

МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

ЦИРКАДНЫЙ РИТМ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

РЕЗЮМЕ

Сорокин М.Ю.¹,
Пинхасов Б.Б.^{1,2},
Селятицкая В.Г.¹

¹ ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2, Россия)

² ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Сорокин Максим Юрьевич,
e-mail: biokvant@bk.ru

В статье представлен обзор сведений об основных механизмах циркадной регуляции углеводного обмена, а также её роли в поддержании энергетического гомеостаза, рассмотрена молекулярно-генетическая структура циркадной системы. Освещена роль жировой ткани и других органов и систем в циркадном ритме углеводного обмена, как в норме, так и при ожирении и сахарном диабете 2-го типа. Особое внимание уделено суточной ритмике эндокринных факторов, определяющих метаболические паттерны таких гормонов, как кортизол, соматотропный гормон, мелатонин. В статье отдельно обсуждаются гендерные различия циркадной регуляции энергетического и углеводного метаболизма, а также их изменения в различные возрастные периоды. Проведён подробный обзор механизмов изменения утилизации глюкозы, реактивности инсулярного аппарата поджелудочной железы и чувствительности периферических тканей к инсулину в разное время суток у лиц с нормальной массой тела, андронидным и гинеонидным типами ожирения, как у женщин, так и у мужчин. Обсуждены защитные факторы в структуре циркадной регуляции энергетического метаболизма, препятствующие развитию сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с так называемым «метаболически здоровым» типом ожирения. Рассмотрены различные варианты нарушений циркадных ритмов, механизмы их возникновения, а также экзогенные и эндогенные факторы, приводящие к нарушениям циркадного ритма углеводного обмена, такие как сменная работа, нарушение естественного и искусственного освещения, смена часовых поясов, расстройства сна. Приведённые сведения способствуют формированию нового взгляда на патогенетические механизмы развития нарушений углеводного обмена при различных типах ожирения у мужчин и женщин, что даёт основания для поиска эффективных методов профилактики и лечения этих заболеваний, определения научно-обоснованных режимов питания и физических нагрузок, а также подходов к их медикаментозной терапии.

Ключевые слова: углеводный обмен, циркадные ритмы, инсулин, глюкоза, сахарный диабет, ожирение, жировая ткань

Статья получена: 07.10.2022

Статья принята: 31.03.2023

Статья опубликована: 05.05.2023

Для цитирования: Сорокин М.Ю., Пинхасов Б.Б., Селятицкая В.Г. Циркадный ритм углеводного обмена в норме и при патологии. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(2): 124-137. doi: 10.29413/ABS.2023-8.2.12

CIRCADIAN RHYTHM OF CARBOHYDRATE METABOLISM IN HEALTH AND DISEASE

ABSTRACT

Sorokin M.Yu.¹,
Pinkhasov B.B.^{1,2},
Selyatitskaya V.G.¹

¹ Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine (Timakova str. 2, Novosibirsk 630060, Russian Federation)

² Novosibirsk State Medical University (Krasny Ave. 52, Novosibirsk 630091, Russian Federation)

Corresponding author:
Maxim Yu. Sorokin,
e-mail: biokvant@bk.ru

The article presents a review of the main circadian mechanisms regulating carbohydrate metabolism and their role in maintenance of energy homeostasis; the molecular genetic structure of the circadian system is also discussed. The role of adipose tissue and other organs and systems in the maintenance of circadian rhythm of carbohydrate metabolism, both in health and in obesity and diabetes, is highlighted. Particular attention is paid to diurnal rhythms of endocrine factors responsible for metabolic patterns of hormones such as cortisol, growth hormone and melatonin. Gender differences in the circadian regulation of energy and carbohydrate metabolism are also discussed, as well as their changes in different age periods. Article provides detailed review of the mechanisms of glucose utilization, reactivity of the pancreatic islets and peripheral insulin sensitivity shifts at different time periods of the day in people with normal body weight, android and gynoid types of obesity, both in women and men. Protective factors of energy metabolism circadian regulation structure preventing the development of diabetes mellitus and cardiovascular disease in individuals with so-called "metabolically healthy" obesity type are discussed. Article provides a review of various pathways of circadian rhythm disturbances, mechanisms of their development, as well as exogenous and endogenous factors leading to carbohydrate metabolic circadian rhythm misalignment, such as shift work, untiming of natural and artificial lighting, jet lags, sleep disorders. Represented data contribute to a new look at the pathogenesis of obesity and carbohydrate metabolism disorders in various types of obesity in men and women, that provides basis for searching for new effective methods of prevention and treatment of these conditions, elaboration of evidence-based diets and physical activity recommendations, as well as approaches to their medical treatment.

Key words: carbohydrate metabolism, circadian rhythms, insulin, glucose, diabetes mellitus, obesity, adipose tissue

Received: 07.10.2022
Accepted: 31.03.2023
Published: 05.05.2023

For citation: Sorokin M.Yu., Pinkhasov B.B., Selyatitskaya V.G. Circadian rhythm of carbohydrate metabolism in health and disease. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(2): 124-137. doi: 10.29413/ABS.2023-8.2.12

ВВЕДЕНИЕ

Появляется всё больше сведений о существенной роли не только центральных, но и периферических осцилляторов, действующих в метаболически активных органах, в регуляции гомеостаза глюкозы для обеспечения циркадной координации ключевых метаболических процессов. Интегральная работа центральных и периферических осцилляторов позволяет организму прогнозировать развитие событий, связанных с циклом «день-ночь», включая процессы, связанные с периодизацией циклов «сон-бодрствование», «голод-сытость» организма. В этом аспекте получение новых знаний о гомеостазе в крови глюкозы как ключевого энергетического субстрата представляет собой одну из фундаментальных задач для понимания механизмов регуляции обмена веществ организма человека в норме, а также для определения патогенетических подходов к лечению таких заболеваний, как ожирение, дислипидемии, атеросклероз, сахарный диабет 2-го типа и др.

Циркадные ритмы представляют собой периодически повторяющиеся каждые 24 часа паттерны физиологических процессов. Циклические процессы, протекающие в организме человека, определяют равновесие как внутри организма, так и его равновесие с внешней средой, что обеспечивает адаптацию к среде обитания. Циркадная ритмичность генерируется эндогенно генетически закодированными молекулярными часами с периодичностью около суток [1].

В настоящее время известно более 300 физиологических функций и процессов, обладающих околосуточной ритмикой, включая: температуру тела, двигательную активность, чувствительность организма к факторам внешней среды; различный уровень биологически активных веществ в тканях и органах тела, а также в биологических жидкостях; интенсивность обменных процессов, а также обеспечение клеток, тканей и органов энергетическими и пластическими ресурсами [2, 3]. Циркадные часы, влияя на экспрессию синтеза и секрецию гормонов, участвующих в регуляции метаболизма, способствуют поддержанию адекватной внешним условиям массы тела [4, 5].

Одним из наиболее ярких примеров циркадных ритмов являются устойчивые циркадный и ультрадианный ритмы динамики уровня глюкозы в крови, сложившиеся в ходе эволюционного развития под воздействием особенностей функционирования организма в окружающей среде. Гомеостаз глюкозы представляет собой модель циркадного контроля энергетического обмена, повышая эффективность использования данного субстрата. Так, если во время активности глюкоза в крови преимущественно пищевого происхождения, то во время отдыха глюкоза постепенно рекрутируется из гликогена в печени и поддерживает необходимый уровень в крови в относительно узком диапазоне концентраций [6]. В этом процессе содержание гликогена в печени претерпевает большие ежедневные колебания, необходимые для поддержания уровня глюкозы в крови, поскольку синтез и расщепление гликогена изменяются во вре-

мя периодов бодрствования/кормления и отдыха/голодания соответственно [7, 8].

Сформировавшаяся в процессе фило- и онтогенеза циркадная модель нейрогуморальной регуляции углеводного обмена обладает высокой надёжностью, поскольку представляет собой многоуровневую и саморегулирующуюся систему [3]. Данная система, регулирующая гомеостаз глюкозы, представлена как центральными биологическими часами, расположенными в гипоталамусе, так и периферическими циркадными часами в органах и тканях, таких как мышцы, жировая ткань, печень и поджелудочная железа.

Расогласование в работе циркадных часов может привести к существенным нарушениям ритмов эндокринных желёз, играющих ведущую роль в реализации большинства физиологических функций. Возникающие в результате гормональные нарушения отражаются на целом ряде метаболических реакций, а воздействия на гомеостаз глюкозы и липидов приводят к развитию таких нарушений как метаболический синдром, ожирение и диабет 2-го типа [4, 6]. Накопление в организме жировой ткани приводит к изменению суточных колебаний температуры тела, частоты сердечных сокращений, уровня артериального давления, гликемии натощак. Дальнейшие нарушения углеводного обмена в виде развития СД 2-го типа способствуют усугублению метаболических нарушений, что приводит к ещё большему изменению структуры циркадианных ритмов в организме [9].

ЦИРКАДНЫЙ КОНТРОЛЬ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО МЕТАБОЛИЗМА

Эндогенные циркадные ритмы метаболизма воспроизводятся многоосцилляторной системой, состоящей из центральных часов, расположенных в супрахиазматическом ядре (СХЯ) гипоталамуса, а также периферических часов, представленных практически во всех органах, тканях и клетках организма человека [10]. Работа СХЯ запускается главным образом световыми сигналами через ретиногипоталамический тракт. Далее посредством нервных и/или гормональных путей СХЯ передаёт временные сигналы другим областям головного мозга, в частности эпифизу, а также периферическим органам, таким как надпочечники, мышцы, жировая ткань, поджелудочная железа, печень, желудочно-кишечный тракт [10]. В качестве сигналов, регулирующих метаболизм, центральные часы используют гормоны: кортизол, мелатонин, СТГ, лептин, и синаптические проекции, в частности вегетативную нервную систему [11, 12].

Периферические ткани, интегрируя сигналы СХЯ с факторами окружающей среды и поведением (включая питание, свет, сон, физическую активность), а также со своими собственными автономными ритмами, поддерживают циркадный ритм энергетического обмена организма [13]. На экспериментальных моделях было показано, что (почти) все клетки в организме экспрессируют молекулярный механизм циркадных часов, а цикл сытость/голод является одним из основных тай-

меров синхронизации для периферийных часов [14]. Таким образом, ритм приёма пищи во многом управляет циркадной экспрессией генов печени [15].

Молекулярную регуляцию циркадных ритмов энергетического обмена обеспечивает совокупность генов, запускающих и поддерживающих часовой механизм организма в целом. Автономные внутриклеточные ритмы поддерживаются на молекулярном уровне циркадными генами и белками, которые образуют петлю транскрипционно-трансляционной обратной связи (TTFL, transcriptional-translational feedback loop). Основная петля отрицательной транскрипционно-трансляционной обратной связи включает гены основных часов, такие, как *CLOCK*, *BMAL1* (также известный как *ARNTL*), *PER* и *CRY* [16]. TTFL работает в ~ 24-часовом цикле, активируя ритмический каскад транскрипционных и посттранскрипционных событий с участием тысяч генов-мишеней [17]. В общей сложности около 10 % генетических транскриптов демонстрируют циркадную периодичность, и, более того, ещё большее количество белков претерпевает колебания, обусловленные циркадными ритмами на посттранскрипционном и посттрансляционном уровнях [17]. Таким образом, циркадные ритмы генерируются эндогенно в организме и сохраняются довольно долго даже в условиях отсутствия внешних временных сигналов [1]. Поскольку разные стимулы определяют ритмичность центральных и периферических часов, обе системы могут быть десинхронизированы всякий раз, когда их соответствующие таймеры не синхронизированы. В этой связи для более точной и слаженной работы циркадной системы для её синхронизации необходима синхронизация фотических (световых) и нефотических (несветовых) стимулов.

ЦИРКАДНЫЕ РИТМЫ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА В НОРМЕ

Суточные ритмы углеводного метаболизма достаточно хорошо изучены у здоровых людей. В многочисленных исследованиях была выявлена суточная изменчивость толерантности к глюкозе с максимумом в утренние часы и сниженной толерантностью к глюкозе в вечернее время [18–21]. Указанные суточные изменения не зависят от пути поступления глюкозы в организм и характерны как для перорального и внутривенного тестов на толерантность к глюкозе или инсулину [22, 23], так и для условий смешанного питания [24]. Суточные колебания толерантности к глюкозе во многом определяются суточным ритмом реактивности β -клеток, секрецией инсулина и его клиренсом. Показано, что реактивность β -клеток выше утром, чем в другое время дня [18, 22], в то время как скорость секреции и уровень инсулина в ответ на приём глюкозы или пищи наиболее выражены во второй половине дня и вечером [25]. Клиренс инсулина также меняется в зависимости от суток: показано, что его экстракция печенью ниже утром, относительно вечернего времени [25].

Суточный ритм углеводного обмена также определяется периферической чувствительностью тканей к инсу-

лину, прежде всего мышечной [26, 27], печёночной [28] и жировой [24, 29]. Относительно последней показано, что только подкожная жировая ткань подвержена циркадному ритму чувствительности к инсулину с наибольшей амплитудой чувствительности к инсулину – в полдень на 54 % выше относительно полуночи [29]. Результаты наших собственных исследований с проведением перорального теста толерантности к глюкозе (ПТТГ) в разное время суток свидетельствуют о том, что как у мужчин, так и у женщин с нормальной массой тела вечернее время характеризуется физиологическим увеличением инсулинорезистентности, проявляющимся снижением темпов утилизации глюкозы в сравнении с утренними часами. Гендерные же особенности циркадного ритма углеводного обмена заключались в более низкой толерантности к глюкозе в утреннее время у мужчин относительно женщин. Объяснением этому может служить преимущественное накопление у мужчин висцеральной жировой ткани в сравнении с долей подкожных жировых отложений, что определялось по соотношению окружности талии к окружности бёдер [30]. Именно висцеральная жировая ткань во многом определяет уровень свободных жирных кислот (СЖК) в крови. Преимущественное поочерёдное использование углеводов и жиров в энергообмене подтверждается тем, что уровни СЖК так же подвержены суточным колебаниям и согласуются с суточными ритмами глюкозного гомеостаза [18, 24].

Как было сказано выше, эффективная регуляция углеводно-жирового обмена поддерживается рядом контринсулярных гормонов, таких как соматотропный гормон, уровень которого находится в выраженной связи с уровнем гликемии во время ночного сна (22:00–2:00 ч) [31]. Кортизол также отвечает за циркадные колебания гликемии и инсулинемии. Известно, что инфузия гидрокортизона резко подавляет секрецию инсулина и усиливает периферическую инсулинорезистентность примерно через 4–6 часов, и сохраняет эти эффекты до 12–16 часов после введения [32]. Эффекты мелатонина также отражаются на циркадном балансе регуляторов в виде повышенной секреции контринсулярных гормонов, предопределяющих повышение резистентности к инсулину и толерантности к глюкозе в вечернее и ночное время [33]. И, напротив, повышение дневной чувствительности к инсулину и повышение чувствительности поджелудочной железы к глюкозе совпадают с анаболической направленностью энергетического обмена. Предполагается также, что мелатонин может напрямую влиять на экспрессию часовых генов [34]. Так, одним из эффектов мелатонина является не только регуляция экспрессии циркадианных генов петли обратной связи транскрипции-трансляции в клетках центральной нервной системы и β -клетках поджелудочной железы, но и повышение их чувствительности к действию глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1), который в свою очередь стимулирует секрецию инсулина [35].

Анализируя изменения толерантности к глюкозе и чувствительности к инсулину в циркадном ритме, можно предположить, что физиологическая значимость феномена инсулинорезистентности заключается в актива-

ции окисления липидов в периферических тканях в вечерние и ночные часы, необходимой для функционирования мышечных и жировых клеток и направленной также на снижение липотоксичности [36]. Таким образом, повышение утилизации липидов и переключение энергетического обмена на окисление жиров в вечернее время является предполагаемой причиной гипергликемии и определяет суточную ритмику уровня глюкозы. Биологический смысл переключения на жировой обмен в поздней фазе циркадного цикла заключается в целесообразности восстановления структуры, резервов и функций клеток периферических тканей, а также в избавлении от неизрасходованных излишних жировых запасов во избежание жировой дегенерации и липотоксикоза. Накопленные в течение дня продукты окисления СЖК тормозят гликолиз и поступление глюкозы в клетки. Возможно, одну из ключевых ролей в этом процессе играет лептин, для секреции которого характерна косинусоидальная кривая с пиком в середине ночи [37]. Известно, что лептин способен индуцировать в соматических клетках синтез ферментов, участвующих в неокислительном метаболизме СЖК. В свою очередь, дефицит лептина или развивающаяся к нему резистентность приводят к переключению метаболизма СЖК на путь синтеза длинноцепочечных жирных кислот и их этерификации в триглицериды. Возрастающее в итоге содержание липидов в периферических тканях может приводить к жировой дистрофии, липотоксикозу и клеточному апоптозу [38]. Мы считаем, что именно эта защитная функция лептина, направленная против избыточного накопления жира, определяет его основной биологический смысл. На основании перечисленного можно предполагать, что именно лептин играет ключевую роль в регуляции переключения с углеводного на жировой обмен при переходе от светлого к тёмному времени суток. Таким образом, накопление жировой ткани и инсулинорезистентность являются элементами системы регуляции энергетического обмена, сформировавшейся в ходе эволюции и способствующей выживанию и воспроизведению потомства в экстремальных условиях.

ФАКТОРЫ, ПРИВОДЯЩИЕ К НАРУШЕНИЯМ ЦИРКАДНОГО РИТМА УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Сменная работа

Появляется всё больше свидетельств того, что сдвиг циркадных ритмов, вызванный неправильным сочетанием ключевых внешних факторов, таких как сменная работа, воздействие яркого света ночью, сон днём, нарушение режима приёма пищи, низкая двигательная активность днём, приводят к нарушениям метаболизма и формированию патологических состояний в виде повышения уровней глюкозы, инсулина, триглицеридов, развитию ожирения и сахарного диабета (СД) 2-го типа ускорению процессов старения [39–41].

Метаанализ обсервационных исследований показал, что люди, работающие посменно, имеют на 9 % повы-

шенный риск развития СД 2-го типа по сравнению с лицами, не имеющими опыта сменной работы [42]. В лонгитудинальном исследовании с использованием когорт медсестёр этот риск также зависел от продолжительности сменной работы, возрастая на 5 % за каждые 5 лет сменной работы [43]. Также было показано, что у рабочих с вахтовыми сменами вероятность развития СД 2-го типа была даже выше, чем у рабочих с фиксированным ночным графиком [42].

Нарушение естественного и искусственного освещения и смена часовых поясов

Ещё одним из факторов риска нарушения циркадных ритмов являются нарушения в освещении как естественного, так и искусственного. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что воздействие яркого света вечером или ночью увеличивает риск метаболических заболеваний. В исследовании с перекрёстным обследованием более 100 000 женщин яркое освещение в комнате во время сна было тесно связано с более высоким индексом массы тела, окружностью талии и отношением окружности талии к окружности бёдер [44]. Кроме того, в проспективном когортном исследовании пожилые люди, подвергавшиеся воздействию света в ночное время (≥ 3 люкс), демонстрировали увеличение индекса массы тела (ИМТ) на 10 % за 10 лет [45]. В другом исследовании повышенное воздействие света в вечернее время (18–38 люкс) было связано с увеличением риска развития СД 2-го типа на 51 % [46], в то время как фазовая задержка на каждый час при освещении выше 500 люкс была связана с увеличением ИМТ на 1,3 кг/м² [47]. В когортном исследовании с участием 43 722 женщин искусственный свет ночью во время сна существенно влиял на риск увеличения веса и развитие ожирения, особенно у женщин, у которых во время сна в комнате был включён свет или телевизор [48]. Нарушение инсоляции ассоциируют с нарушением выработки мелатонина. Показано, что воздействие ярким светом в дневное время способствует увеличению секреции мелатонина в ночное время [49], в связи с этим недостаток яркого света в дневное время может ослабить ритм центральных часов и, следовательно, привести к нарушению метаболизма. Напротив, вечернее или ночное воздействие яркого света подавляет выработку мелатонина, что влечёт за собой существенные изменения гормонального баланса [12]. Снижение уровня мелатонина может приводить к развитию пищевой аддикции, проявляющейся повышенным аппетитом, эпизодами компульсивного пищевого поведения, элементами синдрома ночной еды. В современном обществе велико влияние социальных факторов на время приёмов пищи и поддержание суточных ритмов сна и бодрствования. Характерными примерами можно считать ночные приёмы пищи при сменных рабочих графиках и откладывание приёмов пищи при смене часовых поясов. Увеличение калорийности питания в вечерние и ночные часы часто сопровождается увеличением общего суточного калоража, а также смещением предпочтений в сторону пищи, богатой быстро усваиваемыми углеводами. Так, в одном из исследований было показано

превалирование в рационе рафинированных углеводов и высококалорийных блюд у лиц, работающих в ночную смену [39]. В другом исследовании ($n = 98$) было показано снижение уровней мелатонина и серотонина и обратная взаимосвязь их уровней со всеми типами нарушения пищевого поведения у лиц с метаболическим синдромом [50]. Результаты ещё одного исследования, включившего 100 пациентов с метаболическим синдромом, продемонстрировали смещение ночного пика мелатонина без подтверждённого снижения его уровня [51].

Другим распространённым типом нарушений циркадных ритмов является смена часовых поясов, количественно выражаемая как несоответствие между временем сна и бодрствования в рабочие и выходные дни при расхождении в социальном и биологическом времени [52]. Установлено, что у людей, испытывающих смену часовых поясов (примерно 69 % населения [52]) заболеваемость СД 2-го типа и преддиабетом в 1,75 раза выше по сравнению с лицами, не меняющими часовые пояса [53]. Более того, лица с вечерним хронотипом были подвержены в 2–2,5 раза более высокому риску развития СД 2-го типа в сравнении с лицами, имеющими утренний хронотип [54].

Расстройства сна

Ещё одним из механизмов, объясняющих изменения метаболизма при циркадном рассогласовании, являются нарушения процесса сна. По данным ряда исследований, избыток жировой ткани в организме сопряжён с целым рядом нарушений циркадного ритма сна [55]. Показано, что эпизоды позднего засыпания могут приводить к циркадному рассогласованию и усугублять инсулинорезистентность [56]. Фазовые сдвиги во времени сна, даже когда продолжительность сна поддерживается постоянной, также вызывают циркадное смещение, ведущее к метаболической дисфункции. Несвоевременный сон ухудшает показатели гликемии у пациентов с СД и без него [57]. Показано, что не только более короткая (< 6 ч), но и более длинная (> 9 ч) продолжительность сна неблагоприятно связана с резистентностью к инсулину. Хотя связь между недостаточным сном и СД более или менее понятна, мало что известно о том, как избыточный сон или гиперсомния (10–12 часов) увеличивают риск развития диабета [58]. Связь между нарушениями сна и диабетом двусторонняя: хронические нарушения сна повышают риск развития резистентности к инсулину, а диабет ухудшает качество сна. При смещении суточного ритма отхода ко сну пик мелатонина сдвигается на начало пробуждения, происходит уменьшение общей продолжительности сна, а за счёт инсулинорезистентности в утренние часы происходит нарастание постпрандиальной гликемии в обеденное время. Это объясняется тем, что циркадная система влияет на I фазу секреции инсулина через СХЯ и мелатониновые рецепторы (MT1 и MT2). Следовательно, рост тощаковой и постпрандиальной гипергликемии на фоне циркадного рассогласования главным образом происходит за счёт нарастания инсулинорезистентности, а не из-за снижения функции β -клеток [59].

Нарушения режима питания

Важным фактором, значимо влияющим на циркадный ритм, является приём пищи. В настоящее время не вызывает сомнений, что время приёма пищи играет одну из ключевых ролей в поддержании суточного гомеостаза уровня гликемии [60]. В нескольких исследованиях сообщалось, что задержка фазы приёма пищи имеет неблагоприятные метаболические последствия, даже если потребление пищи ограничено дневным временем. Изменение времени обеда с 13:00 до 16:30 ч увеличивало прирост глюкозы на 46 %, и уменьшало окисление углеводов в состоянии голода [61]. Поздний ужин вызывает ночную непереносимость глюкозы и снижает окисление и мобилизацию жирных кислот, особенно у тех, кто рано засыпает [62]. Другое исследование показало, что резкий сдвиг во времени ужина с 19:00 до 22:30 ч увеличивал уровень глюкозы после завтрака на следующее утро на 7–8 % и повышал уровень глюкозы в течение 24 часов на 4 мг/дл, хотя это не влияло на 24-часовой расход энергии [63]. Приём пищи в ночное время, даже если он состоит из продуктов с низким гликемическим индексом, сопровождается более значимым повышением гликемии и инсулинемии в сравнении с эквивалентным приёмом пищи в утренние часы [61].

В рандомизированном перекрёстном исследовании было показано, что позднее время ужина приводило к повышению концентрации мелатонина в ночное время и снижению толерантности к глюкозе у носителей гена рецептора мелатонина *MTNR1B* [64]. Роль мелатонина в этом процессе подтверждается тем наблюдением, что значительное нарушение толерантности к глюкозе при позднем ужине наблюдалось только у носителей варианта аллеля rs10830963 SNP гена *MTNR1B* рецептора мелатонина [64], ассоциированного с высоким риском развития СД 2-го типа [65]. Этот вывод дополнительно подтверждён результатами плацебо-контролируемых исследований, продемонстрировавших, что введение экзогенного мелатонина утром и вечером снижает толерантность к глюкозе [66], и что этот эффект в шесть раз более выражен у носителей аллеля rs10830963 SNP гена *MTNR1B*, чем у лиц, не являющихся носителями [64, 67].

Неправильный выбор времени приёма пищи может негативно влиять на течение СД 2-го типа. У пациентов с СД 2-го типа, потребляющих более 25 % своей дневной энергии в вечерние часы, наблюдался худший контроль гликемии, более высокие уровни гликозилированного гемоглобина и большее количество осложнений диабета [68]. Позднее время приёма пищи может снижать толерантность к глюкозе по ряду причин: (1) приём пищи в неблагоприятной циркадной фазе; (2) приём пищи одновременно с повышенными концентрациями мелатонина; (3) позднее время приёма пищи вызывает внутреннее рассогласование (главная рабочая гипотеза). Согласно последней гипотезе, рассогласование приёма пищи может приводить к разобщению центральных и периферических часов в метаболически активных тканях [69], что было подтверждено экспериментально [70]. Однако на сегодняшний день нет прямых доказательств того, что внутренняя десинхрония как таковая отрицательно

влияет на контроль глюкозы [71], что даёт повод предполагать, что первые два механизма также могут иметь большое значение. Так или иначе, позднее время приёма пищи может быть рассмотрено в качестве фактора риска нарушений углеводного обмена [10]. Приведённые данные могут служить основанием для рекомендаций пациентам с нарушениями углеводного обмена употреблять пищу в более раннее время и воздерживаться от приёмов пищи в позднее время суток.

Изменение распределения калорий между приёмами пищи – даже если время приёма пищи не изменилось – также влияет на факторы метаболического риска. По данным разных авторов, увеличение потребления калорийной пищи в обеденное и вечернее время способствует накоплению висцеральной жировой ткани, развитию стеатоза печени, абдоминального ожирения и нарушений углеводного обмена [71]. G.K.W. Leung и соавт. предположили, что суточные колебания гликемии также зависят от характера распределения потребляемых углеводов с разным гликемическим индексом в течение дня. Так, суточные колебания концентрации глюкозы в крови были максимально выражены при приёме пищи с более высоким содержанием углеводов вслед за приёмом пищи с более низким содержанием углеводов [71]. Данный факт важно учитывать при обучении и организации питания лиц с нарушениями углеводного обмена.

Таким образом, к наиболее значимым факторам риска развития нарушений углеводного обмена, ассоциированным с циркадной дисфункцией, относят нерациональное распределение калорийности пищи в течение дня, поздние завтрак и ужин, смещение времени отхода ко сну, укорочение продолжительности сна, воздействие искусственного освещения в вечернее время, а также слишком короткие и длинные интервалы между приёмами пищи.

ЦИРКАДНЫЕ РИТМЫ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА ПРИ ПАТОЛОГИИ

Ожирение

Большинство исследований, направленных на изучение ритмов углеводного обмена, не учитывали типы ожирения и гендерные различия [5, 9]. В то же время эти факторы являются одними из ключевых детерминант, определяющих особенности патогенеза метаболического синдрома и нарушений углеводного обмена. Хорошо известно, что при ожирении во многом именно от пола зависит региональное распределение жировой ткани, в свою очередь влияющее на кардиометаболические факторы риска [72].

Накопление и распределение жировой ткани в различных депо у мужчин и женщин существенно отличается, что отражается на времени развития метаболических нарушений и ассоциированных с этим нарушений. Сравнительный анализ гендерных отличий накопления жира в онтогенезе позволил установить, что во все возрастные периоды в организме женщин преобладает подкожное распределение жировой клетчатки, в то время

как у мужчин в большинстве случаев наблюдается большее её накопление в абдоминальной области [73, 74]. Однако динамика накопления жировой ткани всё же имеет зависимость от возраста. Так, при наличии избыточной массы тела и ожирения в более молодом возрасте у мужчин доминирует гиноидный тип. В более старших возрастных группах (к концу первого периода зрелости) у мужчин активное накопление жировой клетчатки в абдоминальной области приводит к равной встречаемости гиноидного и андроидного типов ожирения, после чего начинает преобладать андроидный тип ожирения [73].

У женщин при наличии избыточной массы тела и ожирения до конца второго периода зрелости преобладает гиноидный тип, в последующем же по мере увеличения возраста (в том числе в пожилом возрасте) отмечается рост встречаемости андроидного типа ожирения [74]. Интересно, что возраст, при котором начинает преобладать андроидный тип ожирения, наступает приблизительно на два десятилетия позже у женщин, чем у мужчин. Это во многом определяет тот факт, что для мужчин с ожирением характерен более ранний дебют нарушений углеводного обмена и сердечно-сосудистых заболеваний, а у женщин эти нарушения начинают значительно чаще встречаться в период окончания репродуктивного периода. Это в итоге оказывает общее влияние на большую продолжительность жизни у женщин [73].

В последнее время всё больше внимания уделяется изучению так называемого «метаболически здорового ожирения», при котором у лиц с характерным фенотипом отсутствуют метаболические нарушения [75, 76]. Установлено, что свойства «метаболически здорового» больше присущи гиноидному ожирению с большим соотношением подкожного и абдоминального жира. Для таких лиц с нижним типом распределения жира менее характерны гипергликемия, гипoadипонектинемия и инсулинорезистентность, являющиеся предвестниками развития сахарного диабета и кардиоваскулярных заболеваний [21].

Было установлено, что у женщин с разными типами ожирения различаются суточные ритмы гликемии и инсулинемии. Так, для женщин с гиноидным типом ожирения более характерна функциональная гиперинсулинемия, провоцирующая постпрандиальную гипогликемию. Последняя, как было показано нами ранее, происходит за счёт повышения утилизации глюкозы в периферических тканях, что говорит о том, что при данном фенотипе глюкоза является главным источником энергии и субстратом липогенеза в жировой ткани в светлое и тёмное время суток [21].

У женщин с андроидным типом ожирения характер гликемической кривой в ходе ПТТГ схож с таковым у женщин с нормальной массой тела, как утром, так и в вечернее время. Однако сопоставимые уровни глюкозы при данном типе ожирения достигаются ценой значительной постпрандиальной гиперинсулинемии. В ходе проведения ПТТГ в утреннее время у женщин с андроидным типом ожирения наблюдались в 4 раза более высокие уровни иммунореактивного инсулина (ИРИ) на 60-й минуте теста в сравнении с женщинами с нормальным весом, а в вечернее – в 2 раза. Эта значитель-

ная разница обусловлена инсулинорезистентностью вследствие высокой метаболической активности висцеральной жировой ткани. Интересно, что в группе женщин с андронидным типом ожирения более выраженное повышение уровня глюкозы крови на 60-й минуте теста в вечернее время происходило на фоне более низкого уровня инсулина, чем при проведении аналогичного ПТТГ утром. Очевидно, данный феномен свидетельствует о развивающемся функциональном истощении инсулярного аппарата во второй половине дня [77], являющимся предвестником СД 2-го типа.

Таким образом, при обоих типах ожирения происходят нарушения суточных ритмов углеводного обмена, но опосредованы они разными механизмами. При гиноидном ожирении углеводная нагрузка провоцирует гиперинсулинемию и гипогликемию, а при андронидном – инсулинорезистентность, гипергликемию и компенсаторную гиперинсулинемию, что определяет особенности патогенеза развития разных типов ожирения и нарушений углеводного обмена.

Сахарный диабет 2-го типа

В большом количестве исследований было установлено, что у лиц с СД 2-го типа ритмы толерантности к глюкозе, уровней инсулина и чувствительности к нему, характерные для здоровых лиц, могут быть ослаблены, инвертированы или отсутствуют [23, 29]; эти паттерны могут также изменяться в пожилом возрасте [25]. Исследования с гипергликемическим клэмпом у лиц с СД 2-го типа продемонстрировали инвертированный профиль толерантности к глюкозе, при этом толерантность к глюкозе улучшалась в течение дня при бодрствовании [25].

В исследовании с 24-часовой инфузией глюкозы взрослым пациентам с СД 2-го типа и лицам с ожирением без диабета с сопоставимым ИМТ было обнаружено, что уровни глюкозы были самыми высокими утром и самыми низкими вечером [78]. При этом амплитуда колебаний гликемии была приблизительно в 2 раза более высокой у лиц с СД 2-го типа по сравнению с лицами, имеющими ожирение. В то время как повышение гликемии в ночное время коррелировало с повышением уровня кортизола, увеличение секреции инсулина в ночное время соответствовало повышению уровня глюкозы только у лиц с ожирением, но не у лиц с СД 2-го типа. Фактически, у субъектов с СД 2-го типа не было выявлено временных ритмов скорости секреции инсулина. Эти различия в ритмах колебаний гликемии и инсулинемии могут частично быть обусловлены различиями во времени и амплитуде ритма кортизола у лиц с диабетом по сравнению со здоровыми взрослыми [28].

В двух других исследованиях у пациентов с СД 2-го типа показано отсутствие ритмики запасов мышечного гликогена [25] и периферической чувствительности к инсулину [79]. Тем не менее, взрослые лица с СД 2-го типа демонстрируют чёткие ритмы накопления гликогена в печени и печёночной чувствительности к инсулину [78]. В итоге общая чувствительность к инсулину у лиц с СД 2-го типа достигает максимума примерно в 19:00, а минимума – утром. Этот ритм чувствительности

печени к инсулину может объяснять хорошо известный «феномен утренней зари» (тощачковой гипергликемии). Увеличение выработки эндогенной глюкозы в ночные часы также способствует развитию гипергликемии натощак/утром, наблюдаемой при СД 2-го типа [79].

Таким образом, нарушения циркадных ритмов сопровождаются и нарушением углеводного обмена, играя роль в патогенезе метаболических заболеваний. Приведённые данные демонстрируют, что смещения циркадных ритмов, вызванные несвоевременными воздействиями света, сном, приёмами пищи, ухудшают контроль гликемии, повышают риски развития ожирения и СД 2-го типа. Остаётся до конца неясным, действительно ли вмешательства, восстанавливающие нормальный циркадный ритм, могут предотвратить или оказать благоприятное влияние на течение метаболических заболеваний.

Возможно, различия между метаболизмом глюкозы у лиц с СД 2-го типа и без нарушений углеводного обмена могут быть связаны с нарушением работы центральных биологических часов СХЯ при СД 2-го типа. В частности, в СХЯ у пациентов СД 2-го типа значительно снижено количество аргинин-вазопрессин-иммунореактивных нейронов (АВИН), ВИП-нейронов (ВИПН) и иммунореактивных глиальных фибриллярных кислых белков (GFAP-ir) астроглиальных клеток по сравнению со здоровыми лицами [80].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, циркадные ритмы углеводного обмена определяются суточными вариациями большого количества метаболических процессов, включая чувствительность β -клеток, периферическую чувствительность к инсулину, клиренс инсулина, а также количеством жира и соотношением его количества в различных депо. Циркадные ритмы углеводного обмена сформировались в филогенезе под влиянием естественных факторов среды обитания человека, которые определяют физиологические потребности и функциональные траты энергии, необходимые для осуществления процессов жизнедеятельности. Циркадный ритм углеводного обмена, прежде всего, предопределяет фазность использования глюкозы как энергетического субстрата. Так, в утреннее и дневное время его использование определяют: свет, пробуждение, голод, гормональные регуляторы (кортизол, инсулин), двигательная активность, потребление пищи и другие регулирующие факторы. В вечернее и ночное время физиологическая инсулинорезистентность способствует переключению на жировой тип обмена для избавления соматических клеток от избытка липидов и предотвращения липотоксичности.

В современных условиях, когда для человека характерны гиподинамия; избыточное и растянутое практически на всё время суток потребление питательных веществ, и, прежде всего, рафинированных углеводов; световой стресс; психоэмоциональное напряжение, сопряжённое с выбросом глюкокортикоидных гормонов,

нарушаются как центральные, так и молекулярные механизмы поддержания циркадных ритмов, что, в свою очередь, усиливает негативное влияние экзогенных факторов на параметры обмена веществ у человека, образуя замкнутый порочный круг формирования факторов риска патологических процессов. В этой связи возникает вопрос, что первично – нарушения циркадных ритмов, которые способствуют развитию патологии обмена веществ, или они вторичны и всего лишь усиливают формирующиеся под действием экзогенных факторов нарушения обмена веществ? Ответ на этот вопрос поможет во многом найти патогенетические подходы к диетологической и медикаментозной коррекции углеводного обмена при лечении таких заболеваний и состояний как ожирение, СД, дислипидемии, атеросклероз и другие эндокринно-обменные нарушения.

Финансирование

Исследование проведено в рамках выполнения государственного задания учреждения.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Panda S. Circadian physiology of metabolism. *Science*. 2016; 354(6315): 1008-1015. doi: 10.1126/science.aah4967
- Пятин В.Ф., Романчук Н.П., Булгакова С.В., Романов Д.В., Сиротко И.И., Давыдкин И.Л. и др. Циркадианный стресс Homo Sapiens: новые нейрофизиологические, нейроэндокринные и психонейроиммунные механизмы. *Бюллетень науки и практики*. 2020; 6(6): 115-135. doi: 10.33619/2414-2948/55/16
- Кицышин В.П., Салухов В.В., Демидова Т.А., Сардинов Р.Т. Циркадная модель регуляции углеводного обмена в норме. *Consilium Medicum*. 2016; 18(4): 38-42.
- Froy O. Metabolism and circadian rhythms – implications for obesity. *Endocrine Reviews*. 2010; 31(1): 1-24. doi: 10.1210/er.2009-0014
- Randler C, Engelke J. Gender differences in chronotype diminish with age: A meta-analysis based on morningness/chronotype questionnaires. *Chronobiol Int*. 2019; 36(7): 888-905. doi: 10.1080/07420528.2019.1585867
- Kalsbeek A, Fleur S, Fliers E. Circadian control of glucose metabolism. *Mol Metab*. 2014; 3(4): 372-383. doi: 10.1016/j.molmet.2014.03.002
- Peret J, Macaire I, Chanez M. Schedule of protein ingestion, nitrogen and energy utilization and circadian rhythm of hepatic glycogen, plasma corticosterone and insulin in rats. *J Nutr*. 1973; 103(6): 866-874. doi: 10.1093/jn/103.6.866
- Armstrong SA. Chronometric approach to the study of feeding behavior. *Neurosci Biobehav Rev*. 1980; 4(1): 27-53. doi: 10.1016/0149-7634(80)90024-x
- Южакова А.Е., Нелаева А.А., Хасанова Ю.В. Развитие нарушений углеводного обмена с позиций хронобиологии. *Медицинский совет*. 2018; 4: 42-47. doi: 10.21518/2079-701X-2018-4-42-47
- Poggiogalle E, Jamshed H, Peterson CM. Circadian regulation of glucose, lipid, and energy metabolism in humans. *Metabolism*. 2018; 84: 11-27. doi: 10.1016/j.metabol.2017.11.017
- Mohawk JA, Green CB, Takahashi JS. Central and peripheral circadian clocks in mammals. *Annu Rev Neurosci*. 2012; 35: 445-462. doi: 10.1146/annurev-neuro-060909-153128
- Цветкова Е.С., Романцова Т.И., Полуэктов М.Г., Рунова Г.Е., Глинкина И.В., Фадеев В.В. Значение мелатонина в регуляции метаболизма, пищевого поведения, сна и перспективы его применения при экзогенно-конституциональном ожирении. *Ожирение и метаболизм*. 2021; 18(2): 112-124. doi: 10.14341/omet12279
- Jordan SD, Lamia KA. AMPK at the crossroads of circadian clocks and metabolism. *Mol Cell Endocrinol*. 2013; 366(2): 163-169. doi: 10.1016/j.mce.2012.06.017
- Damiola F, Le Minh N, Preitner N, Kornmann B, Fleury-Olela F, Schibler U. Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus. *Genes Dev*. 2000; 14(23): 2950-2961. doi: 10.1101/gad.183500
- Kornmann B, Schaad O, Bujard H, Takahashi JS, Schibler U. System-driven and oscillator-dependent circadian transcription in mice with a conditionally active liver clock. *PLoS Biology*. 2007; 5(2): e34. doi: 10.1371/journal.pbio.0050034
- Huang N, Chelliah Y, Shan Y, Taylor CA, Yoo SH, Partch C, et al. Crystal structure of the heterodimeric CLOCK:BMAL1 transcriptional activator complex. *Science (New York, NY)*. 2012; 337(6091): 189-194. doi: 10.1126/science.1222804
- Partch CL, Green CB, Takahashi JS. Molecular architecture of the mammalian circadian clock. *Trends Cell Biol*. 2014; 24(2): 90-99. doi: 10.1016/j.tcb.2013.07.002
- Aparicio NJ, Puchulu FE, Gagliardino JJ, Ruiz M, Llorens JM, Ruiz J, et al. Circadian variation of the blood glucose, plasma insulin and human growth hormone levels in response to an oral glucose load in normal subjects. *Diabetes*. 1974; 23(2): 132-137. doi: 10.2337/diab.23.2.132
- Wojtczak-Jaroszowa J. Physiological and clinical aspects of circadian variations in glucose tolerance. *Chronobiologia*. 1977; 4(4): 363-384.
- Hulmán A, Færch K, Vistisen D, Karsai J, Nyári TA, Tabák AG, et al. Effect of time of day and fasting duration on measures of glycaemia: Analysis from the Whitehall II Study. *Diabetologia*. 2013; 56(2): 294-297. doi: 10.1007/s00125-012-2770-3
- Pinkhasov BB, Selyatitskaya VG, Astrakhantseva EL, Anufrienko EV. Circadian rhythms of carbohydrate metabolism in women with different types of obesity. *Bull Exp Biol Med*. 2016; 161(3): 323-326. doi: 10.1007/s10517-016-3406-2
- Lee A, Ader M, Bray GA, Bergman RN. Diurnal variation in glucose tolerance. Cyclic suppression of insulin action and insulin secretion in normal-weight, but not obese, subjects. *Diabetes*. 1992; 41(6): 750-759. doi: 10.2337/diab.41.6.750
- Pisu E, Diana A, Lombardi A, Cassader M, Pagano G. Diurnal variations in insulin secretion and insulin sensitivity in aged subjects. *Acta Diabetol Lat*. 1980; 17(2): 153-160. doi: 10.1007/BF02580997
- Bo S, Fadda M, Castiglione A, Ciccone G, De Francesco A, Fedele D, et al. Is the timing of caloric intake associated with variation in diet-induced thermogenesis and in the metabolic pattern? A randomized cross-over study. *Int J Obes (Lond)*. 2015; 39(12): 1689-1695. doi: 10.1038/ijo.2015.138

25. Boden G, Ruiz J, Urbain JL, Chen X. Evidence for a circadian rhythm of insulin secretion. *Am J Physiol.* 1996; 271(2 Pt 1): E246-E252. doi: 10.1152/ajpendo.1996.271.2.E246
26. Van Moorsel D, Hansen J, Havekes B, Scheer FA, Jørgensen JA, Hoeks J, et al. Demonstration of a day-night rhythm in human skeletal muscle oxidative capacity. *Mol Metab.* 2016; 5(8): 635-645. doi: 10.1016/j.molmet.2016.06.012
27. Hansen J, Timmers S, Moonen-Kornips E, Duez H, Staels B, Hesselink MK, et al. Synchronized human skeletal myotubes of lean, obese and type 2 diabetic patients maintain circadian oscillation of clock genes. *Sci Rep.* 2016; 6: 35047. doi: 10.1038/srep35047
28. Macauley M, Smith FE, Thelwall PE, Hollingsworth KG, Taylor R. Diurnal variation in skeletal muscle and liver glycogen in humans with normal health and type 2 diabetes. *Clin Sci (Lond).* 2015; 128(10): 707-713. doi: 10.1042/CS20140681
29. Carrasco-Benso MP, Rivero-Gutierrez B, Lopez-Minguez J, Anzola A, Diez-Noguera A, Madrid JA, et al. Human adipose tissue expresses intrinsic circadian rhythm in insulin sensitivity. *FASEB J.* 2016; 30(9): 3117-3123. doi: 10.1096/fj.201600269RR
30. Пинхасов Б.Б., Сорокин М.Ю., Янковская С.В., Михайлова Н.И., Селятицкая В.Г. Гендерные особенности циркадного ритма углеводного обмена. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2021; 41(2): 85-91. doi: 10.18699/SSMJ20210212
31. Van Cauter E, Blackman JD, Roland D, Spire JP, Refetoff S, Polonsky KS. Modulation of glucose regulation and insulin secretion by circadian rhythmicity and sleep. *J Clin Invest.* 1991; 88(3): 934-942. doi: 10.1172/JCI115396
32. Plat L, Leproult R, L'Hermite-Baleriaux M, Fery F, Mockel J, Polonsky KS, et al. Metabolic effects of short-term elevations of plasma cortisol are more pronounced in the evening than in the morning. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84(9): 3082-3092. doi: 10.1210/jcem.84.9.5978
33. Buonfiglio D, Parthimos R, Dantas R, Silva RC, Gomes G, Amrader-Silva J, et al. Melatonin absence leads to long-term leptin resistance and overweight in rats. *Front Endocrinol.* 2018; 9: 122. doi: 10.3389/fendo.2018.00122
34. Vriend J, Reiter RJ. Melatonin feedback on clock genes: A theory involving the proteasome. *J Pineal Res.* 2015; 58(1): 1-11. doi: 10.1111/jpi.12189
35. Costes S, Boss M, Thomas AP, Matveyenko AV. Activation of melatonin signaling promotes β -cell survival and function. *Mol Endocrinol.* 2015; 29(5): 682-692. doi: 10.1210/me.2014-1293
36. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Липотоксичность и метаболические нарушения при ожирении. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2010; 1: 4-13.
37. Blüher S, Mantzoros CS. The role of leptin in regulating neuroendocrine function in humans. *J Nutr.* 2004; 134(9): 2469S-2474S. doi: 10.1093/jn/134.9.2469S
38. Brøns C, Grønnet LG. Mechanisms in endocrinology: Skeletal muscle lipotoxicity in insulin resistance and type 2 diabetes: A causal mechanism or an innocent bystander? *Eur J Endocrinol.* 2017; 176(2): R67-R78. doi: 10.1530/EJE-16-0488
39. McHill AW, Phillips AJ, Czeisler CA, Keating L, Yee K, Barger LK, et al. Later circadian timing of food intake is associated with increased body fat. *Am J Clin Nutr.* 2017; 106(5): 1213-1219. doi: 10.3945/ajcn.117.161588
40. Obayashi K, Yamagami Y, Kurumatani N, Saeki K. Bedroom lighting environment and incident diabetes mellitus: A longitudinal study of the HEIJO-KYO cohort. *Sleep Med.* 2020; 65: 1-3. doi: 10.1016/j.sleep.2019.07.006
41. Acosta-Rodríguez VA, Rijo-Ferreira F, Green CB, Takahashi JS. Importance of circadian timing for aging and longevity. *Nat Commun.* 2021; 12(1): 2862. doi: 10.1038/s41467-021-22922-6
42. Vetter C, Dashti HS, Lane JM, Anderson SG, Schernhammer ES, Rutter MK, et al. Night shift work, genetic risk, and type 2 diabetes in the UK biobank. *Diabetes Care.* 2018; 41(4): 762-769. doi: 10.2337/dc17-1933
43. Pan A, Schernhammer ES, Sun Q, Hu FB. Rotating night shift work and risk of type 2 diabetes: Two prospective cohort studies in women. *PLoS Med.* 2011; 8(12): e1001141. doi: 10.1371/journal.pmed.1001141
44. McFadden E, Jones ME, Schoemaker MJ, Ashworth A, Swerdlow AJ. The relationship between obesity and exposure to light at night: Cross-sectional analyses of over 100,000 women in the breakthrough generations study. *Am J Epidemiol.* 2014; 180(3): 245-250. doi: 10.1093/aje/kwu117
45. Obayashi K, Saeki K, Kurumatani N. Ambient light exposure and changes in obesity parameters: A longitudinal study of the HEIJO-KYO cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101(9): 3539-3547. doi: 10.1210/jc.2015-4123
46. Obayashi K, Saeki K, Iwamoto J, Ikada Y, Kurumatani N. Independent associations of exposure to evening light and nocturnal urinary melatonin excretion with diabetes in the elderly. *Chronobiol Int.* 2014; 31(3): 394-400. doi: 10.3109/07420528.2013.864299
47. Reid KJ, Santostasi G, Baron KG, Wilson J, Kang J, Zee PC. Timing and intensity of light correlate with body weight in adults. *PLoS One.* 2014; 9(4): e92251. doi: 10.1371/journal.pone.0092251
48. Park YMM, White AJ, Jackson CL, Weinberg CR, Sandler DP. Association of exposure to artificial light at night while sleeping with risk of obesity in women. *JAMA Intern Med.* 2019; 179(8): 1061-1071. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.0571
49. Fukushige H, Fukuda Y, Tanaka M, Inami K, Wada K, Tsumura Y, et al. Effects of tryptophan-rich breakfast and light exposure during the daytime on melatonin secretion at night. *J Physiol Anthropol.* 2014; 33(1): 33. doi: 10.1186/1880-6805-33-33
50. Алексеева Н.С., Салмина-Хвостова О.И., Белобородова Е.В. Взаимосвязь нарушений пищевого поведения с уровнем мелатонина и серотонина при метаболическом синдроме. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии.* 2016; 4(93): 39-44.
51. Успенский Ю.П., Соусова Я.В., Фоминых Ю.А. Оценка роли гормонов в формировании пищевого поведения у пациентов с метаболическим синдромом. *Дневник Казанской медицинской школы.* 2019; 2(24): 8-14.
52. Roenneberg T, Allebrandt KV, Meroo M, Vetter C. Social jetlag and obesity. *Curr Biol.* 2012; 22(10): 939-943. doi: 10.1016/j.cub.2012.03.038
53. Koopman AD, Rauh SP, van 't Riet E, Groeneveld L, van Der Heijden AA, Elders PJ, et al. The association between social jetlag, the metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus in the general population: The new Hoorn study. *J Biol Rhythms.* 2017; 32(4): 359-368. doi: 10.1177/0748730417713572
54. Jin HK. Diabetes and circadian rhythm. *J Korean Diabetes.* 2020; 21(2): 59-63. doi: 10.4093/jkd.2020.21.2.59
55. Южакова А.Е., Нелаева А.А., Хасанова Ю.В., Медведева И.В. Факторы риска нарушений углеводного обмена с позиций хронобиологии. *Вопросы питания.* 2020; 89(6): 23-30. doi: 10.24411/0042-8833-2020-10075

56. McHill AW, Melanson EL, Higgins J, Connick E, Moehlan TM, Stothard ER, et al. Impact of circadian misalignment on energy metabolism during simulated nightshift work. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014; 111(48): 302-317. doi: 10.1073/pnas.1412021111
57. Vetter C, Devore EE, Ramin CA, Speizer FE, Willett WC, Schernhammer ES. Mismatch of sleep and work timing and risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2015; 38(9): 1707-1713. doi: 10.2337/dc15-0302
58. Chattu VK, Chattu SK, Burman D, Spence DW, Pandi-Perumal SR. The interlinked rising epidemic of insufficient sleep and diabetes mellitus. *Healthcare (Basel)*. 2019; 7(1): 37. doi: 10.3390/healthcare7010037
59. Hutchison AT, Wittert GA, Heilbronn LK. Matching meals to body clocks-impact on weight and glucose metabolism. *Nutrients*. 2017; 9(3): 222. doi: 10.3390/nu9030222
60. Cribbet MR, Logan RW, Edwards MD, Hanlon E, Bien Peek C, Stubblefield JJ, et al. Circadian rhythms and metabolism: From the brain to the gut and back again. *Ann N Y Acad Sci*. 2016; 1385(1): 21-40. doi: 10.1111/nyas.13188
61. Gu C, Brereton N, Schweitzer A, Cotter M, Duan D, Børshheim E, et al. Metabolic effects of late dinner in healthy volunteers – a randomized crossover clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020; 105(8): 2789-2802. doi: 10.1210/clinem/dgaa354
62. Sato M, Nakamura K, Ogata H, Miyashita A, Nagasaka S, Omi N, et al. Acute effect of late evening meal on diurnal variation of blood glucose and energy metabolism. *Obes Res Clin Pract*. 2011; 5(3): e169-e266. doi: 10.1016/j.orcp.2011.02.001
63. Lopez-Minguez J, Saxena R, Bandín C, Scheer FA, Garaulet M. Late dinner impairs glucose tolerance in MTNR1B risk allele carriers: A randomized, cross-over study. *Clin Nutr*. 2018; 37(4): 1133-1140. doi: 10.1016/j.clnu.2017.04.003
64. Lyssenko V, Nagorny CL, Erdos MR, Wierup N, Jonsson A, Spiegel P, et al. Common variant in MTNR1B associated with increased risk of type 2 diabetes and impaired early insulin secretion. *Nat Genet*. 2009; 41(1): 82-89. doi: 10.1038/ng.288
65. Mulder H. Melatonin signalling and type 2 diabetes risk: Too little, too much or just right? *Diabetologia*. 2017; 60(5): 826-829. doi: 10.1007/s00125-017-4249-8
66. Garaulet M, Gómez-Abellán P, Rubio-Sastre P, Madrid JA, Saxena R, Scheer FA. Common type 2 diabetes risk variant in MTNR1B worsens the deleterious effect of melatonin on glucose tolerance in humans. *Metabolism*. 2015; 64(12): 1650-1657. doi: 10.1016/j.metabol.2015.08.003
67. Morse SA, Ciechanowski PS, Katon WJ, Hirsch IB. Isn't this just bedtime snacking? The potential adverse effects of night-eating symptoms on treatment adherence and outcomes in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29(8): 1800-1804. doi: 10.2337/dc06-0315
68. Wehrens SM, Christou S, Isherwood C, Middleton B, Gibbs MA, Archer SN, et al. Meal timing regulates the human circadian system. *Curr Biol*. 2017; 27(12): 1768e3-1775.e3. doi: 10.1016/j.cub.2017.04.059
69. Mukherji A, Kobiita A, Damara M, Misra N, Meziane H, Champy MF, et al. Shifting eating to the circadian rest phase misaligns the peripheral clocks with the master SCN clock and leads to a metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015; 112(48): E6691-E6698. doi: 10.1073/pnas.1519807112
70. Van der Vinne V, Swoap SJ, Vajtay TJ, Weaver DR. Desynchrony between brain and peripheral clocks caused by CK1δ/ε disruption in GABA neurons does not lead to adverse metabolic outcomes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018; 115(10): E2437-E2446. doi: 10.1073/pnas.1712324115
71. Leung GKW, Huggins CE, Bonham MP. Effect of meal timing on postprandial glucose responses to a low glycemic index meal: A crossover trial in healthy volunteers. *Clin Nutr*. 2019; 38(1): 465-471. doi: 10.1016/j.clnu.2017.11.010
72. Kammerlander AA, Lyass A, Mahoney TF, Massaro JM, Long MT, Vasan RS, et al. Sex differences in the associations of visceral adipose tissue and cardiometabolic and cardiovascular disease risk: The Framingham heart study. *J Am Heart Assoc*. 2021; 10(11): e019968. doi: 10.1161/JAHA.120.019968
73. Pinkhasov BB, Selyatitskaya VG, Karapetyan AR, Lutov YV. Association of aging-related obesity and metabolic syndrome in men. *Adv Gerontol*. 2016; 6(3): 224-230. doi: 10.1134/S2079057016030085
74. Pinkhasov BB, Selyatitskaya VG, Karapetyan AR, Galanova ZM, Dobrovolskaya NP. Age dependence of association between metabolic syndrome and obesity among women. *Adv Gerontol*. 2013; 3(3): 205-210. doi: 10.1134/S2079057013030107
75. Мустафина С.В., Винтер Д.А., Щербакова Л.В., Малюткина С.К., Рагино Ю.И., Рымар О.Д. Половозрастные особенности распространённости метаболически здорового фенотипа ожирения. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020; 19(1): 76-84. doi: 10.20538/1682-0363-2020-1-76-84
76. Селятицкая В.Г., Пинхасов Б.Б., Карапетян А.Р., Кузьмина О.И. Адипокины и риск развития метаболических нарушений при разных типах ожирения у женщин. *Терапевтический архив*. 2015; 87(10): 80-84.
77. 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. *FASEB J*. 2017; 31(12): 5557-5567. doi: 10.1096/fj.201700323R
78. Shapiro ET, Polonsky KS, Copinschi G, Bosson D, Tillil H, Blacman J, et al. Nocturnal elevation of glucose levels during fasting in noninsulin-dependent diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991; 72(2): 444-454. doi: 10.1210/jcem-72-2-444
79. Radziuk J, Pye S. Diurnal rhythm in endogenous glucose production is a major contributor to fasting hyperglycaemia in type 2 diabetes. Suprachiasmatic deficit or limit cycle behaviour? *Diabetologia*. 2006; 49(7): 1619-1628. doi: 10.1007/s00125-006-0273-9
80. Hogenboom R, Kalsbeek MJ, Korpel NL, de Goede P, Koenen M, Buijs RM, et al. Loss of arginine vasopressin- and vasoactive intestinal polypeptide-containing neurons and glial cells in the suprachiasmatic nucleus of individuals with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2019; 62(11): 2088-2093. doi: 10.1007/s00125-019-4953-7

REFERENCES

- Panda S. Circadian physiology of metabolism. *Science*. 2016; 354(6315): 1008-1015. doi: 10.1126/science.aah4967
- Pyatin VF, Romanchuk NP, Bulgakova SV, Romanov DV, Sirotko II, Davydkin IL, et al. Homo Sapiens circadian stress: New neurophysiological, neuroendocrine and psychoneuroimmune mechanisms. *Bulletin of Science and Practice*. 2020; 6(6): 115-135. (In Russ.). doi: 10.33619/2414-2948/55/16

3. Kitsyshin VP, Salukhov VV, Demidova TA, Sardinov RT. Circadian model of carbohydrate metabolism regulation in normal. *Consilium Medicum*. 2016; 18(4): 38-42. (In Russ.).
4. Froy O. Metabolism and circadian rhythms – implications for obesity. *Endocrine Reviews*. 2010; 31(1): 1-24. doi: 10.1210/er.2009-0014
5. Randler C, Engelke J. Gender differences in chronotype diminish with age: A meta-analysis based on morningness/chronotype questionnaires. *Chronobiol Int*. 2019; 36(7): 888-905. doi: 10.1080/07420528.2019.1585867
6. Kalsbeek A, Fleur S, Fliers E. Circadian control of glucose metabolism. *Mol Metab*. 2014; 3(4): 372-383. doi: 10.1016/j.molmet.2014.03.002
7. Peret J, Macaire I, Chanez M. Schedule of protein ingestion, nitrogen and energy utilization and circadian rhythm of hepatic glycogen, plasma corticosterone and insulin in rats. *J Nutr*. 1973; 103(6): 866-874. doi: 10.1093/jn/103.6.866
8. Armstrong SA. Chronometric approach to the study of feeding behavior. *Neurosci Biobehav Rev*. 1980; 4(1): 27-53. doi: 10.1016/0149-7634(80)90024-x
9. Yuzhakova AE, Nelaeva AA, Khasanova YuV. Development of carbohydrate metabolism disorder from the perspective of chronobiology. *Medical Council*. 2018; 4: 42-47. (In Russ.). doi: 10.21518/2079-701X-2018-4-42-47
10. Poggiogalle E, Jamshed H, Peterson CM. Circadian regulation of glucose, lipid, and energy metabolism in humans. *Metabolism*. 2018; 84: 11-27. doi: 10.1016/j.metabol.2017.11.017
11. Mohawk JA, Green CB, Takahashi JS. Central and peripheral circadian clocks in mammals. *Annu Rev Neurosci*. 2012; 35: 445-462. doi: 10.1146/annurev-neuro-060909-153128
12. Tsvetkova ES, Romantsova TI, Poluektov MG, Runova GE, Glinkina IV, Fadeev VV. The importance of melatonin in the regulation of metabolism, eating behavior, sleep, and the prospects for the use of melatonin drugs for obesity treatment. *Obesity and Metabolism*. 2021; 18(2): 112-124. (In Russ.). doi: 10.14341/omet12279
13. Jordan SD, Lamia KA. AMPK at the crossroads of circadian clocks and metabolism. *Mol Cell Endocrinol*. 2013; 366(2): 163-169. doi: 10.1016/j.mce.2012.06.017
14. Damiola F, Le Minh N, Preitner N, Kornmann B, Fleury-Olela F, Schibler U. Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus. *Genes Dev*. 2000; 14(23): 2950-2961. doi: 10.1101/gad.183500
15. Kornmann B, Schaad O, Bujard H, Takahashi JS, Schibler U. System-driven and oscillator-dependent circadian transcription in mice with a conditionally active liver clock. *PLoS Biology*. 2007; 5(2): e34. doi: 10.1371/journal.pbio.0050034
16. Huang N, Chelliah Y, Shan Y, Taylor CA, Yoo SH, Partch C, et al. Crystal structure of the heterodimeric CLOCK:BMAL1 transcriptional activator complex. *Science (New York, NY)*. 2012; 337(6091): 189-194. doi: 10.1126/science.1222804
17. Partch CL, Green CB, Takahashi JS. Molecular architecture of the mammalian circadian clock. *Trends Cell Biol*. 2014; 24(2): 90-99. doi: 10.1016/j.tcb.2013.07.002
18. Aparicio NJ, Puchulu FE, Gagliardino JJ, Ruiz M, Llorens JM, Ruiz J, et al. Circadian variation of the blood glucose, plasma insulin and human growth hormone levels in response to an oral glucose load in normal subjects. *Diabetes*. 1974; 23(2): 132-137. doi: 10.2337/diab.23.2.132
19. Wojtczak-Jaroszowa J. Physiological and clinical aspects of circadian variations in glucose tolerance. *Chronobiologia*. 1977; 4(4): 363-384.
20. Hulmán A, Færch K, Vistisen D, Karsai J, Nyári TA, Tabák AG, et al. Effect of time of day and fasting duration on measures of glycaemia: Analysis from the Whitehall II Study. *Diabetologia*. 2013; 56(2): 294-297. doi: 10.1007/s00125-012-2770-3
21. Pinkhasov BB, Selyatitskaya VG, Astrakhantseva EL, Anufrienko EV. Circadian rhythms of carbohydrate metabolism in women with different types of obesity. *Bull Exp Biol Med*. 2016; 161(3): 323-326. doi: 10.1007/s10517-016-3406-2
22. Lee A, Ader M, Bray GA, Bergman RN. Diurnal variation in glucose tolerance. Cyclic suppression of insulin action and insulin secretion in normal-weight, but not obese, subjects. *Diabetes*. 1992; 41(6): 750-759. doi: 10.2337/diab.41.6.750
23. Pisu E, Diana A, Lombardi A, Cassader M, Pagano G. Diurnal variations in insulin secretion and insulin sensitivity in aged subjects. *Acta Diabetol Lat*. 1980; 17(2): 153-160. doi: 10.1007/BF02580997
24. Bo S, Fadda M, Castiglione A, Ciccone G, De Francesco A, Fedele D, et al. Is the timing of caloric intake associated with variation in diet-induced thermogenesis and in the metabolic pattern? A randomized cross-over study. *Int J Obes (Lond)*. 2015; 39(12): 1689-1695. doi: 10.1038/ijo.2015.138
25. Boden G, Ruiz J, Urbain JL, Chen X. Evidence for a circadian rhythm of insulin secretion. *Am J Physiol*. 1996; 271(2 Pt 1): E246-E252. doi: 10.1152/ajpendo.1996.271.2.E246
26. Van Moorsel D, Hansen J, Havekes B, Scheer FA, Jörgensen JA, Hoeks J, et al. Demonstration of a day-night rhythm in human skeletal muscle oxidative capacity. *Mol Metab*. 2016; 5(8): 635-645. doi: 10.1016/j.molmet.2016.06.012
27. Hansen J, Timmers S, Moonen-Kornips E, Duez H, Staels B, Hesselink MK, et al. Synchronized human skeletal myotubes of lean, obese and type 2 diabetic patients maintain circadian oscillation of clock genes. *Sci Rep*. 2016; 6: 35047. doi: 10.1038/srep35047
28. Macauley M, Smith FE, Thelwall PE, Hollingsworth KG, Taylor R. Diurnal variation in skeletal muscle and liver glycogen in humans with normal health and type 2 diabetes. *Clin Sci (Lond)*. 2015; 128(10): 707-713. doi: 10.1042/CS20140681
29. Carrasco-Benso MP, Rivero-Gutierrez B, Lopez-Minguez J, Anzola A, Diez-Noguera A, Madrid JA, et al. Human adipose tissue expresses intrinsic circadian rhythm in insulin sensitivity. *FASEB J*. 2016; 30(9): 3117-3123. doi: 10.1096/fj.201600269RR
30. Pinkhasov BB, Sorokin MY, Yankovskaya SV, Mikhaylova NI, Selyatitskaya VG. Gender characteristics of the circadian rhythm of carbohydrate metabolism. *The Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41(2): 85-91. (In Russ.). doi: 10.18699/SSMJ20210212
31. Van Cauter E, Blackman JD, Roland D, Spire JP, Refetoff S, Polonsky KS. Modulation of glucose regulation and insulin secretion by circadian rhythmicity and sleep. *J Clin Invest*. 1991; 88(3): 934-942. doi: 10.1172/JCI115396
32. Plat L, Leproult R, L'Hermite-Baleriaux M, Fery F, Mockel J, Polonsky KS, et al. Metabolic effects of short-term elevations of plasma cortisol are more pronounced in the evening than in the morning. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84(9): 3082-3092. doi: 10.1210/jcem.84.9.5978
33. Buonfiglio D, Parthimos R, Dantas R, Silva RC, Gomes G, Amdrade-Silva J, et al. Melatonin absence leads to long-term leptin resistance and overweight in rats. *Front Endocrinol*. 2018; 9: 122. doi: 10.3389/fendo.2018.00122

34. Vriend J, Reiter RJ. Melatonin feedback on clock genes: A theory involving the proteasome. *J Pineal Res.* 2015; 58(1): 1-11. doi: 10.1111/jpi.12189
35. Costes S, Boss M, Thomas AP, Matveyenko AV. Activation of melatonin signaling promotes β -cell survival and function. *Mol Endocrinol.* 2015; 29(5): 682-692. doi: 10.1210/me.2014-1293
36. Ivashkin VT, Maevskaya MV. Lipotoxicity and metabolic disorders in obesity. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2010; 1: 4-13. (In Russ.).
37. Blüher S, Mantzoros CS. The role of leptin in regulating neuroendocrine function in humans. *J Nutr.* 2004; 134(9): 2469S-2474S. doi: 10.1093/jn/134.9.2469S
38. Brøns C, Grønnet LG. Mechanisms in endocrinology: Skeletal muscle lipotoxicity in insulin resistance and type 2 diabetes: A causal mechanism or an innocent bystander? *Eur J Endocrinol.* 2017; 176(2): R67-R78. doi: 10.1530/EJE-16-0488
39. McHill AW, Phillips AJ, Czeisler CA, Keating L, Yee K, Barger LK, et al. Later circadian timing of food intake is associated with increased body fat. *Am J Clin Nutr.* 2017; 106(5): 1213-1219. doi: 10.3945/ajcn.117.161588
40. Obayashi K, Yamagami Y, Kurumatani N, Saeki K. Bedroom lighting environment and incident diabetes mellitus: A longitudinal study of the HEIJO-KYO cohort. *Sleep Med.* 2020; 65: 1-3. doi: 10.1016/j.sleep.2019.07.006
41. Acosta-Rodríguez VA, Rijo-Ferreira F, Green CB, Takahashi JS. Importance of circadian timing for aging and longevity. *Nat Commun.* 2021; 12(1): 2862. doi: 10.1038/s41467-021-22922-6
42. Vetter C, Dashti HS, Lane JM, Anderson SG, Schernhammer ES, Rutter MK, et al. Night shift work, genetic risk, and type 2 diabetes in the UK biobank. *Diabetes Care.* 2018; 41(4): 762-769. doi: 10.2337/dc17-1933
43. Pan A, Schernhammer ES, Sun Q, Hu FB. Rotating night shift work and risk of type 2 diabetes: Two prospective cohort studies in women. *PLoS Med.* 2011; 8(12): e1001141. doi: 10.1371/journal.pmed.1001141
44. McFadden E, Jones ME, Schoemaker MJ, Ashworth A, Swerdlow AJ. The relationship between obesity and exposure to light at night: Cross-sectional analyses of over 100,000 women in the breakthrough generations study. *Am J Epidemiol.* 2014; 180(3): 245-250. doi: 10.1093/aje/kwu117
45. Obayashi K, Saeki K, Kurumatani N. Ambient light exposure and changes in obesity parameters: A longitudinal study of the HEIJO-KYO cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101(9): 3539-3547. doi: 10.1210/jc.2015-4123
46. Obayashi K, Saeki K, Iwamoto J, Ikada Y, Kurumatani N. Independent associations of exposure to evening light and nocturnal urinary melatonin excretion with diabetes in the elderly. *Chronobiol Int.* 2014; 31(3): 394-400. doi: 10.3109/07420528.2013.864299
47. Reid KJ, Santostasi G, Baron KG, Wilson J, Kang J, Zee PC. Timing and intensity of light correlate with body weight in adults. *PLoS One.* 2014; 9(4): e92251. doi: 10.1371/journal.pone.0092251
48. Park YMM, White AJ, Jackson CL, Weinberg CR, Sandler DP. Association of exposure to artificial light at night while sleeping with risk of obesity in women. *JAMA Intern Med.* 2019; 179(8): 1061-1071. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.0571
49. Fukushige H, Fukuda Y, Tanaka M, Inami K, Wada K, Tsumura Y, et al. Effects of tryptophan-rich breakfast and light exposure during the daytime on melatonin secretion at night. *J Physiol Anthropol.* 2014; 33(1): 33. doi: 10.1186/1880-6805-33-33
50. Alekseeva NS, Salmina-Khvostova OI, Beloborodova EV. Relationship between eating disorders and melatonin and serotonin levels in metabolic syndrome. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry.* 2016; 4(93): 39-44. (In Russ.).
51. Uspenskiy YP, Sousova YV, Fominykh YA. Evaluation of the role of hormones in the formation of eating behavior in patients with metabolic syndrome. *Dnevnik Kazanskoy meditsinskoy shkoly.* 2019; 2(24): 8-14. (In Russ.).
52. Roenneberg T, Allebrandt KV, Meroo M, Vetter C. Social jetlag and obesity. *Curr Biol.* 2012; 22(10): 939-943. doi: 10.1016/j.cub.2012.03.038
53. Koopman AD, Rauh SP, van 't Riet E, Groeneveld L, van Der Heijden AA, Elders PJ, et al. The association between social jetlag, the metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus in the general population: The new Hoorn study. *J Biol Rhythms.* 2017; 32(4): 359-368. doi: 10.1177/0748730417713572
54. Jin HK. Diabetes and circadian rhythm. *J Korean Diabetes.* 2020; 21(2): 59-63. doi: 10.4093/jkd.2020.21.2.59
55. Yuzhakova AE, Nelaeva AA, Khasanova YV, Medvedeva IV. Risk factors for carbohydrate metabolism disorders from the standpoint of chronobiology. *Problems of Nutrition.* 2020; 89(6): 23-30. (In Russ.). doi: 10.24411/0042-8833-2020-10075
56. McHill AW, Melanson EL, Higgins J, Connick E, Moehrlman TM, Stothard ER, et al. Impact of circadian misalignment on energy metabolism during simulated nightshift work. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014; 111(48): 302-317. doi: 10.1073/pnas.1412021111
57. Vetter C, Devore EE, Ramin CA, Speizer FE, Willett WC, Schernhammer ES. Mismatch of sleep and work timing and risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2015; 38(9): 1707-1713. doi: 10.2337/dc15-0302
58. Chattu VK, Chattu SK, Burman D, Spence DW, Pandi-Perumal SR. The interlinked rising epidemic of insufficient sleep and diabetes mellitus. *Healthcare (Basel).* 2019; 7(1): 37. doi: 10.3390/healthcare7010037
59. Hutchison AT, Wittert GA, Heilbronn LK. Matching meals to body clocks-impact on weight and glucose metabolism. *Nutrients.* 2017; 9(3): 222. doi: 10.3390/nu9030222
60. Cribbet MR, Logan RW, Edwards MD, Hanlon E, Bien Peek C, Stubblefield JJ, et al. Circadian rhythms and metabolism: From the brain to the gut and back again. *Ann NY Acad Sci.* 2016; 1385(1): 21-40. doi: 10.1111/nyas.13188
61. Gu C, Brereton N, Schweitzer A, Cotter M, Duan D, Børshiem E, et al. Metabolic effects of late dinner in healthy volunteers – a randomized crossover clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105(8): 2789-2802. doi: 10.1210/clinem/dgaa354
62. Sato M, Nakamura K, Ogata H, Miyashita A, Nagasaka S, Omi N, et al. Acute effect of late evening meal on diurnal variation of blood glucose and energy metabolism. *Obes Res Clin Pract.* 2011; 5(3): e169-e266. doi: 10.1016/j.orcp.2011.02.001
63. Lopez-Minguez J, Saxena R, Bandín C, Scheer FA, Garaulet M. Late dinner impairs glucose tolerance in MTNR1B risk allele carriers: A randomized, cross-over study. *Clin Nutr.* 2018; 37(4): 1133-1140. doi: 10.1016/j.clnu.2017.04.003
64. Lyssenko V, Nagorny CL, Erdos MR, Wierup N, Jonsson A, Spegel P, et al. Common variant in MTNR1B associated with increased risk of type 2 diabetes and impaired early insulin secretion. *Nat Genet.* 2009; 41(1): 82-89. doi: 10.1038/ng.288
65. Mulder H. Melatonin signalling and type 2 diabetes risk: Too little, too much or just right? *Diabetologia.* 2017; 60(5): 826-829. doi: 10.1007/s00125-017-4249-8

66. Garaulet M, Gómez-Abellán P, Rubio-Sastre P, Madrid JA, Saxena R, Scheer FA. Common type 2 diabetes risk variant in MT-NR1B worsens the deleterious effect of melatonin on glucose tolerance in humans. *Metabolism*. 2015; 64(12): 1650-1657. doi: 10.1016/j.metabol.2015.08.003
67. Morse SA, Ciechanowski PS, Katon WJ, Hirsch IB. Isn't this just bedtime snacking? The potential adverse effects of night-eating symptoms on treatment adherence and outcomes in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29(8): 1800-1804. doi: 10.2337/dc06-0315
68. Wehrens SM, Christou S, Isherwood C, Middleton B, Gibbs MA, Archer SN, et al. Meal timing regulates the human circadian system. *Curr Biol*. 2017; 27(12): 1768e3-1775.e3. doi: 10.1016/j.cub.2017.04.059
69. Mukherji A, Kobiita A, Damara M, Misra N, Meziane H, Champy MF, et al. Shifting eating to the circadian rest phase misaligns the peripheral clocks with the master SCN clock and leads to a metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015; 112(48): E6691-E6698. doi: 10.1073/pnas.1519807112
70. Van der Vinne V, Swoap SJ, Vajtay TJ, Weaver DR. Desynchrony between brain and peripheral clocks caused by CK1δ/ε disruption in GABA neurons does not lead to adverse metabolic outcomes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018; 115(10): E2437-E2446. doi: 10.1073/pnas.1712324115
71. Leung GW, Huggins CE, Bonham MP. Effect of meal timing on postprandial glucose responses to a low glycemic index meal: A crossover trial in healthy volunteers. *Clin Nutr*. 2019; 38(1): 465-471. doi: 10.1016/j.clnu.2017.11.010
72. Kammerlander AA, Lyass A, Mahoney TF, Massaro JM, Long MT, Vasan RS, et al. Sex differences in the associations of visceral adipose tissue and cardiometabolic and cardiovascular disease risk: The Framingham heart study. *J Am Heart Assoc*. 2021; 10(11): e019968. doi: 10.1161/JAHA.120.019968
73. Pinkhasov BB, Selyatitskaya VG, Karapetyan AR, Lutov YV. Association of aging-related obesity and metabolic syndrome in men. *Adv Gerontol*. 2016; 6(3): 224-230. doi: 10.1134/S2079057016030085
74. Pinkhasov BB, Selyatitskaya VG, Karapetyan AR, Galanova ZM, Dobrovolskaya NP. Age dependence of association between metabolic syndrome and obesity among women. *Adv Gerontol*. 2013; 3(3): 205-210. doi: 10.1134/S2079057013030107
75. Mustafina SV, Vinter DA, Shcherbakova LV, Malyutina SK, Ragino YI, Rymar OD. Sex and age characteristics of the prevalence of metabolically healthy obesity phenotype. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020; 19(1): 76-84. (In Russ.). doi: 10.20538/1682-0363-2020-1-76-84
76. Selyatitskaya VG, Pinkhasov BB, Karapetyan AR, Kuz'minova OI. Adipokines and the risk of developing metabolic disorders in women with different types of obesity. *Terapevticheskii arkhiv*. 2015; 87(10): 80-84. (In Russ.).
77. 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. *FASEB J*. 2017; 31(12): 5557-5567. doi: 10.1096/fj.201700323R
78. Shapiro ET, Polonsky KS, Copinschi G, Bosson D, Tillil H, Blacman J, et al. Nocturnal elevation of glucose levels during fasting in noninsulin-dependent diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991; 72(2): 444-454. doi: 10.1210/jcem-72-2-444
79. Radziuk J, Pye S. Diurnal rhythm in endogenous glucose production is a major contributor to fasting hyperglycaemia in type 2 diabetes. Suprachiasmatic deficit or limit cycle behaviour? *Diabetologia*. 2006; 49(7): 1619-1628. doi: 10.1007/s00125-006-0273-9
80. Hogenboom R, Kalsbeek MJ, Korpel NL, de Goede P, Koenen M, Buijs RM, et al. Loss of arginine vasopressin- and vasoactive intestinal polypeptide-containing neurons and glial cells in the suprachiasmatic nucleus of individuals with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2019; 62(11): 2088-2093. doi: 10.1007/s00125-019-4953-7

Сведения об авторах

Сорокин Максим Юрьевич – аспирант лаборатории эндокринологии, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», e-mail: biokvant@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2384-3759>

Пинхасов Борис Борисович – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой патологической физиологии и клинической патофизиологии, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; ведущий научный сотрудник лаборатории эндокринологии, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», e-mail: pin@centercem.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4579-425X>

Селятицкая Вера Георгиевна – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, заведующая лабораторией эндокринологии, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», e-mail: ccem@centercem.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4534-7289>

Information about the authors

Maxim Y. Sorokin – Postgraduate at the Laboratory of Endocrinology, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, e-mail: biokvant@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2384-3759>

Boris B. Pinkhasov – Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Pathological Physiology and Clinical Pathophysiology, Novosibirsk State Medical University; Leading Research Officer at the Laboratory of Endocrinology, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, e-mail: pin@centercem.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4579-425X>

Vera G. Selyatitskaya – Dr. Sc. (Biol.), Professor, Chief Research Officer, Head of the Laboratory of Endocrinology, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, e-mail: ccem@centercem.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4534-7289>