https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-38-45

# Исследование связи полиморфизма и суточной динамики экспрессии ключевых генов биологических часов с риском прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы

А.С. Власова[1]✉, Т.Н. Малишевская[2], Д.Г. Губин[3], С.Н. Коломейчук[3,4], С.А. Петров[1]

[1] АНЧОО ДПО «Западно-Сибирский институт последипломного медицинского образования», ул. Прокопия Артамонова, д. 5/11, Тюмень, 625051, Россия
[2] ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия
[3] ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет», ул. Одесская, д. 54, Тюмень, 625150, Россия
[4] ФИЦ «Карельский научный центр РАН», ул. Пушкинская, д. 11, Петрозаводск, 185910, Россия

***Цель** работы — изучить взаимосвязь генетических факторов (полиморфизма и экспрессии ключевых генов биологических часов (КГБЧ), подконтрольных КГБЧ, мелатониновых рецепторов) и суточной динамики мелатонина у пациентов со стабильной и прогрессирующей первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ). **Материал и методы.** Обследовано 115 пациентов в возрасте 53–86 лет (в среднем 68,8 ± 7,9 года) со стабильной и прогрессирующей глаукомой. Всем пациентам проведено первичное офтальмологическое обследование, исследование суточного профиля температуры тела, внутриглазного давления (ВГД), мелатонина (по протоколу DLMO), а также типирование КГБЧ методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Изучался сдвиг фазы сна на более поздние часы у носителей G-аллеля гена мелатонинового рецептора при прогрессировании глаукомы. **Результаты.** В ходе изучения клинико-генотипических особенностей течения ПОУГ обнаружены фазовые смещения циркадианных ритмов температуры тела, ВГД, уровня мелатонина слюны и фазы сна, способствующие прогрессированию глаукомной нейрооптикопатии. Отдельным частым проявлениям десинхроноза способствуют определенные полиморфные варианты генов. Выявлена взаимосвязь полиморфизма генов CLOCK rs1801260 и MTNR1B rs10830963 с нарушениями продукции мелатонина и фазой сна. **Заключение.** Комплексными проявлениями циркадной десинхронизации, сопровождающими прогрессирующее течение глаукомы, являются поздняя фаза ритмов и снижение продолжительности сна, температуры тела, мелатонина слюны и ВГД, внутренняя десинхронизация между ВГД и температурой тела, ВГД и сном, вечерняя дислипидемия. Выявленные закономерности открывают перспективы будущих исследований взаимосвязи полиморфизма и суточной динамики экспрессии ключевых генов биологических часов с риском прогрессирования ПОУГ.*

**Ключевые слова:** полиморфизм; гены биологических часов; мелатонин; циркадианные ритмы; глаукома
**Конфликт интересов:** отсутствует.
**Прозрачность финансовой деятельности:** авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
**Благодарность:** работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 2019 № 19-015-00329/20 и поддержана темой НИР 0218-2019-0077.
**Для цитирования:** Власова А.С., Малишевская Т.Н., Губин Д.Г., Коломейчук С.Н., Петров С.А. Исследование связи полиморфизма и суточной динамики экспрессии ключевых генов биологических часов с риском прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (4): 38-45. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-38-45

 © Власова А.С., Малишевская Т.Н., Губин Д.Г., Коломейчук С.Н., Петров С.А., 2021

# The connection of polymorphism and diurnal changes of the biological clock gene expression with the risk of progression of primary open-angle glaucoma

Anastasia S. Vlasova[1]✉, Tatyana N. Malishevskaya[2], Denis G. Gubin[3], Sergey N. Kolomeychuk[3,4], Sergey A. Petrov[1]

[1] West Siberian Institute of Postgraduate Medical Education, 5/11, Prokopiya Artamonova St., Tyumen, 625051, Russia
[2] Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia
[3] Tyumen State Medical University, 54, Odesskaya St., Tyumen, 625150, Russia
[4] Karelian Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, 11, Pushkinskaya St., Petrozavodsk, 185910, Russia
okula-83@mail.ru

*The **purpose** of this work is to study the connection betweengenetic factors (polymorphism and expression of key genes of the biological clock (KGBC), key genes controlled by KGBC, melatonin receptors) and the diurnal oscillation of melatonin in patients with stable and progressing primary open-angle glaucoma. **Materials and methods.** The study involved 115 patients aged 53–86 (averagely, 68.8 ± 7.9 years) with stable and progressive glaucoma. All patients underwent primary ophthalmological examination, tested for diurnal body temperature profile, intraocular pressure (IOP), melatonin (by the DLMO protocol) and were typed for key genes of the biological clock using the real-time polymerase chain reaction. We studied the sleep phase shift to later hours in carriers of the G-allele of the melatonin receptor gene during the progression of glaucoma. **Results.** The study of the clinical and genotypic features of the POAG course revealed phasal shifts of the circadian rhythms of body temperature, IOP, salivary melatonin levels and sleep phases which contributed to the progression of glaucomatous optic neuropathy. Certain polymorphic variants of genes contribute to individual frequent manifestations of desynchronosis. The clock rs1801260 and MTNR1B rs10830963 gene polymorphism was found to be related to disturbances in melatonin production and sleep phase. **Conclusion.** Complex manifestations of circadian desynchronization accompanying the progressive course of glaucoma are the late phase of rhythms and a decrease in sleep duration, body temperature, salivary melatonin and IOP, internal desynchronization between IOP and body temperature, IOP and sleep, evening dyslipidemia. The revealed patterns open up prospects for future studies of the relationship between polymorphism and daily changes of the expression of key genes in the biological clock with the risk of progression of primary open angle glaucoma.*

**Keywords:** polymorphism; biological clock genes; melatonin; circadian rhythms; glaucoma
**Conflict of interests:** there is no conflict of interests.
**Financial disclosure:** No author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
**Acknowledgment:** The work has been financed by Russian Science Foundation, 2019 No19-015-00329/20 and supported by a research project 0218-2019-0077.
**For citation:** Vlasova A.S., Malishevskaya T.N., Gubin D.G., Kolomeychuk S.N., Petrov S.A. The connection of polymorphism and diurnal changes of the biological clock gene expression with the risk of progression of primary open-angle glaucoma. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (4): 38-45 (In Russian). https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-38-45

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) является одной из ведущих причин слепоты в мире, социальная значимость заболевания определяется относительно частой распространенностью и тенденцией к неуклонному росту во всех странах [1–3].

Демографический рост и старение населения вызывают увеличение заболеваемости, поскольку ПОУГ чаще диагностируется в старшей возрастной группе [4, 5]. Число больных глаукомой по всему миру в настоящее время составляет около 65 млн человек, из которых 3/4 имеют открытоугольную форму [6]. По прогнозам, к 2040 г. количество пациентов с глаукомой может вырасти до 111,8 млн [7].

По данным федерального статистического наблюдения, в Российской Федерации в 2018 г. всего было зарегистрировано около 1,3 млн пациентов с глаукомой, однако предполагается, что истинное число заболевших вдвое больше. Показатель заболеваемости на начало 2016 г. составлял 897,4, в 2017 г. — 906,4, в 2018 г. — 909,9, в 2019 г. — 1141,7 больных на 100 тыс. взрослого населения [8–12].

Согласно адаптационно-регуляторной теории патогенеза возрастных заболеваний, в том числе глаукомы, патологические изменения генетически запрограммированы. Предположительно, первичным механизмом ПОУГ являются нарушения строгой цикличности различных физиологических процессов, что может быть вызвано мутациями регуляторных генов, управляющих активностью структурных генов и в результате — интенсивностью синтеза закодированных в них белков. В начале 1990-х гг. Джозеф Такахаши (Joseph S. Takahashi), исследователь медицинского института Говарда Хьюза, при изучении случайных мутаций у мышей обнаружил ген, регулирующий цикл ежедневной активности грызунов — ген биологических часов Clock (circadian locomotor output cycles kaput). Гетеромер CLOCK связывается с промоторами генов mPer1 и mPer2, что инициирует их транскрипцию. Образующиеся в результате этого мРНК транслируются в цитоплазме клеток супрахиазматического ядра в белки mPER1 и mPER2. Эти белки проникают в ядра клеток и, будучи теперь уже связанными с белками mCRY1

и mCRY2, подавляют транскрипцию генов mPer1 и mPer2, связываясь с CLOCK-белком. Таким образом, по механизму отрицательной обратной связи формируется чередование подъемов и спадов продукции мРНК, а затем и самих белков mPER1 и mPER2 с фазой, равной приблизительно 24 ч. Этот цикл подстраивается под ритм освещенности [13].

Наиболее устойчивым физиологическим процессом в организме человека является ритм температуры тела (БТ). Минимальных значений температура тела достигает ночью, приблизительно к 3 ч, затем постепенно растет до максимальных цифр к 17–18 ч. Нарушение периодичности данного показателя можно считать достоверным проявлением патологического десинхроноза [14, 15].

Основной причиной развития глаукомной нейрооптикопатии (ГОН) считается повышенный уровень внутриглазного давления (ВГД) и его суточные колебания [16–19].

С возрастом уровень ВГД повышается даже у людей, не страдающих глаукомой, и составляет в среднем 21 мм рт. ст. Высокие цифры ВГД чаще определяются в утренние часы и у здоровых лиц, и у пациентов с глаукомой, но отклонение от среднего ритма колебаний ВГД у глаукомных больных значительно выше [20, 21].

Для поддержания нормального функционирования биологических часов (БЧ) на молекулярно-генетическом уровне необходим свет, который является наиболее важным синхронизатором циркадианных ритмов. Короткие световые импульсы, поступающие на сетчатку, способствуют экспрессии генов Per1 и Per2 и настраивают БЧ в центральном осцилляторе. Гибель ганглиозных клеток сетчатки при глаукоме является фактором развития возрастного десинхроноза. Нарушение передачи сигнала по волокнам симпатической нервной системы от супрахиазматического ядра гипоталамуса в эпифиз влечет за собой снижение продукции мелатонина, что в свою очередь потенцирует прогрессирование глаукомного процесса. Есть немало работ, в которых представлены разнообразные благоприятные эффекты мелатонина, например его антиоксидантное, нейропротекторное действие, а также возможность мелатонина снижать уровень и суточные колебания ВГД. Мутации в рецепторах мелатонина (MTNR1A rs34532313, MTNR1B rs10830963) ослабляют положительное действие гормона, как на клеточном уровне, так и на уровне всего организма [22–26].

Одним из наиболее значимых факторов риска развития ПОУГ является наследственная предрасположенность [27]. Результаты многих исследований показали, что риск развития глаукомы у родственников I степени родства составляет от 9,2 до 22 % [28, 29]. Учитывая перспективность генетических исследований для предотвращения слепоты от глаукомы, необходимо продолжать изучение генетических факторов возникновения и развития глаукомного процесса с целью ранней диагностики и эффективного лечения данной патологии [30–32].

M. Boland и соавт. [33] (Институт глаз Вилмера Университета Джона Хопкинса, США) в своей работе описали связь нарушения сна с риском снижения зрения у пациентов с глаукомой. Согласно проведенному исследованию, оптимальное время сна для пациентов с ПОУГ — 7 ч, причем негативные последствия имеет как недосып, так и сон от 10 ч в сутки и более. Пациенты, которым необходимо менее 10 или более 30 мин, чтобы заснуть, имели в 2 раза больше шансов развития глаукомы, чем те, кому требуется 10–30 мин [33].

**ЦЕЛЬ** работы — изучить взаимосвязь генетических факторов (полиморфизма и экспрессии ключевых генов биологических часов (КГБЧ), подконтрольных КГБЧ, мелатониновых рецепторов) и суточной динамики мелатонина в двух группах пациентов с первичной открытоугольной формой глаукомы — стабильной и прогрессирующей.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 115 пациентов в возрасте 53–86 лет (в среднем 68,8 ± 7,9 года). В качестве группы контроля обследована сопоставимая по возрастным и гендерным показателям группа добровольцев, включающая 89 человек, не страдающих глаукомой.

Все пациенты прошли первичное обследование в ГАУЗ Тюменской области «Областной офтальмологический диспансер». Обследование включало визометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, исследование периферического поля зрения на периметре Humphrey по программе порогового теста 30-2 с использованием алгоритма SITA-Standard, суточную тонометрию с использованием Icare, оптическую когерентную томографию (ОКТ) диска зрительного нерва (ДЗН) и ганглиозных клеток макулярной области сетчатки.

Критерии прогрессирования в группе пациентов с ПОУГ включали индекс, характеризующий состояние фоточувствительности сетчатки по данным статической автоматизированной периметрии — среднее отклонение (mD) и динамический индекс потери ганглиозных клеток сетчатки, GLV, по данным ОКТ [34]. Стабилизацию зрительных функций пациентов диагностировали при изменении индекса mD не более чем на 0,5 децибела (дБ) в год и снижении GLV не более чем на 2 % в год; данные пациенты были отнесены в стабильную группу (С-ПОУГ). В остальных случаях пациентов включали в группу прогрессирующей ПОУГ (П-ПОУГ).

Измерение ВГД проводилось 7 раз в сутки (8:00, 11:00, 14:00, 17:00, 19:00, 23:00 и 3:00 ч) в течение 3 последовательных дней (72 ч) с помощью портативного тонометра ВГД для индивидуального использования Icare ONE (TA02, Финляндия).

Измерения подмышечной температуры тела (ТТ) проводили 7 раз в сутки (в 8:00, 11:00, 14:00, 17:00, 19:00, 23:00 и 3:00 ч) в течение 3 последовательных дней (72 ч) по Тюменскому протоколу [34, 35] ртутным термометром (Amrus AMTD, Amrus Enterprises Ltd., США).

На 2-м этапе всем пациентам в условиях стационара (ГБУЗ ТО «Госпиталь для ветеранов войн») проводили исследование суточного профиля мелатонина и типирование КГБЧ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени (или количественная ПЦР, кПЦР, ПЦР-РВ, англ. Real-time PCR, qPCR — лабораторный метод, основанный на полимеразной цепной реакции, позволяющий определять не только присутствие целевой нуклеотидной последовательности в образце, но и измерять количество ее копий). Длительность исследования составила 26 ч, в течение которых соблюдался протокол контролируемого освещения DLMO с включенным светом (400 люкс) с начала прибытия (10 ч утра) до 18 ч и выключенным светом (< 5 люкс) с 18 ч до 8 ч утра. Для проведения исследования пациенты прибывали до 10 ч утра для адаптации к лабораторным условиям.

Образцы слюны были взяты по стандартным протоколам (круглосуточно, начиная с 14 ч (в 14, 17, 20, ежечасно с 22 до 4 ч, в 6 и 10 ч утра) у 19 пациентов, 9 из которых представляли группу С-ПОУГ и 10 — группу П-ПОУГ. ДНК выделяли из образцов пациента с помощью набора DiaGene DNA IsolationKit (Dia-M; Москва, Россия) в соответствии с инструкциями производителя.

ПЦР в реальном времени проводили с помощью системы iCycler Real Time System с программным обеспечением iQ5 Manager (Bio-Rad Laboratories Inc. Hercules, CA, USA),

полиморфные варианты генов были идентифицированы с помощью набора SNP Screen Kit (Syntol; Москва, Россия) для генов CLOCK rs1801260 T/C и рецепторов мелатонина MTNR1A rs34532313, MTNR1B rs10830963. В каждом наборе SNP-screen использовались две аллель-специфичные гибридизации, что позволило определить два аллеля изучаемого полиморфизма отдельно по двум каналам флуоресценции. Генотипирование всегда выполнялось одним и тем же оператором, который не знал клинических характеристик участника.

Валидные суточные профили мелатонина, соответствующие нормативным требованиям, получены с помощью реактивов EK DSM (Buhlmann, Швейцария).

В выборочной группе из 21 пациента (С-ПОУГ — 8, П-ПОУГ — 8 и контроль — 5) проведен анализ мелатонина слюны с помощью реактивов EK DSM (Buhlmann, Швейцария) для иммуноферментного анализа в образцах, взятых в разное время суток в лабораторных условиях с контролируемым питанием и освещением по протоколу DLMO (Dim Light Melatonin Onset) по Pandi-Perumal и соавт. [36].

72-часовой амбулаторный мониторинг сна и активности получен с помощью монитора Sense Wear (Arm Band Pro3, США). Все пациенты прошли анкетирование с использованием Питтсбургского опросника качества сна (PSQI).

*Двусторонний и многофакторный анализ различий:* ANOVA и MANOVA — проводился с использованием программных пакетов Excel, STATISTICA 12 и SPSS 23.0. Для проверки нормальности распределения был применен W-критерий Шапиро — Уилка. В случаях нормального распределения полученных значений (p-значение W-теста > 0,05) использовался анализ ANOVA с апостериорной поправкой Тьюки. В других случаях использовались тесты Краскела — Уоллиса. Уровень статистической значимости был установлен на уровне 5 %.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клинико-демографическая характеристика пациентов с ПОУГ и здоровых добровольцев представлена в таблице 1.

У пациентов контрольной группы наблюдали отчетливо выраженные и синхронизированные ритмические колебания ВГД с периодом 24 ч и 12 ч. Форма паттерна напоминала суточный профиль артериального давления (АД). Повышенная вариабельность и изменения ритмической структуры — уменьшение % вклада циркадного ритма в структуре общей вариабельности ВГД, так называемая частотная трансформация, зафиксирована у пациентов с ПОУГ. У пациентов с П-ПОУГ выявлена перестройка суточной ритмики ВГД.

Полиморфизм часового гена CLOCK rs1801260 TT может также влиять на фазовые особенности динамики ВГД и амплитуду циркадного ритма (ЦР) ВГД. Корреляция между средним ВГД и средним индексом глобальных потерь в ночные часы достоверно выше (p = 0,0012), чем в утренние (рис. 1).

ЦР TT имеет принципиальное значение для ответа на вопрос о сохранности временной упорядоченности и гармонизации биологических ритмов при ПОУГ. При прогрессирующем течении ПОУГ происходит фазовый сдвиг ЦР БТ на более позднее время. 24-часовые паттерны динамики TT у пациентов со стабильной (S-POAG) и прогрессирующей (A-POAG) глаукомой имеют значимые различия в зависимости от кофактора полиморфизма гена БЧ CLOCK rs1801260

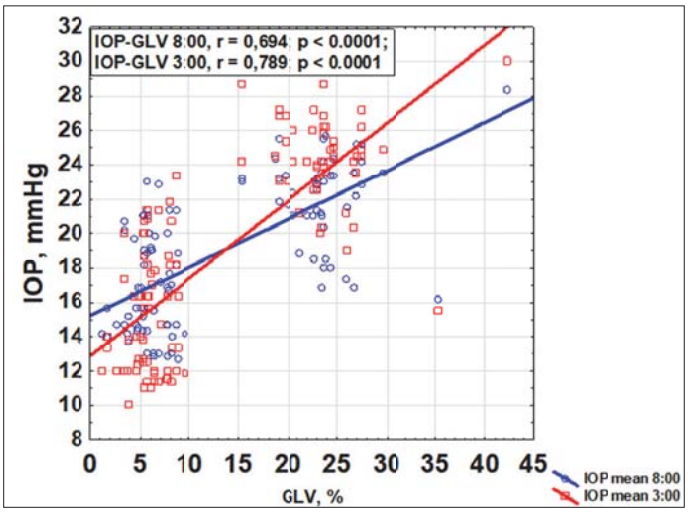


**Рис. 1.** Корреляция между средним ВГД и средним индексом глобальных потерь в разное время суток
**Fig. 1.** Correlation between the average IOP and the average global loss index at different times of the day

**Таблица 1.** Клинико-демографическая характеристика пациентов с ПОУГ и здоровых добровольцев
**Table 1.** Clinical and demographic characteristics of patients with POAG and healthy volunteers

| Группа<br>Group | С-ПОУГ<br>S-POAG | П-ПОУГ<br>A-POAG | Контроль<br>Control |
|---|---|---|---|
| Пол<br>Sex | n = 65, 46 женщин, women | n = 50, 31 женщина, women | n = 89, 54 женщины, women |
| Возраст, лет<br>Age, yrs | 67,6 (60,1; 75,2) | 69,9 (61,8; 78,1) | 68,1 (57,5; 78,7) |
| Индекс массы тела<br>Body mass index | 24,7 (21,6; 27,7) | 24,8 (21,2; 27,7) | 24,9 (21,4; 27,5) |
| RG Global Loss Volume, % | 6,0 (4,1; 7,8) | 24,3 (19,2; 27,5) ** | – |
| ВГД, мм рт. ст.<br>IOP (OD/OS), mm Hg | 16,2 (13,3; 19,2) /<br>16,2 (12,7; 19,7) | 21,9 (18,3; 24,9) /<br>25,2 (21,9; 28,5) ** | 17,5 (16,4; 18,6) /<br>17,7 (16,5; 18,9) |
| Балл шкалы хронотипа<br>MEQ Chronotype Score | 60,5 (47,0; 74,0) | 66,2 (51,8; 80,7) * | – |
| Ср. время сна, ч:мин<br>Mean Sleep Duration, hour:min | 7:13 (6:29; 7:58) | 6:18 (5:22; 7:14) ** | – |
| Фаза циркадного ритма температуры<br>Tb phi | 14:54 (14:24; 15:32) | 19:44 (17:32; 21:12)** | 15:32 (15:16; 15:52) |

**Примечание.** * — p < 0,05, ** — p < 0,01.
**Note.** * — p < 0.05, ** — p < 0.01.

(Clock3111 T/C). Гомозиготный генотип TT, в частности, характеризуется снижением кожной температуры в утренние часы, наиболее выраженным у пациентов со С-ПОУГ (рис. 2).

В ходе исследования установлено, что фактором, влияющим на ритм продукции мелатонина слюны при ПОУГ, являются полиморфизмы генов MTNR1B, а также CLOCK rs1801260 T/C (3111T > C, rs1801260). Сочетание генотипов TT полиморфного маркера rs1801260 гена CLOCK rs1801260 и CG полиморфного маркера rs10830963 гена рецептора мелатонина II типа MTNR1B, вероятно, может взаимно потенцировать фазовый сдвиг синтеза мелатонина на более позднее время у пациентов с ПОУГ. Кроме того, у лиц с генотипом CLOCK rs1801260 TT наблюдается более низкий уровень мелатонина в ночное время, что, однако, наблюдается только в сочетании с носительством G-аллеля гена MTNR1B (рис. 3).

Фазовый сдвиг продукции мелатонина может усугублять циркадианную дисрегуляцию и способствовать прогрессированию глаукомного процесса, так как мелатонин влияет на факторы риска ПОУГ: снижает повышенный уровень ВГД, уменьшает его суточные колебания, влияет на системные факторы риска и прогрессирования глаукомы, такие как артериальная гипертония и сахарный диабет, оказывает антиоксидантное, нейропротекторное и адаптогенное действие.

В проведенном нами исследовании получены данные о взаимосвязи прогрессирования глаукомы и снижения качественных и временных характеристик сна: результаты Питтсбургского опросника качества сна (PSQI) выявили значительное снижение качества, латентности и эффективности сна в группе П-ПОУГ.

Характеристика сна пациентов стабилизированной и прогрессирующей ПОУГ представлена в таблице 2.

Результаты исследования подтвердили снижение продолжительности сна (~6 ч). Установлена сильная корреляционная взаимосвязь между нарушениями сна и индексами глобальных и фокальных потерь ганглиозных клеток сетчатки (ГКС), а также между продолжительностью сна и динамикой сдвига фазы ЦР БТ при прогрессировании ПОУГ (рис. 4).

Сдвиг фазы сна на более поздние часы у носителей G-аллеля гена мелатонинового рецептора MTNR1B rs10830963 свойствен пациентам с прогрессирующей глаукомой (A-POAG) (рис. 5).

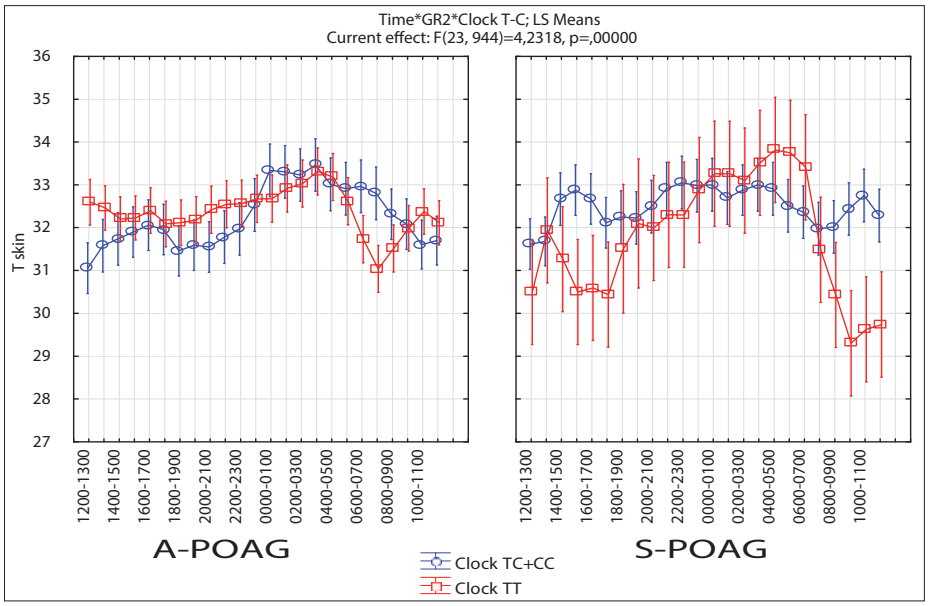


**Рис. 2.** Суточная динамика температуры тела у пациентов со стабильной (S-POAG) и прогрессирующей (A-POAG) глаукомой

**Fig. 2.** Daily dynamics of skin temperature in patients with stable (S-POAG) and advanced (progressing) (A-POAG) glaucoma

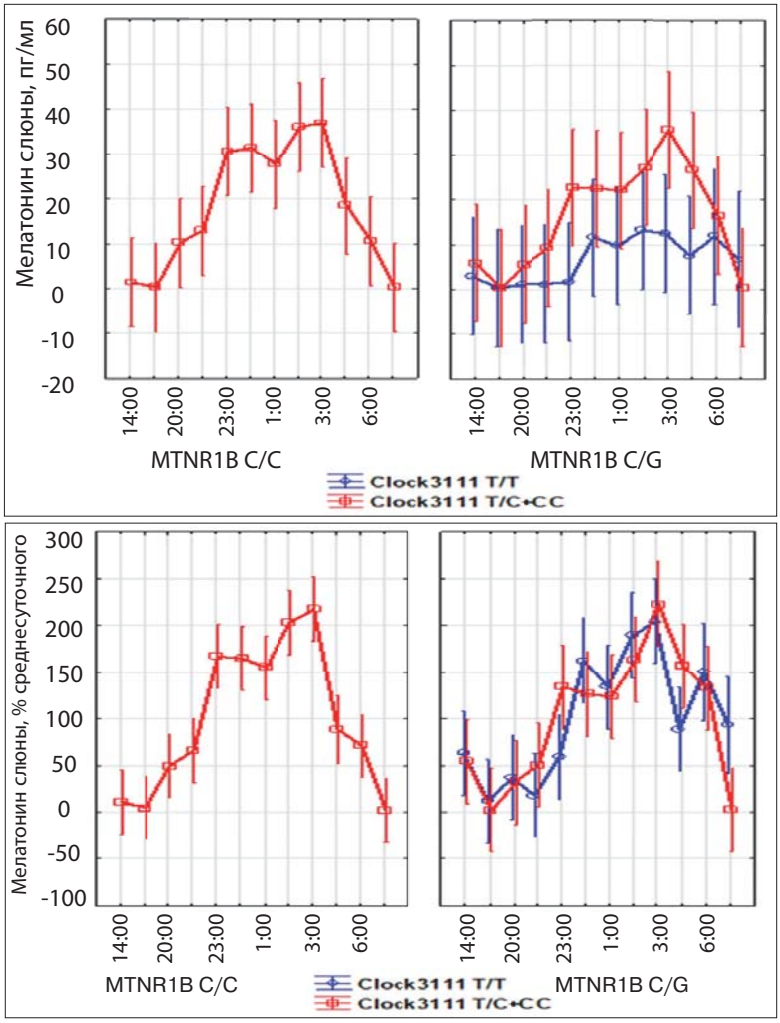


**Рис. 3.** Суточный профиль продукции мелатонина в зависимости от полиморфизма гена CLOCK rs1801260 T/C (3111T > C, rs1801260)

**Fig. 3.** Daily profile of melatonin production as a function of the CLOCK rs1801260 T/C gene polymorphism (T > C, rs1801260)

**Таблица 2.** Характеристика сна пациентов со стабилизированной и прогрессирующей ПОУГ
**Table 2.** Sleep characteristics of patients with stable and progressive POAG

| Характеристики<br>Characteristics | С-ПОУГ<br>S-POAG | П-ПОУГ<br>A-POAG | p-value |
|---|---|---|---|
| Время засыпания, ч:мин<br>Falling asleep time, hour:min | 22:08 (21:44; 22:33) | 23:02 (21:55; 00:10) | < 0,001 |
| Время подъема, ч:мин<br>Wake-up time, hour:min | 5:22 (4:20; 6:15) | 5:29 (4:10; 6:47) | 984 |
| Продолжительность сна, ч:мин<br>Sleep duration, hour:min | 7:13 (6:29; 7:58) | 6:18 (5:22; 7:14) | < 0,001 |
| Среднее значение фазы сна, ч:мин<br>The average value of the sleep phase, hour:min | 1:45 (1:10; 2:19) | 2:15 (01:05; 3:26) | 0,002 |

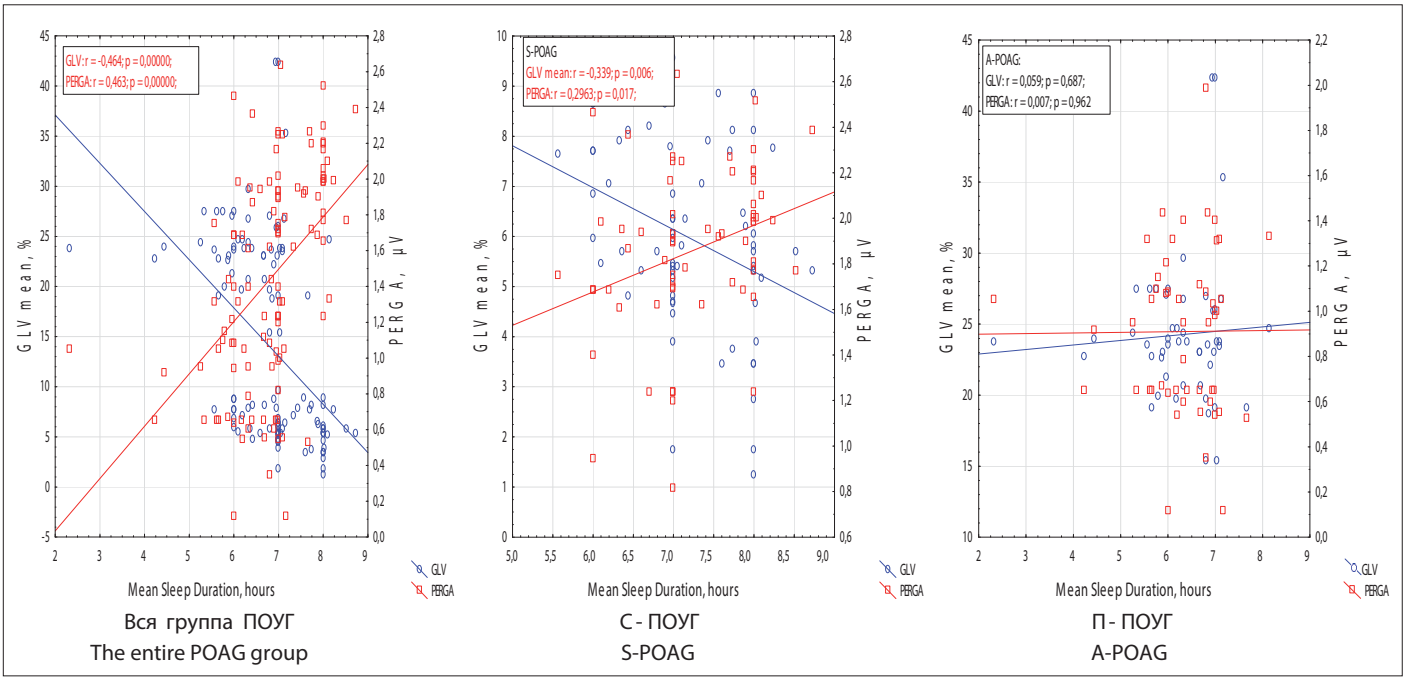


**Рис. 4.** Зависимость продолжительности сна от повреждения и функции ГКС
**Fig. 4.** Dependence of the duration of sleep on the damage and function of the RGC

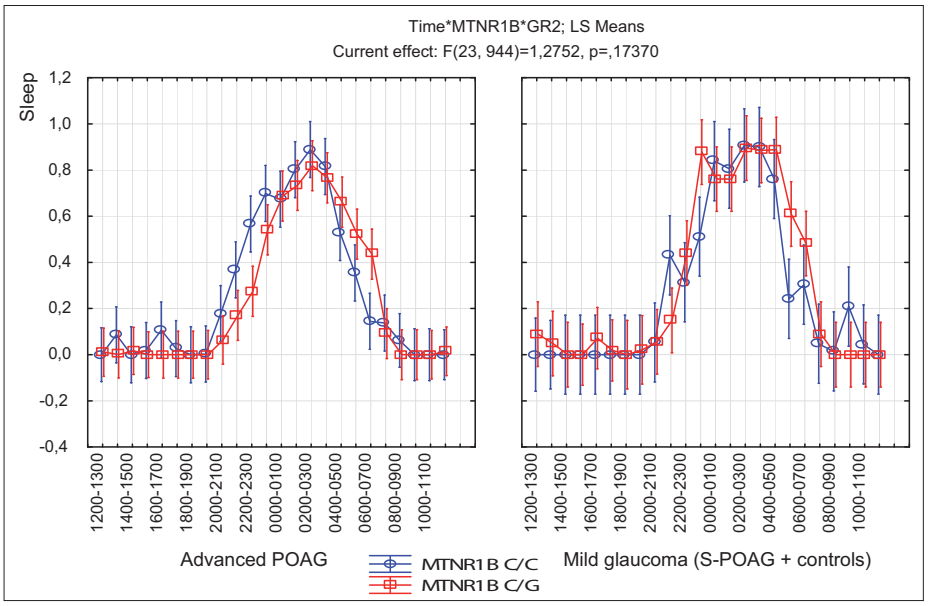


**Рис. 5.** Фаза сна у носителей G-аллеля гена мелатонинового рецептора MTNR1B rs10830963 при стабильном и прогрессирующем течении ПОУГ
**Fig. 5.** Sleep phase in carriers of the G-allele of the MTNR1B rs10830963 melatonin receptor gene with stable and progressing POAG

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексными проявлениями циркадной десинхронизации, сопровождающими прогрессирующее течение глаукомы, являются поздняя фаза ритмов сна, ТТ, мелатонина слюны и ВГД, снижение продолжительности сна, внутренняя десинхронизация между ВГД и БТ, ВГД и сном. Отдельным проявлениям десинхроноза способствуют полиморфные варианты генов биологических часов: CLOCK rs1801260 T/C, рецепторов мелатонина MTNR1A rs34532313, MTNR1B rs10830963 (взаимосвязь с поздней фазой мелатонина, сна и ТТ при прогрессировании глаукомы). Выявленные закономерности открывают перспективы исследования взаимосвязи полиморфизма и суточной динамики экспрессии ключевых генов биологических часов с риском прогрессирования ПОУГ и будут в центре внимания будущих исследований.

***Литература/References***

1. *Нероев В.В., Киселева О.А., Бессмертный А.М.* Основные результаты мультицентрового исследования эпидемиологических особенностей первичной открытоугольной глаукомы в Российской Федерации. Российский офтальмологический журнал. 2013; 3: 43–6. [*Neroev V.V., Kiseleva O.A., Bessmertny A.M.* The main results of a multicenter study of epidemiological features of primary open-angle glaucoma in the Russian Federation. Russian ophthalmological journal. 2013; 3: 43–6 (In Russian)].
2. *Cook C., Foster P.* Epidemiology of glaucoma: What's new? Canad. J. Ophthalmol. 2012; 47 (3): 223–6. doi: 10.1016/j.jcjo.2012.02.003
3. *Rossetti L., Digiuni M., Giovanni M., et al.* Blindness and glaucoma: a multicenter data review from 7 academic eye clinics. PLoS ONE. 2015; 10 (8): e0136632. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136632
4. *Klein B.E., Klein R.* Projected prevalences of age-related eye diseases. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2013; 54 (14): 14–7. doi: 10.1167/iovs.13-12782
5. *Liu B., McNally S., Kilpatrick J.I., Jarvis S.P., O'Brien C.J.* Aging and ocular issue stiffness in glaucoma. Surv. Ophthalmol. 2018; 63 (1): 56–74. doi: 10.1016/j.survophthal.2017.06.007
6. *Quigley H.A., Broman A.T.* The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. Br. J. Ophthalmol. 2006; 90 (3): 262–7.
7. *Tham Y.C., Li X., Wong T.Y., et al.* Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. Ophthalmology. 2014; 121 (11): 2081–90. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013
8. *Нероев В.В., Михайлова Л.А.* Офтальмологическая заболеваемость в России. В кн.: Аветисов С.Э., Егоров Е.А., Мошетова Л.К., Тахчиди Х.П., ред. Офтальмология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2018. [*Neroev V.V., Mikhajlova L.A.* Ophthalmological morbidity in Russia. In: Avetisov S.E., Egorov E.A., Moshetova L.K., Takhchidi H.P., eds. Ophthalmology. National leadership. Moscow: GEOTAR-Media; 2018 (In Russian)].
9. *Leske M.C., Connell A.M., Schachat A.P., Hyman L.* The Barbados Eye Study: prevalence of open-angle glaucoma. Arch. Ophthalmol. 1994; 112 (6): 821–9.
10. *Нестеров А.П.* Глаукома. Москва: Медицинское информационное агентство; 2008. [Nesterov A.P. Glaucoma. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo; 2008 (In Russian)].
11. *Волков В.В.* Глаукома открытоугольная. Москва: Медицинское информационное агентство, 2008. [*Volkov V.V.* Open-angle glaucoma. Moscow: Meditcinskoe informacionnoe agentstvo; 2008 (In Russian)].
12. *Фламмер Д.* Глаукома. Москва: МЕДпресс-информ; 2008. [*Flammer D.* Glaucoma. Moscow: MEDpress-inform; 2008 (In Russian)].
13. *Lo M., Bandín C., Yang H., et al.* CLOCK 3111T/C genetic variant influences the daily rhythm of autonomic nervous function: relevance to body weight control. International Journal of Obesity. 2018 (42); 190–7. doi: 10.1038/ijo.2017.168
14. *Губин Д.Г., Вайнерт Д.* Биоритмы и возраст. Успехи физиологических наук. 1991; 1 (22): 77–96. [*Gubin D.G., Vajnert D.* Biorhythms and age. Uspekhi fiziologicheskikh nauk. 1991; 1 (22): 77–96 (In Russian)].
15. *Губин Г.Д., Губин Д.Г., Куликова С.В.* Спектральная структура биоритмов температуры тела в онтогенезе человека. Успехи современного естествознания. 2006; 12: 48–51. [*Gubin G.D., Gubin D.G., Kulikova S.V.* Spectral structure of body temperature biorhythms in human ontogenesis. Uspekhi sovremennogo estestvoznanija. 2006; 12: 48–51 (In Russian)].
16. *Gardiner S.K., Demirel S., Gordon M.O., et al.* Ocular Hypertension Treatment Study Group. Seasonal changes in visual field sensitivity and intraocular pressure in the ocular hypertension treatment study. Ophthalmology. 2013; 120 (4): 724–30. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.09.056
17. *Gordon M.O., Beiser J.A., Brandt J.D., et al.* The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. Arch. Ophthalmol. 2002; Jun; 120 (6): 714–20; discussion 829–30. doi: 10.1001/archopht.120.6.714
18. *Bengtsson B., Leske M.C., Hyman L., Heijl A.* Fluctuation of intraocular pressure and glaucoma progression in the early manifest glaucoma trial. Ophthalmology. 2007; 114 (2): 205–9. doi:10.1016/j.ophtha.2006.07.060
19. The AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS), 7: the relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. Am. J. Ophthalmol. 2000; 130 (4): 429–40. https://doi.org/10.1016/S0002-9394(00)00538-9
20. *Bengtsson B., Heijl A.* Diurnal IOP fluctuation: not an in dependent risk factor for glaucoma to us visual field loss in high — risk ocular hypertension. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2005; 243 (6): 513–8.
21. *Mosaed S., Liu J. H., Weinreb R.N.* Correlation between office and peak nocturnal intraocular pressures in healthy subjects and glaucoma patients. Am. J. Ophthalmol. 2005; 139: 320–4. doi:10.1016/j.ajo.2004.09.062
22. *Agez L., Laurent V., Guerrero H.Y., et al.* Endogenous melatonin provides an effective circadian message to both the suprachiasmatic nuclei and the pars tuberalis of the rat. J. Pineal Res. 2009; 46: 95–105. doi: 10.1111/j.1600-079X.2008.00636.x
23. *Blasiak J., Reiter R.J., Kaarniranta K.* Melatonin in retinal physiology and pathology: the case of age-related macular degeneration. Oxid. Med. Cell. Longev. 2016: 6819736. https://doi.org/10.1155/2016/6819736
24. *Bonmati-Carrion M.A., Arguelles-Prieto R., Martinez Madrid M.J., et al.* Protecting the Melatonin Rhythm through Circadian Healthy Light Exposure. Int. J. Mol. Sci. 2014; 15 (12): 23448–500. doi: 10.3390/ijms151223448
25. *Collin F., Bonnefont-Rousselot D.* Melatonin: Action as antioxidant and potential applications in human disease and aging. Toxicology. 2010; 278 (1): 55–67. doi: 10.1016/j.tox.2010.04.008
26. *Brodsky V.Y., Zvezdina N.D.* Melatonin as the most effective organizer of the rhythm of protein synthesis in hepatocytes in vitro and in vivo. Cell Biol. Int. 2010; 34 (12): 1199–204. doi: 10.1042/CBI20100036
27. *Abu-Amero K., Kondkar A.A., Chalam K.V.* An Updated review on the genetics of primary open angle glaucoma. Int. J. Mol. Sci. 2015; 16 (12): 28886–911. doi: 10.3390/ijms161226135
28. *Fuse N.* Genetic bases of glaucoma. Tohoku Journal of Experimental Medicine, 2010; 221: 1–10. doi:10.1620/tjem.221.1
29. *Choquet H., Paylakhi S., Kneeland S.C., et al.* A multiethnic genome-wide association study of primary open-angle glaucoma identifies novel risk loci. Nat. Commun. 2018; 9 (1): 2278. doi: 10.1038/s41467-018-04555-4.
30. *Zawilska J.B., Skene D.J., Arendt J.* Physiology and pharmacology of melatonin in relation to biological rhythms. Pharmacology Reproduction, 2009; 61 (3): 383–410. doi: 10.1016/s1734-1140(09)70081-7
31. *Schwertner A., Conceição dos Santos C., Costa D.G., et al.* Efficacy of melatonin in the treatment of endometriosis: A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Pain. 2013; 154 (6): 874–81. doi: 10.1016/j.pain.2013.02.025
32. *Wiechmann A.F., Summers J.A.* Circadian rhythms in the eye: the physiological significance of melatonin receptors in ocular tissues. Prog Retin Eye Res. 2008; 27: 137–60. doi: 10.1016/j.preteyeres.2007.10.001
33. *Boland M., Qiu M., Ramulu P.* Association between sleep parameters and glaucoma in the United States population: National Health and Nutrition Examination Survey. Journal of Glaucoma. 2019; 2 (28): 97–104. doi: 10.1097/IJG.0000000000001169
34. *Gubin D.G., Malishevskaya T.N., Astakhov Yu.S., et al.* Progressive retinal cell loss in primary open angle glaucoma is associated with temperature circadian rhythm phase delay and compromised sleep. Chronobiology International. 2019; 36 (4): 564–77. doi:10.1080/07420528.2019.1566741
35. *Gubin D., Neroev V., Malishevskaya T., et al.* Melatonin mitigates disrupted circadian rhythms, lowers intraocular pressure, and improves retinal ganglion cells function in glaucoma. J. Pineal. Res. 2021; 17:e12730. doi: 10.1111/jpi.12730
36. *Pandi-Perumal Seithikurippu R., Smits M., Spence D., et al.* Dim light melatonin onset (DLMO): A tool for the analysis of circadian phase in human sleep and chronobiological disorders. Progress in neuropsychopharmacology biological psychiatry. 2007; (31): 1–11. doi: 10.1016/j.pnpbp.2006.06.020


**Вклад авторов в работу:** А.С. Власова — сбор данных и их интерпретация, написание статьи; Т.Н. Малишевская — разработка концепции и дизайна исследования, финальная подготовка статьи к публикации; Д.Г. Губин — разработка концепции и дизайна исследования, интерпретация данных; С.Н. Коломейчук, С.А. Петров — интерпретация данных, подготовка статьи к публикации.
**Author's contribution:** A.S. Vlasova — data collection and interpretation, writing of the article; T.N. Malishevskaya — concept and design of research, final preparation of the article for publication; D.G. Gubin — concept and design of research, data interpretation; S.N. Kolomeychuk, S.A. Petrov — data interpretation, preparation of the article for publication.


*Поступила: 25.06.2021. Переработана: 03.07.2021. Принята к печати: 07.07.2021*
*Originally received: 25.06.2021. Final revision: 03.07.2021. Accepted: 07.07.2021*

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

*АНЧОО ДПО «Западно-Сибирский институт последипломного медицинского образования», ул. Прокопия Артамонова, д. 5/11, Тюмень, 625051, Россия*

**Анастасия Сергеевна Власова** — аспирант кафедры офтальмологии

**Сергей Анатольевич Петров** — д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела биоресурсов криосферы

*ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия*

**Татьяна Николаевна Малишевская** — д-р мед. наук, руководитель отделения аналитической работы

*[1]ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет», ул. Одесская, д. 54, Тюмень, 625150, Россия*

*[2]ФИЦ «Карельский научный центр РАН», ул. Пушкинская, д. 11, Петрозаводск, 185910, Россия*

**Денис Геннадьевич Губин** — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой биологии[1]

**Сергей Николаевич Коломейчук** — канд. биол. наук, заведующий лабораторией генетики, протеомики и метаболомики[1], старший научный сотрудник лаборатории генетики [2]

**Для контактов:** Анастасия Сергеевна Власова,
okula-83@mail.ru

*West Siberian Institute of Postgraduate Medical Education ProkopiyaArtamonova str., 5/11, Tyumen, 625051, Russia*

**Anastasia S. Vlasova** — Ph Dstudent, ophthalmology department

**Sergey A. Petrov** — Dr. of Med. Sci., professor, head of the department of bioresources of the cryosphere

*Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya str., Moscow, 105062, Russia*

**Tatyana N. Malishevskaya** — Dr. of Med. Sci., head of the department of analytical work

*[1] Tyumen State Medical University, 54, Odesskaya str., Tyumen, 625150, Russia*

*[2] Karelian Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, 11, Pushkinskaya str., Petrozavodsk, 185910, Russia*

**Denis G. Gubin** — Dr. of Med. Sci., professor, head of the department of biology[1]

**Sergey N. Kolomeychuk** — Cand. of Biol. Sci., head of the laboratory of genetics, proteomics and metabolomics[1], senior researcher at the laboratory of genetics[2]

**Contact information:** Anastasia S. Vlasova,
okula-83@mail.ru