

«Проблеми старіння і довголіття (Україна)», 2025, **30**, № 3. — С. 129–146.

DOI 10.71012/pro-ageing-2025-3-08

УДК 612.12-008:611.34:579.25

**Н. Харченко¹, М. Романенко², Л. Півень², Л. Синеок², А. Гавалко²,
М. Бартш³, А. Хан³, М. Мюллер³**

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

²ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ

³Інститут харчових наук і єдиного здоров'я, Університет Ляйбніца в Ганновері,
Ганновер, Німеччина

ЦИРКАДНА РЕГУЛЯЦІЯ І КИШКОВИЙ МІКРОБІОМ: МЕХАНІЗМИ ВЗАЄМОДІЇ

Анотація. Наявні докази свідчать, що кишковий мікробіом має власну ритмічність і відіграє важливу роль у регуляції функціональних ритмів шлунково-кишкового тракту, а також в узгодженні периферичних циркадіанних годинників із циклами сон—активність та світло—темрява. Доклінічні дослідження показують, що втрата ритмічності мікробіоти може сприяти розвитку метаболічних розладів. Такі фактори, як генетичні мутації у циркадіанному годиннику, джет лаг, повне обмеження сну і високожирове харчування, асоціюються зі зниженням різноманіття мікробіоти, зменшенням чисельності бактерій-продуцентів коротколанцюгових жирних кислот, частковою втратою мікробної ритмічності та змінами функціональної активності. Важливо, що функціональна активність у деяких випадках є більш чутливою до циркадіанного десинхронозу, ніж склад чи різноманіття. Це відкриває перспективи для нових діагностичних і терапевтичних стратегій, однак не зрозуміло якою мірою доклінічні результати можуть бути екстрапольовані у клінічну практику. Подальші контрольовані клінічні дослідження необхідні для з'ясування механізмів взаємодії між мікробіомом, циркадіанними ритмами та метаболічним здоров'ям людини.

Ключові слова: кишковий мікробіом; циркадіанні ритми; десинхроноз; сон; харчування; метаболічне здоров'я.

CIRCADIAN REGULATION AND THE GUT MICROBIOME: MECHANISMS OF INTERACTION

**N. Kharchenko¹, M. Romanenko², L. Piven², L. Sineok², A. Havalko²,
M. Bartsch³, A. Hahn³, M. Müller³**

© Харченко Н., Романенко М., Півень Л., Синеок Л., Гавалко А.,
Бартш М., Хан А., Мюллер М., 2025.

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²D.F. Chebotarev State Institute of Gerontology NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

³Institute of Food and One Health, Leibniz University Hannover, Hannover, Germany

Abstract. *Current evidence demonstrates that the gut microbiome has its own rhythmicity and plays an important role in regulating the functional rhythms of the gastrointestinal tract as well as in aligning peripheral circadian clocks with sleep–wake and light–dark cycles. Preclinical studies indicate that the loss of microbiota rhythmicity may contribute to the development of metabolic disorders. Factors such as genetic mutations in the circadian clock, jet lag, total sleep deprivation and high-fat diets are associated with reduced microbiota diversity, decreased abundance of short-chain fatty acid–producing bacteria, partial loss of microbial rhythmicity, and alterations in functional activity. Notably, in some cases functional activity appears to be more sensitive to circadian desynchronization than composition or diversity. This opens prospects for new diagnostic and therapeutic strategies, however, it remains unclear to what extent preclinical findings can be extrapolated to clinical practice. Further controlled clinical studies are needed to elucidate the mechanisms underlying the interactions between the microbiome, circadian rhythms, and human metabolic health.*

Key words: *gut microbiome; circadian rhythms; desynchronization; sleep; nutrition; metabolic health.*

Висока поширеність роботи позмінно, нічної активності і хронічного дефіциту сну у сучасному суспільстві призводять до хронічних порушень циркадіанних ритмів. Спільними наслідками цих факторів є збій циклу сон–активність і нерегулярне харчування, що може зумовлювати гормональний дисбаланс і розвиток метаболічних порушень, таких як інсулінорезистентність і дисліпідемія [1, 2]. Як наслідок, такі поведінкові патерни підвищують ризик виникнення метаболічних захворювань — ожиріння, цукрового діабету 2 типу (ЦД2), серцево-судинних захворювань та їх ускладнень [1, 3].

Кишковий мікробіом — це сукупність мікроорганізмів кишечника разом із продуктами їхньої життєдіяльності, генетичним матеріалом та структурними елементами, що формують динамічну мікросистему, інтегровану в макроекосистему господаря і важливу для його функціонування та здоров'я [4]. Метаболічний фенотип людини значною мірою залежить від кишкового мікробіому, який регулює засвоєння енергії та поживних речовин, функціонування кишкового бар'єру та модулює системну імунну відповідь [5]. Коротколанцюгові жирні кислоти (КЖК), такі як ацетат, пропіонат та бутират, є основними метаболітами, що утворюються внаслідок ферментації харчових волокон бактеріями. Вони відіграють ключову роль у підтриманні енергетичного балансу, зміцненні кишкового бар'єру та регуляції імунної відповіді. Жовчні кислоти, які трансформуються кишковою мікробіотою (мікроорганізмами, які мешкають у кишечнику) у вторинні

форми, впливають на обмін ліпідів, глюкози та імунні процеси. Молекулярні мікробні патерни, зокрема ліпополісахариди (ЛПС), також взаємодіють із сигнальними шляхами господаря та його імунною системою, додатково впливаючи на метаболічне здоров'я. Отже КЖК, жовчні кислоти та ЛПС виступають основними посередниками між мікробною спільнотою кишечника та метаболічним фенотипом господаря [5].

Низка факторів циркадіанного десинхронозу мають власний вплив на склад і функціональну активність кишкового мікробіому. Дослідження на гризунах переконливо демонструють, що десинхроноз, спричинений, наприклад, перельотом через часові пояси, змінною роботою, нестачею сну чи змінами в харчуванні, знижує мікробне різноманіття, зменшує відносну кількість таксонів-продуцентів КЖК та порушує мікробні функціональні шляхи [6–10]. Проте, попри накопичені дані, залишається незрозумілим, чи можуть зміни кишкового мікробіому сприяти розвитку метаболічних порушень на тлі циркадіанного десинхронозу. Ця оглядова стаття зосереджена на дослідженнях місця кишкового мікробіому у циркадіанній системі господаря, зокрема його власній ритмічності, її можливому фізіологічному значенні та впливу факторів циркадіанного десинхронозу на кишковий мікробіом.

Регуляція циркадіанних ритмів у ссавців. Молекулярний годинник

Циркадіанні ритми є важливими механізмами, які дозволяють організмам передбачати та адаптуватися до змін у довкіллі, спричинених обертанням Землі, зокрема до циклів дня і ночі, що впливають на сон, неспання, харчування та обмін речовин [11]. Ці ритми регулюються циркадіанними годинниками у центральній нервовій системі та периферичних тканинах, з яких головним є центральний годинник у супрахіазматичному ядрі гіпоталамуса, що синхронізує периферичні годинники. Додаткові сигнали, такі як наприклад, прийом їжі, фізичні вправи та інші зовнішні фактори можуть задавати час для периферичних годинників. Ці сигнали здатні як посилювати, так і порушувати синхронізацію між центральним та периферичними годинниками [12].

На рис. 1 зображено молекулярний циркадіанний годинник ссавців, який функціонує через механізм транскрипційно-трансляційних зворотних зв'язків. Основними його компонентами є білки *brain and muscle aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like 1* (BMAL1) та *circadian locomotor output cycles kaput* (CLOCK), які утворюють комплекс BMAL1/CLOCK. Цей комплекс активує транскрипцію генів-годинників *Period* (Per1, Per2, Per3) та *Cryptochrome* (Cry1, Cry2). У міру накопичення білків PER і CRY вони пригнічують власну транскрипцію, блокуючи активність комплексу BMAL1/CLOCK. Також описано додаткові зворотні контури, які регулюють експресію BMAL1/CLOCK, забезпечуючи циклічну активність генів шляхом їх активації або пригнічення. Наприклад, ядерні рецептори, такі як члени 1

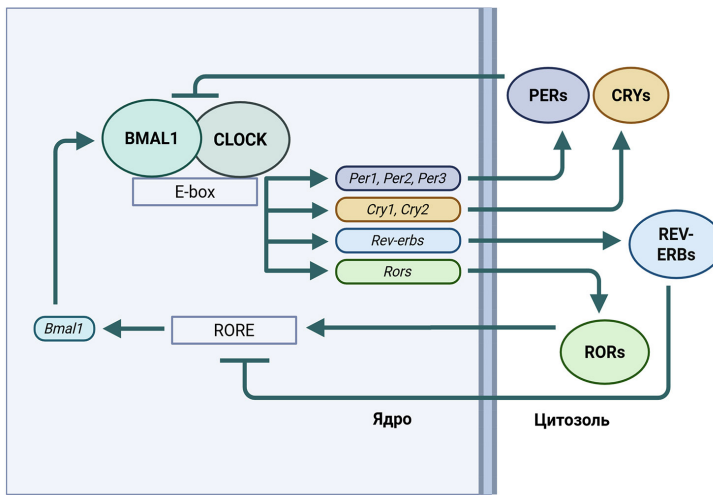


Рис. 1. Транскрипційно-трансляційні петлі зворотного зв'язку циркадіанного годинника ссавців

та 2 групи D підродини 1 ядерних рецепторів (NR1D1, NR1D2) переважно відомі як білки Rev-Erb (REV-ERBs) та орфанні рецептори, пов'язані із ретиноевою кислотою (RORs), регулюють транскрипцію *Bmal1* через елементи відповіді на ROR [12].

Основний білковий комплекс BMAL1/CLOCK запускає E-box-опосередковану транскрипцію генів-годинників з родин *Period* і *Cryptochrome*. У міру накопичення білків PER та CRY вони пригнічують власну транскрипцію шляхом блокування активності комплексу BMAL1/CLOCK, доки не будуть еліміновані через протеасом-опосередковану деградацію. Додаткові регуляторні петлі налаштовують експресію BMAL1/CLOCK, у тому числі за участю ядерних рецепторів, таких як REV-ERBs, які пригнічують транскрипцію *Bmal1*, та RORs, які активують транскрипцію *Bmal1*, зв'язуючись з RORE у промоторній ділянці гена.

Скорочення: BMAL1 — brain and muscle aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like 1; CLOCK — circadian locomotor output cycles kaput protein; PERs — білки Period, кодовані генами *Per1*, *Per2* і *Per3* родини *Period*; CRYs — білки Cryptochrome, кодовані генами *Cry1* та *Cry2* родини *Cryptochrome*; REV-ERBs — члени 1 та 2 групи D підродини 1 ядерних рецепторів; RORs — орфанні рецептори, пов'язані із ретиноевою кислотою, E-box — енхансер-бокс, RORE — елементи відповіді на ROR. Створено в <https://BioRender.com>

Добова ритмічність кишкового мікробіому

Перед тим, як перейти до питання десинхронозу, важливо розглянути ритмічність, притаманну кишковому мікробіому. Завдяки розвитку методів

аналізу метабеному кишкової мікробіоти, який включає як гени, що визначають таксономічну належність бактерій, так і гени, що відображають їхній функціональний потенціал, стало можливим оцінювати динаміку таксономічного складу та функціональної активності мікроорганізмів у добових та інших циклах. Бактеріальний метабеном кишечника дорослої людини зазвичай вважається відносно стабільним за відсутності значних впливів, таких як різкі зміни харчування, перенесені кишкові інфекції чи лікування антибіотиками [13]. Водночас попередні дослідження показали, що як склад, так і функціональна активність мікробного співтовариства демонструють добову ритмічність, хоча її фізіологічне значення залишається недостатньо з'ясованим [7, 14].

Операційні таксономічні одиниці (OTUs) — це групи подібних мікробних послідовностей, що використовуються для оцінки та порівняння складу бактерій, коли ідентифікація на рівні виду є складною. Приблизно 15–17 % OTUs у мишей демонструють циркадіанні коливання їх відносної чисельності за умов стандартного харчування *ad libitum* [7, 15]. Крім того, 23 % OTUs, які знаходяться пристінково, коливаються у своїй абсолютній кількості [16]. При цьому, ритмічність виявлено у 60% zero-radius OTUs (zOTUs). Вищий відсоток ритмічних zOTUs пояснюють вищою роздільною здатністю методики порівняно із вимірюванням традиційних OTUs [17]. Подібно до тваринних моделей, у дослідженнях на людських когортах виявлено, що 15–35 % OTUs змінюється залежно від часу доби [18, 19].

З'ясовано, що добові коливання мікробіому тісно пов'язані з циклами активності господаря. Наприклад, у людей фаза відпочинку (голодування) зазвичай припадає на ніч, тоді як у гризунів — на денний час. Під час фази активності господаря спостерігається значне збільшення кількості *Firmicutes* як у людей, так і у гризунів. Натомість фаза відпочинку супроводжується зростанням кількості *Bacteroidetes* у обох видів [15, 19, 20]. Цікаво, що у гризунів під час фази відпочинку також відзначено зростання чисельності *Verrucomicrobia* [15].

Експериментальні дослідження довели, що добові коливання кишкового мікробіому залежать від кількох чинників, основними з яких є функціонування циркадіанної системи організму в цілому, час прийому їжі та склад раціону. Серед цих чинників саме харчування відіграє центральну роль у мікробних коливаннях [7, 8, 15]. Вважається, що мікробні коливання є відповіддю на наявність поживних субстратів, що допомагає мікроорганізмам виживати за мінливих умов навколишнього середовища. Наприклад, *Firmicutes* спеціалізуються на розщепленні полісахаридів їжі та мають багатий набір генів для транспортування нутрієнтів, зокрема цукрів. Натомість *Bacteroidetes* і *Verrucomicrobia* краще розщеплюють муцини кишкового епітелію, що створює їм переваги для виживання у фазі відпочинку, коли надходження їжі обмежене [14].

Проте мікробні коливання частково зберігаються навіть за відсутності харчових сигналів, наприклад, під час повного парентерального харчування [8] або голодування [17]. Це свідчить про те, що є внутрішні фактори регуляції мікробних ритмів. Таку роль можуть зокрема відігравати гени-годинники в епітеліальних клітинах кишечника (ЕКК) [17].

Циркадіанні коливання виявлено також для бактеріальних генів, пов'язаних з енергетичним обміном, репарацією ДНК та клітинним ростом, чисельність яких зростає під час активної фази. Тоді як чисельність генів, залучених до детоксикації та рухливості, підвищується у фазу відпочинку [7]. Кількісні зміни у представництві генів припускають коливання їх активності в часі. Ймовірно, ця адаптивна поведінка допомагає мікроорганізмам і господарю ефективніше використовувати ресурси та краще пристосовуватися до змін у довкіллі.

Зазначимо, що дослідження ритмічності кишкового мікробіому у людей стикаються з серйозними методологічними та етичними труднощами. Однією з головних проблем у таких дослідженнях є складність стандартизації часу забору зразків. Це ускладнює дослідження як у разі зведення результатів від кількох людей, так і при повторному заборі зразків від одного і того ж учасника. Відомо лише одне дослідження, у якому ритмічність мікробних метаболітів оцінювалася через багаторазовий забір зразків у строго визначений час. Проте воно зосереджувалося на метаболітах у плазмі, зокрема, КЖК [21].

Щоб подолати деякі обмеження досліджень кишкового мікробіому використовувався *mucosal simulator of the human intestinal microbial ecosystem* (M-SHIME), який є моделлю кишечника людини *in vitro*. У дослідженнях з M-SHIME не було виявлено циркадіанних коливань ні концентрації мікробних клітин, ні швидкості утворення біомаси, ні відсотку інтактних клітин або загального виробництва КЖК [22]. Проте, хоча M-SHIME здатий імітувати цілісну екосистему кишечника, включно з декількома відділами товстої кишки, він не може повністю відтворити складні взаємодії між мікробіотою, ЕКК та циркадіанною системою господаря, що може пояснювати відсутність ритмічності мікробіому в даному дослідженні.

Фізіологічне значення мікробної ритмічності

Добова ритмічність мікробних популяцій зумовлює вторинні коливання метаболітів, пов'язаних із життєдіяльністю мікроорганізмів – КЖК, вторинних жовчних кислот, сірководню, вітамінів, біогенних амінів, амінокислот та поліамінів у просвіті кишечника та в крові [14, 16]. Ці коливання відіграють важливу роль у розширенні функціональних можливостей мікробіому як мікроекосистеми, регуляції периферичних біологічних годинників, а також у підтриманні гомеостазу печінки й кишечника [8, 23–25].

Мікробні продукти синхронізують метаболічну активність мікробіоти та організму, налаштовуючи периферичні циркадіанні годинники. За даними

доклінічних досліджень, додаткове введення КЖК (годування тварин через зонд, інтраперитонеальне введення чи додавання до середовища інкубації клітин) впливає на експресію генів-годинників та пов'язаних із ними генів, що відповідають за метаболізм глюкози та ліпідів. Це проявляється зсувом фаз зазначених генів у печінці, нирках та слинних залозах [8, 23].

Подібним чином, вторинні жовчні кислоти, наприклад, дезоксихолева кислота, зсували фазу експресії генів *Per1*, *Per2* та *Per3* у епітелії товстої кишки та змінювали експресію генів-годинників і ядерних рецепторів, включно з *Nr1d1* та *Rora* в клубовій та товстій кишках. Експресія гену *Dbp* (D-site albumin promoter binding protein), контрольованого циркадіанним годинником, також зазнавала змін в клубовій, товстій кишках та печінці [26]. Натомість сірководень демонстрував протилежний ефект, пригнічуючи ритмічну експресію *Bmal1* та *Per2* [8].

Дослідження на мишах, лікованих антибіотиками, а також на безмікробних мишах, показали, що мікробна ритмічність тісно пов'язана із коливаннями печінкового транскриптому [16, 27]. Антибіотики, які виснажують мікробіоту, перепрограмовували ритми печінкового транскриптому, зберігаючи ритмічність генів, пов'язаних із синтезом жирних кислот та сигналами інсуліна. Водночас окремі гени втрачали ритмічність, а інші, навпаки, її набували [16]. Хоча клінічні наслідки набуття ритмічності печінковим транскриптомом ще не з'ясовані, ймовірно, це свідчить про порушення метаболічного гомеостазу та можливе зниження ефективності обміну речовин.

Крім впливу на транскрипцію генів у тканині печінки, ритмічність мікробіому також підтримує гомеостаз кишечника. Добові коливання фекальних КЖК регулюють скорочення дистального відділу товстої кишки у мишей [24]. Антибіотикотерапія порушувала передачу сигналів від мікробних молекулярних патернів (наприклад, ЛПС) до рецепторів розпізнавання патернів у ЕКК, що призводило до змін у ритмічній експресії генів-годинників (*Bmal1*, *Cry1*, *Per1*, *Per2*) та ядерних рецепторів (*Rev-Erba*, *RORa*, *PPARa*) у цих клітинах. Введення ЛПС частково відновлювало ритмічну експресію цих генів, підкреслюючи роль мікробіоти у регуляції кишкового годинника [28]. Зазначимо, що порушення роботи молекулярного годинника призводило до надмірного вироблення кортикостерону в клубовій кишці, що викликало системні ефекти, такі як гіперкортикостеронемія, підвищення рівнів глюкози, тригліцеридів, вільних жирних кислот у крові та зниження рівня інсуліну [29].

Наведені взаємодії засвідчують, що мікробні коливання, які на перший погляд можуть здаватися лише відображенням доступності харчових субстратів, ймовірно, є ключовими для налаштування периферичних циркадіанних годинників і, зрештою, для підтримання метаболічного гомеостазу організму.

Фактори циркадіанного десинхронозу

Циркадіанний десинхроноз — це гостре або хронічне розузгодження внутрішніх біологічних ритмів із зовнішніми сигналами навколишнього середовища або між собою [30]. Таке розузгодження може бути наслідком впливу таких відомих зовнішніх факторів, як зміна часових поясів і робота позмінно, а також поведінкових моделей, включаючи нерегулярний або недостатній сон, вплив яскравого світла уночі та нерегулярний режим харчування [31]. Порушення режиму сну та часу прийомів їжі можуть послаблювати циркадну ритмічність і погіршувати гормональну регуляцію. Наприклад, у здорових людей обмеження сну до шести годин на добу протягом одного тижня зменшувало як кількість, так і амплітуду осцилюючих генів у транскриптомі крові [32]. Це може пояснювати, чому соціальний джет-лаг, який виникає при регулярному зміщенні графіку сну між робочими та вихідними днями, і характеризується скорочення сну у робочі дні, є ще одним поширеним фактором порушення циркадіанних ритмів [33].

Відтермінування прийомів їжі також впливає на циркадіанну регуляцію, змінюючи експресію гена *Per2* у жировій тканині та знижуючи добову амплітуду кортизолу [34].

Склад раціону відіграє власну роль у циркадіанній ритміці. Харчування із високим вмістом жирів (ВЖХ) пов'язують зі зміною експресії генів-годинників як у центральних, так і в периферичних тканинах [8, 35]. У здорових людей перехід з низько жирової дієти (30% жиру) на HFD (45% жиру) протягом шести тижнів затримував ритми кортизолу та впливав на експресію генів-годинників у моноцитах крові [36]. Крім того, було доведено, що такі речовини, як алкоголь і кофеїн, порушують циркадіанну регуляцію, погіршуючи сон, пригнічуючи секрецію мелатоніну та змінюючи інші ритмічні процеси [21, 37, 38].

Окрім поведінкових факторів, на циркадіанні ритми можуть впливати старіння та стан здоров'я, наприклад, метаболічні, психічні розлади і розлади сну [39–42]. Наприклад, у людей із безсонням змінюється секреція мелатоніну та кортизолу, а також ритм температури тіла [43, 44]. При старінні та на ранніх стадіях захворювань циркадіанне розузгодження може спершу виступати адаптивною відповіддю на фізіологічні виклики, випереджаючи полегшуючи подальшу ресинхронізацію [31]. Однак зі зниженням адаптаційних можливостей стійкий десинхроноз або повна втрата ритмічності можуть передбачати початок або прогресування хвороби. Наприклад, фрагментований сон і порушені ритми рухової активності у літніх людей можуть спостерігатися до маніфестації деменції та прогнозувати її розвиток [45]. У пацієнтів із хронічною хворобою нирок «non-dipper» патерн артеріального тиску (зниження артеріального тиску під час сну сягає менше ніж 10%) асоціюється з підвищеним нирковим і серцево-судинним ризиком [46].

Ліки, що змінюють експресію генів біологічного годинника, режим сну або секрецію мелатоніну, можуть додатково погіршувати фізіологічні показники [47–50]. Найпоширеніші фактори циркадіанного десинхронозу наведено на рис. 2.

На цьому рисунку фактори циркадіанного десинхронозу згруповані за категоріями: середовищні поведінкові, фізіологічні та патофізіологічні, а також фармакологічні фактори. Наведені десинхронізатори можуть змінювати експресію генів-годинників людини, структуру сну, гормональну регуляцію та метаболічні процеси, що потенційно призводить до негативних наслідків для здоров'я. * — деякі антидепресанти модулюють ритми секреції мелатоніну та кортизолу. Їх застосування у визначений час може сприяти узгодженню внутрішніх ритмів із зовнішніми сигналами. Створено у <https://BioRender.com>

Фактори циркадіанного десинхронозу		
Середовищні	Нічні зміни Джет лаг (перельоти зі зміною часових поясів) Світлове забруднення	
	Соціальний джет лаг/нерегулярний патерн сну Короткий/недостатній сон Нічне освітлення Пізні/ нерегулярні прийоми їжі Склад їжі (високожирове харчування) Стимулянти (кофеїн, алкоголь)	
Фізіологічні та патофізіологічні фактори	Старіння	
	Стан здоров'я	Розлади сну Метаболічні розлади Психоемоційні розлади Нейродегенеративні захворювання Серцево-судинні захворювання
Фармакологічні	Кортикостероїди Бета-блокатори Інсулін та гіпоглікемічні засоби Антидепресанти* /антипсихотики	

Рис. 2. Поширені фактори циркадіанного десинхронозу

Вплив циркадіанного десинхронозу на кишковий мікробіом

Більшість факторів циркадіанного десинхронозу можуть впливати на кишковий мікробіом, змінюючи його таксономічний склад та динамічну взаємодію із організмом господаря. Ці фактори порушують як центральні (втручання у цикл світло-темрява або генетичні мутації в супрахіазматичних ядрах), так і периферичні механізми (наприклад, нокаут генів-годинників у ЕКК), при цьому більшість доказів надходить із доклінічних досліджень [6, 8, 17].

Тваринні моделі з нокаутами годинникових генів допомагають з'ясувати інтеграцію кишкового мікробіому в систему циркадіанних ритмів та його відповідь на інші десинхронізатори. Наприклад, миші *Bmal1*^{-/-}, *Per1*²^{-/-} та *Bmal1**SCNfl*^{-/-} (без функціонуючого центрального годинника) продемонстрували зниження різноманіття та/або відмінності загального складу мікробіоти, а також втрату ритмічності деяких її таксонів й функціональних шляхів. Виявлені зміни стосувалися таксонів, які перетворюють жовчні кислоти у вторинні форми або продукують КЖК, і узгоджувалися із втратою ритмів цих метаболітів у випорожненнях [6, 7, 20]. Порушення ритмічності було виявлено для шляхів метаболізму цукрів та жирних кислот, а також шляхів ферментації КЖК [6].

Циркадіанний десинхроноз, індукований середовищними факторами, зокрема роботою позмінно, джет лагом або цілодобовим освітленням, впливав на кишковий мікробіом подібно до генетичних порушень. Імітації змінної роботи та джет лагу в доклінічних дослідженнях змінювали склад мікробіому з частковою втратою його ритмічності, що траплялося після змін в ритмах рухової активності та вживання їжі [6, 7]. Втрата мікробної ритмічності була пов'язана з метаболічними шляхами амінокислот, жирних кислот і цукрів, а також із ферментацією КЖК [6]. Фізіологічними наслідками десинхронозу були збільшене споживання їжі у період відпочинку та набір маси тіла, попри однакову калорійність раціону [6, 51, 52]. Додатково було зафіксовано розузгодження периферичних циркадіанних годинників у тканинах шлунково-кишкового тракту та печінки, що, ймовірно, було пов'язано із порушенням режиму споживання їжі та втратою мікробних коливань [6, 9, 51, 52]. Крім того, симуляція джет лагу призводила до підвищення проникності кишечника та збільшення експресії запальних цитокінів у тканині товстої кишки [9]. Безперервне освітлення мало мінімальний вплив на склад мікробіому, проте впливало на профіль плазмових метаболітів [53], проникність кишечника та експресію генів функціональних шляхів мікробіому [54].

В експериментах на стерильних (безмікробних) мишах або мишах після антибіотикотерапії, а також після пересадки фекальної мікробіоти, було показано, що кишкова мікробіота сприяє розвитку нездорового метаболічного фенотипу господаря на тлі моделювання циркадіанного десинхронозу. Це проявляється збільшенням маси тіла піддослідних тварин в групі, що зазнала

впливу десинхронозу, а також збільшенням у них маси жирової тканини, підвищенням рівня запальних маркерів у сироватці та інсулінорезистентністю [7, 55].

Додаткові підтвердження негативних ефектів десинхронозу по відношенню до мікробіому надають дослідження сну, режимів харчування та харчового патерну, в основі яких також лежать переважно доклінічні дослідження [8, 15, 55]. Zhang та співавт. виявили лише мінімальні зміни мікробіому у гризунів і відсутність змін у людей після гострого обмеження сну. Поодинокі зміни OTU були виявлені у щурів після 7 днів обмеження сну до 4 годин на добу, тоді як у людей не спостерігалось змін ані загального складу, ані відносної чисельності OTU після 5 днів обмеження сну до 4 годин на добу [56]. У той же час повне позбавлення сну в доклінічних і клінічних дослідженнях призводило до змін мікробного складу, підвищення проникності слизового бар'єру кишечника та активації запальної відповіді [10, 55, 57]. Так, 48-годинне позбавлення сну у щурів супроводжувалося зворотними змінами складу фекального мікробіому зі зниженням відносного вмісту деяких продуцентів КЖК, зниженням фекальної концентрації бутирату, а також змінами функціональної активності мікробіому [10]. Примітно, що функціональні шляхи мікробіому реагували на втручання швидше та потребували більше часу для відновлення, ніж власне склад [10]. В іншому дослідженні після тотального позбавлення сну протягом 72 годин у мишей спостерігали дисбіотичні зміни мікробіому та зниження рівня пропіонової кислоти у фекаліях. При цьому у проксимальному відділі товстої кишки знижувалася експресія генів-годинників і підвищувалася експресія TNF- α . Зниження експресії оклюдина у проксимальній кишці та значне підвищення TNF- α у плазмі підтверджувало дисфункцію кишкового бар'єра [57]. Досліди з безмікробними мишами та мишами без специфічних патогенів виявили у них відмінності у запальній відповіді на 24-годинне позбавлення сну. Так, у мишей без специфічних патогенів після добової депривації сну зріс рівень бактеріального ліпополісахариду та прозапальних цитокінів у сироватці на відміну від безмікробних тварин, що вказує на можливу роль кишкового мікробіому в індукції системної запальної реакції після депривації сну [55]. У іншому дослідженні хронічна фрагментація сну у мишей, викликана періодичною тактильною стимуляцією у пасивний період протягом 4 тижнів, призводила до підвищення споживання їжі, зворотного збільшення вмісту вісцерального жиру та змін кишкового мікробіому. Відмінності загального складу кишкового мікробіому стали очевидними лише починаючи з третього тижня фрагментації сну і супроводжувалися системним запаленням та інсулінорезистентністю, ймовірно зумовленими підвищенням проникності кишечника [58].

Що стосується харчування, ВЖХ не лише змінювало добовий патерн споживання їжі, але й порушувало ритмічність складу мікробіоти та вмісту КЖК у випорожненнях [8, 15, 25].

Циркадіанно-специфічний ефект хронічних захворювань по відношенню до кишкового мікробіому можна розглянути на прикладі ЦД2. У мишей із діабетом, які зберігали нормальний добовий ритм активності та прийому їжі, спостерігається послаблення, втрата або зсув ритмічності окремих бактеріальних таксонів. Більше того, у цих тварин відзначалося спотворення циклічності функціональної активності мікробіому та плазмового метаболізму. У пасивний період мікробіом діабетичних мишей був збагачений шляхами, що відповідали за підвищене виробництво енергії, тоді як у контрольних тварин домінували шляхи деградації ксенобіотиків [59]. Втрата осциляцій на рівні типів та OTU також була виявлена в учасників з ожирінням і ЦД2. Функціональні шляхи мікробіому, які відрізняли учасників із ЦД2 від контролю, були пов'язані з аритмічними OTU. Водночас у передіабетичних пацієнтів ритмічні OTU спостерігалися, але в меншій кількості, ніж у здорових обстежених [19]. Це свідчить про те, що в міру прогресування захворювання від передіабету до діабету аритмічність мікробіому зростає. Крім того, було показано, що втрата мікробної ритмічності може передбачати ризик розвитку ЦД2 у пацієнтів протягом п'яти років після початкового відбору проб. Порушення ритмічності кишкової мікробіоти при ЦД2 може бути пов'язане з дією інсуліну, сигнали якого в неправильний час здатні «перезапустити» циркадіанний годинник [60]. З іншого боку, це узгоджується з іншими прикладами порушених циклічних функцій при маніфестних захворюваннях, таких як ритм артеріального тиску при гіпертензії [39] або коливання плазмового метаболізму при ожирінні [40]. У хронобіологічних дослідженнях зміни періодичних функцій, зокрема втрата ритмічності, можуть розглядатися як причина, симптом або наслідок захворювання залежно від умов [38]. Зміни ритмів можуть бути початково адаптивними, проте їхні довгострокові наслідки залежать від сили десинхронізатора та тривалості його впливу [31]. Найімовірніше, при метаболічних захворюваннях, як це спостерігалось у когорті KORA, втрата ритмічності мікробіому є водночас і симптомом, і наслідком ЦД2, але її зв'язок із метагеномними функціональними шляхами може свідчити про участь у прогресуванні захворювання.

Висновок

На сьогодні продемонстровано вагому роль кишкового мікробіому у функціональних ритмах шлунково-кишкового тракту, а також в узгодженні периферичних циркадіанних годинників та пов'язаних із ними метаболічних ритмів із циклами сон-активність, а також світло-темрява. У доклінічних дослідженнях погіршення взаємодії мікробіому із організмом господаря на тлі впливу факторів циркадіанного десинхронозу та втрата ритмічності мікробіому розглядаються як один із механізмів, що сприяють погіршенню метаболічного здоров'я. Важливо, що функціональність мікробіому може бути більш чутливою до факторів циркадіанного десинхронозу, ніж її різноманіття

чи склад. Однак залишається незрозумілим, якою мірою доклінічні результати можуть бути екстрапольовані у клінічну практику. Подальше вивчення взаємозв'язків між кишковим мікробіомом та ритмічністю організму людини має слугувати розробці новітніх лікувальних стратегій задля покращення метаболічного здоров'я.

Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів. Дана публікація ґрунтується на оновленому та доповненому матеріалі, опублікованому авторами раніше: Romanenko M, Bartsch M, Piven L, Hahn A, Müller M. Gut microbiota and circadian disruption in humans: Is there a rationale for metabolic disorders? *Chronobiol Int.* 2025;Jul 31:1–21. DOI: 10.1080/07420528.2025.2536521

Список використаних джерел:

1. Chaput J-P, McHill AW, Cox RC, Broussard JL, Dutil C, da Costa BGG, et al. The role of insufficient sleep and circadian misalignment in obesity. *Nature reviews. Endocrinology.* 2023;19(2):82. DOI: 10.1038/s41574-022-00747-7
2. Zhang C, Qin G. Irregular sleep and cardiometabolic risk: Clinical evidence and mechanisms. *Frontiers in cardiovascular medicine.* 2023;10:1059257. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1059257
3. Gao Y, Gan T, Jiang L, Yu L, Tang D, Wang Y, et al. Association between shift work and risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies. *Chronobiology international.* 2020;37(1):29. DOI: 10.1080/07420528.2019.1683570
4. Berg G, Rybakova D, Fischer D, Cernava T, Vergès M-CC, Charles T, et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome.* 2020;8(1):103. DOI: 10.1186/s40168-020-00875-0
5. Dabke K, Hendrick G, Devkota S. The gut microbiome and metabolic syndrome. *The Journal of clinical investigation.* 2019;129(10):4050. DOI: 10.1172/JCI129194
6. Altaha B, Heddes M, Pilorz V, Niu Y, Gorbunova E, Gigl M, et al. Genetic and environmental circadian disruption induce weight gain through changes in the gut microbiome. *Molecular Metabolism.* 2022;66:101628. DOI: 10.1016/j.molmet.2022.101628
7. Thaïss CA, Zeevi D, Levy M, Zilberman-Schapira G, Suez J, Tengeler AC, et al. T ranskingdom control of microbiota diurnal oscillations promotes metabolic homeostasis. *Cell.* 2014;159(3):514. DOI: 10.1016/j.cell.2014.09.048
8. Leone V, Gibbons SM, Martinez K, Hutchison AL, Huang EY, Cham CM, et al. Effects of diurnal variation of gut microbes and high-fat feeding on host circadian clock function and metabolism. *Cell host & microbe.* 2015;17(5): 681. DOI: 10.1016/j.chom.2015.03.006
9. Hu L, Li G, Shu Y, Hou X, Yang L, Jin Y. Circadian dysregulation induces alterations of visceral sensitivity and the gut microbiota in Light/Dark phase shift mice. *Front. Microbiol.* 2022;13:935919. DOI: 10.3389/fmicb.2022.935919
10. Wang Z, Yuan K, Ji Y-B, Li S-X, Le Shi, Wang Z, et al. Alterations of the Gut Microbiota in Response to Total Sleep Deprivation and Recovery Sleep in Rats. *Nature and Science of Sleep.* 2022;14:121. DOI: 10.2147/NSS.S334985
11. Bass J. Circadian topology of metabolism. *Nature* 2012;491(7424):348. DOI: 10.1038/nature11704

12. Cox KH, Takahashi JS. Circadian clock genes and the transcriptional architecture of the clock mechanism. *Journal of molecular endocrinology*. 2019;63(4):R93-R102. DOI: 10.1530/JME-19-0153
13. Mehta RS, Abu-Ali GS, Drew DA, Lloyd-Price J, Subramanian A, Lochhead P, et al. Stability of the human faecal microbiome in a cohort of adult men. *Nature microbiology*. 2018;3(3):347. DOI: 10.1038/s41564-017-0096-0
14. Parkar SG, Kalsbeek A, Cheeseman JF. Potential Role for the Gut Microbiota in Modulating Host Circadian Rhythms and Metabolic Health. *Microorganisms*. 2019;7(2):41. DOI: 10.3390/microorganisms7020041
15. Zarrinpar A, Chaix A, Yooseph S, Panda S. Diet and feeding pattern affect the diurnal dynamics of the gut microbiome. *Cell metabolism*. 2014;20(6):1006. DOI: 10.1016/j.cmet.2014.11.008
16. Thaïss CA, Levy M, Korem T, Dohnalová L, Shapiro H, Jaitin DA, et al. Microbiota Diurnal Rhythmicity Programs Host Transcriptome Oscillations. *Cell*. 2016;167(6):1495–1510. DOI: 10.1016/j.cell.2016.11.003
17. Heddes M, Altaïa B, Niu Y, Reitmeier S, Kleigrew K, Haller D, et al. The intestinal clock drives the microbiome to maintain gastrointestinal homeostasis. *Nature Communications*. 2022;13(1):6068. DOI: 10.1038/s41467-022-33609-x
18. Kaczmarek JL, Musaad SM, Holscher HD. Time of day and eating behaviors are associated with the composition and function of the human gastrointestinal microbiota. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2017;106(5):1220. DOI: 10.3945/ajcn.117.156380
19. Reitmeier S, Kiessling S, Clavel T, List M, Almeida EL, Ghosh TS, et al. Arrhythmic Gut Microbiome Signatures Predict Risk of Type 2 Diabetes. *Cell host & microbe*. 2020;28(2):258–272. DOI: 10.1016/j.chom.2020.06.004
20. Liang X, Bushman FD, FitzGerald GA. Rhythmicity of the intestinal microbiota is regulated by gender and the host circadian clock. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2015;112(33):10479. DOI: 10.1073/pnas.1501305112
21. Swanson GR, Siskin J, Gorenz A, Shaikh M, Raeis S, Fogg L, et al. Disrupted diurnal oscillation of gut-derived Short chain fatty acids in shift workers drinking alcohol: Possible mechanism for loss of resiliency of intestinal barrier in disrupted circadian host. *Translational research the journal of laboratory and clinical medicine*. 2020;221:97. DOI: 10.1016/j.trsl.2020.04.004
22. Minnebo Y, Paepe K de, Raes J, van de Wiele T. Eating patterns contribute to shaping the gut microbiota in the mucosal simulator of the human intestinal microbial ecosystem. *FEMS microbiology ecology*. 2023;99(12):149. DOI: 10.1093/femsec/fiad149
23. Tahara Y, Yamazaki M, Sukigara H, Motohashi H, Sasaki H, Miyakawa H, et al. Gut Microbiota-Derived Short Chain Fatty Acids Induce Circadian Clock Entrainment in Mouse Peripheral Tissue. *Scientific Reports*. 2018;8(1):1395. DOI:10.1038/s41598-018-19836-7
24. Segers A, Desmet L, Thijs T, Verbeke K, Tack J, Depoortere I. The circadian clock regulates the diurnal levels of microbial short-chain fatty acids and their rhythmic effects on colon contractility in mice. *Acta physiologica*. 2019;225(3):e13193. DOI: 10.1111/apha.13193
25. Munyoki SK, Goff JP, Kolobaric A, Long A, Mullett SJ, Burns JK, et al. Intestinal microbial circadian rhythms drive sex differences in host immunity and metabolism. *iScience*. 2023;26(10):107999. DOI: 10.1016/j.isci.2023.107999

26. Govindarajan K, MacSharry J, Casey PG, Shanahan F, Joyce SA, Gahan CGM. Unconjugated Bile Acids Influence Expression of Circadian Genes: A Potential Mechanism for Microbe-Host Crosstalk. *PloS one*. 2016;11(12):e0167319. DOI: 10.1371/journal.pone.0167319
27. Frazier K, Manzoor S, Carroll K, DeLeon O, Miyoshi S, Miyoshi J, et al. Gut microbes and the liver circadian clock partition glucose and lipid metabolism. *The Journal of clinical investigation*. 2023;133(18):162515. DOI: 10.1172/JCI162515
28. Mukherji A, Kobiita A, Ye T, Chambon P. Homeostasis in intestinal epithelium is orchestrated by the circadian clock and microbiota cues transduced by TLRs. *Cell*. 2013;153(4):812. DOI: 10.1016/j.cell.2013.04.020
29. Mortaş H, Bilici S, Öztürk H, Karakan T. Changes in intestinal parameters and their association with dietary patterns in rotational shift workers. *Chronobiology international*. 2022;39(6):872. DOI: 10.1080/07420528.2022.2044349
30. Chronobiology and chronomedicine: Handbook: OOO MIA; 2012. 488.
31. Vetter C. Circadian disruption: What do we actually mean? *The European journal of neuroscience*. 2020;51(1):531. DOI: 10.1111/ejn.14255
32. Möller-Levet CS, Archer SN, Bucca G, Laing EE, Slak A, Kabiljo R, et al. Effects of insufficient sleep on circadian rhythmicity and expression amplitude of the human blood transcriptome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2013;110(12):E1132–41. DOI: 10.1073/pnas.1217154110
33. Roenneberg T, Pilz LK, Zerbini G, Winnebeck EC. Chronotype and Social Jetlag: A (Self-) Critical Review. *Biology*. 2019;8(3):54. DOI: 10.3390/biology8030054
34. Bandín C, Scheer FAJL, Luque AJ, Ávila-Gandía V, Zamora S, Madrid JA, et al. Meal timing affects glucose tolerance, substrate oxidation and circadian-related variables: A randomized, crossover trial. *International journal of obesity*. 2015;39(5):828. DOI: 10.1038/ijo.2014.182
35. Kohsaka A, Laposky AD, Ramsey KM, Estrada C, Joshu C, Kobayashi Y, et al. High-Fat Diet Disrupts Behavioral and Molecular Circadian Rhythms in Mice. *Cell metabolism*. 2007;6(5):414. DOI: 10.1016/j.cmet.2007.09.006
36. Pivovarova O, Jürchott K, Rudovich N, Hornemann S, Ye L, Möckel S, et al. Changes of Dietary Fat and Carbohydrate Content Alter Central and Peripheral Clock in Humans. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015;100(6):2291. DOI: 10.1210/jc.2014-3868
37. Burke TM, Markwald RR, McHill AW, Chinoy ED, Snider JA, Bessman SC, et al. Effects of caffeine on the human circadian clock in vivo and in vitro. *Science translational medicine*. 2015;7(305):305ra146. DOI: 10.1126/scitranslmed.aac5125
38. He S, Hasler BP, Chakravorty S. Alcohol and sleep-related problems. *Current opinion in psychology*. 2019;30:117. DOI: 10.1016/j.copsyc.2019.03.007
39. Gumz ML, Shimbo D, Abdalla M, Balijepalli RC, Benedict C, Chen Y, et al. Toward Precision Medicine: Circadian Rhythm of Blood Pressure and Chronotherapy for Hypertension — 2021 NHLBI Workshop Report. *Hypertension (Dallas, Tex. 1979)*. 2023;80(3):503. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19372
40. Isherwood CM, van der Veen DR, Johnston JD, Skene DJ. Twenty-four-hour rhythmicity of circulating metabolites: effect of body mass and type 2 diabetes. *The FASEB Journal*. 2017;31(12) 5557. DOI: 10.1096/fj.201700323R
41. Hood S, Amir S. The aging clock: circadian rhythms and later life. *The Journal of clinical investigation*. 2017;127(2):437. DOI: 10.1172/JCI90328.
42. Lack LC, Micic G, Lovato N. Circadian aspects in the aetiology and pathophysiology of insomnia. *Journal of sleep research*. 2023;32(6):e13976. DOI: 10.1111/jsr.13976

43. Lack LC, Wright HR. Circadian Rhythms and Insomnia. In: Attarian HP, Schuman C, editors. *Clinical Handbook of Insomnia*. Totowa, NJ: Humana Press; 2010:243.
44. Vargas I, Vgontzas AN, Abelson JL, Faghih RT, Morales KH, Perlis ML. Altered ultradian cortisol rhythmicity as a potential neurobiologic substrate for chronic insomnia. *Sleep medicine reviews*. 2018;41:234. DOI: 10.1016/j.smrv.2018.03.003
45. Musiek ES, Holtzman DM. Mechanisms linking circadian clocks, sleep, and neurodegeneration. *Science*. 2016;354(6315):1004. DOI: 10.1126/science.aah4968
46. Minutolo R, Agarwal R, Borrelli S, Chiodini P, Bellizzi V, Nappi F, et al. Prognostic role of ambulatory blood pressure measurement in patients with nondialysis chronic kidney disease. *Archives of internal medicine*. 2011;171(12):1090.
47. Minnetti M, Hasenmajer V, Pofi R, Venneri MA, Alexandraki KI, Isidori AM. Fixing the broken clock in adrenal disorders: focus on glucocorticoids and chronotherapy. *The Journal of endocrinology*. 2020;246(2):R13–R31. DOI: 10.1530/JOE-20-0066
48. Moon E, Lavin P, Storch K-F, Linnaranta O. Effects of antipsychotics on circadian rhythms in humans: a systematic review and meta-analysis. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2021;108:110162. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2020.110162
49. Silva S, Bicker J, Falcão A, Fortuna A. Antidepressants and Circadian Rhythm: Exploring Their Bidirectional Interaction for the Treatment of Depression. *Pharmaceutics*. 2021;13(11):1975. DOI: 10.3390/pharmaceutics13111975
50. Stoschitzky K, Sakotnik A, Lercher P, Zweiker R, Maier R, Liebmann P, et al. Influence of beta-blockers on melatonin release. *European journal of clinical pharmacology*. 1999;55(2):111.
51. Desmet L, Thijs T, Segers A, Verbeke K, Depoortere I. Chronodisruption by chronic jetlag impacts metabolic and gastrointestinal homeostasis in male mice. *Acta physiologica*. 2021;233(4):e13703. DOI: 10.1111/apha.13703
52. Voigt RM, Forsyth CB, Green SJ, Mutlu E, Engen P, Vitaterna MH, et al. Circadian disorganization alters intestinal microbiota. *PloS one*. 2014;9(5):e97500.
53. Kim Y-M, Snijders AM, Brislawn CJ, Stratton KG, Zink EM, Fansler SJ, et al. Light-Stress Influences the Composition of the Murine Gut Microbiome, Memory Function, and Plasma Metabolome. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2019;6:108. DOI: 10.3389/fmolb.2019.00108
54. Deaver JA, Eum SY, Toborek M. Circadian Disruption Changes Gut Microbiome Taxa and Functional Gene Composition. *Front. Microbiol*. 2018;9:737. DOI: 10.3389/fmicb.2018.00737
55. Wang Z, Chen W-H, Li S-X, He Z-M, Zhu W-L, Ji Y-B, et al. Gut microbiota modulates the inflammatory response and cognitive impairment induced by sleep deprivation. *Molecular psychiatry*. 2021;26(11):6277. DOI: 10.1038/s41380-021-01113-1
56. Zhang SL, Bai L, Goel N, Bailey A, Jang CJ, Bushman FD, et al. Human and rat gut microbiome composition is maintained following sleep restriction. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2017;114(8):E1564–E1571. DOI: 10.1073/pnas.1620673114
57. Yang D-F, Huang W-C, Wu CW, Huang C-Y, Yang Y-CSH, Tung Y-T. Acute sleep deprivation exacerbates systemic inflammation and psychiatry disorders through gut microbiota dysbiosis and disruption of circadian rhythms. *Microbiological research*. 2023;268:127292. DOI: 10.1016/j.micres.2022.127292

58. Poroyko VA, Carreras A, Khalyfa A, Khalyfa AA, Leone V, Peris E, et al. Chronic Sleep Disruption Alters Gut Microbiota, Induces Systemic and Adipose Tissue Inflammation and Insulin Resistance in Mice. *Scientific Reports*. 2016;6:35405.
59. Beli E, Prabakaran S, Krishnan P, Evans-Molina C, Grant MB. Loss of Diurnal Oscillatory Rhythms in Gut Microbiota Correlates with Changes in Circulating Metabolites in Type 2 Diabetic db/db Mice. *Nutrients*. 2019;11(10):2310. DOI: 10.3390/nu11102310
60. Crosby P, Hamnett R, Putker M, Hoyle NP, Reed M, Karam CJ, et al. Insulin/IGF-1 Drives PERIOD Synthesis to Entrain Circadian Rhythms with Feeding Time. *Cell*. 2019;177(4):896–909.e20. DOI: 10.1016/j.cell.2019.02.017

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ:

Харченко Наталія Вячеславівна — доктор медичних наук, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, Київ, Україна, 04112; email: gastro_endo@ukr.net; ORCID: 0000-0002-6683-3748

Романенко Мар'яна Станіславівна — кандидат медичних наук, ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», вул. Вишгородська, 67, Київ, Україна, 04114, Київ, Україна, email: mr@geront.kiev.ua; ORCID: 0000-0003-1465-9220

Півень Любов Валентинівна — науковий співробітник лаб. геродієтики ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», вул. Вишгородська, 67, 04114, Київ, Україна, email: lubov.pvn@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3063-5544

Синєок Людмила Леонідівна — кандидат медичних наук, ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», вул. Вишгородська, 67, Київ, Україна, 04114, Київ, Україна, email: sineokll@ukr.net; ORCID: 0000-0002-6870-8529

Гавалко Анна Василівна — кандидат медичних наук, ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», вул. Вишгородська, 67, Київ, Україна, 04114, Київ, Україна, email: gavalkoanna@ukr.net; ORCID: 0000-0003-2607-9194

Бартш Мадлін — аспірант Інституту харчових наук і єдиного здоров'я, Університет Ляйбніца в Ганновері, Прем'єр пол, 30, 30167, Ганновер, Німеччина, email: bartsch@foh.uni-hannover.de; ORCID: 0009-0002-7505-9763

Андреас Хан — професор, голова Відділу харчування людини Інституту харчових наук і єдиного здоров'я, Університет Ляйбніца в Ганновері, Прем'єр пол, 30, 30167, Ганновер, Німеччина, email: hahn@foh.uni-hannover.de; ORCID: 0000-0001-8459-6582

Маттеа Мюллер — доктор філософії, постдокторант Інституту харчових наук і єдиного здоров'я, Університет Ляйбніца в Ганновері, Прем'єр пол, 30, 30167, Ганновер, Німеччина, email: mueller@nutrition.uni-hannover.de; ORCID: 0000-0002-3340-5122

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Kharchenko Nataliya Vyacheslavivna — Professor, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Gastroenterology, Dietetics and Endoscopy of the P. L. Shupyk National University of Health Care of Ukraine, 9 Dorogozhytska St., 04112, Kyiv, Ukraine, email: gastro_endo@ukr.net; ORCID: 0000-0002-6683-3748

Romanenko Maryana Stanislavivna — Candidate of Medical Sciences, D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, 67, Vyshhorodska st., Kyiv, Ukraine, 04114; email: gastro_endo@ukr.net; ORCID: 0000-0002-6683-3748

Piven Lyubov Valentynivna — Researcher, Gerodietetics Lab, D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, 67, Vyshhorodska st., Kyiv, Ukraine, 04114; email: lubov.pvn@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3063-5544

Syneok Lyudmila Leonidivna — Candidate of Medical Sciences, D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, 67, Vyshhorodska st., Kyiv, Ukraine, 04114; email: sineokll@ukr.net; ORCID: 0000-0002-6870-8529

Havalko Anna Vasylivna — PhD, D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, 67, Vyshhorodska st., Kyiv, Ukraine, 04114; email: gavalkoanna@ukr.net; ORCID: 0000-0003-2607-9194

Bartsch Madlin — PhD student, Institute for Food Sciences and One Health, Leibniz University of Hannover, Prämier pol, 30, 30167, Hannover, Germany, email: bartsch@foh.uni-hannover.de; ORCID: 0009-0002-7505-9763

Andreas Hahn — Professor, Head of the Department of Human Nutrition, Institute for Food Sciences and One Health, Leibniz University of Hannover, Prämier pol, 30, 30167, Hannover, Germany; email: hahn@foh.uni-hannover.de; ORCID: 0000-0001-8459-6582

Mattea Müller — PhD, Postdoctoral Fellow, Institute for Nutritional Sciences and One Health, Leibniz University Hannover, Prämier pol, 30, 30167, Hannover, Germany; email: mueller@nutrition.uni-hannover.de; ORCID: 0000-0002-3340-5122

Як цитувати:

Харченко Н., Романенко М., Півень Л., Синеок Л., Гавалко А., Бартш М., Хан А., Мюллер М. Циркадна регуляція і кишковий мікробіом: механізми взаємодії. Проблеми старіння і довголіття. 2025;30(3):129–146

DOI: 10.71012/pro-ageing-2025-3-08