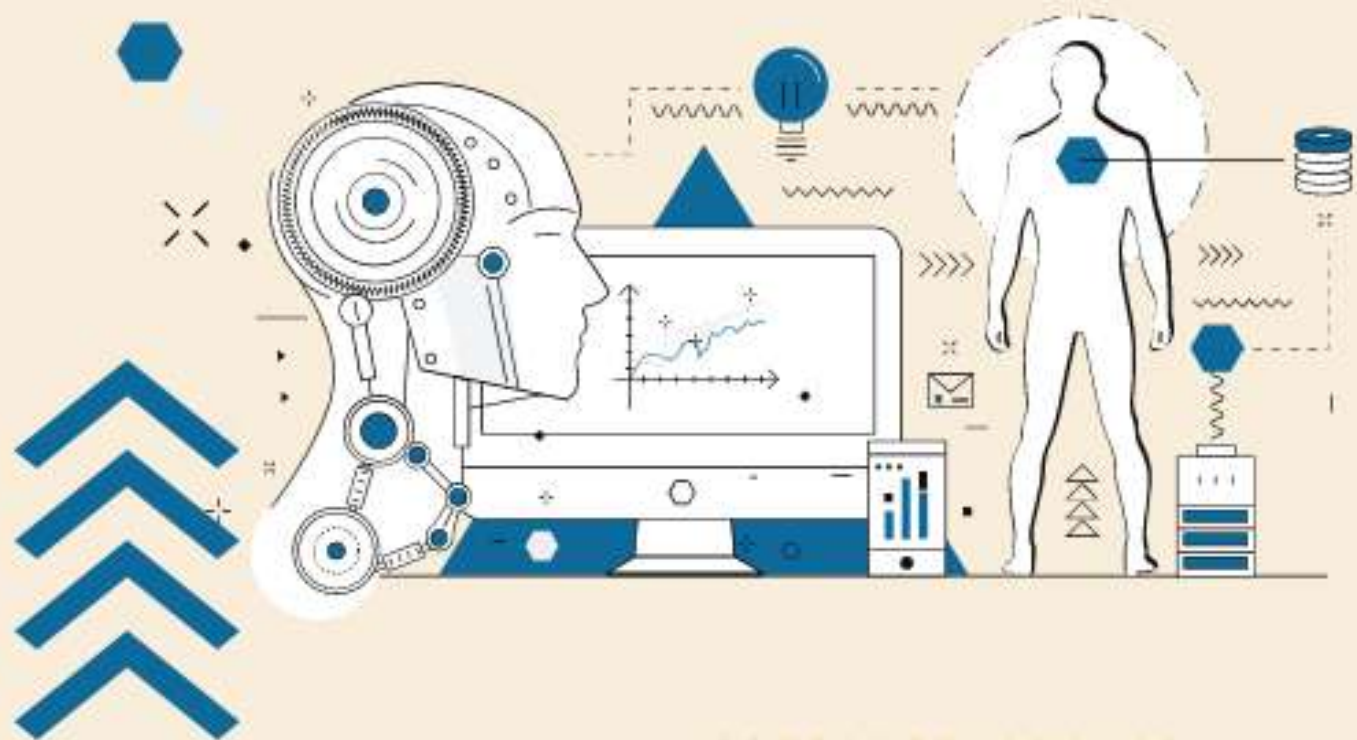


РОЗВИТОК ПРИРОДНИЧИХ НАУК ЯК ОСНОВА НОВІТНІХ ДОСЯГНЕНЬ У МЕДИЦИНІ

DEVELOPMENT OF NATURAL SCIENCES AS A BASIS OF NEW ACHIEVEMENTS IN MEDICINE



Чернівці
19.06.24

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

МАТЕРІАЛИ

IV науково-практичної інтернет-конференції



**РОЗВИТОК
ПРИРОДНИЧИХ НАУК
ЯК ОСНОВА НОВІТНІХ
ДОСЯГНЕНЬ У
МЕДИЦИНІ**

*м. Чернівці
19 червня 2024 року*

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF UKRAINE
MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE
BUKOVINIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

CONFERENCE PROCEEDINGS

IV Scientific and Practical Internet Conference



DEVELOPMENT OF NATURAL SCIENCES AS A BASIS OF NEW ACHIEVEMENTS IN MEDICINE

*Chernivtsi, Ukraine
June 19, 2024*

УДК 5-027.1:61(063)

Р 64

Медицина є прикладом інтеграції багатьох наук. Наукові дослідження у сучасній медицині на основі досягнень фізики, хімії, біології, інформатики та інших наук відкривають нові можливості для вивчення процесів, які відбуваються в живих організмах, та вимагають якісних змін у підготовці медиків. Науково-практична інтернет-конференція **«Розвиток природничих наук як основа новітніх досягнень у медицині»** покликана змінювати свідомість людей, характер їхньої діяльності та стимулювати зміни у підготовці медичних кадрів. Вміле застосування сучасних природничо-наукових досягнень є запорукою подальшого розвитку медицини як галузі знань.

Конференція присвячена висвітленню нових теоретичних і прикладних результатів у галузі природничих наук та інформаційних технологій, що є важливими для розвитку медицини та стимулювання взаємодії між науковцями природничих та медичних наук.

Голова програмного комітету

Ігор ГЕРУШ ректор Буковинського державного медичного університету, професор

Заступник голови програмного комітету

Володимир ФЕДІВ завідувач кафедри біологічної фізики та медичної інформатики Буковинського державного медичного університету, професор, д.фіз.-мат.н

Програмний комітет

Марія ІВАНЧУК доцент закладу вищої освіти кафедри біологічної фізики та медичної інформатики Буковинського державного медичного університету, к.фіз.мат.н., доцент,

Віктор КУЛЬЧИНСЬКИЙ доцент закладу вищої освіти кафедри біологічної фізики та медичної інформатики Буковинського державного медичного університету, к.фіз.-мат.н.

Олена ОЛАР доцент закладу вищої освіти кафедри біологічної фізики та медичної інформатики Буковинського державного медичного університету, к.фіз.мат.н., доцент

Розвиток природничих наук як основа новітніх досягнень у медицині: матеріали IV науково-практичної інтернет-конференції, м. Чернівці, 19 червня 2024 р. / за ред. В. І. Федіва – Чернівці: БДМУ, 2024. – 311 с.

У збірнику подані матеріали науково-практичної інтернет-конференції «Розвиток природничих наук як основа новітніх досягнень у медицині». У статтях та тезах представлені результати теоретичних і експериментальних досліджень.

Матеріали подаються в авторській редакції. Відповідальність за достовірність інформації, правильність фактів, цитат та посилань несуть автори.

Для наукових та науково-педагогічних співробітників, викладачів закладів вищої освіти, аспірантів та студентів.

Рекомендовано до друку Вченою Радою Буковинського державного медичного університету (Протокол №15 від 25.06.2024 р.)

Комп'ютерна верстка Марія ІВАНЧУК

ISBN 978 617 5190 92-0



Екзоскелетний фрейм допомагає підсилити фізичні здібності людини, зменшуючи тиск на тіло та підвищуючи ефективність військового персоналу.

Стандартне військове спорядження важить близько 20 кг без додаткових пристосувань та запасу їжі і води. Однак загальна вага може сягати понад 30 кг, що становить значне навантаження для бійців і спонукає до нових розробок аби вирішити ці питання.

Проекти, такі як TALOS та Marine MoJo, демонструють потенціал екзоскелетів у підвищенні мобільності та захисту військового персоналу. Сьогодні існують і дослідження, які спрямовані на розробку екзоскелетів для медичної евакуації поранених з поля бою, що допоможе зменшити ризик ушкоджень та підвищить безпеку поранених осіб.

Такі технології вимагають ретельного вивчення та регулювання, щоб забезпечити безпеку та етичність їх використання. Наприклад, важливо враховувати проблеми приватності та безпеки даних при зборі і обробці інформації про фізичні можливості та стан здоров'я особового складу.

Крім того, важливо враховувати можливі соціокультурні наслідки використання екзоскелетів, такі як можливість появи нових форм нерівності та дискримінації серед військовослужбовців, які мають доступ до таких технологій, та тих, які не мають.

Отже, нейронні екзоскелетні девайси мають величезні перспективи для успішного та ефективного використання в медицині та військовій сфері. Важливо зазначити, що розвиток та впровадження цих інновацій мають відбуватись з урахуванням всіх вище перелічених аспектів, забезпечуючи баланс між технологічними можливостями та етичними принципами.

УДК: 616.1-07:612.014.4:57.034(048.8)

ГЕНЕТИЧНІ ДЕТЕРМІНАНТИ ЦИРКАДНИХ РИТМІВ І ЇХНЯ РОЛЬ У СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Микитюк О.П.

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

oksanamp@gmail.com

Анотація. Стаття розглядає роль біологічного годинника в ритмічних процесах організму та його вплив на здоров'я серцево-судинної системи. Нами проаналізовано сучасні дані щодо структури молекулярного біологічного годинника, описано роль його основних

компонентів - таких як CLOCK, BMAL1, PER та CRY. Показано, що в основі циркадних ритмів лежить внутрішня ритмічність, підтримувана системою генів біологічного годинника. Зібрано та систематизовано інформацію про основні варіанти та поліморфізми ключових хроногенів, та коротко подано опис їхньої біологічної ролі. Виявлено, що деякі варіації основних хроногенів частіше, ніж інші, пов'язані з ризиком розвитку серцево-судинних захворювань, ожирінням та порушеннями сну. Наприклад, поліморфізм гена CLOCK асоціюється з гіпертонією та коронарною хворобою, а варіанти гена PER2 пов'язані з аномаліями у серцевому ритмі. Розглядаються також інші гени, що беруть участь у регуляції циркадних ритмів та метаболізму жирів. Зазначається, що порушення в роботі цих генів можуть призвести до метаболічних порушень та збільшити ризик розвитку серцево-судинних захворювань, а тому дослідження частоти їх поширення в популяції, подальше вивчення фізіологічної та патофізіологічної ролі залишається актуальною задачею хронобіології сьогодення.

Ключові слова: хроногени, циркадіанні ритми, біологічний годинник, поліморфізм, серцево-судинні захворювання.

Живим організмам притаманна ритмічність всіх їхніх життєвих процесів. Одна з найважливіших фізіологічних функцій її полягає в забезпеченні енергетичного гомеостазу, раціонального використання енергетичних речовин та адаптація до мінливих умов довкілля [7]. Попри те, що сумарно біологічні ритми є результатом пристосування до щоденних і сезонних змін навколишнього середовища, в основі них - внутрішня ритмічність, яка і служить основою для складного комплексу коливань біологічних процесів. Циркадні ритми підтримуються мережею так званих «молекулярних годинників» [5] у центральних і периферичних тканинах, включаючи центральну нервову систему та периферійні тканини: імунні клітини, печінку, серце, вазотелій та периваскулярні жирові тканини [12]. Основу роботи «молекулярних годинників» забезпечує система генів біологічного годинника, або хроногенів.

Хроногени, тобто гени, які регулюють циркадні ритми, є відносно нещодавнім відкриттям вчених. Ці гени відіграють вирішальну роль у координації різних фізіологічних процесів протягом доби, включаючи цикли сну та неспання, метаболізм, вироблення гормонів і функціонування серцево-судинної системи [1,9,11]. У ссавців центральні та периферійні годинники спільно впливають на ритмічну експресію генів, пов'язаних з обміном речовин, в



органах з високою метаболічною активністю, включаючи печінку, м'язи та жирову тканину. Вони були виявлені впродовж останніх декількох десятиліть, а вивчення їх варіацій та властивостей триває і в наші дні, та розглядається вченими різних спеціальностей як одна з пріоритетних задач молекулярної біології, біохімії та фізіології сьогодення.

Одним з перших відкриттів у цій галузі було виявлення гена PER (period) у дрізофілі (плодової мушки). Цей ген був ідентифікований у 1971 році дослідниками Рональдом Конопкою (Ronald Konopka) і Сеймуром Бензером (Seymour Benzer). Вони виявили, що мутації в гені PER викликають зміни в циркадних ритмах дрізофіли.

Пізніше, в 1984 році, команда дослідників під керівництвом Майкла Росбаша (Michael Rosbash), Джеффри Холла (Jeffrey Hall) і Майкла Янга (Michael Young) клонувала ген PER, що стало важливим кроком у розумінні молекулярної основи циркадних ритмів. Це відкриття призвело до значного прогресу в галузі хронобіології і було відзначене Нобелівською премією з фізіології та медицини в 2017 році. Відкриття інших ключових хроногенів, таких як CLOCK, BMAL1, CRY1, CRY2 та інших, відбулося у 1990-2000-х роках, що дозволило сформулювати цілісне уявлення про молекулярні механізми регуляції циркадних ритмів у багатьох організмах, включаючи людей [5].

Універсальний клітинний осцилятор, присутній у супрахіазматичному ядрі та по всьому тілу, включає взаємопов'язані петлі зворотного зв'язку транскрипції та трансляції, які контролюють експресію генів-мішеней. Основні гени біологічного годинника, що функціонують у цьому осциляторі, включають циркадні гени Clock (circadian locomotor output cycles kaput)/Npas2 (neuronal PAS domain-containing protein 2), Bmal1 (basic helix-loop-helix ARNT like 1), Per1 (period 1)/Per2 (period 2)/Per3 (period 3), Cry1 (cryptochrome 1)/Cry2 (cryptochrome 2), Rev-erba/Rev-erbb (nuclear receptor subfamily 1 group D member 1/2 (Nr1d1/2)), а також ROR α (retinoic acid receptor-related orphan receptor alpha)/Rorb (retinoic acid receptor-related orphan receptor beta)/Rorc (retinoic acid receptor-related orphan receptor gamma) (Nr1f1/2/3), Dbp (D-box binding protein) та Nfil3 (nuclear factor, interleukin-3 regulated protein) [2,5]. На молекулярному рівні основний механізм біологічного годинника описується як механізм транскрипційного та трансляційного зворотного зв'язку, у якому транскрипційні активатори BMAL1 і CLOCK утворюють гетеродимер і зв'язуються з генами, що містять специфічний домен - E-box. Внаслідок цього індукується експресія генів негативної ланки, включаючи Per1/Per2, Cry1/Cry2 та Rev-erbs. Окрім підтримки внутрішнього визначення часу, механізм годинника також сприяє щоденній програмі експресії генів, відомій як «вихідні



продукти» біологічного годинника [3]. Хоча активаторно-репресорний основний годинник існує у всіх клітинах, гени вихідних продуктів біологічного годинника є тканиноспецифічними і функціонують для координації фізіології тканин, специфічної для певного часу доби [6,10].

Діючи на консенсусні промоторні елементи або спрямовуючи експресію вторинних регуляторів генів, заковдані основні білки біологічного годинника відіграють значну роль у загальному ландшафті експресії генів, де більш ніж 80% генів, як було показано, є частиною збалансованої системи з експресією в кожній точці тіла [12].

За останні 15 років з'явилася значна кількість переконливих доказів того, що генетичні мутації у генах годинника прямо впливають на енергетичний гомеостаз, і призводять до метаболічних порушень [4,9], включаючи розвиток інсулінорезистентності, резистентності до лептину та порушень рівнів глюкокортикоїдів та мелатоніну. Недавні дослідження показали сильний зв'язок між збоями у функціонуванні циркадного годинника та розвитком ряду патологій, зокрема, із серцево-судинними захворюваннями [7,8]. Варіації хроногенів та їх поєднання можуть впливати на циркадні ритми найрізноманітніших процесів людини, що призводить до глобальніших збоїв у внутрішньому годиннику організму. Ці порушення пов'язані з підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних захворювань – ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії, та їх ускладнень: гострих серцево-судинних та мозкових катастроф, аритмій.

Розлади сну стали визначною рисою та поширеною соціальною проблемою сьогодення головним чином через їхній зв'язок із підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних захворювань. Ожиріння та надмірна вага є поширеними станами, і на їх появу та розвиток впливають численні генетичні та екологічні фактори. Зовнішні подразники, включаючи аномальне освітлення, зміну часових поясів та ожиріння, спричинене дією висококалорійної дієти, можуть спричинити збій внутрішнього годинника. Станом на сьогодні доведено, що залежність від циркадінних варіацій, їх регуляції та вища частота розвитку ускладнень властиві для чинників, які визначають розвиток гіперліпідемій і атеросклерозу [8].

Так, у осіб, які впродовж тривалого часу перебувають за умов зсуву фаз активності-відпочинку або мають розлади сну, частіше виявляють ліпідний дисбаланс: підвищені рівні ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) та знижені рівні ліпопротеїдів високої щільності, що сприяє накопиченню ліпідів у стінках артерій і до утворення атеросклеротичних бляшок. Тривалі десинхронози асоціюють із вищими рівнями оксидантного стресу (у свою чергу,

реактогенні форми кисню сприяють окисленню ЛПНЩ, що посилює пошкодження ендотелію); системного низькомолекулярного запалення (вища активність макрофагів, Т-лімфоцитів судинної стінки з виділенням цитокінів (IL-1, TNF- α), які стимулюють розвиток атеросклеротичних уражень, підвищений рівень С-реактивного білка); дисфункцією ендотелію (зниження біодоступності оксиду азоту NO, порушення синтезу або підвищене розщеплення якого призводить до зниження вазодилатації та підвищення ризику тромбоутворення; підвищення рівнів ендотеліну-1, який спричиняє вазоконстрикцію і стимулює проліферацію гладком'язових клітин); схильністю до тромбоутворення (дисбаланс між проагрегантними (тромбоксан A₂) і антиагрегантними (простациклін) факторами, порушення коагуляційного каскаду, підвищені рівні факторів згортання та знижена фібринолітична активність крові, що сприяє тромбозу); метаболічними порушеннями (інсулінорезистентність і ожиріння, пов'язані з підвищеним рівнем адипоцитокінів), гіперактивністю симпатoadреналової системи, що викликає вазоконстрикцію та підвищує серцевий викид, сприяючи гіпертензії

Численні дослідження виявили зв'язок між конкретними варіаціями хроногенів і здоров'ям серцево-судинної системи [5]. Наприклад, деякі варіації гена CLOCK пов'язані з підвищеним ризиком гіпертонії та коронарної хвороби серця. Аналогічно, варіації гена PER2 пов'язані з аномаліями у варіабельності серцевого ритму, що є маркером здоров'я серцево-судинної системи. Декілька генетичних варіантів, розташованих у генах, що беруть участь у системах біологічного годинника та сприйнятті жирних смаків, можуть впливати на метаболічне здоров'я. Зокрема, було повідомлено, що поліморфізми в генах CLOCK і BMAL1 мають значний зв'язок із серцево-судинними захворюваннями, метаболічним синдромом, зменшенням тривалості сну та схильністю до вечірньої активності. Крім того, генетичні варіанти гена CD36 виявилися залученими до ліпідного метаболізму, регуляції споживання жиру та регуляції маси тіла. Поліморфізми генів можуть включати одиночні нуклеотидні поліморфізми (SNP), вставки, видалення та інші типи генетичних варіацій [7-9].

Розглянемо основні хроногени, їх варіації та потенційну роль у розвитку патології серцево-судинної системи.

Ген Clock кодує білок, який має наалогічну назву: CLOCK. Останній діє як транскрипційний фактор. CLOCK утворює гетеродимери з білком BMAL1 (Brain and Muscle ARNT-Like 1), і разом вони зв'язуються з конкретними послідовностями ДНК, які називаються Е-боксами, в промоторах цільових генів. Гетеродимер CLOCK-BMAL1 регулює експресію



набору генів, відомих як гени годинника, включаючи гени періоду (PER) і криптохрому (CRY). Ці гени годинника формують негативні зворотні зв'язки, які контролюють таймінг – налаштування - циркадних ритмів. Накопичення білків PER і CRY потім інгібує активність комплексу CLOCK-BMAL1, утворюючи негативний зворотний зв'язок, який пригнічує їх власну експресію. Цей зворотний зв'язок створює осцилюючий шаблон експресії генів годинника, який лежить в основі всіх циркадних ритмів [7].

Даний ген забезпечує інтеграцію сигналів зовнішнього середовища: активність його змінюється під впливом зовнішніх сигналів, таких як світло і температура. Вплив світла в денний час стимулює експресію генів CLOCK і BMAL1 в супрахіазматичному ядрі головного мозку. Ця синхронізація циркадних ритмів з зовнішнім середовищем допомагає організмам адаптуватися до щоденних змін у своєму оточенні. Таким чином, ген Clock комплексно опосередковано впливає на різні фізіологічні процеси, включаючи обмін речовин, виділення гормонів, імунну функцію та поведінку.

Порушення функціонування гена у випадках носійства хворими ряду поліморфізмів гену годинника може призвести до метаболічних розладів, порушень сну та інших проблем зі здоров'ям. Серед описаних варіантів, для яких знайдено асоціацію з розладами здоров'я, слід відзначити наступні [1-3]:

- rs11932595: цей поліморфізм розташований у інтронній області 9 гена CLOCK і пов'язаний з відмінностями у параметрах циркадних ритмів, вищим ризиком розвитку метаболічних розладів, таких як ожиріння та метаболічний синдром.

- Поліморфізми rs12649507 - у інтронній області 19, - rs6820823: розташований у інтронній області 1, та rs4580704, rs2070062, rs6853192, rs3792603, rs11726609, rs1554483, rs6843722, rs6850524, rs4864548 – в різних частинах геному пов'язані з тривалістю сну схильністю до його розладів і вищим індексом маси тіла, аж до розвитку ожиріння;

Поліморфізм rs1801260 відіграє центральну роль у регулюванні циркадних ритмів. Розлади циркадних ритмів, пов'язані з алелем C, можуть призвести до змін у часі та експресії генів, що відповідають за ендотеліальну функцію, зокрема тих, що стосуються вазодилатації, запалення та оксидативного стресу. Частота виявлення алелей гена, асоційованих зі сильністю до розвитку розладів сну і метаболічних порушень, варіює. Так наприклад, алель C поліморфізму rs1801260 (T3111C) є більш поширеним у популяції європейського походження порівняно з іншими етнічними групами, і його частота складає приблизно 30% - 40%. У порівнянні, вона є нижчою нижчою у популяціях африканського та азіатського походження



(10% - 20% та 5% - 15% відповідно). Важливо зауважити, що на цей показник впливають сучасні популяційні процеси: генетичний дрейф, міграція та природний добір [9].

Гени PER (Period) відіграють ключову роль у регулюванні циркадних ритмів у багатоклітинних організмах. Серед їхніх функцій - регуляція циркадного годинника: група PER (PER1, PER2 і PER3) є ключовими компонентами молекулярного механізму. Вони взаємодіють з іншими циркадними генами та білками, такими як CLOCK, BMAL1, CRY1 і CRY2, щоб формувати зворотні зв'язки, які генерують і підтримують 24-годинний ритм. Це досягається шляхом контролю транскрипційно-трансляційного зворотного зв'язку (TTFL): гени PER транскрибуються і транслуються в білки, які потім пригнічують свою ж власну транскрипцію через зворотний зв'язок, створюючи циклічні коливання рівнів їхніх білків [1-3, 10]. Завдяки цьому, гени PER впливають на різні аспекти сну та поведінки, - такі, як час сну (хронотип), його тривалість та якість. Гени PER також відіграють важливу роль у регуляції метаболічних процесів. Вони впливають на обмін речовин, включаючи гомеостаз глюкози, ліпідний обмін та інші метаболічні шляхи, що мають добові коливання. Відповідно, варіації генів PER можуть бути пов'язані з різними захворюваннями, включаючи розлади настрою, метаболічні та серцево-судинні захворювання.

За допомогою генетичних досліджень було ідентифіковано кілька варіацій генів PER: варіанти 1,2 і 3 [10]. Хоча всі вони є частинами системи регуляції циркадного годинника, мають певні відмінності у функціях, місцях експресії та впливі на фізіологічні процеси.

PER1 є основним регулятором циркадних ритмів, і саме він відіграє важливу роль у підтримці стабільного циклу сну-неспання. Він тісно взаємодіє з іншими циркадними білками для регуляції транскрипційно-трансляційного зворотного зв'язку. Ген PER1 експресується в багатьох тканинах, включаючи головний мозок (особливо в супрахіазматичному ядрі гіпоталамуса), печінку, серце та інші периферичні тканини. Варіації PER1 можуть впливати на циркадний хронотип, що призводить до схильності до ранкового або вечірнього хронотипу (сови і жайворонки), а також до порушень сну, таких як синдром затримки фази [15].

PER2 також є критичним компонентом циркадної системи. Він впливає на регуляцію метаболізму та настрою. Ген PER2 експресується в супрахіазматичному ядрі, а також у периферичних тканинах: печінка та серце. Варіації PER2 пов'язані з циркадними порушеннями, розладами настрою (наприклад, сезонний афективний розлад) та метаболічними порушеннями. Деякі поліморфізми PER2 можуть впливати на тривалість сну, схильність до різних хронотипів особистості та серцево-судинне здоров'я.

PER3 менш вивчений у порівнянні з PER1 і PER2, але він також є важливим для регуляції циркадних ритмів. PER3 експресується там же, де і його попередні варіанти, але впливає переважно на когнітивну функцію, сон і поведінкові ритми. Варіації в PER3 пов'язані з відмінностями у тривалості та якості сну, когнітивною продуктивністю, а також з ризиком розвитку серцево-судинних захворювань. Наприклад, поліморфізм VNTR у PER3 може впливати на здатність до концентрації та швидкість реакції після недосипання [1-3].

Окрім однонуклеотидних поліморфізмів (SNP), у генах PER ідентифіковані функціональні варіації, такі як змінна кількість тандемних повторів (VNTR). Наприклад, змінна кількість тандемних повторів у гені PER3 (PER3 VNTR) асоціюється з відмінностями у параметрах циркадного ритму, патернах сну та когнітивною продуктивністю. Специфічні поліморфізми у PER2 пов'язані зі змінами варіабельності серцевого ритму, що є маркером функції автономної нервової системи. Крім того, порушення циркадних ритмів через варіації гена PER2 можуть сприяти серцево-судинним ризикам, таким як гіпертонія та дисліпідемія [10].

Поліморфізми гена PER1 досить чисельні. Серед найбільш досліджених - rs2735611: однонуклеотидний поліморфізм, асоційований з відмінностями в параметрах циркадного ритму і схильністю до синдрому затримки фази сну; - rs2253820: власники цього різновиду відрізняються схильністю до пізнього часу настання сну і схильністю до порушень циркадного ритму. rs2735612, rs3027172, rs2735613, rs2304672, rs934945, rs7602358, rs2304674, rs2304676, rs2304675, rs7602357 і rs7602359 асоційовані зі схильністю до синдрому затримки фази сну; Поліморфізми в цьому SNP досліджуються для їх асоціацій з параметрами циркадного ритму і порушеннями сну [1-3,10].

Ці поліморфізми є лише частиною варіацій, виявлених у гені PER1. Кожен може мати різні ефекти на циркадні ритми, патерни сну і схильність до дизритмії, а їх асоціації з конкретними фенотипічними ознаками є предметом поточних досліджень.

Поліморфізми гена PER2, подібним чином, досліджуються переважно нейробіологами і фахівцями зі сну. Серед найбільш вивчених - rs934945, rs2304673, rs2304672, rs2304674, rs2304676, rs2304675, rs2304677, rs10462020, rs7602358, rs7602357, rs7602359, кожен з яких переважно асоціюється зі змінами фази циркадних ритмів, і відповідно, особливостями адаптації та сну. Серед найчастіше досліджуваних для гена PER3 – наступні поліморфізми: rs1012477, rs10462028, rs228729, rs228697, rs228644, rs228642, rs228729, rs228642. Хоча всі три



гени беруть участь у регуляції циркадних ритмів, вони мають різні впливи на конкретні аспекти сну, поведінки та метаболізму [3,6].

BMAL1, продукт відповідного гена, є ще одним з основних білків, які формують молекулярний механізм циркадного годинника. Разом з іншим основним білком, CLOCK, BMAL1 утворює гетеродимер, який зв'язується з ДНК і активує транскрипцію генів, які контролюють циркадні ритми, включаючи PER (Period) і CRY (Cryptochrome). Шляхом регуляції циркадних ритмів BMAL1 впливає на багато фізіологічних процесів: сон і пробудження, метаболізм, регуляція гормонів, температура тіла і поведінкові ритми. Доведено, що BMAL1 є одним із ключових регуляторів ритмів метаболізму глюкози і ліпідів [1-3,14]. Його активність пов'язана з синхронізацією метаболічних процесів з циркадними ритмами, що забезпечує ефективність енергетичного обміну і запобігає розвитку інсулінорезистентності. BMAL1 впливає на регуляцію артеріального тиску, серцевого ритму та інших параметрів, що мають критичне значення для здоров'я серцево-судинної системи. Мніорні алелі даного гена є досить поширеними у європейській популяції, частота їх виявлення сягає 40%, що робить вивчення поліморфізму та його ролі вкрай важливим.

Ось деякі відомі варіанти BMAL1: rs2278744 (c.1327+1G>A) – варіант, асоційований з денним хронотипом і синдромом затримки фази сну в деяких популяціях; rs7950226 (c.*54A>G) - досліджується у зв'язку з тривалістю сну і параметрами циркадного ритму; rs969485 (c.1364G>A) - асоційований зі схильністю до синдрому затримки фази сну; у такому ж ракурсі досліджують поліморфізми rs11022775 (c.1087T>C); rs3816358 (c.-1426T>C); rs12673091 (c.-42C>T) [9,14].

Гени криптохронів CRY (CRY1 і CRY2) кодують білки, які разом з білками PER (Period) утворюють негативний зворотний зв'язок у циркадному годиннику. CRY білки взаємодіють з комплексом PER-CRY, що гальмує активність транскрипційного комплексу BMAL1-CLOCK. Це пригнічення є ключовим для підтримки 24-годинного циклу циркадних ритмів. Білки CRY відіграють роль у регуляції експресії генів, які відповідають за різні фізіологічні процеси. Це включає контроль над генами, які впливають на цикл сну і пробудження, метаболізм, температуру тіла та інші ритми організму. Вони залучені до процесів обміну речовин, таких як метаболізм глюкози і ліпідів. В деяких дослідженнях було показано, що зміни в генах CRY можуть впливати на функціонування серцево-судинної системи шляхом регуляції артеріального тиску, серцевого ритму і інших параметрів [1,3].

Відомі поліморфізми CRY1: rs2287161; rs8192440; rs10766075; rs11508399; rs11113179. Всі вони певною мірою асоціюються з вищою частотою прояву десинхронозів, розвитком безсоння та змінами параметрів циркадного ритму [14]. Серед поліморфізмів CRY2 найбільшу увагу вчених привертають rs2292912; rs1401417; rs10838524; rs2292910; rs2292913 [2].

Ген REV-ERBa (NR1D1) кодує ядерний рецептор, який відіграє ключову роль у регулюванні циркадного годинника та метаболічних процесів. Варіації в REV-ERBa пов'язані з дисліпідемією, ожирінням та іншими метаболічними розладами, що збільшують ризик серцево-судинних захворювань [6,8].

Існує ряд менш вивчених, але не менш важливих є ще ряд генів. Так ген DBP (Д-бокс Зв'язуючий PAR BZIP транскрипційний фактор) - кодує транскрипційний фактор, який бере участь у регулюванні експресії генів годинника. Варіації в DBP пов'язані зі змінами у ритмах артеріального тиску та збільшенням ризику гіпертонії. NPAS2 (Білок 2 з Нейрональним PAS доменом) кодує транскрипційний фактор, який утворює гетеродимер з BMAL1 і регулює експресію генів годинника. Варіації цього гена пов'язані зі змінами у шаблонах сну та метаболічними розладами, що можуть опосередковано впливати на ста серцево-судинної системи [14]. RORA (Альфа рецептор, Пов'язаний зі Знищенням PAP) кодує ядерний рецептор - регулятор експресії генів, що беруть участь у циркадних ритмах та обміні ліпідів. Варіації в RORA пов'язані з дисліпідемією та збільшенням ризику розвитку і агресивнішим перебігом атеросклерозу. Гени DEC1 (Видалений з ракової пухлини стравоходу 1) та DEC2 (Видалений з ракової пухлини стравоходу-2) кодують транскрипційні фактори, які регулюють експресію генів годинника та визначають паттерни сну. CK1δ (Казеїнова Кіназа 1 Дельта) - кодує протеїнкіназу, яка бере участь у фосфорилуванні годинникових білків, включаючи PER і CRY. Варіації в CK1δ пов'язані з розладами циркадних ритмів та збільшеною схильністю до метаболічних розладів та серцево-судинних захворювань. ARNTL2 (Арил Гідрокарбоновий Рецептор Ядерного Транслокатора, Схожий на 2) містить інформацію про протеїн, який утворює гетеродимер з CLOCK або NPAS2 та регулює експресію генів годинника. Варіації в ARNTL2 пов'язані зі змінами у паттернах сну та метаболічними розладами [5,13].

Найстійкішу, доведену асоціацію із різними ланками патогенезу або частотою проявів серцево-судинної патології, у підсумку, підтверджено для наступних генів та їх поліморфних варіантів:



- PER2 (Period 2) - rs934945: Цей поліморфізм пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) і інфаркту міокарда (ІМ). Він також може бути пов'язаний з порушеннями циркадних ритмів і розладами сну, що можуть сприяти серцево-судинному ризику.

- CLOCK (Circadian Locomotor Output Cycles Kaput): rs1801260: відомий як поліморфізм гена CLOCK, пов'язаний з гіпертензією і підвищеним ризиком серцево-судинних подій, зокрема, інсульту.

- BMAL1 (Brain and Muscle ARNT-Like Protein 1): rs7950226: цей варіант досліджувався на предмет його асоціацій з серцево-судинними факторами ризику, такими як гіпертензія і дисліпідемія. Він може впливати на параметри циркадних ритмів і сприяти серцево-судинній патології.

- CRY1 і CRY2 (Cryptochrome 1 і 2): rs8192440 (CRY1): пов'язаний з підвищеним ризиком гіпертензії і серцево-судинних катастроф; rs10838524 (CRY2): Пов'язаний з порушеннями циркадних ритмів і схильністю до серцево-судинних захворювань.

- NPAS2 (Neuronal PAS Domain Protein 2): rs11123857: цей поліморфізм пов'язаний з гіпертензією і підвищеним ризиком серцево-судинних подій. Варіанти NPAS2 можуть впливати на регуляцію циркадних ритмів і серцево-судинний гомеостаз.

- REV-ERBa (Nuclear Receptor Subfamily 1 Group D Member 1): rs2314339: виявляється частіше у хворих із порушенням метаболізму ліпідів та з підвищеним ризиком атеросклерозу..

Таким чином, розуміння ролі хроногенів у здоров'ї серцево-судинної системи важливе для ідентифікації осіб, які знаходяться в зоні ризику розвитку серцево-судинних захворювань, і розробки персоналізованих стратегій лікування. Зосереджуючись на циркадних ритмах і шляхах експресії хроногенів, дослідники сподіваються розробити нові терапії для профілактики та лікування серцево-судинних захворювань у майбутньому.

Список використаних джерел

1. Anderson JA, Sarraf S, Amer T, Bellana B, Man V, Campbell KL, Hasher L, Grady CL. Task-linked Diurnal Brain Network Reorganization in Older Adults: A Graph Theoretical Approach. J Cogn Neurosci. 2017 Mar;29(3):560-572. doi: 10.1162/jocn_a_01060. Epub 2016 Oct 19.
2. Ayan D, Cagatay A. Bioinformatic analysis of genetic changes CLOCK, BMAL1, CRY1, CRY2, PER1, PER2, PER3, and NPAS2 proteins in HCC patients. Hepatol Forum. 2023 Sep 20;4(3):108-117. doi: 10.14744/hf.2023.2023.0009. eCollection 2023.
3. Dyar KA, Lutter D, Artati A, Ceglia NJ, Liu Y, Armenta D, et al. Atlas of Circadian Metabolism Reveals System-wide Coordination and Communication between Clocks. Cell. 2018 Sep 6;174(6):1571-1585.e11. doi: 10.1016/j.cell.2018.08.042.



4. Franzago M, Borrelli P, Cavallo P, Di Tizio L, Gazzolo D, Di Nicola M, Stuppia L, Vitacolonna E. Circadian Gene Variants: Effects in Overweight and Obese Pregnant Women. *Int J Mol Sci.* 2024 Mar 29;25(7):3838. doi: 10.3390/ijms25073838.
5. Kim E, Yoo SH, Chen Z. Circadian stabilization loop: the regulatory hub and therapeutic target promoting circadian resilience and physiological health. *F1000Res.* 2022 Oct 31;11:1236. doi: 10.12688/f1000research.126364.2. eCollection 2022.
6. Larriba Y, Mason IC, Saxena R, Scheer FAJL, Rueda C. CIRCUST: A novel methodology for temporal order reconstruction of molecular rhythms; validation and application towards a daily rhythm gene expression atlas in humans. *PLoS Comput Biol.* 2023 Sep 28;19(9). doi: 10.1371/journal.pcbi.1011510. eCollection 2023 Sep.
7. Patke A, Young MW, Axelrod S. Molecular mechanisms and physiological importance of circadian rhythms. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020 Feb;21(2):67-84. doi: 10.1038/s41580-019-0179-2. Epub 2019 Nov 25.
8. Peñaloza-Martínez E, Moreno G, Aroca-Crevillén A, Huertas S, Vicent L, Rosillo N, et al. Circadian rhythms in thrombosis and atherothrombotic events. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2022 Feb 11;27(2):51. doi: 10.31083/j.fbl2702051
9. Pourcet B, Duez H. Nuclear Receptors and Clock Components in Cardiovascular Diseases. *Int J Mol Sci.* 2021 Sep 8;22(18):9721. doi: 10.3390/ijms22189721.
10. Qian L, Gu Y, Zhai Q, Xue Z, Liu Y, Li S, et al. Multitissue Circadian Proteome Atlas of WT and Per1^{-/-}/Per2^{-/-} Mice. *Proteomics.* 2023 Dec;22(12):100675. doi: 10.1016/j.mcpro.2023.100675. Epub 2023 Nov 7.
11. Škrlec I, Talapko J, Džijan S, Cesar V, Lazić N, Lepeduš H. The Association between Circadian Clock Gene Polymorphisms and Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biology (Basel).* 2022 Jan;11(1):20. doi: 10.3390/biology11010020.
12. Wucher V, Sodaei R, Amador R, Irimia M, Guigó R. Day-night and seasonal variation of human gene expression across tissues. *PLoS Biol.* 2023 Feb 6;21(2). doi: 10.1371/journal.pbio.3001986. eCollection 2023 Feb.
13. Xie X, Zhang M, Luo H. Regulation of metabolism by circadian rhythms: Support from time-restricted eating, intestinal microbiota & omics analysis. *Life Sci.* 2024 Jun 8;122814. doi: 10.1016/j.lfs.2024.122814. Online ahead of print. PMID: 38857654 Review.
14. Zhang X, Procopio SB, Ding H, Semel MG, Schroder EA, Seward TS, Du P, Wu K, Johnson SR, Prabhat A, Schneider DJ, Stumpf IG, Rozmus ER, Huo Z, Delisle BP, Esser KA. New role for cardiomyocyte Bmal1 in the regulation of sex-specific heart transcriptomes. *bioRxiv [Preprint].* 2024 Apr 21:2024.04.18.590181. doi: 10.1101/2024.04.18.590181.
15. Zhong L, Zhang J, Yang J, Li B, Yi X, Speakman JR, Gao S, Li M. Chronic sleep fragmentation reduces left ventricular contractile function and alters gene expression related to innate immune response and circadian rhythm in the mouse heart. *Gene.* 2024 Jul 1;914:148420. doi: 10.1016/j.gene.2024.148420. Epub 2024 Mar 29.