
ГЕНЕТИКА

ЭЛАСТИЧНОСТЬ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У ЛИЦ БЕЗ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ РЕЦЕПТОРА МЕЛАТОНИНА *MTNR1A* И *MTNR1B*

С.Н.Коломейчук^{1,3}, В.А.Корнева², Т.Ю.Кузнецова², Л.С.Коростовцева³,
М.В.Бочкарев³, Ю.В.Свириев³, М.Л.Благонравов⁴

¹ФГБУН Институт биологии — обособленное подразделение ФГБУН ФИЦ Карельский научный центр РАН, Петрозаводск, РФ; ²ФГБОУ ВО Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, РФ; ³ФГБУ НМИЦ им. В.А.Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, РФ; ⁴Медицинский институт, ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов (РУДН), Москва, РФ

Проведён сравнительный анализ показателей сосудистой жёсткости и результатов лабораторных исследований крови среди 85 здоровых доноров 19-64 лет в зависимости от носительства полиморфных вариантов генов рецептора мелатонина 1-го и 2-го типов. Изучены ассоциации полиморфных маркеров генов рецептора мелатонина 1-го типа (*MTNR1A*; *rs34532313*) и 2-го типа (*MTNR1B*; *rs10830963*) с параметрами сосудистой жёсткости и лабораторных показателей крови у здоровых пациентов. Генотипирование проводили с помощью аллель-специфической ПЦР, все пациенты проходили суточное мониторирование АД с оценкой показателей жёсткости артерий. Гомозиготы по аллелю *C* гена *MTNR1A* значительно отличались от носителей мажорного аллеля *T* повышенным уровнем триглицеридов, ЛПНП и фибриногена. Показано, что мажорный аллель *C* полиморфного варианта *rs10830963* гена *MTNR1B* ассоциирован с повышенными уровнями ЛПНП и триглицеридов, а также индивидуальными различиями эластических свойств сосудистой стенки у обследуемых.

Ключевые слова: артериальная жёсткость; мелатонин; полиморфизм; рецепторы мелатонина; суточный мониторинг АД

Гормон шишковидной железы мелатонин играет важную роль в биологических системах как медиатор влияния колебаний интенсивности светового потока на физиологию и поведение животных и человека [1]. Существуют данные литературы о влиянии мелатонина на сердечно-сосудистую систему. Мелатонин оказывает действие на сердце как через рецепторы 1-го и 2-го типа (*MTNR1A* и *MTNR1B* соответственно), так и с помощью механизмов, независимых

от рецепторов [2,3]. Экспериментально обнаружены ассоциации между паттернами мелатонина и температурой тела [4]. Снижение уровня мелатонина зарегистрировано при патологических состояниях, таких как артериальная гипертония [5], сердечная недостаточность [6], ИБС [7], в том числе состояние после острого инфаркта миокарда [8]. Известно, что мелатонин играет важную роль в разных патологических процессах в сердечно-сосудистой системе, проявляя противовоспалительные, антиоксидантные и антигипертензивные эффекты [9]. Тем не менее механизмы регуляции жёсткости стенок артериальных сосудов недостаточно изучены.

Адрес для корреспонденции: sergey_kolomeychuk@rambler.ru. Коломейчук С.Н.

DOI 10.47056/0365-9615-2022-174-10-468-471

Для эффективной профилактики сердечно-сосудистых и ассоциированных с ними заболеваний других систем организма представляется актуальным оценить взаимосвязь генов рецепторов мелатонина и показателей сосудистой жёсткости среди выборки здорового населения, проживающего в условиях Севера России.

Целью проведённого исследования являлось изучение ассоциации полиморфных маркеров генов рецептора мелатонина 1-го (*MTNR1A*; *rs34532313*) и 2-го типов (*MTNR1B*; *rs10830963*) с параметрами сосудистой жёсткости и лабораторных показателей крови у здоровых пациентов.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании участвовали 85 человек (58 мужчин, 27 женщин) 19-67 лет (средний возраст 36.4 ± 11.3 лет) с нормальным АД. Исследование было одобрено этическим комитетом Минздрава Республики Карелия (протокол № 41 от 06.09.2018 г.) и выполнено в соответствии с принципами, изложенными в Хельсинкской декларации ВМА. У всех участников проанализирован анамнез, по показаниям проведены нагрузочные тесты, лабораторные исследования крови (липидный спектр, глюкоза, фибриноген) и эхокардиография. Критерии исключения: отклонения в анализе крови, индекс массы тела ≥ 27.5 кг/м², нарушение толерантности к глюкозе, гипотония или артериальная гипертензия. Критерии включения: отсутствие медицинских противопоказаний и согласие пациента.

Образцы крови забирали между 08:00 и 09:00 ч утра. Суточное мониторирование АД (СМАД) выполняли с помощью монитора ВРlab "МнСДП-3" с функцией Vasotens (ООО "Петр Телегин") по рекомендациям [7]. Кривые СМАД анализировали с использованием технологии ВРlab Vasotens со специальным автоматическим математическим алгоритмом. Данный алгоритм позволяет рассчитать параметры центральной пульсовой волны по периферической пульсовой волне. Подробности модуля и фазовых характеристик передаточной функции Vasotens сообщались ранее [7]. Контроль качества включал визуальную оценку кривых на экране клинического отчёта Vasotens. В среднем за период мониторинга было выполнено 90 (стандартное отклонение 8.1) успешных измерений. ДНК выделяли из 100 мкл периферической крови пациентов с помощью набора DiaGene для выделения геномной ДНК ("Диа-М") согласно инструкциям производителя. Генотипирова-

ние по полиморфным маркерам генов *MTNR1A* (*rs34532313*) и *MTNR1B* (*rs10830963*) выполняли с помощью ПЦР с аллель-специфическими праймерами компании "Синтол". Для проведения амплификации использовали программируемый термоциклер Q5 (Bio-Rad).

Статистическую обработку данных проводили в программе Statgraphics 2.1 (Statgraphics Technologies, Inc.) с использованием непараметрического критерия Крускала—Уоллиса и ANOVA. Нормальность распределения данных проверяли с помощью критерия Шапиро—Уилка.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основные биохимические показатели обследуемых пациентов находились в пределах нормы: общий холестерин — 5.67 ± 1.1 ммоль/л, ЛПВП — 1.37 ± 0.25 ммоль/л, ЛПНП — 3.80 ± 1.0 ммоль/л, триглицериды — 1.55 ± 0.78 ммоль/л, глюкоза — 4.37 ± 0.6 ммоль/л, фибриноген — 3.77 ± 0.91 ммоль/л. Средний индекс массы тела составил 25.2 ± 1.4 кг/м².

Анализ результатов генотипирования выявил, что в изученной выборке частоты аллелей *C* и *G* полиморфного маркера *rs10830963* гена *MTNR1B* подчинялись закону Харди—Вайнберга $\chi^2 = 1.28$ ($p = 0.82$). Частота минорного аллеля *G* составила 0.24. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *rs34532313* гена *MTNR1A* соответствовало данным по населению Поволжского региона России [10]. Аналогичные результаты по частотам генотипов полиморфного маркера *rs10830963* были получены в исследовании маркера *MTNR1B* для русского населения г. Санкт-Петербурга [11]. В нашей выборке частота аллелей маркера *rs34532313* распределялась следующим образом: для аллеля *C* — 0.65, для аллеля *T* — 0.35. Распределение генотипов маркера *rs10830963* также подчинялось равновесию Харди—Вайнберга ($p = 0.85$).

В таблице представлены данные о лабораторных параметрах крови в зависимости от полиморфных маркеров *MTNR1A* и *MTNR1B*. Обнаружено, что носительство гомозигот по аллелю *C* маркера *rs34532313* гена *MTNR1A* достоверно ($p = 0.023$) ассоциировано с повышенным уровнем фибриногена у здоровых доноров-мужчин.

Анализ зависимости показателей сосудистой жёсткости и полиморфных маркеров *MTNR1A* и *MTNR1B* не выявил значимых различий для аллелей маркера *rs10830963* (Hbc/1A). Аллель *C*

полиморфизма *rs34532313* гена *MTNR1A* достоверно ассоциировался с минимальным значением аугментационного индекса у здоровых пациентов (рисунок). В ходе работы достоверных отличий по параметрам артериальной жёсткости (скорость распространения пульсовой волны, утренний подъём АД) не выявлено.

Гомозиготы по аллелю *C* гена *MTNR1B* значительно отличались от носителей мажорного аллеля *T* повышенным уровнем триглицеридов, ЛПНП и фибриногена (таблица).

Мелатонин — это многофункциональный индоламин, который проявляет значительные положительные эффекты в отношении клеточной токсичности, вызванной окислительным стрессом. Доказано влияние мелатонина на сердечно-сосудистую систему, что связывают с его мощными антиоксидантными и противовоспалительными свойствами [3]. Изучено антиоксидантное действие мелатонина на окисление ЛПНП. Также показано, что мелатонин снижает уровень общего холестерина и холестерина-ЛПОНП в плазме, а также субфракцию холестерина-ЛПНП у крыс с гиперхолестеринемией. Мелатонин может проявлять данные эффекты, повышая клиренс эндогенного холестерина [11]. Согласно данным литературы, активность

системы свёртываемости крови подвержена околосуточным колебаниям [12]. Также обнаружено, что существует дозозависимая корреляция между уровнем мелатонина в плазме крови и коагуляционной активностью [13].

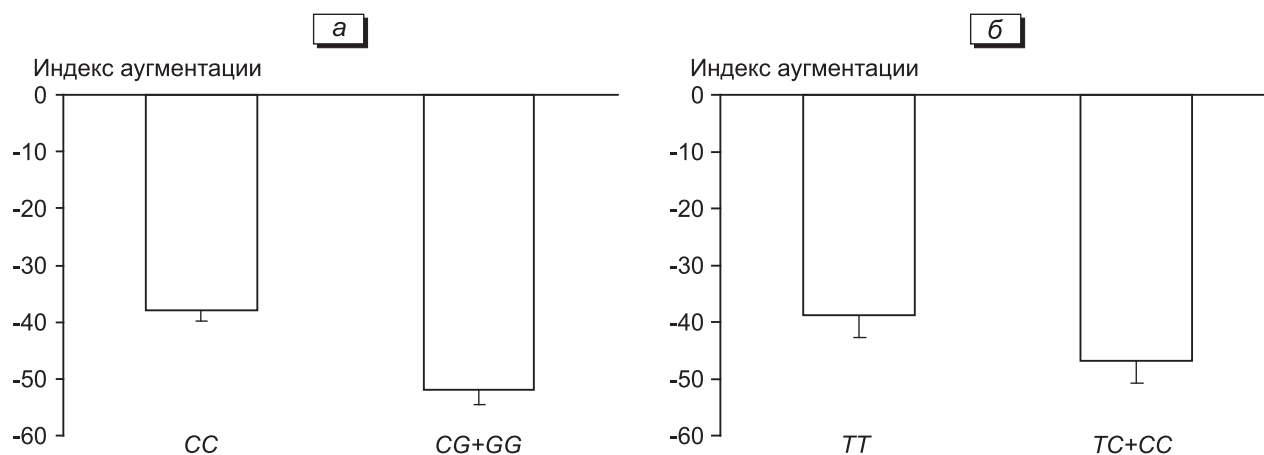
У носителей генотипа *CC* достоверно более высокий уровень систолического АД. Ранее при изучении глаукомы нами было установлено, что полиморфизм аллеля *rs34532313* гена *MTNR1A* может играть роль в модуляции циркадианного паттерна, не влияя на средний уровень внутриглазного давления. Носители минорного аллеля *T* имеют более выраженный ночной подъём внутриглазного давления по сравнению с носителями аллеля *C* [14].

Полиморфный маркер *rs10830963* гена *MTNR1B*, расположенный в интроне 1, — это однонуклеотидная замена *C/G*, которая связана с повышенной экспрессией рецептора и уровнями мРНК в β -клетках поджелудочной железы. Эта мутация также приводит к нарушению секреции инсулина и повышению уровня глюкозы в плазме крови, независимо от возраста и индекса массы тела. Повышенная экспрессия *MTNR1B* приводит к нарушению механизма высвобождения мелатонина, который может изменять тонус сосудов у млекопитающих.

Лабораторные показатели в зависимости от полиморфных маркеров *MTNR1A* и *MTNR1B*

Показатель	<i>MTNR1A</i>		<i>MTNR1B</i>	
	<i>T/T+T/C</i>	<i>C/C</i>	<i>C/C</i>	<i>C/G+G/G</i>
Общий холестерин, ммоль/л	5.57±0.31	5.55±0.55	6.40±1.43	5.79±1.94
ЛПВП, ммоль/л	3.62±0.23*	3.34±0.51	4.67±1.34	3.92±1.74
ЛПНП, ммоль/л	1.37±0.07	1.35±0.28	2.71±0.62	1.37±0.31*
Триглицериды, ммоль/л	1.43±0.10	1.44±0.35	2.81±0.87	1.48±0.99*
Глюкоза, ммоль/л	4.36±0.25	4.37±0.17	4.48±0.83	4.45±0.11
Фибриноген, ммоль/л	3.48±0.27*	3.93±0.97	5.45±1.92	4.30±1.34*

Примечание. $p \leq 0.05$ по сравнению *с генотипом *C/C* (*MTNR1A*), *с генотипом *C/C* (*MTNR1B*).



Индекс аугментации для полиморфных маркеров *rs10830963* (а) и *rs34532313* (б).

Показана связь между повышенным уровнем окисленного ЛПНП в сыворотке крови в ночное время и снижением уровня мелатонина в крови у пациентов с острым инфарктом миокарда [15]. Эти результаты подтверждают гипотезу, согласно которой мелатонин через рецепторы может снижать уровень общего холестерина и стимулировать синтез ЛПВП.

Таким образом, представленные в настоящей работе данные позволяют сделать вывод о том, что мажорный аллель *C* полиморфного варианта *rs10830963* гена *MTNR1B* ассоциирован с повышенными уровнями ЛПНП и триглицеридов, а также с индивидуальными различиями эластических свойств сосудистой стенки у обследуемых.

Работа выполнена при поддержке РФФ (грант № 21-75-10173).

ЛИТЕРАТУРА

1. Brennan R., Jan J.E., Lyons C.J. Light, dark, and melatonin: emerging evidence for the importance of melatonin in ocular physiology // *Eye (Lond)*. 2007. Vol. 21, N 7. P. 901-908. doi: 10.1038/sj.eye.6702597
2. Galano A., Tan D.X., Reiter R.J. Melatonin as a natural ally against oxidative stress: a physicochemical examination // *J. Pineal. Res.* 2011. Vol. 51, N 1. P. 1-16. doi: 10.1111/j.1600-079X.2011.00916.x
3. Dubocovich M.L. Melatonin receptors: role on sleep and circadian rhythm regulation // *Sleep Med.* 2007. Suppl. 3. P. 34-42. doi: 10.1016/j.sleep.2007.10.007
4. Gubin D., Weinert D., Solovieva S.V., Durov A.M., Litvinova, Danilova L.A., Prokopiev N.Y., Trushnikov D.Y., Kartashova E.A. Melatonin attenuates light-at-night effects on systolic blood pressure and body temperature but does not affect diastolic blood pressure and heart rate circadian rhythms // *Biol. Rhythm Res.* 2020. Vol. 51, N 5. P. 780-793. doi: 10.1080/09291016.2018.1564586
5. Reiter R.J., Tan D.X., Korkmaz A., Erren T.C., Piekarski C., Tamura H., Manchester L.C. Light at night, chronodisruption, melatonin suppression, and cancer risk: a review // *Crit. Rev. Oncog.* 2007. Vol. 13, N 4. P. 303-328. doi: 10.1615/critrevoncog.v13.i4.30
6. Кветная Т.В., Полякова В.О., Прощаев К.И., Линькова Н.С., Севостьянова Н.Н. Мелатонин как маркер старения и возрастной патологии // *Вестн. РУДН. Серия: Медицина*. 2012. № 57. С. 125-126.
7. Posokhov I.N. Pulse wave velocity 24-hour monitoring with one-site measurements by oscillometry // *Med. Devices (Auckl)*. 2013. Vol. 6. P. 11-15. doi: 10.2147/MDER.S42082
8. Efremov I.S., Tukhvatullina D.R., Efremova U.S., Gashkarimov V.R., Tulbaeva N.R., Akhmetova E.A., Gizatul-lin T.R. Association of alcohol withdrawal severity with MTNR1A(RS34532313) and MTNR1B(RS10830963) genes polymorphisms // *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2021. Vol. 1, N 2. P. 111-116.
9. Dominguez-Rodriguez A., Abreu-Gonzalez P., Garcia-Gonzalez M., Ferrer-Hita J., Vargas M., Reiter R.J. Elevated levels of oxidized low-density lipoprotein and impaired nocturnal synthesis of melatonin in patients with myocardial infarction // *Atherosclerosis*. 2005. Vol. 180, N 1. P. 101-105. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2004.11.003
10. Popova P.V., Klyushina A.A., Vasilyeva L.B., Tkachuk A.S., Bolotko Y.A., Gerasimov A.S., Pustozherov E.A., Kravchuk E.N., Predeus A., Kostareva A.A., Grineva E.N. Effect of gene-lifestyle interaction on gestational diabetes risk // *Oncotarget*. 2017. Vol. 8, N 67. P. 112 024-112 035. doi: 10.18632/oncotarget.22999
11. Arendt J. Melatonin and human rhythms // *Chronobiol. Int.* 2006. Vol. 23, N 1-2. P. 21-37. doi: 10.1080/07420520500464361
12. Montagnana M., Salvagno G.L., Lippi G. Circadian variation within hemostasis: an underrecognized link between biology and disease? // *Semin. Thromb. Hemost.* 2009. Vol. 35, N 1. P. 23-33. doi: 10.1055/s-0029-1214145
13. Wirtz P.H., Spillmann M., Bärtschi C., Ehlert U., von Känel R. Oral melatonin reduces blood coagulation activity: a placebo-controlled study in healthy young men // *J. Pineal. Res.* 2008. Vol. 44, N 2. P. 127-133. doi: 10.1111/j.1600-079X.2007.00499.x
14. Tengattini S., Reiter R.J., Tan D.X., Terron M.P., Rodella L.F., Rezzani R. Cardiovascular diseases: protective effects of melatonin // *J. Pineal Res.* 2008. Vol. 44, N 1. P. 16-25. doi: 10.1111/j.1600-079X.2007.00518.x
15. Gubin D., Neroev V., Malishevskaya T., Cornelissen G., Astakhov S.Y., Kolomeichuk S., Yuzhakova N., Kabitskaya Y., Weinert D. Melatonin mitigates disrupted circadian rhythms, lowers intraocular pressure, and improves retinal ganglion cells function in glaucoma // *J. Pineal. Res.* 2021. Vol. 70, N 4. ID e12730. doi: 10.1111/jpi.12730

Получено 22.06.22