

# Экспрессия генов циркадного ритма *CLOCK*, *BMAL1* и *PER1* в клетках буккального эпителия у больных эссенциальной артериальной гипертензией\*

Курбатова И.В.<sup>1</sup>, Топчиева Л.В.<sup>1</sup>, Корнева В.А.<sup>2</sup>, Коломейчук С.Н.<sup>1</sup>, Немова Н.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> — Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Институт биологии Карельского научного центра Российской академии наук (ИБ КарНЦ РАН).  
185910, г.Петрозаводск, ул. Пушкинская, д. 11, тел.: (8142)571879, факс: (8142)769810, e-mail: nemova@krc.karelia.ru

<sup>2</sup> — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования  
«Петрозаводский государственный университет» (ПетрГУ),  
185000, г.Петрозаводск, ул. Ленина, д. 33, ПетрГУ, тел.: (8142)780685, e-mail: vikkorneva@mail.ru

Впервые проведён сравнительный анализ уровней экспрессии основных циркадных генов *CLOCK*, *BMAL1* и *PER1* в группах доноров с установленным диагнозом эссенциальная артериальная гипертензия (ЭАГ) и в контрольной группе. Уровень экспрессии изучаемых генов оценивали в 9, 13 и 17 часов. Показано, что экспрессия гена *CLOCK* достоверно ниже у больных ЭАГ, по сравнению с контрольной группой, в 13 и 17 часов. Уровень экспрессии гена *BMAL1* достоверно ниже у больных ЭАГ, по сравнению с контрольной группой, в 9 и 13 часов. Экспрессия гена *PER1* достоверно ниже у больных ЭАГ по сравнению с контролем во всех временных точках. Корреляционный анализ уровней экспрессии исследуемых генов в различных временных точках показал стойкую положительную корреляционную зависимость между уровнями экспрессии генов *CLOCK* и *PER1*, *BMAL1* и *PER1* как в контроле, так и в группе больных ЭАГ.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), эссенциальная артериальная гипертензия (ЭАГ), гены циркадного ритма

## Введение

К настоящему времени в литературе имеется ряд работ, посвящённых изучению роли генов циркадного ритма в этиологии и патогенезе полигенных заболеваний. Например, показано, что полиморфные варианты циркадных генов ассоциируются с развитием метаболического синдрома [19], диабета 2 типа [24], онкологических заболеваний [5]. Известно, что некоторые аллели генов циркадных ритмов связаны с повышением риска формирования артериальной гипертензии [7, 24]. Ранее нами было показано, что существует взаимосвязь между полиморфными маркерами 3111TC и 257TG в регуляторных областях и 862TC в экзоне 9 гена *CLOCK* и риском развития эссенциальной артериальной гипертензии (ЭАГ) и ишемической болезни сердца (ИБС) [2]. Таким образом, в настоящее время циркадные гены рассматриваются в качестве генов-кандидатов, принимающих участие в развитии полигенных, в том числе сердечно-сосудистых, заболеваний (ССЗ). Однако механизмы, через которые полиморфные варианты циркадных генов влияют на формирование этих заболеваний, практически не изучены.

Циркадная периодичность физиологических показателей и процессов организма обусловлена циркадными изменениями экспрессии многих генов, которые, в свою очередь, регулируются генами циркадных ритмов и зависят от колебаний их экспрессии. Особое значение в механизмах регуляции генов-мишеней у млекопитающих имеют транскрипционные факторы *CLOCK* и *BMAL1*. В последнее время в ряде работ появились данные, что уровень экспрессии генов циркадных ритмов отличается в контрольных группах и группах объектов, имеющих различные патологии, например рак [11], диабет 2 типа [20], ожирение [8].

Анализ данных литературы показал, что при ряде патологий наблюдается снижение экспрессии тех или иных циркадных генов. Долгое время наиболее масштабные исследования экспрессии циркадных генов проводились в связи с изучением опухолевых процессов. Например, показано значительное снижение уровня экспрессии гена *PER1* в спорадических опухолях молочной железы у женщин по сравнению с нормальными тканями. Есть предположение, что снижение экспрессии циркадных генов может влиять на трансактивацию сигналов, которые управляют клеточным циклом и на

\* Работа выполнена при финансовой поддержке программы Президиума РАН «Фундаментальные науки — медицине»; Гранта Президента РФ «Ведущие научные школы РАН» НШ-3731.2010.4; гранта Правительства РФ (Постановление 220), ГК №11.G34.31.0052 (вед. учёный А.Н. Полторак), ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009-2013 гг.», № г.р. 01201056445, ГК №02.740.11.0700.

способность клеток подвергаться апоптозу, потенциально способствуя канцерогенезу [23]. Некоторые авторы считают, что изменение экспрессии циркадных генов может служить биомаркером опухолевых процессов [4, 11]. В последнее время появились работы по исследованию экспрессии циркадных генов в связи с изучением их возможной роли в патогенезе других заболеваний, например, диабета 2-го типа [20], ожирения [8]. Так, было обнаружено, что уровень экспрессии генов *PER2*, *PER3* и *CRY2* достоверно ниже в  $\beta$ -клетках доноров, страдающих диабетом 2-го типа, по сравнению с контролем [20]. Что касается изучения экспрессии циркадных генов при сердечно-сосудистых патологиях, в литературе имеются немногочисленные данные экспериментов на модельных объектах. В одной из работ показано, что в гипертрофированном сердце крыс наблюдается снижение транскрипционной активности генов *per 1-3*, в то время как уровень экспрессии генов *bmal1*, *clock*, *cry* не отличается от контроля [25]. Авторы другой работы обнаружили снижение экспрессии гена *bmal1* в скелетных мышцах и печени у гипертензивной линии крыс по сравнению с нормотензивной линией [13].

Таким образом, данные литературы и наших исследований [1, 2] указывают на то, что наличие полиморфных сайтов в генах циркадных ритмов, а также изменения их транскрипционной активности могут ассоциироваться с развитием ССЗ. Цель настоящей работы — сравнительный анализ экспрессии (уровней транскриптов) генов циркадных ритмов *CLOCK*, *BMAL1* и *PER1* в клетках буккального эпителия у пациентов, страдающих ЭАГ, и у доноров без клинических проявлений и диагноза ЭАГ.

### Материалы и методы

В работе использованы 32 образца буккального эпителия здоровых людей (средний возраст  $49,63 \pm 1,50$  лет) и 34 образца — доноров с диагнозом ЭАГ (I-II стадии) (средний возраст  $50,74 \pm 2,55$  лет), с равным количеством мужчин и женщин в каждой группе. Все доноры являлись жителями Республики Карелии. РНК выделяли из клеток буккального эпителия ротовой полости доноров в утреннее, дневное и вечернее время через равные промежутки времени: в 9, 13 и 17 часов набором Yellow Solve («Clonogen», Россия). Степень чистоты и концентрацию РНК и комплементарной ДНК (кДНК) определяли спектрофотометрически на приборе SmartSpec Plus (Bio-Rad, США). Тотальную РНК обрабатывали ДНКазой (10 ед./мл) («Силекс», Россия). кДНК синтезировали с использованием MMLV-обратной транскриптазы и случайных гексануклеотидов (набор «Синтез первой цепи ДНК», «Силекс», Россия). Уровень экспрессии генов оценивали методом ПЦР в режиме реального времени на приборе iCycler с оптической приставкой iQ5 (Bio-Rad, США) с использованием набора для РТ-ПЦР в присутствии SYBR Green I («Синтол», Россия), прай-

меры («Литех», Россия) указаны нами ранее [1]. Специфичность продуктов амплификации проверяли плавлением ПЦР-фрагментов. Уровень экспрессии генов *CLOCK*, *BMAL1*, *PER1* был рассчитан относительно уровня экспрессии референсного гена *GAPDH*. Повторность при ПЦР-анализе — 2-кратная. Исследование выполнено на оборудовании центра коллективного пользования научным оборудованием ИБ КарНЦ РАН. Статистическую обработку данных проводили в программе Statgraphics 2.1. с использованием непараметрического критерия Вилкоксона—Манна—Уитни, метода ранговой корреляции Спирмена. Данные представлены в виде среднего арифметического значения ( $M$ )  $\pm$  стандартная ошибка среднего ( $m$ ). Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

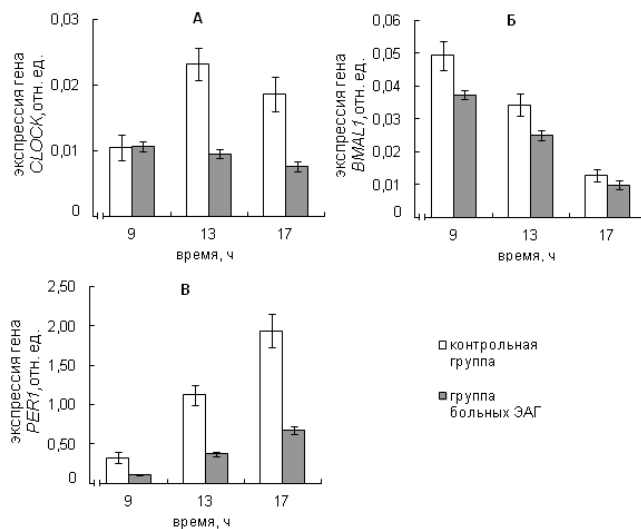
### Результаты и обсуждение

В результате исследования выявлена общая тенденция снижения уровня экспрессии генов *CLOCK*, *BMAL1* и *PER1* в буккальном эпителии у больных ЭАГ по сравнению с контролем. Так, экспрессия гена *CLOCK*, кодирующего позитивный транскрипционный фактор *CLOCK*, достоверно ниже у больных ЭАГ, по сравнению с контрольной группой, в 13 и 17 часов (табл. 1). В одной из первых и наиболее полных работ по изучению экспрессии циркадных генов в периферических тканях людей было показано, что экспрессия гена *CLOCK* не является ритмичной [3]. В то же время другие авторы в экспериментах на крысах обнаружили, что в сердце крыс ген *Clock* транскрибируется ритмично [25]. Позднее Reilly и соавторы в обзорной статье ссылаются на ряд работ, в которых показано отсутствие ритмики в изменении уровня экспрессии данного гена в тканях сосудов [15]. В нашей работе нам трудно оценить наличие периодичности в динамике экспрессии исследуемых генов, но можно заключить, что уровень экспрессии гена *CLOCK* в буккальном эпителии больных ЭАГ практически не изменяется в период с 9 до 17 часов. В то же время выявлена общая тенденция снижения уровня экспрессии гена *BMAL1* и постепенное повышение уровня экспрессии гена *PER1* с 9 до 17 часов как в контрольной группе, так и в группе больных ЭАГ (табл. 2, 3). Эти данные о динамике экспрессии генов *BMAL1* и *PER1* согласуются с известным представлением о молекулярных механизмах регуляции экспрессии циркадных генов как об авторегуляторных циклах обратной связи, согласно которому экспрессия этих генов ритмична и находится в противофазе относительно друг друга [22]. По данным исследований на грызунах и клеточных культурах человека, пик экспрессии мРНК *BMAL1* приходится на середину циркадной ночи, а затем экспрессия этого гена снижается [10, 15], а пик экспрессии мРНК *PER1* приходится на середину или вторую половину циркадного дня, независимо от того, в какое время суток активен организм [14, 15]. Однако в одной из работ приводятся данные, что экспрессия гена *PER1* в

слизистой оболочке полости рта и в коже людей максимальна в первой половине дня и затем снижается [3].

Как и в случае гена *CLOCK*, при сравнительном изучении уровней экспрессии генов *BMAL1* и *PER1* в группах доноров с установленным диагнозом ЭАГ и в контрольной группе была выявлена общая тенденция снижения экспрессии этих генов в буккальном эпителии у больных ЭАГ по сравнению с контролем. Как показано в табл. 2, уровень экспрессии гена *BMAL1* достоверно ниже у больных ЭАГ, по сравнению с контрольной группой, в 9 и 13 часов. Экспрессия гена *PER1* достоверно ниже у больных ЭАГ по сравнению с контролем во всех временных точках (табл. 3).

Корреляционный анализ уровней экспрессии исследуемых генов в различных временных точках показал стойкую положительную корреляционную зависимость между уровнями экспрессии генов *CLOCK* и *PER1*, *BMAL1* и *PER1*. Нужно отметить, что такая зависимость была выявлена и в контроле, и в группе больных ЭАГ, при этом наиболее сильная корреляция обнаружена в группе больных ЭАГ между уровнями экспрессии гена *CLOCK* в 9 часов и гена *PER1* в 13 ( $r_s=0,66$ ,  $p<0,001$ ) и 17 часов ( $r_s=0,65$ ,  $p<0,001$ ); а также между уровнями экспрессии гена *BMAL1* в 9 часов и гена *PER1* в 13 ( $r_s=0,38$ ,  $p=0,031$ ) и 17 часов ( $r_s=0,47$ ,  $p=0,007$ ). Как известно, у млекопитающих димер позитивных транскрипционных факторов *CLOCK:BMAL1* индуцирует экспрессию генов *Per* и *Cry*, действуя на промотор управляемых генов. Околосуточная периодичность экспрессии со-



здаётся транслокацией в ядро белковых продуктов генов *Cry* и *Per*. В ядре гетеродимеры или полимеры *CRY* и *PER* тормозят эффект позитивных транскрипционных факторов до тех пор, пока они не деградируют, что, в свою очередь, запускает новые 24-часовые циклы экспрессии [22]. Данные корреляционного анализа указывают на то, что чем ниже уровень экспрессии генов *CLOCK* и *BMAL1* в начальный период эксперимента (9 часов), тем ниже уровень индуцируемой димером *CLOCK:BMAL1* экспрессии гена *PER1* в более поздний

Таблица 1

Уровень экспрессии гена *CLOCK* (отн. ед.) в клетках буккального эпителия у пациентов, страдающих ЭАГ, и у доноров контрольной группы

Время	Контрольная группа (n=32)	Группа пациентов с диагнозом ЭАГ (n=34)	Значение p
9.00	0,0105±0,0020	0,0106±0,0008	0,5281
13.00	0,0232±0,0025	0,0095±0,0007	<0,0001
17.00	0,0186±0,0026	0,0076±0,0007	<0,0001

Таблица 2

Уровень экспрессии гена *BMAL1* (отн. ед.) в клетках буккального эпителия у пациентов, страдающих ЭАГ, и у доноров контрольной группы

Время	Контрольная группа (n=32)	Группа пациентов с диагнозом ЭАГ (n=34)	Значение p
9.00	0,0493±0,0044	0,0373±0,0014	0,0278
13.00	0,0343±0,0035	0,0250±0,0016	0,0347
17.00	0,0129±0,0018	0,0099±0,0015	0,4132

Таблица 3

Уровень экспрессии гена *PER1* (отн. ед.) в клетках буккального эпителия у пациентов, страдающих ЭАГ, и у доноров контрольной группы

Время	Контрольная группа (n=32)	Группа пациентов с диагнозом ЭАГ (n=34)	Значение p
9.00	0,3240±0,0690	0,1106±0,0094	0,0001
13.00	1,1252±0,1270	0,3747±0,0278	<0,0001
17.00	1,9362±0,2119	0,6710±0,0474	<0,0001

период эксперимента (13 и 17 часов). Многие авторы указывают на то, что из всех компонентов циркадной системы именно CLOCK является критическим фактором, который регулирует оборот основных циркадных протеинов у млекопитающих, так как его экспрессия не является ритмичной в большинстве тканей организма, и, кроме того, он обладает активностью ацетилтрансферазы гистонов [6, 21]. Также существует мнение, что не менее важную роль в регуляции циркадных механизмов играет ген *BMAL1*, так как итоговая цикличность транскрипции *BMAL1* в дополнительной петле обратной связи усиливает или ослабляет действие основной петли за счёт антагонистических эффектов генов ядерных рецепторов ROR и REV-ERB на транскрипцию *BMAL1* [18].

Известно, что многие гены, вовлечённые в процессы функционирования сердечно-сосудистой системы, экспрессируются по циркадному типу, в частности гены, участвующие в поддержании структурной целостности сосудов [16], сосудистого тонуса, фибринолитической активности [9], водно-солевого обмена [17], которые, в свою очередь, регулируются генами циркадных ритмов и зависят от колебаний их экспрессии. На основании полученных данных и анализа литературы можно предположить, что снижение экспрессии основных циркадных генов у больных ЭАГ по сравнению с контролем может приводить к нарушению механизмов регуляции системы циркадных генов, что, в свою очередь, способно повлиять на экспрессию генов-мишеней. Рассматривают два механизма регуляции экспрессии генов-мишеней циркадными генами. В одном из них белки, кодируемые циркадными генами, непосредственно взаимодействуют с генами-мишенями, связываясь с определёнными последовательностями этих генов. Есть сведения, что в эндотелии сосудов экспрессия как минимум 29 генов регулируется циркадными белками, например, димер CLOCK:BMAL1 и PERIOD2 непосредственно регулируют транскрипцию гена ингибитора активатора плазминогена I типа (PAI-1) [12]. Другой механизм регуляции экспрессии генов-мишеней циркадными генами представляет собой опосредованное влияние на экспрессию генов через транскрипционные факторы, такие, как DBP, HLF и TEF, чья экспрессия находится под контролем CLOCK:BMAL1 [10]. Показано, что при гипертрофии сердца у крыс значительно снижается уровень экспрессии генов *dbp*, *hlf*, and *tef*, кодирующих соответствующие транскрипционные факторы [25].

Таким образом, в настоящей работе была выявлена общая тенденция снижения уровней экспрессии циркадных генов *CLOCK*, *BMAL1* и *PER1* в буккальном эпителии у больных ЭАГ по сравнению с контролем. Наблюдаемое нами снижение экспрессии изучаемых циркадных генов у людей, страдающих ЭАГ, может быть одной из причин нарушения транскрипционной активности генов-мишеней, участвующих в регуляции артериального давления.

## Список литературы

1. Курбатова И.В., Коломейчук С. Н., Топчиева Л.В., Корнева В.А., Немова Н.Н. Экспрессия генов циркадных ритмов *CLOCK*, *BMAL1* и *PER1* в клетках буккального эпителия человека в зависимости от полиморфных вариантов гена *CLOCK* // Доклады академии наук. — 2012. — Т. 446, №6. — С. 703—706.
2. Курбатова И.В., Топчиева Л.В., Коломейчук С.Н., Корнева В.А., Немова Н.Н. Полиморфные маркеры гена транскрипционного фактора *CLOCK* и риск возникновения эссенциальной артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца у жителей Республики Карелия // Актуальные проблемы лабораторной диагностики и биотехнологии: Всерос. науч.-практ. конф.: Сб. тез. — Кемерово, 2012. — С. 51—52.
3. Bjarnason G.A., Jordan R.C., Wood P.A., Li Q., Lincoln D.W., Sothorn R.B., Hrushesky W.J., Ben-David Y. Circadian expression of clock genes in human oral mucosa and skin: association with specific cell-cycle phases // *Am. J. Pathol.* — 2001. — Vol. 158, №5. — P. 1793—1801.
4. Chen S.T., Choo K.B., Hou M.F., Yeh K.T., Kuo S.J., Chang J.G. Deregulated expression of the *PER1*, *PER2* and *PER3* genes in breast cancers // *Carcinogenesis*. — 2005. — Vol. 26, №7. — P. 1241—1246.
5. Chu L.W., Zhu Y., Yu K., Zheng T., Yu H., Zhang Y., Sesterhenn I., Chokkalingam A.P., Danforth K.N., Shen M.C., Stanczyk F.Z., Gao Y.T., Hsing A.W. Variants in circadian genes and prostate cancer risk: a population-based study in China // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* — 2008. — Vol. 11, №4. — P. 342—348.
6. Doi M., Hirayama J., Sassone-Corsi P. Circadian regulator *CLOCK* is a histone acetyltransferase // *Cell*. — 2006. — Vol. 125, №3. — P. 497—508.
7. Englund A., Kovanen L., Saarikoski S.T., Haukka J., Reunanen A., Aromaa A., Lonnqvist J., Partonen T. NPAS2 and PER2 are linked to risk factors of the metabolic syndrome // *J. Circadian Rhythms*. — 2009. — Vol. 7, №5. — P. 1—9.
8. Gomez-Abellan P., Madrid J.A., Lujan J.A., Frutos M.D., Gonzalez R., Martinez-Augustin O., de Medina F.S., Ordovas J.M., Garaulet M. Sexual dimorphism in clock genes expression in human adipose tissue // *Obes. Surg.* — 2012. — Vol. 22, №1. — P. 105—112.
9. Guney H.Z., Uluoglu C., Hodoglugil U., Gorgun C.Z., Yamanoglu T.M., Abacioglu N., Zengil H. Biological-time-dependent differences in effect of verapamil on rat aorta and influence of endothelium // *Chronobiol. Int.* — 1999. — Vol. 16, №6. — P. 779—787.
10. Honma S., Ikeda M., Abe H., Tanahashi Y., Namihira M., Honma K., Nomura M. Circadian oscillation of *BMAL1*, a partner of a mammalian clock gene *Clock*, in rat suprachiasmatic nucleus // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1998. — Vol. 250, №1. — P. 83—87.
11. Krugluger W., Brandstaetter A., Kallay E., Schueller J., Krexner E., Kriwanek S., Bonner E., Cross H.S. Regulation of genes of the circadian clock in human colon cancer: reduced period1 and dihydropyrimidine dehydrogenase transcription correlates in high-grade tumors // *Cancer Res.* — 2007. — Vol. 67, №16. — P. 7917—7922.
12. Maemura K., Takeda N., Nagai R. Circadian rhythms in the CNS and peripheral clock disorders: role of the biological clock in cardiovascular diseases // *J. Pharmacol. Sci.* — 2007. — Vol. 103, №2. — P. 134—138.
13. Miyazaki M., Schroder E., Edelman S.E., Hughes M.E., Kornacker K., Balke C.W., Esser K.A. Age-associated disruption of molecular clock expression in skeletal muscle of the spontaneously hypertensive rat // *PLoS One*. — 2011. — Vol. 6, №11, e27168. — P. 1—11.
14. Mrosovsky N., Edelman K., Hastings M.H., Maywood E.S. Cycle of *period* gene expression in a diurnal mammal (*Spermophilus*

*tridecemlineatus*): implications for nonphotic phase shifting // J. Biol. Rhythms. — 2001. — Vol. 16, №5. — P. 471–478.

15. Reilly D.F., Westgate E.J., FitzGerald G.A. Peripheral circadian clocks in the vasculature // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2007. — Vol. 27, №8. — P. 1694–1705.

16. Rudic R.D., McNamara P., Reilly D., Grosser T., Curtis A.M., Price T.S., Panda S., Hogenesch J.B., FitzGerald G.A. Bioinformatic analysis of circadian gene oscillation in mouse aorta // Circulation. — 2005. — Vol. 112, №17. — P. 2716–2724.

17. Saifur R.M., Emoto N., Nonaka H., Okura R., Nishimura M., Yagita K., van der Horst G.T., Matsuo M., Okamura H., Yokoyama M. Circadian clock genes directly regulate expression of the Na(+)/H(+) exchanger NHE3 in the kidney // Kidney Int. — 2005. — Vol. 67, №4. — P. 1410–1419.

18. Sato T.K., Panda S., Miraglia L.J., Reyes T.M., Rudic R.D., McNamara P., Naik K.A., FitzGerald G.A., Kay S.A., Hogenesch J.B. A functional genomics strategy reveals Rora as a component of the mammalian circadian clock // Neuron. — 2004. — Vol. 43, №4. — P. 527–537.

19. Scott E.M., Carter A.M., Grant P.J. Association between polymorphisms in the Clock gene, obesity and the metabolic syndrome in man // Int. J. Obes. (Lond.). — 2008. — Vol. 32, №4. — P. 658–662.

20. Stamenkovic J.A., Olsson A.H., Nagorny C.L., Malmgren S., Dekker-Nitert M., Ling C., Mulder H. Regulation of core clock genes in human islets // Metabolism. — 2012. — Vol. 61, №7. — P. 978–985.

21. Takahashi J.S., Hong H.K., Ko C.H., McDearmon E.L. The genetics of mammalian circadian order and disorder: implications for physiology and disease // Nat. Rev. Genet. — 2008. — Vol. 9, №10. — P. 764–775.

22. Von Schantz M. Phenotypic effects of genetic variability in human clock genes on circadian and sleep parameters // J. Genet. — 2008. — Vol. 87, №5. — P. 513–519.

23. Winter S.L., Bosnoyan-Collins L., Pinnaduwaage D., Andrus I.L. Expression of the Circadian Clock Genes Per1 and Per2 in Sporadic and Familial Breast Tumors // Neoplasia. — 2007. — Vol. 9, №10. — P. 797–800.

24. Woon P.Y., Kaisaki P.J., Braganca J., Bihoreau M.T., Levy J.C., Farrall M., Gauguier D. Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like (BMAL1) is associated with susceptibility to hypertension and type 2 diabetes // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2007. — Vol. 104, №36. — P. 14412–14417.

25. Young M.E., Razeghi P., Taegtmeier H. Clock genes in the heart: characterization and attenuation with hypertrophy // Circ. Res. — 2001. — Vol. 88, №11. — P. 1142–1150.

## Expression of circadian genes *CLOCK*, *BMAL1* and *PER1* in buccal cells of donors with essential hypertension

Kurbatova I.V.<sup>1</sup>, Topchieva L.V.<sup>1</sup>, Korneva V.A.<sup>2</sup>, Kolomeichuk S.N.<sup>1</sup>, Nemova N.N.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — Institute of Biology Karelian Research Center Russian Academy of Sciences,

185910, 11 Pushkinskaya St., Petrozavodsk, Karelia, Russia, tel.: (8142) 571879, fax: (8142)769810, e-mail: nemova@krc.karelia.ru

<sup>2</sup> — Faculty therapy department of Petrozavodsk State University,

185000, 33 Kirova St., Petrozavodsk, Karelia, Russia, tel.: e-mail: vikkorneva@mail.ru

The analysis of differences in the expression rates of the main circadian genes *CLOCK*, *BMAL1*, and *PER1* in human oral mucosa cells between patients with essential hypertension (EH) and healthy individuals was carried out for the first time. The expression levels of the genes were calculated at 9:00 a.m., 1:00 p.m., and 5:00 p.m. Patients with EH exhibited lower expression levels of the *CLOCK* gene at 1:00 p.m. and 5:00 p.m. as compared with control group. The expression levels of the *BMAL1* gene were significantly lower at 9:00 a.m. and 1:00 p.m. in comparison with healthy individuals. Patients with EH exhibited lower expression levels of the *PER1* gene at all time points as compared to control group. The significant positive correlation between expression levels of *CLOCK* and *PER1*, *BMAL1* and *PER1* genes was shown in control group and donors with EH at all time points using Spearman rank correlation analysis.

**Key words:** cardiovascular diseases, essential hypertension, circadian genes