

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА АНДРОГЕНОВОГО РЕЦЕПТОРА И НЕСЛУЧАЙНОЙ ИНАКТИВАЦИИ ХРОМОСОМЫ X В ПАТОГЕНЕЗЕ АНДРОГЕННОЙ АЛОПЕЦИИ

А.Н. МАРЕЕВА

Role of polymorphism of the androgen receptor gene and non-random x chromosome inactivation in the pathogenesis of androgenic alopecia

A.N. MAREYEVA

Об авторах:

А.Н. Мареева — врач-дерматовенеролог консультативно-диагностического отделения, ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва

Представлены данные о молекулярно-генетических исследованиях механизмов развития андрогенной алопеции, а также взаимосвязи полиморфизма гена андрогенового рецептора по CAG-повтору в 1-м экзоне с андрогензависимыми заболеваниями, в том числе облысением.

Ключевые слова: алопеция, андрогеновый рецептор, полиморфизм гена.

The article presents data on molecular and genetic studies of mechanisms of development of androgenic alopecia as well as correlation between polymorphism of the androgen receptor gene by the CAG repeat length in exon 1 and androgen-dependent diseases including alopecia.

Key words: alopecia, androgen receptor, genetic polymorphism.

Андрогенная алопеция — заболевание, характеризующееся патологическим выпадением и истончением волос, преимущественно в лобно-теменной области. Различные виды алопеции составляют до 8% в структуре дерматологических заболеваний, из которых более 80% приходится на андрогенное выпадение волос [1]. Однако подходы к терапии андрогенной алопеции не всегда позволяют добиться существенных положительных результатов, что связано с особенностями патогенеза заболевания, а также применяемых методов диагностики.

В развитии облысения основная роль отводится повышенному образованию циркулирующих андрогенов, генетически обусловленной повышенной чувствительности волосяных фолликулов к андрогенам, в том числе при их нормальном синтезе в организме [2—4].

Известно, что волосяной фолликул входит в состав пилосебацеального комплекса, функционирование которого регулируется стероидными гормонами, в большей степени дигидротестостероном и тестостероном [5, 6]. Под действием фермента 5 α -редуктазы тестостерон в волосяном фолликуле трансформируется в дигидротестостерон, который после связывания с андрогеновым рецептором запускает механизмы,

приводящие к прекращению роста волоса (см. рис.). Однако уровень андрогенов и их основных метаболитов часто не превышает референсных значений у пациентов с андрогенным выпадением волос, что затрудняет тактику ведения больных. Недостаточная изученность патогенеза заболевания обуславливает низкую эффективность существующих лечебных мероприятий и диктует необходимость проведения дальнейших исследований, направленных на уточнение механизмов, лежащих в основе развития облысения, которое сопряжено с косметическими дефектами и значительно снижает качество жизни больных, в особенности женщин молодого возраста [7].

В цикле роста волос выделяют несколько фаз в соответствии с происходящими изменениями метаболических процессов в фолликуле: фаза анагена (активного роста), занимающая по длительности в среднем 5—7 лет, промежуточная — катагена (покоя), продолжающаяся около 1—3 нед., и фаза телогена (выпадения), продолжительность которой составляет около 3 мес.

Андрогены, воздействуя на клетки волосяного фолликула, приводят к уменьшению продолжительности фазы анагена, снижению диаметра волосяного фолликула и волоса, скорости роста волос, а также изменению соотношения анагеновых и телогеновых волос [8—10].

В последние годы изучение роли генетических факторов в развитии андрогенной алопеции ста-

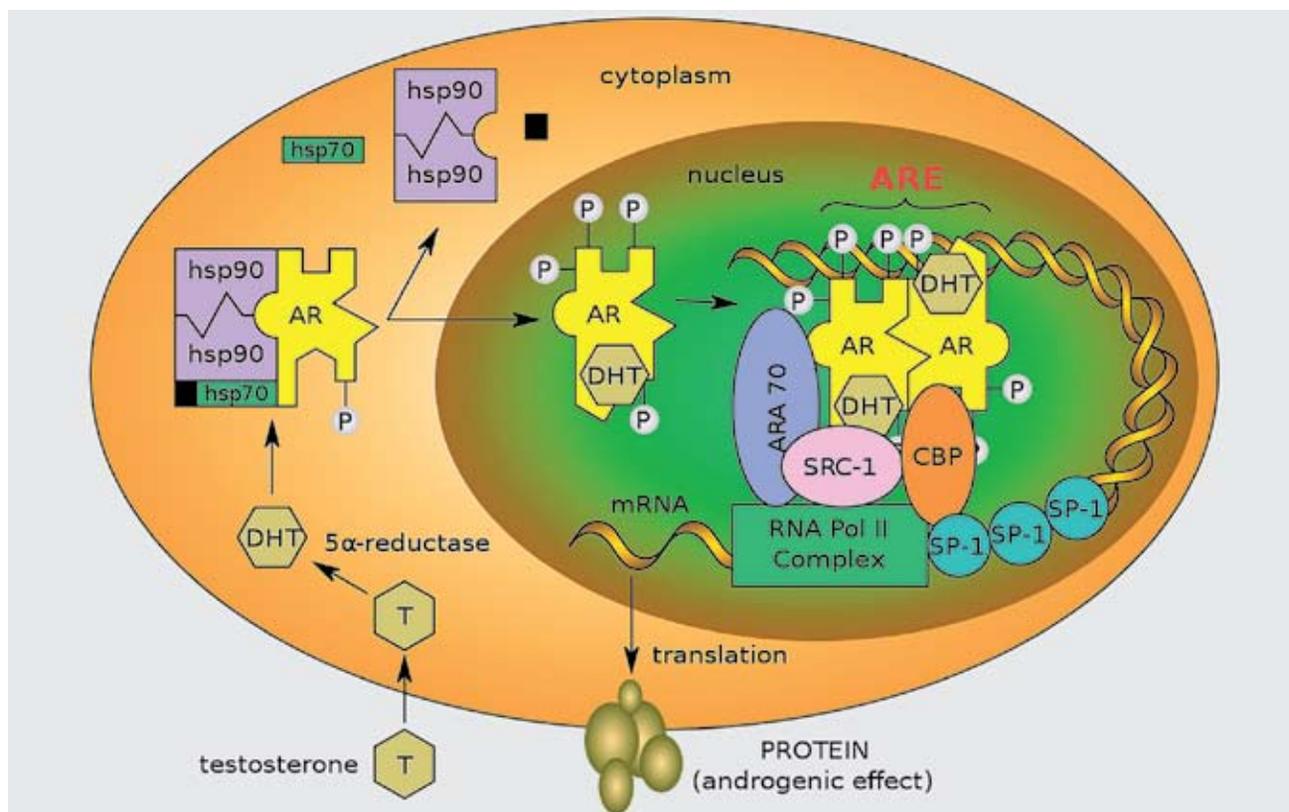


Рис. Механизмы реализации эффектов андрогенов (J. Marcus, 2010)

На рисунке изображена цепь последовательных реакций, приводящих к реализации андрогенных эффектов в клетке-мишени: превращение тестостерона (testosterone) в дигидротестостерон (DHT) под действием фермента 5 α -редуктазы (5 α -reductase), образование биологически активного комплекса андроген-андрогеновый рецептор (AR), конформационные изменения рецептора с последующим синтезом белковых продуктов (PROTEIN)

ло одним из приоритетных направлений научных исследований, в особенности у пациентов с отсутствием гиперандрогении, определяемой рутинными методами диагностики. Заболевание носит полигенный характер наследования, до настоящего времени триггерный ген не определен [4, 11, 12]. Изучение генов 5 α -редуктазы и ароматазы не выявило их существенной роли в генезе заболевания [11–13].

В настоящее время активно обсуждается значение гена андрогенового рецептора в реализации генетической предрасположенности к возникновению андрогензависимой алопеции [14–19]. Ген андрогенового рецептора принадлежит к семейству ядерных факторов транскрипции, расположен на X-хромосоме в положении Xq 11–12 и имеет три функциональных домена: трансактиваторный домен, ДНК-связывающий домен, лигандсвязывающий домен [20, 21]. Ген андрогенового рецептора содержит полиморфный участок CAG-повторов в 1-м экзоне, который кодирует полиглутаминовую цепь на N-конце трансактиваторного домена [20, 22]. В общей популяции число CAG-повторов гена андрогенового рецептора варьирует от 11 до 35, чаще всего аллель содержит около 20 повторов [23, 24].

В научной литературе последних лет имеется значительное количество публикаций, свидетельствующих о зависимости функциональной активности андрогенового рецептора от количества CAG-повторов [25–29]. Считается, что чем меньше CAG-повторов содержит ген андрогенового рецептора, тем выше его транскрипционная активность, и наоборот [25, 30–44]. Возможный молекулярный механизм зависимости активности рецептора от изменений полиглутаминовых последовательностей был описан P. Hsiao и C. Chang в 1999 г. [45]. После установления взаимосвязи количества CAG-повторов в 1-м экзоне гена андрогенового рецептора и степени его активности был изучен полиморфизм гена андрогенового рецептора по CAG-повтору при различных андрогензависимых заболеваниях, таких как акне, гирсутизм, синдром поликистозных яичников, андрогенная алопеция [24]. Однако результаты исследований носят противоречивый характер. Некоторые исследования показали, что количество CAG-повторов коррелирует с уровнем свободного тестостерона в сыворотке крови [39, 46]. Однако в ряде других работ подобной связи не обнаружено [37, 47–49].

У женщин зависимость уровня половых гормонов от полиморфизма гена андрогенового рецептора по CAG-повтору широко изучалась при синдроме поликистозных яичников в связи с социальной значимостью заболевания и развитием бесплодия у большей части пациенток. В некоторых исследованиях была продемонстрирована достоверная связь укорочения CAG-повтора с синдромом поликистозных яичников у пациенток с нормальным уровнем андрогенов [32, 50]. Т. Hickey выявил удлинение CAG-повтора при повышенном уровне тестостерона в сыворотке крови [34]. N. Xita и соавт. констатировали повышенный уровень андрогенов при экспрессии аллелей с уменьшенным числом CAG-повторов у женщин с синдромом поликистозных яичников только при наличии у них длинных аллелей гена полового стероидсвязывающего глобулина (TAAАА)n [51]. J.J. Kim и соавт. опубликовали данные исследований, в которых установлена взаимосвязь пониженного уровня свободного тестостерона в плазме крови с наличием коротких цепей GAG-повтора андрогенового рецептора [50]. В 2008 г. F. Van Nieuwerburgh и его коллеги выявили пониженные показатели содержания лютеинизирующего гормона (ЛГ), соотношения ЛГ/ФСГ (фолликулостимулирующий гормон), андростендиона, дигидротестостерона в плазме крови пациенток с числом CAG-повторов менее 21 [52].

Существующие данные о влиянии полиморфизма гена андрогенового рецептора на формирование и течение андрогенной алопеции у женщин мало численны. M. Sawaya и соавт. в своей работе обнаружили связь укорочения гена андрогенового рецептора по CAG-повтору с возникновением андрогенной алопеции [53]. Однако M. el-Samahy и соавт. не выявили достоверной зависимости развития заболевания с полиморфизмом гена [19].

По данным R. Sinclair и соавт. у мужчин, страдавших болезнью Кеннеди (спинально-бульбарной мышечной атрофией), характеризующейся увеличением тринуклеотидных повторов CAG в гене андрогенового рецептора более 40, выявлялся пониженный риск возникновения андрогенной алопеции [54]. Этот факт свидетельствует также о том, что увеличение длины CAG-повтора модифицирует функциональную активность андрогенового рецептора, изменяя возможности рецептора по преобразованию сигналов половых гормонов, и тем самым объясняет снижение чувствительности волосяных фолликулов к воздействию андрогенов. N. Wakisaka и соавт. выявили у мужчин с короткими CAG-повторами в гене андрогенового рецептора более выраженную степень тяжести облысения, а также большую эффективность финастериды, блокатора 5 α -редуктазы, при использовании его в лечении данной группы пациентов [55].

Приведенные данные литературы позволяют предположить наличие взаимосвязи полиморфизма гена андрогенового рецептора по CAG-повтору и формирования изменений функциональной активности

самого рецептора у пациентов с алопецией, что клинически может проявляться гиперчувствительностью волосяных фолликулов к воздействию андрогенов.

Изменения на уровне гена андрогенового рецептора могут быть взаимосвязаны с неслучайной инактивацией хромосомы X. Инактивация хромосомы X заключается в транскрипционном выключении у женщин одной из хромосом X, отцовской или материнской. Этот процесс, открытый Лайоном, происходит случайным образом для обеспечения одинакового количества функционирующих X-сцепленных генов у представителей обоих полов [56, 57]. В то же время возможна неслучайная инактивация без формирования каких-либо патологических состояний, частота ее встречаемости в популяции, по данным литературы, составляет 1,5—3,5% [58]. Неслучайная инактивация хромосомы X была выявлена в экстраэмбриональных тканях, а также при некоторых патологических состояниях [32, 34, 57, 59—62].

Инактивация хромосомы X приводит к предпочтительному метилированию и подавлению более длинного аллеля из пары аллелей андрогенового рецептора и экспрессированию более короткого и более функционального аллеля активной хромосомы X, что, возможно, и объясняет повышенную чувствительность тканей к андрогенам. S. Lappalainen и соавт. установили значимость выявления неслучайной инактивации хромосомы X при оценке полиморфизма гена андрогенового рецептора по CAG-повтору [63]. При обследовании 39 женщин постменопаузального возраста I. Вгum и соавт. обнаружили связь уровня общего тестостерона (> 0, 56 нг/мл) в периферической крови и индекса свободного тестостерона с частотой выявления неслучайной инактивации хромосомы X и уменьшенного числа CAG-повторов андрогенового рецептора [65].

В современных условиях для исследования особенностей X-инактивации используются преимущественно молекулярно-генетические методы. Они основаны на использовании метилирования цитозина CpG динуклеотидов в положении 5', что является особенностью неактивной хромосомы. X.R. Allen и соавт. в 1992 г. предложили выявлять сдвиг X-инактивации с помощью метилчувствительной рестрикции двух HpaII и HhaI сайтов в интроне 1 гена андрогенового рецептора (HUMARA), подвергающегося X-инактивации и локализованного в участке Xq13, с дальнейшим проведением количественного ПЦР-анализа участка, состоящего из консервативной последовательности с HpaII и HhaI сайтами и полиморфной последовательности CAG-повторов [66]. В дальнейшем L. Villard и соавт. предложили не проводить рестрикцию HhaI сайтов, а ограничиться только HpaII для получения более достоверных результатов [67—69]. Таким образом, наиболее распространенным и общепринятым методом выявления инактивации хромосомы X на данный момент является метилчувствительная количественная флуорес-

центная полимеразная цепная реакция, основанная на определении дифференциального метилирования активной и неактивной хромосомы X.

Частота неслучайной инактивации X-хромосомы и полиморфизм гена андрогенового рецептора зависят от национальной принадлежности изучаемой популяционной группы, поэтому результаты зарубежных исследований нельзя экстраполировать на популяцию России [32, 33, 38, 53, 57, 70–72]. Данные отечественных авторов относительно выявляемости неслучайной инактивации хромосомы X и полиморфизма гена андрогенового рецептора по CAG-повтору достаточно малочисленны и касаются изучения их возможной роли в патогенезе таких андрогензависимых заболеваний, как синдром поликистозных яичников, преждевременное истощение яичников. Работы о влиянии изменений хромосомы X на развитие андрогенной алопеции у жителей России в литературе отсутствуют. Вследствие чего исследования в данном направлении имеют научно-практическое значение с позиций изучения патогенетических механизмов развития облысения и поиска гена-кандидата, ответственного за предрасположенность к развитию заболевания.

Таким образом, существующие методы диагностики не всегда позволяют выявить этиологически значимые факторы, способствующие формированию патологического выпадения волос, что приводит к неудачам в лечении и усиливает социальную дезадаптацию пациентов. В последние годы генетические механизмы рассматриваются в качестве основных в реализации чувствительности волосяных фолликулов к действию половых гормонов.

Перспективным направлением научных исследований по изучению патогенеза андрогенного выпадения волос, в особенности у пациентов с нормальными показателями стероидного профиля, является применение молекулярно-генетических методов с целью выяснения возможной патогенетической роли полиморфизма гена андрогенового рецептора по CAG-повтору и неслучайной инактивации хромосомы X. Выявление индивидуальных генетических нарушений у больных андрогензависимой алопецией может способствовать их целенаправленному отбору для проведения медикаментозной терапии, позволит повысить эффективность оказываемой медицинской помощи данной категории пациентов.

Литература

1. Машкиллейсон А.А. Алопеция. Лечение кожных болезней: Рук. для врачей. Под ред. А.Л. Машкиллейсона. М.: Медицина, 1990; 460–468.
2. Sinclair R. Male pattern androgenetic alopecia. *Br Med J* 1998; 317: 865–9.
3. Hoffmann R., Happle R. Current understanding of androgenetic alopecia. Part I: ethiopathogenesis. *Eur J Dermatol* 2000; 10: 319–2.
4. Nyholt D.R., Gillespie N.A., Heath A.C., Martin N.G. Genetic basis of male pattern baldness. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 1561–4.
5. Deplewski D., Rosenfield R.L. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev* 21: 363–392, 2000.
6. Alonso L.C., Rosenfield R.L. Molecular genetic and endocrine mechanisms of hair growth. *Horm Res* 2003; 60: 1–13.
7. Cash T.F., Price V.H., Savin R.C. Psychological effects of androgenetic alopecia on women: Comparisons with balding men and with female control subjects. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 568–75.
8. Inui S., Fukuzato Y., Nakajima T. et al. Identification of androgen-inducible TGF- β 1 derived from dermal papilla cells as key mediator in androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2003; 8: 69–71.
9. Inaba M., McKinstry C.T., Ezaki T. The process of replacement of vellus hairs by coarse hairs. *J Dermatol Surg Oncol* 1981; 7: 732–6.
10. Ellis J.A., Sinclair R., Harrap S.B. Androgenetic alopecia: pathogenesis and potential for therapy. *Expert Rev Mol Med* 2002; 2002: 1–11.
11. Ellis J.A., Stebbing M., Harrap S.B. Genetic analysis of the male pattern baldness and the 5 α -reductase genes. *J Invest Dermatol* 1998; 110: 849–53.
12. Price V.H. Androgenetic alopecia in women. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2003; 8: 24–27.
13. Yip L., Zaloumis S., Irwin D., Severi G., Hopper J., Giles G., Harrap S., Sinclair R., Ellis J. Gene-wide association study between the aromatase gene (CYP19A1) and female pattern hair loss. *Br J Dermatol* 2009; 161 (2): 289–94.
14. Hillmer A.M., Flaquer A., Hanneken S., Eigelshoven S., Kortüm A.K., Brockschmidt F.F., Golla A., Metzgen C., Thiele H., Kolberg S., Reinartz R., Betz R.C., Ruzicka T., Hennies H.C., Kruse R., Nöthen M.M. Genome-wide scan and fine-mapping linkage study of androgenetic alopecia reveals a locus on chromosome 3q26. *Am J Hum Genet* 2008; 82 (3): 737–43.
15. Ellis J.A., Harrap S.B. The genetics of androgenetic alopecia. *Clin Dermatol* 2001; 19: 149–54.
16. Tosti A., Piraccini B.M., Iorizzo M., Voudouris S. The natural history of androgenetic alopecia. *J Cosmet Dermatol* 2005; Jan; 4 (1): 41–3.
17. Hillmer A.M., Hanneken S., Ritzmann S. et al. Genetic variation in the human androgen receptor gene is the major determinant of early-onset androgenetic alopecia. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 140–8.
18. Hayes V.M., Severi G., Eggleton S.A. et al. The E211 G > A androgen receptor polymorphism is associated with a decreased risk of metastatic prostate cancer and androgenetic alopecia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 993–6.
19. el-Samahy M.H., Shaheen M.A., Saddik D.E., Abdel-Fattah N.S., el-Sawi M.A., Mahran M.Z., Shehab A.A. Evaluation of androgen receptor gene as a candidate gene in female androgenetic alopecia. *Int J Dermatol* 2009; Jun; 48 (6): 584–7.
20. Lubahn D.B., Joseph D.R., Sullivan P.M., Willard H.F., French F.S., Wilson E.M. Cloning of human androgen receptor complementary DNA and localization to the X chromosome. *Science* 1988; 240: 327–330.
21. Brown C.J., Goss S.J., Lubahn D.B., Joseph D.R., Wilson E.M., French F.S., Willard H.F. Androgen receptor locus on the human X chromosome: regional localization to Xq11–12 and description of a DNA polymorphism. *Am J Hum Genet* 1989; 44: 264–269.
22. Chang C., Kokontis J., Liao S. Molecular-cloning of human and rat complementary-DNA encoding androgen receptors. *Science* 1988; 240: 324–326.
23. Edwards A., Hammond H.A., Jin L., Caskey C.T., Chakraborty R. Genetic variation at five trimeric and tetrameric tandem repeat loci in four human population groups. *Genomics* 1992; 12: 241–253.
24. Rajender S., Singh L., Thangaraj K. Phenotypic heterogeneity of mutations in androgen receptor gene. *Asian J Androl* 2007; 9: 147–179.
25. Chamberlain N.L., Driver E.D., Miesfeld R.L. The length and location of the CAG trinucleotide repeats in the androgen receptor N-terminal domain affect transactivation function. *Nucleic Acids Res* 1994; 22: 3181–6.
26. Choong C.S., Kempainen J.A., Zhou Z.X., Wilson E.M. Reduced androgen receptor gene expression with first exon CAG repeat expansion. *Mol Endocrinol* 1996; 10: 1527–35.
27. Gao T., Marcelli M., McPhaul M.J. Transcriptional activation and transient expression of the human androgen receptor. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1996; 59: 9–20.
28. Ding D., Xu L., Menon M., Veer Reddy G.P., Barrack E.R. Effect of short CAG (Glutamine) repeat on human androgen receptor function. *Prostate* 2004; 58: 23–32.
29. Ding D., Xu L., Menon M., Veer Reddy G.P., Barrack E.R. Effect of GGC (Glycine) repeat length polymorphism in the human androgen receptor on androgen action. *Prostate* 2004; 9999: 1–7.
30. 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: 184–188.

31. Tut T.G., Ghadessy F.J., Trifiro M.A., Pinsky L., Yong E.L. Long polyglutamine tracts in the androgen receptor are associated with reduced trans-activation, impaired sperm production, and male infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3777–3782.
32. Mifsud A., Ramirez S., Yong E.L. Androgen receptor gene CAG trinucleotide repeats in anovulatory infertility and polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3484–3488.
33. Westberg L., Baghaei F., Rosmond R., Hellstrand M., Landén M., Jansson M., Holm G., Bjornorp P., Eriksson E. Polymorphisms of the androgen receptor gene and the estrogen receptor β gene are associated with androgen levels in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2562–2568.
34. Hickey T., Chandy A., Norman R.J. The androgen receptor CAG repeat polymorphism and X-chromosome inactivation in Australian Caucasian women with infertility related to polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 161–165.
35. Shibata A., Stamey T.A., McNeal J.E., Cheng I., Peehl D.M. Genetic polymorphisms in the androgen receptor and type II 5 α -reductase genes in prostate enlargement. *J Urol* 2001; 166: 1560–1564.
36. Giovannucci E., Stampfer M.J., Krithivas K., Brown M., Dahl D., Brufsky A., Talcott J., Hennekens C.H., Kantoff P.W. The CAG repeat within the androgen receptor gene and its relationships to prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 3320–3323.
37. Zitzmann M., Brune M., Kornmann B., Gromoll J., Junker R., Nieschlag E. The CAG repeat polymorphism in the androgen receptor gene affects bone density and bone metabolism in healthy males. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55: 649–657.
38. Ellis J.A., Stebbing M., Harrap S.B. Polymorphism of the androgen receptor gene is associated with male pattern baldness. *J Invest Dermatol* 2001; 116: 452–455.
39. Krithivas K., Yurgalevitch S.M., Mohr B.A., Wilcox C.J., Batter S.J., Brown M., Longcope C., McKinlay J.B., Kantoff P.W. Evidence that the CAG repeat in the androgen receptor gene is associated with the age-related decline in serum androgen levels in men. *J Endocrinol* 1999; 162: 137–142.
40. Lim H.N., Chen H., McBride S., Dunning A.M., Nixon R.M., Hughes I.A., Hawkins J.R. Longer polyglutamine tracts in the androgen receptor are associated with moderate to severe undermasculinized genitalia in XY males. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 829–834.
41. Dejager S., Bry-Gauillard H., Bruckert E., Eymard B., Salachas F., LeGuern E., Tardieu S., Chadarevian R., Giral P., Turpin G. A comprehensive endocrine description of Kennedy's disease revealing androgen insensitivity linked to CAG repeat length. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3893–3901.
42. Buchanan G., Yang M., Cheong A., Harris J.M., Irvine R.A., Lambert P.F., Moore N.L., Raynor M., Neufing P.J., Coetzee G.A. et al. Structural and functional consequences of glutamine tract variation in the androgen receptor. *Hum Mol Genet* 2004; 13: 1677–1692.
43. Irvine R.A., Ma H., Yu M.C., Ross R.K., Stallcup M.R., Coetzee G.A. Inhibition of p160-mediated coactivation with increasing androgen receptor polyglutamine length. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 267–274.
44. MacLean H.E., Choi W.T., Rekaris G. et al. Abnormal androgen receptor binding affinity in subjects with Kennedy's disease (spinal and bulbar muscular atrophy). *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 508–16.
45. Hsiao P.W., Chang C. Isolation and characterization of ARA160 as the first androgen receptor N-terminal-associated coactivator in human prostate cells. *J Biol Chem* 1999; 274: 22373–22379.
46. Crabbe P., Bogaert V., De Bacquer D., Goemaere S., Zmierzczak H., Kaufman J.M. Part of the interindividual variation in serum testosterone levels in healthy men reflects differences in androgen sensitivity and feedback setpoint: contribution of the androgen receptor polyglutamine tract polymorphism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3604–3610.
47. Walsh S., Zmuda J.M., Cauley J.A., Shea P.R., Metter E.J., Hurley B.F., Ferrell R.E., Roth S.M. Androgen receptor CAG repeat polymorphism is associated with fat-free mass in men. *J Appl Physiol* 2005; 98: 132–137.
48. Van Pottelbergh I., Lumbroso S., Goemaere S., Sultan C., Kaufman J.M. Lack of influence of the androgen receptor gene CAG-repeat polymorphism on sex steroid status and bone metabolism in elderly men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55: 659–666.
49. Alevizaki M., Cimponeriu A.T., Garofallaki M., Sarika H.L., Alevizaki C.C., Papamichael C., Philippou G., Anastasiou E.A., Lekakis J.P., Mavrikakis M. The androgen receptor gene CAG polymorphism is associated with the severity of coronary artery disease in men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59: 749–755.
50. Kim J.J., Choung S.H., Choi Y.M., Yoon S.H., Kim S.H., Moon S.Y. Androgen receptor gene CAG repeat polymorphism in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2008; 90 (6): 2318–23.
51. Xita N., Georgiou I., Lazaros L., Psafaki V., Kolios G., Tsatsoulis A. The role of sex hormone-binding globulin and androgen receptor gene variants in the development of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2008; 23: 693–698.
52. Van Nieuwerburgh F., Stoop D., Cabri P., Dhont M., Deforce D., De Sutter P. Shorter CAG repeats in the androgen receptor gene may enhance hyperandrogenicity in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2008; Dec; 24 (12): 669–73.
53. Sawaya M.E., Shalita A.R. Androgen receptor polymorphisms (CAG repeat lengths) in androgenetic alopecia, hirsutism, and acne. *J Cutan Med Surg* 1998; 3: 9–15.
54. Sinclair R., Rodney, Greenland K.J., Egmond S. van, Hoedemacker C., Chapman A., Zajac J.D. Men with Kennedy disease have a reduced risk of androgenetic alopecia. *British Journal of Dermatology* 2007; 157; 2: 290–294.
55. Wakisaka N., Taira Y., Ishikawa M. et al. Effectiveness of finasteride on patients with male pattern baldness who have different androgen receptor gene polymorphism. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2005; 10: 293–4.
56. Lyon M. Gene action in the X-chromosome of the mouse (*Mus musculus* L.). *Nature* 1961; 22: 372–373.
57. Sato K., Uehara S., Hashiyada M. et al. Genetic significance of skewed X-chromosome inactivation in premature ovarian failure. *Am J Med Genetics* 2004.
58. Lanasa M., Hogge W., Hoffman E. The X chromosome and recurrent spontaneous abortions: The significance of transmanifesting carriers. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 934–8.
59. Uehara S., Tamura M., Nate M. et al. X-chromosome inactivation in the human trophoblast of early pregnancy. *J Hum Genet* 2000; 45: 119–26.
60. Uehara S., Sato K., Hashiyada M. et al. X-chromosome inactivation patterns in 45,X/46,XX mosaics. *J Hum Genet* 2001; 46: 126–31.
61. Heard E., Clerc P., Avner P. X-chromosome inactivation in mammals. *Ann Rev Genet* 1997; 31: 571–610.
62. Sirianni N., Pereira J., Pillotto R., Hoffinan E.P. Rett syndrome: Confirmation of X-linked dominant inheritance, and localization of the gene to Xq28. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 1552–8.
63. Lappalainen S., Utraiainen P., Kuulasmaa T. et al. Androgen Receptor Gene CAG Repeat Polymorphism and X-Chromosome Inactivation in Children with Premature Adrenarche. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2008; 93; 4: 1304–1309.
64. Vottero A., Stratakis C.A., Ghizzoni L., Longui C.A., Karl M., Chrousos G.P. Androgen receptor-mediated hypersensitivity to androgens in women with nonhyperandrogenic hirsutism: skewing of X-chromosome inactivation. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1091–1095.
65. Brum I.S., Spritzer P.M., Paris F., Maturana M.A., Audran F., Sultan C. Association between androgen receptor gene CAG repeat polymorphism and plasma testosterone levels in postmenopausal women. *J Soc Gynecol Invest* 2005; Feb; 12 (2): 135–4.
66. Allen R.C., Zoghbi H.Y., Moseley A.B., Rosenblatt H.M., Belmont J.W. Methylation of HpaII and HhaI sites near the polymorphic CAG repeat in the human androgen-receptor gene correlates with X-chromosome inactivation. *Am. J. Hum. Genet* 1992; 51: 1229–1239.
67. Villard L., Kpebe A., Cardoso C., Chelly J., Tardieu M., Fontes M. Two affected boys in a Rett syndrome family: clinical and molecular findings. *Neurology* 2000; 55: 1188–1193.
68. Villard L., Levy N., Xiang F., Kpebe A., Labelle V., Chevillard C., Zhang Z., Shwartz C.E., Tardieu M., Chelly J., Anvert M., Fontes M. Segregation of a totally skewed pattern of X chromosome inactivation in four familial cases of Rett syndrome without MECP2 mutation: implication for the disease. *J. Med. Genet* 2001; 38: 435–442.
69. Plenge R.M., Stevenson R.A., Lubs H.A., Schwartz C.E., Willard H.F. Skewed X-chromosome inactivation is a common feature of X-linked mental retardation disorders. *Am. J. Hum. Genet* 2002; 71: 168–173.
70. Jaaskelainen J., Korhonen S., Voutilainen R., Hippelainen M., Heinonen S. Androgen receptor gene CAG length polymorphism in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2005; 83: 1724–1728.
71. Legro R.S., Shahbahrani B., Lobo R.A., Kovacs B.W. Size polymorphisms of the androgen receptor among female Hispanics and correlation with androgenic characteristics. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 701–706.
72. Mohlig M., Jurgens A., Spranger J., Hoffmann K., Weickert M.O., Schlosser H.W., Schill T., Brabant G., Schuring A., Pfeiffer A.F. et al. The androgen receptor CAG repeat modifies the impact of testosterone on insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 127–130.