

Клиническое значение полиморфизмов генов 5 α -редуктазы и андрогенорецепторов при раке предстательной железы

О.Б. Лоран¹, И.В. Лукьянов¹, Д.Ю. Тузов¹, А.Н. Тюльпак²

¹Кафедра урологии и хирургической андрологии РМАПО; ²Отделение наследственных эндокринопатий и лаборатория молекулярной диагностики Эндокринологического научного центра Росздрава, Москва

CLINICAL SIGNIFICANCE OF 5 α -REDUCTASE AND ANDROGEN RECEPTOR GENE POLYMORPHISMS IN PROSTATE CANCER

O. B. Loran¹, I. V. Lukyanov¹, D. Yu. Tuzov¹, A.N. Tyulpakov²

¹Department of Urology and Surgical Andrology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education; ²Department of Hereditary Endocrinopathies and Laboratory of Molecular Diagnosis, Endocrinology Research Center, Russian Agency for Health Care, Moscow

The development of prostate cancer is inseparably linked with the effect of androgens on the fundamental prostatic intracellular processes, such as proliferation, apoptosis, which is realized through a number of second messengers. Major of them are the AR gene encoding androgen receptors and the SRD5A2 gene encoding 5 α -reductase enzyme. This paper deals with the study of the role of these genes in prostate cancer.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) — часто встречающееся злокачественное новообразование у мужчин, характеризующееся неуклонным ростом заболеваемости и смертности. В настоящее время РПЖ занимает 2-е место в мире после рака легкого среди причин смерти мужчин от злокачественных новообразований. Летальность в первый год жизни после верификации диагноза составляет около 30%, что связано с низкой выявляемостью заболевания на начальных его стадиях и поздней обращаемостью пациента [1]. В настоящее время заболеваемость РПЖ неуклонно растет, в России в 2005 г. она составила 17,8 на 100 тыс. мужского населения [2]. Основу канцерогенеза РПЖ составляет стройная цепь генетических и фенотипических изменений. Выявление болезни на ранних стадиях является первоочередной задачей клиницистов. Широкое внедрение в повседневную практику определения простатического специфического антигена (ПСА) в сочетании с трансректальной мультифокальной биопсией предстательной железы (ПЖ) под ультразвуковым наведением позволило выявлять большее число заболеваний на ранних стадиях, когда применимо радикальное лечение.

Однако уровень ПСА в силу ряда причин может увеличиваться, тем самым в некоторых случаях приводя к гипердиагностике.

Быстрые темпы роста заболеваемости заставляют более углубленно изучать механизмы гормональной регуляции, молекулярно-генетические аспекты РПЖ.

Развитие доброкачественной гиперплазии ПЖ (ДГПЖ) и злокачественный рост РПЖ неразрывно связаны с влиянием андрогенов на внутриклеточные процессы клеток ПЖ.

Поиск генетических маркеров часто основывается на свойствах гена и путях метаболизма его бел-

ковой продукции. Таким образом, гены, вовлеченные в каскад биосинтеза и метаболизма андрогенов, можно выделить как вероятные маркеры РПЖ.

Как развитие ДГПЖ, так и злокачественный рост РПЖ неразрывно связаны с влиянием андрогенов на фундаментальные внутриклеточные процессы клеток ПЖ, такие как пролиферация, апоптоз, реализующимся через ряд вторичных посредников. Основными из них являются ген андрогенового рецептора — АР (AR), кодирующий рецепторы к андрогенам, а также ген 5 α -редуктазы — 5 α R (SRD5A2), кодирующий фермент 5 α R.

Андрогены (тестостерон — ТТ, дигидротестостерон — ДГТ) принадлежат к группе стероидных гормонов. Основным циркулирующим андрогеном является ТТ, который синтезируется в клетках Лейдига. Процесс биосинтеза ТТ регулируется лютеинизирующим гормоном гипофиза. Более 97% ТТ находится в связанном состоянии, и только 3% является биологически активной формой, играя важную роль в дифференцировке, росте и функции ПЖ [3].

В клетках ПЖ ТТ превращается в более активный внутриклеточный андроген — 5 α -ДГТ при непосредственном участии фермента 5 α R 1-го и 2-го типа. В настоящее время хорошо изучены 2 типа 5 α R. Для первого типа характерна нейтральная рН среды с преимущественной локализацией в коже головы, печени и преобладанием низкой концентрации в ПЖ. Фермент 5 α R кодируется одноименным геном SRD5A1, который локализуется в коротком плече хромосомы 5p15. Второй тип фермента 5 α R представлен в тканях ПЖ, семенных пузырьках, коже гениталий и имеет высокую концентрацию в ПЖ. Данный фермент кодируется геном SRD5A2, расположенным в коротком плече хромосомы 2p23 [4].

Ген SRD5A1 имеет 3 биаллельных ДНК-полиморфизма, включающие бессимптомные изменения

в кодоне 30 экзона 1 (*CGG* по отношению к *CGC*, оба кодируются аргинином). Аланин-116 кодирует последовательность нуклеотидов *GCA* или *GCG*, и этот полиморфизм оказывает влияние на *NspI* во втором экзоне. Треонин-160 характерен для *ACG*- и *ACA*-кодона в экзоне 3 [5].

Широко известны, по крайней мере, 3 полиморфизма гена *5αR* 2-го типа, а именно: *A49T* — замещение аланина-49 на трионин в кодоне 49, *V89L* — замещение валина-89 на лейцин в кодоне 89, а также динуклеотидный (*TA*)*n*-повтор. Оба полиморфизма — *A49T* и *V89L* — локализуются в 1-м экзоне гена *SRD5A2*, в то время как полиморфизм (*TA*)*n*-повтор (тиминаденин-динуклеотидный повтор) расположен в 3' нетранслируемой области экзона 5 [6].

В исследованиях *in vitro* было показано, что мутация Т-аллели полиморфизма *A49T* повышает активность гена *SRD5A2* [6], в то же время мутация полиморфизма *V89L* снижает активность гена *SRD5A2* [7]. М. Tong и соавт. [8] исследовали взаимосвязь между полиморфизмом *A49T* гена *SRD5A2* и риском развития РПЖ. В исследование были включены 112 пациентов, страдающих РПЖ, и 89 больных ДГПЖ. По данным авторов, не выявлено достоверной разницы в обеих группах при наличии полиморфизма *A49T*.

В противоположность предыдущему исследованию, М. S. Cicek и соавт. [9] оценили соотношение 5 полиморфизмов генов *SRD5A2*, *CYP17* и *AR* с риском развития РПЖ. В исследовании приняли участие 920 пациентов. Обнаружена ассоциация полиморфизма гена *SRD5A2* — *V89L* с повышением риска развития РПЖ (относительный риск — ОР 2,35, $p=0,001$) или более агрессивных форм (ОР 1,63, $p=0,06$). Эти исследования подтвердили тот факт, что полиморфизм гена *SRD5A2* — *V89L* может влиять на риск развития РПЖ. Фермент *5αR*2 традиционно считался основным клинически значимым ферментом, так как присутствовал в больших концентрациях в тканях ПЖ и проявлял высокую связывающую способность к ТТ по сравнению с ферментом *5αR*1 [10].

Роль фермента *5αR*1 вызывает повышенный интерес, и проведенные недавно исследования пересмотрели наше понимание в отношении влияния этих двух изоэнзимов. Сейчас уже ясно, что фермент *5αR*1 может играть более существенную роль, в частности в развитии и прогрессии РПЖ [11].

Некоторые исследования показали, что экспрессия *5αR*1 больше при РПЖ по сравнению с уровнем мРНК и белка в тканях ДГПЖ, в то время как активность и экспрессия *5αR*2 снижается [12].

Изоэнзим *5αR*2 преимущественно располагается в цитоплазме, в злокачественных клетках ПЖ и ДГПЖ. В свою очередь *5αR*1 перемещается в ядро клетки при ДГПЖ, распространяясь в основном в цитоплазме клеток аденокарциномы [13].

У. Хи и соавт. [14] выдвинули предположение, согласно которому ДГТ, связываясь с АР в стромальных клетках ПЖ, способствует секреции пептидных факторов роста (андромединов), проникающих из стромы в эпителий. В злокачественных клетках ПЖ молекулярное изменение происходит по причине смещения андрогенрецепторной оси от паракринового пути к аутокринному.

Следовательно, ДГТ, связываясь с АР в ядре злокачественной клетки, инициирует продукцию факторов роста, которые в свою очередь поддерживают рост опухолевых клеток.

Проявление андрогенового эффекта ТТ и ДГТ в ПЖ осуществляется посредством белка АР, который обычно связывается с белками теплового шока в неактивном состоянии. Связанный андроген вызывает диссоциацию белков теплового шока, гиперфосфорилиацию, конформационные изменения и димеризацию рецептора. Комплексное соединение лиганд—рецептор перемещается к ядру клетки, где связывается с определенным участком ДНК, названным андрогенчувствительным элементом, располагающимся в пределах промотора (нуклеотид, запускающий транскрипцию) андрогенчувствительного гена. Вместе с андрогенассоциированным белком и другими транскрипционными факторами АР в состоянии осуществить высоко- или низкоуровневую регуляцию транскрипции нескольких генов [15].

Андрогены усиливают экспрессию циклинзависимых киназ 2 и 4, которые, как известно, подавляются ингибитором клеточного цикла p16. Протеин p16 является опухолевым супрессором, останавливающим клеточный цикл в фазе G1/S путем связывания комплекса циклин D1-CDK4/CDK6 и ингибируя фосфорилирование протеина ретинобластомы. Установлено, что гиперэкспрессия циклина D1 и повреждение белка p16INK4a приводят к усилению фосфорилирования pRB и, соответственно, вступлению клетки в синтетическую фазу [16].

Таким образом, можно сказать, что основной эффект андрогенов в клетках АР заключается в усилении активности циклинзависимой киназы и стимуляции клеток для перехода в S-фазу клеточного цикла, тем самым индуцируя клеточную пролиферацию [17].

Следует отметить, что действие андрогенов в ПЖ определяется не только концентрацией ДГТ, но и некоторыми другими факторами, включающими содержание ТТ, активность некоторых ключевых ферментов, уровень белка АР и его коактиваторов, уровень фактора роста и его рецепторов и, возможно, других факторов, которые еще не изучены.

Ген АР — *AR* локализуется на половой Xq 11—12-й хромосоме и имеет длину более чем 90 kb. АР является членом семейства генов, относящихся к стероидгормонрецепторной фамилии. Открытая

рамка считывания гена разделена 8 экзонами. Экзон гена *AR* кодирует определенную функциональную область схожего белка, регулируя структуру других стероидгормонрецепторных генов.

Первый экзон кодирует N-терминальный трансактивационный домен (NTD), являющийся транскрипционной регуляторной областью белка. Экзоны 2 и 3 кодируют центральный ДНК-связанный домен (DBD). Экзоны с 4-го по 8-й кодируют C-терминальный домен (LBD) [3].

NTD *AR* кодируется единственным экзонам, который содержит в себе 2 полиморфизма тринуклеотидных повторов. Первый *CAG*-повтор кодирует полиглутаминовый регион, находящийся в NTD, необходимый для полной лигандиндуцированной транскрипции. Второй тринуклеотидный повтор — *GGN* или полиглицин. Две области этих повторов разделены 248 аминокислотами неполиморфной последовательности. Одна из важных функций продукта гена *AR* заключается в активации экспрессии других генов и транспорте андрогенов [18].

В наблюдениях выявлено, что укорочение повторов *CAG* в гене *AR* обуславливает высокую трансактивационную активность на *AR* и повышает сродство к андрогенам [19].

В гене *AR* *CAG* отмечено от 8 до 30 повторов в длине полиморфизма. Удлинение *AR*-генов при увеличении числа *CAG*-последовательностей сопровождается уменьшением активности *AR* и их аффинитета для андрогенов. Увеличение числа *CAG*-повторов более 40 может быть причиной возникновения нейромускулярных спинальных расстройств, бульбарной мышечной атрофии, которая также ассоциируется с недостаточной верилизацией [20].

Такие функциональные особенности *AR* могут обеспечивать протективное антиканцерогенное действие, в то время как повышение аффинитета «коротких» *AR* приводит к хронической андрогенной гиперстимуляции ПЖ и возрастанию риска развития РПЖ [21].

Короткая длина *CAG*-повтора (<17 или <23 в разных исследованиях) коррелирует с риском развития РПЖ. В нескольких исследованиях также обнаружена ассоциация между короткой длиной *CAG*-повтора, распространенной формой и высокой стадией РПЖ.

Второй полиморфизм гена *AR* — *GGN*-повтор, или полиглицин-повтор, менее изучен. Несмотря на то что *GGN*-повтор гена *AR* представлен в меньшей степени, чем полиморфизм *CAG*-повтора, в ряде исследований зафиксирована взаимосвязь между длиной *GGN*-повтора и развитием РПЖ. Короткие варианты *GGN*-повторов (<14 и <16 в зависимости от исследования) выявили зависимость с риском развития РПЖ [22].

В другой работе установлено, что длинный *GGN*-повтор (≥ 16) ассоциировался с повышенным риском рецидивирования РПЖ [23].

По данным ряда авторов, мутации полиморфизмов вышеперечисленных генов могут оказывать влияние на канцерогенез [3, 11, 22], однако результаты проведенных исследований весьма противоречивы. Учитывая вышеизложенное, нами проведен анализ распределения полиморфизмов генов *SRD5A2* и *AR* среди пациентов, страдающих РПЖ.

Материалы и методы

В исследование были включены 180 человек: 90 пациентов с РПЖ, которые были разделены на 3 равные группы согласно стадии заболевания, и 90 — группа контроля. Средний возраст пациентов составил $67,5 \pm 5,7$ года. Исследуемым материалом послужила венозная кровь. Забор крови для молекулярно-генетических исследований осуществлялся в пробирки, содержащие этилендиаминуксусную кислоту (ЭДТА). Выделение ДНК из цельной крови проводилось с использованием коммерческих наборов Wizard Genomic DNA Purification Kit («Промега», США). Определение полиморфных аллельных вариантов *A49T* и *V89L* *SRD5A2* осуществлялось методом аллельспецифической полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием протокола амплификации геномной ДНК. Визуализация продуктов ПЦР проводилась посредством электрофореза в 2% агарозном геле. При амплификации с применением обратных праймеров — *A49* или *T49* длина ампликона составляла 153 пары нуклеотидов, при амплификации с использованием обратных праймеров — *V89* или *L89* — 273 пары нуклеотидов.

Определение числа *CAG*-повторов в экзоне 1 гена *AR* происходило методом прямого секвенирования. Амплификация фрагмента экзона 1 гена *AR* выполнялась с использованием следующей пары олигонуклеотидов:

- 5'-CGCATCATCACAGCCTGTTGA-3', ARE1F;
- 5'-GCCTGTGGGGCCTCTACGATG-3', AR_CAG_R.

Качество ампликона оценивалось при проведении электрофореза в 1% агарозном геле. При удовлетворительном качестве ПЦР-продуктов проводилась их очистка с применением наборов PCR Purification Kit («Promega»). Концентрация очищенных ПЦР-продуктов устанавливалась с помощью спектрофотометра Biophotometr (Eppendorf). Примерно 10 нг очищенного ПЦР-продукта использовалось в последующем для секвенирования.

Для сравнения средних двух независимых выборок применяли *t*-критерий Стьюдента, непараметрический критерий Манна—Уитни и родственный ему парный критерий Вилкоксона. Достоверность

между частотными показателями оценивалась при помощи критерия χ^2 . Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводили с помощью метода Spearman. Расчет ОР производили по формуле: $ОР = (a/(a+b))/(c/(c+d))$. Для вычисления вероятности развития заболевания при наличии нескольких параметров, дихотомических переменных и независимых переменных использовался метод бинарной логистической регрессии.

Вероятность наступления события для некоторого случая рассчитывалась по формуле:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}},$$

где $z = b_1 \times X_1 + b_2 \times X_2 + \dots + b_n \times X_n + a$.

Результаты и обсуждение

На первом этапе анализа результатов проведенного исследования осуществлялась оценка распределения полиморфизма *A49T* гена *SRD5A* в группе больных РПЖ и группе контроля. Анализ наблюдаемых и ожидаемых частот показал, что у пациентов с РПЖ и у группы контроля частота встречаемости аллелей полиморфизма *A49T* гена *SRD5A2* статистически не различалась.

Для изучения влияния генотипа *SRD5A2* на РПЖ нами проанализировано аллельное распределение полиморфизма *A49T* гена *SRD5A2* у больных РПЖ в зависимости от стадии заболевания. При анализе мы также не получили статистически достоверных данных.

На втором этапе происходило сравнение аллельного распределения полиморфизма *V89L* гена *SRD5A2* у пациентов с РПЖ и в группе контроля.

Генотип *VV* полиморфизма *V89L* гена *SRD5A2* определялся у 55 (55%) больных РПЖ и у 40 (44%) здоровых добровольцев, генотип *VL* — у 33 (37%) и у 41 (46%), генотип *LL* — у 7 (8%) и у 9 (10%) пациентов соответственно.

Таким образом, при анализе распределения генотипа *VV* полиморфизма *V89L* гена *SRD5A2* у больных РПЖ и здоровых добровольцев мы получили достоверное различие ($p=0,04$). При этом чувствительность составила 52,2%, специфичность — 52,1%. Распределение в частоте носительства генотипов *VL* и *LL* статистически отличалось от контрольной группы ($p=0,09$).

Для изучения влияния генотипа *V89L* на развитие РПЖ в исследуемых группах был проведен анализ в зависимости от стадии заболевания. При анализе распределения частот носительства генотипов *VV*, *VL* и *LL* в 1-й группе не получено статистически значимой разницы по сравнению с контрольной группой ($p=0,07$; $\chi^2=9,8$).

Расчет ОР развития локализованной формы РПЖ у пациентов с *VV*-, *VL*- и *LL*-генотипом по сравнению с контрольной группой выявил, что на-

личие полиморфизма *V89L* у такой группы больных не влияет на риск развития локализованной формы заболевания. Для генотипа *VV* ОР 1, доверительный интервал — ДИ 0,69—1,57, для генотипа *VL* ОР 0,95, для генотипа *LL* ОР 0,43.

Во 2-й группе при анализе распределения частот носительства генотипа *VL* получена статистическая разница по сравнению с контрольной группой ($p=0,05$; $\chi^2=7,8$).

Расчет ОР продемонстрировал, что гомозиготные аллели *VV* и *LL* не оказывают влияния на развитие местно-распространенной формы РПЖ, для генотипа *VV* ОР 0,9, для генотипа *LL* ОР 1. Однако при анализе гетерозиготной аллели *VL* риск развития местно-распространенного РПЖ возрастает в 1,2 раза (ОР 1; ДИ 1—1,7), чувствительность — 50%, специфичность — 56,5%.

Мы не выявили закономерности между развитием агрессивных форм РПЖ и носительством генотипов *VL* ($p=0,06$) и *LL* ($p=0,07$).

При анализе распределения частот носительства гомозиготного генотипа *VV* в 3-й группе получена статистически значимая разница по сравнению с контрольной группой ($p=0,04$). При расчете ОР мы пришли к выводу, что у пациентов—носителей генотипа *VV* риск развития метастатического РПЖ в 1,7 раза выше, ДИ 1,2—2. Чувствительность метода составила 66,7%, специфичность — 51,1%.

Расчет ОР развития метастатического РПЖ в нашем исследовании показал, что носительство *VL*- и *LL*-генотипов не оказывает влияния на развитие метастатической формы РПЖ: ОР для генотипа *VL* — 0,43, а для генотипа *LL* — 0,42.

Нами также было проанализировано распределение *CAG*-тринуклеотидных повторов (*CAG*<17 и <21) при РПЖ и в группе контроля. В группе с РПЖ носительство *CAG*<17 определяется у 5 человек, что составило 6%, в контрольной группе такой вариант не встречался, что свидетельствует о причастности мутации *AP* к развитию РПЖ. При анализе распределения частот носительства генотипов *CAG*<21 получена статистически значимая разница по сравнению с контрольной группой ($p=0,04$). При наличии полиморфизма *CAG*<21 риск развития РПЖ возрастает в 1,7 раза (ОР 1,7; ДИ 1,12—3,02), чувствительность — 31,1%, специфичность — 79,3%.

Проведена оценка распределения тринуклеотидных повторов *CAG*<21 в группах пациентов с РПЖ и в группе контроля. При анализе распределения частот носительства генотипа *CAG*<21 в 3-й группе получена статистически значимая разница по сравнению с контрольной группой ($p=0,04$; $\chi^2=9,8$). При расчете ОР установлено, что в 1-й группе вероятность возникновения локализованной формы РПЖ отсутствует (ОР 1,2; ДИ 0,46—3,1) по сравнению с контролем.

При анализе во 2-й группе выявлена тенденция к генерализации процесса, которая выражалась в увеличении риска развития РПЖ практически вдвое при наличии полиморфизма *CAG*<21 гена *AR*, (ОР 1,9; ДИ 1,05—4,3), чувствительность составила 23,3%, специфичность — 79,3%. И наконец, в 3-й группе риск развития метастатической формы РПЖ втрое выше (ОР 3,3; ДИ 2,6—4,14).

Мы также провели анализ генотипа *V89L*+*CAG*<21 в группах пациентов с РПЖ и в контрольной группе. При анализе распределения частот носительства генотипа *IV*+*CAG*<21 в 3-й группе получена статистически значимая разница по сравнению с контрольной группой ($p=0,04$).

Расчет ОР показал, что при сочетании *IV*+*CAG*<21 риск развития метастатического РПЖ возрастает в 4,7 раза (ОР 4,7; ДИ 2—8,2). При этом чувствительность составила 93%, специфичность — 42,1%.

Нами исследовалась связь между развитием РПЖ и носительством полиморфизмов генов *SRD5A2* и *AR*. Расчет бинарной логистической регрессии (p) выявил, что в группе пациентов с генерализованной формой РПЖ при сочетании гомозиготного генотипа *IV* полиморфизма *V89L* гена

SRD5A2 и полиморфизма *CAG*<21 гена *AR* — $p=0,79$.

Следовательно, с большей долей вероятности можно утверждать, что носительство сочетания генотипов *IV*+*CAG*<21 способно привести к развитию метастатического РПЖ.

Заключение

В результате нашего исследования мы пришли к выводу, что полиморфизм *A49T* гена *SRD5A2* не влияет на риск развития РПЖ, однако носительство гомозиготного *IV* варианта полиморфизма *V89L* гена *SRD5A2* увеличивает риск развития метастатической формы РПЖ практически вдвое (ОР 1,7; ДИ 1,2—2).

При анализе результатов 2-й группы выявлена тенденция к генерализации процесса практически вдвое при наличии полиморфизма *CAG*<21 гена *AR* (ОР 1,9; ДИ 1,05—4,3). Носительство полиморфизма *CAG*<21 гена *AR* в 3-й группе увеличивает риск развития метастатического РПЖ втрое (ОР 3,3; ДИ 2,7—4,14). Сочетание гомозиготной *IV* аллели и *CAG*<21 увеличивает вероятность развития агрессивных форм РПЖ более чем в 4,5 раза (ОР 4,7; ДИ 2—8,2). Тем не менее, для того чтобы сделать окончательные выводы о диагностической ценности полиморфизмов *V89L* и *CAG*-повторов, требуется дальнейшее их изучение.

Литература

1. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л. Клинические рекомендации. Онкология. Гриф УМО по медицинскому образованию. М.: Гэотар-Медиа, 2006.
2. Сивков А.В., Чернышев И.В., Перепанова Т.С. и др. Скрининг рака предстательной железы. В кн.: Методические рекомендации. М., 2006.
3. Edwards P.G. Molecular biology of the androgen receptor. *J Clin Oncol* 2002;20(13):3001—15.
4. Andersson S., Berman D.M., Jenkins E.P. et al. Deletion of steroid 5 α -reductase-2 gene in male pseudohermaphroditism. *Nature* 1991;354:159—61.
5. Jenkins E.P., Hsieh C.-L., Milatovich A. et al. *Genomics* 1991;11:1102—12.
6. Makridakis N.M., Ross R.K., Pike M.C. Association of mis-sense substitution in *SRD5A2* gene with prostate cancer in African-American and Hispanic men in Los Angeles, USA. *Lancet* 1999;354:975—8.
7. Makridakis N.M., di Salle E., Reichardt J.K. Biochemical and pharmacogenetic dissection of human steroid 5 α -reductase type II. *Pharmacogenetics* 2000;10:407—13.
8. Tong M., Xu Z., Ai J.K. et al. Association of polymorphism in testosterone 5 α -reductase II genotype and prognosis factors of prostate cancer. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2005;25—85(19):1319—21.
9. Cicek M.S., Conti D.V., Curran A. et al. Association of prostate cancer risk and aggressiveness to androgen pathway genes: *SRD5A2*, *CYP17*, and the *AR*. *Prostate* 2004;59(1):69—76.
10. Silver R.I., Wiley E.L., Davis D.L. Expression and regulation of steroid 5 α -reductase 2 in prostate disease. *J Urol* 1994;152:433—7.
11. Thomas L.N., Douglas R.C., Lazier C.B. et al. Type 1 and Type 2 5 α -Reductase Expression in the Development and Progression of Prostate Cancer. *Eur Urol* 2007;52(4):1082—7.
12. Titus M.A., Gregory C.W., Ford 3rd O.H. et al. Steroid 5 α phareductase isozymes I and II in recurrent prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11:4365—71.
13. Thomas L.N., Douglas R.C., Vessey J.P. 5 α -reductase type 1 immunostaining is enhanced in some prostate cancers compared with benign prostatic hyperplasia epithelium. *J Urol* 2003;170:2019—25.
14. Xu Y., Dalrymple S.L., Becker R.E. et al. Pharmacologic basis for the enhanced efficacy of dutasteride against prostatic cancers. *Clin Cancer Res* 2006;12:4072—9.
15. Kousteni S., Bellido T., Plotkin L.I. et al. Nongenotropic, sex-nonspecific signaling through the estrogen or androgen receptors: dissociation from transcriptional activity. *Cell* 2001;104:719—30.
16. Lu S., Tsai S.Y., Tsai M.J. Regulation of androgen-dependent prostatic cancer cell growth: androgen regulation of *CDK2*, *CDK4*, and *CKI p16* genes. *Cancer Res* 1997;57:4111—6.
17. Lee D.K., Chang C. Endocrine mechanisms of disease: expression and degradation of androgen receptor: mechanism and clinical implication. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4043—54.
18. Ross R.K., Pike M.C., Coetzee G.A. Androgen metabolism and prostate cancer: establishing a model of genetic susceptibility. *Cancer Res* 1998;58:4497—504.
19. Feldman D. Androgen and vitamin D receptor gene polymorphisms: the long and short of prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1997;85:1571—9.
20. La Spada A.R., Wilson E.M., Lubahn D.B. et al. Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nature* 1991;352:77—9.
21. George D. et al. The role androgen receptor and prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2003;11:3273—9.
22. Hsing A.W., Gao Y.T., Wu G. et al. Polymorphic *CAG* and *GGN* repeat lengths in the androgen receptor and prostate cancer risk: a population-based case control study in China. *Cancer Res* 2000;60:5111—6.
23. Edwards S.M., Badzioch M.D., Minter R. et al. Androgen receptor polymorphisms: association with prostate cancer risk, relapse, and overall survival. *Int J Cancer* 1999;84:458—65.