

УДК 575.113, 616.1(470.22)

СВЯЗЬ ПОЛИМОРФНЫХ МАРКЕРОВ 3111Т/С И 843Т/С ГЕНА *CLOCK* С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У ЖИТЕЛЕЙ РЕСПУБЛИКИ КАРЕЛИЯ

**И. В. Макеева¹, С. Н. Коломейчук¹, Л. В. Топчиева¹, В. А. Корнева²,
Н. Н. Немова¹**

¹ Институт биологии Карельского научного центра РАН

² Петрозаводский государственный университет

Изучена связь полиморфных маркеров 3111Т/С и 843Т/С гена *CLOCK* с риском развития эссенциальной артериальной гипертензии (ЭАГ) и ишемической болезни сердца (ИБС) у жителей Республики Карелия. Показано достоверное различие в распределении частот генотипов указанных маркеров у пациентов, страдающих ЭАГ и ИБС, и у людей без клинических проявлений этих заболеваний. Обнаружено, что у мужчин, имеющих генотип СС по данным полиморфным маркерам, достоверно повышен риск развития ЭАГ и ИБС.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, эссенциальная артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, гены циркадного ритма, полиморфизм.

I. V. Makeeva, S. N. Kolomeichuk, L. V. Topchieva, V. A. Korneva, N. N. Nemova. ASSOCIATION OF 3111T/C AND 843T/C POLYMORPHISMS OF THE *CLOCK* GENE WITH THE RISK OF ESSENTIAL HYPERTENSION AND CORONARY ARTERY DISEASE DEVELOPMENT IN A SAMPLE OF THE RUSSIAN POPULATION (REPUBLIC OF KARELIA)

Allele and genotype frequency distribution of 3111T/C and 843T/C polymorphisms of the *CLOCK* gene was studied among patients with essential hypertension, coronary artery disease and healthy volunteers from Republic of Karelia. It was shown that the distribution of genotype frequencies was different in patients with these cardiovascular diseases and in the control group. The presence of the CC genotype of 3111T/C and 843T/C polymorphisms results in increased risk of essential hypertension and coronary heart disease in the male population of Karelia.

Key words: cardiovascular diseases, essential hypertension, coronary heart disease, circadian genes, polymorphism.

Введение

Сердечно-сосудистые патологии относятся к полигенным заболеваниям со сложным фор-

мированием фенотипа. В настоящее время отобрано около 50 генов-кандидатов, которые имеют полиморфные сайты и вносят вклад в кардиоваскулярные расстройства. Например, к

ним относятся гены ренин-ангиотензиновой системы (ангиотензиногена, ангиотензиноген-превращающего фермента и др.), аполипопротеина Е, эндотелиальной NO-синтазы, матриксной металлопротеиназы-3. Вместе с тем в качестве генов-кандидатов, играющих роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, ранее не рассматривались циркадные гены. Тем не менее известно, что практически все физиологические процессы организма, в том числе сердечный ритм, артериальное давление и многие показатели, участвующие в процессах тромбообразования и тромболизиса, подвержены суточным колебаниям [Andrews et al., 1996; Otto et al., 2004]. Обострение сердечно-сосудистых заболеваний, как правило, наблюдается в определенных часы. Например, время начала инфаркта миокарда у людей чаще приходится на период с 6.00 до 12.00, реже – с 3.00 до 6.00 [Cohen et al., 1997]. Это связано с активацией сердечно-сосудистой системы перед пробуждением, в регуляции которой участвуют гены циркадных ритмов.

Суточная периодичность физиологических показателей и процессов сердечно-сосудистой системы обусловлена циркадными изменениями экспрессии многих генов, участвующих в поддержании структурной целостности сосудов и их метаболизма [Rudic et al., 2005]. Суточные колебания экспрессии этих генов регулируются генами циркадных ритмов, поэтому следует ожидать, что мутации в циркадных генах могут вносить определенный вклад в развитие кардиоваскулярных патологий. На данный момент имеются немногочисленные литературные данные, подтверждающие это предположение. Например, на мышах показано, что мутация гена *Clock* вызывает патологическое ремоделирование и повреждение сосудов, а нокаут гена *Bmal1* приводит к накоплению коллагена в сосудах, повышению чувствительности к тромбозу и дисфункции эндотелия (реактивному ответу на действие вазорелаксантов) [Anea et al., 2009]. Вместе с тем роль циркадных генов в развитии сердечно-сосудистых патологий практически не изучена. Также пока неясны и механизмы, через которые они влияют на формирование этих заболеваний.

Ген *CLOCK*, кодирующий позитивный транскрипционный фактор CLOCK, относится к числу основных генов циркадных ритмов. Белок CLOCK вместе с обязательным партнером BMAL1, продуктом гена *BMAL1*, образует трансактивационный димер, действующий на промотор управляемых генов [Von Schantz, 2008].

Ген *CLOCK* содержит множество полиморфных сайтов как в транскрибируемой, так и в нетранскрибируемой области. Большое число работ

посвящено изучению роли полиморфизма 3111T/C 3'-нетранскрибируемой области (3'-НТО) гена *CLOCK*. Экспериментально доказана его связь с риском ожирения [Monteleone et al., 2008], психическими заболеваниями [Benedetti et al., 2008; Voinescu, 2009], бессонницей [Serretti et al., 2003; Benedetti et al., 2007] и предпочтением тому или иному режиму сна-бодрствования [Katzenberg et al., 1998; Mishima et al., 2005; Friedman et al., 2009]. Функциональная роль этого полиморфизма до сих пор не изучена. Вероятно, он также может влиять и на развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В нашей работе мы исследуем влияние этого полиморфизма, а также полиморфизма в транскрибируемой части гена *CLOCK* (однонуклеотидная замена в 9 экзоне) на развитие кардиоваскулярных расстройств.

По данным Росстата, в структуре смертности по Республике Карелия в 2009 г. 57% составили заболевания сердечно-сосудистой системы. Заболеваемость артериальной гипертензией по Карелии существенно выше, чем в среднем по России.

Карелия является регионом с неблагоприятным световым режимом и высокой смертностью от ССЗ, поэтому изучение влияния генов циркадного ритма на развитие кардиоваскулярных расстройств у жителей этого региона представляется нам особенно актуальным.

Цель работы – изучение роли полиморфизма 3111T/C 3'-нетранскрибируемой области гена *CLOCK* и полиморфизма 843T/C в экзоне 9 гена *CLOCK* в развитии эссенциальной артериальной гипертензии (ЭАГ) и ишемической болезни сердца (ИБС) у жителей Республики Карелия.

Материалы и методы

В работе использованы образцы крови 261 донора без клинических проявлений и диагнозов ЭАГ и ИБС (контрольная группа), 233 образцов крови больных с диагнозом ЭАГ и 226 образцов крови больных с диагнозом ИБС. Диагнозы ЭАГ и ИБС устанавливали в соответствии и с учетом клинических рекомендаций ВНОК. Средний возраст пациентов с диагнозом ЭАГ составлял $59,4 \pm 14,1$ года, с диагнозом ИБС – $61,8 \pm 13,6$ года. Средний возраст людей из контрольной группы – $55 \pm 17,4$ года. ДНК выделяли из 200 мкл венозной крови пациентов с помощью набора для выделения геномной ДНК AxyPrep Blood Genomic DNA Miniprep Kit (Axygen, США) согласно инструкциям производителя.

Участок гена *CLOCK*, содержащий маркер 3111T/C, амплифицировали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) со следующими

праймерами: прямой 5'-tccagcagtttcatgagatgc-3', обратный 5'-gaggtcatttcatagctgagc-3' («Синтол», Россия) [Desan et al., 2000]. Смесь для амплификации содержала по 10 пМ каждого из праймеров, 2мкл 10 ПЦР буфера, 1 мМ каждого dNTP и 0,5 ед. Taq-полимеразы («Силекс», Россия). ПЦР проводили на приборе Robocycler (Stratagene, США) по программе: 3 мин денатурация при 94°C, а затем 35 повторяющихся циклов в режиме: 94°C – 1 мин, 59°C – 1 мин, 72°C – 1 мин. Полученный ПЦР продукт (220 п.н.) подвергали обработке рестриктазой *MhII* («Сибэнзим», Россия) для идентификации аллелей Т (220 п.н.) и С (125 и 95 п.н.) (рис. 1). Условия проведения ПЦР и рестрикции описаны ранее [Desan et al., 2000].

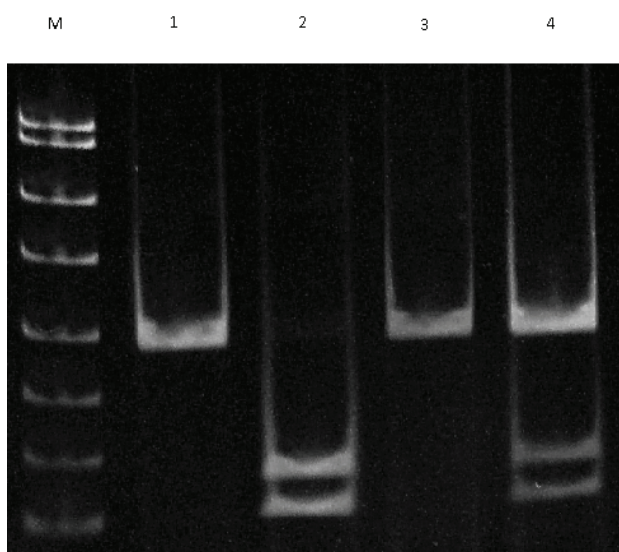


Рис. 1. Электрофореграмма продуктов рестрикции ПЦР-фрагментов гена *CLOCK*, полиморфного в позиции 3111

Здесь и на рис. 2: М – рUC/MspI; 1, 3 – генотип ТТ, 2 – генотип СС, 4 – генотип ТС

Участок гена *CLOCK*, содержащий маркер 843Т/С, амплифицировали со следующими праймерами: прямой 5'-atttatcaggcttcaagggtca-3', обратный 5'-atgggagtcaggattatt-3' («Синтол», Россия). Праймеры сконструированы с помощью программы Primer Premier 5. Смесь для амплификации содержала по 10 пМ каждого из праймеров, 2мкл 10 ПЦР буфера, 1 мМ каждого dNTP и 0,5 ед. Taq-полимеразы («Силекс», Россия). ПЦР проводили на приборе Robocycler (Stratagene, США) по программе: 3 мин денатурация при 94°C, а затем 35 повторяющихся циклов в режиме: 94°C – 1 мин, 62°C – 1 мин, 72°C – 1 мин. Полученный ПЦР продукт (575 п.н.) подвергали обработке рестриктазой *RsaI* («Сибэнзим», Россия) для идентификации

аллелей Т (427 и 156 п.н.) и С (295, 132 и 156 п.н.) (рис. 2).

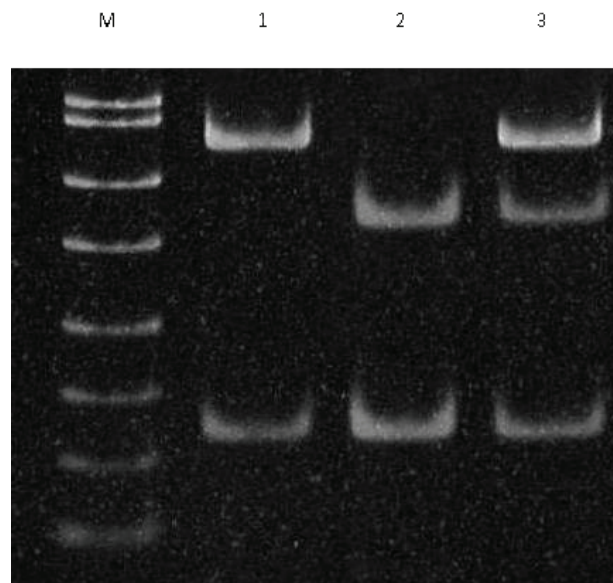


Рис. 2. Электрофореграмма продуктов рестрикции ПЦР-фрагментов гена *CLOCK*, полиморфного в позиции 843

Продукты рестрикции разделяли в 6%-м полиакриламидном геле, окрашенном бромистым этидием, и визуализировали с помощью системы Kodak EDAS 290 (Kodak, США). Статистический анализ данных осуществляли с помощью пакета программ MS Excel. Достоверность различий частот аллелей и генотипов в группах оценивали с помощью критерия χ^2 . Достоверным считали уровень значимости $P < 0,05$. Для оценки риска заболевания рассчитывали соотношение шансов OR.

Результаты и обсуждение

Впервые получены результаты по частоте однонуклеотидного полиморфизма 3'-нетранслируемой области гена *CLOCK* у жителей Республики Карелия. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного маркера 3111Т/С гена *CLOCK* у жителей Республики Карелия близко к распределению, характерному для европейского населения [Robilliard et al., 2002].

В настоящей работе обнаружены достоверные различия в распределении частот генотипов полиморфного маркера 3111Т/С гена *CLOCK* в группах больных эссенциальной артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и контрольной группе (табл. 1, 2). У пациентов с диагнозами ЭАГ и ИБС значительно ниже частота генотипа ТТ и выше – генотипа ТС. Встречаемость генотипа СС во всех группах практически одина-

ковая, однако анализ распределения полиморфного маркера 3111Т/С гена *CLOCK* в зависимости от пола показал, что среди мужчин, страдающих ЭАГ и ИБС, достоверно больше носителей генотипа СС, чем среди

мужчин контрольной группы. У женщин, напротив, частота генотипа СС оказалась значительно выше в контрольной группе, чем в группе больных ЭАГ и ИБС.

Таблица 1. Распределение аллелей и генотипов по полиморфному маркеру 3111Т/С гена *CLOCK* у здоровых и больных ЭАГ людей

		Контрольная выборка n=224	Больные ЭАГ n=233
Аллели	Т	0,70	0,65
	С	0,30	0,35
Критерий $\chi^2=1,46$ ($P > 0,05$)			
Генотипы	ТТ	0,51	0,37
	ТС	0,38	0,55
	СС	0,11	0,08
Критерий $\chi^2=13,98$ ($P < 0,05$)			
		Женщины, контрольная выборка n=126	Женщины, больные ЭАГ n=117
Аллели	Т	0,68	0,71
	С	0,32	0,29
Критерий $\chi^2=0,35$ ($P > 0,05$)			
Генотипы	ТТ	0,49	0,46
	ТС	0,37	0,50
	СС	0,13	0,04
Критерий $\chi^2=7,93$ ($P < 0,05$)			
		Мужчины, контрольная выборка n=98	Мужчины, больные ЭАГ n=116
Аллели	Т	0,73	0,59
	С	0,27	0,41
Критерий $\chi^2=5,18$ ($P < 0,05$)			
Генотипы	ТТ	0,54	0,28
	ТС	0,38	0,60
	СС	0,08	0,11
Критерий $\chi^2=14,61$ ($P < 0,05$)			

Таблица 2. Распределение аллелей и генотипов по полиморфному маркеру 3111Т/С гена *CLOCK* у здоровых и больных ИБС людей

		Контрольная выборка n=224	Больные ИБС n=226
Аллели	Т	0,71	0,64
	С	0,29	0,36
Критерий $\chi^2=2,35$ ($P > 0,05$)			
Генотипы	ТТ	0,48	0,36
	ТС	0,42	0,56
	СС	0,10	0,08
Критерий $\chi^2=8,61$ ($P < 0,05$)			
		Женщины, контрольная выборка n=128	Женщины, больные ИБС n=112
Аллели	Т	0,69	0,69
	С	0,31	0,31
Критерий $\chi^2=0,001$ ($P > 0,05$)			
Генотипы	ТТ	0,43	0,42
	ТС	0,45	0,54
	СС	0,12	0,04
Критерий $\chi^2=6,19$ ($P < 0,05$)			
		Мужчины, контрольная выборка n=98	Мужчины, больные ИБС n=114
Аллели	Т	0,73	0,59
	С	0,27	0,41
Критерий $\chi^2=4,76$ ($P < 0,05$)			
Генотипы	ТТ	0,55	0,31
	ТС	0,37	0,57
	СС	0,08	0,12
Критерий $\chi^2=12,89$ ($P < 0,05$)			

Таким образом, нами обнаружена взаимосвязь между развитием ЭАГ и ИБС и полиморфным маркером 3111Т/С 3'-НТО гена *CLOCK* у населения Карелии. У мужчин, имеющих генотип СС, достоверно повышен риск возникновения ЭАГ (OR = 1,49) и ИБС (OR = 1,57). В группе женщин, страдающих данными сердечно-сосудистыми заболеваниями, частота этого генотипа, напротив, значительно ниже, чем в контрольной группе.

Подобные результаты были получены в исследовании взаимосвязи аффективного расстройства и полиморфизма 3111Т/С гена *CLOCK* [Bailer et al., 2005]. При сравнении частот и генотипов у мужчин и женщин, страдающих аффективным расстройством, авторами выявлена тенденция повышения частоты встречаемости аллеля С и генотипа СС у больных мужчин.

Для ряда генов, участвующих в развитии ССЗ, показано, что патологический аллель может проявляться либо у мужчин, либо у женщин. Например, наличие в генотипе аллеля ε4 гена аполиipoproteина Е может способствовать развитию гиперлипидемии и атеросклероза, причем у женщин в большей степени, чем у мужчин [Heng et al., 1995].

Роль 3111Т/С 3'-НТО полиморфного маркера гена *CLOCK* в развитии кардиоваскулярных расстройств до сих пор не изучена. Более вероятным результатом изменения нуклеотидной последовательности в регуляторной части гена

представляется не нарушение структуры и функций кодируемых белков, а изменение уровня транскрипции и трансляции мРНК. Это предположение можно подтвердить данными по влиянию изменения структуры 3'-НТО некоторых генов на уровень их экспрессии [Tiret et al., 2005], на стабильность мРНК [Woo et al., 2009]. В экспериментах на линейных мышцах показано, что стабильность мРНК циркадных генов *Per2* и *Per3* зависит от наличия в 3'-НТО гена сайтов взаимодействия с РНК-связывающим белком РТВ, который регулирует деградацию данной мРНК [Woo et al., 2009]. Также имеются данные о том, что регуляторные элементы 3'-НТО играют важную роль в локализации мРНК и посттрансляционных изменениях, например, при синтезе селенопротеина [Hesketh, 2004].

В настоящей работе впервые получены результаты по частоте однонуклеотидного полиморфизма 843Т/С в экзоне 9 гена *CLOCK* у жителей Республики Карелия. В группах больных эссенциальной артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и контрольной группе обнаружены достоверные различия в распределении частот генотипов полиморфного маркера 843Т/С гена *CLOCK* при практически равных частотах аллелей (табл. 3, 4). У людей контрольной группы значительно выше частота гетерозигот, в то время как в группах пациентов с диагнозами ЭАГ и ИБС повышена встречаемость генотипов ТТ и СС.

Таблица 3. Распределение аллелей и генотипов по полиморфному маркеру 843Т/С гена *CLOCK* у здоровых и больных ЭАГ людей

		Контрольная выборка n=174	Больные ЭАГ n=173
Аллели	Т	0,38	0,36
	С	0,62	0,64
Критерий $\chi^2=0,21$ ($P > 0,05$)			
Генотипы	ТТ	0,10	0,16
	ТС	0,56	0,39
	СС	0,34	0,45
Критерий $\chi^2= 11,15$ ($P < 0,05$)			
		Женщины, контрольная выборка n=88	Женщины, больные ЭАГ n=89
Аллели	Т	0,33	0,35
	С	0,67	0,65
Критерий $\chi^2=0,07$ ($P > 0,05$)			
Генотипы	ТТ	0,07	0,15
	ТС	0,52	0,40
	СС	0,41	0,45
Критерий $\chi^2= 4,00$ ($P > 0,05$)			
		Мужчины, контрольная выборка n=86	Мужчины, больные ЭАГ n=84
Аллели	Т	0,43	0,36
	С	0,57	0,64
Критерий $\chi^2= 0,87$ ($P > 0,05$)			
Генотипы	ТТ	0,13	0,18
	ТС	0,60	0,37
	СС	0,27	0,45
Критерий $\chi^2= 9,60$ ($P < 0,05$)			

Таблица 4. Распределение аллелей и генотипов по полиморфному маркеру 843Т/С гена *CLOCK* у здоровых и больных ИБС людей

		Контрольная выборка n=174	Больные ИБС n=164
Аллели	Т	0,38	0,39
	С	0,62	0,61
Критерий $\chi^2=0,04$ ($P > 0,05$)			
Генотипы	ТТ	0,10	0,18
	ТС	0,56	0,41
	СС	0,34	0,40
Критерий $\chi^2= 9,12$ ($P < 0,05$)			
		Женщины, контрольная выборка n=88	Женщины, больные ИБС n=78
Аллели	Т	0,33	0,40
	С	0,67	0,60
Критерий $\chi^2=0,99$ ($P > 0,05$)			
Генотипы	ТТ	0,07	0,17
	ТС	0,52	0,47
	СС	0,41	0,36
Критерий $\chi^2= 3,97$ ($P > 0,05$)			
		Мужчины, контрольная выборка n=86	Мужчины, больные ИБС n=86
Аллели	Т	0,43	0,38
	С	0,57	0,62
Критерий $\chi^2=0,49$ ($P > 0,05$)			
Генотипы	ТТ	0,13	0,20
	ТС	0,60	0,36
	СС	0,27	0,44
Критерий $\chi^2= 10,29$ ($P < 0,05$)			

Анализ распределения полиморфного маркера 843Т/С гена *CLOCK* в зависимости от пола показал, что среди мужчин контрольной группы частота встречаемости генотипа ТС достоверно выше, чем в группах мужчин, страдающих ЭАГ и ИБС. У мужчин, имеющих генотип СС, достоверно повышен риск возникновения ЭАГ (OR = 2,26) и ИБС (OR = 2,17). У женщин с диагнозами ЭАГ и ИБС частота генотипа ТТ оказалась почти в 2,5 раза выше, чем у женщин контрольной группы. Однако эти различия не достоверны по критерию χ^2 .

Однонуклеотидная замена тимина на цитозин в положении 843 гена *CLOCK* представляет собой миссенс-мутацию, которая обуславливает замену аминокислоты в определенном месте цепи полипептида. Миссенс-мутации, как известно, часто приводят к изменению физиологической роли белка [Северин, 2003]. Можно предполагать, что возможное изменение функционирования белка *CLOCK* вследствие замены аминокислоты может привести к нарушению механизмов циркадной регуляции, которой подвержены многие физиологические показатели и процессы сердечно-сосудистой системы. Важно отметить, что белок *CLOCK* является одним из основных регуляторов циркадной периодичности, он представляет собой транскрипционный фактор, а также обладает активностью ацетилтрансферазы гистонов [Doi et al., 2006]. Регулирование на уровне хромати-

на является важным механизмом в изменении генной экспрессии сердечной ткани, эти процессы лежат в основе роста, восстановления и ремоделирования [Bucks, Olson, 2006].

Нами обнаружена взаимосвязь между полиморфизмами 3111Т/С и 843Т/С и развитием эссенциальной артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца. В случае одного и другого полиморфизма у мужчин, имеющих генотип СС, достоверно повышен риск возникновения ЭАГ и ИБС. Известно, что ген *CLOCK* расположен на хромосоме 4, и более вероятно, что изучаемый признак не сцеплен с полом. Различие в распределении генотипов по изучаемым полиморфным маркерам у мужчин и женщин в группах больных с диагнозами ЭАГ и ИБС и контрольной группе можно объяснить различным влиянием половых гормонов на проявление этих аллелей. Вместе с тем полиморфные варианты гена *CLOCK* могут по-разному влиять на содержание эстрогенов и андрогенов. Считается, что эстрогены обладают выраженной протективной способностью при кардиоваскулярных патологиях [Swedberg et al., 1990]. Возможным механизмом их защитного действия на сердечно-сосудистую систему является подавление экспрессии некоторых генов, ответственных за регуляцию кровяного давления, а именно гена рецептора ангиотензина АТ1 и ангиотензинпревращающего фермента [Swedberg et al., 1990; Reckelhoff, 2005].

Наши результаты указывают на взаимосвязь между развитием ЭАГ и ИБС и изучаемыми полиморфными маркерами у населения Карелии. Одним из возможных механизмов, посредством которых мутации в циркадных генах влияют на формирование сердечно-сосудистых патологий, является участие этих генов в патологическом ремоделировании и повреждении сосудов. Например, на мышах показано, что мутация гена *Clock* вызывает патологическое изменение структуры сосудов, а нокаут гена *Bmal1* приводит к накоплению коллагена в сосудах, повышению чувствительности к тромбозу и дисфункции эндотелия (реактивному ответу на действие вазорелаксантов) [Anea et al., 2009].

Изменения в структуре генов циркадных ритмов могут влиять на уровень экспрессии генов, белковые продукты которых вовлечены в регуляцию артериального давления и водно-солевого обмена. Известно, что белковый димер CLOCK:BMAL [Maemura et al., 2000] и белок PERIOD2 [Oishi et al., 2009] участвуют в регуляции циркадных колебаний экспрессии гена ингибитора активатора плазминогена PAI-1 в сердечно-сосудистых тканях. PAI-1 – первичный регулятор фибринолитического каскада, его активность и концентрация мРНК изменяются по циркадному типу с пиком в утренние часы [Angleton et al., 1989; Hoekstra et al., 2002], который совпадает со временем наибольшего риска развития инфаркта миокарда [Cohen et al., 1997]. Ритмичность экспрессии гена PAI-1 ослаблена в сердце мышей, мутантных по гену *Clock* [Minami et al., 2002]. Нокаут гена *Bmal1* вызывает у мышей повышение агрегации и адгезии тромбоцитов, увеличение концентрации PAI-1 и фактора свертываемости крови Виллебранда [Somanath et al., 2011].

Мутации в циркадных генах вызывают изменения не только в процессах свертывания крови, но и в гомеостазе водно-солевого обмена. Например, показано, что экспрессия гена NHE3 (Na⁺/H⁺-транспортера почечного эпителия) регулируется непосредственно гетеродимерами CLOCK:BMAL1, которые способны связываться с определенной последовательностью ДНК гена NHE3 [Saifur et al., 2005].

Следует отметить, что механизмы, посредством которых часовые гены могут участвовать в формировании сердечно-сосудистых патологий, до конца не изучены. По упомянутым литературным данным, основным механизмом влияния полиморфных вариантов гена *CLOCK* на развитие сердечно-сосудистых патологий может быть влияние на уровень экспрессии генов, белковые продукты которых вовлечены в регуляцию артериального давления и водно-солевого обмена.

Выводы

1. Обнаружена взаимосвязь между развитием ЭАГ и ИБС и полиморфными маркерами 3111Т/С и 843Т/С гена *CLOCK* у населения Карелии.

2. У мужчин, носителей генотипа СС по полиморфному маркеру 3111Т/С гена *CLOCK*, достоверно повышен риск возникновения ЭАГ (OR = 1,49) и ИБС (OR = 1,57).

3. У мужчин, носителей генотипа СС по полиморфному маркеру 843Т/С гена *CLOCK*, достоверно повышен риск возникновения ЭАГ (OR = 2,26) и ИБС (OR = 2,17).

Работа выполнена при финансовой поддержке программы Фонда содействия отечественной науке «Кандидаты наук РАН», программы Президиума РАН «Фундаментальные науки – медицине» и гранта Президента РФ «Ведущие научные школы РАН» НШ-3731.2010.4.

Литература

Северин Е.С. Биохимия: уч. для вузов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2003. С. 202–203.

Andrews N. P., Gralnick H. R., Merryman P. et al. Mechanisms underlying the morning increase in platelet aggregation: a flow cytometry study // J. Am. Coll. Cardiol. 1996. Vol. 28. P. 1789–1795.

Anea C. B., Zhang M., Stepp D. W. et al. Vascular disease in mice with a dysfunctional circadian clock // Circulation. 2009. Vol. 119, N 11. P. 1510–1517.

Angleton P., Chandler W. L., Schmer G. Diurnal variation of tissue-type plasminogen activator and its rapid inhibitor (PAI-1) // Circulation. 1989. Vol. 79. P. 101–106.

Backs J., Olson E. N. Control of cardiac growth by histone acetylation/deacetylation // Circ. Res. 2006. Vol. 98. P. 15–24.

Bailer U., Wiesegger G., Leisch F. et al. No association of clock gene T3111C polymorphism and affective disorders // Eur. Neuropsychopharmacol. 2005. Vol. 15. P. 51–55.

Benedetti F., Dallaspezia S., Fulgosi M. C. et al. Actimetric evidence that CLOCK 3111 T/C SNP influences sleep and activity patterns in patients affected by bipolar depression // Am. J. Med. Genet. Part B: Neuropsychiatric Genetics. 2007. Vol. 144B. P. 631–635.

Benedetti F., Radaelli D., Bernasconi A. et al. Clock genes beyond the clock: CLOCK genotype biases neural correlates of moral valence decision in depressed patients // Genes. Brain Behav. 2008. Vol. 7. P. 20–25.

Cohen M. C., Rohtla K. M., Lavery C. E. et al. Metaanalysis of the morning excess of acute myocardial infarction and sudden cardiac death // Am. J. Cardiol. 1997. Vol. 79. P. 1512–1516.

Desan P. H., Oren D. A., Malison R. et al. Genetic polymorphism at the CLOCK gene locus and major depression // Am. J. Med. Genet. 2000. Vol. 96, N 3. P. 418–421.

Doi M., Hirayama J., Sassone-Corsi P. Circadian regulator CLOCK is a histone acetyltransferase // *Cell*. 2006. Vol. 125. P. 497–508.

Friedman L., Zeitzer J. M., Kushida C. et al. Scheduled bright light for treatment of insomnia in older adults // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2009. Vol. 57. P. 441–452.

Heng O. K., Saha N., Toy J. S. Lack of association of apolipoprotein E polymorphism with plasma Lp(a) levels in the Chinese // *Clin. Genetics*. 1995. Vol. 48, N 3. P. 113–119.

Hesketh J. Untranslated regions are important in mRNA localization and translation: lessons from selenium and metallothionein // *Biochem. Soc. Trans.* 2004. Vol. 32, N 6. P. 990–996.

Hoekstra T., Geleijnse J. M., Schouten E. G., Kluit C. Diurnal variation in PAI-1 activity predominantly confined to the 4G-allele of the PAI-1 gene // *Thromb. Haemost.* 2002. Vol. 88, N 5. P. 794–798.

Katzenberg D., Young T., Finn L. et al. A CLOCK polymorphism associated with human diurnal preference // *Sleep*. 1998. Vol. 21. P. 569–576.

Maemura K., de la Monte S. M., Chin M. T. et al. CLIF, a novel cycle-like factor, regulates the circadian oscillation of plasminogen activator inhibitor-1 gene expression // *J. Biol. Chem.* 2000. Vol. 275. P. 36847–36851.

Minami Y., Horikawa K., Akiyama M., Shibata S. Restricted feeding induces daily expression of clock genes and Pai-1 mRNA in the heart of Clock mutant mice // *FEBS Lett.* 2002. Vol. 526. P. 115–118.

Mishima K., Tozawa T., Satoh K. et al. The 3111T/C polymorphism of hClock is associated with evening preference and delayed sleep timing in a Japanese population sample // *Am. J. of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2005. Vol. 133B. P. 101–104.

Monteleone P., Tortorella A., Docimo L. et al. Investigation of 3111T/C polymorphism of the CLOCK gene in obese individuals with or without binge eating disorder: association with higher body mass index // *Neurosci. Lett.* 2008. Vol. 435. P. 30–33.

Oishi K., Miyazaki K., Uchida D. et al. PERIOD2 is a circadian negative regulator of PAI-1 gene expression in mice // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2009. Vol. 46. P. 545–552.

Otto M. E., Svatikova A., Barretto R. B. et al. Early morning attenuation of endothelial function in healthy humans // *Circulation*. 2004. Vol. 109. P. 2507–2510.

Reckelhoff J. F. Sex steroids, cardiovascular disease, and hypertension: unanswered questions and some speculations // *Hypertension*. 2005. Vol. 45. P. 170–174.

Robilliard D. L., Archer S. N., Arendt J. et al. The 3111 Clock gene polymorphism is not associated with sleep and circadian rhythmicity in phenotypically characterized human subjects // *J. Sleep. Res.* 2002. Vol. 11. P. 305–312.

Rudic R. D., McNamara P., Reilly D. et al. Bioinformatic analysis of circadian gene oscillation in mouse aorta // *Circulation*. 2005. Vol. 112. P. 2716–2724.

Saifur R. M., Emoto N., Nonaka H. et al. Circadian clock genes directly regulate expression of the Na(+)/H(+) exchanger NHE3 in the kidney // *Kidney Int.* 2005. Vol. 67, N 4. P. 1410–1419.

Serretti A., Benedetti F., Mandelli L. et al. Genetic dissection of psychopathological symptoms: insomnia in mood disorders and CLOCK gene polymorphism // *Am. J. Med. Genet. Part B: Neuropsychiatr. Genet.* 2003. Vol. 121B. P. 35–38.

Somanath P. R., Podrez E. A., Chen J. et al. Deficiency in core circadian protein BMFL1 is associated with a prothrombotic and vascular phenotype // *J. Cell Physiol.* 2011. Vol. 226, N 1. P. 132–140.

Swedberg K., Eneroth P., Kjekshus J., Wilhelmsen L. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality // *Circulation*. 1990. Vol. 82. P. 1730–1736.

Tiret L., Godefroy T., Lubos E. et al. Genetic analysis of the interleukin-18 system highlights the role of the interleukin-18 gene in cardiovascular disease // *Circulation*. 2005. Vol. 112, N 5. P. 643–650.

Voinescu B. I. Clock genes, chronotypes and diseases // *HVM Int. J. Bioflux*. 2009. Vol. 1, N 1. P. 19–35.

Von Schantz. Phenotypic effects of genetic variability in human clockgenes on circadian and sleep parameters // *J. Genetics*. 2008. Vol. 87, N 5. P. 513–519.

Woo K. C., Kim T.-D., Lee K.-H. et al. Mouse period 2 mRNA circadian oscillation is modulated by PTB-mediated rhythmic mRNA degradation // *Nucleic Acids Research*. 2009. Vol. 37, N 1. P. 26–37.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Макеева Ирина Валерьевна

ведущий биолог
ИБ КарНЦ РАН
ул. Пушкинская, 11, Петрозаводск, Республика Карелия,
Россия, 185910
эл. почта: irina7m@yandex.ru
тел. (8142) 571879

Коломейчук Сергей Николаевич

научный сотрудник, к.б.н.
ИБ КарНЦ РАН
ул. Пушкинская, 11, Петрозаводск, Республика Карелия,
Россия, 185910
эл. почта: sergey_kolomeychuk@rambler.ru
тел. (8142) 571879

Makeeva, Irina

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

Kolomeichuk, Sergey

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

Топчиева Людмила Владимировна

старший научный сотрудник, к.б.н.
ИБ КарНЦ РАН
ул. Пушкинская, 11, Петрозаводск, Республика Карелия,
Россия, 185910
эл. почта: topchieva@krc.karelia.ru
тел. (8142) 571879

Корнева Виктория Алексеевна

ассистент кафедры факультетской терапии, к.м.н.
Петрозаводский государственный университет
пр. Ленина, 33, Петрозаводск, Республика Карелия,
Россия, 185000
эл. почта: vikkorneva@mail.ru

Немова Нина Николаевна

директор ИБ КарНЦ РАН, зав. лаб. экологической
физиологии растений, д.б.н., проф., чл.-корр. РАН
ИБ КарНЦ РАН
ул. Пушкинская, 11, Петрозаводск, Республика Карелия,
Россия, 185910
эл. почта: nemova@krc.karelia.ru
тел. (8142) 783615

Topchieva, Lyudmila

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

Korneva, Victoria

Faculty Therapy Department of Petrozavodsk State University,
33 Lenin St., 185000 Petrozavodsk, Karelia, Russia
e-mail: vikkorneva@mail.ru

Nemova, Nina

Institute of Biology, Karelian Research Centre,
Russian Academy of Science
11 Pushkinskaya St., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia
e-mail: nemova@krc.karelia.ru
tel. (8142) 783615