

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФНЫХ МАРКЕРОВ ГЕНА РЕЦЕПТОРОВ МЕЛАТОНИНА ВТОРОГО ТИПА ПРИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

Карпович О. А., Снежицкий В. А., Шишко В. И.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Цель работы. Изучить распространенность полиморфных вариантов гена рецепторов мелатонина второго типа (MTNR1B) у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) и провести анализ их ассоциации с особенностями клинической картины заболевания.

Материал и методы. Обследованы 46 пациентов с ГЭРБ и 40 пациентов группы сравнения. Определяли распределение полиморфных вариантов гена MTNR1B. Оценивали ассоциацию генотипов изучаемого гена с выраженностью основных симптомов ГЭРБ, уровнем мелатонина и интенсивностью экспрессии рецепторов мелатонина второго типа в слизистой оболочке пищевода.

Результаты. У пациентов с ГЭРБ достоверно чаще встречается генотип C/G MTNR1B ($\chi^2=6,70$; $p=0,0096$). Носители генотипа C/G и G/G в сравнении с носителями генотипа C/C характеризуются более выраженной изжогой ($p=0,034$), более низким уровнем 6-COMT в суточной моче (99,97 (70,25; 145,16) vs 58,56 (10,83; 76,71), $p=0,0019$) и дневной ее порции (129,37 (67,84; 172,19) vs 72,51 (21,10; 105,14), $p=0,028$). Установлено наличие разнонаправленных связей между носительством генотипов C/G и G/G и выраженностью изжоги ($\tau=0,33$; $p=0,00091$), уровнем 6-COMT в суточной моче ($\tau=-0,38$, $p=0,00025$), в дневной моче ($\tau=-0,28$, $p=0,0082$), а также интенсивностью экспрессии рецепторов MTNR1B в слизистой оболочке пищевода ($r=-0,43$, $p=0,0032$).

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют об ассоциации генотипов C/G и G/G с развитием ГЭРБ и формированием ее клинической картины.

Ключевые слова: полиморфизм гена MTNR1B, изжога, 6-сульфатоксимелатонин, рецептор мелатонина второго типа.

Для цитирования: Карпович, О. А. Клиническое значение полиморфных маркеров гена рецепторов мелатонина второго типа при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / О. А. Карпович, В. А. Снежицкий, В. И. Шишко // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2020. Т. 18, № 3. С. 243-247. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2020-18-3-243-247>.

Введение

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) расценивается современными гастроэнтерологами как одна из наиболее актуальных проблем гастроэнтерологии, что обусловлено широкой распространенностью заболевания и ощутимым ущербом, наносимым здоровью человека [1].

К наиболее значимым патогенетическим факторам развития ГЭРБ относят недостаточность нижнего пищеводного сфинктера и снижение резистентности слизистой оболочки пищевода к химическому воздействию рефлюктата [2]. Результаты исследований последних лет доказывают защитное действие мелатонина в желудочно-кишечном тракте, которое реализуется посредством положительного его влияния на пролиферативную активность клеток, стимуляцию выработки простагландина E2 и простаглицина, регулирующего действие на моторику желудка и кишечника, антиоксидантной активности гормона [3]. Многочисленные эффекты мелатонина в организме человека реализуются через его взаимодействие со специфическими мембранными рецепторами: MT1 (MTNR1A) и MT2 (MTNR1B), являющимися G-белками [4]. Ген MTNR1B (rs10830963) кодирует белок – рецептор мелатонина 1B. Ген располагается на длинном (q) плече 11 хромосомы (11q14.3) на участке q21-q22 и кодирует одну из высокоэф-

финных форм клеточного рецептора мелатонина (из NCBI Gene) [5].

Установлена связь ГЭРБ с генетическими факторами. Влияние генетических факторов подтверждается семейным анамнезом заболевания: наличие ГЭРБ у родителей и близких родственников, при этом не прослеживается возникновение ГЭРБ у супругов [6]. Повышенный риск развития ГЭРБ, пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода связан с определенным генотипом A/A гена CCND1, который кодирует циклин D1 – ключевой белок, регулирующий клеточный цикл [7]. Генетический полиморфизм GNB3 C825T определяет измененное восприятие рефлюксных событий [8, 9]. Отсутствие информации о взаимосвязи между MTNR1B и ГЭРБ, а также с уровнем мелатонина послужило основанием для проведения данного исследования, цель которого – изучение распространенности полиморфных вариантов гена MTNR1B (rs10830963) у пациентов с ГЭРБ и анализ их ассоциации с уровнем мелатонина и выраженностью основных симптомов заболевания.

Материал и методы

Участники исследования были набраны из числа пациентов, находившихся на лечении в кардиологическом и терапевтическом отделениях УЗ «ГКБ № 2 г. Гродно». Проведение исследования было одобрено комитетом по биоэтической этике учреждения образования

«Гродненский государственный медицинский университет», протокол № 1 от 11.01.2017 г.

Критерии включения в исследование (при наличии у пациентов добровольного информированного согласия на участие в исследовании): сочетание типичных для ГЭРБ жалоб (изжога, кислая/горькая отрыжка и регургитация) и визуально различимого при эзофагогастродуоденоскопии разной степени выраженности рефлюксного эзофагита (гиперемированная, отечная, эрозированная или изъязвленная слизистая оболочка).

Критерии не включения/исключения: заболевания пищевода нерефлюксной этиологии; язва желудка и/или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения; медикаментозное поражение ЖКТ; заболевания и состояния, которые могли бы исказить уровни и циркадный ритм мелатонина, повлиять на его распад и выделение с мочой; прием снотворных, антидепрессантов и препаратов, содержащих мелатонин; нарушения сна; работа в ночную смену или путешествия со сменой часовых поясов в течение трех месяцев, предшествующих исследованию; злокачественные новообразования любой локализации и стадии; хронические декомпенсированные заболевания внутренних органов; эндокринная патология (кроме сахарного диабета 2 типа без осложнений); беременность.

Полиморфизмы гена MTNR1B (rs10830963) определяли методом полимеразной цепной реакции с детекцией результатов в режиме реального времени на амплификаторе «Rotor Gene 6000» («Corbett Research Pty Ltd.", Австралия), комплектом реагентов компании СИНТОЛ (Россия). Исследование выполнялось в клинко-диагностической лаборатории УЗ «Гродненская университетская клиника». Материал для исследования – венозная кровь. Выделение геномной ДНК из лейкоцитов венозной крови проводилось согласно инструкции производителя с использованием набора реагентов «ДНК-Экстрен-1», производства Синтол, РФ.

С целью оценки характерных для ГЭРБ жалоб использовался Международный опросник GerdQ (the Gastroesophageal reflux disease questionnaire). Количественная характеристика выраженности симптомов оценивалась по 4-балльной шкале (шкала Likert), в которой 0 – отсутствие признака; 1 – признак выражен слабо (можно не замечать, если не думать); 2 – признак выражен умеренно (не удается не замечать, но не нарушает дневную активность или сон); 3 – признак выражен (нарушает дневную активность или сон); 4 – признак сильно выражен (значительно нарушает дневную активность или сон, требуется отдых).

Всем пациентам проведена эзофагогастродуоденоскопия эндоскопом GIF V70 («Olympus», Япония) по стандартной методике с осмотром пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Забор материала для гистологического исследования (по 1-3 фрагмента) осуществляли из мест максимальной выраженности структурных изменений слизистой оболочки пищевода. При отсутствии макроскопических изменений слизи-

стой оболочки биопсия выполнялась из нижней трети пищевода, на 3 см выше условной циркулярной линии, соединяющей проксимальные концы складок желудка.

В качестве маркера уровня мелатонина у пациентов исследуемых групп использовалось содержание его стабильного метаболита – 6-сульфатоксимелатонина (6-COMT) – в суточной моче и отдельно в дневной и ночной порциях (за ночь принималось время с 23.00 до 07.00 ч). Рассчитывался также индекс ночь/день, который характеризует суточную ритмику продукции мелатонина. Количественное определение уровня 6-COMT в моче проводилось на иммуноферментном анализаторе Sunrise TECAN, с помощью набора для иммуноферментного анализа Human MS (Melatonin Sulfate) ELISA KitCat № EH3383.

Иммуногистохимическое исследование проводилось на парафиновых срезах толщиной 4 мкм с использованием Melatonin receptor 1B antibody в разведении 1:100 (Novus Biologicals, USA).

Статистическая обработка выполнялась методами описательной и аналитической статистики с помощью пакета программ «STATISTICA» (Version 10-Index, разработчик StatSoft, Inc, США), лицензионный номер AXXAR207F394425FA-Q.

Результаты и обсуждение

В исследование были включены 86 пациентов (мужчин 55 (64,0%), женщин 31 (36,0%); средний возраст 48,0 [40,0; 54,0] лет. На основании результатов ЭГДС когорты была разделена на 2 группы: основная группа (n=46) – пациенты с ГЭРБ, контрольная группа (n=40) – пациенты без ГЭРБ. Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту (p=0,73) и гендерному составу ($\chi^2=0,036$; p=0,85).

Генетическая структура исследуемой когорты характеризовалась наличием всех трех генотипов гена MTNR1B. Наибольшей частотой обладал гомозиготный генотип C/C (54,7%; 95% ДИ: 44,2-64,8%), частота гетерозиготного генотипа C/G имела промежуточное значение (31,3%; 95% ДИ: 22,5-41,9%), наименьшей частотой обладал гомозиготный генотип G/G (14,0%; 95% ДИ: 8,0-23,0%). Распределение частот генотипов полиморфных вариантов гена MTNR1B соответствовало ожидаемому по закону Харди-Вайнберга ($\chi^2=3,7$; p=0,054).

Анализ распределения частот генотипов гена MTNR1B показал наличие значимых различий между пациентами исследуемых групп. Распространенность генотипов C/C, C/G и G/G у пациентов с ГЭРБ составила, соответственно, 20 (43,5%; 95% ДИ: 30,2-57,8%), 20 (43,5%; 95% ДИ: 30,2-57,8%) и 6 (13,0%; 95% ДИ: 5,7-26,0%). У пациентов без ГЭРБ – 27 (67,5%; 95% ДИ: 51,9-80,0%), 7 (17,5%; 95% ДИ: 8,4-32,3%) и 6 (15,0%; 95% ДИ: 6,7-29,5%). Анализ частот генотипов гена MTNR1B показал существенное повышение частоты мутантного гетерозиготного генотипа C/G у пациентов с ГЭРБ ($\chi^2=6,70$;

$p=0,0096$), частота встречаемости которого в 2,5 раза выше, чем в когорте пациентов без ГЭРБ, а также снижение частоты гомозиготного генотипа C/C ($\chi^2=4,98$; $p=0,026$), частота встречаемости которого в 1,6 раза ниже, чем у пациентов без ГЭРБ (рисунок).

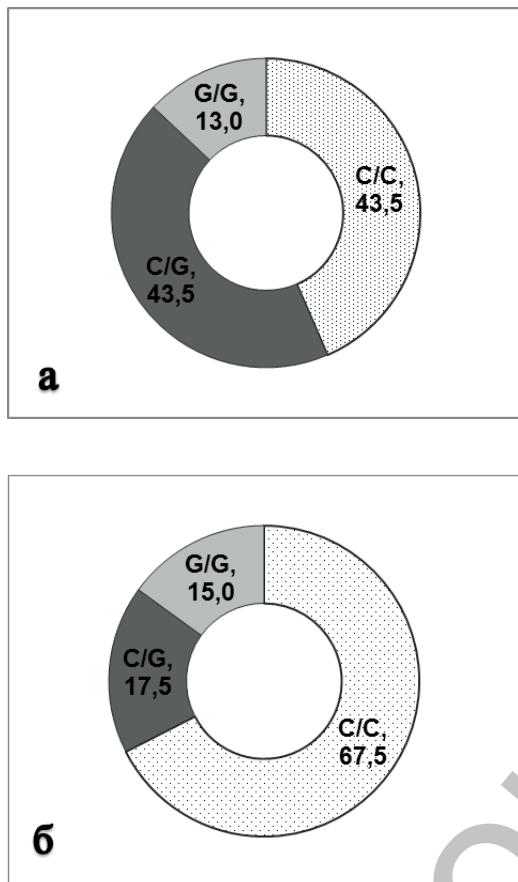


Рисунок – Распределение генотипов MTNR1B

а – у пациентов с ГЭРБ;

б – у пациентов контрольной группы

Figure – MTNR1B genotype distribution (%)

A – in patients with GERD; B – in patients of control group

Расчет отношения шансов показал, что при носительстве мутантного генотипа C/G гена MTNR1B риск развития ГЭРБ более чем в 3 раза выше, чем у носителей генотипов C/C и G/G данного гена (OR=3,63; 95% ДИ 1,33-9,88).

В последующем для оценки связи генотипов полиморфного локуса rs10830963 гена MTNR1B с клиническими проявлениями ГЭРБ и уровнем

6-COMT все пациенты были разделены на две группы: группа I (n=47) – носители генотипа C/C, группа II (n=39) – носители генотипов C/G и G/G. Учитывая низкую частоту генотипа G/G (ожидаемая частота явления <5 отмечалась более чем в 20% случаев), для увеличения мощности исследования носители этого генотипа были объединены в одну группу с носителями генотипа C/G. Группы были сопоставимы по возрастному-половому составу и ИМТ.

Группы не различались по частоте основных симптомов ГЭРБ (изжога, регургитация). Клиническая характеристика вновь сформированных групп представлена в таблице 1.

Таблица 1. – Частота и выраженность основных симптомов ГЭРБ в исследуемых группах
Table 1. – Frequency and expression of the main symptoms of GERD in the studied groups

Показатель	Группа I (генотип C/C), n=47	Группа II (генотипы C/G и G/G), n=39	p
Gerd Q, баллы	7,0 (6,0; 11,0)	7,0 (6,0; 9,0)	0,81
Частота изжоги, абс. (%)	17 (85%)	28 (96,6%)	0,29
Интенсивность изжоги, баллы	1,0 (1,0; 2,0)	2,0 (1,0; 3,0)	0,034
Частота регургитации, абс. (%)	11 (55,0%)	18 (62,1%)	0,77
Интенсивность регургитации, баллы	1,0 (0; 1,0)	1,0 (0; 1,0)	0,55

Анализ анкетирования пациентов по шкале интенсивности изжоги (Likert) показал, что выраженность изжоги выше у носителей мутантных генотипов C/G и G/G гена MTNR1B ($p=0,034$) и коррелировала с носительством этих генотипов ($\tau=0,33$; $p=0,00091$). Интенсивность регургитации не зависела от генотипа гена MTNR1B ($p=0,55$).

Между группами пациентов, носителей разных генотипов гена MTNR1B, проведен сравнительный анализ показателей уровня 6-COMT в моче. У носителей генотипов C/G и G/G гена MTNR1B уровень 6-COMT в суточной моче и дневной ее порции был значимо ниже в сравнении с носителями генотипа C/C (табл. 2).

Таблица 2. – Уровень 6-COMT (Me (25%; 75%)) в зависимости от полиморфизма гена MTNR1B
Table 2. – 6-COMT level (Me (25%; 75%)), depending on the polymorphism of the gene MTNR1B

6-COMT, нг/мл	Группа I (генотип C/C), n=48	Группа II (генотипы C/G и G/G), n=41	p
Суточная моча	99,97 (70,25; 145,16)	58,56 (10,83; 76,71)	0,0019
Дневная моча	129,37 (67,84; 172,19)	72,51 (21,10; 105,14)	0,028
Ночная моча	79,36 (36,83; 103,51)	30,20 (8,75; 83,94)	0,14

При проведении корреляционного анализа установлено, что носительство мутантных генотипов гена MTNR1B (C/G и G/G) ассоциировано с более низким уровнем 6-COMT в суточной моче и дневной ее порции: $r=-0,53$; $p=0,000031$ и $r=-0,32$; $p=0,017$, соответственно.

У пациентов исследуемых групп оценена интенсивность экспрессии рецепторов мелатонина второго типа в слизистой оболочке дистального отдела пищевода. Анализ полученных данных выявил достоверное снижение интенсивности экспрессии рецепторов MTNR1B у пациентов с ГЭРБ в сравнении с контрольной группой: 0,269 (0,11; 0,519) vs 0,437 (0,228; 0,692), $p=0,023$.

При проведении корреляционного анализа у пациентов с ГЭРБ выявлена статистически значимая отрицательная связь умеренной силы между уровнем экспрессии рецепторов MTNR1B и выраженностью изжоги ($r=-0,43$, $p=0,0032$). При этом носители генотипов C/G и G/G гена MTNR1B характеризовались более низкой экспрессией рецепторов мелатонина в слизистой оболочке дистального отдела пищевода ($p=0,034$). Установлена отрицательная корреляционная связь между интенсивностью экспрессии MTNR1B и носительством генотипов C/G и G/G гена MTNR1B ($r=-0,35$; $p=0,032$).

Выводы

1. В развитии ГЭРБ имеет значение полиморфизм гена рецепторов мелатонина второго типа. В частности, носительство мутантного генотипа C/G гена MTNR1B ассоциировано с возрастанием риска развития ГЭРБ в 3,6 раза в сравнении с

носительством генотипов C/C и G/G ($OR=3,63$; 95% ДИ: 1,33-9,88).

2. Выявлена ассоциация генотипов C/G и G/G гена MTNR1B с выраженностью основного симптома ГЭРБ – изжоги ($\tau=0,33$; $p=0,00091$).

3. Генотипы C/G и G/G гена MTNR1B ассоциированы с низким уровнем 6-COMT в суточной моче и дневной ее порции ($\tau=-0,38$; $p=0,00025$ и $\tau=-0,28$; $p=0,0082$, соответственно).

4. Генотипы C/G и G/G гена MTNR1B ассоциированы с низкой экспрессией рецепторов мелатонина второго типа в слизистой оболочке дистального отдела пищевода ($p=0,034$). Низкий уровень экспрессии рецепторов MTNR1B эпителиоцитами пищевода ассоциирован с большей интенсивностью изжоги у пациентов с ГЭРБ ($r=-0,43$, $p=0,0032$).

Благодарность. Авторы выражают благодарность врачу лабораторной диагностики клинико-диагностической лаборатории УЗ «Гродненская университетская клиника» О. А. Максимовой и кандидату медицинских наук, доценту кафедры патологической анатомии УО «Гродненский государственный медицинский университет» Т. Т. Штабинской за выполнение технической части исследования (ПЦР в реальном времени и иммуногистохимического исследования).

Литература

1. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review / H. B. El-Serag [et al.] // *Gut*. – 2014. – Vol. 63 (6). – P. 871-880. – doi: 10.1136/gutjnl-2012-304269.
2. Середина, Н. Н. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / Н. Н. Середина // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. – 2014. – Т. 27, № 4. – С. 133-139.
3. Role of melatonin in upper gastrointestinal tract / S. J. Konturek [et al.] // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 58, suppl. 6. – P. 23-52.
4. Increased melatonin signaling is a risk factor for type 2 diabetes / T. Tuomi [et al.] // *Cell Metab.* – 2016. – Vol. 23, № 6. – P. 1067-1077. – doi: 10.1016/j.cmet.2016.04.009.
5. Rare MTNR1B variants impairing melatonin receptor 1B function contribute to type 2 diabetes / A. Bonnefond [et al.] // *Nat. Genet.* – 2012. – Vol. 44, № 3. – P. 297-301. – doi: 10.1038/ng.1053.
6. Старостин, Б. Д. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (часть I). Эпидемиология, факторы риска / Б. Д. Старостин // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. – 2014. – № 1-2. – С. 2-14.
7. Cyclin D1 polymorphism (G870A) and risk for esophageal adenocarcinoma / A. G. Casson [et al.] // *Cancer*. – 2005. – Vol. 104, iss. 4. – P. 730-739. – doi: https://doi.org/10.1002/cncr.21229.
8. Genetic risk factors for perception of symptoms in GERD: an observational cohort study / A. Patel [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2018. – Vol. 47, iss. 2. – P. 289-297. – doi:10.1111/apt.14414.
9. Gastroesophageal reflux disease is associated with the C825T polymorphism in the G-protein beta3 subunit gene (GNB3) / D. R. de Vries [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 104, iss. 2. – P. 281-285. – doi: 10.1038/ajg.2008.139.

References

1. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2014;63(6):871-880. doi: 10.1136/gutjnl-2012-304269.
2. Sereda NN. Gastroezofagealnaja refljuksnaja bolezn [Gastroesophageal reflux disease]. *Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk)* [Siberian Medical Journal (Irkutsk)]. 2014;127(4):133-139. (Russian).
3. Konturek SJ, Konturek PC, Brzozowski T, Bubenik GA. Role of melatonin in upper gastrointestinal tract. *J. Physiol. Pharmacol.* 2007;58(6):23-52.
4. Tuomi T, Nagorny CLF, Singh P, Bennet H, Yu Q, Alenkvist I, Isomaa B, Östman B, Söderström J, Pesonen AK, Martikainen S, Räikkönen K, Forsén T, Hakaste L, Almgren P, Storm P, Asplund O, Shcherbina L, Fex M, Fadista J, Tengholm A, Wierup N, Groop L, Mulder H. Increased melatonin signaling is a risk factor for type 2 diabetes. *Cell Metab.* 2016;23(6):1067-1077. doi: 10.1016/j.cmet.2016.04.009.
5. Bonnefond A, Clément N, Fawcett K, Yengo L, Vaillant E, Guillaume JL, Dechaume A, Payne F, Roussel R, Czernichow S, Hercberg S, Hadjadj S, Balkau B, Marre M, Lantieri O, Langenberg C, Bouatia-Naji N; Meta-Analysis of Glucose and Insulin-Related Traits Consortium (MAGIC), Charpentier G, Vaxillaire M, Rocheleau G, Wareham NJ, Sladek R, McCarthy MI, Dina C, Barroso I, Jockers R, Froguel P. Rare MTNR1B variants impairing melatonin receptor 1B function contribute to type 2 diabetes. *Nat. Genet.* 2012;44(3):297-301. doi: 10.1038/ng.1053.
6. Starostin BD. Gastroezofagealnaja refljuksnaja bolezn. (Chast I) Epidemiologija, faktory riska [Gastroesophageal reflux disease. (Part I) Epidemiology, risk factors].

- Gastroenterologija Sankt-Peterburga*. 2014;1-2:2-14. (Russian).
7. Casson AG, Zheng Z, Evans SC, Geldenhuys L, van Zanten SV, Veugelaers PJ, Porter GA, Guernsey DL. Cyclin D1 polymorphism (G870A) and risk for esophageal adenocarcinoma. *Cancer*. 2005;104(4):730-739. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.21229>.
 8. Patel A, Hasak S, Nix BD, Sayuk GS, Newberry RD, Gyawali CP. Genetic risk factors for perception of symptoms in GERD: an observational cohort study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2018;47(2):289-297. doi:10.1111/apt.14414.
 9. de Vries DR, ter Linde JJ, van Herwaarden MA, Smout AJ, Samsom M. Gastroesophageal reflux disease is associated with the C825T polymorphism in the G-protein β_3 subunit gene (GNB3). *Am. J. Gastroenterol.* 2009;104(2):281-285. doi:10.1038/ajg.2008.139.

CLINICAL SIGNIFICANCE OF POLYMORPHIC MARKERS OF MELATONIN RECEPTOR GENE TYPE 2 IN GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

Karpovich A. A., Snezhitskiy V. A., Shyshko V. I.

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Aim of the study. To study the prevalence of polymorphic variants of the melatonin receptor gene type 2 (MTNR1B) in patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) and analyze their association with the features of the clinical presentation of the disease.

Material and methods. A total of 46 patients with GERD and 40 patients of the comparison group were examined. The distribution of polymorphic variants of the MTNR1B gene was determined. The association of the genotypes of the studied gene with the severity of the main symptoms of GERD, the level of melatonin and the intensity of expression of the melatonin receptors type 2 in the esophageal mucosa was evaluated.

Results. Patients with GERD more often have C/G genotype of MTNR1B ($\chi^2=6.70$; $p=0.0096$). C/G and G/G genotype carriers are characterized by more marked heartburn ($p=0.034$) and lower level of 6-COMT in 24-hour daily urine (99.97 (70.25; 145.16) vs 58.56 (10.83; 76.71), $p=0.0019$) and its daytime portion (129.37 (67.84; 172.19) vs 72.51 (21.10; 105.14), $p=0.028$) as compared to C/C genotype carriers. Multidirectional links between C/G and G/G genotypes and the severity of heartburn ($t=0.33$; $p=0.00091$), the level of 6-COMT in 24-hour daily urine ($\tau=-0.38$, $p=0.00025$) and daytime urine ($\tau=-0.28$, $p=0.0082$), as well as the intensity of expression of MTNR1B receptors in the esophageal mucosa ($r=-0.43$, $p=0.0032$) have been established.

Conclusions. The received results indicate the association of C/G and G/G genotypes with the development of GERD and its clinical presentation.

Keywords: polymorphism of MTNR1B gene, heartburn, melatonin, 6-sulfatoxymelatonin, melatonin receptor type 2.

For citation: Karpovich AA, Snezhitskiy VA, Shyshko VI. Clinical significance of polymorphic markers of melatonin receptor gene type 2 in gastroesophageal reflux disease. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2020;18(3):243-247. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2020-18-3-243-247>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Об авторах / About the author

*Карпович Олеся Анатольевна / Karpovich Alesia, e-mail: olesjakarpovich@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-3801-2336

Снежицкий Виктор Александрович / Snezhitskiy Viktor, e-mail: snezh@grsmu.by, ORCID: 0000-0002-1706-1243

Шышко Виталий Иосифович / Shyshko Vitaly, e-mail: vshyshko@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8244-2747

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 23.03.2020

Принята к публикации / Accepted for publication: 15.05.2020