

УДК 577.171:616.1:575.11

## **УРОВЕНЬ ЦИРКУЛИРУЮЩЕГО ТЕСТОСТЕРОНА И ЛИПИДНЫЙ СПЕКТР ПЛАЗМЫ КРОВИ У МУЖЧИН С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, НОСИТЕЛЕЙ ГЕНОТИПА GG ПО ПОЛИМОРФНОМУ МАРКЕРУ -257T>G ГЕНА CLOCK**

**И. В. Курбатова<sup>1</sup>, Л. В. Топчиева<sup>1</sup>, В. А. Корнева<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Институт биологии Карельского научного центра РАН

<sup>2</sup> Петрозаводский государственный университет

Ранее в наших исследованиях была установлена ассоциация полиморфного маркера -257T>G (rs4865010) гена *CLOCK* с риском развития эссенциальной артериальной гипертензии (ЭАГ) (I–II стадии, степень АГ 1–2) и ишемической болезни сердца (острым инфарктом миокарда). Данный полиморфный маркер представляет собой однонуклеотидную замену тимина на гуанин в промоторе гена *CLOCK*. Было показано, что у мужчин, носителей генотипа GG по данному маркеру, достоверно повышен риск развития ЭАГ. На основании данных литературы и наших исследований высказано предположение, что одним из возможных механизмов повышения риска развития ЭАГ у мужчин с генотипом GG по полиморфному маркеру -257T>G гена *CLOCK* является снижение уровня тестостерона в крови, которое, по данным литературы, может также ассоциироваться с изменением липидного профиля. В связи с этим проведен сравнительный анализ уровней циркулирующего в крови тестостерона и липидного состава плазмы крови у мужчин, носителей разных генотипов по полиморфному маркеру -257T>G гена *CLOCK* (rs4865010), в группе пациентов с диагнозом ЭАГ (I–II стадии, степень АГ 1–2) и в контрольной группе. Показано, что у мужчин с ЭАГ, носителей генотипа GG по полиморфному маркеру -257T>G гена *CLOCK*, отмечается уровень тестостерона, соответствующий андроген-дефицитному состоянию, которое на современном этапе принято считать фактором риска сердечно-сосудистых осложнений. Выявлено, что пониженный уровень циркулирующего тестостерона у мужчин с данным генотипом ассоциирован с пониженным уровнем антиатерогенной фракции липидов (ХС-ЛПВП) в крови.

**К л ю ч е в ы е с л о в а:** тестостерон; эссенциальная артериальная гипертензия; полиморфный маркер -257T>G гена *CLOCK*; липиды плазмы крови.

**I. V. Kurbatova, L. V. Topchieva, V. A. Korneva. THE LEVEL OF CIRCULATING TESTOSTERONE AND THE BLOOD-PLASMA LIPID PROFILE IN MEN WITH ESSENTIAL HYPERTENSION, CARRIERS OF GG GENOTYPE IN RELATION TO THE -257T>G POLYMORPHIC MARKER OF THE CLOCK GENE**

We have previously established the connection of the -257T>G (rs4865010) polymorphic marker of the *CLOCK* gene with the risk of essential hypertension (EH) (stage I–II, grade 1–2) and coronary artery disease (acute myocardial infarction). This polymorphic marker is a single nucleotide substitution of thymine with guanine in the *CLOCK* gene promoter.

It has been shown that men, carriers of GG genotype for this marker, had a significantly higher risk of EH. Based on the literature and our own research, we assumed that one of the possible mechanisms behind the increased risk of EH in men with GG genotype according to the -257T>G polymorphic marker of the *CLOCK* gene is a decrease in testosterone levels in blood, which, according to the literature, may be associated with changes in lipid profiles. Therefore, we carried out a comparative analysis of the levels of circulating testosterone and blood-plasma lipoproteins in men with different genotypes in relation to the -257T>G polymorphic marker (rs4865010) of the *CLOCK* gene from the group of patients diagnosed with EH (stages I–II, grade 1–2) and the control group. It was shown that men with EH, carriers of GG genotype in relation to the -257T>G polymorphic marker of the *CLOCK* gene, have testosterone levels corresponding to androgen-deficient state, which at present is considered to be a risk factor for cardiovascular complications. It was revealed that the reduced level of circulating testosterone in men with this genotype is associated with a reduced level of the anti-atherogenic plasma lipid fraction (HDL–C).

**Key words:** testosterone; essential hypertension; -257T>G polymorphic marker of the *CLOCK* gene; plasma lipids.

## Введение

Ген *CLOCK* кодирует транскрипционный фактор *CLOCK* и является ключевым звеном в системе циркадных генов. Функционирование белка *CLOCK* в качестве транскрипционного фактора осуществляется в составе трансактивационного димера с другим циркадным белком – *BMAL1* [Takahashi et al., 2008]. В настоящее время не подвергается сомнению важная роль циркадных генов и кодируемых ими белков в регуляции метаболизма. Циркадные гены регулируют гены многих ключевых, скорость-лимитирующих ферментов метаболизма [Oishi et al., 2003]. Все чаще они рассматриваются как гены-кандидаты, участвующие в этиологии и патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в частности – артериальной гипертензии. Зарубежными авторами показано, что некоторые аллели циркадных генов *BMAL1* и *NPAS2* связаны с повышением риска формирования артериальной гипертензии [Woon et al., 2007; Englund et al., 2009]. Ранее в наших исследованиях была установлена ассоциация некоторых полиморфных маркеров гена *CLOCK* с риском развития эссенциальной артериальной гипертензии (ЭАГ) (I–II стадии, степень АГ 1–2) и ишемической болезни сердца (ИБС) (острым инфарктом миокарда) [Kolomeichuk et al., 2014], в том числе маркера -257T>G, который представляет собой однонуклеотидную замену тимина на гуанин в промоторе гена *CLOCK*, в положении 257. Как оказалось, у носителей генотипа GG по данному маркеру достоверно повышен риск развития ЭАГ [Kolomeichuk et al., 2014].

Известно, что однонуклеотидные замены в регуляторных областях циркадных генов могут приводить к изменению их транскрипционной

активности [Archer et al., 2010]. Кроме того, многие авторы указывают на то, что из всех компонентов циркадной системы именно *CLOCK* является критическим фактором, который регулирует оборот основных циркадных белков у млекопитающих. Его экспрессия не является ритмичной в большинстве тканей организма, и кроме того, он обладает активностью ацетилтрансферазы гистонов [Takahashi et al., 2008]. Ранее было показано, что в зависимости от генотипа по маркеру -257T>G (rs4865010) могут различаться уровни экспрессии как самого гена *CLOCK*, так и других циркадных генов (*BMAL1*, *PER1*) [Курбатова и др., 2012, 2014]. Так, у носителей генотипа GG по маркеру -257T>G (как в контроле, так и в группе больных ЭАГ) наблюдается достоверно более низкий уровень транскриптов генов *CLOCK*, *BMAL1* и *PER1* в буккальном эпителии по сравнению с носителями других генотипов, при этом максимальный эффект генотипа GG проявляется в отношении экспрессии гена *BMAL1* в группе больных ЭАГ [Курбатова и др., 2012, 2014].

Ранее Alvarez и соавторы [2008] в экспериментах с мышами обнаружили, что самцы, нокаутные по гену *Bmal1*, утрачивают фертильность, и у них наблюдается низкий уровень тестостерона, высокий уровень лютеинизирующего гормона, нарушение стероидогенеза. Возможно, снижение уровня экспрессии этого гена, обнаруженное в наших исследованиях, также может влиять на уровень тестостерона у носителей GG генотипа по маркеру -257T>G, для которого обнаружена ассоциация с повышением риска развития ЭАГ. В ряде работ показана патогенетическая связь между снижением уровня тестостерона у мужчин и развитием ССЗ. Известно, что пониженный уровень циркулирующего в крови тестостерона

у мужчин является одним из факторов риска развития ишемической болезни сердца, поскольку ассоциируется с атерогенным липидным профилем [Gyllenberg et al., 2001]. Низкий уровень тестостерона у мужчин рассматривается как один из факторов риска развития не только ишемической болезни сердца, но и эссенциальной артериальной гипертензии. Так, выявлена ассоциация пониженного уровня тестостерона в крови с повышенным уровнем артериального давления и гипертрофией левого желудочка [Svartberg et al., 2004]. На основании данных литературы и наших исследований мы предположили, что одним из возможных механизмов повышения риска развития ЭАГ у мужчин с генотипом GG по полиморфному маркеру -257T>G гена *CLOCK* является снижение уровня тестостерона в крови, которое, по данным литературы, может ассоциироваться с изменением липидного профиля. В настоящей работе был проведен сравнительный анализ уровней циркулирующего в крови тестостерона и липидного состава плазмы крови у мужчин, носителей разных генотипов по полиморфному маркеру -257T>G гена *CLOCK* (rs4865010), в группе пациентов с диагнозом ЭАГ (I–II стадии, степень АГ 1–2) и в контрольной группе.

## Материалы и методы

Для исследования использовали образцы венозной крови мужчин с диагнозом ЭАГ (I–II стадии, степень АГ 1–2), а также доноров контрольной группы (мужчин без клинических проявлений данного заболевания), с известными генотипами по полиморфному маркеру -257T>G гена *CLOCK*. Метод генотипирования описан ранее [Pedrazzoli et al., 2007]. Пациенты и доноры контрольной группы проходили обследование на базе ГБУЗ «Больница скорой медицинской помощи» г. Петрозаводска. Диагнозы установлены врачами ГБУЗ «Больница скорой медицинской помощи» г. Петрозаводска с учетом клинических рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов. Доноры являлись жителями Республики Карелия. На проведение исследований получено согласие Комитета по медицинской этике Минздравсоцразвития Республики Карелия и ПетрГУ.

Критерии включения, общие для доноров изучаемых групп: информированное согласие, русская национальность (по результатам анкетирования). Кроме указанных, критерии включения для больных ЭАГ: впервые установленный диагноз ЭАГ (I–II стадии, степень АГ 1–2); критерии включения в контрольную группу: отсутствие клинических проявлений

и установленного диагноза ЭАГ. Критерии исключения, общие для доноров изучаемых групп: алкогольная зависимость, курение, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, индекс массы тела  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>, работа в ночную смену и по скользящему графику. Дополнительные критерии исключения из биохимического анализа для пациентов с ЭАГ – гипотензивная терапия, терапия статинами.

Забор венозной крови для анализа производился натощак в 8 часов утра. Для определения концентрации тестостерона в плазме крови использованы 40 образцов крови мужчин с диагнозом ЭАГ, 36 – мужчин контрольной группы. Средний возраст мужчин с диагнозом ЭАГ составлял  $47,9 \pm 1,2$  года. Средний возраст мужчин из контрольной группы составлял  $48,1 \pm 1,5$  года. Концентрацию тестостерона в плазме крови определяли на анализаторе иммуноферментном фотоэлектрическом АИФ-Ц-01С (ООО «Системы анализа», Россия), методом твердофазного конкурентного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием набора для ИФА («ХЕМА», Россия). Для определения липидного спектра использован 61 образец венозной крови мужчин с диагнозом ЭАГ (возраст  $47,3 \pm 0,9$  года) и 64 образца венозной крови мужчин контрольной группы (возраст  $47,3 \pm 1,0$  года). Концентрацию в плазме крови общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) определяли в автоматическом режиме на биохимическом анализаторе «COBAS INTEGRA 400 PLUS» (Roche Diagnostics GmbH, ФРГ-Австрия-США), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) – расчетным методом по Friedewald [Friedewald et al., 1972].

Исследования выполнены на научном оборудовании ЦКП ИБ КарНЦ РАН. Статистическую обработку данных проводили в программе Statgraphics 2.1. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ . Проводился тест на соответствие результатов нормальному распределению. Для сравнения биохимических показателей крови у носителей разных генотипов использовали непараметрический критерий Вилкоксона–Манна–Уитни; взаимосвязь исследуемых показателей оценивали при помощи корреляционного анализа по Спирмену. Все числовые данные представлены в виде: среднее арифметическое ( $M$ )  $\pm$  стандартная ошибка среднего ( $m$ ).

## Результаты

Распределение аллелей и генотипов по маркеру -257T>G гена *CLOCK* в контрольной группе

и группе больных ЭАГ соответствовало ранее полученным данным [Kolomeichuk et al., 2014].

Как показали результаты исследования, уровень тестостерона в плазме крови мужчин с ЭАГ достоверно ниже ( $12,46 \pm 0,94$  нмоль/л), чем в контрольной группе ( $17,82 \pm 0,91$  нмоль/л). Средние значения соответствуют норме, указанной в протоколе набора для ИФА.

Обнаружены достоверные различия концентраций тестостерона в крови у носителей разных генотипов по полиморфному маркеру -257T>G гена *CLOCK* (табл. 1). Как в группе больных ЭАГ мужчин, так и в контроле у носителей генотипа GG по данному маркеру отмечается достоверно более низкий уровень тестостерона.

При анализе концентраций основных фракций липидов в плазме крови мужчин с ЭАГ и доноров контрольной группы было обнаружено, что мужчины с диагнозом ЭАГ имеют достоверно более высокое содержание в плазме крови ОХС, ХС-ЛПНП и ТГ по сравнению с аналогичными показателями у доноров контрольной группы; в то время как содержание ХС-ЛПВП выше у доноров контрольной группы (табл. 2).

При сравнении липидного спектра у мужчин с разными генотипами по полиморфному маркеру -257T>G промотора гена *CLOCK* выявлены достоверные различия в содержании ХС-ЛПВП. Концентрации других липидных фракций в плазме крови мужчин, носителей разных генотипов по данному маркеру, достоверно не различаются (табл. 3).

В нашей работе проводился корреляционный анализ между уровнями тестостерона и липидов плазмы крови в изучаемых группах. Выявлена положительная корреляция между уровнями циркулирующего тестостерона и ХС-ЛПВП в плазме крови у мужчин с диагнозом ЭАГ ( $r_s = 0,41$ ;  $p < 0,05$ ).

## Обсуждение

В соответствии с современными взглядами состояние сниженной секреции тестостерона (которое обозначается терминами «гипогонадизм» и «андро-ген-дефицитное состояние») рассматривается как самостоятельный фактор кардиоваскулярного риска у мужчин [Karlan et al., 2006]. При этом до настоящего времени ведутся дискуссии по поводу референсных значений для установления андро-ген-дефицитного состояния. В некоторых зарубежных исследованиях гипогонадизм у мужчин старше 45 лет диагностируется при уровне циркулирующего тестостерона в крови ниже 300 нг/дл ( $10,42$  нмоль/л) [Araujo et al., 2004]. Согласно

последним рекомендациям Международного общества по изучению вопросов старения мужчин (ISSAM) [Lunenfeld et al., 2015] нижний диагностический порог для мужчин от 18 до 50 лет составляет  $12,1$  нмоль/л. В отечественных работах используются близкие пороговые значения: уровень общего тестостерона менее  $12$  нмоль/л расценивается как признак андро-ген-дефицитного состояния [Шарвадзе и др., 2010]. Согласно полученным данным, при оценке содержания общего тестостерона в крови у носителей разных генотипов выявляется группа мужчин с диагнозом ЭАГ, у которых уровень тестостерона ниже  $12$  нмоль/л. Такие уровни тестостерона зарегистрированы у мужчин, больных ЭАГ, с генотипом GG по полиморфному маркеру -257T>G гена *CLOCK* (для которого выявлена ассоциация с риском развития ЭАГ и ИБС). При этом достоверно более низкий уровень тестостерона, по сравнению с носителями других генотипов, отмечается у мужчин с генотипом GG как в группе больных ЭАГ, так и в контроле.

Считается, что состояние сниженной секреции тестостерона вызывается нарушениями на различных уровнях гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы [Jockenhovel, 2003]. Циркадными генами регулируется уровень андрогенов как в надпочечниках, так и в половых железах, где синтезируется основное количество половых стероидов [Plymate et al., 1989]. Показано, что циркадные гены гипоталамуса контролируют ритмику мелатонина, который, в свою очередь, является ингибитором секреции гонадотропинов гипофиза [Комаров и др., 2000]. Поскольку секреция гонадотропинов носит циркадный характер с пиком секреции в утренние часы, то и секреция тестостерона половыми железами также имеет циркадный ритм, с максимумом секреции примерно в 6 часов и минимумом в 19 часов. Циркулирующий в крови тестостерон, в свою очередь, взаимодействует по принципу обратной связи с гипоталамо-гипофизарной системой и, таким образом, тормозит выделение лютеинизирующего гормона [Биохимия..., 2014].

Следует отметить, что мы оценивали уровень циркулирующего в крови тестостерона, большую часть которого составляет тестостерон, синтезируемый в семенниках. Циркадные гены гипоталамуса посредством мелатонина контролируют ритмику секреции гонадотропинов гипофизом и, как следствие, тестостерона половыми железами. При этом в экспериментах на модельных объектах обнаружено, что в семенниках экспрессируются все основные циркадные гены, в том числе *BMAL1*, *CLOCK*,

Таблица 1. Содержание тестостерона в плазме крови мужчин, носителей разных генотипов по полиморфному маркеру -257T>G гена *CLOCK*, в группе пациентов с диагнозом ЭАГ (I–II стадии, степень АГ 1–2) и в контрольной группе

Генотип по полиморфному маркеру -257T>G гена <i>CLOCK</i>	Концентрация тестостерона, нмоль/л	
	Контрольная группа	Группа мужчин, страдающих ЭАГ
ТТ	19,78 ± 1,19	19,87 ± 1,08
TG	18,94 ± 1,23 <sup>Δ</sup>	12,39 ± 0,97 <sup>Δ</sup>
GG	12,84 ± 1,53 <sup>*Δ</sup>	5,17 ± 1,38 <sup>*Δ</sup>

Примечание. Здесь и в табл. 3 достоверные отличия: \* по сравнению с гетерозиготами в той же группе; <sup>Δ</sup> по сравнению с носителями генотипа ТТ в той же группе.

Таблица 2. Липидный состав плазмы крови мужчин с диагнозом ЭАГ (I–II стадии, степень АГ 1–2) и мужчин контрольной группы

Показатель липидного спектра	Контрольная группа	Группа людей, страдающих ЭАГ
ОХС, ммоль/л	5,25 ± 0,13	6,01 ± 0,11*
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,31 ± 0,04	1,12 ± 0,04*
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,30 ± 0,10	3,98 ± 0,13*
ТГ, ммоль/л	1,45 ± 0,05	1,79 ± 0,06*

Примечание. Достоверные отличия: \* по сравнению контрольной группой.

Таблица 3. Липидный состав плазмы крови мужчин, носителей разных генотипов по полиморфному маркеру -257T>G гена *CLOCK*, в группе пациентов с диагнозом ЭАГ (I–II стадии, степень АГ 1–2) и в контрольной группе

Показатель липидного спектра	Генотип	Контрольная группа	Группа мужчин, страдающих ЭАГ
ОХС, ммоль/л	ТТ	5,15 ± 0,18	6,00 ± 0,16
	TG	5,32 ± 0,15	6,11 ± 0,17
	GG	5,25 ± 0,16	6,03 ± 0,15
ХС-ЛПВП, ммоль/л	ТТ	1,40 ± 0,06	1,28 ± 0,06
	TG	1,31 ± 0,06	1,13 ± 0,05 <sup>Δ</sup>
	GG	1,19 ± 0,05 <sup>*Δ</sup>	0,96 ± 0,04 <sup>*Δ</sup>
ХС-ЛПНП, ммоль/л	ТТ	2,99 ± 0,23	3,88 ± 0,19
	TG	3,36 ± 0,15	4,12 ± 0,14
	GG	3,35 ± 0,13	4,19 ± 0,13
ТГ, ммоль/л	ТТ	1,38 ± 0,07	1,84 ± 0,05
	TG	1,39 ± 0,07	1,77 ± 0,06
	GG	1,54 ± 0,10	1,88 ± 0,07

*PER1*, *PER2* и другие [Mazzocchi et al., 2012]. Позднее на мышах было показано, что транскрипционный фактор *BMAL1* в клетках Лейдига экспрессируется ритмично и регулирует синтез тестостерона. Так, у мышей с нокаутированным геном *Bmal1* утрачена фертильность и снижена экспрессия генов основных ферментов стероидогенеза (17 $\alpha$ -гидроксилазы, 3 $\beta$ -гидроксистероид-дегидрогеназы и 17 $\beta$ -гидроксистероид-дегидрогеназы) и гена *StAR*, кодирующего белок, регулирующий скорость-лимитирующую стадию стероидогенеза у мышей (транспорт молекулы холестерина через митохондриальную мембрану) [Alvarez et al., 2008]. Как уже упоминалось выше, в наших исследованиях было показано, что носители генотипа GG по маркеру -257T>G гена *CLOCK* имеют достоверно более низкий уровень экспрессии гена *BMAL1* по сравнению

с носителями других генотипов [Курбатова и др., 2012, 2014]. На основании данных о роли гена *BMAL1* и кодируемого им фактора транскрипции в регуляции синтеза тестостерона [Alvarez et al., 2008] можно предположить, что более низкий уровень тестостерона у носителей генотипа GG по маркеру -257T>G гена *CLOCK* может быть связан с пониженным уровнем экспрессии гена *BMAL1*; повышение риска развития ЭАГ у мужчин с генотипом GG по полиморфному маркеру -257T>G гена *CLOCK* может быть обусловлено снижением уровня тестостерона, связанным с понижением экспрессии гена *BMAL1*.

Пониженный уровень тестостерона в крови у мужчин рассматривается как один из факторов риска развития ИБС, так как атерогенный липидный профиль у мужчин ассоциируется с низким уровнем тестостерона [Gyllenberg

et al., 2001]. Артериальная гипертензия является одним из основных факторов риска развития ишемической болезни сердца, и изменения липидного состава при развитии артериальной гипертензии во многом соответствуют изменениям при развитии ИБС [Cobbe, 1998]. В связи с этим мы посчитали целесообразным проанализировать, наряду с уровнем тестостерона в крови, содержание основных липидных фракций и сопоставить данные липидного спектра у мужчин с разными генотипами по изучаемому полиморфному маркеру.

Как показано в таблице 2, мужчины с диагнозом ЭАГ имеют достоверно более высокое содержание в плазме крови ОХС, ХС-ЛПНП и ТГ по сравнению с аналогичными показателями у доноров контрольной группы, в то время как содержание ХС-ЛПВП выше у доноров контрольной группы. При сравнении липидного спектра у мужчин с разными генотипами по полиморфному маркеру -257Т>G промотора гена *CLOCK* достоверные различия выявлены в содержании ХС-ЛПВП (табл. 3). Согласно Рекомендациям ВНОК по диагностике и лечению артериальной гипертензии, риск сердечно-сосудистых осложнений имеет место при следующих значениях концентраций липидов в крови: ОХС > 5,0 ммоль/л, ХС-ЛПНП > 3,0 ммоль/л, ХС-ЛПВП < 1,0 ммоль/л (для мужчин) и ТГ > 1,7 ммоль/л [Диагностика..., 2010]. При этом в национальных Рекомендациях по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза отмечается, что верхняя граница нормального уровня ОХС в крови в российской популяции составляет 6,2 ммоль/л, а уровень ОХС, не превышающий 5,0 ммоль/л, является желательным с позиций профилактики атеросклероза [Диагностика..., 2012].

В контрольной группе и в группе больных ЭАГ мужчины с генотипом GG имеют более низкий уровень ХС-ЛПВП по сравнению с носителями TT и TG генотипа. При этом уровень ХС-ЛПВП в крови ниже 1,0 ммоль/л зафиксирован у мужчин с GG генотипом в группе больных ЭАГ. Можно предположить, что выявленное понижение уровня ХС-ЛПВП в плазме крови может быть связано со снижением уровня тестостерона, так как у мужчин с ЭАГ, носителей данного генотипа, регистрируются значения концентраций тестостерона в крови, соответствующие андроген-дефицитному состоянию. При этом следует заметить, что данные о действии андрогенов на атерогенез противоречивы. Как известно, принадлежность к мужскому полу является одним из факторов риска развития атеросклероза, есть данные, подтверждающие

проатерогенное действие андрогенов у мужчин [Wu, von Eckardstein, 2003]. Однако в литературе есть сведения о том, что андрогены оказывают антиатерогенное действие. Так, показано, что у мужчин с низким уровнем тестостерона, по сравнению с контролем, регистрируется достоверно более высокое систолическое артериальное давление, повышенный уровень атерогенных фракций липидов (ОХС и ЛПНП) и пониженный уровень ЛПВП [Simon et al., 1997]. В пользу антиатерогенного действия тестостерона говорят также результаты применения заместительной терапии препаратами тестостерона. Например, в группе пациентов, получавших препараты тестостерона, отмечен достоверный рост уровня ХС-ЛПВП, снижение уровня ОХС и ТГ [Аметов и др., 2007]. Однако нельзя не отметить, что в некоторых случаях наблюдается достоверное снижение ХС-ЛПВП под действием препаратов тестостерона, при этом снижение уровня ХС-ЛПВП под действием тестостерона в супрафизиологических дозах объясняется авторами повышением активности печеночной липазы [Herbst et al., 2003].

В литературе имеются данные о положительной корреляционной зависимости между уровнями тестостерона и ХС-ЛПВП [Freedman et al., 1991; Phillips et al., 1994]. В нашей работе значение коэффициента корреляции между уровнями циркулирующего тестостерона и ХС-ЛПВП в плазме крови мужчин с ЭАГ составило 0,41. В работе Phillips и соавторов получено близкое достоверное значение коэффициента корреляции (0,32) между уровнями тестостерона и ХС-ЛПВП у мужчин с инфарктом миокарда (в возрасте от 39 до 89 лет) [Phillips et al., 1994]. В нашем исследовании достоверной корреляции между уровнями тестостерона и ХС-ЛПВП у мужчин контрольной группы не было обнаружено. Другими авторами получено низкое, но достоверное значение коэффициента корреляции (0,22) между уровнями тестостерона и ХС-ЛПВП у здоровых мужчин (возраст  $38 \pm 2$  года) [Freedman et al., 1991].

Таким образом, генотип GG по маркеру -257Т>G гена *CLOCK*, для носителей которого показано достоверное повышение риска развития ЭАГ, может обуславливать снижение уровней циркулирующего тестостерона и ХС-ЛПВП в плазме крови мужчин с ЭАГ.

## Выводы

1. У мужчин, страдающих ЭАГ и имеющих генотип GG по полиморфному маркеру -257Т>G гена *CLOCK*, отмечается уровень тестостерона, соответствующий

андроген-дефицитному состоянию, которое на современном этапе принято считать фактором риска сердечно-сосудистых осложнений.

2. Пониженный уровень циркулирующего тестостерона у мужчин с генотипом GG по полиморфному маркеру -257T>G гена *CLOCK* ассоциирован с пониженным уровнем антиатерогенной фракции липидов (ХС-ЛПВП) в крови.

*Финансовое обеспечение исследований осуществлялось из средств федерального бюджета на выполнение государственного задания Института биологии КарНЦ РАН (тема № 0221–2014–0008).*

## Литература

Аметов А. С., Верткин А. Л., Моргунов Л. Ю. и др. Возможности коррекции кардиоваскулярной патологии у мужчин с возрастным андрогенным дефицитом // *Терапевтический архив*. 2007. № 10. С. 50–54.

*Биохимия*: учебник / Под ред. Е. С. Северина. 5-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 768 с.

*Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (V пересмотр) / Российское кардиологическое общество. Национальное общество по изучению атеросклероза. Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики // Российский кардиологический журнал*. 2012. № 4. Прил. 1. 32 с.

*Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (IV пересмотр) / Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. Всероссийское научное общество кардиологов // Системные гипертензии*. 2010. № 3. С. 5–26.

Комаров Ф. И., Малиновская Н. К., Рапопорт С. И. Мелатонин и биоритмы организма // В кн.: Романов Ю. А., Маркина В. В., Слинякова А. Ю. и др. Хронобиология и хрономедицина / Под ред. Ф. И. Комарова, С. И. Рапопорта. 2-е изд. М.: Триада-Х, 2000. С. 82–90.

Курбатова И. В., Коломейчук С. Н., Топчиева Л. В. и др. Экспрессия генов циркадных ритмов *CLOCK*, *BMAL1* и *PER1* в клетках буккального эпителия человека в зависимости от полиморфных вариантов гена *CLOCK* // *Доклады академии наук*. 2012. Т. 446, № 6. С. 703–706.

Курбатова И. В., Топчиева Л. В., Корнева В. А. и др. Экспрессия генов циркадного ритма *CLOCK*, *BMAL1* и *PER1* в клетках буккального эпителия у больных эссенциальной артериальной гипертензией в зависимости от полиморфных вариантов генов *CLOCK* и *BMAL1* // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2014. Т. 157, № 3. С. 339–342.

Шарвадзе Г. Г., Курбатов Д. Г., Поддубская Е. А. Андроген-дефицитное состояние и сердечно-сосудистые заболевания: актуальные вопросы

коморбидности в клинической практике // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2010. Т. 6, № 4. С. 532–538.

Alvarez J. D., Hansen A., Ord T. et al. The circadian clock protein BMAL1 is necessary for fertility and proper testosterone production in mice // *J. Biol. Rhythms*. 2008. Vol. 23, no. 1. P. 26–36.

Araujo A. B., O'Donnell A. B., Brambilla D. J. et al. Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men: estimates from the Massachusetts Male Aging Study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89, no. 12. P. 5920–5926.

Archer S. N., Carpen J. D., Gibson M. et al. Polymorphism in the *PER3* promoter associates with diurnal preference and delayed sleep phase disorder // *Sleep*. 2010. Vol. 33, no. 5. P. 695–701.

Cobbe S. M. Lipids in hypertensive patients // *Am. J. Hypertens.* 1998. Vol. 11, no. 7. P. 887–889.

Englund A., Kovanen L., Saarikoski S. T. et al. NPAS2 and *PER2* are linked to risk factors of the metabolic syndrome // *J. Circadian Rhythms*. 2009. Vol. 7, no. 5. P. 1–9.

Freedman D. S., O'Brien T. R., Flanders W. D. et al. Relation of serum testosterone levels to high density lipoprotein cholesterol and other characteristics in men // *Arterioscler. Thromb.* 1991. Vol. 11, no. 2. P. 307–315.

Friedewald W. T., Levy R. I., Fredrickson D. S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge // *Clin. Chem.* 1972. Vol. 18, no. 6. P. 499–502.

Gyllenberg J., Rasmussen S. L., Borch-Johnsen K. et al. Cardiovascular risk factors in men: The role of gonadal steroids and sex hormone-binding globulin // *Metabolism*. 2001. Vol. 50, no. 8. P. 882–888.

Herbst K. L., Amory J. K., Brunzell J. D. et al. Testosterone administration to men increases hepatic lipase activity and decreases HDL and LDL size in 3 wk // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 284, no. 6. E1112–1118.

Jockenhovel F. Testosterone supplementation: what and how to give // *Aging Male*. 2003. Vol. 6, no. 3. P. 200–206.

Kaplan S. A., Meehan A. G., Shah A. J. The age related decrease in testosterone is significantly exacerbated in obese men with the metabolic syndrome. What are the implications for the relatively high incidence of erectile dysfunction observed in these men? // *J. Urol.* 2006. Vol. 176, no. 4. Pt 1. P. 1524–1528.

Kolomeichuk S. N., Kurbatova I. V., Topchieva L. V. et al. Association between *CLOCK* genetic variants and individual susceptibility to essential hypertension and coronary artery disease in Russian population // *Experimental & clinical cardiology (online)*. 2014. Vol. 20, iss. 1. P. 1–17.

Lunenfeld B., Mskhalaya G., Zitzmann M. et al. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men // *Aging Male*. 2015. Vol. 18, no. 1. P. 5–15.

Mazzocchi G., Francavilla M., Giuliani F. et al. Clock gene expression in mouse kidney and testis: analysis of periodical and dynamical patterns // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*. 2012. Vol. 26, no. 2. P. 303–311.

Oishi K., Miyazaki K., Kadota K. et al. Genome-wide expression analysis of mouse liver reveals CLOCK-regulated circadian output genes // *J. Biol. Chem.* 2003. Vol. 278, no. 42. P. 41519–41527.

Pedrazzoli M., Louzada F. M., Pereira D. S. et al. Clock polymorphisms and circadian rhythms phenotypes in a sample of the Brazilian population // *Chronobiol. Int.* 2007. Vol. 24, no. 1. P. 1–8.

Phillips G. B., Pinkernell B. H., Jing T. Y. The association of hypotestosteronemia with coronary artery disease in men // *Arterioscler. Thromb.* 1994. Vol. 14, no. 5. P. 701–706.

Plymate S. R., Tenover J. S., Bremner W. J. Circadian variation in testosterone, sex hormone-binding globulin, and calculated non-sex hormone-binding globulin bound testosterone in healthy young and elderly men // *J. Androl.* 1989. Vol. 10, no. 5. P. 366–371.

Simon D., Charles M. A., Nahoul K. et al. Association between plasma total testosterone and cardiovascular risk factors in healthy adult men: the Telecom

Study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997. Vol. 82, no. 2. P. 682–685.

Svartberg J., von Muhlen D., Schirmer H. et al. Association of endogenous testosterone with blood pressure and left ventricular mass in men. The Tromsø Study // *Eur. J. Endocrinol.* 2004. Vol. 150, no. 1. P. 65–71.

Takahashi J. S., Hong H. K., Ko C. H., McDearmon E. L. The genetics of mammalian circadian order and disorder: implications for physiology and disease // *Nat. Rev. Genet.* 2008. Vol. 9, no. 10. P. 764–775.

Woon P. Y., Kaisaki P. J., Braganca J. et al. Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like (BMAL1) is associated with susceptibility to hypertension and type 2 diabetes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007. Vol. 104, no. 36. P. 14412–14417.

Wu F. C., von Eckardstein A. Androgens and coronary artery disease // *Endocr. Rev.* 2003. Vol. 24, no. 2. P. 183–217.

Поступила в редакцию 01.02.2016

## References

Ametov A. S., Vertkin A. L., Morgunov L. Ju., Arinina E. N., Naumov A. V. Vozmozhnosti korrekcii kardiovaskularnoj patologii u muzhchin s vozrastnym androgennym deficitom [Correction of cardiovascular pathology in aging males with partial androgen deficiency]. *Terapevticheskij arhiv.* 2007. No. 10. P. 50–54.

*Biohimija: uchebnik* [Biochemistry: textbook]. Ed. E. S. Severin. 5 ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2014. 768 p.

*Diagnostika i korrekcija narushenij lipidnogo obmena s cel'ju profilaktiki i lechenija ateroskleroza.* Rossijskie rekomendacii (V peresmotr) [Diagnostics and correction of lipid disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations (V revision)]. Rossijskoe kardiologicheskoe obshhestvo. Nacional'noe obshhestvo po izucheniju ateroskleroza. Rossijskoe obshhestvo kardiologicheskogo reabilitacii i vtorichnoj profilaktiki [Russian society of cardiology. Russian national atherosclerosis society. Russian society of cardiosomatic rehabilitation and secondary prevention]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal* [Russian Journal of Cardiology]. 2012. No. 4. Appx. 1. 32 p.

*Diagnostika i lechenie arterial'noj gipertenzii.* Rossijskie rekomendacii (IV peresmotr) [Diagnosis and treatment of hypertension. Russian recommendations (IV revision)]. Rossijskoe medicinskoe obshhestvo po arterial'noj gipertonii. Vserossijskoe nauchnoe obshhestvo kardiologov [Russian medical society on arterial hypertension. All-Russian scientific society of cardiologists]. *Sistemnye gipertenzii* [Systemic Hypertension]. 2010. No. 3. P. 5–26.

Komarov F. I., Malinovskaja N. K., Rapoport S. I. Melatonin i bioritmy organizma [Melatonin and biorhythms of an organism]. In book: Romanov Ju. A., Markina V. V., Slinjakova A. Ju. et al. *Hronobiologija i hronomedicina* [Chronobiology and chronomedicine]. Ed. F. I. Komarova, S. I. Rapoport. 2 ed. Moscow: Triada-H, 2000. P. 82–90.

Kurbatova I. V., Kolomejchuk S. N., Topchieva L. V., Korneva V. A., Nemova N. N. Jekspressija genov cirkadnyh ritmov CLOCK, BMAL1 i PER1 v kletkah bukkal'nogo jepitelija cheloveka v zavisimosti ot polimorfnyh variantov gena CLOCK [Expression of the CLOCK, BMAL1, and PER1 circadian genes in human oral mucosa cells as dependent on CLOCK gene polymorphic variants]. *Doklady akademii nauk* [Proceedings of the Russian Academy of Sciences]. 2012. Vol. 446, no. 6. P. 703–706.

Kurbatova I. V., Topchieva L. V., Korneva V. A., Kolomejchuk S. N., Nemova N. N. Jekspressija genov cirkadnogo ritma CLOCK, BMAL1 i PER1 v kletkah bukkal'nogo jepitelija u bol'nyh jessencial'noj arterial'noj gipertenzij v zavisimosti ot polimorfnyh variantov genov CLOCK i BMAL1 [Expression of circadian rhythm genes CLOCK, BMAL1, and PER1 in buccal epithelial cells of patients with essential arterial hypertension in dependence on polymorphic variants of CLOCK and BMAL1 genes]. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny* [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]. 2014. Vol. 157, no. 3. P. 339–342.

Sharvadze G. G., Kurbatov D. G., Poddubskaja E. A. Androgen-deficitnoe sostojanie i serdechno-sosudistye zabolevanija: aktual'nye voprosy komorbidnosti v klinicheskoy praktike [Hypoandrogen condition and cardiovascular disease: actual questions of comorbidity in clinical practice]. *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii* [Rational pharmacotherapy in cardiology]. 2010. Vol. 6, no. 4. P. 532–538.

Alvarez J. D., Hansen A., Ord T., Bebas P., Chappell P. E., Giebultowicz J. M., Williams C., Moss S., Sehgal A. The circadian clock protein BMAL1 is necessary for fertility and proper testosterone production in mice. *J. Biol. Rhythms.* 2008. Vol. 23, no. 1. P. 26–36.

Araujo A. B., O'Donnell A. B., Brambilla D. J., Simpson W. B., Longcope C., Matsumoto A. M., McKinlay J. B. Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men: estimates from the



Massachusetts Male Aging Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89, no. 12. P. 5920–5926.

Archer S. N., Carpen J. D., Gibson M., Lim G. H., Johnston J. D., Skene D. J., von Schantz M. Polymorphism in the *PER3* promoter associates with diurnal preference and delayed sleep phase disorder. *Sleep.* 2010. Vol. 33, no. 5. P. 695–701.

Cobbe S. M. Lipids in hypertensive patients. *Am. J. Hypertens.* 1998. Vol. 11, no. 7. P. 887–889.

Englund A., Kovanen L., Saarikoski S. T., Haukka J., Reunanen A., Aromaa A., Lönnqvist J., Partonen T. NPAS2 and PER2 are linked to risk factors of the metabolic syndrome. *J. Circadian Rhythms.* 2009. Vol. 7, no. 5. P. 1–9.

Freedman D. S., O'Brien T. R., Flanders W. D., DeStefano F., Barboriak J. J. Relation of serum testosterone levels to high density lipoprotein cholesterol and other characteristics in men. *Arterioscler. Thromb.* 1991. Vol. 11, no. 2. P. 307–315.

Friedewald W. T., Levy R. I., Fredrickson D. S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin. Chem.* 1972. Vol. 18, no. 6. P. 499–502.

Gyllenberg J., Rasmussen S. L., Borch-Johnsen K., Heitmann B. L., Skakkebaek N. E., Juul A. Cardiovascular risk factors in men: The role of gonadal steroids and sex hormone-binding globulin. *Metabolism.* 2001. Vol. 50, no. 8. P. 882–888.

Herbst K. L., Amory J. K., Brunzell J. D., Chansky H. A., Bremner W. J. Testosterone administration to men increases hepatic lipase activity and decreases HDL and LDL size in 3 wk. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 284, no. 6. E1112–1118.

Jockenhovel F. Testosterone supplementation: what and how to give. *Aging Male.* 2003. Vol. 6, no. 3. P. 200–206.

Kaplan S. A., Meehan A. G., Shah A. J. The age related decrease in testosterone is significantly exacerbated in obese men with the metabolic syndrome. What are the implications for the relatively high incidence of erectile dysfunction observed in these men? *J. Urol.* 2006. Vol. 176, no. 4. Pt 1. P. 1524–1528.

Kolomeichuk S. N., Kurbatova I. V., Topchieva L. V., Korneva V. A., Poltorak A. N., Chambers T. C., Nemova N. N. Association between *CLOCK* genetic variants and individual susceptibility to essential hypertension and coronary artery disease in Russian population. *Experimental & clinical cardiology* (online). 2014. Vol. 20, iss. 1. P. 1–17.

Lunenfeld B., Mskhalaya G., Zitzmann M., Arver S., Kalinchenko S., Tishova Y., Morgentaler A. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men. *Aging Male.* 2015. Vol. 18, no. 1. P. 5–15.

Mazzoccoli G., Francavilla M., Giuliani F., Aucella F., Vinciguerra M., Paziienza V., Piepoli A., Benegiamo G., Liu S., Cai Y. Clock gene expression in mouse kidney and testis: analysis of periodical and dynamical patterns. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2012. Vol. 26, no. 2. P. 303–311.

Oishi K., Miyazaki K., Kadota K., Kikuno R., Nagase T., Atsumi G., Ohkura N., Azama T., Mesaki M., Yukimasa S., Kobayashi H., Iitaka C., Umehara T., Horikoshi M., Kudo T., Shimizu Y., Yano M., Monden M., Machida K., Matsuda J., Horie S., Todo T., Ishida N. Genome-wide expression analysis of mouse liver reveals *CLOCK*-regulated circadian output genes. *J. Biol. Chem.* 2003. Vol. 278, no. 42. P. 41519–41527.

Pedrazzoli M., Louzada F. M., Pereira D. S., Benedetto-Silva A. A., Lopez A. R., Martynhak B. J., Korczak A. L., Koike Bdel V., Barbosa A. A., D'Almeida V., Tufik S. Clock polymorphisms and circadian rhythms phenotypes in a sample of the Brazilian population. *Chronobiol. Int.* 2007. Vol. 24, no. 1. P. 1–8.

Phillips G. B., Pinkernell B. H., Jing T. Y. The association of hypotestosteronemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler. Thromb.* 1994. Vol. 14, no. 5. P. 701–706.

Plymate S. R., Tenover J. S., Bremner W. J. Circadian variation in testosterone, sex hormone-binding globulin, and calculated non-sex hormone-binding globulin bound testosterone in healthy young and elderly men. *J. Androl.* 1989. Vol. 10, no. 5. P. 366–371.

Simon D., Charles M. A., Nahoul K., Orssaud G., Kremski J., Hully V., Joubert E., Papoz L., Eschwege E. Association between plasma total testosterone and cardiovascular risk factors in healthy adult men: the Telecom Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997. Vol. 82, no. 2. P. 682–685.

Svartberg J., von Muhlen D., Schirmer H., Barrett-Connor E., Sundfjord J., Jorde R. Association of endogenous testosterone with blood pressure and left ventricular mass in men. The Tromsø Study. *Eur. J. Endocrinol.* 2004. Vol. 150, no. 1. P. 65–71.

Takahashi J. S., Hong H. K., Ko C. H., McDearmon E. L. The genetics of mammalian circadian order and disorder: implications for physiology and disease. *Nat. Rev. Genet.* 2008. Vol. 9, no. 10. P. 764–775.

Woon P. Y., Kaisaki P. J., Braganca J., Bihoreau M. T., Levy J. C., Farrall M., Ganguier D. Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like (BMAL1) is associated with susceptibility to hypertension and type 2 diabetes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007. Vol. 104, no. 36. P. 14412–14417.

Wu F. C., von Eckardstein A. Androgens and coronary artery disease. *Endocr. Rev.* 2003. Vol. 24, no. 2. P. 183–217.

Received February 01, 2016

## **СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

### **Курбатова Ирина Валерьевна**

научный сотрудник, к. б. н.  
Институт биологии Карельского научного центра РАН  
ул. Пушкинская, 11, Петрозаводск, Республика Карелия,  
Россия, 185910  
эл. почта: irina7m@yandex.ru  
тел.: (8142) 571879

### **Топчиева Людмила Владимировна**

ведущий научный сотрудник, к. б. н.  
Институт биологии Карельского научного центра РАН  
ул. Пушкинская, 11, Петрозаводск, Республика Карелия,  
Россия, 185910  
эл. почта: topchieva@krc.karelia.ru

### **Корнева Виктория Алексеевна**

доцент кафедры факультетской терапии, фтизиатрии,  
инфекционных болезней и эпидемиологии  
Медицинского института ПетрГУ, к. м. н.  
Петрозаводский государственный университет  
пр. Ленина, 33, Петрозаводск, Республика Карелия,  
Россия, 185910  
эл. почта: vikkorneva@mail.ru

## **CONTRIBUTORS:**

### **Kurbatova, Irina**

Institute of Biology, Karelian Research Centre,  
Russian Academy of Sciences  
11 Pushkinskaya St., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia  
e-mail: irina7m@yandex.ru  
tel.: (8142) 571879

### **Topchieva, Lyudmila**

Institute of Biology, Karelian Research Centre,  
Russian Academy of Sciences  
11 Pushkinskaya St., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia  
e-mail: topchieva@krc.karelia.ru

### **Korneva, Viktoriya**

Petrozavodsk State University  
33 Lenin St., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia  
e-mail: vikkorneva@mail.ru