

И. С. Соболевская, О. Д. Мяделец, Е. С. Пашинская

Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Республика Беларусь

**ЦИРКАДНЫЕ РИТМЫ И МЕТАБОЛИЗМ ЛИПИДОВ В ЖИВОТНЫХ КЛЕТКАХ.
ЧАСТЬ II. ВЛИЯНИЕ ЦИРКАДНЫХ РИТМОВ НА ОБЩИЙ ПОКРОВ
И ЖИРОВУЮ ТКАНЬ. ДЕСИНХРОНОЗ И ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН**

В статье обзорного характера рассматриваются вопросы природы, свойств, организации и функционирования циркадных ритмов и их значение в регуляции физиологических процессов. Анализируются молекулярно-генетические аспекты биологических часов и вопросы их взаимосвязи с обменом липидов. Одними из наиболее важных процессов в организме являются метаболические циркадные ритмы. Существует прямая зависимость между синхронизмом и процессами регуляции синтеза, всасывания и секреции липидов. При этом связь отмечается на нескольких уровнях: биохимическом, молекулярном и генетическом.

Отмечена роль циркадных ритмов в функционировании и строении кожи и жировой ткани, которые, в свою очередь, обладают автономными циркадными осцилляторами. При этом часовые гены регулируют активность многочисленных тканеспецифичных генов, переводя таким образом суточную информацию в физиологически значимые сигналы.

Значительная часть статьи посвящена вопросам десинхроноза, его причинам и последствиям. Суточные нарушения, вызванные внешними или внутренними факторами, способны привести к срыву регуляторных систем организма и последующему развитию метаболических нарушений и тканевых повреждений, что, в свою очередь, может стать причиной дезадаптации организма.

Ключевые слова: циркадные ритмы, десинхроноз, гены, метаболизм липидов, кожа, белая жировая ткань.

I. S. Sobolevskaya, O. D. Myadelets, E. S. Pashinskaya

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

**CIRCADIAN RHYTHM AND LIPID METABOLISM IN ANIMAL CELLS.
PART II. INFLUENCE OF THE CIRCADIAN RHYTHM ON THE SKIN AND FAT TISSUES.
DESYNCHRONIZES AND LIPID METABOLISM**

This review (consisting of 2 parts) deals with the subjects of nature, properties, organization and functioning of the circadian rhythm and its importance in the regulation of physiological processes. Molecular and genetic aspects of the biological clock and its interrelation with lipid metabolism are also considered. Metabolic circadian rhythms are among the most important processes in an organism. There is a direct relationship between synchronicity and the processes of regulation of synthesis, absorption and secretion of lipids. The connection is observed at several levels: biochemical, molecular and genetic.

Particular attention is paid to the influence of the circadian rhythm on the functioning and structure of skin and fat tissues which, in its turn, have autonomous circadian oscillators. In this case, the watch genes regulate the activity of numerous tissue-specific genes, thereby translating the daily information into physiologically significant signals.

Considerable part of the article is devoted to the issues of desynchronizes, its causes and consequences. Diurnal disorders caused by external or internal factors can lead to disruption of the organism's regulatory systems, which represents the development of metabolic disorders and tissue damage, which, in turn, can lead to maladaptation of the organism.

Keywords: circadian rhythm, desynchronizes, gens, lipid metabolism, skin, white adipose tissue.

Живые организмы находятся под постоянным влиянием ритмических изменений окружающей среды, которые происходят из-за вращения Земли вокруг своей оси. В попытке оптимально адаптироваться к таким повторяющимся событиям у большинства млекопитающих развилась внутренняя система синхронизации, которая контролирует 24-часовой ритм поведения и физиологических процессов (циркадные часы). Внутренняя синхронность и, следовательно, поведенческие и физиологические ритмы регулируются с помощью иерархической системы центральных и периферических механизмов. Сигналы о внешних периодичностях поступают в центральный водитель ритма, который расположен в супрахиазматическом ядре гипоталамуса. Однако многие

периферические органы и ткани (печень, поджелудочная железа, жировая ткань, кожа и др.) обладают собственными суточными колебаниями и автономным «молекулярным таймером» [1].

Известно, что функционирование центральных и периферических осцилляторов суточных ритмов основано на работе ряда «генов времени». При этом белки CLOCK и BMAL1 как основные факторы транскрипции индуцируют экспрессию негативных регуляторов циркадных ритмов *per1-3* и *cry1/2* посредством связывания элементов промотора E-box. После этого, с задержкой в несколько часов, белковые комплексы PER/CRY входят в ядро и подавляют активность гетеродимеров CLOCK/BMAL1, закрывая тем самым свою собственную транскрипцию. Часовые гены регулируют также активность многочисленных тканеспецифических генов, переводя таким образом суточную информацию в физиологически значимые сигналы.

Влияние суточных ритмов на общий покров млекопитающих. В связи с развитием таких современных научных направлений, как хронофармакология и хронотерапия, все большее внимание исследователей привлекают вопросы суточного изменения свойств и функций кожи. Хорошо известно, что общий покров, занимая пограничное положение, постоянно подвергается воздействию факторов внешней среды (ультрафиолетовое излучение, влажность, колебания температуры и др.). В связи с этим и многие процессы, протекающие в коже (гидратация, трансэпидермальная потеря воды, капиллярный кровоток, выработка себума, температура, pH, скорость пролиферации кератиноцитов и др.), имеют суточную периодичность [2–4]. Так, G. Yosirovitch с соавт. [3] при исследовании цикличности функционирования дермальных сосудов, установил, что в утренние часы скорость кровотока в коже наиболее низкая, тогда как во второй половине дня, а также ночью – самая высокая. В дальнейшем E. Van Someren [5] обнаружил, что увеличение скорости кожного кровотока в ночное время приводит к потере тепла, что, в свою очередь, вызывает суточные колебания температуры кожи (минимальная отмечается рано утром, а самая высокая – вечером).

В исследованиях M. Verschoore с соавт. [6] установлено, что с циркадной ритмичностью изменяется также и скорость секреции кожного сала. При этом наиболее низкие ее значения зафиксированы ночью, а максимальные – в первой половине дня. Известно, что увеличение экскреции себума коррелирует с повышением температуры кожи в диапазоне 10 % при ее повышении на 1 °C [6]. Однако ряд других авторов приводит доказательства того, что ритмичность выделения секрета сальными железами не зависит от температуры кожи [7].

Еще одним процессом в коже, который проявляет циркадность, является трансэпидермальная потеря воды (TEWL) [8]. Показано, что наиболее высокий уровень TEWL отмечается к концу дня, а самый низкий – утром. Это связывают с тем, что кожа ночью выделяет меньше себума и, следовательно, теряет больше воды, чем в течение дня.

Поскольку кожа подвергается постоянному воздействию внешней среды, ее функции централизованно регулируются и синхронизируются. В то время как организм млекопитающих в целом находится под контролем центральных циркадных часов, кожа содержит собственные периферические осцилляторы, которые регулируют местные процессы. При этом центральные часы, расположенные в SCN, передают циркадную информацию к общему покрову с помощью часовых генов и белков, через сигналы симпатической иннервации, а также посредством секретируемых гормонов (мелатонина, серотонина и др.) [9, 10].

Известно, что многие функции кожи в значительной степени зависят от активности некоторых часовых генов (*bmall*, *per1* и *cry1*), которые работают в молекулярных цепях генерации циркадных ритмов [11]. Так, по данным G. Bjarnason с соавт. [11], наиболее высокий уровень их экспрессии отмечается рано утром (*per1*), поздно днем (*cry1*) и ночью (*bmall*).

Особую роль в функционировании общего покрова играет гормон эпифиза мелатонин [12]. Он не только участвует в таких важных процессах, как рост волос и пигментация, но и выступает как сильный антиоксидант, который защищает ДНК, а также предотвращает перекисное окисление липидов. Существует мнение, что мелатонин проникает через клеточные мембраны и эффективно защищает внутриклеточные структуры от окислительного повреждения [12].

Уровень активных форм кислорода (ROS) также находится под контролем циркадных часов. Так, например, у млекопитающих отмечается увеличение ROS в утренние часы (максимальное

воздействие окружающей среды и УФ), что, в свою очередь, приводит к усилению антиоксидантных свойств кожи [12].

В настоящее время установлено, что мелатонин является также высокоэффективным анти-возрастным фактором [13]. Недавние исследования показали, что этот гормон увеличивает выживаемость, а также уменьшает апоптоз кератиноцитов, фибробластов и лейкоцитов. Это достигается за счет снижения уровня свободных радикалов, ингибирования апоптотических белков и продуктов перекисного окисления липидов [14].

Существенное влияние мелатонин оказывает на функционирование липидного барьера кожи. В исследованиях на крысах показано, что этот гормон снижает уровень жиров общего покрова за счет, во-первых, уменьшения количества циркулирующих липопротеинов, триацилглицеролов и холестерина, а во-вторых, вследствие снижения количества рецепторов к липидам [14]. Кроме того, мелатонин способен оказывать как прямое воздействие на клетки кожи (фибробласты, кератиноциты, меланоциты, адипоциты) через специфические мембранные (MT1, MT2) и ядерные рецепторы (RZR/ROR α , RZR/ROR) [15], так и опосредованное – через другие гормоны (инсулин, глюкокортикоиды, гормон роста, лептин) [16]. Экспериментально установлено, что длительное введение мелатонина приводит к повышению уровня кортикостерона в крови крыс, а, как известно, глюкокортикоиды негативно влияют на функционирование защитного барьера кожи (снижают метаболизм липидов эпидермиса) [15].

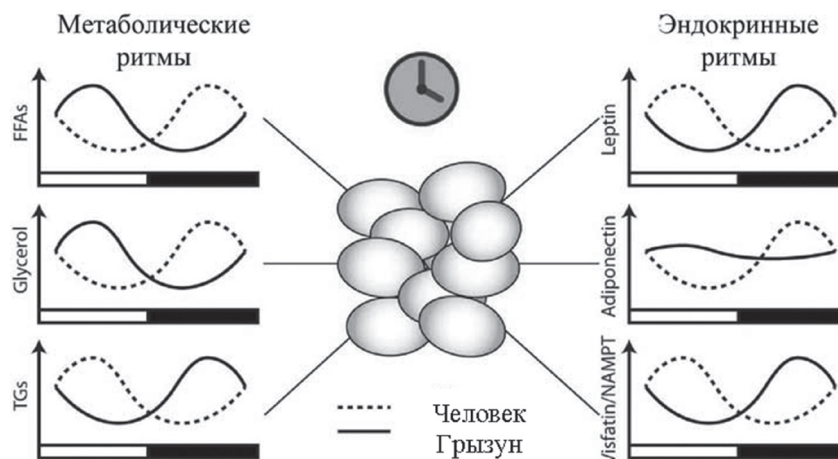
Согласно последним данным, все основные типы клеток кожи (кератиноциты, меланоциты, фибробласты, себоциты и др.) имеют автономную функциональную циркадную систему, которая отражает определенные периоды и фазовые соотношения в экспрессии генов и белков [17]. Так, P. Janich с соавт. [18] при детальном изучении многочисленных путей дифференцировки эпидермальных стволовых клеток обнаружили, что колебание транскрипционного аппарата в них состоит из последовательных волн деления в течение 24 ч. Авторами установлено, что существуют 4–5-часовые фазовые сдвиги, которые необходимы, в свою очередь, для обеспечения функциональных ориентиров и разделения жизненно важных функций кератиноцитов, включая пролиферацию, репарацию ДНК и дифференцировку [18]. R. Spohl с соавт. [19] в экспериментах на животных показали, что активное деление клеток эпидермиса происходит преимущественно в период с поздней ночи до раннего утра (в 30 раз интенсивнее, чем днем) [19]. При этом отмечается, что синтез ДНК (S-период клеточного цикла) достигает максимума примерно в 3.30 утра, в то время как сам митоз (M-фаза) происходит около 23.30 вечера.

В настоящее время в качестве еще одного циркадного фактора транскрипции клеток эпидермиса идентифицирован Kuppel-подобный фактор (Klf9), который регулирует пролиферацию кератиноцитов, контролируя при этом экспрессию генов-мишеней.

Суточные ритмы и жировая ткань. Белая жировая ткань играет важную роль в жизни млекопитающих и человека, являясь крупнейшей по объему тканью с метаболической и эндокринной функциями [20, 21]. Ее количество и распределение отражает энергетический баланс в организме [34]. Белая жировая ткань содержит большую часть общего жира [20]. Кроме того, она является основным источником легкодоступных в качестве энергетических субстратов свободных жирных кислот, принимающих участие в окислительном фосфорилировании [22]. Известно, что процессы липогенеза и липолиза в жировой ткани строго контролируются и постоянно находятся в динамическом равновесии. При этом избыток циркулирующих в крови липидов может привести к липотоксичности, что, в свою очередь, будет способствовать развитию сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета II типа, а также ожирения, тогда как их недостаток может вызвать нарушение репродуктивной функции, нефроз, а также некоторые кожные заболевания (экзему и др.) [23, 24].

Согласно данным литературы, активность жировой ткани сильно варьируется в течение дня. Однако это не просто реакция на внешние раздражители, а сложная взаимосвязанная система синхронизации и координации в течение 24-часового цикла, направленная на обеспечение оптимальной адаптации организмов к изменениям в окружающей среде. Установлено, что жировая ткань содержит собственные циркадные часы. При этом периферические осцилляторы адипоцитов, с одной стороны, контролируют липидный и энергетический метаболизм

путем регуляции импорта триацилглицеролов, а также экспорта свободных жирных кислот и глицерола. С другой стороны, жировая ткань вырабатывает адипокины (лептин, адипонектин, висфарин и др.), секреция которых показывает заметные суточные вариации у людей и грызунов (см. рисунок). Важно отметить, что эти суточные колебания локально регулируются посредством транскрипционных ритмов и ряда ключевых белков [25, 26].



Двойная функция белой жировой ткани по А. Shostak [24].
Черно-белые полоски показывают соответственно ночь и день

Dual function of white adipose tissue (by A. Shostak [24]). Black and white bars indicate night and day

Известно, что экспрессия часовых генов в белой жировой ткани имеет циркадную ритмичность. Механизм основных часовых импульсов в жировой ткани включает в себя систему взаимосвязанных транскрипционно-трансляционных обратных петель (TTL, transcriptional-translational feedback loops) с несколькими вспомогательными механизмами, усиливающими их прочность и стабильность [27].

В 2005 г. F. Turek с соавт. [28] экспериментально доказали, что у ClockD19-мутантных мышей, которые содержались на обычном рационе питания, происходило увеличение сывороточного уровня лептина при действии света. При этом у мышей, которых содержали на диете с высоким содержанием жиров, его количество возрастало более значительно [28]. В 2010 г. B. Grimaldi с соавт. [29] установлено, что некоторые часовые гены являются положительными регуляторами адипогенеза. В своих экспериментах на *per2*-дефицитных мышах ученые обнаружили изменения липидного обмена, которые заключались в резком сокращении триацилглицеролов и неэстерифицированных жирных кислот. В результате этого было доказано, что ген *per2* проявляет свою тормозную функцию путем блокирования рецепторов PPAR γ . Следует напомнить, что рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами, принимают активное участие в процессах поступления и депонирования липидов адипоцитами из пищи. Экспериментально установлено, что в конце дня отмечается максимальное выражение PPAR γ в клетках белой жировой ткани и печени [29]. Гены, активированные с помощью PPAR γ , стимулируют поглощение липидов жировыми клетками, а также кодируют митохондриальные, пероксисомальные и некоторые микросомальные ферменты метаболизма жирных кислот в печени. Отметим, что PPAR γ является главным регулятором дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток в адипоциты. Транскрипция белков PPAR γ индуцируется часовыми белками CLOCK и BMAL1 через интронный E-box [30]. При этом белок BMAL1 связывается с промоторами *Elovl6* и *Scd1* генов, которые ответственны за удлинение и десатурацию свободных жирных кислот, а также участвуют в синтезе полиненасыщенных жирных кислот *de novo* [26].

Другим аспектом действия BMAL1 в белой жировой ткани является регулирование Wnt сигнального пути (Wnt10a, β -катенин, Dvl2), который участвует в подавлении адипогенеза [31]. Известно, что за счет деятельности периферических циркадных часов регулируется приток липидов в адипоциты. Это происходит за счет транскрипционного контроля работы гена *lpl*, который

гидролизует свободные жирные кислоты из триацилглицеролов и облегчает их транспорт через цитоплазматическую мембрану [32, 33].

В настоящее время доказано, что адипогенез коррелирует с индуцированной экспрессией ядерных рецепторов REV-ERB- α/β [34]. Считается, что уровень REV-ERB α резко увеличивается во время дифференцировки адипоцитов, что является негативным регулятором выраженности BMAL1. REV-ERB α демонстрирует также уникальные суточные вариации экспрессии в клетках жировой ткани и печени крыс. В ходе дифференцировки адипоцитов REV-ERB α действует противоположно PPAR γ . Эктопическая экспрессия гена *rev-erba* в преадипоцитах способствует их дифференцировке в зрелые клетки. При этом исследования N. Kumar с соавт. [35] показали, что для дифференцировки адипоцитов требуется активация гена *rev-erba* синтетическими или природными лигандами. В естественных условиях эти лиганды способствуют увеличению расхода энергии. Одновременно наблюдается снижение экспрессии генов, участвующих в синтезе триацилглицеролов (*dgat1*, *dgat2* и *mgat1*), что приводит к уменьшению содержания жира в адипоцитах. В своих исследованиях L. Solt с соавт. [36] подтвердили, что связывание рецепторов REV-ERBs с лигандами приводит к изменению экспрессии генов, регулирующих обмен липидов и глюкозы, а его блокирование стимулирует гипергликемию. Кроме того, обнаружено снижение экспрессии липогенных генов в печени, повышение уровня ферментов, ответственных за окисление глюкозы и жирных кислот, транспорт жирных кислот в мышечную ткань [36].

Десинхроноз. В последние годы ученые и медики уделяют большое внимание изучению влияния факторов среды на организм человека и животных. Существует мнение, что нарушение гомеостатических констант индивидуума связано с изменениями условий труда, более активной и интенсивной умственной и физической деятельностью, нарушением суточных ритмов, температурными колебаниями и некоторыми другими причинами. В результате этого происходит срыв регуляторных систем организма, который заключается в развитии метаболических нарушений с последующими тканевыми повреждениями [37]. Все вышеперечисленные процессы могут стать причиной возникновения подавляющего числа заболеваний за счет дезадаптации организма на физиологическом и биохимическом уровнях [37, 38]. В связи с этим изучение закономерностей возникновения и развития дезадаптационных процессов, а также факторов, предупреждающих или ограничивающих реализацию негативных реакций, имеет особую медицинскую и социальную значимость.

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования показали, что одним из основных звеньев в развитии дезадаптационных нарушений являются изменения липидного обмена [37, 38]. Установлено, что в основе метаболического синдрома и растущей «эпидемии» ожирения лежат избыточное потребление пищи и малоподвижный образ жизни. Все больше доказательств приводится в пользу того, что развитию метаболических нарушений способствуют постоянное искусственное освещение, работа в ночное время и добровольное нарушение сна (работа за компьютером, просмотр телевизора и т. д.) [39]. Постоянное воздействие света способствует изменению активности симпатической и парасимпатической систем организма. В результате этого происходит нарушение процессов метаболизма. Такие изменения циркадного поведения приводят к повышению количества потребляемой пищи, снижению липидного обмена и уровня глюкозы, а также к сдвигу гормональных сигналов, отвечающих за чувство насыщения [40].

Таким образом, воздействие света ночью («световое загрязнение») приводит к серьезным расстройствам метаболических процессов, среди которых можно выделить ожирение, артериальную гипертензию и сахарный диабет II типа [41, 42].

Установлено, что десинхроноз является одной из главных причин нарушения структуры и качества сна [43]. Клинические исследования показали, что даже короткие периоды бодрствования ночью могут негативно повлиять на метаболизм в организме. Так, недостаток сна приводит к снижению чувствительности к инсулину, а следовательно, к повышению уровня сахара в крови [44]. По данным A. Laposky с соавт. [45], описанные выше изменения связаны с экспрессией ключевых часовых генов *clock* и *bmali*.

Нарушение режима сна способствует также уменьшению уровня лептина и увеличению количества грелина, что, в свою очередь, будет способствовать повышению аппетита и, таким образом, вызывать увеличение веса [46].

Известно, что энергетический гомеостаз, сон и циркадные ритмы взаимосвязаны между собой на разных уровнях. Так, изменение в структуре «сон–активность» может оказывать влияние на функции центральных и периферических осцилляторов и, в конечном счете, на обмен веществ. Длительные периоды бодрствования и фрагментированного сна могут изменить нормальные режимы потребления пищи и десинхронизировать периферические осцилляторы в основных органах метаболизма (печень, поджелудочная железа) и тканях (белая жировая ткань). Установлено, что поступление пищи ночью (синдром «ночной еды») вызывает повышение индекса массы тела [47]. В целом нарушение регуляции сна может привести к расстройству работы центральных и периферических осцилляторов и нарушению поведения.

Особую роль в развитии метаболических нарушений при десинхронозе играют печень и поджелудочная железа [48]. Установлено, что часовые гены *bmall* и *clock* контролируют уровень глюкозы и липидный гомеостаз [49]. Так, недавние исследования показали, что во время голодания у мышей со специфической делецией гена *bmall* наблюдается гипогликемия, что частично указывает на роль этих генов в поддержании нормального уровня глюкозы [47]. Установлено также, что уровень экспрессии циркадных генов в гепатоцитах млекопитающих снижается при интенсивной жировой нагрузке [45, 46].

Еще одним эффектом деятельности генов *bmall* и *clock* на печень является прямое регулирование уровня фермента гликонеогенеза фосфоенолпируваткарбоксикиназы (PEPCK) [50].

Кофермент NAD также может играть важную роль в циркадном контроле метаболизма глюкозы через зависимые белки NAMPT и SIRT1. Как описано нами ранее, NAMPT и SIRT1 регулируются системой CLOCK/BMAL1 и представляют собой отрицательную петлю обратной связи в пределах активной зоны циркадной сети. Они вовлечены во множество метаболических функций, в том числе и регуляцию гликонеогенеза в печени и секрецию инсулина в островках Лангерганса поджелудочной железы [51]. Так, экспериментальным путем доказано, что у NAMPT-дефицитных (NAMPT +/-) мышей наблюдается нарушение толерантности к глюкозе вследствие изменения секреции инсулина, а у мышей с гиперэкспрессией белка SIRT1 отмечается повышение толерантности к глюкозе и увеличение секреции инсулина. Эти данные свидетельствуют о том, что циркадные гены посредством секреции белков NAMPT и SIRT1 могут воздействовать на выработку инсулина поджелудочной железой [52].

Экспрессия часовых генов и белков оказывает влияние также на липидный гомеостаз в печени за счет воздействия на модуляцию уровня желчных кислот [53]. Так, например, ядерный рецептор REV-ERBa в печени играет важную роль в регуляции метаболизма желчных кислот через регулирование пути их синтеза [54]. REV-ERBa контролирует ежедневную экспрессию генов, участвующих в гомеостазе желчных кислот и липидов через циркадную модуляцию белка SREBP [54,55]. Следует отметить, что REV-ERBa может влиять также на обмен холестерина за счет воздействия на транскрипцию гена *7 α -гидроксилазы (cyp7a1)* [54].

Установлено, что нарушения в механизмах регуляции циркадных часов могут приводить к развитию сердечно-сосудистых расстройств. Все чаще циркадные гены рассматриваются как гены-кандидаты, участвующие в этиологии и патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний [56]. Давно доказано, что инфаркт миокарда, эмболия легочной артерии и разрыв аневризмы аорты имеют выраженную циркадную ритмичность с пиком в первой половине дня [56]. Это связано с тем, что, во-первых, в естественных условиях свет предотвращает выработку гормона эпифиза – мелатонина, а, во-вторых, в это время повышаются уровни адреналина, норадреналина и глюкозы в крови, что, в свою очередь, приводит к росту артериального давления и увеличению частоты сердечных сокращений.

По данным К. Knutson с соавт. [57], хронические нарушения суточных ритмов могут увеличить риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. При этом в работе D. Durgan с соавт. [58] приводятся такие данные: посменная работа увеличивает риск сердечных патологий в 3 раза, а у людей, которые спят мене 5 ч в сутки, риск фатального сердечного приступа выше на 45 %.

Экспериментально установлено, что циркадный метаболизм и сократительная функция кардиомиоцитов взаимосвязаны [59]. Осцилляторы циркадных часов в кардиомиоцитах способны

регулировать частоту сердечных сокращений, обмен триацилглицеролов и гликогена, а также модулировать ответные реакции миокарда на внеклеточные факторы (раздражители), такие как жирные кислоты и β -адренергические сигнализации. При этом нарушение синхронной деятельности кардиомиоцитов отрицательно сказывается на функции сердца (способствует патогенезу сердечно-сосудистых заболеваний), приводит к сахарному диабету и/или ожирению [58].

По данным литературы, основными источниками энергии и неотъемлемыми компонентами циркадных часов кардиомиоцитов являются свободные жирные кислоты и углеводы (например, глюкоза) [58]. На воздействие повышенного уровня жирных кислот миокард отвечает увеличением их окислительного метаболизма. Это происходит в целях сохранения концентрации этих субстратов в крови в пределах физиологической нормы. Так, в исследованиях на крысах установлено, что степень сокращения миокарда имеет суточную зависимость. Экспериментально доказано, что при поступлении большого количества свободных жирных кислот ночью наблюдается острая депрессия сердечного выброса [60, 61]. Учитывая такую часовую зависимость, потребление липидов с пищей ночью (по сравнению с приемом в дневное время) оказывает огромное отрицательное воздействие на сердечно-сосудистую систему.

Еще одним аспектом влияния десинхроноза является его воздействие на иммунную систему человека [62]. J. Kueger [63] установлено, что лишение сна приводит к дезрегуляции моноцитов и нарушению производства ими провоспалительных цитокинов (IL-6 и TNF α). Данный факт представляет особый интерес, так как ожирению предшествуют воспалительные состояния [64]. На молекулярном уровне циркадный фактор транскрипции *REV-ERB α* , который содержится в клетках иммунной системы, также может влиять на воспалительный ответ.

C. Gracham с соавт. [65] в своих исследованиях подчеркнули, что женщины являются более чувствительными к десинхронозу, чем мужчины. Так, нарушение в работе циркадных ритмов ночью (воздействие искусственного освещения) способствует снижению уровня гонадолиберина, что, в свою очередь, приводит к ингибированию работы яичников. Ученые связывают это с подавлением секреции мелатонина ночью. Установлено также, что при постоянном (24 ч) воздействии света происходит нарушение секреции гонадотропных гормонов, а следовательно, изменяется функционирование гонад и матки (ановуляция, гиперплазия и др.) [66, 67].

Установлено, что основные циркадные гены играют важную роль также и в тканевом гомеостазе и онкогенезе. Нарушение циркадных ритмов все чаще связывают с различными формами рака у людей. Многочисленные исследования показывают, что циркадные часовые гены участвуют в развитии опухолей. Так, снижение по сравнению с нормальными тканями уровня экспрессии генов *per1* и *per2* наблюдается при опухолях молочной железы. Эпигенетическая инактивация *bm11* приводит к развитию злокачественных опухолей путем нарушения работы периферических циркадных часов [68]. В экспериментах Y. Zhu с соавт. [69] установлено, что генетические вариации в *cry2* и *npas2* увеличивают унаследованную склонность к образованию лимфом. Этими же авторами доказано, что десинхроноз может быть новым фактором риска в канцерогенезе простаты. При этом ген *per1* ингибирует транскрипционную активность рецептора андрогена и способствует онкогенезу предстательной железы. Установлено, что движущим процессом для развития мезотелиомы является также нарушение регуляции часовых генов [70]. В 2009 г. стало известно, что нарушения суточных ритмов способствуют канцерогенезу печени и, возможно, являются одной из причин его инициации. При этом клетки гепатомы менее чувствительны к циркадным сигналам синхронизации [71].

Нарушение обмена липидов в результате десинхроноза играет особую роль в возникновении кожных патологий, таких как псориаз и экзема [72–79]. Результаты недавних исследований показывают, что нарушение резистентности кожи часто обусловлено особенностями распределения в ней нейтральных и полярных липидов, а также свободного холестерина [80, 81]. Лишь недавно в коже были идентифицированы часовые гены, которые отвечают за ритмичность протекания всех процессов в этом органе. Установлено, что гены *clock* и *per2* участвуют в регуляции и поддержании циркадного ритма в общем покрове [12]. Нарушение их функционирования является причиной многих патологических состояний кожи (псориаза, экземы и др.).

Таким образом, исследования циркадных ритмов откроют возможности поиска новых путей ограничения и предупреждения негативных последствий влияния абиотических факторов на экспрессию генов, биохимические параметры, функциональное и структурное состояние органов и тканей, выполнение ими своих специфических функций и, вероятно, помогут осуществить целенаправленную профилактику и лечение при возникновении патологических процессов.

Список использованных источников

1. Lamia, K. Physiological significance of a peripheral tissue circadian clock / K. Lamia, K. Storch, C. Weitz // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2008. – Vol. 105. – P. 15172–15177.
2. Analysis of circadian and ultradian rhythms of skin surface properties of face and forearm of healthy women / I. Le Fur [et al.] // J. Invest. Dermatol. – 2001. – Vol. 117, N 3. – P. 718–724.
3. Time-dependent variations of the skin barrier function in humans: transepidermal water loss, stratum corneum hydration, skin surface pH, and skin temperature / G. Yosipovitch [et al.] // J. Invest. Dermatol. – 1998. – Vol. 110. – P. 20–23.
4. Lubber, A. Therapeutic implications of the circadian clock on skin function / A. Lubber, S. Ensanyat, J. Zeichner // J. Drugs Dermatol. – 2014. – Vol. 13. – P. 130–134.
5. Van Someren, E. Mechanisms and functions of coupling between sleep and temperature rhythms / E. Van Someren // Prog. Brain Res. – 2006. – Vol. 153. – P. 309–324.
6. Circadian variations in the number of actively secreting sebaceous follicles and androgen circadian rhythms / M. Verschoore [et al.] // Chronobiol. Int. – 1993. – Vol. 10. – P. 349–359.
7. Matsui, M. Biological rhythms in the skin / M. Matsui // Int. J. Mol. Sci. – 2016. – Vol. 17, N 6. – P. 801.
8. Circadian activity of topical 0.05 % betamethasone dipropionate in human skin *in vivo* / L. Pershing [et al.] // J. Invest. Dermatol. – 1994. – Vol. 102. – P. 734–739.
9. Geyfman, M. How the skin can tell time / M. Geyfman, B. Andersen // J. Invest. Dermatol. – 2009. – Vol. 129, N 5. – P. 1063–1066.
10. Desotelle, J. The circadian control of skin and cutaneous photodamage / J. Desotelle, M. Wilking, N. Ahmad // Photochem. Photobiol. – 2012. – Vol. 88, N 5. – P. 1037–1047.
11. Circadian expression of clock genes in human oral mucosa and skin: association with specific cell-cycle phases / G. Bjarnason [et al.] // Am. J. Pathol. – 2001. – Vol. 158, N 5. – P. 1793–1801.
12. Skin, reactive oxygen species, and circadian clocks / M. Ndiaye [et al.] // Antioxid. Redox. Signal. – 2014. – Vol. 20. – P. 2982–2996.
13. Melatonin, immune function and cancer / V. Srinivasan [et al.] // Recent. Pat. Endocr. Metab. Immune. Drug Discov. – 2011. – Vol. 5. – P. 109–123.
14. Abbaszadeh, A. Melatonin role in ameliorating radiation-induced skin damage: from theory to practice (a review of literature) / A. Abbaszadeh, G. Haddadi, Z. Haddadi // J. Biomed. Phys. Eng. – 2017. – Vol. 7, N 2. – P. 127–134.
15. Effect of melatonin on lipid barrier in rats' skin / N. Kostiuk [et al.] // Am. J. Biochem. – 2012. – Vol. 2, N 5. – P. 67–73.
16. Effects of short-term melatonin administration on lipoprotein metabolism in normolipidemic postmenopausal women / A. Wakatsuki [et al.] // Maturitas. – 2001. – Vol. 38, N 2. – P. 171–177.
17. Circadian clocks in rat skin and dermal fibroblasts: differential effects of aging, temperature and melatonin / C. Sandu [et al.] // Cell. Mol. Life Sci. – 2015. – Vol. 72. – P. 2237–2248.
18. Human epidermal stem cell function is regulated by circadian oscillations / P. Janich [et al.] // Cell Stem Cell. – 2013. – Vol. 13. – P. 745–753.
19. Kriippel-like factor 9 is a circadian transcription factor in human epidermis that controls proliferation of keratinocytes / R. Sporl [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2012. – Vol. 109 (27). – P. 10903–10908.
20. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice / M. H. Fonseca-Alaniz [et al.] // J. Pediat. – 2007. – Vol. 83, N 5. – P. s192–s203.
21. Adipose tissue sensitivity to radiation exposure / S. Poglio [et al.] // Am. J. Path. – 2009. – Vol. 174, N 1. – P. 44–53.
22. Терешина, Е. В. Возрастная дисфункция жировой ткани / Е. В. Терешина // Геронтология и гериатрия. – 2005. – N 5. – С. 98–101.
23. Lipid homeostasis, lipotoxicity and the metabolic syndrome / R. Unger [et al.] // Biochim. Biophys. Acta. – 2010. – Vol. 1801. – P. 209–214.
24. Circadian regulation of lipid mobilization in white adipose tissues / A. Shostak [et al.] // Diabetes. – 2013. – Vol. 62. – P. 2195–2203.
25. The human circadian metabolome / R. Dallmann [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2012. – Vol. 109. – P. 2625–2629.
26. Obesity in mice with adipocytespecific deletion of clock component / Paschos G. [et al.] // Arntl. Nat. Med. – 2012. – Vol. 18. – P. 1768–1777.
27. Green, C. The meter of metabolism / C. Green, J. Takahashi, J. Bass // Cell. – 2008. – Vol. 134. – P. 728–742.
28. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice / F. Turek [et al.] // Science. – 2005. – Vol. 308 (5724). – P. 1043–1045.
29. PER2 controls lipid metabolism by direct regulation of PPAR γ / B. Grimaldi [et al.] // Cell Metab. – 2010. – Vol. 12, N 5. – P. 509–520.

30. Nuclear receptor expression links the circadian clock to metabolism / X. Yang [et al.] // *Cell*. – 2006. – Vol. 126. – P. 801–810.
31. The clock gene, brain and muscle Arnt-like 1, regulates adipogenesis via Wnt signaling pathway / B. Guo [et al.] // *FASEB J*. – 2012. – Vol. 26. – P. 3453–3463.
32. The nuclear receptor REV-ERB α is required for the daily balance of carbohydrate and lipid metabolism / J. Delezie [et al.] // *FASEB J*. – 2012. – Vol. 26. – P. 3321–3335.
33. Gimble, J. Fat circadian biology / J. Gimble, Z. Floyd // *J. Appl. Physiol.* – 2009. – Vol. 107. – P. 1629–1637.
34. Regulation of circadian behaviour and metabolism by REV-ERB- α and REV-ERB- β / H. Cho [et al.] // *Nature*. – 2012. – Vol. 485. – P. 123–127.
35. Regulation of adipogenesis by natural and synthetic REV-ERB ligands / N. Kumar [et al.] // *Endocrinology*. – 2010. – Vol. 151. – P. 3015–3025.
36. Solt, L. A. Regulation of circadian behaviour and metabolism by synthetic REV-ERB agonists / L. A. Solt, Y. Wang, S. Banerjee // *Nature*. – 2002. – Vol. 485 (7396). – P. 62–68.
37. Надольник, Л. И. Стресс и щитовидная железа / Л. И. Надольник // *Биомед. химия*. – 2010. – Т. 56. – Вып. 4. – С. 443–456.
38. Хныченко, Л. К. Стресс и его роль в развитии патологических процессов / Л. К. Хныченко, Н. С. Сапронов // *Обзоры по клин. фармакологии и лекарств. терапии*. – 2003. – Т. 2, N 3. – С. 2–15.
39. The metabolic consequences of sleep deprivation / K. Knutson [et al.] // *Sleep Med. Rev.* – 2007. – Vol. 11. – P. 163–178.
40. Knutson, K. Associations between sleep loss and increased risk of obesity and diabetes / K. Knutson, E. Van Cauter // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2008. – Vol. 1129. – P. 287–304.
41. The clockwork of metabolism / K. Ramsey [et al.] // *Ann. Rev. Nutr.* – 2007. – Vol. 27. – P. 219–240.
42. Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting / K. Straif [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2007. – Vol. 8. – P. 1065–1066.
43. Inadequate sleep as a risk factor for obesity: analyses of the NHANES / J. Gangwisch [et al.] // *I. Sleep*. – 2005. – Vol. 28. – P. 1289–1296.
44. Spiegel, K. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function / K. Spiegel, R. Leproult, E. Van Cauter // *Lancet*. – 1999. – Vol. 354. – P. 1435–1439.
45. Deletion of the mammalian circadian clock gene BMAL1/Mop3 alters baseline sleep architecture and the response to sleep deprivation / A. Laposky [et al.] // *Sleep*. – 2005. – Vol. 28. – P. 395–409.
46. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index / S. Taheri [et al.] // *PLoS Med.* – 2013. – Vol. 62. – P. E62.
47. Colles, S. Night eating syndrome and nocturnal snacking: association with obesity, binge eating and psychological distress / S. Colles, J. Dixon, P. O'Brien // *Int. J. Obes. (Lond.)*. – 2007. – Vol. 31. – P. 1722–1730.
48. Shoelson, S. Obesity, inflammation, and insulin resistance / S. Shoelson, L. Herrero, A. Naaz // *Gastroenterology*. – 2007. – Vol. 132. – P. 2169–2180.
49. Clock Genes and Metabolic Disease / B. Marcheva [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 2009. – Vol. 107, N 5. – P. 1638–1646.
50. BMAL1 and CLOCK, two essential components of the circadian clock, are involved in glucose homeostasis / R. Rucic [et al.] // *PLoS Biol.* – 2004. – Vol. 2. – P. e377.
51. Circadian control of the NAD⁺ salvage pathway by CLOCK-SIRT1 / Y. Nakahata [et al.] // *Science*. – 2009. – Vol. 324. – P. 654–657.
52. Visfatin regulates insulin secretion in beta cells as a systemic NAD biosynthetic enzyme / J. Revollo [et al.] // *Cell Metab.* – 2007. – Vol. 6. – P. 363–375.
53. Galman, C. Bile acid synthesis in humans has a rapid diurnal variation that is asynchronous with cholesterol synthesis / C. Galman, B. Angelin, M. Rudling // *Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 129. – P. 1445–1453.
54. Regulation of bile acid synthesis by the nuclear receptor Rev-erb α / H. Duez [et al.] // *Gastroenterology*. – 2008. – Vol. 135. – P. 689–698.
55. REV-ERB α participates in circadian SREBP signaling and bile acid homeostasis / G. Le Martelot [et al.] // *PLoS Biol.* – 2009. – Vol. 7. – P. e1000181.
56. Circadian rhythms and metabolic syndrome: from experimental genetics to human disease / E. Maury [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 2009. – Vol. 107, N 5. – P. 1638–1646.
57. Immunologic principles and immunotherapeutic approaches in ovarian cancer / K. Knutson [et al.] // *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* – 2003. – Vol. 17. – P. 1051–1073.
58. Durgan, D. The Cardiomyocyte Circadian Clock: Emerging Roles in Health and Disease / D. Durgan, M. Young // *Circ. Res.* – 2010. – Vol. 106, N 4. – P. 647–658.
59. The transcriptional repressor DEC2 regulates sleep length in mammals / Y. He [et al.] // *Science*. – 2009. – Vol. 325. – P. 866–870.
60. Intrinsic diurnal variations in cardiac metabolism and contractile function / M. Young [et al.] // *Circ. Res.* – 2001. – Vol. 89. – P. 1199–1208.
61. Diurnal variations in the responsiveness of cardiac and skeletal muscle to fatty acids / Stavinoha M. [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 2004. – Vol. 287. – P. E878–E887.
62. Imeri, L. How (and why) the immune system makes us sleep / L. Imeri, M. Opp // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2009. – Vol. 10. – P. 199–210.
63. Krueger, J. The role of cytokines in sleep regulation / J. Krueger // *Curr. Pharm. Des.* – 2008. – Vol. 14. – P. 3408–3416.

64. Hotamisligil, G. Nutrient sensing and inflammation in metabolic diseases / G. Hotamisligil, E. Erbay // *Nat. Rev. Immunol.* – 2008. – Vol. 8. – P. 923–934.
65. Examination of the melatonin hypothesis in women exposed at night to EMF or bright light / C. Graham [et al.] // *Environ. Health. Perspect.* – 2001. – Vol. 109. – P. 501–507.
66. Wojtovicz, M. Melatonin and its role in human reproduction / M. Wojtovicz, G. Jakiel // *Ginekol. Pol.* – 2002. – Vol. 73, N 12. – P. 1217–1231.
67. Giammanco, S. Effects of environmental lighting and tryptophan devoid diet on the rat vaginal cycle / S. Giammanco, M. Ernandes, M. La Guardia // *Arch. Physiol. Biochem.* – 1997. – Vol. 105, N 5. – P. 445–449.
68. The role of polymorphisms in circadian pathway genes in breast tumorigenesis / H. Dai [et al.] // *Breast. Cancer Res. Treatment.* – 2011. – Vol. 127. – P. 531–540.
69. Testing the circadian gene hypothesis in prostate cancer: a population-based case-control study / Y. Zhu [et al.] // *Cancer Res.* – 2009. – Vol. 69. – P. 9315–9322.
70. Genome-wide profile of pleural mesothelioma versus parietal and visceral pleura: the emerging gene portrait of the mesothelioma phenotype / O. Røe [et al.] // *PLoS One.* – 2009. – Vol. 4. – P. e6554.
71. Circadian disruption accelerates liver carcinogenesis in mice / E. Filipiński [et al.] // *Mutat. Res.* – 2009. – Vol. 680. – P. 95–105.
72. Адаскевич, В. П. Акне вульгарные и розовые / В. П. Адаскевич. – Н. Новгород : НГМА, 2003. – 195 с.
73. Козин, В. М. Псориаз (вопросы патогенеза, клиники, терапии) / В. М. Козин. – Витебск : ВГМУ, 2007. – 227 с.
74. Мяделец, О. Д. Морфофункциональная дерматология / О. Д. Мяделец, В. П. Адаскевич. – М. : Медлит, 2006. – 752 с.
75. Количественный анализ холестерина мембран кератиноцитов эпидермиса при псориазе / Т. М. Повалий [и др.] // *Вестн. дерматологии и венерологии.* – 1997. – № 1. – С. 4–6.
76. Эрнандес, Е. И. Липидный барьер кожи и косметические средства / Е. И. Эрнандес, А. А. Марголина, А. О. Петрухина. – 3-е изд. – М. : КЛАВЕЛЬ, 2005. – 400 с.
77. Boehncke, W.-H. Managing comorbid disease in patients with psoriasis / W.-H. Boehncke [et al.] // *BMJ.* – 2010. – Vol. 340. – P. 200–203.
78. Christofers, E. Comorbidities in psoriasis / E. Christofers // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2006. – Vol. 20, iss. s2. – P. 52–55.
79. Zouboulis, C. Isotretinoin revisited: pluripotent effects on human sebaceous gland cells / C. Zouboulis // *J. Invest. Dermatol.* – 2006. – Vol. 126. – P. 2154–2156.
80. Морфологические особенности распределения свободного холестерина в эпидермисе при псориазе / О. С. Зыкова [и др.] // *Вестн. Витеб. гос. мед. ун-та.* – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 42–47.
81. Соболевская, И. С. Некоторые морфометрические показатели липиднакапливающих и липидсинтезирующих структур кожи человека / И. С. Соболевская // *Вестн. Витеб. гос. мед. ун-та.* – 2012. – Т. 11, № 2. – С. 41–51.

References

1. Lamia K., Storch K., Weitz C. Physiological significance of a peripheral tissue circadian clock. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2008, vol. 105, pp. 15172–15177. doi: 10.1073/pnas.0806717105.
2. Le Fur I., Reinberg A., Lopez S., Morizot F., Mechkouri M., Tschachler E. Analysis of circadian and ultradian rhythms of skin surface properties of face and forearm of healthy women. *The Journal of Investigative Dermatology*, 2001, vol. 117, no. 3, pp. 718–724. doi: 10.1046/j.0022-202x.2001.01433.x.
3. Yosipovitch G., Xiong GL, Haus E., Sackett-Lundeen L., Ashkenazi I., Maibach HI Time-dependent variations of the skin barrier function in humans: transepidermal water loss, stratum corneum hydration, skin surface pH, and skin temperature. *The Journal of Investigative Dermatology*, 1998, vol. 110, pp. 20–23. doi: 10.1046/j.1523-1747.1998.00069.x.
4. Lubert A., Ensanyat S., Zeichner J. Therapeutic implications of the circadian clock on skin function. *Journal of Drugs in Dermatology*, 2014, vol. 13, pp. 130–134.
5. Van Someren E. Mechanisms and functions of coupling between sleep and temperature rhythms. *Progress in Brain Research*, 2006, vol. 153, pp. 309–324. doi: 10.1016/S0079-6123(06)53018-3.
6. Verschoore M., Poncet M., Krebs B., Ortonne J. Circadian variations in the number of actively secreting sebaceous follicles and androgen circadian rhythms. *Chronobiology International*, 1993, vol. 10, pp. 349–359.
7. Matsui M. Biological Rhythms in the Skin. *International Journal of Molecular Sciences*, 2016, vol. 17, no. 6, p. 801.
8. Pershing L., Corlett J., Lambert L., Poncelet C. Circadian activity of topical 0.05 % betamethasone dipropionate in human skin *in vivo*. *The Journal of Investigative Dermatology*, 1994, vol. 102, pp. 734–739.
9. Geyfman M., Andersen B. How the skin can tell time. *The Journal of Investigative Dermatology*, 2009, vol. 129, no. 5, pp. 1063–1066.
10. Desotelle J., Wilking M., Ahmad N. The circadian control of skin and cutaneous photodamage. *Photochemistry and Photobiology*, 2012, vol. 88, no. 5, pp. 1037–1047. doi: 10.1111/j.1751-1097.2012.01099.x.
11. Bjarnason G., Jordan R., Wood P., Li Q., Lincoln D., Sothern R., Hrushesky W., Ben-David Y. Circadian expression of clock genes in human oral mucosa and skin: association with specific cell-cycle phases. *The American Journal of Pathology*, 2001, vol. 158, no. 5, pp. 1793–1801. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64135-1.
12. Ndiaye M., Nihal M., Wood G., Ahmad N. Skin, reactive oxygen species, and circadian clocks. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2014, vol. 20, pp. 2982–2996. doi: 10.1089/ars.2013.5645.

13. Srinivasan V., Pandi-Perumal S., Brzezinski A., Bhatnagar K., Cardinali D. Melatonin, immune function and cancer. *Recent patents on endocrine, metabolic, and immune drug discovery endocrine, metabolic & immune drug discovery*, 2011, vol. 5, pp. 109–123.
14. Abbaszadeh A., Haddadi G., Haddadi Z. Melatonin role in ameliorating radiation-induced skin damage: from theory to practice (a review of literature). *Journal of Biomedical Physics & Engineering*, 2017, vol. 7, no. 2, pp. 127–134.
15. Kostyuk N., Zhigulina V., Belyakova M. Effect of melatonin on lipid barrier in rats' skin. *American Journal of Biochemistry*, 2012, vol. 2, no. 5, pp. 67–73. doi: 10.5923/j.ajb.20120205.04.
16. Wakatsuki A., Okatani Y., Ikenoue N., Kaneda C., Fukaya T. Effects of short-term melatonin administration on lipoprotein metabolism in normolipidemic postmenopausal women. *Maturitas*, 2001, vol. 38 (2), pp. 171–177.
17. Sandu C., Liu T., Malan A., Challet E., Pevet P., Felder-Schmittbuhl M. Circadian clocks in rat skin and dermal fibroblasts: differential effects of aging, temperature and melatonin. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2015, vol. 72, pp. 2237–2248. doi: 10.1007/s00018-014-1809-7.
18. Janich P., Toufighi K., Solanas G., Luis N., Minkwitz S., Serrano L., Lehner B., Benitah S. A. Human epidermal stem cell function is regulated by circadian oscillations. *Cell. Stem Cell*, 2013, vol. 13, pp. 745–753. doi: 10.1016/j.stem.2013.09.004.
19. Sporn R., Korge S., Jurchott K., Wunderskirchner M. Kruppel-like factor 9 is a circadian transcription factor in human epidermis that controls proliferation of keratinocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2012, vol. 109, no. 27, pp. 10903–10908. doi: 10.1073/pnas.1118641109.
20. Fonseca-Alaniz M., Takada J., Alonso-Vale M., Lima F. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. *Jornal de Pediatria*, 2007, vol. 83, no. 5, pp. s192–s203. doi: 10.2223/JPED.1709.
21. Pogliano S., Galvani S., Bour S., André M., Prunet-Marcassus B., Pénicaud L., Casteilla L., Cousin B. Adipose tissue sensitivity to radiation exposure. *The American Journal of Pathology*, 2009, vol. 174, no. 1, pp. 44–53. doi: 10.2353/ajpath.2009.080505.
22. Tereshina E. V. Age-related dysfunction of adipose tissue. *Gerontologiya i Geriatriya* [Gerontology and Geriatrics], 2005, no. 5, pp. 98–101.
23. Unger R., Clark G., Scherer P., Orci L. Lipid homeostasis, lipotoxicity and the metabolic syndrome. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2010, vol. 1801, pp. 209–214. doi: 10.1016/j.bbali.2009.10.006.
24. Shostak A., Meyer-Kovac J., Oster H. Circadian regulation of lipid mobilization in white adipose tissues. *Diabetes*, 2013, vol. 62, pp. 2195–2203.
25. Dallmann R., Viola A., Tarokh L., Cajochen C., Brown S. The human circadian metabolome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2012, vol. 109, pp. 2625–2629. doi: 10.1073/pnas.1114410109.
26. Paschos G., Ibrahim S., Song W., Kunieda T., Grant G., Reyes T., Bradfield C., Vaughan C., Eiden M., Masoodi M. Obesity in mice with adipocytespecific deletion of clock component. *Nature Medicine*, 2012, vol. 18, pp. 1768–1777. doi: 10.1038/nm.2979.
27. Green C., Takahashi J., Bass J. The meter of metabolism. *Cell*, 2008, vol. 134, pp. 728–742. doi: 10.1016/j.cell.2008.08.022.
28. Turek F., Joshu C., Kohsaka A., Lin E., Ivanova G., McDearmon E., Laposky A., Losee-Olson S., Easton A., Jensen D. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice. *Science*, 2005, vol. 308 (5724), pp. 1043–1045. doi: 10.1126/science.1108750.
29. Grimaldi B., Bellet M., Katada S., Astarita G., Hirayama J., Amin R., Granneman J., Piomelli D., Leff T., Sassone-Corsi P. PER2 controls lipid metabolism by direct regulation of PPAR γ . *Cell Metabolism*, 2010, vol. 12, no. 5, pp. 509–520. doi: 10.1016/j.cmet.2010.10.005.
30. Yang X., Downes M., Yu R., Bookout A., He W., Straume M., Mangelsdorf D., Evans R. Nuclear receptor expression links the circadian clock to metabolism. *Cell*, 2006, vol. 126, pp. 801–810. doi: 10.1016/j.cell.2006.06.050.
31. Guo B., Chatterjee S., Li L., Kim J., Lee J., Yechoor V., Minze L., Hsueh W., Ma K. The clock gene, brain and muscle Arnt-like 1, regulates adipogenesis via Wnt signaling pathway. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 2012, vol. 26, pp. 3453–3463. doi: 10.1096/fj.12-205781.
32. Delezie J., Dumont S., Dardente H., Oudart H., Gruchez-Cassiau A., Klosen P., Teboul M., Delaunay F., Puvet P., Challet E. The nuclear receptor REV-ERB α is required for the daily balance of carbohydrate and lipid metabolism. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 2012, vol. 26, pp. 3321–3335. doi: 10.1096/fj.12-208751.
33. Gimble J., Floyd Z. Fat circadian biology. *Journal of Applied Physiology*, 2009, vol. 107, pp. 1629–1637. doi: 10.1152/jappphysiol.00090.2009.
34. Cho H., Zhao X., Hatori M., Yu R., Barish G., Lam M., Chong L., DiTacchio L., Atkins A., Glass C. Regulation of circadian behaviour and metabolism by REV-ERB- α and REV-ERB- β . *Nature*, 2012, vol. 485, pp. 123–127. doi: 10.1038/nature11048.
35. Kumar N., Solt L., Wang Y., Rogers P., Bhattacharyya G., Kamenecka T., Stayrook K., Crumbley C., Floyd Z., Gimble J., Griffin P., Burris T. Regulation of adipogenesis by natural and synthetic REV-ERB ligands. *Endocrinology*, 2010, vol. 151, pp. 3015–3025. doi: 10.1210/en.2009-0800.
36. Solt L. A., Wang Y., Banerjee S. Regulation of circadian behaviour and metabolism by synthetic REV-ERB agonists. *Nature*, 2002, vol. 485 (7396), pp. 62–68. doi: 10.1038/nature11030.
37. Nadol'nik L. I. Stress and thyroid gland. *Biomeditsinskaya khimiya* [Biomedical Chemistry], 2010, vol. 56, no. 4, pp. 443–456 (in Russian).
38. Khnychenko L. K., Sapronov N. S. Stress and its role in the development of pathological processes. *Obzory po klinicheskoy farma kologii i lekarstvennoy terapii* [Reviews of Clinical Pharmacology and Drug Therapy], 2003, vol. 2, no. 3, pp. 2–15 (in Russian).

39. Knutson K., Spiegel K., Penev P., Van Cauter E. The metabolic consequences of sleep deprivation. *Sleep Medicine Reviews*, 2007, vol. 11, pp. 163–178. doi: 10.1016/j.smrv.2007.01.002.
40. Knutson K., Van Cauter E. Associations between sleep loss and increased risk of obesity and diabetes. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2008, vol. 1129, pp. 287–304. doi: 10.1196/annals.1417.033.
41. Ramsey K., Marcheva B., Kohsaka A., Bass J. The clockwork of metabolism. *Annual Review of Nutrition*, 2007, vol. 27, pp. 219–240. doi: 10.1146/annurev.nutr.27.061406.093546.
42. Straif K., Baan R., Grosse Y., Secretan B., Ghissassi F., Bouvard V., Altieri A., Benbrahim-Tallaa L., Cogliano V. Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting. *Lancet Oncology*, 2007, vol. 8, pp. 1065–1066.
43. Gangwisch J., Malaspina D., Boden-Albala B., Heymsfield S. Inadequate sleep as a risk factor for obesity: analyses of the NHANES I. *Sleep*, 2005, vol. 28, pp. 1289–1296.
44. Spiegel K., Leproult R., Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet*, 1999, vol. 354, pp. 1435–1439. doi: 10.1016/S0140-6736(99)01376-8.
45. Laposky A., Easton A., Dugovic C., Walisser J., Bradfield C., Turek F. Deletion of the mammalian circadian clock gene *BMAL1/Mop3* alters baseline sleep architecture and the response to sleep deprivation. *Sleep*, 2005, vol. 28, pp. 395–409.
46. Taheri S., Lin L., Austin D., Young T., Mignot E. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Medicine*, 2013, vol. 1, no. 3, pp. E62. doi: 10.1371/journal.pmed.0010062.
47. Colles S., Dixon J., O'Brien P. Night eating syndrome and nocturnal snacking: association with obesity, binge eating and psychological distress. *International Journal of Obesity*, 2007, vol. 31, pp. 1722–1730. doi: 10.1038/sj.ijo.0803664.
48. Shoelson S., Herrero L., Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology*, 2007, vol. 132, pp. 2169–2180.
49. Marcheva B., Ramsey K., Affinati A., Bass J. Clock genes and metabolic disease. *Journal of Applied Physiology*, 2009, vol. 107, no. 5, pp. 1638–1646. doi: 10.1152/jappphysiol.00698.
50. Rudic R., McNamara P., Curtis A., Boston R., Panda S., Hogenesch J., Fitzgerald G. *BMAL1* and *CLOCK*, two essential components of the circadian clock, are involved in glucose homeostasis. *PLoS Biology*, 2004, vol. 2, pp. e377. doi: 10.1371/journal.pbio.0020377.
51. Nakahata Y., Sahar S., Astarita G., Kaluzova M., Sassone-Corsi P. Circadian control of the NAD⁺ salvage pathway by *CLOCK-SIRT1*. *Science*, 2009, vol. 324, pp. 654–657. doi: 10.1126/science.1170803.
52. Revollo J., Korner A., Mills K., Satoh A., Wang T., Garten A., Dasgupta B., Sasaki Y., Wolberger C., Townsend R., Milbrandt J., Kiess W., Imai S. *Nampt/PBEF/Visfatin* regulates insulin secretion in beta cells as a systemic NAD biosynthetic enzyme. *Cell Metabolism*, 2007, vol. 6, pp. 363–375. doi: 10.1016/j.cmet.2007.09.003.
53. Galman C., Angelin B., Rudling M. Bile acid synthesis in humans has a rapid diurnal variation that is asynchronous with cholesterol synthesis. *Gastroenterology*, 2005, vol. 129, pp. 1445–1453. doi: 10.1053/j.gastro.2005.09.009.
54. Duez H., van der Veen J., Duhem C., Pourcet B., Touvier T., Fontaine C., Derudas B., Bauge E., Havinga R., Bloks V., Wolters H., van der Sluijs F., Vennstrom B., Kuipers F., Staels B. Regulation of bile acid synthesis by the nuclear receptor Rev-erb α . *Gastroenterology*, 2008, vol. 135, pp. 689–698. doi: 10.1053/j.gastro.2008.05.035.
55. Le Martelot G., Claudel T., Gatfield D., Schaad O., Kornmann B., Sasso G., Moschetta A., Schibler U. REV-ERB α participates in circadian SREBP signaling and bile acid homeostasis. *PLoS Biology*, 2009, vol. 7, pp. e1000181. doi: 10.1053/j.gastro.2008.05.035.
56. Marcheva B., Ramsey K., Affinati A., Bass J. Clock genes and metabolic disease. *Journal of Applied Physiology*, 2009, vol. 107, no. 5, pp. 1638–1646. doi: 10.1152/jappphysiol.00698.2009.
57. Knutson K., Curiel T., Salazar L., Disis M. Immunologic principles and immunotherapeutic approaches in ovarian cancer. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 2003, vol. 17, pp. 1051–1073.
58. Durgan D., Young M. The cardiomyocyte circadian clock: emerging roles in health and disease. *Circulation Research*, 2010, vol. 106, no. 4, pp. 647–658. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.109.209957.
59. He Y., Jones C., Fujiki N., Xu Y., Guo B., Holder J., Rossner M., Nishino S., Fu Y. The transcriptional repressor DEC2 regulates sleep length in mammals. *Science*, 2009, vol. 325, pp. 866–870. doi: 10.1126/science.1174443.
60. Young M., Razeghi P., Cedars A., Guthrie P., Taegtmeier H. Intrinsic diurnal variations in cardiac metabolism and contractile function. *Circulation Research*, 2001, vol. 89, pp. 1199–1208.
61. Stavinoha M., RaySpellicy J., Hart-Sailors M., Mersmann H., Bray M., Young M. Diurnal variations in the responsiveness of cardiac and skeletal muscle to fatty acids. *American Journal of Physiology*, 2004, vol. 287, pp. E878–E887. doi: 10.1152/ajpendo.00189.2004.
62. Imeri L., Opp M. How (and why) the immune system makes us sleep. *Nature Reviews. Neuroscience*, 2009, vol. 10, pp. 199–210. doi: 10.1038/nrn2576.
63. Krueger J. The role of cytokines in sleep regulation. *Current Pharmaceutical Design*, 2008, vol. 14, pp. 3408–3416.
64. Hotamisligil G., Erbay E. Nutrient sensing and inflammation in metabolic diseases. *Nature Reviews. Immunology*, 2008, vol. 8, pp. 923–934. doi: 10.1038/nri2449.
65. Graham C., Cook M., Gerkovich M., Sastre A. Examination of the melatonin hypothesis in women exposed at night to EMF or bright light. *Environmental Health Perspectives*, 2001, vol. 109, pp. 501–507.
66. Wojtovicz M., Jakiel G. Melatonin and its role in human reproduction. *Ginekologia Polska*, 2002, vol. 73, no. 12, pp. 1217–1231.
67. Giammanco S., Ernandes M., La Guardia M. Effects of environmental lighting and tryptophan devoid diet on the rat vaginal cycle. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 1997, vol. 105, no. 5, pp. 445–449. doi: 10.1076/apab.105.5.445.3287.

68. Dai H., Zhang L., Cao M., Song F., Zheng H., Zhu X., Wei Q., Zhang W., Chen K. The role of polymorphisms in circadian pathway genes in breast tumorigenesis. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2011, vol. 127, pp. 531–540. doi: 10.1007/s10549-010-1231-2.
69. Zhu Y., Stevens R., Hoffman A., Fitzgerald L., Kwon E., Ostrander E., Davis S., Zheng T., Stanford J. Testing the circadian gene hypothesis in prostate cancer: a population-based case-control study. *Cancer Research*, 2009, vol. 69, pp. 9315–9322. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-0648.
70. Roe O., Anderssen E., Helge E., Pettersen C., Olsen K., Sandeck H., Haaverstad R., Lundgren S., Larsson E. Genome-wide profile of pleural mesothelioma versus parietal and visceral pleura: the emerging gene portrait of the mesothelioma phenotype. *PLoS One*, 2009, vol. 4, p. 6554. doi: 10.1371/journal.pone.0006554.
71. Filipski E., Subramanian P., Carrière J., Guettier C., Barbason H., Lévi F. Circadian disruption accelerates liver carcinogenesis in mice. *Mutation Research*, 2009, vol. 680, pp. 95–105. doi: 10.1016/j.mrgentox.2009.10.002.
72. Adaskevich V. P. *Acne vulgar and pink*. N. Novgorod, NGMA, 2003. 195 p. (in Russian).
73. Kozin V. M. *Psoriasis (questions of pathogenesis, clinic, therapy)*. Vitebsk, VGMU, 2007. 227 p. (in Russian).
74. Myadelets O. D., Adaskevich V. P. *Morphofunctional dermatology*. Moscow, Medlit, 2006. 752 p. (in Russian).
75. Povaliy T. M. Quantitative analysis of cholesterol of epidermal keratinocyte membranes in psoriasis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii* [Bulletin of Dermatology and Venereology], 1997, no. 1, pp. 4–6 (in Russian).
76. Ernandes E. I., Margolina A. A., Petrukhina A. O. *Lipid barrier of skin and cosmetics*. Moscow, KLAVEL, 2005. 400 p. (in Russian).
77. Boehncke W.-H., Boehncke S., Schön M. Managing comorbid disease in patients with psoriasis. *BMJ*, 2010, vol. 340, pp. 200–203. doi: 10.1136/bmj.b5666.
78. Christofers E. Comorbidities in psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2006, vol. 20, iss. s2, pp. 52–55. doi:10.1111/j.1468-3083.2006.01773.x.
79. Zouboulis C. Isotretinoin revisited : pluripotent effects on human sebaceous gland cells. *Journal of Investigative Dermatology*, 2006, vol. 126, pp. 2154–2156. doi: 10.1038/sj.jid.5700418.
80. Zykova O. S., Sobolevskaya I. S., Myadelets O. D., Grushin V. N. Morphological features of the distribution of free cholesterol in the epidermis in psoriasis. *Vestnik Vitebskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta* [Bulletin of Vitebsk State Medical University], 2012, vol. 11, no. 1, s. 42–47. (in Russian).
81. Sobolevskaya I. S. Some morphometric parameters of lipid-accumulating and lipid-synthesizing structures of human skin. *Vestnik Vitebskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta* [Bulletin of Vitebsk State Medical University], 2012, vol. 11, no. 2, pp. 41–51. (in Russian).

Информация об авторах

Соболевская Ирина Сергеевна – канд. биол. наук, доцент. Витебский государственный медицинский университет (пр-т Фрунзе, 27, 210023, г. Витебск, Республика Беларусь). E-mail: irinabelikovavgmu@yandex.ru.

Мяделец Олег Данилович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Витебский государственный медицинский университет (пр-т Фрунзе, 27, 210023, г. Витебск, Республика Беларусь).

Пашинская Екатерина Сергеевна – канд. биол. наук, доцент. Витебский государственный медицинский университет (пр-т Фрунзе, 27, 210023, г. Витебск, Республика Беларусь).

Для цитирования

Соболевская, И. С. Циркадные ритмы и метаболизм липидов в животных клетках. Часть II. Влияние циркадных ритмов на общий покров и жировую ткань. Десинхроноз и липидный обмен / И. С. Соболевская, О. Д. Мяделец, Е. С. Пашинская // Вест. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. біял. навук. – 2017. – № 3. – С. 104–116.

Information about the authors

Irina S. Sobolevskaya – Ph. D. (Biol.), Assistant Professor. Vitebsk State Medical University (27, Frunze Av., 210023, Vitebsk, Republic of Belarus). E-mail: irinabelikovavgmu@yandex.ru.

Oleg D. Myadelets – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Vitebsk State Medical University (27, Frunze Av., 210023, Vitebsk, Republic of Belarus).

Ekaterina S. Pashinskaya – Ph. D. (Biol.), Assistant Professor. Vitebsk State Medical University (27, Frunze Av., 210023 Vitebsk, Republic of Belarus).

For citation

Sobolevskaya I. S., Myadelets O. D., Pashinskaya E. S. Circadian rhythm and lipid metabolism in animal cells. Part II. Influence of the circadian rhythm on the skin and fat tissues. Desynchronizes and lipid metabolism. *Vestsi Natsyyanai akademii navuk Belarusi. Seryya biyalagichnykh navuk* [Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Biological series], 2017, no. 3, pp. 104–116.