

Гендерные особенности циркадного ритма углеводного обмена

Б.Б. Пинхасов, М.Ю. Сорокин, С.В. Янковская, Н.И. Михайлова, В.Г. Селятицкая

*ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2*

Резюме

Цель исследования – изучить гендерные особенности циркадного ритма углеводного обмена у мужчин и женщин с нормальной массой тела. **Материал и методы.** В исследовании участвовали 15 мужчин и 22 женщины в возрасте от 18 до 56 лет; выполнено общеклиническое, антропометрическое, биохимическое и гормональное обследование; стандартный пероральный тест толерантности к глюкозе (ПТТГ) проводили в утреннее и вечернее время. **Результаты и их обсуждение.** При утреннем проведении ПТТГ различий в исходном уровне глюкозы крови у мужчин и женщин не выявлено, но более высокое содержание глюкозы на 120-й минуте теста у мужчин свидетельствует об относительном замедлении у них утилизации глюкозы в это время суток. Более высокая концентрация глюкозы на 120-й минуте ПТТГ в вечернее время и у мужчин, и у женщин относительно исходных значений, а также более высокое содержание глюкозы на 120-й минуте ПТТГ в вечернее время относительно утреннего указывают на снижение толерантности к глюкозе. У мужчин в утреннее время величина отношения содержания инсулина к глюкозе была больше, чем у женщин. Величины отношения содержания инсулина к уровню глюкозы во всех точках ПТТГ у мужчин оказались одинаковыми в утреннее и вечернее время, а у женщин вечерние значения были больше утренних. **Заключение.** В вечернее время и у мужчин, и у женщин с нормальной массой тела снижена скорость утилизации глюкозы в периферических тканях, что отражает циркадный ритм углеводного обмена. Циркадный ритм углеводного обмена имеет гендерные различия: у мужчин толерантность к глюкозе в утреннее время меньше, чем у женщин, что ассоциировано с большей величиной отношения окружности талии к окружности бедер, характеризующего накопление висцеральной жировой ткани. Можно предположить, что именно с большим количеством висцеральной жировой ткани у мужчин связаны более выраженные проявления инсулинрезистентности в утреннее время.

Ключевые слова: мужчины, женщины, антропометрия, нормальная масса тела, утро, вечер, пероральный тест толерантности к глюкозе, инсулин, инсулинрезистентность.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Пинхасов Б.Б., e-mail: pin@centercem.ru

Для цитирования: Пинхасов Б.Б., Сорокин М.Ю., Янковская С.В., Михайлова Н.И., Селятицкая В.Г. Гендерные особенности циркадного ритма углеводного обмена. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021; 41 (2): 85–91. doi: 10.18699/SSMJ20210212

Gender characteristics of the circadian rhythm of carbohydrate metabolism

B.B. Pinkhasov, M.Yu. Sorokin, S.V. Iankovskaia, N.I. Mikhaylova, V.G. Selyatitskaya

*Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine
630117, Novosibirsk, Timakov str., 2*

Abstract

Aim of the study was to explore the gender characteristics of the circadian rhythm of carbohydrate metabolism in men and women with normal body weight. **Materials and methods.** 15 men and 22 women aged 18 to 56 entered the study and underwent clinical, antropometric, biochemical and hormonal examination. Standard oral glucose tolerance test (OGTT) was also performed in the morning and in the evening. **Results and discussion.** During OGTT performed in morning time there were no differences in mean baseline blood glucose levels between men and women. However higher glucose levels at 120th minute of the test in men demonstrated relative deceleration of glucose utilization in the

morning in this group. Higher glucose levels at 120th minute during OGTT in the evening both in men and women comparing with baseline results, and also higher glucose levels at 120th minute of the test in the evening comparing with morning test, indicate decreased glucose tolerance. Insulin to glucose ratio values in men at all timepoints during OGTT were comparable in the morning and in the evening, but in women they were found to be higher in the evening than in the morning. **Conclusion.** In evening time both in men and women with normal body weight reduced rate of glucose utilization in peripheral tissues reflects circadian rhythm of carbohydrate metabolism. Gender differences of the circadian rhythm of carbohydrate metabolism consist in reduced glucose tolerance in the morning in men comparing to women that is associated with higher waist to hip circumference ratio in men which in turn is related to cumulation of visceral adipose tissue. Presumably greater amount of visceral adipose tissue in men determines more pronounced manifestations of insulin resistance in the morning.

Key words: men, women, anthropometry, normal body weight, morning, evening, oral glucose tolerance test, insulin, insulin resistance.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author: Pinkhasov B.B., e-mail: pin@centercem.ru

Citation: Pinkhasov B.B., Sorokin M.Yu., Iankovskaia S.V., Mikhaylova N.I., Selyatitskaya V.G. Gender characteristics of the circadian rhythm of carbohydrate metabolism. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41 (2): 85–91. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210212

Введение

У млекопитающих на организменном уровне основной водителем циркадного ритма, расположенный в супрахиазматических ядрах гипоталамуса, и периферические циркадные часы оказывают значительное влияние на многие физиологические функции. К настоящему времени выявлено более 300 функций и процессов, имеющих окологлобальную ритмику, к их числу относятся процессы обмена веществ, энергетического и пластического обеспечения клеток, тканей и органов; содержание различных веществ в тканях и органах тела, а также в биологических жидкостях; двигательная активность, температура тела, чувствительность организма к факторам внешней среды и т.д. [1–3]. Циркадные часы у человека также играют важную роль в поддержании массы тела, влияя на экспрессию синтеза и секрецию гормонов, участвующих в регуляции метаболизма [4], и имеют гендерные различия [5].

Экспериментальные исследования на животных и сведения, полученные при обследовании здоровых людей, указывают на существование устойчивых циркадного и ультрадианного ритмов динамики уровня глюкозы в крови, сложившихся в ходе эволюционного развития, а также под действием особенностей функционирования организма в окружающей среде. Сформировавшаяся в процессе филогенеза циркадная модель нейрогуморальной регуляции углеводного обмена обладает высокой надежностью, поскольку представляет собой многоуровневую и саморегулирующуюся систему [2]. В регулировании гомеостаза глюкозы ключевую роль играют как основные биологические часы, так и циркадные часы в периферических органах и тканях, таких как печень, мышцы, жировая ткань и под-

желудочная железа. Гомеостаз глюкозы можно рассматривать как модель циркадного контроля энергетического метаболизма, поскольку в период активности находящаяся в крови глюкоза имеет в основном пищевое происхождение, а в период отдыха она постепенно рекрутируется из гликогена печени для поддержания в относительно узком диапазоне концентраций в крови [6].

Нарушение циркадных часов может вызывать серьезные нарушения эндокринных ритмов, играющих ключевую роль практически во всех аспектах нашей жизни. Возникающие в результате гормональные дисфункции приводят, в частности, к метаболическим заболеваниям, таким как диабет и ожирение, частично именно из-за воздействия на гомеостаз глюкозы [4, 6]. На фоне ожирения происходит изменение суточных колебаний базальной температуры тела, гликемии натощак, частоты сердечных сокращений, а при развитии ранних нарушений углеводного обмена и сахарного диабета 2 типа усугубление метаболических нарушений приводит к изменению структуры циркадианных ритмов в организме [7]. Ранее нами было показано, что при разных типах ожирения у женщин нарушаются суточные ритмы углеводного обмена. При гиноидном ожирении глюкозная нагрузка сопровождается гиперинсулинемией и гипогликемией, а при андронидном – гиперинсулинемией, инсулинрезистентностью и гипергликемией, вне зависимости от времени суток [8].

Пол человека является важным фактором, определяющим региональное распределение жировой ткани в организме и тип ожирения при ее избыточном накоплении, а также взаимосвязь ожирения с кардиометаболическими факторами риска [9]. Однако во многих исследованиях осо-

бенностей ритмов углеводного обмена в норме и при ожирении гендерные различия не принимают в расчет, обследуя смешанные по полу группы [7], хотя, по мнению специалистов, роль пола является фундаментальной проблемой в возникновении и развитии диабета, ожирения и метаболического синдрома [10].

Целью работы было изучить гендерные особенности циркадного ритма углеводного обмена у мужчин и женщин с нормальной массой тела.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 15 мужчин и 22 женщины в возрасте от 18 до 56 лет, его проведение одобрено локальным Комитетом по биомедицинской этике ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины (заключение № 32 от 16.10.2020) и соответствовало этическим стандартам, разработанным в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и приказами Минздрава РФ. С пациентами проводили беседу, объясняющую цель и задачи исследования; от них получено информированное согласие на участие в исследовании. Всем участникам выполняли антропометрическое обследование с измерением массы тела (кг), роста (м), окружности талии (ОТ) (см) и бедер (ОБ) (см). Рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) как отношение массы тела к росту ($\text{кг}/\text{м}^2$). Относительное и абсолютное содержание жировой ткани определяли с использованием биоимпедансометрии на аппарате OMRON (Япония). Критериями исключения были нарушения углеводного обмена и величина ИМТ, превышающая $25 \text{ кг}/\text{м}^2$. Перед обследованием участники исследования не менее трех дней получали общий вариант стандартной диеты.

Стандартный пероральный тест толерантности к глюкозе (ПТТГ) проводили в утреннее (от 08:30 до 10:30 ч) и вечернее (от 20:30 до 22:30 ч) время. Обследованию предшествовало 12-часовое воздержание от приема пищи. При выполнении ПТТГ участники принимали 75 г глюкозы, растворенной в 200 мл воды и подкисленной лимонной кислотой. Образцы крови из пальца брали до приема глюкозы (0 мин), через 60 и 120 мин после приема глюкозы. Последовательность проведения утреннего и вечернего ПТТГ была произвольной, промежуток времени между ними составлял не менее двух суток.

В цельной крови определяли содержание глюкозы ферментативным методом, в сыворотке – содержание иммунореактивного инсулина (ИРИ) иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов.

Результаты представлены как среднее арифметическое величины показателя и стандартное

отклонение ($M \pm SD$). Сравнительный анализ проводили с использованием критерия Манна – Уитни для парных сравнений. Минимальную вероятность справедливости нулевой гипотезы принимали при 5 % уровне значимости ($p < 0,05$).

Результаты

Результаты антропометрического обследования представлены в табл. 1. Величины индекса массы тела как у мужчин, так и у женщин, указывают на то, что все обследованные лица имели нормальную массу тела. У обследованных женщин выявлена значимо большая величина относительного содержания жировой ткани в организме; в абсолютном выражении величины этого показателя разница между женщинами и мужчинами была на уровне тенденции. Мужчины имели достоверно большую ОТ при сопоставимой ОБ, в итоге величина отношения ОТ/ОБ у мужчин была больше, чем у женщин.

При проведении ПТТГ в утреннее время различий в исходном уровне глюкозы крови у мужчин и женщин не обнаружено (табл. 2). Через 60 мин после нагрузки как у мужчин, так и у женщин наблюдали значительное увеличение содержания в крови глюкозы, при этом у мужчин оно было более выраженным. Через 120 мин концентрация глюкозы в группе женщин достоверно уменьшалась относительно 60-й минуты, у мужчин на эти сроки ПТТГ данный эффект был на уровне тенденции. У женщин уровень глюкозы через 120 мин от начала теста снизился до исходных величин, а у мужчин он оставался выше исходного (см. табл. 2).

Таблица 1. Сравнительный анализ возраста и величин антропометрических показателей у мужчин и женщин с нормальной массой тела

Table 1. Comparative analysis of age and anthropometric variables in men and women with normal weight

Показатель	Мужчины	Женщины	<i>p</i>
Возраст, лет	45,7 ± 8,1	47,7 ± 12,3	0,5852
Рост, см	174,1 ± 5,7	161,5 ± 5,9	0,0001
Масса тела, кг	70,0 ± 3,8	58,7 ± 7,5	0,0001
ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	23,1 ± 1,3	22,5 ± 2,2	0,3503
Жир, %	21,4 ± 8,6	29,8 ± 6,4	0,0017
Жир, кг	15,0 ± 6,1	17,8 ± 5,4	0,1506
ОТ, см	81,2 ± 3,0	73,5 ± 9,4	0,0043
ОБ, см	92,0 ± 4,5	92,5 ± 6,2	0,7907
ОТ/ОБ	0,88 ± 0,02	0,80 ± 0,08	0,0001

Таблица 2. Динамика содержания глюкозы крови во время утреннего и вечернего ПТТГ у мужчин и женщин

Table 2. Dynamics of blood glucose during the morning and evening oral glucose tolerance test in men and women

Группа	Временная точка	Содержание глюкозы, ммоль/л		p
		Утро	Вечер	
Мужчины	0 мин	4,58–0,74	5,64–0,99	0,003
	60 мин	7,35–1,67	9,03–1,89	0,015
	120 мин	5,04–0,96	7,57–1,55	0,000
p	0–60	0,001	0,001	
	0–120	0,073	0,001	
	60–120	0,115	0,003	
Женщины	0 мин	4,41 ± 0,52	4,81 ± 0,56**	0,018
	60 мин	6,23 ± 1,24*	8,44 ± 1,83	0,000
	120 мин	4,25 ± 0,84**	6,34 ± 1,77*	0,000
p	0–60	0,000	0,000	
	0–120	0,486	0,000	
	60–120	0,000	0,005	

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4 обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей мужчин: * – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,005$.

Более высокое содержание глюкозы на 120-й минуте теста у мужчин по сравнению с женщинами свидетельствует об относительном замедлении у них утилизации глюкозы в утреннее время.

При проведении ПТТГ в вечернее время исходный уровень глюкозы в крови у мужчин был достоверно выше, чем у женщин (см. табл. 2); у тех и у других он был значимо больше, чем в утреннем тесте. В ответ на нагрузку (через 60 мин) содержание глюкозы в крови мужчин и женщин также увеличивалось (без гендерных различий). При этом повышение уровня глюкозы в крови на 60-й минуте ПТТГ в вечернее время в обеих группах было выражено в большей степени относительно утреннего теста. На 120-й минуте ПТТГ концентрация глюкозы в крови уменьшалась, но исходных величин в обеих группах не достигла, при этом в конце теста у мужчин она была достоверно больше, чем у женщин. Значимо более высокое содержание глюкозы на 120-й минуте относительно исходных значений можно трактовать как снижение толерантности к глюкозе в вечернее время. Об этом же свидетельствует и тот

факт, что содержание глюкозы на 120-й минуте ПТТГ в вечернее время было существенно выше, чем в утреннее, как у мужчин, так и у женщин.

В табл. 3 представлены результаты определения уровня ИРИ. В целом динамики инсулиновых и гликемических кривых совпадали (см. табл. 3). Следует отметить, что исходный уровень ИРИ у мужчин в утреннем тесте был достоверно выше, чем у женщин, но в вечернем тесте разница между группами была на уровне тенденции. В ответ на нагрузку в утреннем и вечернем тестах через 60 мин наблюдали повышение уровня ИРИ в сыворотке крови обследованных лиц. Увеличение содержания ИРИ на 60-й минуте в вечернем тесте относительно утреннего у женщин было в 1,84, а у мужчин – только в 1,38 раза. На 120-й минуте утреннего теста у женщин концентрация ИРИ снизилась до исходной, а у мужчин несколько превышала исходные значения. В вечернем тесте в группах мужчин и женщин уровень ИРИ был выше утреннего в обеих группах.

В табл. 4 представлены расчетные величины отношения содержания инсулина к уровню глюкозы во всех точках ПТТГ у мужчин и женщин.

Таблица 3. Динамика содержания ИРИ в крови во время утреннего и вечернего ПТТГ у мужчин и женщин

Table 3. Dynamics of blood immunoreactive insulin levels during the morning and evening oral glucose tolerance test in men and women

Группа	Временная точка	Содержание инсулина, МЕ/мл		p
		Утро	Вечер	
Мужчины	0 мин	7,10–3,60	8,62–3,75	0,269
	60 мин	13,54–6,04	18,75–7,28	0,042
	120 мин	8,21–4,80	12,44–6,19	0,046
p	0–60	0,001	0,000	
	0–120	0,479	0,192	
	60–120	0,012	0,006	
Женщины	0 мин	4,75 ± 1,59**	6,90 ± 2,11	0,001
	60 мин	8,65 ± 2,72***	15,95 ± 3,36	0,000
	120 мин	4,52 ± 1,48***	10,23 ± 3,25	0,000
p	0–60	0,000	0,000	
	0–120	0,622	0,004	
	60–120	0,000	0,165	

Таблица 4. Отношение содержания инсулина к уровню глюкозы во время утреннего и вечернего ПТТГ у мужчин и женщин

Table 4. Insulin to glucose ratio during the morning and evening oral glucose tolerance test in men and women

Группа	Временная точка	Отношение содержания инсулина к уровню глюкозы, усл. ед.		p
		Утро	Вечер	
Мужчины	0 мин	1,57 ± 0,26	1,53 ± 0,29	0,694
	60 мин	1,79 ± 0,34	2,11 ± 0,43	0,370
	120 мин	1,63 ± 0,30	1,64 ± 0,34	0,935
Женщины	0 мин	1,08 ± 0,19***	1,45 ± 0,31	0,001
	60 мин	1,40 ± 0,24***	1,92 ± 0,54	0,001
	120 мин	1,05 ± 0,17***	1,63 ± 0,46	0,001

У мужчин величина этого показателя оказалась одинаковой в утреннее и вечернее время, а у женщин во всех трех точках ПТТГ была в вечернее время значительно выше. Гендерное сравнение показало, что в утреннее время у мужчин величина отношения содержания инсулина к глюкозе была выше, чем у женщин.

Обсуждение

Полученные результаты позволяют говорить о том, что в вечернее время и у мужчин, и у женщин с нормальной массой тела снижена скорость утилизации глюкозы в периферических тканях, что можно трактовать как «физиологическую инсулинрезистентность». Этот факт согласуется со сведениями из научной литературы [11]. В основе указанного явления лежит механизм регуляции преимущественного использования того или иного субстрата в энергетическом обмене в разное время суток [12, 13]. Можно говорить о том, что и у мужчин, и у женщин с нормальной массой тела в утреннее время суток углеводы являются основным энергетическим субстратом, а вечером энергетический обмен у них переключается на преимущественное использование жиров, что вызывает снижение скорости утилизации глюкозы в периферических тканях. Значение переключения с углеводного на преимущественно жировой об-

мен в вечернее время состоит в необходимости восстановления структуры и функции соматических клеток, избавлении их от запасов жира [14].

У мужчин в утреннее время, в отличие от женщин, величина отношения содержания инсулина к уровню глюкозы во всех точках ПТТГ не отличалась от соответствующего значения в вечернее время, но концентрация глюкозы при этом в утреннее время была достоверно меньше. Это указывает на необходимость больших количеств инсулина для нормализации уровня глюкозы в крови мужчин после ее приема, т.е. на наличие у них умеренно выраженной инсулинрезистентности также и в утреннее время.

Проведенное нами антропометрическое обследование мужчин и женщин показало, что даже при нормальной массе тела у мужчин величина отношения ОТ/ОБ достоверно больше, чем у женщин. Этот показатель характеризует выраженность абдоминального ожирения. Ранее он был использован экспертами ВОЗ при разработке критериев метаболического синдрома, в патогенезе которого инсулинрезистентность играет ведущую роль [15]. По современным представлениям абдоминальное ожирение характеризуется накоплением не только подкожного жира в области талии, но и висцерального интраабдоминального жира, ассоциированного с развитием инсулинрезистентности [16]. Поскольку в работе были обследованы лица с нормальной массой тела без ожирения, можно предположить, что имеются гендерные различия в накоплении разных типов жировой ткани у зрелых лиц разного пола: у женщин накапливается преимущественно подкожная жировая клетчатка в глутеофеморальной области, что эволюционно связано с вынашиванием и рождением ребенка [17, 18], а у мужчин – с накоплением метаболически более активного висцерального жира, что обеспечивает большую физическую активность [19]. Это предположение подтверждается литературными сведениями, указывающими, что по данным компьютерной томографии мужчины имеют большее содержание висцеральной жировой ткани в абдоминальной области [20]. Можно также полагать, что именно с указанным гендерным отличием связано развитие более чем у 70–80 % мужчин абдоминального ожирения при избыточном поступлении пищи [21].

На важную роль именно абдоминального ожирения в развитии инсулинрезистентности и нарушений циркадных ритмов углеводного обмена указывают также полученные нами ранее сведения, что у женщин с абдоминальным типом ожирения в отличие от женщин с нормальной массой тела или с гиноидным типом ожирения

глюкозная нагрузка сопровождается гиперинсулинемией, инсулинрезистентностью и гипергликемией вне зависимости от времени суток [8].

Заключение

В вечернее время и у мужчин, и у женщин с нормальной массой тела снижена скорость утилизации глюкозы в периферических тканях, что отражает циркадный ритм углеводного обмена [6, 22]. Гендерные различия циркадного ритма углеводного обмена заключаются в сниженной у мужчин относительно женщин толерантности к глюкозе в утреннее время, что ассоциировано у мужчин с большей величиной отношения окружности талии к окружности бедер, характеризующего накопление висцеральной жировой ткани. Можно предположить, что именно с большим количеством висцеральной жировой ткани у мужчин связаны более выраженные проявления инсулинрезистентности в утреннее время и более высокий кардиометаболический риск даже при нормальной массе тела [9, 23].

Список литературы / References

1. Пятин В.Ф., Романчук Н.П., Булгакова С.В., Романов Д.В., Сиротко И.И., Давыдкин И.Л., Волобуев А.Н. Циркадианный стресс *Homo Sapiens*: новые нейрофизиологические, нейроэндокринные и психонейроиммунные механизмы. *Бюл. науки и практик.* 2020; 6 (6): 115–135. doi: 10.33619/2414-2948/55/16
2. Pyatin V.F., Romanchuk N.P., Bulgakova S.V., Romanov D.V., Sirotko I.I., Davydkin I.L., Volobuev A.N. Circadian stress of *Homo sapiens*: new neurophysiological, neuroendocrine and psychoneuroimmune mechanisms. *Byulleten' nauki i praktiki = Bulletin of Science and Practice.* 2020; 6 (6): 115–135. [In Russian]. doi: 10.33619/2414-2948/55/16
3. Кицышин В.П., Салухов В.В., Демидова Т.А., Сардинов Р.Т. Циркадная модель регуляции углеводного обмена в норме. *Consilium Medicum.* 2016; 18 (4): 38–42.
4. Kitsyshin V.P., Salukhov V.V., Demidova T.A., Sardinov R.T. Circadian model of carbohydrate metabolism regulation in normal. *Consilium Medicum.* 2016; 18 (4): 38–42. [In Russian].
5. Perelis M., Ramsey M.K., Marcheua B., Bass J. Circadian transcription from beta cell function to diabetes pathophysiology. *J. Biol. Rhythms.* 2016; 31 (4): 323–336. doi: 10.1177/0748730416656949
6. Froy O. Metabolism and circadian rhythms-implications for obesity. *Endocr. Rev.* 2010; 31 (1): 1–24. doi: 10.1210/er.2009-0014
7. Randler C., Engelke J. Gender differences in chronotype diminish with age: a meta-analysis

based on morningness/chronotype questionnaires. *Chronobiol. Int.* 2019; 36 (7): 888–905. doi: 10.1080/07420528.2019.1585867

6. Kalsbeek A., Fleur S., Fliers E. Circadian control of glucose metabolism. *Mol. Metab.* 2014; (3): 372–383. doi: 10.1016/j.molmet.2014.03.002
7. Южакова А.Е., Нелаева А.А., Хасанова Ю.В. Развитие нарушений углеводного обмена с позиций хронобиологии. *Мед. сов.* 2018; (4): 42–47. doi: 10.21518/2079-701X-2018-4-42-47
8. Yuzhakova A.E., Nelaeva A.A., Khasanova Yu.V. Development of carbohydrate metabolism disorder from the respective of chronobiology. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2018; (4): 42–47. [In Russian]. doi: 10.21518/2079-701X-2018-4-42-47
9. Pinkhasov B.B., Selyatinskaya V.G., Astrakhantseva E.L., Anufrienko E.V. Circadian rhythms of carbohydrate metabolism in women with different types of obesity. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2016; 161 (3): 323–326. doi: 10.1007/s10517-016-3406-2
10. Kaess B.M., Pedley A., Massaro J.M., Murabito J., Hoffmann U., Fox C.S. The ratio of visceral to subcutaneous fat, a metric of body fat distribution, is a unique correlate of cardiometabolic risk. *Diabetologia.* 2012; (55): 2622–2630. doi: 10.1007/s00125-012-2639-5
11. Mauvais-Jarvis F. Sex differences in metabolic homeostasis, diabetes, and obesity. *Biol. Sex Differ.* 2015; (6): 14. doi: 10.1186/s13293-015-0033-y
12. Poggiogalle E., Jamshed H., Peterson C.M. Circadian regulation of glucose, lipid, and energy metabolism in humans. *Metabolism.* 2018; (84): 11–27. doi: 10.1016/j.metabol.2017.11.017
13. Bandin C., Scheer F., Luque A.J., Ávila-Gandía V., Zamora S., Madrid J., Gómez-Abellán P., Garaulet M. Meal timing affects glucose tolerance, substrate oxidation and circadian-related variables: A randomized, crossover trial. *Int. J. Obes. (Lond).* 2015; 39 (5): 828–833. doi: 10.1038/ijo.2014.182
14. Garaulet M., Ordovas J.M., Madrid J.A. The chronobiology, etiology and pathophysiology of obesity. *Int. J. Obes. (Lond).* 2010; 34 (12): 1667–1683. doi: 10.1038 / ijo.2010.118.18
15. Schrauvena P., Schrauven-Hinderlinge V., Hoeksa J., Hesselink M. Mitochondrial dysfunction and lipotoxicity. *Biochim. Biophys. Acta.* 2010; 1801 (3): 266–271. doi: 10.1016/j.bbali.2009.09.011
16. Balkau B., Charles M., Drivsholm T., Borch-Johnsen K., Wareham N., Yudkin J.S., Morris R., Zavaroni I., van Dam R., Feskings E., Gabriel R., Diet M., Nilsson P., Hedblad B., European Group For The Study Of Insulin Resistance (EGIR). Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab.* 2002; 28 (5): 364–376.
17. Hocking S., Samochoa-Bonet D., Milner K.L., Greenfield J.R., Chisholm D.J. Adiposity and insulin resistance in humans: The role of the different tissue

and cellular lipid depots. *Endocr. Rev.* 2013; 34 (4): 463–500. doi: 10.1210/er.2012–1041

17. Rebuffé-Scrive M., Enk L., Crona N., Lönnroth P., Abrahamsson L., Smith U., Björntorp P. Fat cell metabolism in different regions in women. Effect of menstrual cycle, pregnancy and lactation. *J. Clin. Invest.* 1985; 75 (6): 1973–1976. doi: 10.1172/JCI111914

18. McCarthy E.A., Strauss B.J.G., Walker S.P., Permezel M. Determination of maternal body composition in pregnancy and its relevance to perinatal outcomes. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2004; 59 (10): 731–742. doi: 10.1097/01.ogx.0000140039.10861.91

19. Hochberg Z. An evolutionary perspective on the obesity epidemic. *Trends Endocrinol. Metab.* 2018; 29 (12): 819–826. doi: 10.1016/j.tem.2018.09.002

20. Пиманов С.И., Бондаренко В.М., Марчук В.П., Михайлова Н.А., Сапего А.Л., Макаренко Е.В. Оценка результатов измерения количества висцеральной жировой ткани при ультразвуковом исследовании и компьютерной томографии. *Ультразвук. и функц. диагност.* 2016; (4): 59–72.

Pimanov S.I., Bondarenko V.M., Marchuck V.P., Mikhailava N.A., Sapaha A.L., Makarenko E.V. Ultrasound and computed tomography

in visceral adipose tissue assessment. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika = Ultrasound and Functional Diagnostics.* 2016; (4): 59–72. [In Russian].

21. White U.A., Tchoukalova Y.D. Sex dimorphism and depot differences in adipose tissue function. *Biochim. Biophys. Acta.* 2014; 1842 (3): 377–392. doi: 10.1016/j.bbadis.2013.05.006

22. Stenvers D.J., Scheer F.J.L., Schrauwen P., Fleur S.E., Kalsbeek A. Circadian clocks and insulin resistance. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2019; 15 (2): 75–89. doi: 10.1038/s41574-018-0122-1

23. Кологривова И.В., Винницкая И.В., Косельская О.А., Сулова Т.Е. Висцеральное ожирение и кардиометаболический риск: особенности гормональной и иммунной регуляции. *Ожирение и метаболизм.* 2017; 14 (3): 3–10. doi: 10.14341/OMET201733-10

Kologrivova I.V., Vinnitskaya I.V., Koshelskaya O.A., Suslova T.E. Visceral obesity and cardiometabolic risk: features of hormonal and immune regulation. *Ozhireniye i metabolizm = Obesity and Metabolism.* 2017. 14 (3): 3–10. [In Russian]. doi: 10.14341/OMET201733-10

Сведения об авторах:

Борис Борисович Пинхасов, д.м.н., ORCID: 0000-0002-4579-425X, e-mail: pin@centercem.ru

Максим Юрьевич Сорокин, e-mail: biokvant@bk.ru

Светлана Валерьевна Янковская, ORCID: 0000-0001-8486-3185, e-mail: svetlanaiankovskaia@gmail.com

Надежда Игоревна Михайлова, ORCID: 0000-0002-4288-4479, e-mail: n.kutuzova@ngs.ru

Вера Георгиевна Селятицкая, д.б.н., профессор, ORCID: 0000-0003-4534-7289, e-mail: ccem@centercem.ru

Information about the authors:

Boris B. Pinkhasov, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-4579-425X, e-mail: pin@centercem.ru

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

Svetlana V. Iankovskaia, ORCID: 0000-0001-8486-3185, e-mail: svetlanaiankovskaia@gmail.com

Nadezhda I. Mikhailova, ORCID: 0000-0002-4288-4479, e-mail: n.kutuzova@ngs.ru

Vera G. Selyatitskaya, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0003-4534-7289, e-mail: ccem@centercem.ru

Поступила в редакцию 08.12.2020

Принята к публикации 25.02.2021

Received 08.12.2020

Accepted 25.02.2021