

Нарушение циркадного ритма как фактор развития метаболически нездорового ожирения

А.С. Аметов^{1, 2}, А.А. Косян^{3, 4} ✉

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, г. Москва

² ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

³ ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр космической медицины и биологии» ФМБА России, медико-санитарная часть № 1; Россия, г. Москва

⁴ ГБУЗ «Городская поликлиника № 12 Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель. На основании анализа данных современной научной литературы продемонстрировать влияние циркадной системы на функцию жировой ткани и на формирование метаболически нездорового ожирения.

Основные положения. Циркадная система регулирует метаболические процессы через сложные нейроэндокринные пути, влияя на ключевые структуры клеток. Центральные и периферические циркадные часы приспособливают функции органов и систем к циклам сна/бодрствования и питания/голодания, внося значительный вклад в поддержание метаболизма организма в состоянии равновесия. На уровне жировой ткани циркадная система регулирует липогенез и липолиз, кроме того, участвует в процессе секреции адипоцитокинов. Циркадная регуляция активности липогенеза и липолиза осуществляется в основном через влияние на процессы транскрипции генов ряда ключевых ферментов жировой ткани, участвующих в обоих процессах. Нарушение циркадного ритма приводит к метаболическому, гормональному и энергетическому дисбалансу. В результате нарушения циркадного ритма меняются эндокринная функция жировой ткани, липидный состав и вариабельность уровня глюкозы в крови, а также чувствительность к инсулину, что может стать причиной развития метаболически нездорового ожирения.

Заключение. Циркадная система является координатором поведенческих и физиологических функций человека в зависимости от времени суток. Периферические циркадные осцилляторы, подчиняясь центральным циркадным часам, регулируют метаболические процессы на уровне жировой ткани, печени, почек, мышц и др. Скоординированная работа всей этой системы обеспечивает гомеостаз энергии. Нарушение циркадного ритма может способствовать развитию ожирения, сахарного диабета, заболеваний сердечно-сосудистой системы и стать причиной метаболически нездорового ожирения, а здоровый образ жизни, оптимизация графика работы и устранение нарушений сна улучшают метаболические процессы.

Ключевые слова: циркадная система, жировая ткань, метаболически нездоровое ожирение.

Для цитирования: Аметов А.С., Косян А.А. Нарушение циркадного ритма как фактор развития метаболически нездорового ожирения. Доктор.Ру. 2025;24(4):79–84. DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-4-79-84

Circadian Rhythm Disorder as a Factor in the Development of Metabolically Unhealthy Obesity

A.S. Ametov^{1, 2}, A.A. Kosyan^{3, 4} ✉

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Moscow, Russian Federation

² Botkin Hospital; Moscow, Russian Federation

³ Federal Scientific and Clinical Center for Space Medicine and Biology, Medical and Sanitary Unit No. 1; Moscow, Russian Federation

⁴ Moscow City Polyclinic No. 12; Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. Based on the analysis of data from modern scientific literature, to demonstrate the influence of the circadian system on the function of adipose tissue and on the formation of metabolically unhealthy obesity.

Key points. The circadian system regulates metabolic processes through complex neuroendocrine pathways, affecting key cellular structures. The central and peripheral circadian rhythms adapt the functions of organs and systems to sleep/wake and nutrition/starvation cycles, making a significant contribution to maintaining the body's metabolism in a state of equilibrium. At the level of adipose tissue, the circadian system regulates lipogenesis and lipolysis, and is also involved in the secretion of adipocytokines. Circadian regulation of the activity of lipogenesis and lipolysis is carried out mainly due to the influence on the processes of gene transcription of a number of key enzymes of adipose tissue involved in both processes. Disruption of the circadian rhythm leads to metabolic, hormonal, and energy imbalances. As a result of circadian rhythm disorders, the endocrine function of adipose tissue, lipid composition and variability of blood glucose levels, as well as insulin sensitivity, change, which can lead to the development of metabolically unhealthy obesity.

Conclusion. The circadian system is the coordinator of human behavioral and physiological functions depending on the time of day. Peripheral circadian oscillators, obeying the central circadian clock, regulate metabolic processes at the level of adipose tissue, liver, kidneys, muscles, etc. The coordinated operation of this entire system ensures energy homeostasis. Circadian rhythm disorders can contribute

✉ Косян Анюта Амаяковна / Kosyan, A.A. — E-mail: anyuta.kosyan@mail.ru

to the development of obesity, diabetes mellitus, and diseases of the cardiovascular system and cause metabolically unhealthy obesity, while a healthy lifestyle, optimizing work schedules, and eliminating sleep disorders improve metabolic processes.

Keywords: circadian system, adipose tissue, metabolically unhealthy obesity.

For citation: Ametov A.S., Kosyan A.A. Circadian rhythm disorder as a factor in the development of metabolically unhealthy obesity. Doctor.Ru. 2025;24(4):79–84. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-4-79-84

Понятие метаболизма энергии живых существ включает совокупность химических процессов, которые лежат в основе получения, преобразования, хранения и расщепления питательных веществ. Все эти процессы должны строго регулироваться во времени и пространстве, чтобы обеспечить метаболический гомеостаз в среде, характеризующейся циклами, такими как смена дня и ночи [1, 2]. Большинство организмов выработали эндогенные циркадные часы для достижения данной цели [3, 4]. У млекопитающих возникла целая система, состоящая из сети клеточных часов, работа которых координируется водителем ритма, находящимся в супрахиазматических ядрах (СХЯ) гипоталамуса. Регуляция обмена веществ со стороны циркадной системы осуществляется как на клеточном и тканевом уровнях, так и на уровнях органов и систем [5, 6].

Центральная часть циркадной системы и метаболические процессы тесно связаны друг с другом через сложные поведенческие, нервные и эндокринные пути. Центральная часть циркадной системы выступает в роли координатора и обеспечивает нормальное функционирование организма в соответствии с требованиями внутренней и внешней среды [5, 6].

Периферические осцилляторы локализованы в печени, скелетных мышцах, жировой ткани, щитовидной железе, эндокринной части поджелудочной железы и других органах. Они, подчиняясь центральному осциллятору, регулируют физиологические и обменные процессы на уровнях клеток и тканей организма [7, 8]. Циркадная система ежедневно приспосабливает функции органов и систем к циклам сна/бодрствования и питания/голодания, внося значительный вклад в поддержание метаболизма организма в состоянии равновесия (рис. 1) [9, 10].

Во время бодрствования (активная фаза) с приемом пищи происходят активное поступление энергии, ее расход и запасаение в организме. Во время сна (фаза отдыха) с прекращением поступления энергии в виде питательных веществ снижается и дальнейшее ее запасаение, а также с резким снижением двигательной активности уменьшается и интенсивность расхода энергии (рис. 2).

Поступающая в организм с пищей энергия запасается в органах депо, основными из которых являются жировая ткань, печень, мышцы и почки. Адекватное реагирование органов депо на энергетические потребности организма, распределение и организация всех физиологических и поведенческих процессов с учетом активной фазы дня и фазы отдыха регулируются как периферическим, так и центральным звеном циркадной системы.

Важно отметить, что молекулярный состав циркадных осцилляторов практически идентичен у разных типов клеток, включая и клетки жировой, печеночной, поджелудочной тканей [11, 12].

Работа молекулярных осцилляторов, в основе которых лежит периодическая 24-часовая экспрессия молекулярных компонентов, осуществляется в основном транскрипционно-трансляционной петлей обратной связи, где отличают

петлю активации (положительной обратной связи) и петлю подавления (отрицательной обратной связи) транскрипции. Положительная петля образована генами *Clock*¹, *Bmal1*²

Рис. 1. Влияние циркадной системы на органы и ткани. *Иллюстрация авторов*

Fig. 1. The influence of the circadian system on organs and tissues. *Illustration by the authors*

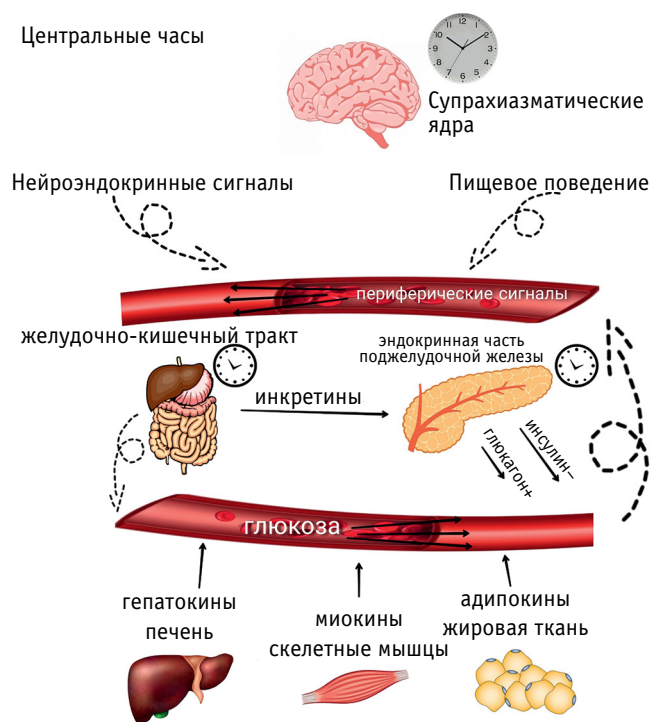


Рис. 2. Энергетический баланс организма. *Иллюстрация авторов*

Fig. 2. The energy balance of the body. *Illustration by the authors*



¹ *Circadian locomotor output cycles kaput* — циркадный прерыватель циклов двигательной активности.

² *Brain and muscle aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like protein 1* — мозговой и мышечный арилуглеводородный рецептор ядерного транслокатороподобного белка 1.

и факторами BMAL1 и CLOCK, а отрицательная петля — генами *Per1-3*³, *Cry1-2*⁴, *Rev-erba*⁵, *Ror-α*⁶ и факторами CRY, PER, RORA и REV-ERB с кофакторами NCOR и HDAC3.

В этом процессе транскрипционные факторы CLOCK и BMAL1 активируют транскрипцию генов *Per1-3* и *Cry1-2*. В результате образующиеся белки CRY и PER, ингибируя действие BMAL1 и CLOCK, снижают интенсивность собственной транскрипции. В течение ночи уровни белков PER и CRY достигают минимума, а содержание CLOCK и BMAL1 постепенно увеличивается. Утром вновь CLOCK и BMAL1 увеличивают экспрессию генов *Per1-3* и *Cry1-2*, и начинается новый 24-часовой клеточный цикл (рестарт).

Кроме того, гетеродимер CLOCK и BMAL1 связывается с E-box⁷ промоторами генов *Rev-erba* и *Ror-α*. После этого факторы RORA и REV-ERB конкурируют за связывание с последовательностью одиночного ядерного рецептора RORE в промоторной области гена *Bmal1*. Антагонистические воздействия факторов RORA и REV-ERB на транскрипцию гена *Bmal1* генерируют ритмический уровень BMAL1, следовательно, и уровень гетеродимера CLOCK и BMAL1, что добавляет устойчивость и точность ритмичности молекулярных биологических часов (рис. 3) [12].

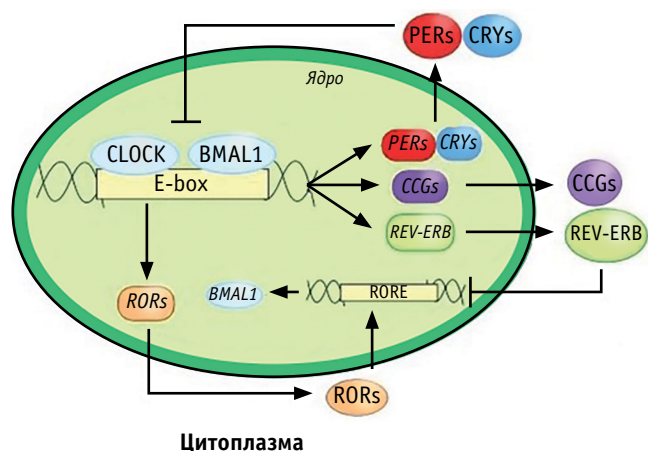
Такая скоординированная работа молекулярных часов обеспечивает примерно 24-часовую цикличность обменных процессов, осуществляя метаболическое программирование посредством контроля транскрипции многих генов, так называемых clock control genes, включенных во многие биоэнергетические процессы и кодирующих пептиды, клеточные ионные каналы, киназы, ферменты и транскрипционные факторы.

ЦИРКАДНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ФУНКЦИЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Одной из основных функций белой жировой ткани является хранение энергии. Глюкоза и жирные кислоты, полученные из липопротеинов, поглощаются адипоцитом, где они преобразуются в триглицериды. При необходимости триглицериды расщепляются в процессе липолиза и высвобождаются в виде глицерина и жирных кислот, которые затем могут использоваться в качестве источников энергии другими органами [13, 14].

Рис. 3. Работа циркадных генов [12]

Fig. 3. The work of circadian genes [12]



³ Period — период.

⁴ Cryptochrome — криптохром.

⁵ Nuclear receptor subfamily 1, group D, member 1 — ядерный рецептор подсемейства 1, группа D, член 1.

⁶ Transmembrane receptor protein tyrosine kinase — трансмембранная рецепторная протеинтирозинкиназа.

⁷ Enhancer box — блок усилителя, или коробка усилителя.

Исследования показывают, что периферические циркадные осцилляторы (циркадные часы), находящиеся в жировой ткани, регулируют экспрессию от 5 до 20% тканеспецифичных генов, участвующих в обменных процессах [15]. В свою очередь, жировая ткань способна передавать информацию о состоянии энергетических запасов и метаболических процессов от периферии в центральную нервную систему с помощью гормонов жировой ткани (адипоцитокинов) [16].

Циркадная система играет важную роль в регуляции липогенеза и липолиза в жировой ткани [15]. Механизмы циркадной регуляции активности липогенеза и липолиза действуют в основном через влияние на процессы транскрипции генов ряда ключевых ферментов жировой ткани, участвующих в обоих процессах (липопротеинлипазы, липазы и др.) [17, 18].

Важно отметить, что уровни многих циркулирующих метаболитов, в том числе свободных жирных кислот, триглицеридов и глицерина, имеют циркадные колебания, что указывает на определенную роль эндогенных циркадных часов в регуляции липидного профиля плазмы (рис. 4) [19].

Вышеописанные действия циркадной системы на функции жировой ткани, а также на липидный профиль плазмы продемонстрированы как на экспериментальных животных, так и на людях.

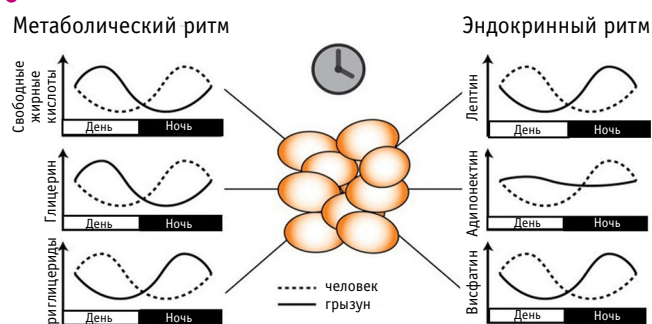
Исследования на животных выявили, что периферические осцилляторы, взаимодействуя с молекулярными структурами липогенеза, приводят к уменьшению синтеза насыщенных и мононенасыщенных жирных кислот в белой жировой ткани. Нарушение данной регуляции увеличивает окисление жирных кислот с одновременным снижением уровня триглицеридов в белой жировой ткани [20].

Кроме того, под влиянием периферических осцилляторов уменьшается активность липолиза за счет подавления экспрессии генов ферментов и факторов, ускоряющих липолиз [21]. При подавлении активности некоторых структур периферических осцилляторов во время голодания нарушается ритмическое изменение концентраций жирных кислот и глицерина в плазме [22].

Изменение функциональной активности периферических осцилляторов также влияет на активность липопротеинлипазы в жировой ткани и на концентрацию триацилглицеридов и незэтерифицированных жирных кислот в плазме [23].

Интересно отметить, что нарушение ритма высвобождения полиненасыщенных жирных кислот вызывает изменения

Рис. 4. Двойная функция белой жировой ткани [19]
Fig. 4. The dual function of white adipose tissue [19]



в экспрессии нейропептидов, регулирующих аппетит, и увеличивает потребление пищи [14].

Как известно, жировая ткань является эндокринным органом, синтезирует адипокины, с помощью которых участвует в процессе координации потребления, хранения и использования энергии. Следовательно, время секреции адипокинов имеет решающее значение для поддержания суточных ритмов метаболизма.

Исследования показывают, что уровни гормонов жировой ткани (адипонектина, лептина, висфатина и др.) имеют ритмичность и в основном коррелируют с активной фазой и фазой отдыха (см. рис. 4) [19, 24].

Лептин влияет на центры гипоталамуса, которые регулируют вегетативные, эндокринные функции, участвуют в процессах регуляции гомеостаза, терморегуляции, жажды, голода и насыщения, сна и бодрствования, циркадных ритмов и др. Действие лептина осуществляется через рецепторы, локализованные в дугообразных, паравентрикулярных, вентромедиальных, дорсомедиальных ядрах гипоталамуса, а также в латеральной гипоталамической зоне. В дугообразных ядрах гипоталамуса лептин, влияя на выработку некоторых веществ (он ингибирует активность нейронов, содержащих нейропептид Y и агутин-подобный белок, стимулирует функцию нейронов, продуцирующих проопиомеланокортин и кокаин-амфетамин-регулируемый транскрипт), приводит к подавлению аппетита [25].

Главным регулятором суточного колебания уровня лептина являются центральные циркадные часы [26], также на секрецию лептина воздействует время цикла питания/голодания [27].

Уровень адипонектина тоже циклически изменяется, и его колебания совпадают с изменением чувствительности тканей к инсулину и уровня глюкозы [28].

В свою очередь, изменение концентрации висфатина в крови имеет суточный ритм, кроме того, у него есть провоспалительная функция. Большинство исследователей сходятся во мнении о положительной корреляции между жировой массой и содержанием висфатина. Уровень циркулирующего висфатина положительно коррелирует и с содержанием провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 6 и С-реактивный белок, а экспрессия висфатина сильно коррелирует с экспрессией фактора некроза опухоли и интерлейкина 6. Таким образом, повышенный уровень висфатина может оказывать не только отрицательное влияние на энергетический гомеостаз, но и вызывать резистентность к инсулину в печени, частично через активацию воспалительных процессов [14].

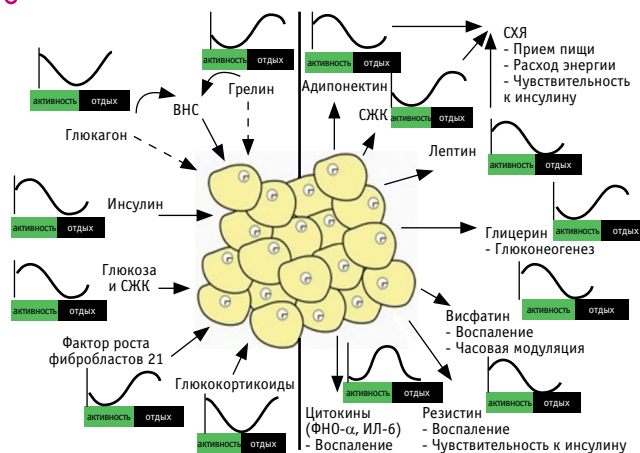
Следовательно, не только циркадная система, влияя на функцию жировой ткани, координирует ее работу в соответствии с изменениями условий внешней и внутренней среды, но и жировая ткань влияет на работу других органов и систем, в том числе циркадной системы (рис. 5).

Исследование М. Garaulet и соавт., проведенное на клеточных культурах человеческой жировой ткани, позволило составить общее представление о внутреннем временном порядке циркадных ритмов в жировой ткани человека. Установлено, что и в подкожной, и в висцеральной жировой ткани экспрессия генов лептина и адипонектина и их рецепторов имела циклическое колебание [29]. Авторы пришли к выводу, что адекватный временной порядок в активности различных структур, участвующих в метаболизме и перера-

Рис. 5. Функция белой жировой ткани [14].

Примечание: ВНС — вегетативная нервная система, ИЛ-6 — интерлейкин 6, СЖК — свободные жирные кислоты, СХЯ — супрахиазматические ядра, ФНО — фактор некроза опухоли

Fig 5. The function of white adipose tissue [14]



пределении жировой ткани, может играть важную роль в регуляции энергетического обмена.

Итак, и активность липолиза и липогенеза, и выработка гормонов жировой ткани имеют значимую цикличность. Эти процессы происходят под четким контролем циркадной системы и реагируют на меняющиеся потребности в энергетическом обмене, что говорит о тесном взаимодействии между эндогенной циркадной системой синхронизации и метаболическими процессами организма.

НАРУШЕНИЕ ЦИРКАДНОГО РИТМА И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ФУНКЦИИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ И НА ФОРМИРОВАНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИ НЕЗДОРОВОГО ОЖИРЕНИЯ

Нарушение циркадного ритма может возникать из-за нарушения функции молекулярной структуры циркадной системы, из-за десинхронизации между СХЯ и внешними экологическими сигналами или периферическими часами. Факторами нарушения циркадных ритмов являются смена часовых поясов, сменная работа, нарушение сна и воздействие искусственного освещения в ночное время.

Нарушение циркадных ритмов, в свою очередь, способно отрицательно повлиять на функцию жировых клеток и привести к метаболическим, гормональным нарушениям и развитию ожирения [30].

Ожирение, диагностируемое на основании расчета индекса массы тела (ИМТ) с использованием критериев Всемирной организации здравоохранения (при ИМТ ≥ 30 кг/м² у представителей европеоидной расы диагностируется ожирение)⁸, часто связано с метаболическими нарушениями, такими как нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет 2 типа, дислипидемия, гипертония, неалкогольная жировая болезнь печени, хроническое воспаление и метаболический синдром [31]. С учетом этих обстоятельств исследователи выделили два ведущих фенотипа ожирения: метаболически нездоровое — ожирение с метаболическими нарушениями (МН30), метаболически здоровое — ожирение без метаболических нарушений [32].

⁸ World Health Organization. Obesity and overweight. URL: www.who.int (дата обращения — 14.04.2025).

В исследовании S. Taheri и соавт. показано, что сокращение времени сна приводит к снижению уровня лептина и повышению уровня грелина, способствуя увеличению ИМТ [33].

В некоторых исследованиях выявлено, что уменьшение содержания лептина, наблюдаемое при потере сна, оказывает значимое влияние на аппетит [34].

Интересное исследование, которое проводилось под руководством д. м. н., профессора А.С. Аметова на кафедре эндокринологии в ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, продемонстрировало, что у пациентов нарушение циркадного ритма способствовало более раннему развитию сахарного диабета 2 типа и увеличению вариабельности гликемии. В свою очередь, увеличение ИМТ у обследованных пациентов прямо коррелировало с выраженностью вариабельности гликемии [35].

В недавнем обзоре показано, что у работников со сменным графиком повышен риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, метаболического синдрома, рака, ожирения и сахарного диабета 2 типа, поскольку происходит нарушение функций β -клеток поджелудочной железы, метаболизма глюкозы и липидов [36, 37]. А плохой сон или сокращение времени сна приводит к увеличению ИМТ и уровня грелина, снижению концентрации лептина и резистентности к инсулину [38].

В метаанализе M.P. Bonham и соавт. установлено, что у лиц со сменной работой наблюдается перераспределение потребления энергии в течение 24-часового цикла с увеличением частоты перекусов и смещением их на ночные часы наряду с частыми пропусками завтраков и/или обедов. А ночные перекусы могут играть значимую роль в прибавке массы тела и развитии метаболического синдрома [39].

Вышеописанные исследования позволяют сделать вывод, что нарушение циркадного ритма способствует развитию ожирения, метаболических нарушений и формированию МНЗО.

Важно отметить, что диета с высоким содержанием жиров и избыточным употреблением калорий [40], а также несвоевременный прием пищи, в позднее или ночное время [36], могут стать причинами нарушения циркадного ритма.

Исследования показали, что регулярный прием пищи, который совпадает с циклом питания/голодания, может повысить устойчивость и/или амплитуду циркадных ритмов на молекулярном и поведенческом уровнях, а сменная работа, которая сопровождается нерегулярным приемом пищи, приводит к нарушению циркадных ритмов. Более того, когда большее потребление калорий происходит утром (обильный завтрак), а не вечером (обильный ужин), это способствует снижению массы тела, положительно влияя на колебания часовых генов (рис. 6) [41].

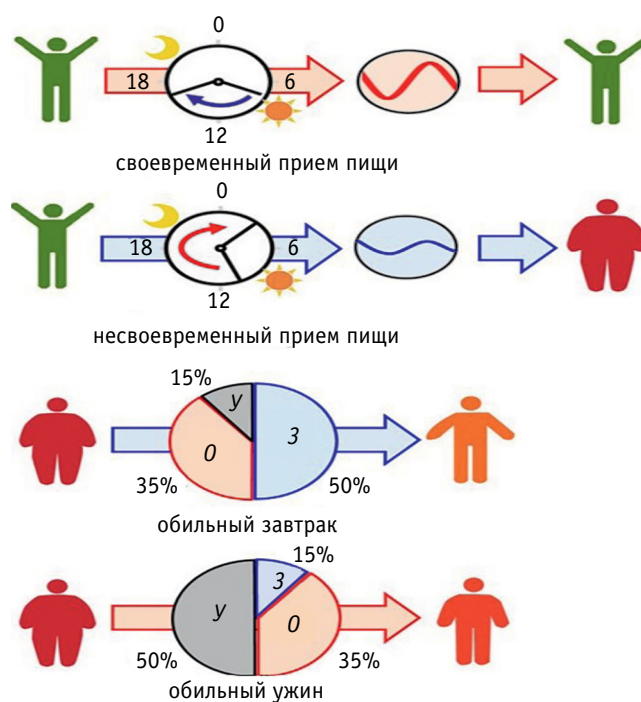
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Циркадная система, являясь координатором поведенческих и физиологических функций человека в зависимости

Рис. 6. Влияние времени приема пищи на функцию циркадной системы [41].

Примечание: З — завтрак, О — обед, У — ужин

Fig. 6. The effect of meal timing on the function of the circadian system [41]



от времени суток, организована по иерархическому принципу во главе с центральными часами в СХЯ. Периферические циркадные осцилляторы, подчиняясь центральным циркадным часам, регулируют метаболические процессы на уровнях жировой ткани, печени, почек, мышц и др. Скоординированная работа всей этой системы обеспечивает гомеостаз энергии.

Современное общество более подвержено нарушению циркадного ритма, что объясняется появлением светового загрязнения окружающей среды, нездоровым образом жизни, большей востребованностью работников на вечернюю и ночную смену, а также частым изменением часовых поясов в результате поездок.

Появляется все больше доказательств отрицательного влияния нарушения циркадного ритма на метаболические процессы, оно приводит к развитию ожирения, сахарного диабета, заболеваний сердечно-сосудистой системы и формированию МНЗО, что подчеркивает важность нормализации циркадных ритмов, здорового образа жизни, оптимизации графиков работы, устранения нарушений сна.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Аметов А.С. — разработка концепции обзора, редактирование и утверждение рукописи для публикации; Косян А.А. — написание и редактирование текста рукописи, работа с первоисточниками.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Ametov, A.S. — development of the review concept, editing and approval of the manuscript for publication; Kosyan, A.A. — writing and editing the text of a manuscript, working with primary sources.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.
This work was not supported by any external sources of funding.

Об авторах / About the authors

Аметов Александр Сергеевич / Ametov, A.S. — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии, заведующий сетевой кафедрой ЮНЕСКО по теме «Биоэтика сахарного диабета как глобальная проблема» ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; ведущий научный сотрудник отделения эндокринологии ГБУЗ ММНKC Боткинская больница ДЗМ. eLIBRARY.RU SPIN: 9511-1413. <https://orcid.org/0000-0002-7936-7619>. E-mail: alexander.ametov@gmail.com

Косян Аюта Амаяковна / Kosyan, A.A. — к. м. н., врач-эндокринолог ФГБУ «ФНКЦ КМиБ» ФМБА России; врач-эндокринолог кабинета «Школа для больных с сахарным диабетом» ГБУЗ ГП № 12 ДЗМ. eLIBRARY.RU SPIN: 5509-6775. <https://orcid.org/0000-0002-5839-0211>. E-mail: anyuta.kosyan@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Meléndez-Fernández O.H., Liu J.A., Nelson R.J. Circadian rhythms disrupted by light at night and mistimed food intake alter hormonal rhythms and metabolism. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(4):3392. DOI: 10.3390/ijms24043392
- Sinturel F., Petrenko V., Dibner Ch. Circadian clocks make metabolism run. *J. Mol. Bio.* 2020;432(12):3680–99. DOI: 10.1016/j.jmb.2020.01.018
- Finger A.M., Dibner C., Kramer A. Coupled network of the circadian clocks: a driving force of rhythmic physiology. *FEBS Lett.* 2020;594(17):2734–69. DOI: 10.1002/1873-3468.13898
- de Oliveira Melo N.C., Cuevas-Sierra A., Souto V.F., Martínez J.A. Biological rhythms, chrono-nutrition, and gut microbiota: epigenomics insights for precision nutrition and metabolic health. *Biomolecules.* 2024;14(5):559. DOI: 10.3390/biom14050559
- Marcheva B., Ramsey K.M., Buhr E.D., Kobayashi Y. et al. Disruption of the clock components CLOCK and BMAL1 leads to hypoinsulinaemia and diabetes. *J. Nature.* 2010;466(7306):627–31. DOI: 10.1038/nature09253
- Lee C.H., Murrell C.E., Chu A., Pan X. Circadian regulation of apolipoproteins in the brain: implications in lipid metabolism and disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(24):17415. DOI: 10.3390/ijms242417415.PMID:38139244
- Civelek E., Ozturk Civelek D., Akyl Y.K., Kaleli Durman D. et al. Circadian dysfunction in adipose tissue: chronotherapy in metabolic diseases. *Biology (Basel).* 2023;12(8):1077. DOI: 10.3390/biology12081077
- Saran A.R., Dave S., Zarrinpar A. Circadian rhythms in the pathogenesis and treatment of fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2020;158(7):1948–66.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.01.050
- Mercadante S., Bellastella A. Chrono-endocrinology in clinical practice: a journey from pathophysiological to therapeutic aspects. *Life (Basel).* 2024;14(5):546. DOI: 10.3390/life14050546
- Brown A.J., Pendergast J.S., Yamazaki S. Peripheral circadian oscillators. *Yale J. Biol. Med.* 2019;92(2):327–35.
- Lekkas D., Paschos G.K. The circadian clock control of adipose tissue physiology and metabolism. *Auton. Neurosci.* 2019;219:66–70. DOI: 10.1016/j.autneu.2019.05.001
- Vieira E., Merino B., Quesada I. Role of the clock gene *Rev-erba* in metabolism and in the endocrine pancreas. *Diabetes Obes. Metab.* 2015;17(suppl.1):S106–14. DOI: 10.1111/dom.12522
- Chan K., Wong F.S., Pearson J.A. Circadian rhythms and pancreas physiology: a review. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022;13:920261. DOI: 10.3389/fendo.2022.920261.2022
- Heyde I., Begemann K., Oster H. Contributions of white and brown adipose tissues to the circadian regulation of energy metabolism. *Endocrinology.* 2021;162(3):bqab009. DOI: 10.1210/endo/bqab009
- Froy O., Garaulet M. The circadian clock in white and brown adipose tissue: mechanistic, endocrine, and clinical aspects. *Endocr. Rev.* 2018;39(3):261–73. DOI: 10.1210/er.2017-00193
- Aldhahi W., Hamdy O. Adipokines, inflammation, and the endothelium in diabetes. *Curr. Diab. Rep.* 2003;3(4):293–8. DOI: 10.1007/s11892-003-0020-2
- Zhao E., Tait C., Minacapelli C.D., Catalano C. et al. Circadian rhythms, the gut microbiome, and metabolic disorders. *Gastro Hep. Adv.* 2022;1(1):93–105. DOI: 10.1016/j.gastha.2021.10.008
- Shostak A., Meyer-Kovac J., Oster H. Circadian regulation of lipid mobilization in white adipose tissues. *Diabetes.* 2013;62(7):2195–203. DOI: 10.2337/db12-1449
- Shostak A., Husse J., Oster H. Circadian regulation of adipose function. *Adipocyte.* 2013;2(4):201–6. DOI: 10.4161/adip.26007
- Grimaldi B., Bellet M., Katada M., Astarita G. et al. PER2 controls lipid metabolism by direct regulation of PPARgamma. *Cell Metab.* 2010;12(5):509–20. DOI: 10.1016/j.cmet.2010.10.005
- Solt L.A., Wang Y., Banerjee S., Hughes T. et al. Regulation of circadian behaviour and metabolism by synthetic REV-ERB agonists. *Nature.* 2012;485:62–8. DOI: 10.1038/nature11030
- Paschos G.K., Ibrahim S., Song W.L., Kunieda T. et al. Obesity in mice with adipocyte-specific deletion of clock component. *Arntl. Nat. Med.* 2012;18(12):1768–77. DOI: 10.1038/nm.2979
- Delezie J., Dumont S., Dardente H., Oudart H. et al. The nuclear receptor REV-ERBalpha is required for the daily balance of carbohydrate and lipid metabolism. *FASEB J.* 2012;26(8):3321–35. DOI: 10.1096/fj.12-208751
- Dollet L., Zierath J.R. Interplay between diet, exercise and the molecular circadian clock in orchestrating metabolic adaptations of adipose tissue. *J. Physiol.* 2019;597(6):1439–50. DOI: 10.1113/JP276488
- Engin A. Misalignment of circadian rhythms in diet-induced obesity. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2024;1460:27–71. DOI: 10.1007/978-3-031-63657-8_2
- Tang Q., Godschall E., Brennan C.D., Zhang Q. et al. Leptin receptor neurons in the dorsomedial hypothalamus input to the circadian feeding network. *Sci. Adv.* 2023;9(34):eadh9570. DOI: 10.1126/sciadv.adh9570
- Arble D.M., Vitaterna M., Turek F.W. Rhythmic leptin is required for weight gain from circadian desynchronized feeding in the mouse. *PLoS One.* 2011;6(9):e25079. DOI: 10.1371/journal.pone.0025079
- Liu C., Liu Y., Xin Y., Wang Y. Circadian secretion rhythm of GLP-1 and its influencing factors. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022;13:991397. DOI: 10.3389/fendo.2022.991397
- Garaulet M., Ordovas J.M., Gómez-Abellán P., Martínez J.A. et al. An approximation to the temporal order in endogenous circadian rhythms of genes implicated in human adipose tissue metabolism. *J. Cell Physiol.* 2011;226(8):2075–80. DOI: 10.1002/jcp.22531
- Marot L.P., Lopes T.D.V.C., Balieiro L.C.T., Crispim C.A. et al. Impact of nighttime food consumption and feasibility of fasting during night work: a narrative review. *Nutrients.* 2023;15(11):2570. DOI: 10.3390/nu15112570
- April-Sanders A.K., Rodriguez C.J. Invited commentary nutrition, obesity, and exercise. metabolically healthy obesity redefined. *JAMA Netw. Open.* 2021;4(5):e218860. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.8860
- Elias-López D., Vargas-Vázquez A., Mehta R., Cruz Bautista I. et al. Natural course of metabolically healthy phenotype and risk of developing cardiometabolic diseases: a three years follow-up study. *Metabolic Syndrome Study Group. BMC Endocr. Disord.* 2021;21(1):85. DOI: 10.1186/s12902-021-00754-1
- Taheri S., Lin L., Austin D., Young T. et al. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med.* 2004;1(3):e62. DOI: 10.1371/journal.pmed.0010062
- LeDuc C.A., Skowronski A.A., Rosenbaum M. The role of leptin in the development of energy homeostatic systems and the maintenance of body weight. *Front. Physiol.* 2021;12:789519. DOI: 10.3389/fphys.2021.789519
- Гариева М.А., Косян А.А. Влияние нарушенного циркадного ритма на углеводный обмен и степень выраженности ожирения у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2020;9(2):87–8. Garieva M.A., Kosyan A.A. The effect of circadian rhythm disturbance on carbohydrate metabolism and the severity of obesity in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrinology: News, Opinions, Training.* 2020;9(2):87–8. (in Russian). DOI: 10.33029/2304-9529-2020-9-2-87-88
- Andriessen C., Schrauwen P., Hoeks J. The importance of 24-h metabolism in obesity-related metabolic disorders: opportunities for timed interventions. *Int. J. Obes.* 2021;45:479–90. DOI: 10.1038/S41366-020-00719-9
- Sun M., Feng W., Wang F., Li P. et al. Meta-analysis on shift work and risks of specific obesity types. *Obes. Rev.* 2018;19(1):28–40. DOI: 10.1111/obr.12621
- Lal H., Verma S.K., Wang Y., Xie M. et al. Circadian rhythms in cardiovascular metabolism. *Circ. Res.* 2024;134(6):635–58. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.123.323520
- Bonham M.P., Bonnell E.K., Huggins C.E. Energy intake of shift workers compared to fixed day workers: a systematic review and meta-analysis. *Chronobiol. Int.* 2016;33(8):1086–100. DOI: <https://doi.org/10.1080/07420528.2016.1192188>
- Rogers M., Coates A.M., Banks S. Meal timing, sleep, and cardiometabolic outcomes. *Curr. Opin. Endocrine Metab. Res.* 2021;18:128–32. DOI: 10.1016/j.coemr.2021.03.006
- Sato T., Sato S. Circadian regulation of metabolism: commitment to health and diseases. *Endocrinology.* 2023;164(7):bqad086. DOI: 10.1210/endo/bqad086

Поступила / Received: 07.11.2024

Принята к публикации / Accepted: 13.04.2025