

Перевод на английский язык <https://vavilov.elpub.ru/jour>

Ассоциации CAG-полиморфизма гена андрогенового рецептора с уровнем стероидных гормонов и антропометрическими показателями у мужчин: роль этнического фактора

Л.В. Осадчук , Г.В. Васильев, А.В. Осадчук

Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия
 losadch@bionet.nsc.ru

Аннотация. Андрогены необходимы для роста и поддержания гомеостаза костной ткани. Физиологические функции андрогенов опосредованы андрогеновым рецептором (AR). Ген андрогенового рецептора *AR* имеет полиморфный тринуклеотидный CAG-повтор, и длина *AR* CAG-повторов, регулируя чувствительность костной ткани к андрогенам, оказывает влияние на формирование скелета и пропорций тела. Цель исследования – выявить ассоциации между длиной *AR* CAG-повторов, гормональными и антропометрическими показателями у мужчин различных этнических групп. В популяционном исследовании приняли участие мужчины добровольцы ($n = 1078$) трех этнических групп (славян, бурят и якутов) из городских популяций России. У участников измеряли рост, размах рук, длину ноги, длину второго и четвертого пальцев обеих рук, рассчитывали ростовые индексы: отношение роста к длине ноги, отношение размаха рук к росту, отношение длины второго к четвертому пальцу. Тестостерон и эстрадиол в образцах периферической крови определяли иммуноферментным методом. Генотипирование *AR* CAG-повторов проводили с помощью фрагментного анализа и капиллярного электрофореза. Установлены более высокие антропометрические показатели у славян по сравнению с бурятами и в большинстве случаев с якутами. Уровень тестостерона повышен у славян по сравнению с бурятами, но не отличался от якутов, а уровень эстрадиола понижен по сравнению с таковым у бурят или якутов, которые не отличались по этому показателю. Длина *AR* CAG-повторов составила 23, 24 и 25 триплетов (медианы) у славян, бурят и якутов соответственно. Выявлены положительные корреляции между длиной *AR* CAG-повторов и уровнем эстрадиола у бурят и уровнем тестостерона у якутов, причем длинные CAG-повторы сопровождалось повышенным уровнем эстрадиола у бурят и тестостерона у славян и якутов. Установлены этнозависимые корреляции между уровнем стероидных гормонов и антропометрическими показателями у всех этносов. Полученные данные предполагают существование этнозависимых ассоциаций *AR* CAG-полиморфизма с размерами костей скелета, которые опосредуются стероидными гормонами как важными регуляторами роста и гомеостаза костной ткани. Ключевые слова: полиморфизм *AR* CAG-повторов; антропометрия; тестостерон; эстрадиол; этнические различия; популяции человека.

Для цитирования: Осадчук Л.В., Васильев Г.В., Осадчук А.В. Ассоциации CAG-полиморфизма гена андрогенового рецептора с уровнем стероидных гормонов и антропометрическими показателями у мужчин: роль этнического фактора. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2024;28(1):80-89. DOI 10.18699/vjgb-24-10

Associations of CAG repeat polymorphism in the androgen receptor gene with steroid hormone levels and anthropometrics among men: the role of the ethnic factor

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

Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia
 losadch@bionet.nsc.ru

Abstract. Androgens are required for stimulation and maintenance of skeletal growth and bone homeostasis. Physiological functions of androgens are mediated through the androgen receptor (AR). The androgen receptor gene *AR* has a polymorphic trinucleotide CAG repeat and the length of *AR* CAG repeats determining the sensitivity of bone tissue to androgens is associated with skeleton formation and body proportions. This study aimed to investigate the relationship between *AR* CAG repeat polymorphism, circulating sex steroid hormones and the anthropometrics in males of different ethnic origins. Male volunteers of three ethnic groups (Slavs, Buryats, Yakuts) from urban Russian populations were recruited in a population-based study ($n = 1078$). Anthropometric indicators (height, arm span, leg length, the length of 2 and 4 digits of both hands) were measured and the following anthropometric indices were calculated: the ratio of height to leg length, the ratio of arm span to height, the ratio of lengths of second to fourth digit of the hand. Serum testosterone and estradiol were determined by enzyme immunoassay. Genotyping of the *AR* CAG repeats was performed using fragment analysis and capillary electrophoresis. Ethnic differences in all anthropometric and hormonal

indicators have been established, with higher anthropometric indicators in Slavs than Buryats, and in most cases higher than in Yakuts. The testosterone level was higher among Slavs compared to Buryats, but did not differ from Yakuts; the estradiol level was lower among Slavs compared to Buryats, who did not differ from Yakuts. Buryats and Yakuts had a higher number of CAG repeats than Slavs (medians: Slavs, 23; Buryats, 24; Yakuts, 25). Positive correlations were found between the length of AR CAG repeats and estradiol levels in Buryats and testosterone levels in Yakuts, while longer CAG repeats were accompanied by higher estradiol levels in Buryats and testosterone levels in Slavs and Yakuts. Ethnic-specific correlations have been established between the steroid hormone levels and some anthropometric indicators in all ethnic groups. Available data suggest that the ethnic-specific associations of AR CAG repeats with anthropometrics can be mediated by sex steroid hormones as important regulators of skeletal growth and bone homeostasis.

Key words: AR CAG repeat polymorphism; testosterone; estradiol; anthropometrics; human male population.

For citation: Osadchuk L.V., Vasiliev G.V., Osadchuk A.V. Associations of CAG repeat polymorphism in the androgen receptor gene with steroid hormone levels and anthropometrics among men: the role of the ethnic factor. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2024;28(1):80-89. DOI 10.18699/vjgb-24-10

Введение

Андрогены, которые секретируются клетками Лейдига семенников, играют исключительную роль в нормальной физиологии мужского организма, а нарушение действия андрогенов на ткани-мишени сопровождается широким спектром патологических изменений. Андрогены необходимы для онтогенетического формирования и поддержания целостности мужского фенотипа, включая нормальный процесс половой дифференцировки, пубертатного развития, формирования и поддержания вторичных половых признаков, сексуального поведения и адекватной продукции сперматозоидов. Кроме репродуктивных эффектов андрогены влияют на функции нерепродуктивных тканей, в частности на рост костей и увеличение массы костной ткани, формирование телосложения и пропорций тела (Zitzmann, Nieschlag, 2003; Almeida et al., 2017; Alemany, 2022). Андрогены осуществляют физиологические эффекты на рост костей и поддержание костного метаболизма совместно с эстрогенами, которые связываются с рецепторами, присутствующими в костной ткани (Almeida et al., 2017; Alemany, 2022).

Процесс формирования костной ткани имеет несколько возрастных этапов. Первый из них проходит внутриутробно и находится под контролем половых стероидных гормонов. Поскольку прямое определение андрогенов внутриутробно у людей затруднено, то для изучения этой проблемы большинство исследований опирается на биомаркеры – устойчивые показатели организма, которые отражают степень воздействия андрогенов в период внутриутробного развития. Из них популярностью пользуется отношение длины второго (указательного) к длине четвертого (безымянного) пальца (2П:4П). Несколько обзоров и метаанализов показало, что в большинстве случаев у мужчин и мальчиков наблюдаются более низкие значения этого отношения, чем у женщин и девочек. По-видимому, гендерную разницу по 2П:4П определяют более высокие уровни андрогенов у эмбрионов мужского пола по сравнению с женским (Hönekopp et al., 2007; Grimbois et al., 2010; Knickmeyer et al., 2011; Xu, Zheng, 2015; Swift-Gallant et al., 2020; Jägetoft et al., 2022). В работе (Mitsui et al., 2015) установлено, что уровни тестостерона в пуповинной крови плода различаются по полу, причем у плодов мужского пола уровень гормона выше, чем у плодов женского пола, что согласуется с половым диморфизмом в отношении 2П:4П, поскольку он отражает уровни половых стероидов

у плода. Половой диморфизм в отношении 2П:4П сохраняется в течение всей жизни, хотя данные, касающиеся половых различий в соотношении длин пальцев в детском возрасте, менее вариабельны по сравнению с данными у взрослых (Knickmeyer et al., 2011; Mitsui et al., 2015; Jägetoft et al., 2022).

Обнаруженная связь между развитием пальцев рук и пренатальным уровнем андрогенов (и эстрогенов) позволяет считать, что соотношение 2П:4П обратно пропорционально связано с уровнем пренатального тестостерона и прямо пропорционально уровню пренатального эстрогена. Имеются данные, свидетельствующие о том, что отношение 2П:4П коррелирует с уровнями половых гормонов у взрослых, что перспективно для использования 2П:4П как способа оценки эффектов пренатальных половых гормонов и часто используется для изучения влияния пренатальных половых стероидов на разнообразные физиологические, поведенческие и антропометрические характеристики человека (Knickmeyer et al., 2011; Manning et al., 2014). Однако не всегда в популяции взрослых мужчин отношение 2П:4П связано с уровнем половых гормонов, поэтому отношение 2П:4П часто становится предметом дебатов о причинно-следственной связи и достоверности его значения как индикатора эмбрионального уровня андрогенов (Richards et al., 2020; Swift-Gallant et al., 2020).

Половое созревание – важный этап накопления костной массы, роста костей в длину и формирования телосложения, который контролируется реактивацией гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси после длительного периода покоя. В начале полового созревания андрогены совместно с эстрогенами стимулируют скачок роста за счет повышения уровня гормона роста и ИФР-1 (инсулиноподобный фактор роста-1). В период раннего полового созревания рост костей обусловлен в основном модулирующим влиянием андрогенов на продукцию гормона роста, но половые стероиды могут оказывать прямой эффект на рост кости, поскольку в хондроцитах имеются рецепторы к андрогенам и эстрогенам. На поздних стадиях полового созревания высокие концентрации эстрогенов, но не андрогенов блокируют продольный рост костей у мальчиков, стимулируя закрытие эпифизарных пластинок роста, эффект, опосредованный прямым действием эстрогенов на пролиферирующие хондроциты (Almeida et al., 2017). Как известно, андрогены – предшественники эстрогенов на

общем пути биосинтеза стероидных гормонов, причем у мужчин только около 15 % эстрогенов секретируется непосредственно в семенниках, а остальные 85 % образуются в результате периферической ароматизации андрогенов в эстрогены ферментом ароматазой (CYP19A1) (Almeida et al., 2017; Alemany, 2022). Резистентность к эстрогенам или дефицит ароматазы у подростков мужского пола приводят к задержке костного возраста и высокому росту, несмотря на нормальные или высокие концентрации тестостерона в крови (Frank, 2003; Alemany, 2022).

Андрогены, как и все стероидные гормоны, не действуют на ткани-мишени немедленно, а осуществляют свои эффекты, по существу, в среднесрочной перспективе за счет модуляции экспрессии генов, а их действие имеет относительно длительный эффект и регулируется сложной сетью механизмов адаптации к изменяющимся потребностям организма. Большинство физиологических эффектов андрогенов осуществляется через андрогеновый рецептор (AR). Поскольку андрогеновые рецепторы экспрессируются почти в каждой ткани, то «андрогенность» видна почти повсеместно, а роль андрогеновых рецепторов в организме мужчин исключительно важна (Zitzmann, Nieschlag, 2003). Андрогеновый рецептор принадлежит к семейству ядерных рецепторов стероидных и тиреоидных гормонов и, как и другие члены семейства, способен непосредственно взаимодействовать с ядерной ДНК, является лиганд-зависимым ядерным транскрипционным фактором, который активируется при связывании с андрогенами (тестостероном и дигидротестостероном) и изменяет экспрессию AR-зависимых генов-мишеней (Davey, Grossmann, 2016; Xiao et al., 2016). Взаимодействуя с определенными регуляторными областями, AR служит фактором транскрипции, регулируя синтез целого ряда белков. Отметим, что существуют и негеномные эффекты AR, не связанные с регуляцией экспрессии генов.

Ген AR в экзоне 1 имеет тринуклеотидный полиморфный CAG-повтор (цитозин–аденин–гуанин), который транскрибируется в различное число аминокислот полиглутамина, а изменчивость размера AR частично обусловлена этим тринуклеотидным повтором. У здоровых мужчин нормальный диапазон CAG-повторов составляет 11–31 триплета и трансактивационная активность AR обратно пропорциональна числу CAG-повторов (Davey, Grossmann, 2016). Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что чем больше длина CAG-повторов, тем слабее трансактивационная способность AR и слабее эффекты андрогенов в тканях-мишенях (Buchanan et al., 2004). Авторы предполагают, что нормальная функция AR поддерживается в критическом и ограниченном диапазоне числа CAG-повторов (16–29 триплетов), а длина CAG-повторов за пределами этого диапазона может быть ассоциирована с нарушениями нормального функционирования андроген-зависимых тканей и различными заболеваниями (Davis-Dao et al., 2007; Davey, Grossmann, 2016; Ryan et al., 2017; Wang et al., 2018; Osadchuk L., Osadchuk A., 2022). Следует также отметить, что эффекты тестостерона проявляются уже после того, как он связывается с AR, влияя на транскрипционную активность AR. Таким образом, AR CAG-полиморфизм, снижая чувствительность тканей-мишеней к андрогенам, ослабляет

физиологические эффекты андрогенов и поэтому считается решающим фактором, определяющим «маскулинность» каждого мужчины.

Рецепторы андрогенов (AR) экспрессируются во всех типах костных клеток: остеобластах, остеокластах и остеоцитах. Поскольку некоторые полиморфные варианты AR повышают чувствительность к андрогенам, различия в ассоциации между уровнем тестостерона и массой костной ткани могут быть связаны с CAG-полиморфизмом в гене AR. Установлено, что повышенное количество CAG-повторов в гене андрогенового рецептора ослабляет влияние тестостерона на плотность костной ткани и костный метаболизм (Zitzmann, Nieschlag, 2003). Кроме того, показана связь между AR CAG-полиморфизмом, костной массой и минеральной плотностью кости, которая модулировалась уровнем свободного тестостерона (Guadalupe-Grau et al., 2010). У мальчиков в период от раннего препубертатного до молодого возраста рост тела в длину был обратно пропорционален длине AR CAG-повторов, но эта ассоциация уменьшалась в последующие годы и полностью исчезала после достижения 16-летнего возраста. Рост взрослых мужчин не был связан с длиной AR CAG-повторов (Voorhoeve et al., 2011). Авторы считают, что в период полового созревания связь значительно ослабевает за счет компенсаторного повышения активности гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Влияние AR CAG-повторов на костную массу изучалось у мальчиков препубертатного возраста – 12 лет (Rodríguez-García et al., 2015). У мальчиков – носителей длинных AR CAG-повторов – рост, масса тела, содержание минералов в костях и минеральная плотность костной ткани были выше по сравнению с носителями коротких AR CAG-повторов, что подтверждает гипотезу о том, что более длинные CAG-аллели ассоциированы с более высоким ростом.

Как уже упоминалось, тестостерон играет важную роль в регуляции костной массы и всей костной системы, следовательно, можно ожидать тесной связи между циркулирующим уровнем тестостерона и CAG-полиморфизмом гена андрогенового рецептора. Большинство исследований поддерживает точку зрения, что у взрослых мужчин между длиной AR CAG-повторов и уровнем тестостерона существует положительная ассоциация (Stabbe et al., 2007; Huhtaniemi et al., 2009; Ma et al., 2014; Grigорова et al., 2017; Khan et al., 2018). Авторы полагают, что более длинные CAG-повторы ослабляют обратную связь андрогенов в гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной системе и повышают уровень тестостерона. Поскольку с увеличением длины CAG-повторов происходит снижение функциональной активности AR, при длинных CAG-повторах повышение уровня тестостерона можно рассматривать как компенсаторный эффект для поддержания адекватного андрогенового статуса мужчины. С генетической точки зрения уровень тестостерона, несомненно, является полигенным признаком, а CAG-полиморфизм гена AR – лишь один из многих генетических факторов, лежащих в основе генетического контроля этого признака. Индивидуальная вариабельность уровня тестостерона у мужчин может быть частично объяснена AR CAG-полиморфизмом. На большой группе здоровых

бельгийских мужчин показана положительная ассоциация между длиной *AR* CAG-повторов и уровнем тестостерона (Crabbe et al., 2007). Авторы предполагают, что у мужчин 6.0–8.5 % индивидуальной изменчивости уровня тестостерона связано с *AR* CAG-полиморфизмом.

В нашей предыдущей работе показано, что изменчивость длины CAG-повторов гена *AR* связана с этническим составом исследуемой популяции (Osadchuk et al., 2022). Установлены достоверные различия в длине и диапазоне CAG-повторов между тремя этническими группами: славянами, бурятами и якутами – с медианой у славян – 23, бурят – 24, якутов – 25 триплетов. Диапазон длины *AR* CAG-повторов составил у славян 7–36; у бурят 11–39; у якутов 18–32 триплета. У славян и бурят более длинные CAG-повторы были связаны с ослабленным сперматогенезом, у якутов связей между длиной CAG-повторов и патозооспермией не обнаружено.

С учетом вышеизложенного можно ожидать влияния CAG-полиморфизма гена андрогенового рецептора на изменчивость уровня половых стероидных гормонов у российских мужчин, что может отражаться на формировании некоторых андроген-зависимых антропометрических показателей. Цель настоящего исследования состояла в том, чтобы выявить возможные ассоциации между длиной *AR* CAG-повторов, которая влияет на чувствительность рецептора к андрогенам, и уровнем половых стероидных гормонов (тестостерона и эстрадиола), с одной стороны, и стероидзависимыми антропометрическими характеристиками телосложения, с другой стороны. Дополнительно представлялось интересным сравнить направленность этих ассоциаций у мужчин разной этнической принадлежности, которые отличаются по длине *AR* CAG-повторов, антропометрическим показателям, уровню тестостерона и эстрадиола. Для достижения поставленных целей было проведено мультицентровое популяционное исследование большой группы российских мужчин-добровольцев, у которых были определены длины *AR* CAG-повторов, уровни тестостерона и эстрадиола в периферической крови, антропометрические показатели, включая рост, длину ноги, размах рук, длину второго и четвертого пальцев обеих рук. Для выяснения роли этнического фактора исследование проводили на мужчинах трех этнических групп – славянах, бурятах и якутах, которые ранее были изучены в отношении полиморфизма *AR* CAG-повторов (Osadchuk et al., 2022). Отметим, что это первое в России исследование роли *AR* CAG-полиморфизма в регуляции уровня половых стероидных гормонов и стероидзависимых антропометрических коррелятах.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие молодые мужчины-добровольцы трех этносов ($n = 1078$) из пяти российских городов: славяне из Архангельска, Новосибирска и Кемерово; буряты – из Улан-Удэ, якуты – из Якутска. Славяне были представлены тремя группами: русские (95.9 %), украинцы (0.5 %) и потомки смешанных браков русских, белорусов и украинцев (3.5 %). Мужчины заполняли анкеты, включающие вопросы о возрасте, месте рождения, национальности, профессии, характере труда, отмеча-

ли службу в армии, курение и употребление алкоголя, перенесенные и текущие заболевания. Этническая принадлежность оценивалась на глубину двух поколений – у участника, его родителей, бабушек и дедушек со стороны обоих родителей. Как правило, участники считали себя здоровыми и ранее не обращались к врачам по поводу хронических заболеваний. Критериями исключения были острые заболевания или прием лекарств, влияющих на уровень гормонов или метаболизм костей. Все мужчины, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Этический комитет Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук одобрил исследование (протокол № 160 от 17.09.2020).

Всем участникам проводили антропометрию: измеряли рост, массу тела, окружность талии (ОТ) и бедер (ОБ), длину ноги, размах рук, длину указательного и безымянного пальцев рук, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ), трохантерный индекс (ТИ), индекс андрогенной недостаточности (ИАН, отношение размаха рук к росту) и пальцевый индекс (2П:4П-правый и 2П:4П-левый). Массу тела оценивали в килограммах (кг); ОТ, ОБ, рост, длину ноги, размах рук в сантиметрах (см). Индекс массы тела считается основным антропометрическим индикатором ожирения и рассчитывается как отношение массы тела (кг) к росту (m^2). Трохантерный индекс дает характеристику пропорций тела, сложившихся к завершению периода полового созревания, и рассчитывается как отношение роста к длине ноги от площади опоры до большого вертела. Индекс андрогенной недостаточности также характеризует пропорции тела, сложившиеся к завершению периода полового созревания, и рассчитывается как отношение размаха рук к росту. Этот показатель зависит от уровня тестостерона в крови подростков, и если до начала полового созревания имела место андрогенная недостаточность, то размах рук начинает превышать длину тела и формируется характерная высокорослость с евнухоидными пропорциями тела (Frank, 2003). Длину второго и четвертого пальцев обеих рук измеряли с помощью штангенциркуля, а отношение 2П:4П рассчитывали как отношение длины второго пальца к четвертому. Предполагается, что пальцевый индекс отражает пренатальную андрогенизацию организма, что определяет относительную длину пальцев, которая не меняется в течение жизни (Knickmeyer et al., 2011; Manning et al., 2011).

Образцы крови брали натощак из локтевой вены с 8 до 11 ч утра. Кровь центрифугировали в течение 15–20 мин при 1500 об/мин. Собранную сыворотку хранили при $-40^{\circ}C$ до определения в ней гормонов. Концентрацию лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), тестостерона (Т), эстрадиола (E_2) в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом коммерческими наборами («Алкор Био», «Хема», Россия) по прилагаемой инструкции. Диапазон референсных значений, полученный для нашей выборки здоровых мужчин, составил: ЛГ – 1.3–6.7 мМЕ/мл; ФСГ – 1.3–8.8 мМЕ/мл; Т – 11.7–38.2 нмоль/л; E_2 – 0.10–0.35 нмоль/л.

В данное исследование были включены мужчины, у которых ранее было проведено генотипирование *AR* CAG-

повторов, и методика генотипирования в деталях описана (Osadchuk et al., 2022). Коротко, геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови с использованием фенол-хлороформного метода. Анализ числа CAG-повторов в гене *AR* проводили методом фрагментного анализа и капиллярного электрофореза на секвенаторе «Нанофор-05» («Синтол», Россия). Метод позволяет определить 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'-TCCAGAATCT GTTCCAGAGCGTGC-3' и R: -5'-GCTGTGAAGGTTG CTGTTCCCTCAT-3'. Количество CAG-повторов рассчитывали относительно лестницы маркерных фрагментов длины, которая состояла из восьми фрагментов (12, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 33 CAG-повтора).

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета компьютерных программ Statistica 8.0. Для всех исследуемых показателей высчитывали среднее (SD). Проверку на нормальность распределения изучаемых параметров проводили при помощи теста Колмогорова–Смирнова. Поскольку большинство параметров не подчинялось нормальному распределению, то, чтобы найти этнические различия в антропометрических и гормональных параметрах, был проведен однофакторный дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса (Kruskal–Wallis ANOVA), а для оценки взаимосвязи между показателями в каждой этнической группе рассчитывали коэффициенты корреляции по Спирмену. В рамках дисперсионного анализа для попарного сравнения групп применяли тест Дункана (Duncan's test). Уровни тестостерона и эстрадиола были трансформированы логарифмированием перед анализом.

Следующим шагом в поиске возможных ассоциаций между полиморфизмом *AR* CAG-повторов, антропометрическими и гормональными параметрами стала стратификация длины CAG-повторов в каждой этнической группе на три категории (подгруппы): короткие, средние и длинные. Короткие и длинные CAG-повторы были рассчитаны с учетом этнических различий в диапазоне и средней длине CAG-повторов в каждой этнической группе. Категория коротких и длинных CAG-повторов получена отсечением частот менее 5 %, остальная часть этнического диапазона повторов обозначена как категория средних CAG-повторов. Стратификация участников каждой этнической группы по длине CAG-повторов соответствовала используемой ранее (Osadchuk et al., 2022). Результаты стратификации участников по длине CAG-повторов (количество триплетов) следующее: буряты – короткие (≤ 20); средние (21–27); длинные (≥ 28); славяне – короткие (≤ 19); средние (20–24); длинные (≥ 25); якуты – короткие (≤ 22); средние (23–27); длинные (≥ 28). Для каждого этноса сравнение антропометрических и гормональных параметров между подгруппами с различной длиной CAG-повторов проводили, используя статистический анализ факторов ANCOVA с коррекцией параметров на кофакторы: возраст, массу тела, ОТ, ОБ, ИМТ. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принят равным ≤ 0.05 .

Результаты

Этнические различия по антропометрическим и гормональным показателям и длине *AR* CAG-повторов. Этнические группы несколько отличались по возрасту: буряты были в среднем на полтора года моложе, чем славяне и якуты ($p \leq 0.05$), которые не отличались между собой (табл. 1). Более высокие значения практически всех антропометрических показателей отмечены у славян по сравнению с бурятами ($p \leq 0.05$), за исключением более низких значений ТИ и длины безымянного пальца у славян ($p \leq 0.05$). Славяне отличались от якутов более высокими значениями почти всех антропометрических показателей ($p \leq 0.05$), но не отличались по ОТ и длине обоих указательных пальцев и характеризовались более низкими значениями индексов ТИ, ИАН и длины обоих безымянных пальцев ($p \leq 0.05$, см. табл. 1). Буряты не отличались от якутов по большинству антропометрических показателей, за исключением более высоких значений роста и ТИ и более низких значений ОТ, ОБ, ИАН ($p \leq 0.05$). Таким образом, буряты и якуты более близки между собой по пропорциям тела и значительно дифференцированы от славян.

Уровень ЛГ, ФСГ и эстрадиола был ниже у славян по сравнению с таковыми у бурят ($p \leq 0.05$), а уровень тестостерона и отношение T/E_2 – достоверно выше (см. табл. 1, $p \leq 0.05$). Буряты и якуты не отличались между собой по всем гормональным показателям, за исключением более низких значений ЛГ у якутов ($p \leq 0.05$). Таким образом, буряты и якуты были близки между собой по гормональному статусу и более дифференцированы от славян. Длина CAG-повторов отличалась между всеми этническими группами ($p \leq 0.05$) и составила у славян 23 триплета, у бурят – 24, у якутов – 25 (медианы).

Корреляционные связи между длиной *AR* CAG-повторов, гормональными и антропометрическими показателями у мужчин трех этнических групп. Корреляционные связи между длиной CAG-повторов, гормональными и антропометрическими показателями детерминированы этнической принадлежностью (табл. 2). У бурят – положительная корреляция между длиной CAG-повторов и правым пальцевым индексом, а также уровнем эстрадиола ($p \leq 0.05$), у якутов – между длиной CAG-повторов и уровнем тестостерона ($p \leq 0.05$), а у славян достоверных корреляций не выявлено (см. табл. 2). Более многочисленные корреляции наблюдались между уровнем гормонов и антропометрическими характеристиками, которые также модулировались этнической принадлежностью. У бурят установлена отрицательная корреляция между уровнем эстрадиола и размахом рук и ИАН ($p \leq 0.05$), у якутов – положительная корреляция между уровнем эстрадиола, длиной ноги и всех четырех пальцев ($p \leq 0.05$), но отрицательная – между уровнем эстрадиола и ТИ ($p \leq 0.05$). У славян отмечена положительная корреляция между уровнем тестостерона и длиной ноги, а также отношениями 2П:4П-правый и 2П:4П-левый ($p \leq 0.05$) и отрицательная – между уровнем тестостерона и ТИ, а также длиной всех четырех пальцев ($p \leq 0.05$). Кроме того, отмечены положительные корреляции между уровнем эстрадиола и длиной всех четырех пальцев (см. табл. 2, $p \leq 0.05$).

Таблица 1. Антропометрические и гормональные показатели и длина AR CAG-повторов у мужчин трех этнических групп

Показатель	Буряты, n = 223	Славяне, n = 708	Якуты, n = 147
Возраст, лет	23.7 (6.5) ^a	25.3 (6.6) ^b	25.4 (7.3) ^b
Масса тела, кг	70.9 (13.2) ^a	78.1 (13.9) ^b	70.6 (13.8) ^a
Рост, см	174.8 (6.3) ^a	179.0 (6.9) ^b	172.2 (6.5) ^c
Окружность талии, см	82.0 (12.1) ^a	84.8 (10.6) ^b	84.6 (12.7) ^b
Окружность бедер, см	94.2 (7.3) ^a	99.1 (8.2) ^b	97.2 (7.9) ^c
ИМТ	23.2 (4.3) ^a	24.3 (3.9) ^b	23.8 (4.4) ^{ab}
Длина ноги, см	89.2 (5.1) ^a	94.2 (5.3) ^b	89.4 (5.5) ^a
ТИ	1.96 (0.07) ^a	1.90 (0.08) ^b	1.93 (0.08) ^c
Размах рук, см	177.8 (7.4) ^a	182.3 (8.1) ^b	177.7 (7.4) ^a
ИАН	1.017 (0.025) ^a	1.018 (0.029) ^a	1.032 (0.021) ^b
2П-правый, см	7.7 (1.1) ^a	7.8 (1.0) ^b	7.8 (0.9) ^{ab}
2П-левый, см	7.7 (1.1) ^a	7.8 (1.0) ^b	7.7 (0.9) ^{ab}
4П-правый, см	8.1 (1.2) ^a	8.0 (1.1) ^b	8.2 (1.0) ^a
4П-левый, см	8.1 (1.2) ^a	8.0 (1.1) ^b	8.2 (1.0) ^a
2П:4П-правый	0.95 (0.03) ^a	0.98 (0.04) ^b	0.95 (0.03) ^a
2П:4П-левый	0.95 (0.03) ^a	0.98 (0.04) ^b	0.94 (0.04) ^a
ЛГ, мМЕ/мл	3.96 (1.66) ^a	3.51 (1.53) ^b	3.58 (1.56) ^b
ФСГ, мМЕ/мл	4.76 (3.12) ^a	3.76 (2.76) ^b	5.31 (3.24) ^a
Тестостерон, нмоль/л	18.81 (5.98) ^a	21.16 (7.58) ^b	19.67 (6.59) ^{ab}
Эстрадиол, нмоль/л	0.227 (0.059) ^a	0.194 (0.067) ^b	0.224 (0.055) ^{ab}
T/E ₂	87.3 (37.0) ^a	120.7 (62.9) ^b	91.7 (35.1) ^a
CAG-повторы	24.0 (3.5) ^a	23.0 (3.1) ^b	25.0 (2.8) ^c

Примечание. Здесь и далее данные представлены как mean (SD); ИМТ – индекс массы тела; ТИ – трохантерный индекс (отношение роста к длине ноги); ИАН – индекс андрогенной недостаточности (отношение размаха рук к росту); 2П, 4П – длина второго или четвертого пальца соответственно; 2П:4П – пальцевый индекс (отношение длины второго пальца к четвертому); ЛГ – лютеинизирующий гормон; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; T/E₂ – отношение концентрации тестостерона к эстрадиолу; a, b, c – значения показателя с различными суперскриптами достоверно различаются между этническими группами ($p \leq 0.05$).

Таблица 2. Коэффициенты корреляции (по Спирману) между гормональными и антропометрическими параметрами и длиной AR CAG-повторов у мужчин трех этнических групп

Показатель	Буряты (n = 223)			Славяне (n = 708)			Якуты (n = 147)		
	T	E ₂	CAG	T	E ₂	CAG	T	E ₂	CAG
Возраст, лет	-0.139*	-0.300*	-0.081	-0.297*	-0.215*	-0.034	-0.123	0.014	-0.130
Масса тела, кг	-0.341*	-0.153*	-0.090	-0.384*	-0.047	-0.027	-0.409*	0.067	-0.040
Рост, см	0.110	0.021	-0.093	-0.019	-0.003	-0.015	0.069	0.156	0.010
Длина ноги, см	0.121	-0.003	-0.009	0.094*	0.010	-0.027	-0.036	0.247*	0.054
ТИ	-0.098	0.066	-0.092	-0.151*	0.001	0.032	0.065	-0.251*	-0.068
Размах рук, см	0.083	-0.141*	-0.032	-0.004	0.035	-0.001	0.105	0.068	0.028
ИАН	-0.035	-0.262*	0.063	0.011	0.046	0.034	0.079	-0.146	0.101
2П-правый, см	0.125	-0.015	0.044	-0.177*	0.213*	-0.007	0.083	0.195*	-0.015
2П-левый, см	0.122	-0.035	0.019	-0.179*	0.189*	-0.009	0.053	0.213*	0.014
4П-правый, см	0.089	-0.037	-0.033	-0.212*	0.198*	-0.026	0.086	0.202*	-0.016
4П-левый, см	0.087	-0.059	-0.019	-0.204*	0.208*	-0.009	0.064	0.201*	-0.014
2П:4П-правый	0.109	0.108	0.189*	0.093*	0.006	0.044	-0.010	0.020	0.046
2П:4П-левый	0.103	0.097	0.119	0.097*	-0.038	-0.013	-0.046	0.025	0.086
ЛГ, мМЕ/мл	0.173*	0.085	-0.010	0.120*	-0.027	0.043	0.090	0.184*	0.052
Тестостерон (T), нмоль/л	-	0.178*	0.090	-	0.044	0.062	-	0.109	0.164*
Эстрадиол (E ₂), нмоль/л	0.178*	-	0.147*	0.044	-	-0.030	0.109	-	-0.037

* – Коэффициенты корреляции достоверны ($p < 0.05$).

Антропометрические и гормональные параметры в подгруппах с разной длиной AR CAG-повторов у мужчин трех этнических групп. Антропометрические и гормональные параметры в подгруппах коротких, средних и длинных CAG-повторов в каждой этнической группе представлены в табл. 3. Между подгруппами с короткими и длинными CAG-повторами у бурят наблюдались достоверные различия по росту, ИАН, 2П:4П-правый и уровню эстрадиола ($p \leq 0.05$), у славян – по длине ноги и уровню тестостерона, а у якутов – по размаху рук, ИАН и уровню тестостерона ($p \leq 0.05$). Таким образом, у всех этносов именно длинные CAG-повторы сопровождались повышенным уровнем стероидных гормонов.

Обсуждение

Сравнение антропометрических и гормональных показателей у молодых российских мужчин разной этнической принадлежности позволило установить достоверные этнические различия по всем антропометрическим показателям и уровню половых стероидных гормонов. Обращают на себя внимание более высокие антропометрические показатели, определяющие мужское телосложение (рост, длина ноги, размах рук), у славян, чем у бурят, и в большинстве случаев, чем у якутов, что соответствует более высокому уровню тестостерона у славян по сравнению с бурятами (якуты занимали промежуточное положение) и более низкому уровню эстрадиола у славян по сравнению с бурятами или якутами, которые не отличались по этому показателю. Установленные гормональные различия указывают на этнические особенности в функционировании гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной оси и предполагают, что они могли сформироваться ранее, возможно, в эмбриональном или пубертатном периодах, что привело к этническим различиям в гормон-зависимых антропометрических характеристиках. Мы установили у бурят отрицательную корреляцию между уровнем эстрадиола и размахом рук, у якутов – положительную корреляцию между уровнем эстрадиола и длиной ноги, а у славян – положительную корреляцию между уровнем тестостерона и длиной ноги. Таким образом, складывается впечатление, что у бурят и якутов именно эстрадиол выступает детерминантом продольного роста костей скелета, определяющих телосложение, в то время как у славян эту функцию выполняет тестостерон. Основываясь на этих фактах, можно предположить, что в период пубертата у бурят и якутов повышенный уровень эстрадиола и пониженный уровень тестостерона по сравнению со славянами способствует замедлению скорости роста костей скелета и закрытию эпифизарных пластинок (зона роста) трубчатых костей, останавливая их рост.

Длина AR CAG-повторов была самой короткой у славян, выше у бурят и самой высокой у якутов. Положительные корреляции между длиной AR CAG-повторов и уровнем тестостерона у якутов или эстрадиола у бурят дополнялись ассоциацией длинных CAG-повторов с повышенным уровнем эстрадиола у бурят и повышенным уровнем тестостерона у якутов и славян. Таким образом, длинные CAG-повторы координировали изменчивость уровней стероидных гормонов. Учитывая роль половых

стероидных гормонов в регуляции роста и гомеостаза костной ткани, можно считать, что этнозависимые ассоциации AR CAG-полиморфизма с уровнем стероидных гормонов как важных регуляторов роста костей скелета опосредуют влияние AR CAG-повторов на антропометрические характеристики мужчин. Более того, полиморфизм AR CAG-повторов может предсказать уровень половых стероидов у мужчин исследованных нами этносов.

В нашей работе выявленные эффекты длинных AR CAG-повторов на уровни половых стероидных гормонов совпадают с ранее полученными у европейских мужчин (Crabbe et al., 2007; Huhtaniemi et al., 2009; De Naeyer et al., 2014) и в совокупности подтверждают мнение о том, что межиндивидуальная вариабельность уровня тестостерона и/или эстрадиола у мужчин может быть частично обусловлена полиморфизмом CAG-повторов гена андрогенового рецептора. В выборке стареющих мужчин из восьми европейских стран длина AR CAG-повторов положительно коррелировала с уровнем тестостерона и эстрадиола, а повышенный уровень тестостерона у мужчин с длинными AR CAG-повторами совпадал с отсутствием у них возрастного гипогонадизма (Huhtaniemi et al., 2009).

Гормональные эффекты AR CAG-полиморфизма не получили подтверждения у филиппинских (Ryan et al., 2017) и греческих мужчин (Goutou et al., 2009). Несоответствие результатов исследований может быть следствием этнических особенностей или смешанного этнического состава исследуемых групп мужчин. Следует отметить значительное влияние факторов образа жизни: ожирения, малоподвижности, приема анаболиков, стресса и других – на гормональный фон, которые, модулируя уровень тестостерона или эстрадиола, способны маскировать генетические эффекты AR CAG-полиморфизма у мужчин (Wrzosek et al., 2020).

Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что чем больше длина AR CAG-повторов, тем слабее трансактивационная способность AR и эффекты андрогенов на ткани-мишени. Возможный механизм, лежащий в основе этого явления, может быть связан с разным сродством белков коактиваторов к кодируемому полиглутаминовому тракту белка AR (Buchanan et al., 2004; Davey, Grossmann, 2016). Поскольку с увеличением длины CAG-повторов снижается функциональная активность AR, то при длинных CAG-повторах повышение уровня тестостерона, которое установлено у славян и якутов в нашей работе, по-видимому, компенсирует более слабую активность AR. Кроме того, в гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной системе более длинные AR CAG-повторы ослабляют обратную связь андрогенов и повышают уровень тестостерона (Huhtaniemi et al., 2009). С генетической точки зрения уровень тестостерона считается полигенным признаком, а AR CAG-полиморфизм гена AR – лишь один из многих генетических факторов, лежащих в основе генетического контроля этого признака. По-видимому, нормальная функция AR поддерживается в критическом и ограниченном диапазоне длин CAG-повторов. Молекулярное моделирование и анализ взаимосвязи между длиной CAG-тракта и функцией AR показали критический размер в 16–29 триплетов для поддержания связи между доменами (Nenonen et al., 2010).

Таблица 3. Антропометрические параметры и уровень половых стероидных гормонов в этнических группах мужчин с различной длиной AR CAG-повторов

Буряты			
Показатель	Короткие CAG ≤ 20, n = 29	Средние 21 ≤ CAG ≤ 27, n = 166	Длинные CAG ≥ 28, n = 27
Рост, см	174.7 (7.2) ^a	175.4 (6.3) ^a	171.6 (4.9)^b
Длина ноги, см	88.0 (5.2) ^a	89.7 (5.2) ^b	89.7 (4.0) ^a
ТИ	1.99 (0.06) ^a	1.96 (0.07) ^a	1.96 (0.08) ^a
Размах рук, см	178.0 (7.5) ^a	178.0 (7.5) ^a	176.6 (6.6) ^a
ИАН	1.019 (0.026) ^{ab}	1.015 (0.024) ^a	1.029 (0.027)^b
2П-правый, см	7.3 (0.8) ^a	7.7 (1.1) ^a	7.6 (1.0) ^a
2П-левый, см	7.4 (0.8) ^a	7.8 (1.1) ^a	7.6 (1.0) ^a
4П-правый, см	7.9 (0.9) ^a	8.2 (1.3) ^a	8.0 (1.2) ^a
4П-левый, см	7.8 (0.9) ^a	8.2 (1.3) ^a	8.0 (1.1) ^a
2П:4П-правый	0.94 (0.04) ^a	0.95 (0.03) ^{ab}	0.95 (0.02)^b
2П:4П-левый	0.94 (0.04) ^a	0.95 (0.03) ^a	0.96 (0.02) ^a
Тестостерон, нмоль/л	17.78 (4.89) ^a	18.03 (6.02) ^a	19.31 (7.52) ^a
Эстрадиол, нмоль/л	0.211 (0.036) ^a	0.226 (0.054) ^{ab}	0.248 (0.098)^b
Славяне			
Показатель	Короткие CAG ≤ 19, n = 60	Средние 20 ≤ CAG ≤ 24, n = 430	Длинные CAG ≥ 25, n = 212
Рост, см	179.3 (7.9) ^a	179.2 (6.6) ^a	179.1 (6.6) ^a
Длина ноги, см	92.5 (5.7) ^a	94.1 (5.1) ^b	94.1 (5.5)^b
ТИ	1.89 (0.09) ^a	1.91 (0.08) ^a	1.91 (0.09) ^a
Размах рук, см	182.0 (8.7) ^a	182.3 (8.0) ^a	182.4 (8.0) ^a
ИАН	1.015 (0.033) ^a	1.019 (0.030) ^a	1.019 (0.028) ^a
2П-правый, см	7.5 (0.7) ^a	7.8 (1.1) ^b	7.8 (1.0) ^{ab}
2П-левый, см	7.6 (0.7) ^a	7.8 (1.1) ^a	7.8 (1.0) ^a
4П-правый, см	7.8 (0.6) ^a	8.0 (1.1) ^a	7.9 (1.1) ^a
4П-левый, см	7.7 (0.8) ^a	8.0 (1.1) ^a	8.0 (1.1) ^a
2П:4П-правый	0.97 (0.04) ^a	0.98 (0.04) ^a	0.98 (0.04) ^a
2П:4П-левый	0.98 (0.04) ^a	0.98 (0.04) ^a	0.98 (0.04) ^a
Тестостерон, нмоль/л	19.43 (6.33) ^a	20.97 (7.41) ^{ab}	22.14 (8.13)^b
Эстрадиол, нмоль/л	0.186 (0.056) ^a	0.197 (0.070) ^a	0.189 (0.062) ^a
Якуты			
Показатель	Короткие CAG ≤ 22, n = 30	Средние 23 ≤ CAG ≤ 27, n = 96	Длинные CAG ≥ 28, n = 21
Рост, см	171.3 (8.1) ^a	172.5 (6.1) ^a	172.3 (6.3) ^a
Длина ноги, см	88.2 (6.5) ^a	89.7 (5.1) ^a	89.9 (6.0) ^a
ТИ	1.95 (0.09) ^a	1.93 (0.08) ^a	1.92 (0.08) ^a
Размах рук, см	175.3 (9.9) ^a	178.3 (6.5) ^b	178.3 (7.1)^b
ИАН	1.023 (0.022) ^a	1.034 (0.021) ^b	1.035 (0.020)^b
2П-правый, см	7.8 (1.1) ^a	7.7 (0.9) ^a	8.0 (1.0) ^a
2П-левый, см	7.8 (1.0) ^a	7.7 (0.9) ^a	8.0 (1.0) ^a
4П-правый, см	8.3 (1.1) ^a	8.1 (1.0) ^a	8.4 (1.2) ^a
4П-левый, см	8.3 (1.1) ^a	8.2 (1.0) ^a	8.4 (1.1) ^a
2П:4П-правый	0.95 (0.03) ^a	0.95 (0.03) ^a	0.95 (0.04) ^a
2П:4П-левый	0.94 (0.03) ^a	0.94 (0.04) ^a	0.94 (0.04) ^a
Тестостерон, нмоль/л	18.43 (5.48) ^a	19.58 (6.76) ^{ab}	21.97 (7.01)^b
Эстрадиол, нмоль/л	0.227 (0.052) ^a	0.223 (0.056) ^a	0.221 (0.058) ^a

Отсюда следует, что анализ длины CAG-повторов в моделях линейной регрессии, выполняемый в большинстве исследований, вероятно, недостаточно адекватен и стратификация данных может быть альтернативным способом анализа связей длины CAG-повторов с фенотипическими признаками. Действительно, в нашем исследовании при анализе линейных связей между длиной *AR* CAG-повторов и уровнем стероидных гормонов нам не удалось установить ее у славян, однако при стратификации CAG-повторов на короткие, средние и длинные выявлены эффекты длинных CAG-повторов. Аналогичный прием успешно применен в других работах, которые установили стимулирующие эффекты длинных *AR* CAG-повторов на ряд гормональных и антропометрических признаков, включая уровень общего и/или свободного тестостерона и/или эстрадиола (Crabbe et al., 2007; De Naeyer et al., 2014; Khan et al., 2018), а также рост, массу тела, минеральную плотность костной ткани у мальчиков-подростков (Rodríguez-García et al., 2015).

Эффекты тестостерона на рост костей и поддержание костного метаболизма осуществляются совместно с эстрадиолом после превращения тестостерона в эстрадиол ферментом ароматазой и опосредуются рецепторами эстрогенов в костной ткани (Almeida et al., 2017; Alemany, 2022). Полученные нами результаты предполагают, что у бурят стимулирующее влияние длинных *AR* CAG-повторов на уровень эстрадиола и антропометрические показатели (рост, ИАН, 2П:4П правый) может быть следствием повышенной активности ароматазы, опосредующей эффекты андрогенов и андрогенового рецептора на рост костей.

Вариабельность длины *AR* CAG-повторов может отражаться на антропометрических показателях уже в эмбриогенезе, в частности на длине пальцев рук и отношении 2П:4П, которое отрицательно связано с эмбриональным уровнем тестостерона (Manning et al., 2002; McIntyre, 2006; Grimbos et al., 2010; Knickmeyer et al., 2011; Folland et al., 2012). В нашем исследовании у бурят длина CAG-повторов положительно коррелировала с правым пальцевым индексом, причем длинные *AR* CAG-повторы увеличивали правый пальцевый индекс, что предположительно могло быть обусловлено низкой пренатальной андрогенизацией. В то же время мы нашли положительную связь между уровнем тестостерона и обоими пальцевыми индексами у мужчин славянского этноса, которая, по-видимому, не контролируется длинными *AR* CAG-повторами. Следует отметить, что отношение 2П:4П считается спорным показателем, поскольку данные исследований весьма противоречивы: имеются работы, как подтверждающие, так и не подтверждающие связи пальцевого индекса с уровнем тестостерона и/или эстрадиола или с длиной CAG-повторов у взрослых мужчин (Hönekopp et al., 2007; Knickmeyer et al., 2011; Muller et al., 2011; Hönekopp, 2013; Zhang et al., 2013). В исследованиях на животных имеются более надежные экспериментальные доказательства влияния пренатальных половых гормонов на отношение 2П:4П и его связи с длиной *AR* CAG-повторов (Zheng, Cohn, 2011; Swift-Gallant et al., 2020). Наши результаты дополняют имеющиеся исследования, но указывают на этнические особенности таких связей.

Заключение

Проведенное исследование позволило установить: 1) различия в гормональных и антропометрических показателях между мужчинами трех этнических групп: бурятами, якутами и славянами; 2) этнозависимые корреляции между гормональными и антропометрическими показателями; 3) этнозависимые корреляции между длиной *AR* CAG-повторов и уровнем половых стероидных гормонов; 4) этнозависимое влияние длинных CAG-повторов на определенные антропометрические индикаторы и уровень половых стероидных гормонов во всех этнических группах.

Список литературы / References

- Alemany M. The roles of androgens in humans: Biology, metabolic regulation and health. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(19):11952. DOI 10.3390/ijms231911952
- Almeida M., Laurent M.R., Dubois V., Claessens F., O'Brien C.A., Bouillon R., Vanderschueren D., Manolagas S.C. Estrogens and androgens in skeletal physiology and pathophysiology. *Physiol. Rev.* 2017;97(1):135-187. DOI 10.1152/physrev.00033.2015
- 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., Tilly W.D. Structural and functional consequences of glutamine tract variation in the androgen receptor. *Hum. Mol. Genet.* 2004;13(16):1677-1692. DOI 10.1093/hmg/ddh181
- 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 set point: contribution of the androgen receptor polyglutamine tract polymorphism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007;92(9):3604-3610. DOI 10.1210/jc.2007-0117
- Davey R.A., Grossmann M. Androgen receptor structure, function and biology: From bench to bedside. *Clin. Biochem. Rev.* 2016;37(1):3-15
- Davis-Dao C.A., Tuazon E.D., Sokol R.Z., Cortessis V.K. Male infertility and variation in CAG repeat length in the androgen receptor gene: a meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007;92(11):4319-4326. DOI 10.1210/jc.2007-1110
- De Naeyer H., Bogaert V., De Spaey A., Roef G., Vandewalle S., Derave W., Taes Y., Kaufman J.M. Genetic variations in the androgen receptor are associated with steroid concentrations and anthropometrics but not with muscle mass in healthy young men. *PLoS One.* 2014;9(1):e86235. DOI 10.1371/journal.pone.0086235
- Folland J.P., Mc Cauley T.M., Phypers C., Hanson B., Mastana S.S. Relationship of 2D:4D finger ratio with muscle strength, testosterone, and androgen receptor CAG repeat genotype. *Am. J. Phys. Anthropol.* 2012;148(1):81-87. DOI 10.1002/ajpa.22044
- Frank G.R. Role of estrogen and androgen in pubertal skeletal physiology. *Med. Pediatr. Oncol.* 2003;41(3):217-221. DOI 10.1002/mpo.10340
- Goutou M., Sakka C., Stakias N., Stefanidis I., Koukoulis G.N. AR CAG repeat length is not associated with serum gonadal steroids and lipid levels in healthy men. *Int. J. Androl.* 2009;32(6):616-622. DOI 10.1111/j.1365-2605.2008.00908.x
- Grigorova M., Punab M., Kahre T., Ivandi M., Tõnisson N., Poolamets O., Vihlajev V., Žilaitienė B., Erenpreiss J., Matulevičius V., Laan M. The number of CAG and GGN triplet repeats in the androgen receptor gene exert combinatorial effect on hormonal and sperm parameters in young men. *Andrology.* 2017;5(3):495-504. DOI 10.1111/andr.12344
- Grimbos T., Dawood K., Burriss R.P., Zucker K.J., Puts D.A. Sexual orientation and the second to fourth finger length ratio: A meta-analysis in men and women. *Beh. Neurosci.* 2010;124(2):278-287. DOI 10.1037/a0018764
- Guadalupe-Grau A., Rodríguez-González F.G., Ponce-González J.G., Dorado C., Olmedillas H., Fuentes T., Pérez-Gómez J., Sanchis-Moysi J., Diaz-Chico B.N., Calbet J.A. Bone mass and the CAG and

- GGN androgen receptor polymorphisms in young men. *PLoS One*. 2010;5(7):e11529. DOI 10.1371/journal.pone.0011529
- Hönekopp J. No evidence that 2D:4D is related to the number of CAG repeats in the androgen receptor gene. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2013;4:185. DOI 10.3389/fendo.2013.00185
- Hönekopp J., Bartholdt L., Beier L., Liebert A. Second to fourth digit length ratio (2D:4D) and adult sex hormone levels: new data and a meta-analytic review. *Psychoneuroendocrinology*. 2007;32(4):313-321. DOI 10.1016/j.psyneuen.2007.01.007.
- Huhtaniemi I.T., Pye S.R., Limer K.L., Thomson W., O'Neill T.W., Platt H., Payne D., John S.L., Jiang M., Boonen S., Borghs H., Vanderschueren D., Adams J.E., Ward K.A., Bartfai G., Casanueva F., Finn J.D., Forti G., Giwercman A., Han T.S., Kula K., Lean M.E., Pendleton N., Punab M., Silman A.J., Wu F.C., European Male Ageing Study Group. Increased estrogen rather than decreased androgen action is associated with longer androgen receptor CAG repeats. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009;94(1):277-284. DOI 10.1210/jc.2008-0848
- Jägetoft Z., Unenge Hallerbäck M., Julin M., Bornehag C.G., Wikström S. Anthropometric measures do not explain the 2D:4D ratio sexual dimorphism in 7-year-old children. *Am. J. Hum. Biol.* 2022; 34(9):e23776. DOI 10.1002/ajhb.23776
- Khan H.L., Bhatti S., Abbas S., Khan Y.L., Aslamkhan M., Gonzalez R.M.M., Gonzalez G.R., Aydin H.H., Trinidad M.S. Tri-nucleotide consortium of androgen receptor is associated with low serum FSH and testosterone in asthenospermic men. *Syst. Biol. Reprod. Med.* 2018;64(2):112-121. DOI 10.1080/19396368.2017.1384080
- Knickmeyer R.C., Woolson S., Hamer R.M., Konneker T., Gilmore J.H. 2D:4D ratios in the first 2 years of life: Stability and relation to testosterone exposure and sensitivity. *Horm. Behav.* 2011;60(3):256-263. DOI 10.1016/j.yhbeh.2011.05.009
- Ma Y.M., Wu K.J., Ning L., Zeng J., Kou B., Xie H.J., Ma Z.K., Wang X.Y., Gong Y.G., He D.L. Relationships among androgen receptor CAG repeat polymorphism, sex hormones and penile length in Han adult men from China: a cross-sectional study. *Asian J. Androl.* 2014;16(3):478-481. DOI 10.4103/1008-682X.124560
- Manning J., Kilduff L., Cook C., Crewther B., Fink B. Digit Ratio (2D:4D): A biomarker for prenatal sex steroids and adult sex steroids in challenge situations. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2014;5:9. DOI 10.3389/fendo.2014.00009
- McIntyre M.H. The use of digit ratios as markers for perinatal androgen action. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2006;4:10. DOI 10.1186/1477-7827-4-10
- Mitsui T., Araki A., Imai A., Sato S., Miyashita C., Ito S., Sasaki S., Kitta T., Moriya K., Cho K., Morioka K., Kishi R., Nonomura K. Effects of prenatal Leydig cell function on the ratio of the second to fourth digit lengths in school-aged children. *PLoS One*. 2015;10(3): e0120636. DOI 10.1371/journal.pone.0120636
- Muller D.C., Giles G.G., Bassett J., Morris H.A., Manning J.T., Hopper J.L., English D.R., Severi G. Second to fourth digit ratio (2D:4D) and concentrations of circulating sex hormones in adulthood. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2011;9:57. DOI 10.1186/1477-7827-9-57
- Nenonen H., Björk C., Skjaerpe P.A., Giwercman A., Rylander L., Svartberg J., Giwercman Y.L. CAG repeat number is not inversely associated with androgen receptor activity in vitro. *Mol. Hum. Reprod.* 2010;16(3):153-157. DOI 10.1093/molehr/gap097.
- Osadchuk L.V., Osadchuk A.V. Role of CAG and GGC polymorphism in the androgen receptor gene in male fertility. *Russ. J. Genet.* 2022; 58(3):247-264. DOI 10.1134/S1022795422020119
- Osadchuk L., Vasiliev G., Kleshchev M., Osadchuk A. Androgen receptor gene CAG repeat length varies and affects semen quality in an ethnic-specific fashion in young men from Russia. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(18):10594. DOI 10.3390/ijms231810594
- Richards G., Browne W.V., Aydin E., Constantinescu M., Nave G., Kim M.S., Watson S.J. Digit ratio (2D:4D) and congenital adrenal hyperplasia (CAH): Systematic literature review and meta-analysis. *Horm. Behav.* 2020;126:104867. DOI 10.1016/j.yhbeh.2020.104867
- Rodríguez-García L., Ponce-González J.G., González-Henriquez J.J., Rodríguez-González F.G., Díaz-Chico B.N., Calbet J.A., Serrano-Sánchez J.A., Dorado C., Guadalupe-Grau A. Androgen receptor CAG and GGN repeat polymorphisms and bone mass in boys and girls. *Nutr. Hosp.* 2015;32(6):2633-2639. DOI 10.3305/nh.2015.32.6.9767
- Ryan C.P., McDade T.W., Gattler L.T., Eisenberg D.T., Rzhetskaya M., Hayes M.G., Kuzawa C.W. Androgen receptor CAG repeat polymorphism and hypothalamic-pituitary-gonadal function in Filipino young adult males. *Am. J. Hum. Biol.* 2017;29(1):e22897. DOI 10.1002/ajhb.22897
- Swift-Gallant A., Johnson B.A., Di Rita V., Breedlove S.M. Through a glass, darkly: Human digit ratios reflect prenatal androgens, imperfectly. *Horm. Beh.* 2020;120:104686. DOI 10.1016/j.yhbeh.2020.104686
- Voorhoeve P.G., van Mechelen W., Uitterlinden A.G., Delemarre-van de Waal H.A., Lamberts S.W. Androgen receptor gene CAG repeat polymorphism in longitudinal height and body composition in children and adolescents. *Clin. Endocrinol.* 2011;74(6):732-735. DOI 10.1111/j.1365-2265.2011.03986.x
- Wang Y., Wei Y., Tang X., Liu B., Shen L., Long C., Lin T., He D., Wu S., Wei G. Association between androgen receptor polymorphic CAG and GGC repeat lengths and cryptorchidism: A meta-analysis of case-control studies. *J. Pediatr. Urol.* 2018;14(5):432.e1-432.e9. DOI 10.1016/j.jpuro.2018.05.011
- Wrzosek M., Woźniak J., Włodarek D. The causes of adverse changes of testosterone levels in men. *Expert. Rev. Endocrinol. Metab.* 2020; 15(5):355-362. DOI 10.1080/17446651.2020.1813020
- Xiao F., Lan A., Lin Z., Song J., Zhang Y., Li J., Gu K., Lv B., Zhao D., Zeng S., Zhang R., Zhao W., Pan Z., Deng X., Yang X. Impact of CAG repeat length in the androgen receptor gene on male infertility – a meta-analysis. *Reprod. Biomed. Online.* 2016;33(1):39-49. DOI 10.1016/j.rbmo.2016.03.012
- Xu Y., Zheng Y. The digit ratio (2D:4D) in China: A meta-analysis. *Am. J. Hum. Biol.* 2015;27(3):304-309. DOI 10.1002/ajhb.22639
- Zhang C., Dang J., Pei L., Guo M., Zhu H., Qu L., Jia F., Lu H., Huo Z. Relationship of 2D:4D finger ratio with androgen receptor CAG and GGN repeat polymorphism. *Am. J. Hum. Biol.* 2013;25(1):101-106. DOI 10.1002/ajhb.22347
- Zheng Z., Cohn M.J. Developmental basis of sexually dimorphic digit ratios. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011;108(39):16289-16294. DOI 10.1073/pnas.1108312108
- Zitzmann M., Nieschlag E. The CAG repeat polymorphism within the androgen receptor gene and maleness. *Int. J. Androl.* 2003;26(2): 76-83. DOI 10.1046/j.1365-2605.2003.00393.x

ORCID

L.V. Osadchuk orcid.org/ 0000-0002-7597-9204
G.V. Vasiliev orcid.org/ 0000-0003-0929-6832
A.V. Osadchuk orcid.org/ 0000-0002-4210-7354

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 05.05.2023. После доработки 13.06.2023. Принята к публикации 14.06.2023.