

УДК 575:577.175.624

<https://doi.org/10.21603/-I-IC-99>

ЭТНИЧЕСКИЕ РАЗЛИЧИЯ ДЛИНЫ САG-ПОВТОРОВ В ГЕНЕ АНДРОГЕНОВОГО РЕЦЕПТОРА И УРОВНЯ ТЕСТОСТЕРОНА У МОЛОДЫХ МУЖЧИН СИБИРСКОГО РЕГИОНА РОССИИ

М.А. Онопченко, Г.В. Васильев, А.В. Осадчук, Л.В. Осадчук
«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского
отделения Российской академии наук», г. Новосибирск, Россия

Аннотация

Цель работы состояла в том, чтобы выявить этнические различия в количестве САG-повторов гена андрогенового рецептора (*AR*), антропометрических и гормональных показателях у мужчин трёх этнических групп (славяне, буряты и якуты), проживающих в Российской Федерации. Андрогеновый рецептор опосредует у мужчин эффекты андрогенов на широкий спектр органов и тканей. Для гена *AR* характерен полиморфизм САG-повторов, который может быть этно-зависимым признаком и определять функциональные и морфогенетические эффекты тестостерона. Проведенное исследование позволило установить этнические различия в длине САG-повторов: у славян, бурят и якутов длина САG-повторов составила (медианы) 23, 24 и 25 триплетов соответственно, а также в антропометрических и гормональных показателях. Концентрация лютеинизирующего гормона была выше у бурят, чем у славян или якутов, но уровень тестостерона был самым низким у бурят по сравнению со славянами или якутами.

Ключевые слова: андрогеновый рецептор, САG-повторы, тестостерон, этнос.

Распространенной причиной мужского бесплодия является нарушение гормональной регуляции репродуктивных процессов, в частности андрогенами. Многие физиологические и морфогенетические эффекты андрогенов на широкий спектр органов и тканей специфически опосредованы андрогеновым рецептором (*AR*): в онтогенезе *AR* у мужчин влияет на половую дифференцировку, развитие скелета, массу тела, формирование вторичных половых признаков; у взрослых – регуляцию сперматогенеза, сексуальность и агрессивное поведение (Giagulli et al., 2014; Xiao et al., 2016). Ген, кодирующий *AR*, локализован на длинном плече X-хромосомы (локус Xq12) и содержит 8 экзонов. Для гена *AR* характерно наличие в 1 экзоне САG-повторов (цитозин-аденин-гуанин), которые транскрибируются в различное число полиглутамина (Krausz, Riera-Escamilla, 2018). Андрогеновый рецептор является лиганд-зависимым ядерным транскрипционным фактором (Davey, Grossmann, 2016; Xiao et al., 2016). Нормальный диапазон САG-повторов составляет 6-40 триплетов (Davey, Grossmann, 2016; Осадчук и др., 2022). У мужчин негроидной расы максимальный диапазон САG-повторов варьирует в диапазоне 13-34 триплета, хотя некоторые популяции имеют более длинные САG-повторы; у мужчин европеоидной расы, живущих в разных регионах мира, диапазон находится в пределах 9-31 повтора; у мужчин монголоидной расы, живущих в Восточной Азии, диапазон самый широкий и охватывает 6-40 триплетов (Осадчук и др., 2022). Цель данной работы состояла в том, чтобы выяснить этнические различия в длине САG-повторов гена *AR*, антропометрических и гормональных показателях у мужчин, проживающих в России.

В исследовании приняли участие здоровые мужчины добровольцы из общей популяции, в основном студенты и преподаватели вузов, проживающие в городах Сибирского региона России. Обследованы 1324 участника, средний возраст которых составлял 25,4 года. Критерием исключения было наличие заболеваний в острой форме или хронической в фазе обострения, применение лекарственных препаратов или анаболиков. Все участники заполнили анкету, содержащую информацию о возрасте, месте и дате рождения,

национальности, семейном положении, профессии, перенесенных или текущих заболеваний. На основании анкетных данных сформированы три этнические группы – славян (русские, украинцы, белорусы), бурят и якутов. При оценке этнической принадлежности принималось во внимание национальность матери, отца, бабушек и дедушек. Количество участников славян составило 697, бурят – 208, якутов – 134.

У всех участников измеряли массу тела, рост, окружность талии, бедер и рассчитывали ИМТ по формуле масса тела в кг/рост в м². Образцы крови брали натощак из локтевой вены в утренние часы. Кровь центрифугировали, сыворотку хранили при -40⁰С до определения в ней гормонов. В данной работе для определения концентрации лютеинизирующего гормона (ЛГ), тестостерона (Т) и эстрадиола (Е₂) в сыворотке крови иммуноферментным методом использовали коммерческие наборы («Алкор Био», «Хема», Россия) и микропланшетный 8-ми канальный автоматический фотометр Multiskan Ascent («Thermo Electron Corporation», США).

Анализ числа СAG-повторов в гене *AR* проводился методом фрагментного анализа и капиллярного электрофореза на секвенаторе «Нанофор-05». Метод позволяет определять относительную длину продукта по отношению к стандарту длин и основан на разделении ДНК на фракции по молекулярной массе. Для амплификации фрагмента гена *AR* использована пара праймеров F: -5'-TCCAGAATCTGTTCCAGAGCGTG-3', и R: -5'-GCTGTGAAGGTTGCTGTTCCAT-3'. При проведении ПЦР для фрагментного анализа в качестве прямого праймера использована смесь из 50% праймера F и 50% флуоресцентно меченого праймера F-FAM: -5'-FAM-TCCAGAATCTGTTCCAGAGCGTG-3, при проведении ПЦР для секвенирования флуоресцентно меченый праймер не использовался. Для проведения ПЦР использована реакционная смесь для ПЦР-РВ производства Синтол (Россия). Анализ проводился на секвенаторе «Нанофор-05» с капилляром 50 см и полимером ПДМА-6. Количество СAG-повторов рассчитывалась относительно лестницы маркерных фрагментов длины, которая состояла из восьми фрагментов (12, 19, 23, 25, 27, 29, 33 СAG повтора). Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ STATISTICA, версия 8.0 (StatSoft Inc, США).

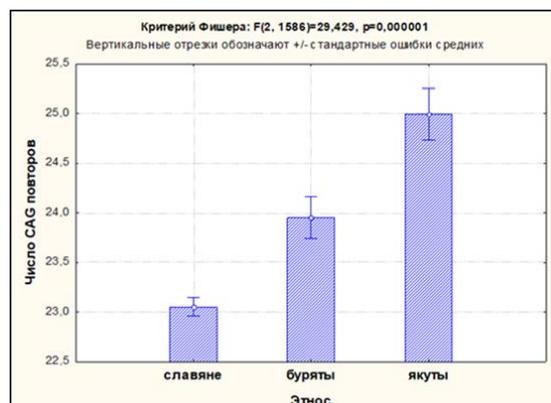


Рис. 1. Влияние этнического фактора на длину СAG-повторов гена *AR* у мужчин разных этнических групп.

Установлены достоверные этнические различия по числу СAG-повторов в гене андрогенового рецептора (рис. 1, таблица). Медианы количества СAG-повторов составили для славян 23, для якутов - 25, буряты занимали промежуточное положение - 24. Распределение *AR* СAG-повторов достоверно отличалось между всеми этническими группами. Согласно критерию Хи-квадрат, распределение частот СAG-аллелей значительно различалось среди славянских, бурятских и якутских мужчин (рис. 2). В частности, распределение частот различалось между славянами и бурятами ($\chi^2_{15} = 26,86, p < 0,03$); бурятами и якутами ($\chi^2_{12} = 23,74, p < 0,02$); якутами и славянами ($\chi^2_{13} = 66,97, p = 0,001$).

Славяне имели максимальный диапазон (7-36 повторов, всего 24 аллеля), якуты - наименьший диапазон (18-32 повтора, всего 14 аллелей), а буряты - средний диапазон (11-39 повторов, всего 20 аллелей). Наиболее распространенными CAG-аллелями были 22 (16.3%), 22 (12.9%) и 25 (21,6%) триплетов в славянской, бурятской и якутской группах, соответственно.

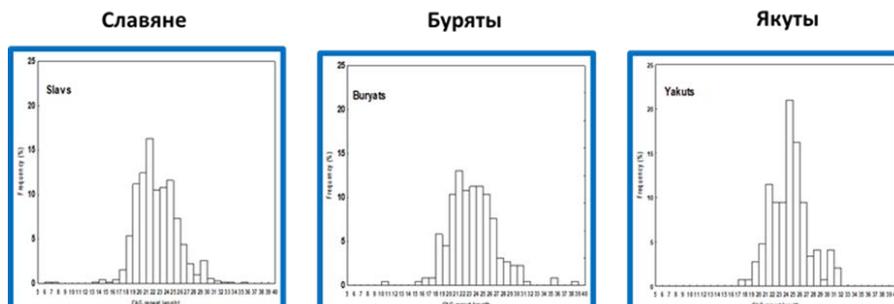


Рис. 2. Распределение AR CAG-повторов у мужчин трех этнических групп

Сравнение антропометрических и гормональных показателей у российских мужчин позволило установить достоверные межэтнические различия по массе тела, росту и окружности талии и бедер, а также по уровню ЛГ, тестостерона и эстрадиола ($p \leq 0,05$, таблица). Концентрация ЛГ была выше у бурят, чем у славян или якутов ($p \leq 0,05$), а уровень тестостерона был самый низкий у бурят по сравнению со славянами или якутами ($p \leq 0,05$). Уровень эстрадиола был самый низкий у славян по сравнению с бурятами или якутами, но буряты и якуты не отличались по этому показателю.

Исследование экспансии CAG-повторов в гене андрогенового рецептора у российских мужчин выявило этнические различия в длине CAG-повторов: у этносов Восточной Сибири - бурят и якутов - длина CAG-повторов достоверно выше, чем у славян, а также по антропометрическим и гормональным показателям.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, грант № 19-15-00075.

Таблица
Антропометрические, гормональные показатели, и длина AR CAG-повторов у российских мужчин трех этнических групп

| | Славяне (n=721) | Буряты (n=218) | Якуты (n=147) |
|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Возраст, лет | 25,8±7,6 ^a | 23,9±6,6 ^b | 25,6±6,9 ^a |
| Масса тела, кг | 78,3±14,1 ^a | 70,7±13,1 ^b | 71,2±14,1 ^b |
| Рост, см | 179,0±6,9 ^a | 174,9±6,2 ^b | 172,3±6,3 ^c |
| ОТ, см | 85,0±9,0 ^a | 82,0±9,7 ^b | 84,6±10,2 ^a |
| ОБ, см | 99,2±6,5 ^a | 94,1±5,6 ^b | 97,2±6,2 ^a |
| ИМТ, кг/м ² | 24,35±3,19 ^a | 23,2±3,28 ^b | 23,78±3,25 ^b |
| ЛГ, нмоль/л | 3,53±1,21 ^a | 3,94±1,29 ^b | 3,58±1,30 ^a |
| Т, нмоль/л | 21,07±5,68 ^a | 18,68±4,68 ^b | 20,22±5,26 ^a |
| Е ₂ , нмоль/л | 0,19±0,05 ^a | 0,23±0,05 ^b | 0,22±0,04 ^b |
| CAG-повторы, n | 23,0±1,5 ^a | 23,9±2,7 ^b | 25,0±2,1 ^c |

Сокращения: ОТ – окружность талии; ОБ – окружность бедер; ИМТ – индекс массы тела; ЛГ – лютеинизирующий гормон; Т – тестостерон; Е₂ – эстрадиол. Данные представлены как

среднее \pm стандартное отклонение. ^{a, b, c} – значения параметра с разными суперскриптами различаются между этническими группами ($p \leq 0,05$).

Список литературы

1. Davey R.A., Grossmann M. Androgen receptor structure, function and biology: from bench to bedside // *Clin. Biochem. Rev.* 2016. V. 37. № 1. P. 3-15.
2. Giagulli V.A., Carbone M.D., De Pergola G. et al. Could androgen receptor gene CAG tract polymorphism affect spermatogenesis in men with idiopathic infertility? // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2014. V. 31. № 6. P. 689-697.
3. Krausz C., Riera-Escamilla A. Genetics of male infertility // *Nat. Rev. Urol.* 2018. V. 15. № 6. P. 369-384.
4. Xiao F, Lan A, Lin Z, et al. Impact of CAG repeat length in the androgen receptor gene on male infertility - a meta-analysis // *Reprod. Biomed. Online.* 2016. V. 33. № 1. P. 39-49.
5. Осадчук Л.В., Осадчук А.В. Роль CAG- и GGC- полиморфизма гена рецептора андрогенов в мужской фертильности. *Генетика.* 2022. Т. 58. № 3. С. 247-266.

ETHNIC DIFFERENCES IN THE LENGTH OF CAG REPEATS IN THE ANDROGEN RECEPTOR GENE AND TESTOSTERONE LEVELS IN YOUNG MEN OF THE SIBERIAN REGION OF RUSSIA

M.A. Onopchenko, G.V. Vasiliev, A.V. Osadchuk, L.V. Osadchuk

"Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Novosibirsk, Russia

Abstract

The aim of the study was to identify ethnic differences in the number of CAG repeats of the androgen receptor gene (*AR*), anthropometric and hormonal indicators in men of three ethnic groups (Slavs, Buryats and Yakuts) living in the Russia. The androgen receptor mediates the effects of androgens on a wide range of organs and tissues in men. The *AR* is characterized by polymorphism of CAG repeats, which can be an ethno-dependent trait and determine functional and morphogenetic effects of testosterone. The study established the ethnic differences in the length of CAG repeats between the Slavs, Buryats and Yakuts (23, 24, 25 triplets, respectively), as well as in anthropometric and hormonal indicators. LH concentrations were higher in Buryats than in Slavs or Yakuts, but the testosterone level was the lowest in Buryats compared to Slavs or Yakuts.

Keywords: androgen receptor, CAG repeats, testosterone, ethnicity.

References

1. Davey R.A., Grossman M. Androgen receptor structure, function and biology: from bench to bedside // *Crib. Biochem. Rev.* 2016. V. 37. № 1. P. 3-15.
2. Xiao F, Lan A, Lin Z, et al. Impact of CAG repeat length in the androgen receptor gene on male infertility - a meta-analysis // *Reprod. Biomed. Online.* 2016. V. 33. № 1. P. 39-49.
3. Giagulli V.A., Carbone M.D., De Pergola G., et al. Could androgen receptor gene CAT tract polymorphism affect spermatogenesis in men with idiopathic infertility? // *Y. Assist. Reprod. Genet.* 2014. V. 31. No. 6. P. 689-697.
4. Krausz C., Riera-Escamilla A. Genetics of male infertility // *Nat. Rev. Ural.* 2018. V. 15. No. 6. P. 369-384.
5. Osadchuk L.V., Osadchuk A.V. The role of CAG and GCC gene polymorphism androgen receptors in male fertility. *Genetics.* 2022. Vol. 58. No. 3. pp. 247-266.