



Выраженность эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса, нарушений липидного обмена, снижения упругоэластических свойств и тонуса периферических сосудов у пациентов с разными вариантами течения первичной открытоугольной глаукомы в зависимости от полиморфизма генов биологических часов

Ю.Е. Филиппова¹ ✉, Т.Н. Малишевская², С.Н. Коломейчук^{3, 4}, Д.Г. Губин^{3, 5}, А.С. Власова^{1, 6}

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-Черногрозская, д. 14/19, Москва, 105064, Россия

³ ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет», ул. Одесская, д. 54, Тюмень, 625023, Россия

⁴ ФГБУН ФИЦ «Карельский научный центр РАН», ул. Пушкинская, д. 11, Петрозаводск, 185910, Россия

⁵ Тюменский кардиологический научный центр, филиал Томского НИМЦ РАМН, ул. Мельникайте, д. 111, Томск, 625026, Россия

⁶ ГАУЗ Тюменской области «Областной офтальмологический диспансер», ул. Холодильная, д. 118, корп. 1, Тюмень, 625048, Россия

Цель работы — выявить взаимосвязь дисфункции сосудистого эндотелия, атеросклеротических повреждений сосудов верхних и нижних конечностей, состояния антиоксидантной и прооксидантной системы, липидного профиля у пациентов с разными вариантами течения первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) — носителей полиморфизма генов биологических часов. **Материал и методы.** 47 пациентов с развитой стадией ПОУГ прошли обследование, включавшее визометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, периметрию, тонометрию, термометрию, определение показателей липидного обмена, оксидативного стресса и антиоксидантной системы. Определяли также степень эндотелиальной дисфункции методом пробы с реактивной гиперемией, упругоэластические свойства и тонус сосудистой стенки методом объемной сфигмоманометрии. Прогрессирование ПОУГ оценивали по данным статической автоматизированной периметрии и оптической когерентной томографии. В условиях стационара проводили исследование суточного профиля мелатонина и типирование ключевых генов биологических часов методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Взятие генетического материала проводилось методом буккального соскоба. Полиморфные варианты были идентифицированы для генов *CLOCK* rs1801260 3111T/C и *MTNR1B*. У 16 пациентов проведен анализ мелатонина в образцах слюны, взятых в разное время суток в лабораторных условиях с контролируемым питанием и освещением по протоколу DLMO. **Результаты.** Выявлены предикторы прогрессирования глаукомы — выраженная эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс, способствующие акцелерации атерогенеза и снижению упругоэластических свойств сосудистой стенки периферических сосудов. Выявлены взаимосвязи полиморфизма циркадного гена *Clock* 3111T-с с нарушениями метаболизма липидов и усилением перекисного окисления липидов у пациентов с прогрессированием ПОУГ. Носители G-аллеля гена *MTNR1B* имеют тенденцию к более высокому уровню триглицеридов (ТГ), нарастающему в вечерние часы при прогрессировании глаукомы. Показано, что не средний уровень мелатонина, а фазовые и амплитудные характеристики его суточного уровня могут влиять на состояние сосудистой стенки периферических сосудов у пациентов с ПОУГ. **Заключение.** Прогрессирование ПОУГ ассоциировано с выраженным оксидативным стрессом, ослаблением антиоксидантной защиты и дислиппротеинемией. Различия в липидном профиле (дислипидемия) и показателях выраженности оксидативного стресса и антиоксидантной защиты у пациентов со стабилизированным и прогрессирующим течением глаукомы взаимосвязаны с полиморфизмом гена *Clock* 3111T-с (генотип CG).

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция; полиморфизм ключевых генов; биологические ритмы; мелатонин; первичная открытоугольная глаукома

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Благодарность: работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 2019 № 19-015-00329 и поддержана бюджетной темой FMEN-2022-0009.

Для цитирования: Филиппова Ю.Е., Малишевская Т.Н., Коломейчук С.Н., Губин Д.Г., Власова А.С. Выраженность эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса, нарушений липидного обмена, снижения упругоэластических свойств и тонуса периферических сосудов у пациентов с разными вариантами течения первичной открытоугольной глаукомы в зависимости от полиморфизма генов биологических часов. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (1): 78-88. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-78-88>

The severity of endothelial dysfunction, oxidative stress, lipid metabolism disorders, decreased elastic properties and tone of peripheral vessels in patients with different primary open-angle glaucoma course variants, depending on the polymorphism of the genes of the biological clock

Yuliya E. Filippova¹ ✉, Tatyana N. Malishevskaya², Sergey N. Kolomeichuk^{3, 4}, Denis G. Gubin^{3, 5}, Anastasiya S. Vlasova^{1, 6}

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, 625023, Russia

⁴ Karelian Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, 11, Pushkinskaya St., Petrozavodsk, 185910, Russia

⁵ Tyumen Cardiology Research Center, branch of the Tomsk Medical Research Center of the Russian Academy of Sciences, 111, Melnikaite St., Tyumen, 625026, Russia

⁶ Regional Ocular Health Clinic, 118, Bldg. 1, Kholodil'naya St., Tyumen, 625048, Russia

Juliya180592@yandex.ru

The purpose is to find out the relations of the vascular endothelium dysfunction, atherosclerotic damage to the vessels of the upper and lower limbs, the state of the antioxidant and prooxidant systems, and the lipid profile in patients with different POAG course — carriers of biological clock gene polymorphism. **Materials and methods.** 47 patients with advanced POAG underwent an examination that included visometry, biomicroscopy, ophthalmoscopy, perimetry, tonometry, thermometry, as well as determination of lipid metabolism, indicators of oxidative stress and antioxidant system. All patients were also tested for the degree of endothelial dysfunction by reactive hyperemia method, and the elastic properties and vascular wall tone by the volumetric sphygmomanometry method. POAG progression was determined by static automated perimetry and optical coherence tomography. The hospitalized patients were examined for daily melatonin profile and key biological clock genes typed by real-time polymerase chain reaction. The genetic material was taken by buccal scraping. Polymorphic variants were identified for CLOCK rs1801260 3111T/C and MTNR1B genes. 16 patients (S-POAG — 8, A-POAG — 8) were tested for melatonin taken from saliva samples at different times of the day in laboratory conditions with controlled nutrition and lighting using the DLMO protocol. **Results.** The predictors of glaucoma progression were found to be pronounced endothelial dysfunction and oxidative stress, which contribute to the acceleration of atherogenesis and a decrease in the elastic properties of the vascular wall of peripheral vessels. Clock 3111t-c circadian gene polymorphism was found to be interrelated with lipid metabolism disorders and increased lipid peroxidation in patients with POAG progression. Carriers of the G allele of the MTNR1B gene tend to have a higher level of triglyceride (TG) which grows in the evening hours if glaucoma is progressing. We showed that the phasal and amplitude characteristics of daily melatonin level, rather than its average level, may affect the state of the vascular wall of peripheral vessels in POAG patients. **Conclusion.** POAG progression is associated with pronounced oxidative stress, weakened antioxidant protection and dyslipoproteinemia. Differences in the lipid profile (dyslipidemia) and the indicators of oxidative stress and antioxidant protection in patients with stable and progressing glaucoma course are mutually related with Clock 3111t-c gene polymorphism (CG genotype).

Keywords: endothelial dysfunction; polymorphism of key genes; biological rhythms; melatonin; primary open-angle 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 was carried out with the support of RFBR grant 2019 No. 19-015-00329 and supported by the budget theme FMEN-2022-0009.

For citation: Filippova Yu.E., Malishevskaya T.N., Kolomeichuk S.N., Gubin D.G., Vlasova A.S. The severity of endothelial dysfunction, oxidative stress, lipid metabolism disorders, decreased elastic properties and tone of peripheral vessels in patients with different POAG course variants, depending on the polymorphism of the genes of the biological clock. Russian ophthalmological journal. 2022; 15(1): 78-88 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-78-88>

Несмотря на достижения современной офтальмологии, одним из наиболее социально значимых заболеваний с высокой распространенностью, тенденцией к росту заболеваемости, высоким уровнем медико-социальных и экономических потерь для общества является первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) [1, 2].

В настоящее время ПОУГ рассматривается как мультифакторное нейродегенеративное заболевание, характеризующееся прогрессирующей оптиконейропатией и изменениями в полях зрения. Повреждение ганглиозных клеток сетчатки (ГКС), в том числе и меланопсинсодержащих ГКС (mRGCs), при ПОУГ ведет к нарушению регуляции циркадных ритмов [3–6].

Действительно, недавно обнаружено, что общий объем потерь ГКС выше 10–15%, измеренный с помощью оптической когерентной томографии высокого разрешения (HD-OCT), может представлять собой порог для проявления фазовых нарушений циркадных фенотипов: в частности, температуры тела (ТТ) [6], режима сна [7] и внутриглазного давления (ВГД) [7, 8].

Важную роль в трансфере информации о световой фазе окружающей среды периферическим тканям играет ночной гормон мелатонин, вырабатываемый преимущественно эпифизом. Циркадный ритм продукции мелатонина эпифизом автономен, световые сигналы, поступающие опосредованно через меланопсиновые ГКС и супрахиазматическое ядро (СХЯ) гипоталамуса, синхронизируют циркадный ритм продукции мелатонина. Мелатонин — гормон, имеющий как мембранные, так и ядерные рецепторы. Мембранные рецепторы мелатонина MTR1 (рецептор мелатонина 1A) и MTR2 (рецептор мелатонина 1B) принадлежат к семейству G-белковых рецепторов [9] (ГТФаз, выступающих посредниками внутриклеточной передачи сигналов) [10], которые присутствуют во многих типах клеток сетчатки [11] и через которые мелатонин реализует связь между клетками ткани и центральным осциллятором [12]. MTR2-рецепторы участвуют в регуляции циркадных ритмов и высвобождении допамина в сетчатке, вазодилатации [13]. Мелатонин при активации MTR1 или MTR2 ингибирует аденилатциклазу через ингибирование цАМФ и, как следствие, вызывает ингибирование протеинкиназы А, что в конечном итоге приводит к изменению транскрипции генов [14]. В ходе филогенетического анализа рядом ученых была выдвинута теория, что именно антиоксидантная функция мелатонина и его изомеров является основной и первоначальной, а все остальные функции приобретены в ходе эволюции либо в процессе адаптации, либо в результате расширения его антиоксидантной способности [12]. Активация MTR2-рецепторов вызывает активацию еще и других сигнальных путей, включающих фосфолипазу, митогенактивируемую протеинкиназу. Эти пути контролируют такие процессы, как транскрипция генов, метаболизм, пролиферация, подвижность и апоптоз клеток [10]. Следует отметить, что регуляция мелатонина у дневного грызуна травяной мыши (*Arvicanthis*) оказывается бимодальной, при этом один источник (колбочки) — с пиками ночью, а второй источник (ганглиозные клетки) — днем [15].

Частое бессимптомное течение глаукомы на ранних стадиях и нестабильность ВГД на развитых стадиях ПОУГ ведут к высокой инвалидизации населения и обуславливают необходимость поиска качественных методов доклинической диагностики заболевания и мониторинга его прогрессирования [16–18]. В настоящее время доказано, что одним из основных триггеров прогрессирования глаукомного процесса является эндотелиальная дисфункция

(ЭД), в частности дефицит синтеза оксида азота (NO) [19] и избыток эндотелина-1, как важнейших регуляторов сосудистого тонуса [20, 21].

Влияя на экспрессию NO-синтетазы, липопротеины низкой и очень низкой плотности способствуют деградации NO и пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки, следствием чего является активация механизмов атерогенеза [22] и повышение жесткости стенки сосуда. При повышенной ригидности стенки сосудов возрастает их периферическое сопротивление, уменьшая приток крови к органам.

Не менее важную роль в развитии ЭД вносит оксидантный стресс в виде накопления продуктов перекисных радикалов [23], которые нарушают баланс между защитными и повреждающими воздействиями на стенку сосуда. Свободные радикалы захватывают молекулы NO, блокируя тем самым вазодилатацию, торможение экспрессии молекул адгезии и агрегации тромбоцитов, его антипролиферативное, антиапоптотическое действие, что неизбежно ведет к дисфункции эндотелия и атерогенезу. Проапоптотическая молекула, Fas-лиганд, представляющая собой трансмембранный белок, способствует активации микроглии с индукцией апоптоза в ГКС мышей с индуцированной глаукомой [24].

Эндогенный мелатонин способен на клеточном уровне оказывать выраженный антиоксидантный, антимутагенный, антиапоптотический, нейропротекторный, противоишемический эффекты [25].

Воздействие мелатонина на липидный обмен заключается в снижении плазменного уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) [26]. Предполагают, что в основе этого эффекта лежит подавление всасывания холестерина [27], активация рецепторов ХС-ЛПНП, ингибирование синтеза холестерина, а также усиление катаболизма холестерина в желчные кислоты [28]. У пациентов с сахарным диабетом (СД) II типа и дислипидемией мелатонин оказывает гиполипидемическое действие [29].

С учетом того, что одним из важных компонентов патогенеза ЭД является свободнорадикальное окисление, антиоксидантное действие мелатонина и его производных представляется очень перспективным в плане клинического применения. Результаты многочисленных исследований показали, что мелатонин и его метаболиты действуют как эффективные акцепторы радикалов, обезвреживая их [30, 31] путем блокирования транскрипционных факторов различными механизмами [32, 33].

Мелатонин, а также его предшественники и метаболиты, оказывают атеропротективное влияние, действуя на различных этапах атерогенеза: ингибируют образование эндотелиальных молекул адгезии, уменьшают жировую инфильтрацию эндотелия, нейтрализуют свободные радикалы, уменьшают перекисное окисление липидов (ПОЛ), модулируют клиренс холестерина и предотвращают утечку электронов из дыхательной цепи митохондрий [34].

Благодаря этим эффектам, а именно увеличению биодоступности NO, активации антиоксидантных защитных ферментов, нейтрализации свободных радикалов, нормализации липидного обмена, мелатонин оказывает эндотелийпротективное действие. Защита от эндотелиального повреждения, вазоконстрикции, агрегации тромбоцитов и лейкоцитарной инфильтрации обуславливает благоприятное действие мелатонина против ишемического повреждения стенки сосудов [35].

Кроме того, через снижение симпатического тонуса и продукции норадреналина надпочечниками [36], через снижение продукции вазопрессина гипоталамусом [37], а

также путем улучшения эндотелиальной функции и прямого дилатационного эффекта [38] мелатонин способствует дилатации резистивных сосудов микроциркуляторного русла, т. е. снижает периферическое сопротивление.

Кроме функций передатчика циркадных ритмов, антилипидемической и антиоксидантной, мелатонин является важным модулятором транскрипционной активности генов. Избирательность действия гормона зависит от экспрессии рецепторов мелатонина в тканях. Выявлен довольно широкий спектр рецепторов мелатонина, локализующихся как на поверхности клеточных мембран (Mella (Mt1), Mel1b (Mt2), Mel1c), так и в клеточном ядре (RZR/RORa и NR1F2 (RZR/RORb)), что обеспечивает многообразие и комплексность эффектов этого гормона в организме. Полагают, что существование множественных изоформ рецепторов мелатонина обеспечивает избирательность его взаимодействия с естественными лигандами, различия в регуляции экспрессии рецепторов как в отдельных тканях, так и в процессе развития организма [39].

В последние годы появились убедительные доказательства нарушения экспрессии генов циркадного ритма при глаукоме [40]. Передача импульса от ГКС до эпифиза при глаукоме снижается, что проявляется прежде всего нарушением ритма секреции мелатонина и снижением уровня его секреции [41].

Повреждения в генах биологических часов способствуют нарушениям в функциях циркадной системы. Мутации в рецепторах мелатонина (MTNR1A и MTNR1B) ослабляют множество положительных эффектов гормона как на клеточном уровне, так и на уровне организма в целом [42]. Ген суточного ритма, clock (circadian locomotor output cycles kaput) — циркадный выключатель циклов двигательной активности, был открыт в начале 1990-х годов Джозефом С. Такахаси (Joseph S. Takahashi) и соавт. (Национальный центр биологического времени, Иллинойс, США). Было продемонстрировано аномальное удлинение периода повседневной активности у мышей, гетерозиготных и гомозиготных по мутации в гене Clock [43]. Ген CLOCK играет важную для генерации и синхронизации циркадных ритмов роль активатора транскрипции элементов в фосфорилировании белка CLOCK.

В связи с этим некоторые полиморфизмы генов биологических часов представляют клинический интерес.

ЦЕЛЬ исследования — выявить взаимосвязь дисфункции сосудистого эндотелия, атеросклеротических повреждений сосудов верхних и нижних конечностей, состояния антиоксидантной и прооксидантной системы, липидного профиля у пациентов с разными вариантами течения ПОУГ — носителей полиморфизма генов биологических часов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На первом этапе проводилось стандартное офтальмологическое и дополнительное инструментальное исследование, включавшее стандартную автоматизированную периметрию на периметре Humphrey по программе порогового теста 30-2 с использованием алгоритма SITA-Standard. Определяли периметрические индексы MD (Mean Deviation — среднее отклонение) и PSD (Pattern Standard Deviation). Повреждение ГКС оценивали с помощью HD-ОКТ OCT (RTVue-100) по показателю среднего объема потерь (глобальный индекс потерь, Global Loss Volume) ГКС у 47 пациентов с развитой стадией ПОУГ, в том числе 28 женщин и 19 мужчин, в возрасте $67,6 \pm 2,6$ года. Критериями исключения были пациенты с выраженной ЭД: СД, гипертонической болезнью (ГБ) II–III стадий, ишемической болезнью сердца (ИБС),

легочной гипертензией, сердечной и почечной недостаточностью, ожирением [44].

Все пациенты рандомизированы на 2 группы сравнения: пациентов с прогрессирующим течением (П-ПОУГ, $n = 36$) и пациентов со стабилизированным течением (С-ПОУГ, $n = 31$). Критериями прогрессирования в группе пациентов с ПОУГ считали изменение периметрического индекса mD и индекса глобальной потери объема (GLV) комплекса ГКС. Динамика зрительных функций принималась за стабилизированную при изменении показателя MD не более чем на 0,5 dB в год и снижение GLV не более 2% в год, а в остальных случаях процесс считался прогрессирующим. Группы были сопоставимы по полу, возрасту и местному гипотензивному лечению.

На втором этапе определяли степень ЭД методом пробы с реактивной гиперемией на ультразвуковом аппарате En Visor («Филипс») и упругоэластические свойства и тонус сосудистой стенки методом объемной сфигмоманометрии с помощью сфигмоманометра VaSera (VS-1000 Fukuda Denshi). В пробе с реактивной гиперемией оценивали диаметр плечевой артерии до окклюзии (исходный диаметр — ИД) и на 30, 60 и 90 с от момента устранения окклюзии, рассчитывали потокзависимую вазодилатацию (ПЗВД). Исследование упругоэластических свойств и тонуса сосудистой стенки проводилось последовательно, сначала на правом плече и голени, затем на левом плече и голени. Учитывая системность атеросклеротического поражения, для определения клинко-функциональных ассоциаций при ПОУГ и вклада выявленных нарушений в ее прогрессирование выбирали худший из показателей правой и левой стороны. Биологический возраст сосудов определялся автоматически в сравнении с возрастной нормой и конституциональными особенностями при корректном вводе информации о пациенте: даты рождения, роста и веса.

На третьем этапе определяли лабораторные показатели выраженности окислительного стресса (ОС) и состояния антиоксидантной системы колориметрическим методом с наборами реагентов «ТБК-АГАТ» и Im AnOx (TAS/TAC) Kit. Рассчитывали интегральные показатели ОС и антиоксидантной способности сыворотки (АОС). Об изменении показателей липидного профиля сыворотки крови судили по динамике общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ).

Оценку суточной продукции мелатонина и генетический анализ полиморфизма рецепторов мелатонина проводились на заключительном этапе работы у 16 пациентов (С-ПОУГ — 8, П-ПОУГ — 8) из 47, принимавших участие в предварительном исследовании.

Продукцию мелатонина слюны оценивали по протоколу DLMO (Dim Light Melatonin Onset) с помощью реактивов для ИФА Buhlmann (Швейцария) в образцах (3 мл слюны без пены), взятых в разное время суток в лабораторных условиях с контролируемым питанием и освещением. Генетический анализ полиморфизма ДНК (буккальный эпителий, взятый на ватную палочку в конверт) определяли методом ПЦР.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительный анализ групп пациентов в зависимости от динамики выбранных морфофункциональных критериев прогрессирования заболевания за 2 года наблюдения (с начала 2018 г. до конца 2019 г.) представлен в таблице 1.

Статистически достоверные различия морфофункциональных показателей MD (dB) и GLV (%) в группах сравнения позволяют использовать их в качестве прогностических критериев прогрессирования ПОУГ.

Общая и клиническая характеристика больных со С-ПОУГ и П-ПОУГ представлена в таблице 2.

Данные, представленные в таблице 2, свидетельствуют о достоверных различиях в степени выраженности эндоте-

лиальной дисфункции, упругоэластических свойств и тонуса сосудистой стенки, выраженности окислительного стресса, состояния антиоксидантной системы и показателей липидного профиля сыворотки крови у пациентов групп сравнения.

Таблица 1. Динамика морфофункциональных критериев прогрессирования глаукомы MD (dB) и GLV (%) при стабильном (С-ПОУГ) и прогрессирующем (П-ПОУГ) течении

Table 1. Dynamics of glaucoma progression morphofunctional criteria MD (dB) and GLV (%) in stable (S-POAG) and advancing (A-POAG) course

Параметры Parameters	С-ПОУГ S-POAG n = 21	П-ПОУГ A-POAG n = 26	U-критерий Манна — Уитни Mann — Whitney U test
	Me [25%; 75%]	Me [25%; 75%]	
SAP mD1, dB	-10,03 (7,23; 13,21)	-10,16 (-7,65; -13,17)	—
SAP mD2, dB	-10,70 (-7,26; -14,57)	-14,64 (-10,46; -17,47)	< 0,001
Дельта mD, dB за 2 года 2 years change of mD, dB	-0,67 (-0,18; -0,86)	-4,48 (-2,20; -5,11)	< 0,001
Mean Global Loss Volume (GLV)1, %	7,66 (4,58; 8,30)	7,73 (4,60; 8,41)	—
Mean Global Loss Volume, (GLV)2, %	8,72 (5,23; 9,13)	14,89 (16,62; 11,48)	< 0,001
Дельта Global Loss Volume mean, (GLV), % за два года 2 years change of mean Global Loss Volume (GLV), %	1,06 (0,71; 2,02)	7,16 (6,83; 8,21)	< 0,001

Примечание. n — количество пациентов.

Note. n — number of patients.

Таблица 2. Общая и клиническая характеристика пациентов со стабилизированной (С-ПОУГ) и прогрессирующей (П-ПОУГ) глаукомой

Table 2. General and clinical characteristics of patients with stable (S-POAG) and advanced (A-POAG) primary open-angle glaucoma

	С-ПОУГ S-POAG n = 21	П-ПОУГ A-POAG n = 26	p
1	2	3	4
Общие характеристики General Characteristics			
Возраст, лет Age, yrs	67,61 (60,05; 75,17)	69,98 (61,83; 78,13)	0,100*
Пол Sex	12 женщин 12 female	16 женщин 16 female	0,322**
Клинические характеристики Clinical characteristics			
Среднее ВГД, мм рт. ст. Mean IOP, mm Hg	16,29 (15,56; 17,03)	22,03 (21,00; 23,06)	< 0,001*
Mean SAP mD, dB	-3,42 (-3,92; -2,91)	-11,95 (-13,23; -0,67)	< 0,001*
Mean Global Loss Volume, %	5,95 (5,50; 6,41)	24,26 (22,82; 25,71)	< 0,001*
Mean Focal Loss Volume, %	3,20 (2,72; 3,68)	10,81 (10,13; 11,48)	< 0,001*
ПЗВД, % Flow-dependent vasodilation, %	6,8 (5,11; 8,92)	3,4 (2,34; 4,72)	< 0,001*
R_CAVI	8,12 (6,14; 9,98)	6,28 (5,21; 7,03)	< 0,001*
L_CAVI	8,42 (6,03; 10,05)	6,22 (5,14; 7,21)	< 0,001*
R_ABI	2,02 (1,21; 2,21)	1,20 (0,63; 1,87)	< 0,001*
L_ABI	1,99 (0,82; 2,54)	1,09 (0,92; 1,54)	< 0,001*
R_PWV, м/с R_PWV, m/s	13,14 (10,35; 14,72)	17,21 (13,24; 18,26)	< 0,001*
L_PWV, м/с L_PWV, m/s	12,89 (9,27; 15,62)	17,63 (14,04; 19,03)	< 0,001*
AI_R	0,91 (0,68; 1,58)	2,32 (1,08; 2,96)	< 0,001*
Биологический возраст сосудов, лет Blood vessels biological age, yrs	68,4 (64,98; 71,22)	73,52 (70,21; 76,1)	< 0,001*
ОС, мкмоль/л OS, μmol/l	212,24 (101,42; 270,25)	528,14 (248,00; 789,21)	< 0,001*
АОС, мкмоль/л SAC, μmol/l	269,16 (199,76; 352,21)	198,78 (156,21; 200,00)	< 0,001*

1	2	3	4
ОХС, ммоль/л СТ, $\mu\text{mol/l}$	5,52 (4,34; 6,24)	6,79 (5,66; 8,28)	< 0,001*
ХС ЛПВП, ммоль/л HDL-C, $\mu\text{mol/l}$	1,34 (0,97; 1,98)	0,76 (0,54; 1,00)	< 0,001*
ХС ЛПНП, ммоль/л LDL-C, $\mu\text{mol/l}$	2,89 (1,56; 3,25)	3,24 (2,36; 3,13)	0,074
ТГ, ммоль/л TG, $\mu\text{mol/l}$	1,65 (1,00; 2,43)	2,65 (1,88; 2,98)	< 0,001*
КА AI	3,87 (2,21; 4,66)	6,72 (5,21; 7,69)	< 0,001*

Примечание. * — U-критерий Манна — Уитни, ** — критерий хи-квадрат Пирсона, ПЗВД — потокзависимая вазодилатация, ОС — оксидативный стресс, АОС — антиоксидантная способность сыворотки, ОХС — общий холестерин, ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ТГ — триглицериды, КА — коэффициент атерогенности, n — количество пациентов.

Note. * — Mann — Whitney U test, ** — Pearson's chi-square test, OS — oxidative stress, SAC — serum antioxidant capacity, CT — total cholesterol, HDL-C — high density lipoproteins cholesterol, LDL-C — low density lipoproteins cholesterol, TG — triglycerides, AI — atherogenic index, CAVI — cardio-ankle vascular index, ABI — ankle brachial index, AI-R — augmentation index (right brachial artery), PWV — pulse wave velocity, n — number of patients.

Выявлены также различия в вазодилатирующей функции сосудистого эндотелия у пациентов с ПОУГ в группах сравнения. Оценку проводили по показателю ПЗВД, который позволяет оценить тяжесть ЭД от уровня дилатации плечевой артерии. Выявлено, что нормальная реактивность сосудистого эндотелия наблюдалась только у 1/3 пациентов со стабилизированным течением глаукомы (ПЗВД составляла более 10 %). Остальные 2/3 пациентов имели патологическую реактивность, причем для них более характерной была легкая степень (ПЗВД 9,0–7,5 %), реже умеренная степень эндотелиальной дисфункции (ПЗВД 7,5–3,0 %). Для пациентов с прогрессирующим течением глаукомы в более 50 % случаев констатировали умеренную и выраженную (ПЗВД 3,0–2,0 %) степень эндотелиальной дисфункции. Парадоксальная реактивность (ПЗВД менее 2,0 %) выявлена у 3% пациентов с прогрессирующим течением глаукомы, что свидетельствует о крайней степени выраженности эндотелиальной дисфункции у данной категории пациентов.

Полученные данные позволяют заключить, что ухудшение функции сосудистого эндотелия плечевой артерии пациентов с ПОУГ (по данным ПЗВД) может свидетельствовать о неблагоприятном течении глаукомного процесса и выступать в качестве предиктора прогрессирования заболевания.

При прогрессирующем течении ПОУГ отмечался дисбаланс между оксидативным стрессом и степенью антиоксидантной защиты организма, что способствовало накоплению продуктов ПОЛ и неизбежному росту дислипидемии. Количество пероксидов в сыворотке пациентов с П-ПОУГ составило $582,07 \pm 36,56$ мкмоль/л, что характерно для высокого уровня ОС и почти в 3,1 раза превышало возрастную норму, а уровень АОС сыворотки в этой группе был $178,91 \pm 23,84$ мкмоль/л, что в 1,8 раза ниже возрастной нормы. У пациентов в группе со стабилизированным течением ПОУГ эти показатели были на нижних границах возрастной нормы.

Кроме избыточного образования свободных радикалов и продуктов ПОЛ, у пациентов с прогрессирующим течением глаукомы выявлены показатели липидограммы, превышающие возрастную норму в 1,1–1,7 раза (ОХС, фракции ХС ЛПНП). Соотношение между фракциями холестерина ЛПНП и ЛПВП (коэффициент атерогенности) у пациентов с П-ПОУГ было в 2,2 раза выше, чем у пациентов с С-ПОУГ.

Результаты настоящей работы показали также достоверное снижение упругоэластических свойств сосудистой стенки, затруднение проходимости артерий, увеличение биологического возраста сосудов в группе пациентов с прогрессирующим течением глаукомы.

Полученные нами данные позволили выявить различия корреляционных взаимосвязей в группах сравнения. Результаты корреляционного анализа интегральных индексов прооксидантной и антиоксидантной систем и параметров липидного обмена у пациентов со стабилизированным и прогрессирующим течением представлены в таблице 3.

Корреляционный анализ функциональных показателей метаболизма в группах сравнения выявил увеличение фракции ХС ЛПНП, нарастание коэффициента атерогенности (КА) и ОС, снижение антиоксидантной защиты, что способствует прогрессированию глаукомы.

Результаты корреляционного анализа гемодинамических индексов с ПЗВД в пробе с реактивной гиперемией и календарным возрастом пациентов в группах сравнения представлены в таблице 4.

В настоящей работе была также выявлена корреляционная связь между сердечно-лодыжечным сосудистым индексом (СЛСИ) и реактивностью эндотелия сосудов (ПЗВД) как при С-ПОУГ, так и при П-ПОУГ (рис. 1). Дополнительно этот анализ выявил, что ригидность сосудистой стенки зависит от возраста пациентов и ПЗВД в обеих группах.

Как известно, биологические часы играют важную роль в циркадной ритмичности и регуляции липидного и углеводного метаболизма в периферических органах. Полиморфизм гена циркадных часов может влиять на суточную динамику метаболизма липидов.

Нами впервые установлено, что носители G-аллеля гена MTNR1B имеют тенденцию к более высокому уровню ТГ, нарастающему в вечерние часы при прогрессировании глаукомы (группа П-ПОУГ) (рис. 2).

Но наиболее значимые связи с изменениями показателей липидного обмена и состоянием антиоксидантного и прооксидантного статуса у пациентов с ПОУГ выявлены с полиморфизмом гена циркадных часов Clock 3111t-c (Circadian Locomotor Output Cycles Kaput). Различия между группами С-ПОУГ и П-ПОУГ по липидному профилю (дислипидемии) и по показателям выраженности ОС — уровню малонового диальдегида (МДА) и антиоксидантной защиты — глутатион пероксидазы (ГПО) были в значительной степени взаимосвязаны с полиморфизмом гена Clock CG.

Для ХС ЛПВП определяющим для выявления данных различий являлся аллель С полиморфизма гена Clock 3111t-c (генотип CC). Для ХС ЛПНП, МДА и ГПО, напротив, определяющим фактором был аллель G (генотип CG) (рис. 3).

Таблица 3. Результаты корреляционного анализа интегральных индексов прооксидантной и антиоксидантной систем и параметров липидного обмена у пациентов со стабилизированной (С-ПОУГ) и прогрессирующей (П-ПОУГ) глаукомой
Table 3. Results of the correlation analysis of the integral indices of the oxidant and antioxidant systems and the parameters of lipid metabolism in patients in with stable (S-POAG) and advanced (A-POAG) primary open-angle glaucoma

Показатели липидного профиля Indices of lipid metabolism		АОС, мкмоль/л SAC, $\mu\text{mol/l}$		ОС, мкмоль/л OS, $\mu\text{mol/l}$	
		С-ПОУГ S-POAG n = 21	П-ПОУГ A-POAG n = 26	С-ПОУГ S-POAG n = 21	П-ПОУГ A-POAG n = 26
ОХС, ммоль/л CT, $\mu\text{mol/l}$	r		-0,458		
	p		< 0,001		
ХС ЛПВП, ммоль/л HDL-C, $\mu\text{mol/l}$	r	-0,318	0,672	0,315	0,489
	p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
ХС ЛПНП, ммоль/л LDL-C, $\mu\text{mol/l}$	r		-0,542		
	p		< 0,001		
КА AI	r	-0,34	-0,460		
	p	< 0,001	< 0,001		

Примечание. В таблице указаны только значимые коэффициенты корреляций для выбранных показателей. АОС — антиоксидантная способность сыворотки, ОС — оксидативный стресс, ОХС — общий холестерин, ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, КА — коэффициент атерогенности, n — количество пациентов.
Note. The table shows only significant correlation coefficients for the selected indicators. SAC — serum antioxidant capacity, OS — oxidative stress CT — total cholesterol, HDL-C — high density lipoproteins cholesterol, LDL-C — low density lipoproteins cholesterol, AI — atherogenic index, n — number of patients.

Таблица 4. Результаты корреляционного анализа гемодинамических индексов с поток-зависимой вазодилатацией в пробе с реактивной гиперемией и календарным возрастом пациентов со стабилизированной (С-ПОУГ) и прогрессирующей (П-ПОУГ) глаукомой
Table 4. Results of correlation analysis of hemodynamic indices with flow-dependent vasodilation in a sample with reactive hyperemia and calendar age of patients in patients in with stable (S-POAG) and advanced (A-POAG) primary open-angle glaucoma

Гемодинамические индексы Hemodynamic indices		ПЗВД в пробе с реактивной гиперемией Flow-dependent vasodilation		Календарный возраст Age	
		С-ПОУГ S-POAG n = 21	П-ПОУГ A-POAG n = 26	С-ПОУГ S-POAG n = 21	П-ПОУГ A-POAG n = 26
СЛСИ CAVI	r	-0,293	-0,518	0,813	0,636
	p	0,048	< 0,001	< 0,001	< 0,001
ЛПИ ABI	r		0,341	-0,527	-0,627
	p		< 0,001	< 0,001	< 0,001
ИА(П) AI-R	r		-0,346		0,488
	p		< 0,001		0,000
СРПВ м/с PWV, m/s	r		-0,623	0,412	0,453
	p		< 0,001	< 0,001	0,001

Примечание. В таблице указаны только значимые коэффициенты корреляций для выбранных показателей. СЛСИ — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, ИА(П) — индекс аугментации пульсовой волны на правой плечевой артерии, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, n — количество пациентов.
Note. The table shows only significant correlation coefficients for the selected indicators. CAVI — cardio-ankle vascular index, ABI — ankle brachial index, AI-R — augmentation index (right brachial artery), PWV — pulse wave velocity, n — number of patients.

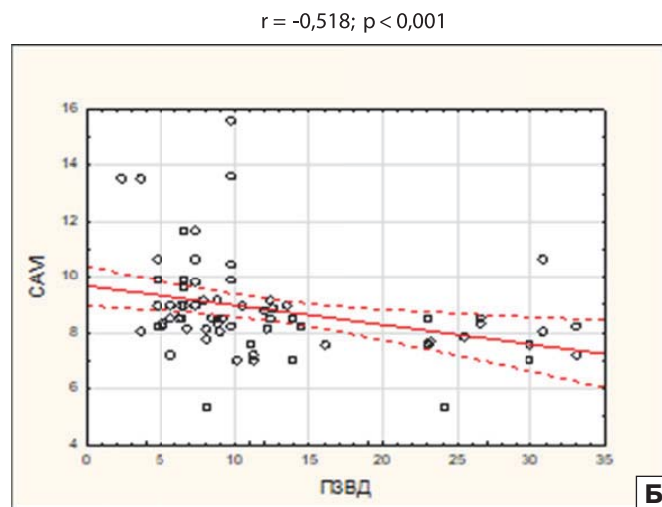
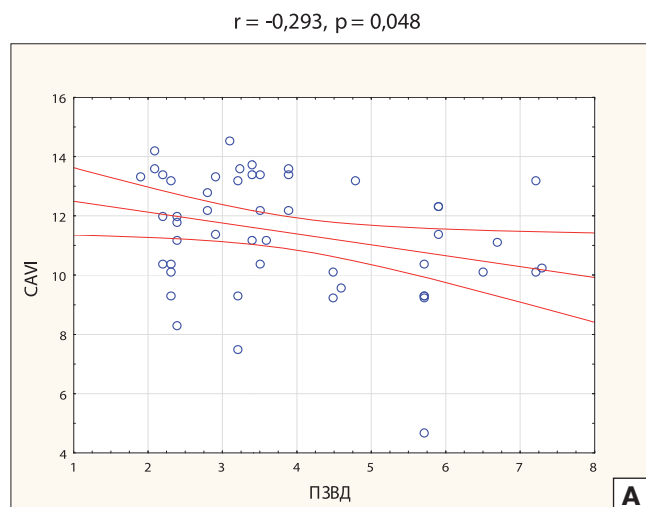


Рис. 1. Зависимость параметра пульсовой волны — сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI) — от реактивности эндотелия сосудов (ПЗВД) в группах сравнения. А — группа пациентов с С-ПОУГ, Б — группа пациентов с П-ПОУГ
Fig. 1. The dependence of the pulse wave parameter — cardio-ankle vascular index (CAVI) — on the vascular endothelial reactivity in the comparison groups. А — group of patients with S-POAG, Б — group of patients with A-POAG

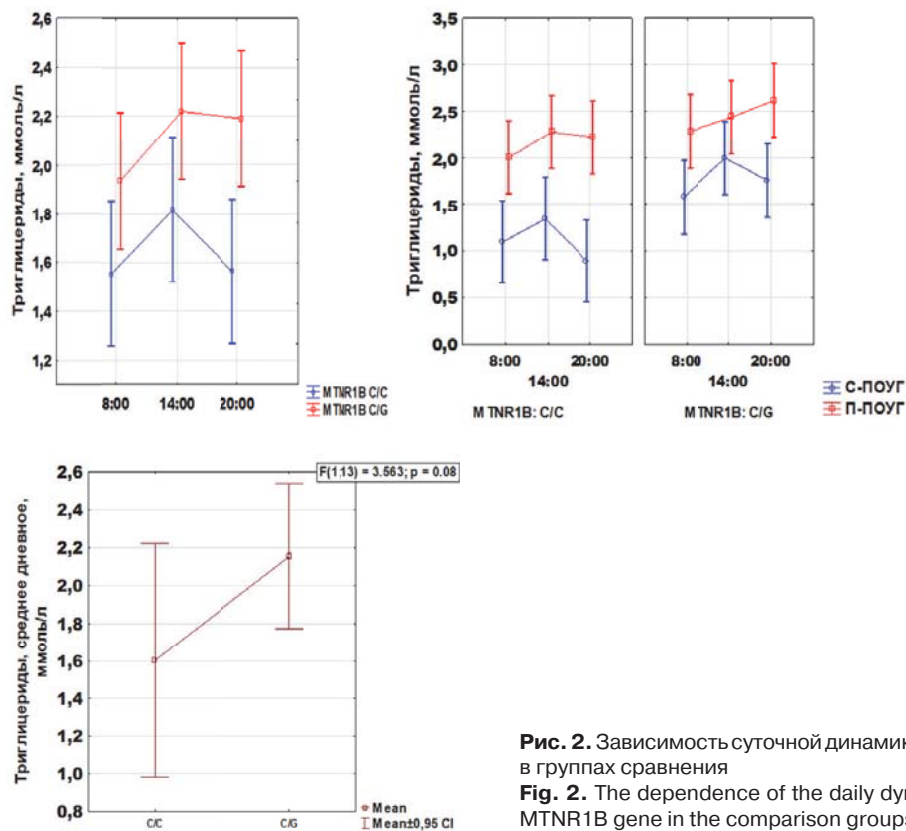


Рис. 2. Зависимость суточной динамики триглицеридов от полиморфизма гена MTNR1B в группах сравнения

Fig. 2. The dependence of the daily dynamics of triglycerides on the polymorphism of the MTNR1B gene in the comparison groups

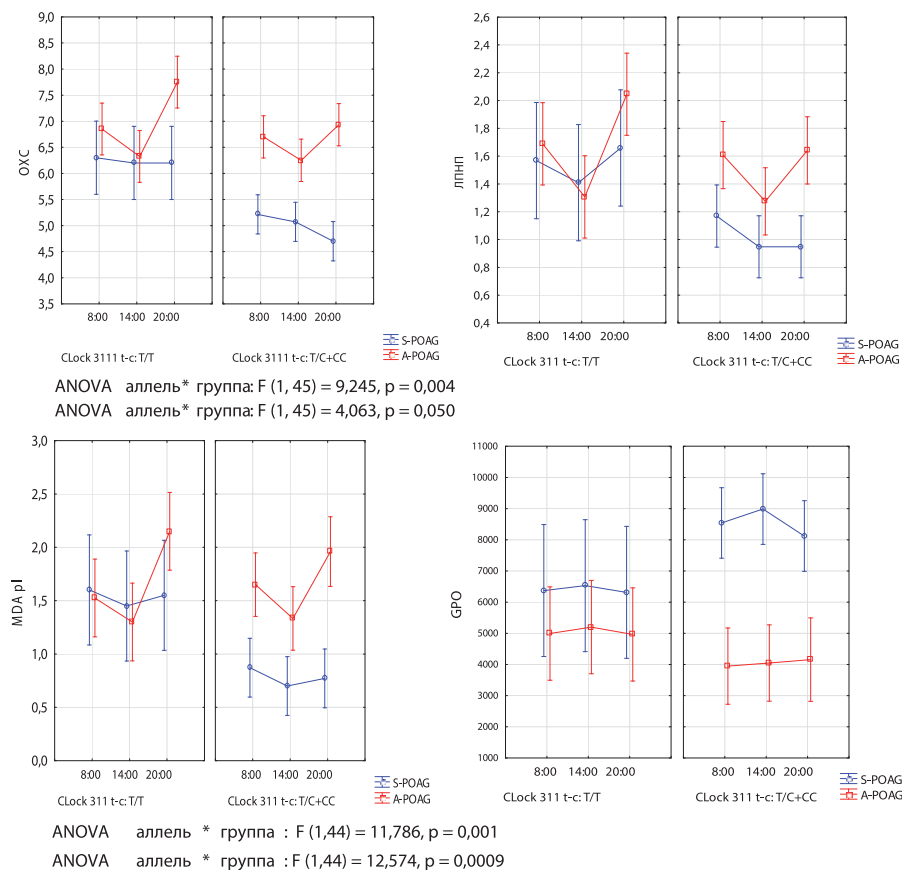


Рис. 3. Зависимость МДА, ГПО, ОХС и ХС ЛПНП от полиморфизма гена Clock в группах сравнения

Fig. 3. Dependence of Malondialdehyde (MDA), Glutathione Peroxidase (GPO), Total Cholesterol and Low Density Lipoprotein Cholesterol (LD-LC) on Clock gene polymorphism in comparison group

В результате исследования обнаружено, что полиморфизм генов биологических часов не ассоциирован с эндотелиальной дисфункцией и параметрами упругоэластических свойств сосудистой стенки сосудов конечностей у пациентов с глаукомой, однако выявлена сильная положительная корреляционная связь показателя расчетного биологического возраста сосудов с фазой мелатонина в обеих группах сравнения ($r=0,520$; $p=0,047$; $r^2=0,271$ при П-ПОУГ; $r=0,806$; $p=0,016$; $r^2=0,649$ при С-ПОУГ) и отрицательная взаимосвязь с амплитудой мелатонина в группе пациентов со С-ПОУГ ($r=-0,714$; $p=0,047$; $r^2=0,510$) (рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение клинко-генотипических особенностей течения ПОУГ позволило выявить некоторые предикторы прогрессирования глаукомы и тесные корреляционные взаимосвязи между выраженностью ЭД, ОС, упругоэластическими свойствами, тонусом периферических сосудов, особенностями суточной динамики метаболизма липидов и полиморфизмом генов биологических часов у пациентов с разными вариантами течения ПОУГ. Как показали данные проведенного нами анализа, значимыми предикторами прогрессирования глаукомного процесса могут выступать выраженная ЭД и ОС, способствующие ацелерации атерогенеза и снижению упругоэластических свойств сосудистой стенки периферических сосудов. Календарный возраст пациентов способствует нарастанию этих негативных процессов.

Впервые полученные нами данные о взаимосвязи полиморфизма циркадного гена Clock 3111t-c с нарушениями метаболизма липидов и усилением ПОЛ у пациентов с прогрессированием глаукомы согласуются с результатами исследований, представленных в литературе по поводу другой соматической патологии (заболеваний сердечно-сосудистой системы, ожирения, болезни Паркинсона, постменструального синдрома) [40, 42, 43].

Нами впервые установлено, что носители G-аллеля гена MTNR1B имеют тенденцию к более высокому уровню ТГ, нарастающему в вечерние часы при прогрессировании глаукомы.

Как известно, эндогенный мелатонин способен на клеточном уровне оказывать выраженный антиоксидантный, антимуtagenный, антиапоптотический, нейропротекторный, противоишемический эффекты [31–34]. В результате нашего исследования оказалось, что не средний уровень мелатонина, а фазовые и амплитудные характеристики его суточного уровня могут влиять на состояние сосудистой стенки периферических сосудов у пациентов с ПОУГ. И это влияние зависит от биологического возраста сосудов — расчетного показателя, определяемого при сфигмоманометрии.

Можно предположить, что выявленные клинко-генотипические особенности позволят индивидуализировать подходы к ведению и лечению пациентов с разными вариантами течения глаукомы, внедрить в клиническую практику технологии персонализированной медицины. Вопрос взаимосвязи выраженности ЭД, ОС, упругоэластических свойств и тонуса сосудов, особенностей суточной динамики метаболизма липидов у пациентов с разными вариантами течения ПОУГ в зависимости от полиморфизма генов биологических часов остается открытым и будет предметом будущих исследований.

ВЫВОДЫ

1. Ухудшение вазодилатирующей функции сосудистого эндотелия у пациентов с прогрессирующим течением глаукомы свидетельствует о нарастающей ЭД и может служить предиктором прогрессирования глаукомного процесса.
2. При прогрессировании глаукомы выявлен выраженный ОС, ослабление антиоксидантной защиты и дислипидемия.

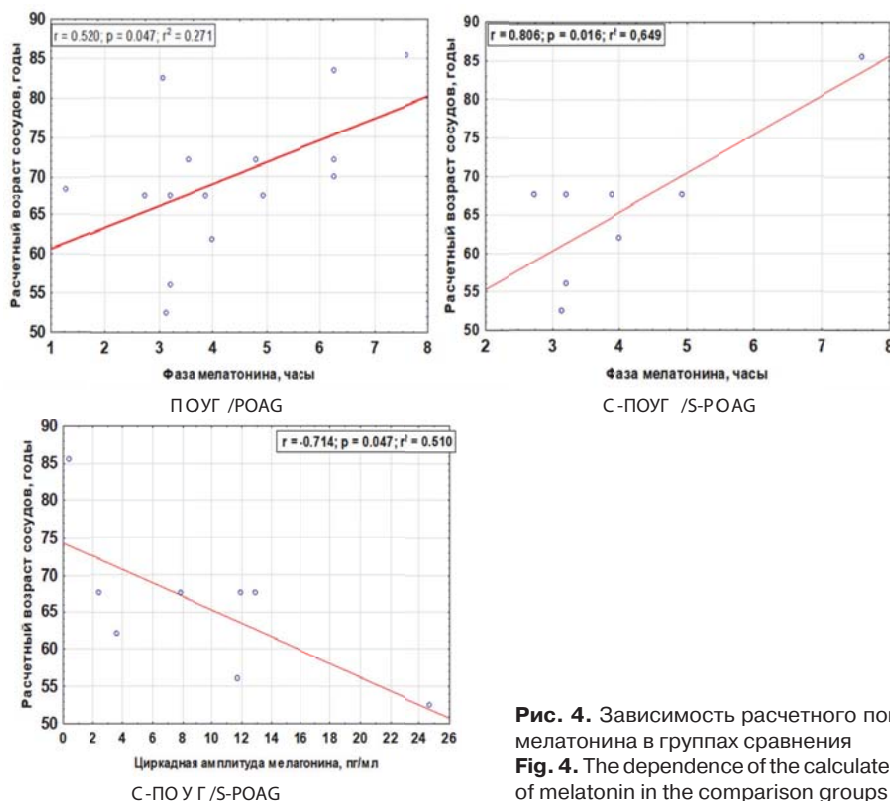


Рис. 4. Зависимость расчетного показателя возраста сосудов от фазы и амплитуды мелатонина в группах сравнения
Fig. 4. The dependence of the calculated indicator of vascular age on the phase and amplitude of melatonin in the comparison groups

3. Снижение упругоэластических свойств сосудистой стенки, затруднение проходимости артерий, увеличение биологического возраста сосудов могут свидетельствовать о раннем системном атеросклеротическом поражении сосудистого русла на фоне ЭД.

4. Полиморфизмы циркадных генов Clock 3111t-с и MTNR1B могут играть роль в особенностях суточной динамики метаболизма липидов у пациентов с прогрессирующим течением глаукомы.

5. Носители G-аллеля гена MTNR1B имеют тенденцию к более высокому уровню ТГ, нарастающему в вечерние часы при прогрессировании глаукомы.

6. Различия у пациентов со стабилизированным и прогрессирующим течением глаукомы по липидному профилю (дислипидемии, ЛПНП) и по показателям выраженности ОС (МДА) и антиоксидантной защиты (ГПО) взаимосвязаны с полиморфизмом гена Clock 3111t-с (генотип CG). Для ХС ЛПВП определяющим для выявления данных различий являлся аллель С полиморфизма гена Clock 3111t-с (генотип CC).

7. Полиморфизм генов биологических часов не ассоциирован с ЭД и параметрами упругоэластических свойств сосудистой стенки сосудов конечностей у пациентов с глаукомой. Однако показатель расчетного биологического возраста сосудов зависит от фазы суточного мелатонина, как при стабилизированном, так и при прогрессирующем течении глаукомы, и от амплитуды мелатонина в группе пациентов со стабилизированной глаукомой.

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. Morizane Y., Morimoto N., Fujiwara A., et al. Incidence and causes of visual impairment in Japan: the first nation-wide complete enumeration survey of newly certified visually impaired individuals. Japanese Journal of Ophthalmology. 2019; 63 (1): 26–33. doi: 10.1007/s10384-018-0623-4
3. Neroev V.V., Gubin D.G., Malishevskaya T.N., et al. Disruption of 24-Hour rhythm in intraocular pressure correlates with retinal ganglion cell loss in glaucoma. Int. J. Mol. Sci. 2020; 22 (1): 359. doi: 10.3390/ijms22010359
4. Arintawati P., Sone T., Akita T., Tanaka J., Kiuchi Y. The applicability of detection cell complex parameters determined from SD-OCT images to detect glaucomatous eyes. J. Glaucoma. 2013; 22 (9): 713–8. doi: 10.1097/IJG.0b013e318259b2e1
5. Ковальзон В.М. Функциональная нейробиология цикла «бодрствование — сон» в патогенезе неврологических заболеваний. Журнал неврологии и психиатрии. 2017; 117 (4–2): 5–11. [Kovalzon V.M. Functional neurochemistry of sleep — waking cycle in pathogenesis of neurological diseases. Journal of neurology and psychiatry. 2017; 117 (4–2): 5–11 (In Russian)]. doi: 10.17116/jnevro2017117425-11
6. Robeva R., Kirilov G., Tomova A., Kumanov Ph. Melatonin — insulin interactions in patients with metabolic syndrome. Journal of pineal research. 2008; 44 (1): 52–6. doi: 10.1111/j.1600-079X.2007.00527.x
7. 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; 70 (4): e12730. doi: 10.1111/jpi.12730
8. Schwertner A., Conceição dos Santos C., Dalferth C., 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.
9. Dubocovich M.L., Delagrange P., Krause D.N., et al. International union of basic and clinical pharmacology. LXXV. Nomenclature, classification, and pharmacology of G protein-coupled melatonin receptors. Pharmacol. Rev. 2010; 62 (3): 343–80. doi: 10.1124/pr.110.002832
10. Ng K.Y., Leong M.K., Liang H., Paxinos G. Melatonin receptors: distribution in mammalian brain and their respective putative functions. Brain Struct. Funct. 2017; 222 (7): 2921–39. doi: 10.1007/s00429-017-1439-6
11. Каладзе Н.Н., Соболева Е.М., Скоромная Н.Н. Итоги и перспективы изучения физиологических и фармакологических эффектов мелатонина. Теоретическая медицина. 2010; 2 (23): 156–66. [Kaladze N.N., Soboleva E.M., Skoromnaja N.N. Results and perspectives of study of physiological, pathogenetic and pharmacological effects of melatonin. Theoretical medicine. 2010; 2 (23): 156–66 (In Russian)].
12. Gianesini C., Clesse D., Tosini G., Hicks D., Laurent V. Unique regulation of the melatonin synthetic pathway in the retina of diurnal female Arvicantis ansorgei (Rodentia). Endocrinology. 2015; 156 (9): 3292–308. doi: 10.1210/EN.2015-1267
13. Ельский В.Н., Михейцева И.Н. Дизрегуляторные аспекты глаукомного процесса. НАМН Украина. 2011; 17 (3): 235–41. [Yelsky V.N., Mikheitseva I.N. Dysregulatory aspects of the glaucoma process. NAMN Ukraine. 2011; 17 (3): 235–41 (In Russian)].
14. Tan D.X., Zheng X., Kong J., et al. Fundamental issues related to the origin of melatonin and melatonin isomers during evolution: relation to their biological functions. 2014; 15 (9): 15858–90. doi: 10.3390/ijms150915858
15. Еричев В.П., Егоров Е.А. О патогенезе первичной открытоугольной глаукомы. Вестник офтальмологии, 2014; 130 (6): 98–104. [Erichiev V.P., Egorov E.A. On pathogenesis of primary open-angle glaucoma. Vestnik oftal' mologii. 2014; 130 (6): 98–104 (In Russian)].
16. Springelkamp H., Iglesias A.I., Mishra A. New insights into the genetics of primary open angle glaucoma based on meta analyses of intraocular pressure and optic disc characteristics. Hum. Mol. Gen. 2017; 26 (2): 438–53. doi: 10.1093/hmg/ddw399
17. Chitranshi N., Dheer Y., Abbasi M. Glaucoma pathogenesis and neurotrophins: focus on the molecular and genetic basis for therapeutic prospects. Curr. Neuropharmacol. 2018; 16 (7): 1018–35. doi: 10.2174/1570159X16666180419121247
18. Gubin D.G., Malishevskaya T.N., Astakhov Y.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
19. Курешева Н.И., Царегородцева М.А. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе глаукомы. Глаукома. 2011; 1: 58–63. [Kuryseva N.I., Tsaregorodtseva M.A. Endothelial dysfunction in glaucoma pathogenesis. Glaucoma. 2011; 1: 58–63 (In Russian)].
20. Huang B., Wang Y.K., Qin L.Y., et al. A functional polymorphism rs10830963 in melatonin receptor 1B associated with the risk of gestational diabetes mellitus. Biosci. Rep. 2019; 39 (12): BSR20190744. doi: 10.1042/BSR20190744
21. Malerba N., De Nittis P., Merla G. The emerging role of Gβ subunits in human genetic diseases. Cells. 2019; 8 (12): 1567. doi: 10.3390/cells8121567
22. Оганов Р.Г. Дислипидемии и атеросклероз. Биомаркеры, диагностика и лечение. Руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009. [Oganov R.G. Dyslipidemia and atherosclerosis. Biomarkers, diagnosis and treatment. Guide for doctors. Moscow: GEOTAR-Media; 2009 (In Russian)].
23. Tezel G. Oxidative stress in glaucomatous neurodegeneration: mechanisms and consequences. Prog. Retin. Eye Res. 2006; 25: 490–513. doi: 10.1016/j.preteyeres.2006.07.003
24. Gregory M.S., Hackett C.G., Abernathy E.F., Lee K.S. Opposing roles for membrane bound and soluble Fas ligand in glaucoma associated retinal ganglion cell death. PLoS One. 2011; 6 (3): 17659. doi: 10.1371/journal.pone.0017659
25. Springelkamp H., Iglesias A.I., Mishra A., et al. New insights into the genetics of primary open-angle glaucoma based on meta-analyses of intraocular pressure and optic disc characteristics. Hum Mol Gen. 2017; 26 (2): 438–53. doi: 10.1093/hmg/ddw399
26. Sener A., Ozsavci D., Bingol-Ozakpinar O. Oxidized-LDL and Fe3+/ascorbic acid-induced oxidative modifications and phosphatidylserine exposure in human platelets are reduced by melatonin. Folia pharmacologica. 2009; 55 (2): 45–52.
27. Ghosh P., Dey T., Chattopadhyay A., Bandyopadhyay B. An insight into the ameliorative effects of melatonin against chromium induced oxidative stress and DNA damage: a review Melatonin Res. 2021; 4 (3): 377–407. doi: 10.32794/mr112500101
28. Hussain S.A., Ismail S.H., Hussein K.I. Improvement of the hypolipidemic effect of lovastatin with melatonin. Iraqi Postgrad Med J. 2004; 3: 343–46.
29. Ismail S.H., Hussain S.A., Numan N.A., et al. Hypolipidemic effect of melatonin in dyslipidemia associated with diabetes. Iraqi Postgrad. Med. J. 2004; 3: 223–6.
30. Mauriz J.L., Collado P.S., Christiano V., Russel R.J., González-Gallego J. A review of the molecular aspects of melatonin's anti-inflammatory actions: recent insights and new perspectives. Journal of pineal research. 2013; 54 (1): 1–14. doi: 10.1111/j.1600-079X.2012.01014.x
31. Jiménez A.A. Effect of melatonin on obesity, low-grade inflammation and oxidative stress in diabetic fatty (ZDF) rats. Universidad de Granada, 2014; 103. http://hdl.handle.net/10481/34166
32. Agil A., Russel J.R., Jiménez-Aranda A., et al. Melatonin ameliorates low-grade inflammation and oxidative stress in young Zucker diabetic fatty rats. Pineal Res. 2013; 54 (4): 381–8. doi: 10.1111/jpi.12012
33. Oksay T., Naziroğlu M., Doğan S., et al. Protective effects of melatonin against oxidative injury in rat testis induced by wireless (2.45 GHz) devices. Andrologia. 2014; 46 (1): 65–72. doi: 10.1111/and.12044

34. Шатило В.Б., Бондаренко Е.В., Антонык-Щеглова И.А. Метаболические нарушения у пожилых больных с гипертонической болезнью и их коррекция мелатонином. Успехи геронтологии. 2012; 25 (1): 84–9. [Shatilo V.B., Bondarenko E.V., Antoniyuk-Shcheglova I.A. Dysmetabolic factors in elderly patients with arterial hypertension and its correction with melatonin. Advances in Gerontology. 2012; 25 (1): 84–9 (In Russian)].
35. Rodella L.F., Favero G., Foglio E., et al. Vascular endothelial cells and dysfunctions: role of melatonin. Frontiers in Bioscience. 2013; 5: 119–29. doi: 10.2741/E601
36. Малишевская Т.Н., Губин Д.Г., Немцова И.В. и др. Анализ циркадианного ритма внутриглазного давления при стабильной и прогрессирующей формах первичной открытоугольной глаукомы. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (4): 35–42. [Malishevskaya T.N., Gubin D.G., Nemtsova I.V., et al. Analysis of the circadian rhythm of intraocular pressure in stable and progressive forms of primary open-angle glaucoma. Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (4): 35–42 (In Russian)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-4-35-42>
37. Anisimov S.V., Popovic N. Genetic aspects of melatonin biology. Rev. Neurosci. 2004; 15(3): 209–30. doi: 10.1515/REVNEURO.2004.15.3.209
38. Rechciński T., Trzós E., Wierzbowska-Drabik K., Krzemińska-Pakuś M., Kurpesa M. Melatonin for nondippers with coronary artery disease: assessment of blood pressure profile and heart rate variability. Hypertension Res. 2010; 33 (1): 56–61. doi: 10.1038/hr.2009.174
39. 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. [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>
40. Hofman M.A., Swaab D.F. Living by the clock: the circadian pacemaker in older people. Ageing Res. Rev. 2006; 5: 33–51. doi: 10.1016/j.arr.2005.07.001
41. Kunieda T., Minamino T., Katsuno T., et al. Cellular senescence impairs circadian expression of clock genes in vitro and in vivo. Circ. Res. 2006; 98 (4): 532–9. doi: 10.1161/01.RES.0000204504.25798.a8
42. Semenova N., Madaeva I., Kolesnikov S., et al. CLOCK 3111TT genotype is associated with increased total cholesterol and low-density lipoprotein levels in menopausal women with a body mass index of at least 25 kg/m². Pathophysiology. 2021; 28 (1): 1–9. <https://doi.org/10.3390/pathophysiology28010001>
43. Lo M.T., Bardin C., Yang Y-W., 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 (2): 190–7. doi: 10.1038/ijo.2017.168
44. Балахонова Т.В., Соболева Г.Н., Атьков О.Ю., Карпов Ю.А. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелий как метод оценки состояния эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертензией. Кардиология. 1998; 38 (3): 37–40. [Balakhonova T.V., Soboleva G.N., Atkov O.Yu., Karpov Yu.A. Determination of brachial artery sensitivity to endothelial shear stress as a method for assessing the state of endothelium-dependent vasodilation using high-resolution ultrasound in patients with arterial hypertension. 1998; 38 (3): 37–40 (In Russian)]. doi: 2013109999/15, 2013.03.05

Вклад авторов в работу: Ю.Е. Филиппова, Т.Н. Малишевская — разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных и их интерпретация, написание и редактирование статьи; С.Н. Коломейчук, Д.Г. Губин, А.С. Власова — сбор данных и их интерпретация, финальная подготовка проекта статьи к публикации.

Author's contribution: T.N. Malishevskaya, Y.E. Filippova — development of the concept and design of the study, data collection and interpretation, writing and editing of the article; S.N. Kolomeichuk, D.G. Gubin, A.S. Vlasova — data collection and their interpretation, final preparation of the article for publication.

Поступила: 23.03.2021. Переработана: 23.04.2021. Принята к печати: 24.04.2021
Originally received: 23.03.2021. Final revision: 23.04.2021. Accepted: 24.04.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

¹ АНЧОО ДПО «Западно-Сибирский институт последипломного медицинского образования», ул. Прокопия Артамонова, д. 5/11, Тюмень, 625051, Россия

² ГАУЗ Тюменской области «Областной офтальмологический диспансер», ул. Холодильная, д. 118, корп. 1, Тюмень, 625048, Россия

Юлия Евгеньевна Филиппова — аспирант кафедры офтальмологии¹
Анастасия Сергеевна Власова — аспирант кафедры офтальмологии¹, врач-офтальмолог глаукомного отделения²

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

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

³ ФГБОУВО «Тюменский государственный медицинский университет», ул. Одесская, д. 54, Тюмень, 625023, Россия

⁴ ФГБУН ФИЦ «Карельский научный центр РАН», ул. Пушкинская, д. 11, Петрозаводск, 185910, Россия

⁵ Тюменский кардиологический научный центр, филиал Томского НИМЦ РАМН, ул. Мельникайте, д. 111, Томск, 625026, Россия

Сергей Николаевич Коломейчук — канд. биол. наук, заведующий лабораторией генетики, протеомики и метаболомики Университетского НИИ биотехнологий и биомедицины³, ведущий сотрудник лаборатории генетики⁴

Денис Геннадьевич Губин — д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией хронобиологии Университетского НИИ биотехнологий и биомедицины, профессор кафедры биологии³, ведущий научный сотрудник Отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии⁵

Для контактов: Юлия Евгеньевна Филиппова,
juliya180592@yandex.ru

¹ West Siberian Institute of Postgraduate Medical Education, 5/11, Prokopiya Artamonova str., Tyumen, 625051, Russia

² Regional Ocular Health Clinic, 118, bldg. 1, Kholodil'naya st., Tyumen, 1625048, Russia

Yuliya E. Filippova — PhD Student, chair of ophthalmology¹
Anastasiya S. Vlasova — PhD Student, chair of ophthalmology¹, ophthalmologist, glaucoma department²

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

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

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education, 54, Odesskaya st., Tyumen, 625023, Russia

⁴ Federal Research Center "Karelian Scientific Center of the Russian Academy of Sciences", 11, Pushkinskaya st., Petrozavodsk, 185910, Russia

⁵ Tyumen Cardiology Research Center, branch of the Tomsk Scientific Research Center of the Russian Academy of Sciences, 111, Melnikaita st., Tyumen, 625026, Russia

Sergey N. Kolomeichuk — Cand. of Biol. Sci., head of the laboratory of genetics, proteomics and metabolomics of the university research institute of biotechnology and biomedicine³, leading researcher of the laboratory of genetics⁴

Denis G. Gubin — Dr. of Med. Sci., professor, head of the department of Chronobiology of the university research institute of biotechnology and biomedicine, professor, chair of biology³, leading researcher of the department of arterial hypertension and coronary insufficiency of the scientific department of clinical cardiology⁵

Contact information: Yuliya E. Filippova,
juliya180592@yandex.ru