor gene and endothelial function in men with type 2 diabetes

Khripun I.A., Vorobiev S.V., Kogan M.I.

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

In recent years, actively studied the effect of androgen deficiency on the cardiovascular system, including endothelial function. Genomic effects of testosterone caused by the length of CAG repeats polymorphism in the androgen receptor (AR) gene.

Aim. To examine the association of the polymorphism in the AR gene and carbohydrate, lipid metabolism, endothelial function in men with type 2 diabetes.

Materials and methods. We examined 88 men, aged 40-65 years (mean age $53 \pm 6,4$ years) with type 2 diabetes. All patients underwent the study of carbohydrate and lipid metabolism, the assessment of vasomotor endothelial function of the brachial artery by ultrasound sonography, were studied biochemical markers of endothelial dysfunction – ICAM-1, VCAM-1, p-selectin, e-selectin, resistin and number of CAG-repeats in the AR gene. Statistical analysis was performed using the application package SPSS 21,0 using regression analysis.

Results. The number of CAG repeats had a significant positive regression to the level of total testosterone, a weak negative regression of the number of CAG repeats in the AR gene and lipid metabolism: triglycerides, LDL, atherogenic index. The assessment of the brachial artery ultrasonography revealed negative regression of the baseline brachial artery diameter and blood flow velocity in the endothelium-dependent vasodilation. The number of CAG repeats was significantly correlated with the levels of p-selectin and resistin. Thus, increasing the number of CAG repeats in the AR gene via a weakening of sensitivity to androgens leads to disruption of endothelial function in men with type 2 diabetes. Increasing the number of CAG repeats in the AR gene leads to deterioration of linear flow velocity during the test with reactive hyperemia with increasing production of p-selectin and resistin.

Conclusions. The number of CAG repeats in the AR gene can be regarded as a predictor of the development and progression of cardiovascular lesions in men with type 2 diabetes.

Key words: *androgen receptor gene; CAG-repeats in the AR gene; testosterone; endothelial dysfunction; androgen deficiency; type 2 diabetes mellitus*

DOI: 10.14341/DM7622

Хорошо известно, что мужской пол является независимым фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [1, 2]. Эпидемиологические исследования показали, что многочисленные факторы кардиоваскулярных рисков – инсулинорезистентность, сахарный диабет, дислипидемия и центральное ожирение имеют значимую связь с уровнем тестостерона в плазме у мужчин [3, 4]. Наличие каждого из этих факторов по отдельности способствует возникновению дисфункции эндотелия, а их сочетание взаимно отягощает патологический процесс [5]. Имеющиеся на сегодняшний день данные о роли дефицита тестостерона в развитии и прогрессии эндотелиальной дисфункции у мужчин крайне немногочисленны и противоречивы.

Одним из механизмов, которые обуславливают различия в реализации биологических эффектов тестостерона, является полиморфизм CAG-повторов гена рецептора андрогенов (*AR*), обуславливающий чувствительность рецепторов к действию андрогенов. Ген *AR* состоит из восьми экзонов, для первого из которых характерно наличие последовательности повторов CAG (цитозин-аденин-гуанин). 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 прочнее связь гормона и рецептора и приводит к повышению транскрипционной активности *AR*. Напротив, с увеличением числа CAG-повторов связь между андрогенами и рецептором становится слабее, и транскрипционная активность *AR* падает. Хорошо известна связь числа CAG-повторов гена *AR* с развитием рака и доброкачественной гиперплазии простаты, а также нарушениями фертильности, в виде олигозооспермии [6–10]. Механизмы реализации эффектов тестостерона универсальны, и можно предположить, что полиморфизм гена рецептора андрогенов моделирует взаимодействие с внерепродуктивными органами – мишенями тестостерона. Ранее проводились работы на здоровых добровольцах, показавшие взаимосвязь низкого числа CAG-повторов гена *AR* с формированием нарушений артериальной вазореактивности вне зависимости от уровней общего и свободного тестостерона [11]. Многими исследованиями доказано ухудшение функции эндотелия у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) [12, 13]. В то же время рядом работ отмечено негативное влияние дефицита тестостерона на сердечно-сосудистую систему у мужчин [1, 2].

Вместе с тем в литературе отсутствуют данные о роли полиморфизма гена рецепторов андрогенов в форми-

ровании нарушений артериальной вазореактивности у мужчин с СД2.

Цель

Оценить взаимосвязь полиморфизмов CAG-повторов гена *AR* с показателями углеводного и липидного обменов, уровнями половых гормонов, а также биохимическими и ультразвуковыми маркерами дисфункции эндотелия у мужчин с СД2.

Материалы и методы

Нами было обследовано 88 мужчин в возрасте 40–65 лет, страдающих СД2. Средний возраст мужчин составил $53,4 \pm 5,3$ года.

Все пациенты до начала процедур исследования подписали форму информированного согласия, одобренную Локальным этическим комитетом Ростовского Государственного медицинского университета. Всем пациентам проводили изучение анамнеза, физикальное обследование, производили забор крови утром (с 8 до 9 часов) натощак после 12-часового голодания. Определяли глюкозу, гликированный гемоглобин (HbA_{1c}), липидограмму, гормоны крови – общий тестостерон, глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), эстрадиол, тиреотропный гормон, пролактин. В качестве биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции изучали уровни ICAM-1, VCAM-1, p-селектина, e-селектина, резистина. Биохимические исследования выполняли из свежей сыворотки крови, для проведения иммуноферментных исследований кровь центрифугировали и сыворотки замораживали при $T -20^{\circ}C$. Для проведения генетического исследования венозную кровь отправляли в лабораторию ДНК-диагностики ФГБНУ «МГНЦ» (г. Москва). Кроме того, пациентам выполняли исследование артериальной вазореактивности плечевой артерии по методике D. Celermajer (1992).

Критериями исключения из исследования были экзогенный прием тестостерона в качестве заместительной терапии, наличие гипотиреоза или гиперпролактинемии как этиологических факторов развития гипогонадизма.

Для исследования биохимических показателей использовали анализатор Bayer ADVIA 1650. Определение гликированного гемоглобина выполняли на анализаторе Siemens HealthCare Diagnostics DCA 2000+. Исследование общего тестостерона, ГСПГ, эстрадиола производили иммуноферментным методом с использованием тест-систем DRGElisa (Germany). Уровни пролактина, ТТГ, ЛГ, ФСГ определяли при помощи наборов «Алкор-Био» (Россия). Изучение concentra-

ции маркеров эндотелиальной дисфункции ICAM-1, VCAM-1, р-селектина, е-селектина, резистина производили при помощи лабораторных наборов для ИФА eBioscience (Австрия).

Определение числа CAG-повторов в гене *AR* проводили методом ПЦР с последующим анализом полиморфизма длины амплифицированных фрагментов ДНК. В качестве исследуемого материала использовали геномную ДНК, выделенную из лейкоцитов цельной периферической крови с помощью набора реактивов WizARd® GenomicDNA Purification Kit (Promega, США) по протоколу производителя. Амплификацию фрагментов ДНК, содержащих CAG-повтор в экзоне 1 гена *AR*, проводили по стандартному протоколу с использованием пары праймеров (Allen et al., 1992). Фрагменты ДНК, полученные в ходе ПЦР, разделяли с помощью вертикального электрофореза в полиакриламидном геле с последующим окрашиванием геля в растворе бромистого этидия и визуализацией результатов с помощью УФ-документирующей системы.

Ультразвуковое исследование плечевой артерии (ПА) всем пациентам проводили с помощью теста реактивной гиперемии и пробы с сублингвальным приемом нитроглицерина. Для получения изображения ПА, измерения ее диаметра и скорости кровотока использовали ультразвуковую систему Philips HD 11, оснащенную линейным датчиком с фазированной решеткой (частота 7,0 МГц). В режиме двухмерного звукового сканирования фиксировали изменения в диаметре ПА и линейной скорости кровотока в ответ на увеличивающийся поток крови при проведении пробы с реактивной гиперемией (эндотелийзависимая реакция (ЭЗВ)) и в ответ на сублингвальный прием 500 мкг нитроглицерина (эндотелийнезависимая реакция (ЭНВ)). Компрессию сохраняли в течение 5 минут, затем резко снижали давление в манжете, вызывали быструю декомпрессию, что приводило к увеличению кровотока и изменению диаметра ПА. В ходе исследования диаметр ПА измеряли 10 раз: исходно, через 15 сек, 30 сек, 1 мин, 1 мин 30 сек, 2 мин, 3 мин, 4 мин, 5 мин после декомпрессии и отсроченно. Линейную скорость кровотока (ЛСК) оценивали одновременно с диаметром ПА. ЭЗВ как характеристику эндотелийзависимого ответа рассчитывали как отношение изменения диаметра ПА в течение реактивной гиперемии к диаметру артерии в покое, выраженному в процентах к исходному диаметру. ЭНВ как показатель эндотелийнезависимого ответа для каждого случая вычисляли аналогичным способом.

Все переменные были проверены на нормальность распределения по критерию Колмогорова-Смирнова. Клинические характеристики группы представлены в виде средних арифметических значений клинических признаков и их стандартных отклонений ($M \pm m$). Оценки линейной зависимости вариации переменных осуществлены с помощью комплекса моделей парной регрессии. Результаты регрессионного анализа представлены в виде β -коэффициентов регрессии. Вычисления проводились с использованием пакета прикладных программ

SPSS 21.0. Результаты считали статистически достоверными при значении $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Среди обследованных пациентов 31 больной (34,4%) имел избыточную массу тела, а 55 мужчин (61,1%) – ожирение. Средний индекс массы тела (ИМТ) составил $31,5 \pm 3,6$ кг/м². Лишь 5 мужчин (5,5%) имели окружность талии (ОТ) менее 94 см, у остальных пациентов распределение жировой ткани было по абдоминальному типу. Средняя ОТ равнялась $109,3 \pm 10,1$ см, средняя окружность бедер (ОБ) – $110,6 \pm 7,3$ см. Артериальная гипертензия была диагностирована у 56 пациентов (63,6%), средний уровень систолического артериального давления (САД) – $141,2 \pm 14,6$ мм рт. ст., диастолического артериального давления (ДАД) – $84,7 \pm 6,9$ мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) – $74,8 \pm 7,5$ ударов в минуту.

Средняя длительность СД составила $5,9 \pm 3,4$ года, средний уровень HbA_{1c} был $8,5 \pm 1,9\%$. Причем доля пациентов с уровнем HbA_{1c} менее 7% составила 40,9% (36 человек), 25% (22 больных) имели HbA_{1c} 7–8%. У 34% (30 мужчин) уровень HbA_{1c} был более 8%. Средний уровень гликемии натощак в группе определен на уровне $9,1 \pm 2,8$ ммоль/л. Среди обследованных больных 68,1% имели дислипидемию.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов	
Параметр	Значение
Антропометрические данные	
Возраст, годы	$54,3 \pm 5,3$
Индекс массы тела, кг/м ²	$31,5 \pm 3,6$
Вес, кг	$96,8 \pm 12,6$
Окружность талии, см	$109,3 \pm 10,1$
Окружность бедер, см	$110,6 \pm 7,3$
САД, мм рт. ст.	$141,2 \pm 14,6$
ДАД, мм рт. ст.	$84,7 \pm 6,9$
ЧСС, уд. в мин.	$74,8 \pm 7,5$
Гормоны крови	
Общий Т, нмоль/л	$16,0 \pm 5,7$
Свободный Т, пмоль/л	$364,2 \pm 145,5$
ГСПГ, нмоль/л	$30,9 \pm 16,3$
Углеводный обмен	
Глюкоза натощак, ммоль/л	$9,1 \pm 2,8$
HbA _{1c} , %	$8,5 \pm 1,9$
Липидный профиль	
Общий холестерин, ммоль/л	$5,7 \pm 1,0$
Триглицериды, ммоль/л	$2,2 \pm 1,0$
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	$3,4 \pm 0,9$
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	$1,4 \pm 0,1$
Генетические исследования	
Количество CAG-повторов, ед.	$21,7 \pm 3,3$

Примечание: Т – тестостерон

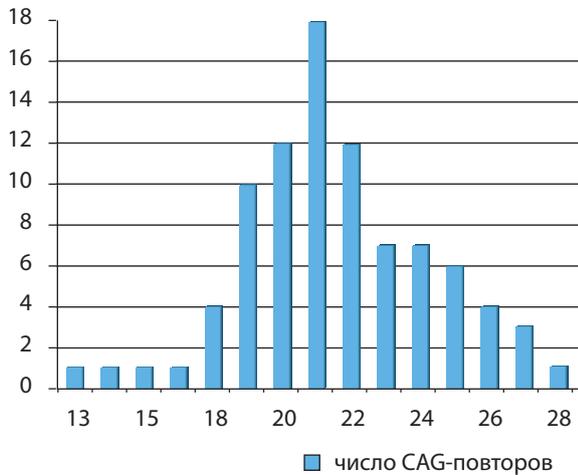


Рис. 1. Распределение частот CAG-повторов гена AR.

Анализ распределения частот числа CAG-повторов представлен на рисунке 1.

В изучаемой нами когорте пациентов число CAG-повторов находилось в диапазоне от 13 до 28, причем их наиболее распространенной частотой был 21 три-нуклеотидный повтор, выявленный у 18 обследуемых. У 12 пациентов выявлены 20 и у такого же числа мужчин 22 CAG-повтора. Другие частоты тринуклеотидных повторов встречались реже.

Параметры функции эндотелия сосудов представлены в таблице 2.

При проведении пробы с реактивной гиперемией 46,6% (41 пациент) не имели ультразвуковых признаков нарушения сосудодвигательной функции эндотелия, что выражалось в ЭЗВ более 10%. Снижение сосудодвигательной функции эндотелия в ответ на пробу с реактивной гиперемией было выявлено у 53,4% (47 мужчин). Это подтверждено убедительными лабораторными данными. Так, средний уровень ICAM-1 составил $422,3 \pm 153,8$ нг/мл, VCAM-1 – $936,8 \pm 362,2$ нг/мл, резистин – $5,6 \pm 1,9$ нг/мл, p-селектин – $752,2 \pm 155,4$ нг/мл, e-селектин – $53,2 \pm 26,7$ нг/мл.

Результаты оценки парных регрессий выявили ряд закономерностей, представленных в таблице 3.

Таблица 2

Результаты инструментального и биохимического исследований функции эндотелия	
Параметр	Значение
Тест с реактивной гиперемией	
Исходный диаметр ПА, мм	$5,1 \pm 1,0$
Максимальный диаметр ПА при вазодилатации, мм	$7,3 \pm 0,3$
ЭЗВ, %	$12,3 \pm 4,2$
Пациенты с нормальной ЭЗВ, %	46,6 (41 чел.)
Пациенты с нарушенной ЭЗВ, %	53,4 (47 чел.)
Биохимические маркеры функции эндотелия	
ICAM-1, нг/мл	$422,3 \pm 153,8$
VCAM-1, нг/мл	$936,8 \pm 362,2$
Резистин, нг/мл	$5,6 \pm 1,9$
p-селектин, нг/мл	$752,2 \pm 155,4$
e-селектин, нг/мл	$53,2 \pm 26,7$

Примечание: ЭЗВ – эндотелийзависимая вазодилатация

Поскольку эффекты тестостерона реализуются через андрогеновый рецептор, а их выраженность зависит от его активности, важно было оценить взаимосвязь уровня общего тестостерона и полиморфизма гена AR. Выявлена значимая положительная связь ($\beta=0,687$, $p=0,049$) уровня общего тестостерона и числа CAG-повторов гена AR у пациентов с СД2. Эту закономерность можно объяснить компенсаторным увеличением продукции тестостерона для преодоления сниженной чувствительности к андрогенам по мере увеличения длины CAG-повторов гена AR. Полученные нами результаты на группе мужчин с СД2 отличаются от данных, описанных в исследованиях на здоровых добровольцах, для которых эти взаимосвязи не были выявлены [11, 12, 14].

Хорошо известно об ароматизации тестостерона в эстрадиол во многих тканях, в том числе и в жировой. Учитывая преимущественно абдоминальный тип ожирения у обследованных пациентов, можно было предположить наличие взаимосвязей уровня эстрадиола с числом CAG-повторов гена AR. Проведенный нами анализ не выявил значимого влияния полиморфизма гена AR на концентрацию эстрадиола в отличие от ряда работ [6, 15], показавших эту зависимость.

На сегодняшний день данные о влиянии андрогенов на липидный метаболизм крайне противоречивы. Поэтому одной из задач исследования было оценить влияние полиморфизма гена AR, моделирующего через активность андрогенового рецептора чувствительность к тестостерону. Число CAG-повторов гена AR имело обратную зависимость $\beta=-0,125$ ($p=0,026$) с показателем общего ХС, уровнем липопротеидов низкой плотности $\beta=-0,102$ ($p=0,039$) и индексом атерогенности $\beta=-0,47$ ($p=0,01$). В нашем исследовании полиморфизм гена AR статистически значимо не влиял на уровни ЛВП у мужчин, страдающих СД, что отличается от данных, полученных на здоровых добровольцах, выявивших положительную корреляцию числа CAG-повторов и уровня ЛВП [11].

Взаимосвязи уровней глюкозы и HbA_{1c} с числом CAG-повторов гена AR оказались статистически не значимыми ($p>0,05$). Таким образом, можно судить об отсутствии значимого влияния длины полиморфизма CAG-повторов гена AR на показатели углеводного обмена у мужчин с СД2.

Интерес представляют результаты анализа биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции. Несмотря

Таблица 3

Результаты регрессионной оценки влияния длины CAG-повторов гена AR на биохимические и инструментальные параметры		
Параметр	β -коэффициенты регрессии	p
ОХС	-0,125	0,026
ЛНП	-0,102	0,039
ИА	-0,47	0,01
T общий	0,687	0,049
p-селектин	13,077	0,047
Резистин	0,203	0,032
ЭЗВ, %	-5,952	0,040
ЛСК на фоне ЭЗВ	-3,887	0,018
Базальный диаметр ПА	-0,49	0,024

Примечание: ИА – индекс атерогенности

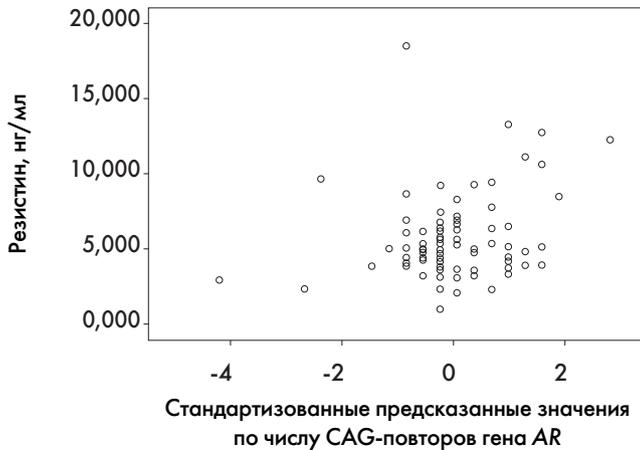


Рис. 2. Диаграмма рассеяния концентрации резистина от предсказанных по числу CAG-повторов гена AR значений (регрессионный анализ).

на важную роль таких молекул, как ICAM-1, VCAM-1, е-селектин в формировании дисфункции эндотелия, а также их взаимосвязь с концентрацией тестостерона, показанную в ряде работ [16, 17, 18], наше исследование не выявило их статистически значимой взаимосвязи с длиной полиморфизма CAG-повторов гена AR. Однако число CAG-повторов значимо коррелировало с уровнями р-селектина ($\beta=13,08$; $p=0,049$) и резистина ($\beta=0,23$; $p=0,032$). Взаимосвязи концентраций резистина и р-селектина в зависимости от числа тринуклеотидных повторов в гене рецептора AR представлены на рисунках 2 и 3 соответственно.

Диаграммы рассеяния на рис. 2 и рис. 3 указывают на значимую взаимосвязь резистина и р-селектина с числом CAG-повторов гена AR, а, следовательно, и с чувствительностью рецепторов к действию андрогенов. Положительные значения регрессии показывают увеличение концентрации маркеров дисфункции эндотелия с удлинением CAG-повторов гена AR, что отражает снижение чувствительности андрогеновых рецепторов к действию тестостерона.

При оценке сосудодвигательной функции эндотелия, по данным пробы с реактивной гиперемией, были выявлены значимые отрицательные взаимосвязи полиморфизма гена AR с показателем прироста диаметра ПА в ответ на компрессию ($\beta=-5,952$, $p=0,04$), а также базового диаметра ПА ($\beta=-0,49$, $p=0,024$) и ЛСК ($\beta=-3,88$, $p=0,018$) при ЭЗВ. Отрицательная регрессия в данном случае указывает на ослабление сосудодвигательной функции эндотелия при увеличении числа CAG-повторов, что связано с уменьшением вазопротекторного действия тестостерона, реализуемого через активность гена AR.

Заключение

Большее число CAG-повторов в гене рецептора AR через ослабление чувствительности к андрогенам при-

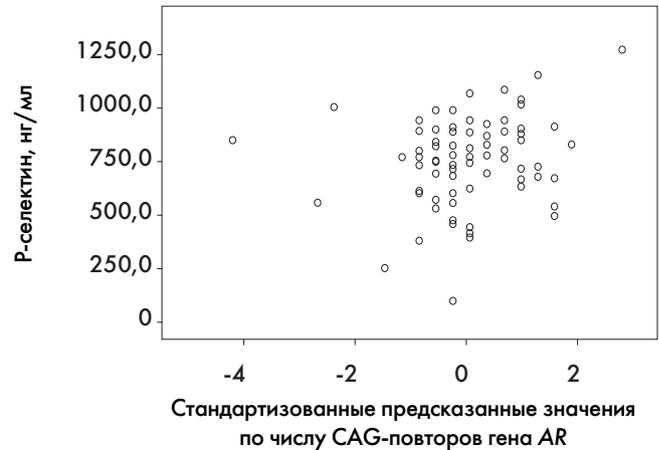


Рис. 3. Диаграмма рассеяния концентрации р-селектина от предсказанных по числу CAG-повторов гена AR значений (регрессионный анализ).

водит к нарушению функции эндотелия у мужчин с СД2. Увеличение числа CAG-повторов в гене рецептора AR сопровождается снижением параметров ЭЗВ в ходе пробы с реактивной гиперемией вместе с усилением продукции р-селектина и резистина. Таким образом, увеличение количества CAG-повторов гена рецептора AR может быть расценено как предиктор развития и прогрессии сердечно-сосудистых поражений у мужчин с СД2. Необходимы дальнейшие исследования, которые позволят определить диапазон CAG-повторов гена рецептора AR, который бы являлся предиктором сердечно-сосудистых заболеваний и мог быть использован для отбора пациентов с высоким риском дисфункции эндотелия.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, в рамках гранта № 14-25-00052. Авторы статьи заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов: Хрипун И.А. – сбор материала, анализ полученных данных, написание текста; Воробьев С.В. – концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных; Коган М.И. – концепция и дизайн исследования, написание текста; Ниворожкина Л.И. – статистическая обработка данных.

Благодарности

Авторы выражают благодарность заведующей кафедрой математической статистики, эконометрики и актуальных расчетов РГЭУ, д.э.н. профессору Ниворожкиной Л.А. за статистическую обработку данных.

Список литературы

- Kelly DM, Jones TH. Testosterone and cardiovascular risk in men. *Frontiers of hormone research*. 2014;43:1-20. doi: 10.1159/000360553
- Muraleedharan V, Jones TH. Testosterone and mortality. *Clinical endocrinology*. 2014;81(4):477-487. doi: 10.1111/cen.12503
- Channer KS. Endogenous testosterone levels and cardiovascular disease in healthy men. *Heart*. 2011;97(11):867-869. doi: 10.1136/hrt.2010.217414
- Akishiita M, Hashimoto M, Ohike Y, et al. Low testosterone level is an independent determinant of endothelial dysfunction in men. *Hypertension research*. 2007;30(11):1029-1034. doi: 10.1291/hypres.30.1029.
- Хрипун И.А., Гусова З.Р., Ибишев Х.С., и др. Эндотелиальная дисфункция у мужчин: взгляд клинициста. // Бюллетень сибирской медицины. – 2014. – Т. 13. – №5 – С.169-178. [Khripun IA, Gusova ZR, Ibishev HS, et al. Endotelialnaya dysfunktsia u muzhin: vzglyad klinitsista. *Bulleten' sibirskoy medicini*. 2014;13(5):169-178. (in Russ).]
- 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. *Clinical endocrinology*. 2011;74(5):624-630. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.03969.x
- Grassetti D, Giannandrea F, Paoli D, et al. Androgen receptor polymorphisms and testicular cancer risk. *Andrology*. 2015;3(1):27-33. doi: 10.1111/j.2047-2927.2014.00252.x
- Sun JH, Lee SA. Association between CAG repeat polymorphisms and the risk of prostate cancer: a meta-analysis by race, study design and the number of (CAG)_n repeat polymorphisms. *International journal of molecular medicine*. 2013;32(5):1195-1203. doi: 10.3892/ijmm.2013.1474
- Delli Muti N, Tirabassi G, Buldreghini 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: 10.1007/s12020-014-0193-2
- 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. – №2 – С.118. [Kogan MI, Kireev AU. Razlichia urovney testosterona i polimorfizma androgenovogo receptora u pazientov s simptomnoy dobrokachestvennoy hyperplasiyeprostaty v zavisimosti ot seksualnoy aktivnosti. *Andrologia i genitalnaya hirurgia*. 2009;(2):118. (in Russ).]
- Zitzmann M, Brune M, Kornmann B, et al. The CAG Repeat Polymorphism in the AR Gene Affects High Density Lipoprotein Cholesterol and Arterial Vasoreactivity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(10):4867-4873. doi: 10.1210/jcem.86.10.7889
- 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: 10.1161/HYPERTENSIONA.114.04221
- Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. – М.: МИА;2006. [Dedov II, Shestakova MV. *Saharniy diabet i arterialnaya gipertenzia*. Moscow: MIA; 2006. (in Russ).]
- Goutou M, Sakka C, Stakias N, et al. AR CAG repeat length is not associated with serum gonadal steroids and lipid levels in healthy men. *International journal of andrology*. 2009;32(6):616-622. doi: 10.1111/j.1365-2605.2008.00908.x
- Huhtaniemi IT, Pye SR, Limer KL, et al. Increased estrogen rather than decreased androgen action is associated with longer androgen receptor CAG repeats. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009;94(1):277-284. doi: 10.1210/jc.2008-0848
- Toke J, Czirjak G, Bezzegh A, et al. Effects and significance of estradiol in men. *Orvosi hetilap*. 2014;155(23):891-896. doi: 10.1556/OH.2014.29914
- McGrath KC, Hill MD, McRobb LS, Heather AK. The androgen receptor drives the sex-specific expression of vascular cell adhesion molecule-1 in endothelial cells but not lipid metabolism genes in monocyte-derived macrophages. *Hormone molecular biology and clinical investigation*. 2010;2(1):203-209. doi: 10.1515/HMBCI.2010.022
- Zhang X, Wang L, Dou Y, et al. Testosterone and estradiol modulate TNF-alpha-induced expression of adhesion molecules in endothelial cells. *Methods and findings in experimental and clinical pharmacology*. 2002;24(3):125-130. doi: 10.1358/mf.2002.24.3.802295

Хрипун Ирина Алексеевна

к.м.н., доцент кафедры эндокринологии с курсом детской эндокринологии ФПК и ППС РостГМУ, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

E-mail: khripun.irina@gmail.com

Воробьев Сергей Владиславович

д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии с курсом детской эндокринологии ФПК и ППС РостГМУ, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Коган Михаил Иосифович

д.м.н., профессор, директор НИИ урологии и нефрологии РостГМУ, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация