

УДК 575.1:612.017+616.1-008.6

<https://doi.org/10.52420/umj.25.3.148>

<https://elibrary.ru/STLYYY>



Циркадная система, ожирение и сердце: молекулярные основы патогенетического взаимодействия

Галина Андреевна Василькова¹, Иван Михайлович Петров¹,
Татьяна Николаевна Василькова¹✉, София Александровна Недбайло¹

¹ Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

✉ vasilkova@tyumsmu.ru

Аннотация

Введение. Современные исследования все больше свидетельствуют о том, что нарушения сна и циркадных ритмов являются факторами риска развития кардиометаболических заболеваний и вегетативных расстройств. Индивидуальные особенности, питание, сменный график работы, сопутствующие заболевания являются источником нарушений циркадных ритмов (десинхронозов). Хронический десинхроноз способствует дерегуляции артериального давления, повышению уровня глюкозы, изменениям липидного профиля, а также развитию ожирения. Особое значение в этом процессе принадлежит изучению полиморфизмов так называемых часовых генов — *CLOCK*, *BMAL1*, *PER* и *CRY*, — которые определяют чувствительность организма к внешним факторам, нарушающим суточные ритмы. Понимание процессов циркадной регуляции на молекулярном, физиологическом и генетическом уровнях открывает новые возможности для разработки современных стратегий для профилактики и лечения.

Цель работы — проанализировать молекулярные механизмы, физиологические основы, а также генетические полиморфизмы циркадных ритмов и их взаимосвязь с кардиометаболическими нарушениями; выявить перспективы будущих исследований в области интеграции хронобиологического подхода.

Материалы и методы. Проведен систематический поиск литературы в электронных базах PubMed, Google Scholar, Scopus, Web of Science, eLibrary.ru. Анализировались оригинальные статьи и обзоры за период 2018–2026 гг., а также основополагающие работы более раннего периода. Поиск осуществлялся по ключевым словам.

Ключевые слова: циркадные ритмы, часовые гены, гены циркадных ритмов, хрономедицина, хронобиология, актиметрия, актиграфия, ожирение, сердечная недостаточность

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Для цитирования: Циркадная система, ожирение и сердце: молекулярные основы патогенетического взаимодействия / Г. А. Василькова, И. М. Петров, Т. Н. Василькова, С. А. Недбайло // Уральский медицинский журнал. 2026. Т. 25, № 3. С. 148–164. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.25.3.148>. EDN: <https://elibrary.ru/STLYYY>.

Circadian System, Obesity and the Heart: Molecular Basis of Pathogenetic Interaction

Galina A. Vasilkova¹, Ivan M. Petrov¹, Tatyana N. Vasilkova¹✉, Sofya A. Nedbaylo¹

¹ Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

✉ vasilkova@tyumsmu.ru

Abstract

Introduction. Current research increasingly indicates that sleep and circadian rhythm disturbances are risk factors for the development of cardiometabolic diseases and autonomic disorders. Individual characteristics, nutrition, shift work, and concomitant diseases are sources of circadian rhythm disruption (desynchronization). Chronic desyn-

chronosis contributes to dysregulation of blood pressure, elevated glucose levels, alterations in lipid profile, as well as the development of obesity. Of particular importance in this process is the study of polymorphisms of the so-called clock genes — *CLOCK*, *BMAL1*, *PER*, and *CRY* — which determine the organism's sensitivity to external factors that disrupt circadian rhythms. Understanding the processes of circadian regulation at the molecular, physiological, and genetic levels opens up new possibilities for the development of modern strategies for prevention and treatment.

Aim is to analyze the molecular mechanisms, physiological foundations, and key genetic polymorphisms of circadian rhythms, as well as their relationship with cardiometabolic disorders; to identify future research perspectives in the integration of the chronobiological approach.

Materials and methods. A systematic literature search was conducted in the electronic databases PubMed, Google Scholar, Scopus, Web of Science, and eLibrary.ru. Original articles and reviews published between 2018 and 2026 were analyzed, along with seminal works from earlier periods. The search was performed using relevant keywords.

Keywords: circadian rhythms, clock genes, circadian clock genes, chronomedicine, chronobiology, actimetry, actigraphy, obesity, heart failure

Funding. The authors declare the absence of external funding.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest.

For citation: Vasilkova GA, Petrov IM, Vasilkova TN, Nedbaylo SA. Circadian system, obesity and the heart: Molecular basis of pathogenetic interaction. *Ural Medical Journal*. 2026;25(3):148–164. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.25.3.148>. EDN: <https://elibrary.ru/STLYYY>.

© Василькова Г. А., Петров И. М., Василькова Т. Н., Недбайло С. А., 2026

© Vasilkova G. A., Petrov I. M., Vasilkova T. N., Nedbaylo S. A., 2026

Список сокращений

АД — артериальное давление

СД2 — сахарный диабет 2-го типа

ИМ — инфаркт миокарда

СХЯ — супрахиазматическое ядро

ЧСС — частота сердечных сокращений

ACACA — ген ацетил-коэнзим А (КоА)-карбоксилазы α (англ. acetyl coenzyme A (CoA) carboxylase, ACC)

BMAL1 — ген мозгового и мышечного аналога ядерного транслокатора ариловых углеводов 1 (англ. brain and muscle aryl hydrocarbon nuclear translocator-like (ARNTL) 1); в некоторых источниках *ARNTL*

CLOCK — ген нарушения циркадных локомоторных выходных циклов (англ. circadian locomotor output cycles kaput)

CRY — гены циркадных регуляторов криптохрома (англ. cryptochrome circadian regulators)

EDN1 — ген эндотелина 1 (англ. endothelin 1, ET-1)

FASN — ген синтазы жирных кислот (англ. fatty acid synthase, FAS)

G6PC1 — ген каталитической субъединицы глюкозо-6-фосфатазы 1-го типа (англ. glucose-6-phosphatase (G6Pase) catalytic subunit 1)

IL6 — ген интерлейкина 6 (англ. interleukin 6, IL-6)

MTNR1B — ген рецептора мелатонина 1B (англ. melatonin receptor 1B)

NFKB1 — ген субъединицы 1 ядерного фактора κB (англ. nuclear factor κB (NF-κB) subunit 1)

NOS3 — ген синтазы оксида азота 3 (англ. nitric oxide synthase 3), также известной как эндотелиальная синтаза оксида азота (англ. endothelial nitric oxide synthase, eNOS)

PCK1 — ген фосфоенолпируваткарбоксикиназы 1 (англ. phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK) 1)

PER — гены циркадных регуляторов периода (англ. period circadian regulators)

ROR — ретиноид-связанные орфанные рецепторы (англ. retinoic acid-related orphan receptors)

SERPINE1 — ген члена 1 семейства серпинов E (англ. serpin family E member 1), также известного как ингибитор активатора плазминогена 1 (англ. plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1)

SLC2A2 — ген члена 2 семейства транспортеров растворенных веществ (*англ.* solute carrier family 2 member 2), также известного как глюкозный транспортер 2 (*англ.* glucose transporter 2, GLUT2)

SNP — однонуклеотидные полиморфизмы (*англ.* single nucleotide polymorphisms)

SREBF1 — ген транскрипционного фактора 1 (белка 1), связывающего регуляторный элемент стерола (*англ.* sterol regulatory element binding transcription factor 1 (protein 1, SREBP1))

TNF — ген фактора некроза опухоли (*англ.* tumor necrosis factor, TNF)

Введение

Циркадные (циркадианные или суточные) ритмы представляют собой эндогенные биологические колебания с периодом около 24 часов, которые регулируют широкий спектр физиологических процессов — от циклов сна и бодрствования до гормональной секреции, метаболизма, когнитивных функций и сердечно-сосудистой активности [1, 2]. Эволюционное происхождение этого механизма прослеживается у разнообразных организмов (начиная с бактерий и простейших и заканчивая млекопитающими) и связано с необходимостью адаптации к циклическим изменениям внешней среды. Термин происходит от латинских *circa* («около») и *dies* («день») и был впервые предложен Ф. Хальбергом (*англ.* F. Halberg) для описания околосуточных колебаний биологических процессов, связанных с вращением Земли и сменой дня и ночи [3].

С молекулярной точки зрения циркадная система организована в виде транскрипционно-трансляционных петель обратной связи. Ключевую роль в них играют гены-активаторы (*CLOCK*, *BMAL1*) и гены-репрессоры (*PER*, *CRY*¹), экспрессирующиеся практически в каждой клетке организма. Благодаря автономности этих петель циркадная система сохраняет 24-часовую ритмичность даже при отсутствии внешних световых сигналов — в условиях постоянной темноты [1, 4]. Однако в реальных условиях существования человека автономная система постоянно испытывает воздействие десинхронизирующих факторов. Как следствие, нарушения циркадных ритмов и расстройств сна представляют собой одну из наиболее распространенных и при этом недооцененных проблем современного здравоохранения. Согласно систематическому обзору А. В. Бенджафилда и др. (*англ.* A. V. Benjafield et al.), глобальная распространенность инсомнии среди взрослого населения составляет 16,2%, при этом тяжелые формы инсомнии выявляются у 7,9% взрослых людей во всем мире [5]. Клиническая значимость этих нарушений обусловлена тем, что именно циркадные ритмы являются фундаментальными регуляторами сердечно-сосудистых, метаболических и нейроэндокринных функций, в частности частоты сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления (АД) и вегетативного тонуса. Нерегулярный режим сна и бодрствования, ночной образ жизни, нерациональное питание, стресс и другие внешние факторы, а также внутренние (сердечная недостаточность, артериальная гипертензия) могут приводить к десинхронизации, ухудшению ночного восстановления, дневной сонливости и повышению риска развития сердечно-сосудистых катастроф [6, 7]. Современные данные свидетельствуют, что циркадные дисфункции способны инициировать патологические каскады. В первую очередь недостаток и нарушения сна влияют на когнитивные и поведенческие функции, страдает память, концентрация внимания, появляется эмоциональная лабильность. В связи с этим нарушения циркадных

¹ *CLOCK* — ген нарушения циркадных локомоторных выходных циклов (*англ.* circadian locomotor output cycles kaput). *BMAL1* — ген мозгового и мышечного аналога ядерного транслокатора ариловых углеводородов 1 (*англ.* brain and muscle aryl hydrocarbon nuclear translocator-like (ARNTL) 1); в некоторых источниках *ARNTL*. *PER* — гены циркадных регуляторов периода (*англ.* period circadian regulators). *CRY* — гены циркадных регуляторов криптохрома (*англ.* cryptochrome circadian regulators).

ритмов целесообразно рассматривать не только как фактор риска, но и как самостоятельный патогенетический механизм развития кардиометаболических, церебральных и психических заболеваний. Изучение биологических часов с помощью носимых устройств — актиметров (портативных датчиков, регистрирующих двигательную активность и косвенно оценивающих циркадные ритмы сна и бодрствования), — а также анализ генетических маркеров помогут в разработке персонализированного подхода к профилактике и лечению.

Таким образом, современные данные демонстрируют, что десинхронизация циркадной системы неразрывно связана с широким спектром патологических состояний. Долгое время знания оставались теоретическими, однако в последнее десятилетие сформировались три прикладных направления хрономедицины — хронотерапия, хрононутрициология и хронопрофилактика, — каждое из которых предлагает конкретные инструменты для коррекции циркадных нарушений на индивидуальном и популяционном уровнях. Особую актуальность в последнее время приобретает хронотерапия — назначение приема препаратов в определенное время суток с учетом биологических ритмов органов-мишеней. Наряду с хронотерапией активно развивается и хрононутрициология. Ограничение временного окна для еды (без изменения общего калоража) способствует снижению массы тела, улучшению инсулиновой чувствительности и нормализации липидного профиля. Завершает этот ряд хронопрофилактика. Ее основные инструменты — световая гигиена (яркая освещенность днем и ограничение синего спектра за 2–3 часа до сна), стабилизация режима сна и учет индивидуального хронотипа при организации учебной и трудовой деятельности. В совокупности эти меры позволяют снизить частоту сердечно-сосудистых событий.

Целью работы является анализ и систематизация данных о молекулярных и физиологических механизмах регуляции циркадных ритмов, а также взаимодействии центральных и периферических осцилляторов и их влиянии на сердечно-сосудистую систему и метаболические нарушения. Особое внимание уделяется прикладным аспектам хрономедицины — возможности использования хронотерапии, хрононутрициологии и хронопрофилактики для снижения риска сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний, а также перспективам внедрения персонализированных подходов на основе данных носимых устройств и генетического профилирования.

Материалы и методы

Настоящий обзор литературы проведен в соответствии с принципами систематического поиска и анализа научных публикаций. Критериями включения служили оригинальные исследования, систематические обзоры и метаанализы в рецензируемых журналах, исключались тезисы. Поиск осуществлялся в электронных базах PubMed, Google Scholar, Scopus, Web of Science, eLibrary.ru за период с 2018 по 2025 г. включительно. Целью поиска было выявление работ, посвященных изучению циркадных ритмов: молекулярно-генетической регуляции хроноритмов, физиологических реакций, влиянию модифицируемых и немодифицируемых факторов риска на циркадные ритмы, а также нарушениям, связанным с десинхронизацией, и их влиянию на органы и системы. Использовались следующие ключевые слова на русском и английском языках: циркадный ритм, гены циркадных ритмов, сосудистые заболевания, хронотерапия, хрономедицина, хронобиология, актиметрия, однонуклеотидные полиморфизмы часовых генов (*англ.* circadian rhythm, circadian rhythm genes, vascular diseases, chronotherapy, chronomedicine, chronobiology, actimetry, single nucleotide polymorphisms (SNPs) of clock genes).

Результаты и обсуждение

Центральные и периферические осцилляторы

Циркадная система состоит из иерархической цепи, способной регулировать широкий спектр физиологических и поведенческих функций — цикл сна и бодрствования, секрецию гормонов, обмен веществ и иммунные реакции, — помогая адаптировать внутреннюю среду к внешним сигналам [8, 9]. Внешними синхронизаторами (*нем.* Zeitgeber) циркадных ритмов являются смена дня и ночи, а также прием пищи, физическая активность [10]. Свет, попадающий на сетчатку глаза, преобразуется в сигнал, который по ретиногипоталамическому тракту передается в супрахиазматическое ядро (СХЯ) гипоталамуса, выполняющего функцию главного регулятора биоритмов [4, 11]. Фотоны света воспринимаются меланопсиновыми ганглиозными клетками сетчатки, которые, в отличие от палочек и колбочек, не участвуют в формировании зрительного образа, но обладают высокой чувствительностью к синему спектру (480 нм). Именно эти клетки передают сигнал через ретиногипоталамический тракт непосредственно к нейронам СХЯ. Центральные часы (в виде СХЯ гипоталамуса) имеют связь через субпаравентрикулярную зону с центральными симпатическими и парасимпатическими ядрами и регулируют циркадные ритмы с помощью вегетативной нервной системы и нейрогуморальных факторов (мелатонина, кортизола). Симпатические сигналы преобразуются в гормональные, действуя на периферические часы. Главным гуморальным модулятором является эпифиз, синтезирующий мелатонин. В идеальных условиях иерархическая система работает согласованно: утренний свет через СХЯ запускает выброс кортизола и подавляет секрецию мелатонина, физическая активность и приемы пищи подстраивают периферические часы. Последние регулируют временные процессы в клетках различных тканей, включая кардиомиоциты (вариабельность АД в течение суток), эндотелиоциты (суточные колебания сосудистого тонуса), гепатоциты (циркадную экспрессию генов метаболизма глюкозы и липидов), клетки поджелудочной железы (динамику секреции инсулина) и др. [10].

Молекулярные механизмы

В основе транскрипционно-трансляционных петель обратной связи лежит экспрессия молекулярных компонентов (генов-активаторов и репрессоров). Выделяют две транскрипционные петли: основную и вспомогательную [12]. Также выделяют гены, кодирующие протеинкиназы, участвующие в цикле регуляции циркадных ритмов. Различают несколько изоформ казеинкиназ (*англ.* casein kinase 1) — дельта (δ) и эпсилон (ϵ), — регулирующих стабильность белковых компонентов. В начале цикла основной петли *CLOCK* и *BMAL1* связываются с E-бокс-элементами в промоторных областях генов *PER1*, *PER2*, *PER3* и *CRY1*, *CRY2*. E-бокс-последовательность представляет собой гексануклеотид, узнаваемый промоторами *CLOCK:BMAL1*. Транскрипционный фактор, обогащенный основными аминокислотами, имеющий на конце N-область, связываясь с E-бокс-последовательностью гена-мишени, запускает транскрипцию. Транскрипция *PER* и *CRY* начинается через 1–2 часа после связывания, достигая пика через 4–6 часов. По мере накопления белков-димеров, продуктов транскрипции *CRY* и *PER*, и их транслокации из цитоплазмы в ядро, активность димера *CLOCK:BMAL1* подавляется. Уровни экспрессии белков *CRY* и *PER* определяются комплексами убиквитинлигазы E3 [13]. Также выделяют дополнительные ядерные рецепторные белки ROR¹ (участвуют в метаболических процессах), гены белков REV-ERBa и REV-ERB β (член суперсемейства ядерных рецепторов лиганд-регулируемых факторов транскрипции),

¹ ROR — ретиноид-связанные орфанные рецепторы (*англ.* retinoic acid-related orphan receptors).

образующие отдельные дополнительные петли регуляции генов CLOCK:BMAL1 [14]. REV-ERBa и REV-ERB β подавляют транскрипцию *BMAL1*, тогда как ROR активируют ее, образуя дополнительные стабилизирующие петли обратной связи [15]. Таким образом, в начале цикла обратной связи определенные факторы транскрипции стимулируют транскрипцию генов, которые кодируют ингибирующие компоненты системы. В течение суток концентрация ингибирующих компонентов возрастает в цитоплазме, затем проникает в ядро, подавляя функцию транскрипции. После их разрушения факторы транскрипции снова активируются, запуская цикл заново, соответствующий 24-часовому циркадному ритму. Регулируя экспрессию различных компонентов циркадной регуляции, часы могут контролировать передачу клеточного сигнала, транскрипцию, трансляцию, метаболизм и ионный гомеостаз [13, 14]. По данным исследований, циркадные ритмы регулируют до 16% транскриптома [16]. Среди циркадно-регулируемых генов — ключевые участники метаболизма глюкозы (GLUT2, кодируемый геном *SLC2A2*; G6Pase — *G6PC1*; PEPCK — *PCK1*), липидного обмена (SREBP1c, кодируемый геном *SREBF1*; FAS — *FASN*; ACC — *ACACA*), воспалительных реакций (IL-6, кодируемый геном *IL6*; TNF — *TNF*; NF- κ B — *NFKB1*) и сосудистого тонуса (eNOS, кодируемый геном *NOS3*; ET-1 — *EDN1*; PAI-1 — *SERPINE1*)¹. Периферические осцилляторы работают автономно в тканях и органах организма: печень, сердце, кишечник, мышцы, жировая ткань, надпочечники, легкие. Согласованная работа циркадной системы важна для поддержания гомеостаза, тогда как нарушение работы внутренних часов в отдельно взятом органе способно вызвать десинхронизацию ритмов на уровне всего организма и тем самым внести вклад в развитие различных заболеваний. Эти гипотезы были неоднократно подтверждены в исследованиях на грызунах и все чаще подтверждаются в исследованиях на людях [17, 18].

Циркадная регуляция сердечно-сосудистой системы

Как уже было описано выше, любая клетка, в т. ч. органов сердечно-сосудистой системы, имеет свой внутренний биологический ритм. Физиологическая функция также будет тесно связана с циркадной регуляцией. Согласно метаанализам, нарушения циркадных ритмов ассоциированы с повышением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, включая инфаркт миокарда (ИМ) и аритмии, на 40–63% (диапазон обусловлен популяцией и дизайном исследования) [19, 20]. Систематический обзор и метаанализ М. К. Даса и др. (англ. M. K. Das et al.), включающий в себя 34 доклинических исследования, подтвердил, что десинхронизация циркадных ритмов приводит к патологическому ремоделированию миокарда: увеличение отношения массы левого желудочка к массе тела и увеличение размера кардиомиоцитов. Эти структурные изменения сопровождаются повышением натрий-

¹ *SLC2A2* — ген члена 2 семейства транспортеров растворенных веществ (англ. solute carrier family 2 member 2), также известного как глюкозный транспортер 2 (англ. glucose transporter 2, GLUT2). *G6PC1* — ген каталитической субъединицы глюкозо-6-фосфатазы 1-го типа (англ. glucose-6-phosphatase (G6Pase) catalytic subunit 1). *PCK1* — ген фосфоенолпируваткарбоксикиназы 1 (англ. phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK) 1). *SREBF1* — ген транскрипционного фактора 1 (белка 1), связывающего регуляторный элемент стерола (англ. sterol regulatory element binding transcription factor 1 (protein 1, SREBP1)). *FASN* — ген синтазы жирных кислот (англ. fatty acid synthase, FAS). *ACACA* — ген ацетил-коэнзим А (КоА)-карбоксилазы α (англ. acetyl coenzyme A (CoA) carboxylase, ACC). *IL6* — ген интерлейкина 6 (англ. interleukin 6, IL-6). *TNF* — ген фактора некроза опухоли α (англ. tumor necrosis factor). *NFKB1* — ген субъединицы 1 ядерного фактора κ B (англ. nuclear factor κ B (NF- κ B) subunit 1). *NOS3* — ген синтазы оксида азота 3 (англ. nitric oxide synthase 3), также известной как эндотелиальная синтаза оксида азота (англ. endothelial nitric oxide synthase, eNOS). *EDN1* — ген эндотелина 1 (англ. endothelin 1, ET-1). *SERPINE1* — ген члена 1 семейства серпинов E (англ. serpin family E member 1), также известного как ингибитор активатора плазминогена 1 (англ. plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1).

уретического пептида и профибротических маркеров, что указывает на формирование неблагоприятного сердечного ремоделирования [20]. Утренняя активация вегетативной и эндокринной систем, обусловленная выработкой кортизола и норадреналина, повышает симпатический тонус, ЧСС и АД [21]. Особенно часто нарушения циркадных ритмов встречаются у людей, работающих в ночное время или с частыми перелетами со сменой часовых поясов [22]. Цз. Чжан и др. (англ. J. Zhang et al.) отмечают, что пик случаев ИМ приходится на период с 06:00 до 12:00, что совпадает с временем повышенной активности симпатической системы, а также в период с 18:00 до полуночи, что говорит о бимодальном характере распределения риска [23, 24]. Ряд исследований, изучающих принудительную десинхронизацию, отделяющую поведенческие циклы от эндогенных, подтверждает, что циркадные ритмы способны регулировать форму волны на электрокардиографии, вариабельность сердечного ритма. Впервые феномен суточной вариабельности описан в 1978 г.: самая низкая частота пульса наблюдается во время сна, высокая — во время бодрствования [25]. Нарушение синхронизации центральных и периферических часов под действием внешних стимулов может вносить вклад в развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Помимо описанных электрофизиологических эффектов десинхроноз ассоциирован с системным воспалением и нейроэндокринной дисрегуляцией, которые создают благоприятный фон для атерогенеза, прогрессирования сердечной недостаточности и увеличения частоты жизнеугрожающих аритмий.

Циркадная регуляция и влияние на метаболизм

Секреция гормонов и нейромедиаторов также подвержена суточным колебаниям [26]. Секреция мелатонина эпифизом характеризуется строгой циркадной зависимостью и регулируется степенью освещенности: низкий дневной уровень сменяется ночным подъемом, инициирующим и поддерживающим сон [27, 28]. Мелатонин передает информацию о продолжительности ночи в мозг и другие органы, обладает антиоксидантным, противовоспалительным и симпатолитическим действием, влияет на гуморальную систему и метаболические процессы [29]. Основная функция мелатонина реализуется через его связь с мембранными рецепторами 1-го и 2-го типов, связанных с G-белком. Таким образом, искусственное освещение в ночное время может приводить к нарушениям сна, т.к. синтез мелатонина будет подавлен. Данные лонгитюдных исследований подтверждают высокую стабильность этого ритма — коэффициент внутриклассовой корреляции для времени наступления вечернего пика мелатонина (англ. dim light melatonin onset) у молодых лиц составляет 0,85 на протяжении 100 суток [28]. В ночные часы повышенный уровень мелатонина ассоциирован с преобладанием парасимпатического тонуса и вазодилатацией. Напротив, утренняя активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и симпатoadреналовой системы, проявляющаяся пиком кортизола (~550 нмоль/л слюны после пробуждения) и катехоламинов, вызывает тахикардию и рост АД. К полуночи концентрация кортизола снижается ниже 100 нмоль/л, что обеспечивает нормальное засыпание [30]. Э. Гроссман и др. (англ. E. Grossman et al.) показали, что применение мелатонина эффективно снижает ночные показатели АД у пациентов с ночной гипертензией, что указывает на его кардиопротективный потенциал [31]. Дополнительные клинические данные свидетельствуют, что мелатонин также уменьшает маркеры окислительного стресса у пациентов с метаболическим синдромом [32]. Молекулярной основой описанных гормональных и вегетативных ритмов служат транскрипционно-трансляционные петли с участием генов *CRY1*, *CRY2*, *CLOCK* и *BMAL1*. Экспериментальные модели с нокаутом этих генов позволяют оценить

их вклад в регуляцию метаболических процессов. В исследованиях на мышах с дефицитом генов *CRY1*, *CRY2* показано снижение парасимпатической регуляции, что приводило к повышению активности симпатической нервной системы. У экспериментальных животных наблюдалась повышенная секреция инсулина, уменьшение жирового слоя и повышенный расход энергии, что может свидетельствовать о взаимосвязи между нарушениями циркадных ритмов, вегетативным дисбалансом и развитием метаболических нарушений.

Примечательно, что фенотипы мышей с дефицитом разных часовых генов различаются. Делеции в основных циркадных генах *CLOCK*, *BMAL1*, напротив, приводили к снижению толерантности к глюкозе и также сопровождалась повышенной секрецией инсулина [33, 34]. Это указывает на дифференцированную роль компонентов циркадной системы в регуляции углеводного и энергетического обмена. Помимо генетических факторов, на циркадную систему влияют метаболиты. В частности, изменение концентрации глюкозы и полиаминов модулирует активность часовых генов [35]. Например, в исследовании на мышах показано, что возрастное снижение уровня полиаминов приводит к удлинению циркадного периода [36]. Это открывает перспективы нутритивной коррекции циркадных нарушений. Помимо возрастных изменений метаболитов ключевым фактором, связывающим циркадную дисфункцию и метаболические расстройства, является характер самого цикла «сон — бодрствование». Циркадные ритмы также играют роль в регуляции расхода энергии и термогенеза, влияя на массу тела и скорость метаболизма. Циркадные ритмы регулируют ритмическую экспрессию генов, участвующих в работе митохондрий, окислительном фосфорилировании и термогенных процессах [37]. Нарушение цикла сна и бодрствования может быть причиной развития ожирения, как и ожирение может служить предпосылкой к развитию циркадных нарушений. Ряд исследований показал, что недостаток сна и некачественный сон могут приводить к нейроэндокринным нарушениям: повышению уровня грелина и снижению синтеза лептина, что стимулирует аппетит и способствует набору массы тела [38, 39]. Метаанализ проспективных когортных исследований показал, что недостаток сна ассоциирован с 38 %-м повышением риска развития ожирения, а циркадная десинхронизация (например, у ночных сменных работников) является самостоятельным фактором риска метаболических нарушений [40]. Аналогичным образом нарушается нормальный синтез пролактинина, что способствует патологическому липогенезу в печени и приводит к стеатозу [41].

Генетические полиморфизмы

Результаты полногеномных исследований ассоциаций (*англ.* genome-wide association studies) и направленных генетических исследований убедительно свидетельствуют, что одонуклеотидные полиморфизмы (*англ.* single nucleotide polymorphisms, SNP) в генах циркадной системы не только модулируют экспрессию часовых генов, но и ассоциированы с риском развития метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний [42]. В литературе представлен ряд исследований, посвященных изучению полиморфизмов часовых генов, влияющих на развитие метаболического синдрома [43, 44]. В частности, в метаанализе 2025 г., охватившего 535 063 участника, описаны ассоциации полиморфизмов генов *CRY2*, *MTNR1B*¹, *CLOCK* и *PER3*, связанные с риском сахарного диабета 2-го типа (СД2) и нарушением углеводного обмена. Однако авторы указывают на ограничения и необходимость проведения рандомизированных и лонгитюдных исследований для поиска статистически значимых ассоциаций [44].

¹ *MTNR1B* — ген рецептора мелатонина 1В (*англ.* melatonin receptor 1B).

Особого внимания заслуживает полиморфизм *CLOCK* rs1801260. Этот вариант гена *CLOCK* (A>G) исследовался в различных популяциях в контексте метаболических нарушений. В работе М. Францаго и др. (англ. M. Franzago et al.) с участием 163 нормовесных и 128 беременных с ожирением показано, что гаплотипы rs1801260-A, rs4864548-A и rs3736544-G ассоциированы с повышенным риском избыточной массы тела и ожирения [45]. Кроме того, у носителей этих гаплотипов наблюдались изменения липидных параметров в 3-м триместре беременности. В то же время систематический обзор и метаанализ И. Шкрлец и др. (англ. I. Škrlec et al.), включающий в себя 13 исследований с 17 381 участником, не выявил ассоциации *CLOCK* rs1801260 с риском метаболического синдрома в общей популяции, что может свидетельствовать о популяционной специфичности эффекта и модифицирующем влиянии факторов образа жизни (режим питания, освещенность, физическая активность) [46]. Эти данные подчеркивают необходимость учитывать этническую принадлежность и средовые воздействия при интерпретации результатов генетических исследований.

Еще более убедительные данные накоплены в отношении полиморфизма rs10830963 (C>G), расположенного в интроне гена рецептора мелатонина *MTNR1B*. Этот полиморфизм привлекает особое внимание, поскольку мелатониновые рецепторы экспрессируются в β -клетках поджелудочной железы и модулируют секрецию инсулина. Метаанализ Я.-я. Ли и др. (англ. Y.-y. Li et al.), объединивший данные 7 исследований с общим числом участников 13 752 человека (из них 6 576 с СД2 и 7 176 контролей), подтвердил ассоциацию G-аллеля rs10830963 с повышенным риском СД2 [47].

Также в литературе встречаются данные, полученные при изучении комбинированного эффекта этих двух полиморфизмов. В исследовании Д. Г. Губина и др., проведенном с участием 64 жителей Арктики, оценивалась связь фазового угла физической активности относительно синего света с липидным профилем в зависимости от генотипов *CLOCK* rs1801260 и *MTNR1B* rs10830963. Множественный регрессионный анализ с поправкой на фотопериод, возраст и пол показал, что указанный показатель (фазовый угол) является предиктором уровня общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности только у носителей комбинации TT/CC генотипов ($p < 0,0001$). При этом такая комбинация демонстрировала наиболее сильную корреляцию с общим холестерином ($r = -0,684$, объясненная дисперсия 47 %) и холестерином липопротеинов низкой плотности ($r = -0,623$, объясненная дисперсия 39 %) [48]. Эти результаты указывают на то, что генетический профиль модулирует чувствительность циркадной системы к световым сигналам, что особенно актуально в условиях экстремальных фотопериодов (полярный день, полярная ночь).

Обнаружено, что два функциональных гаплотипа в промоторе *BMAL1* — rs11022775 и rs7950226 — изменяют его экспрессию и, следовательно, транскрипционную регуляцию смежных участков, связанных с этиологией гипертонии и СД2 у человека [46, 49, 50]. SNP *CRY1* и *CRY2* связаны с регуляцией уровня триглицеридов в печени, поэтому могут быть ассоциированы с артериальной гипертонией и компонентами метаболического синдрома [51, 52]. Полиморфизмы *PER3*, гаплотипы rs707467, rs228697 и rs2797685, в свою очередь, связаны с СД2 и ожирением [52, 53].

Наряду с полиморфизмами, повышающими риск, существуют варианты, снижающие предрасположенность к кардиометаболическим нарушениям. SNP *CLOCK* rs4580704 связан со снижением риска развития СД2, уменьшением массы тела, снижением вероятности гипергликемии, а также уменьшением воспалительных процессов и дислипидемии [53]. Новые данные подтверждают, что циркадные гены участвуют в патогенезе ИМ через регуляцию ме-

таболизма, окислительного стресса и воспалительных реакций, что открывает перспективы разработки терапевтических стратегий, нацеленных на часовые гены [54]. В исследовании хорватских ученых с участием 431 пациента, перенесшего ИМ 1-го и 2-го типов, показана связь ИМ с полиморфизмами генов *CLOCK* (rs6811520 и rs13124436) и *BMAL1* (rs37389327 и rs12363415). При этом вариант *BMAL1* rs3789327 ассоциирован с СД2, а полиморфизмы *CLOCK* rs13124436 и rs6811520 — гипертонией, СД2 и уровнем систолического АД [55].

Хронотерапия

Термин «хронотерапия» объединяет подходы, использующие знания о биологических ритмах для оптимизации времени фармакологического вмешательства [56]. Основой этого направления служит синхронизация введения лекарственных средств с эндогенными циркадными колебаниями физиологических процессов, что позволяет максимизировать терапевтическую эффективность и минимизировать нежелательные побочные эффекты. Доклинические исследования показывают, что регулярные физические упражнения, режим питания и, как следствие, предсказуемые колебания внутренней температуры тела могут усиливать периферические циркадные ритмы и восстанавливать ритмическую экспрессию генов во многих тканях [57, 58]. Многие патофизиологические механизмы, участвующие в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний и являющиеся мишенями для лекарственных препаратов, подвержены суточным колебаниям (например, ЧСС, АД, активация симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, миграция лейкоцитов в артерии и функция тромбоцитов) [59]. Более того, циркадные ритмы играют ключевую роль в регуляции сосудистого метаболизма, включая метаболизм липидов, глюкозы и аминокислот — фундаментальных процессов, определяющих функцию эндотелия, воспалительный ответ и оксидативный стресс в сосудистой стенке [60]. Хронотерапия, а именно прием лекарств в соответствии с биологическими ритмами, показала свою эффективность в снижении риска сердечно-сосудистых заболеваний. Десинхронизация ритмов, например у работников сменного труда или носителей мутаций в часовых генах, повышает риск развития гипертонии, атеросклероза и микроциркуляторных нарушений. Антигипертензивные средства, статины и противодиабетические препараты могут быть более эффективными, если принимать их в соответствии с циркадными ритмами организма. Прием антигипертензивных препаратов перед сном вечером позволяет лучше контролировать ночное АД и снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний [61–63].

Благодаря достижениям в области носимых устройств и мониторингу циркадных ритмов в режиме реального времени врачи могут подбирать время приема лекарств, корректировать образ жизни и поведение пациентов в соответствии с их циркадными ритмами и биологическими часами [64, 65]. Современные актиметры и умные часы позволяют неинвазивно оценивать суточные паттерны двигательной активности, ЧСС и температуру периферических тканей, а затем с помощью биоматематических моделей прогнозировать индивидуальное время наступления дим-светового мелатонинового максимума (*англ.* *dim light melatonin onset*) — «золотого стандарта» определения циркадной фазы. Эти данные открывают перспективы для широкого внедрения персонализированной хрономедицины не только в кардиологии, но и других областях.

Хронопрофилактика

Полученные данные открывают новые перспективы для реализации программ активного долголетия, где приоритет смещается от терапии уже имеющихся заболеваний к прогнозированию индивидуальных рисков и их немедикаментозной коррекции на доклиническом этапе [63, 64]. Относительно предикции необходимо отметить, что циркадный профиль человека,

а именно хронотип, данные актиметрии, полиморфизмы часовых генов, можно использовать при оценке биологического возраста и темпа старения [65, 66]. Например, снижение амплитуды суточных колебаний температуры и мелатонина, а также выраженная фрагментация сна (по актиметрии индекс ≥ 25 баллов) сегодня рассматриваются как ранние признаки ускоренного старения; по некоторым данным, они появляются за 5–7 лет до клинически явной саркопении, когнитивных нарушений или метаболического синдрома [12, 67, 68].

С точки зрения профилактики индивидуальная коррекция циркадных нарушений может стать инструментом увеличения продолжительности жизни [69]. В литературе описывают хронобиологические подходы, которые показали свою эффективность:

- 1) хрононутрициология — ограничение окна приема пищи 10–12 часами и отказ от еды после 20:00, по данным метаанализов, снижает риск инсулинорезистентности примерно на 36 % [70, 71];
- 2) управление светом — утром пациентам с поздним хронотипом полезна фототерапия (10 000 люкс, 30 минут), а вечером стоит минимизировать синий спектр с помощью фильтров или режима ночного освещения на экранах; это помогает синхронизировать работу СХЯ [72, 73];
- 3) правильно подобранная физическая активность — аэробные упражнения лучше выполнять в индивидуальное «циркадное окно», для большинства людей это утренние часы (7:00–9:00); такой режим дает максимальный кардиопротективный эффект и замедляет возрастное снижение вариабельности сердечного ритма [74, 75].

Разработка и внедрение хронобиологического скрининга в диспансеризацию людей старше 45 лет, а также в корпоративные программы для работников сменного труда позволит уменьшить частоту сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний, а также продлить период активной продолжительной жизни [76, 77]. Цифровые платформы для сбора данных с носимых устройств (актиметрия, пульс, температура, физическая активность) в сочетании с алгоритмами машинного обучения открывают перспективы для внедрения персонализированных рекомендаций по сну, питанию и двигательной активности.

Отдельного внимания заслуживает световая гигиена как инструмент профилактики десинхронозов. Нарушение естественного светового режима — недостаток яркого света днем и, наоборот, избыток освещения, особенно в синем спектре, в вечерние и ночные часы — один из самых мощных экзогенных десинхронизаторов. С практической точки зрения это означает, что даже без лекарств можно заметно улучшить циркадную функцию, если соблюдать несколько правил. В дневное время желательно находиться при естественном или достаточно ярком искусственном освещении (не менее 1 000–2 500 люкс), особенно в первой половине дня — это помогает задать правильный ритм центральному пейсмейкеру. За 2–3 часа до сна стоит, наоборот, снижать уровень освещенности и по возможности исключать коротковолновый синий свет (длина волны 450–480 нм), например с помощью режима «ночное освещение» на экранах, специальных очков с желтыми фильтрами или использования теплого приглушенного света. Эти меры особенно важны для людей, уже находящихся в группе риска: работников сменного труда, пожилых пациентов (у которых амплитуда циркадных колебаний снижена), а также лиц с поздним хронотипом, склонных к так называемому хроническому социальному джетлагу. Регулярное соблюдение световой гигиены не только улучшает качество сна, но и способствует стабилизации периферических осцилляторов в печени, жировой ткани, поджелудочной железе и сердечно-сосудистой системе, снижая тем самым риск метаболических и кардиальных осложнений десинхроноза [78].

Заключение

Циркадная система — сложная иерархическая структура, в которой СХЯ гипоталамуса выполняет функцию центрального пейсмейкера, координирующего работу множества периферических осцилляторов, расположенных в головном мозге, сердце, кишечнике, печени, жировой ткани, надпочечниках, легких, поджелудочной железе, скелетных мышцах. К числу наиболее клинически значимых экзогенных десинхронизаторов относятся нерегулярный световой режим (особенно воздействие синего спектра в вечерние часы), искусственное освещение в ночное время, сменный график работы, частые и быстрые перелеты через несколько часовых поясов (джетлаг), а также нестабильный режим питания и социальной активности. Эндогенными модуляторами ритма выступают возрастные изменения (снижение амплитуды циркадных колебаний у пожилых людей), генетические полиморфизмы часовых генов и сопутствующие соматические заболевания. Молекулярной основой этой системы служат транскрипционно-трансляционные петли обратной связи с участием ключевых генов *CLOCK*, *BMAL1*, *PER* и *CRY*, обеспечивающие 24-часовую ритмичность практически во всех клетках организма.

Проведенный анализ литературы подтверждает, что нарушения циркадных ритмов (десинхроноз) вносят вклад в патогенез различных заболеваний, в т.ч. сердечно-сосудистых и метаболических. В частности, сдвиги ритма ассоциированы с повышением риска ИМ, изменением вариабельности сердечного ритма, а также развитием ожирения, инсулинорезистентности и дислипидемии.

Генетические полиморфизмы часовых генов статистически значимо ассоциированы с риском развития метаболического синдрома, СД2 и артериальной гипертензии, однако клиническая значимость данных ассоциаций зависит от популяции, что требует осторожной интерпретации при экстраполяции результатов в клиническую практику. Это открывает перспективы для использования отдельных SNP в качестве прогностических биомаркеров. Например, наличие SNP rs11120913 в локусе гена *PER2* коррелирует с более ранней манифестацией артериальной гипертензии у лиц европейского происхождения. В то же время вариант rs228716 в гене *CRY1* преимущественно ассоциирован с фенотипом ожирения в азиатских когортах. В настоящее время имеющихся данных недостаточно для формирования универсальной панели SNP, применимой ко всем расово-этническим группам. В связи с этим необходимым условием дальнейших исследований является проведение полногеномных поисков ассоциаций (*англ.* genome-wide association studies) со строгой географической стратификацией выборок.

Клиническая значимость полученных данных определяется принципиальной возможностью перехода от универсальных терапевтических алгоритмов к персонализированным стратегиям профилактики и лечения кардиометаболических заболеваний, учитывающим индивидуальные хронобиологические характеристики пациента, среди которых можно выделить три основные группы:

- 1) хронотип — фенотипическая принадлежность к утреннему, промежуточному или вечернему типу («жаворонок», «голубь», «сова»), детерминирующая суточную динамику физиологической активности, включая пики АД, частоты пульса и температуры тела;
- 2) генетический профиль — набор SNP в генах центральных осцилляторов, прежде всего *CLOCK*, *BMAL1*, *PER2*, *PER3*, *CRY1* и *CRY2*, которые модулируют фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств, а также индивидуальную резистентность к десинхронизирующим воздействиям;

- актиметрические параметры — количественные показатели, регистрируемые портативным актиметром в течение нескольких суток: характер циркадного паттерна двигательной активности (мезор, амплитуда, акрофаза), латентность наступления сна, время окончательного пробуждения, а также индекс фрагментации сна, отражающий степень дезорганизации циркадного ритма в ночной период.

Интеграция этих параметров позволяет не только стратифицировать риск развития артериальной гипертензии, СД2 и ожирения на ранних этапах, но и выбрать оптимальное временное окно для терапевтических вмешательств.

Ограничениями настоящего обзора являются преобладание экспериментальных работ на грызунах и недостаток крупных проспективных исследований на людях с длительным наблюдением. Большая часть доступных работ также не учитывает половые различия в работе циркадной системы (у женщин преобладает тенденция к утреннему хронотипу), а также влияние беременности, менструального цикла, менопаузы на амплитуду циркадных колебаний. Требуется дальнейшие клинические испытания, оценивающие эффективность хрономодулирующих вмешательств у пациентов с сердечно-сосудистыми и метаболическими нарушениями.

Список источников | References

- Chaulin AM, Duplyakova PD, Duplyakov DV. Circadian rhythms of cardiac troponins: Mechanisms and clinical significance. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(S3):4061. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4061>.
- Campbell-Galland A, Bafna A, Jagannath A. The molecular circadian clock: From fundamental mechanisms to therapeutic promise in neurological disorders. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2025;224:115653. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2025.115653>.
- Halberg F. Physiologic 24-hour periodicity; general and procedural considerations with reference to the adrenal cycle. *Internationale Zeitschrift für Vitaminforschung. Beiheft*. 1959;10:225–296. (In Germ.). PMID: <https://pubmed.gov/14398945>.
- Fagiani F, Di Marino D, Romagnoli A, Travelli C, Voltan D, Di Cesare Mannelli L, et al. Molecular regulations of circadian rhythm and implications for physiology and diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2022;7:41. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00899-y>.
- Benjafield AV, Sert Kuniyoshi FH, Malhotra A, Martin JL, Morin CM, Maurer LF, et al. Estimation of the global prevalence and burden of insomnia: A systematic literature review-based analysis. *Sleep Medicine Reviews*. 2025;82:102121. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2025.102121>.
- Sumová A, Sládek M. Circadian disruption as a risk factor for development of cardiovascular and metabolic disorders — from animal models to human population. *Physiological Research*. 2024;73(1):S321–S334. DOI: <https://doi.org/10.33549/physiolres.935304>.
- van Es VAA, van Leunen MMCJ, de Lathauwer ILJ, Verstaappen CCAG, Tio RA, Spee RF, et al. Predicting acute decompensated heart failure using circadian markers from heart rate time series. *ESC Heart Failure*. 2025;12(6):4095–4107. DOI: <https://doi.org/10.1002/ehf2.15395>.
- Pérez-Villa A, Echeverría-Garcés G, Ramos-Medina MJ, Prathap L, Martínez-López M, Ramírez-Sánchez D, et al. Integrated multi-omics analysis reveals the molecular interplay between circadian clocks and cancer pathogenesis. *Scientific Reports*. 2023;13:14198. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-39401-1>.
- Bautista J, Ojeda-Mosquera S, Ordóñez-Lozada D, López-Cortés A. Peripheral clocks and systemic zeitgeber interactions: From molecular mechanisms to circadian precision medicine. *Frontiers in Endocrinology*. 2025;16:1606242. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1606242>.
- Lecour S, Du Pré BC, Bøtker HE, Brundel BJM, Daiber A, Davidson SM, et al. Circadian rhythms in ischaemic heart disease: Key aspects for preclinical and translational research: Position paper of the ESC working group on cellular biology of the heart. *Cardiovascular Research*. 2022;118(12):2566–2581. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab293>.
- Jagannath A, Taylor L, Wakaf Z, Vasudevan SR, Foster RG. The genetics of circadian rhythms, sleep and health. *Human Molecular Genetics*. 2017;26(R2):R128–R138. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddx240>.
- Rijo-Ferreira F, Takahashi JS. Genomics of circadian rhythms in health and disease. *Genome Medicine*. 2019;11:82. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13073-019-0704-0>.

13. Yoo SH, Mohawk JA, Slepka SM, Shan Y, Huh SK, Hong HK, et al. Competing E3 ubiquitin ligases govern circadian periodicity by degradation of CRY in nucleus and cytoplasm. *Cell*. 2013;152(5):1091–1105. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.01.055>.
14. Mohawk JA, Green CB, Takahashi JS. Central and peripheral circadian clocks in mammals. *Annual Review of Neuroscience*. 2012;35:445–462. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-060909-153128>.
15. Vieira E, Merino B, Quesada I. Role of the clock gene *Rev-erba* in metabolism and in the endocrine pancreas. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2015;17(S1):106–114. DOI: <https://doi.org/10.1111/dom.12522>.
16. Zhang R, Lahens NF, Ballance HI, Hughes ME, Hogenesch JB. A circadian gene expression atlas in mammals: Implications for biology and medicine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2014;111(45):16219–16224. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1408886111>.
17. Finger AM, Dibner C, Kramer A. Coupled network of the circadian clocks: A driving force of rhythmic physiology. *FEBS Letters*. 202;594(17):2734–2769. DOI: <https://doi.org/10.1002/1873-3468.13898>.
18. Grosjean E, Simonneaux V, Challet E. Reciprocal interactions between circadian clocks, food intake, and energy metabolism. *Biology*. 2023;12(4):539. DOI: <https://doi.org/10.3390/biology12040539>.
19. Crnko S, Du Pre BC, Sluijter JPG, Van Laake LW. Circadian rhythms and the molecular clock in cardiovascular biology and disease. *Nature Reviews Cardiology*. 2019;16:437–447. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0167-4>.
20. Das MK, De Ryck E, Jorgensen IL, Zienolddiny-Narui S, Erdem JS. Circadian rhythm disruption in cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis of mechanistic evidence from animal models. *BMC Medicine*. 2026;24:73. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-025-04572-3>.
21. Chellappa SL, Vujovic N, Williams JS, Scheer FAJL. Impact of circadian disruption on cardiovascular function and disease. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2019;30(10):767–779. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2019.07.008>.
22. Kabir MR, Hasan ABMK, Hasan MK, Chakraborty SR, Rahman MM. Circadian variation in stroke: A hospital-based study. *International Journal of Advanced Medicine*. 2019;6(4):1236–1240. DOI: <https://doi.org/10.18203/2349-3933.ijam20193277>.
23. Zhang JH, Chatham JC, Young ME. Circadian regulation of cardiac physiology: Rhythms that keep the heart beating. *Annual Review of Physiology*. 2020;82:79–101. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-020518-114349>.
24. Fournier S, Taffe P, Radovanovic D, von Eckardstein A, Muller O, Stauffer JC, et al. Myocardial infarct size and mortality depend on the time of day—a large multicenter study. *PLoS One*. 2015;10(3):e0119157. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119157>.
25. Millar-Craig MW, Bishop CN, Raftery EB. Circadian variation of blood-pressure. *The Lancet*. 1978;311(8068):795–797. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(78\)92998-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(78)92998-7).
26. Walker WH, Hecmarie MF, Becker-Krail O, Fonken LK, Nelson RJ. Biological clocks and immune function. In: Konsman JP, Reyes TM (eds.). *Neuroendocrine-Immune System Interactions. Masterclass in Neuroendocrinology, vol. 13*. Cham: Springer; 2023. P. 249–278. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-031-21358-8_11.
27. Lin J, Kuang H, Jiang J, Zhou H, Peng L, Yan X, et al. Circadian rhythms in cardiovascular function: implications for cardiac diseases and therapeutic opportunities. *Medical Science Monitor*. 2023;29:e942215. DOI: <https://doi.org/10.12659/MSM.942215>.
28. Ma Y, Chang MC, Litrownik D, Wayne PM, Yeh GY. Day-night patterns in heart rate variability and complexity: Differences with age and cardiopulmonary disease. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2023;19(5):873–882. DOI: <https://doi.org/10.5664/jcsm.10434>.
29. Simko F, Baka T, Paulis L, Reiter RJ. Elevated heart rate and nondipping heart rate as potential targets for melatonin: A review. *Journal of Pineal Research*. 2016;61(2):127–137. DOI: <https://doi.org/10.1111/jpi.12348>.
30. McHill AW, Sano A, Hilditch CJ, Barger LK, Czeisler CA, Picard R, et al. Robust stability of melatonin circadian phase, sleep metrics, and chronotype across months in young adults living in real-world settings. *Journal of Pineal Research*. 2021;70(3):e12720. DOI: <https://doi.org/10.1111/jpi.12720>.
31. Grossman E, Laudon M, Yalcin R, Zengil H, Peleg E, Sharabi Y, et al. Melatonin reduces night blood pressure in patients with nocturnal hypertension. *The American Journal of Medicine*. 2006;119(10):898–902. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.02.002>.
32. Pourhanifeh MH, Hosseinzadeh A, Dehdashtian E, Hemati K, Mehrzadi S. Melatonin: New insights on its therapeutic properties in diabetic complications. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2020;12:30. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00537-z>.
33. Ikeda H, Yong Q, Kurose T, Todo T, Mizunoya W, Fushiki T, et al. Clock gene defect disrupts light-dependency of autonomic nerve activity. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2007;364(3):457–463. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.10.058>.
34. Khaper N, Bailey CDC, Ghugre NR, Reitz CJ, Awosanmi Z, Waines R, et al. Implications of disturbances in circadian rhythms for cardiovascular health: A new frontier in free radical biology. *Free Radical Biology and Medicine*. 2018;119:85–92. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.11.006>.

35. Sakamoto A, Terui Y, Uemura T, Igarashi K, Kashiwagi K. Translational regulation of clock genes BMAL1 and REV-ERBa by polyamines. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(3):1307. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22031307>.
36. Zwihaft Z, Aviram R, Shalev M, Rouso-Noori L, Kraut-Cohen J, Golik M, et al. Circadian clock control by polyamine levels through a mechanism that declines with age. *Cell Metabolism*. 2015;22(5):874–885. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.09.011>.
37. Singh RB, Cornelissen G, Mojto V, Fatima G, Wichansawakun S, Singh M, et al. Effects of circadian restricted feeding on parameters of metabolic syndrome among healthy subjects. *Chronobiology International*. 2020;37(3):395–402. DOI: <https://doi.org/10.1080/07420528.2019.1701817>.
38. Mosavat M, Mirsanjari M, Arabiat D, Smyth A, Whitehead L. The role of sleep curtailment on leptin levels in obesity and diabetes mellitus. *Obesity Facts*. 2021;14(2):214–221. DOI: <https://doi.org/10.1159/000514095>.
39. Papatriantafyllou E, Efthymiou D, Zoumbaneas E, Popescu CA, Vassilopoulou E. Sleep deprivation: Effects on weight loss and weight loss maintenance. *Nutrients*. 2022;14(8):1549. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14081549>.
40. Chaput JP, McHill AW, Cox RC, Broussard JL, Dutil C, da Costa BGG, et al. The role of insufficient sleep and circadian misalignment in obesity. *Nature Reviews Endocrinology*. 2023;19(2):82–97. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41574-022-00747-7>.
41. Zhang PZ, Shi YH, Guo YX, Li YY, Yin HL, Wu TY, et al. Social jetlag elicits fatty liver via perturbed circulating prolactin rhythm-mediated circadian remodeling of hepatic lipid metabolism. *Military Medical Research*. 2025;12(1):29 DOI: <https://doi.org/10.1186/s40779-025-00609-z>.
42. Janoski JR, Aiello I, Lundberg CW, Finkelstein CV. Circadian clock gene polymorphisms implicated in human pathologies. *Trends in Genetics*. 2024;40(10):834–852. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tig.2024.05.006>.
43. Halder SK, Melkani GC. The interplay of genetic predisposition, circadian misalignment, and metabolic regulation in obesity. *Current Obesity Reports*. 2025;14:21 DOI: <https://doi.org/10.1007/s13679-025-00613-3>.
44. Joshi D, Pigeyre M, Ali MU, de Mutsert R, Rutters F, Campbell D, et al. The association between clock gene polymorphisms and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2025;19(7):103284. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2025.103284>.
45. Franzago M, Borrelli P, Cavallo P, Di Tizio L, Gazzolo D, Di Nicola M, et al. Circadian gene variants: Effects in overweight and obese pregnant women. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(7):3838. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25073838>.
46. Škrlec I, Talapko J, Džijan S, Cesar V, Lazić N, Lepeduš H. The association between circadian clock gene polymorphisms and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Biology*. 2021;11(1):20. DOI: <https://doi.org/10.3390/biology1101020>.
47. Li Y, Wang H, Zhang YY. Melatonin receptor 1B gene rs10830963 C/G polymorphism associated with type 2 diabetes mellitus: An updated meta-analysis of 13,752 participants. *Heliyon*. 2022;8(11):e11786. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e11786>.
48. Gubin DG, Kolomeychuk SN, Petrov IM, Markov AA, Petrova YA, Voronin KA, et al. Polymorphisms CLOCK rs1801260 and MTNR1B rs10830963 modulate the relationship between cholesterol and circadian rhythms in Arctic residents. *Byulleten Eksperimentalnoy Biologii i Meditsiny*. 2025;180(12):762–768. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/NYRAGH>.
49. Guan D, Lazar MA. Interconnections between circadian clocks and metabolism. *The Journal of Clinical Investigation*. 2021;131(15):e148278. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI148278>.
50. Woon PY, Kaisaki PJ, Bragança J, Bihoreau MT, Levy JC, Farrall M, et al. Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like (BMAL1) is associated with susceptibility to hypertension and type 2 diabetes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007;104(36):14412–14417. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0703247104>.
51. Tangestani H, Emamat H, Yekaninejad MS, Keshavarz SA, Mirzaei K. Variants in circadian rhythm gene cry1 interacts with healthy dietary pattern for serum leptin levels: A cross-sectional study. *Clinical Nutrition Research*. 2021;10(1):48–58. DOI: <https://doi.org/10.7762/cnr.2021.10.1.48>.
52. Kovanen L, Donner K, Kaunisto M, Partonen T. CRY1, CRY2 and PRKCDBP genetic variants in metabolic syndrome. *Hypertension Research*. 2015;38:186–192. DOI: <https://doi.org/10.1038/hr.2014.157>.
53. Corella D, Asensio EM, Coltell O, Sorlí JV, Estruch R, Martínez-González MA, et al. CLOCK gene variation is associated with incidence of type-2 diabetes and cardiovascular diseases in type-2 diabetic subjects: Dietary modulation in the PREDIMED randomized trial. *Cardiovascular Diabetology*. 2016;15:4. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12933-015-0327-8>.
54. Karthikeyan R, Marimuthu G, Sooriyakumar M, BaHammam A, Spence D, Pandi-Perumal S, et al. Per3 length polymorphism in patients with type 2 diabetes mellitus. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. 2014;18(3):145–149. DOI: <https://doi.org/10.1515/hmbci-2013-0049>.
55. Škrlec I, Milić J, Steiner R. The impact of the circadian genes CLOCK and ARNTL on myocardial infarction. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(2):484. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9020484>.

56. Azevedo PG, Miranda LR, Nicolau ES, Alves RB, Bicalho MAC, Couto PP, et al. Genetic association of the PERIOD3 (PER3) Clock gene with extreme obesity. *Obesity Research & Clinical Practice*. 2021;15(4):334–338. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2021.06.006>.
57. Huang MW, Jia KN, Yan XX. Mechanism and therapeutic strategies of myocardial infarction based on circadian rhythm genes. *Journal of Shanghai Jiao Tong University (Medical Science)*. 2025;45(12):1671–1678. Available from: <https://clck.su/nivMg> (accessed 20 April 2026).
58. Ruben MD, Wu G, Smith DF, Schmidt RE, Francey LJ, Lee YY, et al. A database of tissue-specific rhythmically expressed human genes has potential applications in circadian medicine. *Science Translational Medicine*. 2018;10(458):eaat8806. DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aat8806>.
59. Sato S, Dyar KA, Treebak JT, Jepsen SL, Ehrlich AM, Ashcroft SP, et al. Atlas of exercise metabolism reveals time-dependent signatures of metabolic homeostasis. *Cell Metabolism*. 2022;34(2):329–345.e8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.12.016>.
60. Wang F, Yao P, Yu H, Gan L, Cao Y. Circadian regulation of vascular function: Metabolism as a link from molecular mechanisms to clinical implications. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — Molecular Basis of Disease*. 2026;1872(1):168048. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2025.168048>.
61. Miyake T, Inoue Y, Shao X, Seta T, Aoki Y, Nguyen Pham KT, et al. Minimal upstream open reading frame of Per2 mediates phase fitness of the circadian clock to day/night physiological body temperature rhythm. *Cell Reports*. 2023;42(3):112157. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.112157>.
62. Gentile F, Emdin M, Passino C, Montuoro S, Tognini P, Floras JS, et al. The chronobiology of human heart failure: Clinical implications and therapeutic opportunities. *Heart Failure Reviews*. 2025;30:103–116. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10741-024-10447-1>.
63. Garrison SR, Youngson ERE, Perry DA, Campbell FN, Korownyk CS, Green LA, et al. Bedtime vs morning antihypertensive medications in frail older adults: The BedMed-Frail randomized clinical trial. *JAMA Network Open*. 2025;8(5):e2513812. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2025.13812>.
64. de Assis LVM, Kramer A. Circadian de (regulation) in physiology: Implications for disease and treatment. *Genes & Development*. 2024;38(21–24):933–951. DOI: <https://doi.org/10.1101/gad.352180.124>.
65. Franken P, Dijk DJ. Sleep and circadian rhythmicity as entangled processes serving homeostasis. *Nature Reviews Neuroscience*. 2024;25:43–59. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41583-023-00764-z>.
66. Lopez-Otin C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell*. 2023;186(2):243–278. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.11.001>.
67. Cohen AR, Marsiske MM, Smith GE. Neuropsychology of aging. *Handbook of Clinical Neurology*. 2019;167:149–180. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804766-8.00010-8>.
68. Huang W, Ramsey KM, Marcheva B, Bass J. Circadian rhythms, sleep, and metabolism. *The Journal of Clinical Investigation*. 2011;121(6):2133–2141. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI46043>.
69. Longo VD, Anderson RM. Nutrition, longevity and disease: From molecular mechanisms to interventions. *Cell*. 2022;185(9):1455–1470. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.04.002>.
70. Chaix A, Manoogian ENC, Melkani GC, Panda S. Time-restricted eating to prevent and manage chronic metabolic diseases. *Annual Review of Nutrition*. 2019;39:291–315. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-082018-124320>.
71. Chang Y, Du T, Zhuang X, Ma G. Time-restricted eating improves health because of energy deficit and circadian rhythm: A systematic review and meta-analysis. *iScience*. 2024;27(2):109000. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.109000>.
72. Blume C, Garbazza C, Spitschan M. Effects of light on human circadian rhythms, sleep and mood. *Somnologie*. 2019;23(3):147–156. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11818-019-00215-x>.
73. Zee PC, Badr MS, Kushida C, Mullington JM, Pack AI, Parthasarathy S, et al. Strategic opportunities in sleep and circadian research: Report of the Joint Task Force of the Sleep Research Society and American Academy of Sleep Medicine. *Sleep*. 2014;37(2):219–227. DOI: <https://doi.org/10.5665/SLEEP.3384>.
74. Schroeder AM, Colwell CS. How to fix a broken clock. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2013;34(11):605–619. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2013.09.002>.
75. Brito LC, Marin TC, Azevêdo L, Rosa-Silva JM, Shea SA, Thosar SS. Chronobiology of exercise: Evaluating the best time to exercise for greater cardiovascular and metabolic benefits. *Comprehensive Physiology*. 2022;12(3):3621–3639. DOI: <https://doi.org/10.1002/j.2040-4603.2022.tb00225.x>.
76. Wang D, Ruan W, Chen Z, Peng Y, Li W. Shift work and risk of cardiovascular disease morbidity and mortality: A dose-response meta-analysis of cohort studies. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2018;25(12):1293–1302. DOI: <https://doi.org/10.1177/2047487318783892>.
77. Kecklund G, Axelsson J. Health consequences of shift work and insufficient sleep. *BMJ*. 2016;355:I5210. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.i5210>.
78. Gubin DG, Poluektov MG. Light hygiene, biological rhythms and sleep disorders. *Effective Pharmacotherapy*. 2024;20(33):6–12. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/MUTDXT>.

Информация об авторах

Галина Андреевна Василькова — ассистент кафедры факультетской терапии, Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия.

E-mail: galya.vasilkova.94@inbox.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-0992-1372>

Иван Михайлович Петров — доктор медицинских наук, доцент, ректор, Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия.

E-mail: petrov@tyumsmu.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7766-1745>

Татьяна Николаевна Василькова ✉ — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии, проректор по образовательной деятельности, Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия.

E-mail: vasilkova@tyumsmu.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4753-6630>

София Александровна Недбайло — ассистент кафедры факультетской терапии, клинический ординатор, Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия.

E-mail: snedbaylo4@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-9574-0649>

Information about the authors

Galina A. Vasilkova — Assistant of the Department of Faculty Therapy, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia.

E-mail: galya.vasilkova.94@inbox.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-0992-1372>

Ivan M. Petrov — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Rector, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia.

E-mail: petrov@tyumsmu.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7766-1745>

Tatiana N. Vasilkova ✉ — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, Vice-Rector for Academic Affairs, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia.

E-mail: vasilkova@tyumsmu.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4753-6630>

Sofia A. Nedbaylo — Assistant of the Department of Faculty Therapy, Clinical Resident, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia.

E-mail: snedbaylo4@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-9574-0649>

Рукопись получена: 29 апреля 2026. Одобрена после рецензирования: 28 мая 2026. Принята к публикации: 10 июня 2026.

Received: 29 April 2026. Revised: 28 May 2026. Accepted: 10 June 2026.