

Циркадные ритмы у женщин с синдромом поликистозных яичников и их роль в определении метаболических нарушений

Э. Р. Ведзижева¹, И. В. Кузнецова²

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева ДЗМ», Москва, Россия

² ООО «Витбиомед+», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – наиболее распространенное эндокринное заболевание у женщин репродуктивного возраста, для которых подход к образу жизни является неотъемлемой частью лечения. Несмотря на современные методы терапии данного синдрома, значительное число женщин с этим заболеванием не достигают цели лечения, что позволяет предположить наличие других особенностей этого синдрома, которые не принимаются во внимание при оценке и, следовательно, при выборе терапевтического подхода. Известно, что хронотип играет роль в определении предпочтений в питании и риска развития эндокринно-метаболических заболеваний, в том числе и при СПКЯ.

Цель: изучить различия в циркадном ритме у женщин с СПКЯ, а также оценить их роль в определении метаболических аспектов заболевания.

Материалы и методы. В исследование были включены 109 женщин в возрасте от 18 до 36 лет (средний возраст 26,3±4,3 года) с установленным диагнозом СПКЯ, которые в зависимости от хронотипа были разделены на 3 группы: 1-я группа (вечерний хронотип) – 19 человек (17,4%), 2-я группа (промежуточный хронотип) – 38 человек (34,9%) и 3-я группа (утренний хронотип) – 52 человека (47,7%). Всем пациенткам проводились стандартные клинико-лабораторно-инструментальные обследования для определения статуса СПКЯ, а также сбор анамнеза и физический осмотр с оценкой антропометрических показателей.

Результаты. У пациенток с вечерним хронотипом физическая активность была ниже, а частота курения и артериальной гипертензии выше по сравнению с пациентками с другими типами циркадных ритмов. Вечерний хронотип ассоциировался с более высокими показателями индекса массы тела (ИМТ; $p=0,001$), окружности талии и бедер (ОТ и ОБ; $p=0,004$ и $p=0,003$ соответственно), соотношения ОТ/ОБ ($p=0,017$), окружности шеи ($p=0,013$) и процента жировой массы Deurenberg ($p=0,001$), а также с более низкими уровнями пролактина и 25(OH)D ($p=0,046$ и $p=0,037$ соответственно) по сравнению с промежуточным фенотипом. А по сравнению с утренним фенотипом у женщин с СПКЯ и вечерним фенотипом были значимо выше ИМТ ($p<0,001$), ОТ ($p<0,001$), ОБ ($p<0,001$), ОТ/ОБ ($p=0,009$), ОШ ($p<0,001$), процент жировой массы Deurenberg ($p<0,001$), а также уровни липопротеинов очень низкой плотности ($p=0,042$), ApoA1 ($p=0,042$), инсулина ($p=0,020$), индекса HOMA-IR ($p=0,035$), и ниже уровень 25(OH)D ($p=0,004$). При утреннем варианте циркадного ритма чаще наблюдалась липопротеинемия низкой плотности по сравнению с группой СПКЯ с вечерним хронотипом ($p=0,042$), а также реже изолированные нарушения липидного обмена по сравнению с промежуточным вариантом циркадного ритма ($p=0,028$).

Выводы. Больные СПКЯ с вечерним хронотипом имеют худшие антропометрические показатели, более тяжелую степень ИР и в целом реже ведут здоровый образ жизни, чаще страдают АГ по сравнению с женщинами с СПКЯ и с другими типами хронотипов. Дальнейшее изучение нарушений циркадных ритмов при СПКЯ имеет значительный потенциал и может помочь в разработке эффективных стратегий лечения данного заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром поликистозных яичников, циркадные ритмы, хронотип, липидный обмен, углеводный обмен.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Circadian rhythms in women with polycystic ovarian syndrome and their role in determining metabolic dysfunction

E. R. Vedzizheva¹, I. V. Kuznetsova²

¹ F. I. Inozemtsev City Clinical Hospital, Moscow, Russia

² Vitbiomed+ LLC, Moscow, Russia

SUMMARY

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrine disorder in women of reproductive age for which a lifestyle approach is an integral part of treatment. Despite modern therapies for this syndrome, a significant number of women with this condition do not achieve treatment goals, suggesting that there are other features of this syndrome that are not taken into account in the assessment and therefore choice of therapeutic approach. Chronotype is known to play a role in determining dietary preferences and the risk of developing endocrine-metabolic diseases, including those of PCOS.

Aim: to study differences in circadian rhythms in women with PCOS and to evaluate their role in determining metabolic aspects of the disease.

Materials and methods: 109 women aged 18–36 years (mean age 26.3±4.3 years) with a confirmed diagnosis of PCOS were included in the study and divided into 3 groups according to chronotype: Group 1 (evening chronotype) – 19 (17.4%) subjects, Group 2 (intermediate chronotype) – 38 (34.9%) subjects and Group 3 (morning chronotype) – 52 (47.7%) subjects. All patients underwent standard clinical, laboratory and instrumental examinations to determine the status of PCOS, as well as a medical history and physical examination with assessment of anthropometric parameters.

Results: patients with the evening chronotype exercised less regularly and were significantly less physically active, and had higher rates of smoking and arterial hypertension than patients with other types of circadian rhythm. The evening chronotype was associated with higher body mass index (BMI; $p=0,001$), waist and hip circumference (WC and HC; $p=0,004$ and $p=0,003$, respectively), WC/HC ratio ($p=0,017$), neck circumference (NC; $p=0,013$), and Deurenberg fat mass percentage ($p=0,001$), as well as lower prolactin and 25(OH)D levels ($p=0,046$ and $p=0,037$, respectively) compared to the mid-phase phenotype. And compared to the morning phenotype, women with the PCOS and evening phenotypes had significantly higher BMI ($p<0,001$), WC ($p<0,001$), HC ($p<0,001$), OB ($p<0,001$), WC/HC ($p=0,009$), NC ($p<0,001$), Deurenberg fat mass percentage ($p<0,001$) and levels of very low density lipoproteins ($p=0,042$), ApoA1 ($p=0,042$), insulin ($p=0,020$), HOMA-IR index ($p=0,035$) and lower 25(OH)D ($p=0,004$). Low-density lipoproteinemia was more common in the morning circadian variant compared to the evening PCOS group ($p=0,042$), and isolated lipid abnormalities were less common compared to the intermediate chronotype ($p=0,028$).

Conclusions: women with PCOS and evening chronotype have worse anthropometric indices, more severe degree of IR and in general are less likely to lead a healthy lifestyle, suffer more often from arterial hypertension compared to women with PCOS and other types of chronotypes. Further study of circadian rhythm abnormalities in PCOS has significant potential and may help to develop effective treatment strategies for this disease.

KEYWORDS: polycystic ovary syndrome, circadian rhythms, chronotype, lipid metabolism, carbohydrate metabolism.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflicts of interest.

Введение

Распространенность синдрома поликистозных яичников, эндокринного заболевания женщин фертильного возраста, принимает масштабы эпидемии. В 2019 году было зарегистрировано 66,0 млн случаев СПКЯ со стандартизированной по возрасту точечной распространенностью 1677,8 на 100 тыс. женщин, что на 30,4% больше, чем в 1990 году [1]. Некоторые данные свидетельствуют о том, что СПКЯ является древней метаболической адаптацией, которая подверглась дополнительному отбору с целью выживания людей в условиях дефицита пищевых ресурсов, но в современной среде она предрасполагает к метаболической эндокринно-репродуктивной дисфункции, способствующей ожирению [2].

Как известно, ожирение, слабовыраженный хронический воспалительный статус и инсулинорезистентность (ИР) часто сосуществуют с СПКЯ [3]. Помимо этого, сопутствующими заболеваниями СПКЯ являются артериальная гипертензия и дислипидемия с ранним дебютом [4]. Нарушения липидного метаболизма также ответственны за развитие различных патологий, включая метаболический синдром, ожирение и сахарный диабет 2 типа. Накапливающиеся данные свидетельствуют о том, что циркадные осцилляторы, действующие в большинстве клеток нашего тела, координируют временные аспекты липидного гомеостаза [5].

В последнее время научными сообществами все чаще высказывается мнение о том, что у женщин с СПКЯ могут наблюдаться нарушения циркадных ритмов и сна, а хронотип может вносить вклад в патогенез данного заболевания [6]. Чередование света и темноты всегда было самым сильным внешним циркадным воздействием для человека. Из-за технологического прогресса наше общество быстро трансформируется в сторону «вечерности», что способствует изменению циркадных предпочтений (хронотипа). Хронотип – отношение субъекта, определяющее индивидуальные циркадные предпочтения в поведенческом и биологическом ритме относительно внешнего цикла света и темноты [7, 8].

Существуют три общие категории хронотипов, основанные на вариантах циркадного поведенческого фенотипа: утренний, вечерний и промежуточный хронотипы [9].

Лица с утренним хронотипом («жаворонки») предпочитают рано вставать и склонны к более раннему пику активности в течение дня. Напротив, субъекты с вечерним хронотипом («совы») обычно просыпаются позже и предпочитают планировать пик своей активности ближе к вечеру. Наряду с утренним и вечерним хронотипами существует промежуточный хронотип, при котором наблюдается циркадный ритм со смешанными характеристиками. Такие люди обладают большей гибкостью в адаптации к требованиям повседневной жизни, при этом планирование пика активности на какой-либо конкретный временной интервал не является для них особенно значимым [10].

Известно, что метаболические процессы и циркадные ритмы взаимосвязаны. Недавние исследования показывают, что хронотип влияет на риск развития ожирения [6, 11, 12], так как отражает предпочтения человека в отношении времени сна, приема пищи и физической активности в течение суток [10].

Поскольку субъекты с вечерним хронотипом склонны к активности в вечернее и ночное время, не согласующееся

с суточным световым циклом, у них часто наблюдается смещение циркадных ритмов. Задержка приемов пищи и привычка пропускать завтрак часто выявляются у лиц с вечерним хронотипом [12]. Кроме того, для этих людей характерно чрезмерное потребление пищи в ночное время с низким содержанием белка и овощей, а также повышенное потребление сладостей, кофеина и алкоголя [12, 13]. Сообщалось, что, вероятно, вследствие циркадного несогласования и нездорового образа жизни при вечернем хронотипе наблюдается больше проблем со здоровьем, таких как психологические расстройства, желудочно-кишечные заболевания и более высокая преждевременная смертность по сравнению с утренним хронотипом. Кроме того, вечерний хронотип также был идентифицирован как фактор риска развития кардиометаболических заболеваний, связанных с ожирением [14], а также СПКЯ [15]. В этой популяции были описаны трудности засыпания и частые пробуждения, а также обструктивное апноэ во сне [16]. В исследовании, включавшем девочек-подростков с ожирением ($n=59$) или без СПКЯ ($n=33$), оценивали продолжительность их сна и уровень мелатонина в слюне. У девочек с СПКЯ наблюдалось смещение часов выработки мелатонина (более позднее время) и более длительная продолжительность его секреции, чем в контрольной группе. Измененный сон и циркадный ритм были связаны у этих подростков со сниженной чувствительностью к инсулину [17]. Поскольку свет и темнота, а следовательно, и сон являются регуляторами генов часов, циркадные часы могут быть вовлечены в патогенез СПКЯ.

Однако на сегодняшний день имеется недостаточно данных о циркадных часах у женщин с СПКЯ.

Цель: изучение распространенности категорий циркадных хронотипов у женщин с СПКЯ и их роли в определении метаболических аспектов заболевания.

Материалы и методы

В исследовании участвовали женщины с симптомами и признаками СПКЯ, обратившиеся на гинекологический прием по различным поводам. Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 40 лет; наличие СПКЯ; наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование: 1) беременность; 2) заболевания женских половых органов, связанные со структурными причинами нарушений менструального цикла (субмукозная миома матки, аденомиоз, синдром Ашермана и др.); 3) заболевания, связанные с нарушением половой дифференцировки и необратимыми врожденными формами гипогонадизма; 4) вторичное ожирение при эндокринопатиях (синдром Кушинга, акромегалия); 5) применение гормональной, сахаропонижающей и гиполипидемической терапии, а также других лекарственных средств и биологически активных добавок к пище, способных повлиять на метаболические параметры и сон; 6) отказ от участия в исследовании.

После получения письменного информированного согласия в исследование были включены 109 женщин в возрасте от 18 до 36 лет (средний возраст $26,3 \pm 4,3$ года) с установленным диагнозом СПКЯ, которые в зависимости

от хронотипа были разделены на 3 группы: 1-я группа (вечерний хронотип) – 19 человек (17,4%) (средний возраст $26,79 \pm 4,14$ года; от 21 до 35 лет), 2-я группа (промежуточный хронотип) – 38 человек (34,9%) (средний возраст $26,21 \pm 3,69$ года; от 18 до 35 лет) и 3-я группа (утренний хронотип) – 52 человека (47,7%) (средний возраст $26,14 \pm 4,87$ года; от 18 до 36 лет).

Более детальный анализ хронотипов выявил, что определено вечерний хронотип (16–30 баллов) был у 4,6% женщин ($n=5$), умеренно вечерний (31–41 балл) – у 12,8% ($n=14$), промежуточный (42–58 баллов) – у 34,9% ($n=38$), умеренно утренний (59–69 баллов) – у 16,5% ($n=18$) и определено утренний (70–86 баллов) – у 31,2% ($n=34$).

Диагностика СПКЯ и его фенотипов

Диагноз СПКЯ устанавливали на основании рекомендаций по диагностике и лечению СПКЯ (Centre for Research Excellence in Polycystic Ovary Syndrome), в соответствии с которыми у пациентки должен был присутствовать как минимум один из трех нижеперечисленных кластеров: клинический гиперандрогенизм и/или гиперандрогения; олигоовуляция/ановуляция (стойкая клиническая или подтвержденная лабораторно-инструментальными обследованиями); поликистозная морфология яичников по данным УЗИ. Для определения фенотипа СПКЯ использовали критерии, предложенные Национальным институтом здоровья США [18].

Оценка хронотипа

Для оценки хронотипа участников мы использовали тест Хорна-Остберга (Morningness-Eveningness Questionnaire, MEQ) [9], который состоит из 19 вопросов с несколькими вариантами ответов, касающихся привычек сна и повседневной деятельности. На основании суммы полученных данных респондентов разделяют на следующие хронотипы: утренний (59–86 баллов), промежуточный (42–58 баллов) и вечерний (16–41 балл).

Образ жизни и антропометрическое исследование

Мы определяли лиц, которые выкуривали хотя бы одну сигарету (в т.ч. электронную) в день как нынешних курильщиков; лиц, бросивших курить, по крайней мере, за год до опроса, как бывших курильщиков; остальных участников как некурящих. Участники, которые тренировались не менее 30 минут в день (ДА/НЕТ), считались физически активными.

В соответствии с Всемирной организацией здравоохранения индекс массы тела (ИМТ) классифицировали следующим образом: нормальная масса тела – $18,5–24,9$ кг/м², избыточная масса тела – $25,0–29,9$ кг/м²; ожирение I степени – $30,0–34,9$ кг/м²; ожирение II степени – $35,0–39,9$ кг/м², ожирение III степени – ≥ 40 кг/м² [19].

Окружность талии (ОТ) измерялась в положении стоя по средней точке расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним боковым краем ребер. Измерение окружности бедра (ОБ) также проводилось в положении стоя на уровне лобкового симфиза спереди и большого вертела бедренной кости сбоку. Окружность шеи определяли на уровне щитовидного хряща [20].

Уравнение Deurenberg использовали для оценки процентного содержания жировой ткани по следующей формуле: % жировой массы = $1,2 \times \text{ИМТ} + 0,23 \times \text{возраст} - 5,4$.

Оценка метаболических параметров

Проводили оценку содержания в крови следующих показателей: общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), липопротеины низкой плотности (ХС ЛПНП), липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицериды (ТГ), инсулин, глюкоза натощак и через 2 часа после стандартной нагрузки (биохимический анализатор Konelab 60/60i, Финляндия). Рассчитывали индекс НОМА (глюкоза $\times$ инсулин: 22,5) и индекс атерогенности [(общий ХС – ЛПВП)/ЛПВП]. Количественная оценка ApoA1 и ApoB с подсчетом коэффициента ApoB/ApoA1 проводилась иммунонефелометрическим методом на нефелометре Behring. Для интерпретации показателей липидограммы использовали Европейские рекомендации по профилактике ССЗ в клинической практике от 2019 г. [21] и Российские рекомендации, VII пересмотр, 2020 г. по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза [22].

Оценка уровня гормонов

На 2–4-й день самостоятельного или индуцированного прогестагенами менструального цикла с помощью радиоиммунологических методов определяли содержание гормонов в сыворотке крови: лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), общего тестостерона, свободного тестостерона, эстрадиола (Е2), 17-оксипрогестерона (17-ОП), дегидроэпиандростерон сульфата (ДГЭА-с), глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза

УЗИ органов малого таза проводили методом трансагинального ультразвукового сканирования на аппарате Aloka SSD-2000 с использованием датчика с частотой 7,5 мГц на 5–7-й день от начала индуцированного или спонтанного менструального кровотечения либо в произвольно выбранный день при аменорее.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программного обеспечения SPSS 26.0. Описательная статистика для качественных учетных признаков представлена в виде абсолютных значений, а также в виде среднего квартиля (50%) и нижнего и верхнего квартилей (25%/75%). Сравнение значимости различий количественных учетных признаков между группами проводилось с помощью критерия Манна – Уитни, а сравнение значимости различий качественных учетных признаков – с помощью критерия Хи-квадрат (χ^2). Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Исследуемая популяция состояла из 109 женщин (средний возраст $26,3 \pm 4,3$ года) с установленным диагнозом СПКЯ. Не было выявлено существенных различий в возрасте пациенток в зависимости от типа циркадного ритма. Так, пациенток в возрасте 18–24 года было 5 (26,3%), 13 (34,2%) и 18 (34,6%), 25–29 лет – 9 (47,4%), 18 (47,4%) и 22 (42,3%), старше 30 – 5 (26,3%), 7 (18,4%) и 12 (23,1%) при вечернем, промежуточном и утреннем хронотипах соответственно.

Одними из важных аспектов здоровья являются образ жизни и физическая активность. Было показано, что пациентки с вечерним хронотипом были менее склонны к здо-

ровому образу жизни; действительно, они делали меньше регулярных упражнений и физическая активность у них была значительно ниже ($\chi^2=19,344$; $p<0,001$), а частота курения значимо чаще по сравнению с пациентками с другими типами циркадных ритмов ($\chi^2=10,662$; $p=0,005$) (рис. 1).

Анализ антропометрических данных продемонстрировал, что у женщин с СПКЯ и вечерним хронотипом все исследуемые параметры (ИМТ, ОТ, ОБ, ОТ/ОБ, ОШ, % жировой массы) были статистически значимо выше по сравнению с другими хронотипами ($p<0,05$). У участниц с утренним хронотипом все вышеперечисленные показатели были ниже, при этом статистически значимые различия с пациентками из группы промежуточного хронотипа наблюдались по таким параметрам, как ИМТ ($p<0,001$), ОБ ($p=0,001$), ОШ ($p=0,020$) и процентное содержание жировой массы ($p<0,001$).

Из включенных в исследование женщин 72 (66,1%) имели нормальную массу тела, 21 (19,3%) – избыточную массу тела, 9 (8,3%) – ожирение I ст., 3 (2,8%) и 4 (3,7%) – ожирение II и III ст. соответственно. Вечерний хронотип был статистически менее склонен к нормальному ИМТ по сравнению с женщинами с промежуточным и утренним хронотипами (10,5% против 65,8% и 86,5% соответственно), и у них чаще наблюдалась избыточная масса тела (42,1% против 18,4% и 11,5% соответственно) и ожирение разной степени выраженности (47,4% против 15,8% и 1,9% соответственно) ($\chi^2=38,570$; $p<0,001$).

Исследуя различия в липидном профиле, были выявлены статистически значимые отличия по уровню ЛПОНП, являющегося, в свою очередь, переходной формой между липопротеидами высокой и низкой плотности и основным предшественником ЛПНП. Уровень ЛПОНП был выше у женщин с вечерним хронотипом по сравнению с утренним ($p=0,042$).

Уровни общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП и ТГ в сыворотке, измеренные традиционными методами, а также ИА не показали значительных различий ни в одной из групп.

Женщины с вечерним типом циркадного ритма демонстрировали значительно более низкий уровень апополипротеина A1 (ApoA1) по сравнению

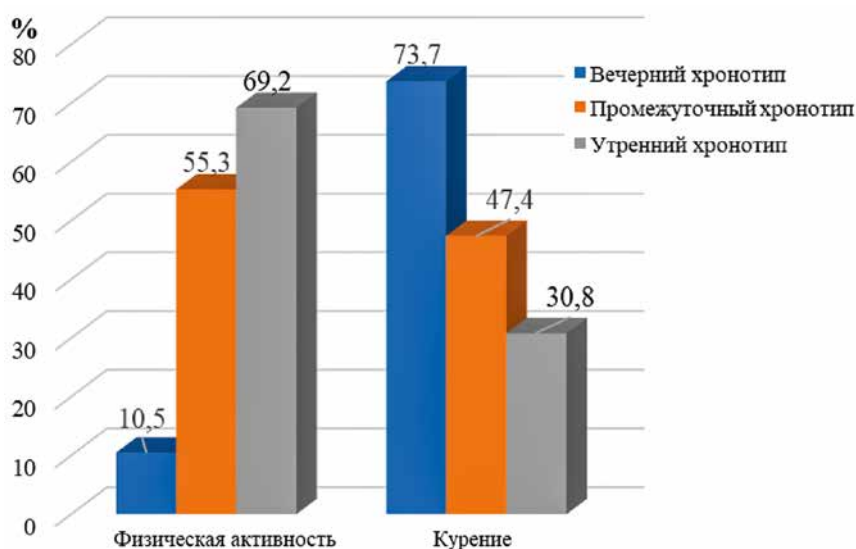


Рисунок 1. Физическая активность и статус курения у пациенток в зависимости от хронотипа

с женщинами с утренним хронотипом ($p=0,043$), тогда как по уровням ApoB, коэффициента атерогенности ApoB/ApoA1 не было выявлено статистически значимых различий между группами.

По данным анамнеза, артериальная гипертензия значимо чаще наблюдалась у женщин с вечерним хронотипом (31,6%) по сравнению с промежуточным и утренним (7,9 и 1,9% соответственно; $p=0,022$ и $p<0,001$).

Анализ углеводного обмена продемонстрировал, что уровень инсулина был статистически значимо выше у пациентов с вечерним хронотипом по сравнению с утренним ($p=0,020$), тогда как по уровням глюкозы и HbA1C различий между анализируемыми хронотипами не наблюдалось.

Вечерний хронотип также был связан с более высокой распространенностью субъектов с порогом HoMA-IR $>2,5$ (53,3%) по сравнению с промежуточным и утренним хронотипами – 37,6 и 31,4% соответственно, однако статистически значимых межгрупповых различий не наблюдалось ($p>0,05$).

Была выявлена связь между вариантом хронотипа и продолжительностью менструального цикла: так, у женщин с вечерним хронотипом менструальное кровотечение длилось дольше, чем при промежуточном и утреннем типах циркадного ритма. Однако значимые различия по продолжительности менструального цикла были выявлены между пациентками с вечерним и утренним хронотипами ($p=0,021$).

Анализ гормонального статуса пациенток, включенных в исследование, показал, что у женщин с вечерним типом циркадного ритма уровень пролактина был достоверно ниже по сравнению с женщинами с промежуточным хронотипом ($p=0,046$), сохраняясь в пределах референсных значений. При анализе уровней других гормонов статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было.

Уровень витамина 25(OH)D при вечернем хронотипе был значимо ниже как по сравнению с промежуточным, так и утренним вариантами циркадного ритма ($p=0,037$ и $p=0,004$ соответственно).

Категории ИМТ, образ жизни и лабораторные характеристики у больных СПКЯ в соответствии с хронотипом представлены в таблице 1.

Таблица 1
Исходные антропометрические и лабораторные характеристики у больных СПКЯ в зависимости от категории хронотипов

Показатели	Группа 1. Вечерний хронотип (16–41 балл) (n=19)	Группа 2. Промежуточный хронотип (42–58 баллов) (n=38)	Группа 3. Утренний хронотип (59–86 баллов) (n=52)	p (критерий Манна – Уитни)
Антропометрические характеристики				
ИМТ (кг/м ²)	29,05 [25,5; 30,4]	24,46 [20,6; 27,2]	21,12 [19,5; 22,5]	1/2=0,001 1/3<0,001 2/3<0,001

Продолжение табл. 1				
ОТ (см)	92 [82; 99]	79 [70; 85]	72,5 [67,5; 79]	$\frac{1}{2}=0,004$ $\frac{1}{3}<0,001$ $\frac{2}{3}=0,12$
ОБ (см)	105 [103; 111,5]	98,5 [94; 107]	93 [89; 99,5]	$\frac{1}{2}=0,003$ $\frac{1}{3}<0,001$ $\frac{2}{3}=0,001$
ОТ/ОБ	0,85 [0,77]	0,79 [0,72; 0,84]	0,77 [0,73; 0,82]	$\frac{1}{2}=0,017$ $\frac{1}{3}=0,009$ $\frac{2}{3}=0,626$
ОШ (см)	32 [31; 33]	31 [30; 32]	30 [30; 31]	$\frac{1}{2}=0,013$ $\frac{1}{3}<0,001$ $\frac{2}{3}=0,020$
% жировой массы Deurenberg	35,8 [32; 38]	29,4 [25; 33,5]	25,8 [23,3; 28,2]	$\frac{1}{2}=0,001$ $\frac{1}{3}<0,001$ $\frac{2}{3}<0,001$
Метаболические параметры				
Общий холестерин, ммоль/л	5,61 [4,4; 6,8]	5,9 [5,6; 6,3]	5,18 [3,9; 6,55]	$\frac{1}{2}=0,066$ $\frac{1}{3}=0,179$ $\frac{2}{3}=0,787$
ЛПВП, ммоль/л	1,25 [1,19; 1,31]	1,29 [1,17; 1,64]	1,61 [1,3; 1,82]	$\frac{1}{2}=0,828$ $\frac{1}{3}=0,952$ $\frac{2}{3}=0,687$
ЛПНП, ммоль/л	4,1 [2,65; 5,5]	3,94 [3,21; 4,28]	3,38 [2,2; 3,6]	$\frac{1}{2}=0,852$ $\frac{1}{3}=0,618$ $\frac{2}{3}=0,551$
ЛПОНП, ммоль/л	0,85 [0,44; 1,25]	0,51 [0,39; 0,51]	0,38 [0,37; 0,41]	$\frac{1}{2}=0,434$ $\frac{1}{3}=0,042$ $\frac{2}{3}=0,166$
ТГ, ммоль/л	0,96 [0,86; 1,21]	0,98 [0,83; 1,21]	0,89 [0,78; 1,11]	$\frac{1}{2}=0,987$ $\frac{1}{3}=0,208$ $\frac{2}{3}=0,101$
Индекс атерогенности	2,2 [1,45; 2,55]	1,8 [1,3; 3,1]	2,1 [1,55; 3,0]	$\frac{1}{2}=0,983$ $\frac{1}{3}=0,946$ $\frac{2}{3}=0,862$
АроА1, г/л	1,23 [1,11; 1,61]	1,48 [1,15; 1,62]	1,45 [1,22; 1,82]	$\frac{1}{2}=0,198$ $\frac{1}{3}=0,043$ $\frac{2}{3}=0,698$
АроВ, г/л	0,98 [0,9; 1,07]	0,99 [0,81; 1,1]	0,93 [0,81; 1,12]	$\frac{1}{2}=0,593$ $\frac{1}{3}=0,567$ $\frac{2}{3}=0,974$
Коэффициент АроВ/АроА1	0,78 [0,61; 0,94]	0,61 [0,47; 0,87]	0,64 [0,46; 0,92]	$\frac{1}{2}=0,322$ $\frac{1}{3}=0,311$ $\frac{2}{3}=0,800$
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,8 [4,4; 5,2]	4,87 [4,7; 5,2]	4,7 [4,55; 5,1]	$\frac{1}{2}=0,286$ $\frac{1}{3}=0,968$ $\frac{2}{3}=0,152$
Инсулин натощак, мкЕд/мл	11,2 [5,9; 18,9]	6,76 [3,9; 11,1]	6,76 [4,3; 10,7]	$\frac{1}{2}=0,087$ $\frac{1}{3}=0,020$ $\frac{2}{3}=0,632$
HbA1C (%)	5,34 [5,2; 5,5]	5,5 [5,1; 5,7]	5,32 [5,1; 5,6]	$\frac{1}{2}=0,160$ $\frac{1}{3}=0,886$ $\frac{2}{3}=0,198$
НОМА-IR (норма от 0–2,7)	2,2 [1,3; 4,5]	1,6 [0,8; 2,5]	1,3 [0,9; 2,15]	$\frac{1}{2}=0,146$ $\frac{1}{3}=0,035$ $\frac{2}{3}=0,561$
Уровни гормонов				
ЛГ, мМЕ/мл	19,5 [15,2; 21,9]	17,7 [10,9; 18,2]	10,7 [9,1; 11,45]	$\frac{1}{2}=0,853$ $\frac{1}{3}=0,815$ $\frac{2}{3}=0,976$
ФСГ, мМЕ/мл	5,3 [4,2; 6,8]	5,4 [4,5; 6,46]	5,2 [4,9; 7,1]	$\frac{1}{2}=0,958$ $\frac{1}{3}=0,155$ $\frac{2}{3}=0,164$
Индекс ЛГ/ФСГ	2,6 [1,45; 3,5]	2,15 [1,6; 3,3]	2,1 [1,4; 2,7]	$\frac{1}{2}=0,958$ $\frac{1}{3}=0,409$ $\frac{2}{3}=0,300$
Пролактин, мкМЕ/мл	174,5 [167; 231]	334 [232; 508]	271 [73; 421]	$\frac{1}{2}=0,046$ $\frac{1}{3}=0,116$ $\frac{2}{3}=0,744$
Эстрадиол, пмоль/л	54,0 [42,8; 57,5]	46,4 [41,2; 52,6]	29,8 [27,0; 66,6]	$\frac{1}{2}=0,518$ $\frac{1}{3}=0,491$ $\frac{2}{3}=0,906$
Тестостерон общ., нмоль/л	2,97 [2,35; 3,15]	2,27 [1,76; 2,78]	2,6 [2,3; 3,3]	$\frac{1}{2}=0,147$ $\frac{1}{3}=0,435$ $\frac{2}{3}=0,305$
ДГЭА-С, мкмоль/л	7,2 [6,3; 8,6]	10,8 [10,5; 11,5]	9,6 [7,2; 9,9]	$\frac{1}{2}=0,758$ $\frac{1}{3}=0,331$ $\frac{2}{3}=0,263$

Анализ моделей дислипидемий выявил, что для представительниц из группы СПКЯ с утренним вариантом циркадного ритма была характерна высокая частота липопротеинемии низкой плотности по сравнению с группой СПКЯ с вечерним хронотипом ($p=0,042$), а также меньшая частота изолированных нарушений липидного обмена по сравнению с промежуточным хронотипом ($p=0,0280$) (табл. 2). Отсутствие статистически значимых различий при вечернем хронотипе по сравнению с другими по моделям дислипидемии может быть связано с небольшим числом пациенток в данной подгруппе.

Все представительницы из группы «вечерний вариант циркадного ритма» ($n=19$) имели гиперандрогенные фенотипы СПКЯ (А, В, С), тогда как среди женщин с промежуточным и утренним хронотипами нормоандрогенный фенотип (D) наблюдался в 13,2 и 23,1 % соответственно. Однако статистически значимых различий по фенотипам СПКЯ в зависимости от варианта циркадного ритма выявлено не было ($p=0,121$) (рис. 2).

Обсуждение

В нашем исследовании мы выявили, что вечерний хронотип у женщин с СПКЯ ассоциируется с неблагоприятными метаболическими исходами, включая более высокий ИМТ, большую частоту ИР и артериальной гипертензии, хотя основные механизмы до сих пор не совсем понятны. Представительницы данной группы были менее склонны к ведению здорового образа жизни, несмотря на отсутствие межгрупповых различий в возрасте. Так, они менее регулярно занимались спортом и чаще курили, чем участницы с утренним и промежуточным хронотипами. Эти результаты согласуются с данными, полученными в исследовании Muscogiuri и соавт. (2020), в котором было выявлено, что пациентки с вечерним хронотипом чаще страдают ожирением и ведут нездоровый образ жизни [23]. В перекрестном исследовании, включавшем 172 взрослых пациенток среднего возраста, во всей популяции было обнаружено, что чем ниже показатель

хронотипа, тем выше значения ИМТ, что позволяет сделать предположение о том, что ожирение было частым сопутствующим заболеванием у пациенток с вечерним хронотипом и, вероятно, связано с их нерегулярными моделями питания и нездоровым пищевым поведением, которые могут привести к сбою циркадных ритмов. Большинство исследований, посвященных времени приема пищи, показали, что ритм питания формируется на основе биологического хронотипа [24, 25].

В нашем исследовании также было показано, что пациентки с вечерним хронотипом чаще ведут нездоровый образ жизни (менее регулярная физическая активность и более высокая частота курения), чем при других вариантах циркадного ритма. Эти наблюдения согласуются с данными других авторов [23]. По имеющимся данным, вечерний хронотип включает в себя смещение физиологических циркадных ритмов, при нарушении которых развивается нарушение толерантности к глюкозе [9, 29]. Дополнительный вклад в метаболические нарушения может вносить сниженное содержание витамина D: в нашем исследовании у женщин с вечерним хронотипом уровень 25(ОН)D был достоверно ниже, чем при утреннем и промежуточном хронотипах. В итоге, как показало наше исследование, вечерний хронотип был связан с более высоким уровнем инсулина и гомеостатической модели резистентности к инсулину (индекс НОМА), чем утренний.

Поскольку СПКЯ сам по себе является фактором риска развития ИР, вечерний хронотип может оказывать дополнительное негативное влияние на метаболический профиль. Авторы предыдущих исследований предположили, что СПКЯ связан с ИР за счет пострецепторных дефектов в каскаде передачи инсулинового сигнала между рецепторной киназой и глюкозным транспортером [26], и выдвинули гипотезу о том, что повышенные уровни мелатонина, обнаруженные у взрослых женщин с СПКЯ, могут способствовать снижению чувствительности к инсулину в периферических тканях [27]. Мелатонин может ингибировать выработку инсулина

Окончание табл. 1

17 ОНП, нмоль/л	5,5 [2,8; 7,9]	4,8 [2,5; 5,9]	3,4 [3,2; 6,9]	$\frac{1}{2}=0,967$ $\frac{1}{3}=0,620$ $\frac{2}{3}=0,251$
ГСПГ, нмоль/л	37,4 [32,7; 59,4]	42,0 [25,7; 60,1]	25,7 [24,0; 36,7]	$\frac{1}{2}=0,640$ $\frac{1}{3}=0,646$ $\frac{2}{3}=0,226$
ИСТ, % (референтные значения 0,8–11 %)	8,1 [4,55; 9,6]	6,8 [6,3; 11,4]	7,9 [7,1; 9,6]	$\frac{1}{2}=0,584$ $\frac{1}{3}=0,423$ $\frac{2}{3}=0,100$
АМГ, нг/мл	13,6 [10,3; 16,5]	12,99 [10,8; 21,8]	13,7 [10,0; 15,0]	$\frac{1}{2}=0,134$ $\frac{1}{3}=0,527$ $\frac{2}{3}=0,673$
25(ОН)D (витамин D), нг/мл	18,0 [14,4; 24,0]	22,8 [17,0; 27,0]	24,4 [17,4; 30,1]	$\frac{1}{2}=0,037$ $\frac{1}{3}=0,004$ $\frac{2}{3}=0,233$

Таблица 2
Модели дислипидемии у женщин с СПКЯ в зависимости от циркадного хронотипа

Модели дислипидемии	Группа 1. Вечерний хронотип (16–41 балл) (n=19)	Группа 2. Промежуточный хронотип (42–58 баллов) (n=38)	Группа 3. Утренний хронотип (59–86 баллов) (n=52)	p (критерий Стьюдента)
Гиперхолестеринемия (ХС более 5,2 ммоль/л)	8 (42,1 %)	20 (52,6 %)	24 (46,2 %)	$\frac{1}{2}=0,458$ $\frac{1}{3}=0,763$ $\frac{2}{3}=0,546$
Гипертриглицеридемия (ТГ более 1,7 ммоль/л)	1 (5,3 %)	3 (7,9 %)	1 (1,9 %)	$\frac{1}{2}=0,716$ $\frac{1}{3}=0,455$ $\frac{2}{3}=0,177$
Высокая липопротеинемия низкой плотности (ЛПНП более 3,0 ммоль/л)	4 (21,1 %)	13 (34,2 %)	25 (48,1 %)	$\frac{1}{2}=0,310$ $\frac{1}{3}=0,042$ $\frac{2}{3}=0,191$
Низкая липопротеинемия высокой плотности (ЛПВП менее 1,15 ммоль/л)	3 (15,8 %)	5 (13,2 %)	4 (7,7 %)	$\frac{1}{2}=0,789$ $\frac{1}{3}=0,314$ $\frac{2}{3}=0,396$
Комбинированная гиперлипидемия	5 (26,3 %)	14 (36,8 %)	23 (44,2 %)	$\frac{1}{2}=0,431$ $\frac{1}{3}=0,175$ $\frac{2}{3}=0,484$
Изолированные нарушения одного показателя липидного обмена	3 (15,8 %)	6 (15,8 %)	4 (7,7 %)	$\frac{1}{2}=0,817$ $\frac{1}{3}=0,107$ $\frac{2}{3}=0,028$
Нормолипидемия	10 (52,6 %)	15 (39,5 %)	25 (48,1 %)	$\frac{1}{2}=0,350$ $\frac{1}{3}=0,376$ $\frac{2}{3}=0,420$

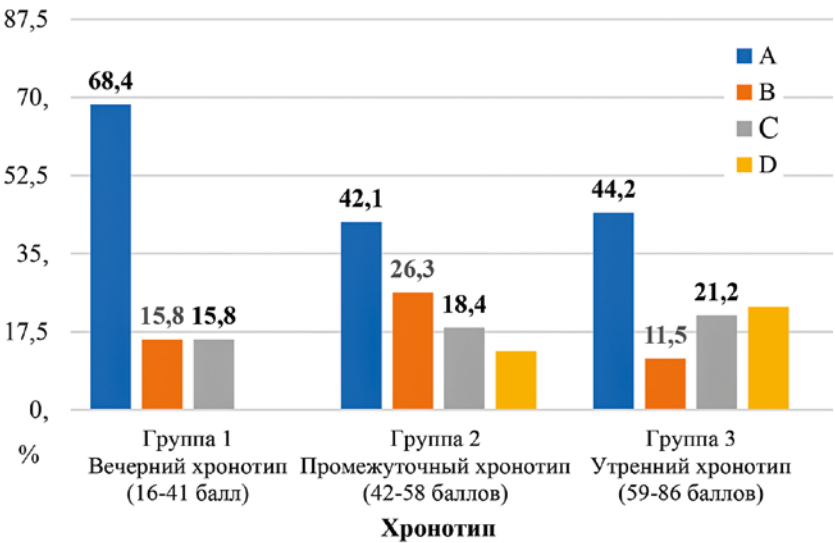


Рисунок 2. Фенотипы СПКЯ в зависимости от категории хронотипов

в качестве защитного механизма против гипогликемии во время сна, когда наблюдаются высокие уровни мелатонина и низкие метаболические потребности [28].

В центральной нервной системе главный регулятор циркадных ритмов, расположенный в супрахиазматическом ядре (СХЯ) гипоталамуса, управляет ритмической секрецией таких гормонов, как мелатонин, кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ) и аденокортикотропный гормон (АКТГ) [30]. Синтез мелатонина в эпифизе регулируется активностью СХЯ гипоталамуса, которое также напрямую ингибируется светом [31]. Ритмы мелатонина нарушаются как у лиц, работающих в ночную смену, так и у женщин с СПКЯ [32]. Уровни мелатонина и его метаболитов повышаются в сыворотке крови [33] и в моче [34] у женщин с СПКЯ. С другой стороны, возбуждение центральных пейсмекерных нейронов СХЯ контролирует секрецию АКТГ в гипофизе посредством высвобождения КРГ [35]. Тем не менее данные о точном характере высвобождения КРГ/АКТГ у женщин с СПКЯ остаются не до конца ясными [36]. Интересно, что не только пейсмекерные клетки супрахиазматического ядра, но и периферические клетки, а также клетки, культивируемые *in vitro*, сохраняют свою самоподдерживающуюся циркадную ритмическую активность, оказывая значительное влияние на разнообразные физиологические процессы [37].

Wang и соавт. (2021) провели ряд клинических и лабораторных исследований по изучению связи между нарушениями циркадных ритмов и СПКЯ [38]. В многоцентровом исследовании, включившем 436 женщин с СПКЯ и 715 женщин контрольной группы, оценивалась связь между работой в ночную смену и СПКЯ. У женщин, которые когда-либо работали в ночную смену, вероятность возникновения СПКЯ была почти в два раза выше, чем у тех, кто никогда не работал в таком режиме. Когда был проведен дальнейший анализ подгрупп, эта связь оставалась статистически значимой только для тех лиц, которые работали в ротационную (по сравнению с постоянной) ночную смену в течение 2 лет или более (по сравнению со сроком работы в ночную смену <2 лет). У некоторых участниц опроса были измерены уровни мелатонина в фолликулярную фазу менструального цикла в утренние часы, при этом не было обнаружено существенных различий между женщинами с СПКЯ и женщинами в контрольной группе.

Нарушение циркадного ритма связано с изменениями липидного метаболизма (дислипидемия, стеатогепатит и др.) в различных периферических органах [39–41]. В недавнем обзоре были продемонстрированы современные данные о взаимосвязи циркадных часов и функционировании печени [42]. «Циркадное смещение» было связано с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), распространенность которой у пациенток с СПКЯ составляет 34–70%, намного превышая таковую в общей женской популяции (14–34%). С другой стороны, пациентки с НАЖБП имеют более высокую распространенность СПКЯ, чем женщины без этого заболевания [43]. Таким образом, могут существовать связи между измененными циркадными часами СПКЯ и заболеваниями печени.

Интересно отметить, что высокая частота липопротеинемии низкой плотности у пациенток с вечерним хронотипом наблюдалась статистически значимо реже по сравнению с утренним хронотипом, что требует даль-

нейшего изучения и анализа для выявления соответствующей взаимосвязи [5].

Для пациенток с вечерним хронотипом были характерны гиперандрогенные варианты фенотипов СПКЯ, однако статистически значимых различий по сравнению с промежуточным и утренним хронотипами выявлено не было, что может быть связано с небольшим размером выборки в нашем исследовании.

Роль взаимосвязи циркадного ритма и гормонального статуса была проиллюстрирована на самках крыс Sprague-Dawley, подвергавшихся воздействию постоянной темноты (цикл темнота/темнота 12/12 часов) в течение восьми недель. Контрольная группа содержалась в условиях нормального воздействия циркадного ритма (цикл свет/темнота 12/12 часов) в течение того же периода времени. В условиях длительной темноты развивался фенотип СПКЯ с ановуляцией, повышенным уровнем тестостерона, ЛГ и поликистозной морфологией яичников. При нормализации цикла свет/темнота и приеме агонистов рецепторов мелатонина уменьшили гиперандрогению у крыс, подвергавшихся воздействию темноты [44].

Главным преимуществом нашего исследования была его новизна, подчеркнувшая роль оценки хронотипа у женщин с СПКЯ. Выявление на ранних стадиях СПКЯ женщин с вечерним хронотипом приобретает первостепенное значение, поскольку они могут подвергаться повышенному риску развития метаболических заболеваний. А вмешательства, направленные на коррекцию вечернего хронотипа в соответствии с циркадными ритмами, могут улучшить метаболический статус пациенток.

Ограничением исследования является прежде всего его поперечный дизайн, который хотя и показывает связь вечернего хронотипа с ухудшением антропометрических и метаболических параметров у женщин с СПКЯ, но не дает исчерпывающего объяснения причин этой связи.

Выводы

Женщины с СПКЯ и с вечерним хронотипом имеют худшие антропометрические показатели, более тяжелую степень ИР и в целом реже ведут здоровый образ жизни по сравнению с женщинами с СПКЯ и с другими типами циркадного ритма. Дальнейшее изучение нарушений циркадных ритмов при СПКЯ имеет значительный потенциал и может помочь в разработке эффективных стратегий лечения данного заболевания.

Список литературы / References

1. Safiri S, Noori M, Nejadghaderi SA, et al. Prevalence, incidence and years lived with disability due to polycystic ovary syndrome in 204 countries and territories, 1990–2019. *Hum Reprod.* 2022; 37 (8): 1919–1931. DOI: 10.1093/humrep/deac091
2. Dumesic DA, Abbott DH, Chazenbalk GD. An Evolutionary Model for the Ancient Origins of Polycystic Ovary Syndrome. *J. Clin Med.* 2023; 12 (19): 6120. DOI: 10.3390/jcm12196120
3. Gonzalez F. Inflammation in Polycystic Ovary Syndrome: Underpinning of insulin resistance and ovarian dysfunction. *Steroids.* 2012; 77: 300–305. DOI: 10.1016/j.steroids.2011.12.003
4. Kovell LC, Juraschek SP, Michos ED. Hypertension in Young Women: Implications of the Polycystic Ovary Syndrome and Opportunities for Prevention and Further Research. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021; 106 (9): e3775–e3777.
5. Petrenko V, Sinturel F, Riezman H, Dibner C. Lipid metabolism around the body clocks. *Prog Lipid Res.* 2023; 91: 101235. DOI: 10.1016/j.plipres.2023.101235
6. Barrea L, Verde L, Veltri C, Savastano S, Colao A, Muscogiuri G. Chronotype: A Tool to Screen Eating Habits in Polycystic Ovary Syndrome? *Nutrients.* 2022; 14 (5): 955. DOI: 10.3390/nu14050955

7. Mongrain V, Lavoie S, Selmaoui B, Paquet J, Dumont M. Phase relationships between sleep-wake cycle and underlying circadian rhythms in Morningness-Eveningness. *J. Biol Rhythms*. 2004 Jun; 19 (3): 248–57. DOI: 10.1177/0748730404264365
8. Adan A, Natale V. Gender differences in morningness-eveningness preference. *Chronobiol Int*. 2002 Jul; 19 (4): 709–20. DOI: 10.1081/cbi-120005390
9. Horne JA, Ostberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J. Chronobiol*. 1976; 4 (2): 97–110.
10. Montaruli A, Castelli L, Mulè A, Scurati R, Esposito F, Galasso L, Roveda E. Biological Rhythm and Chronotype: New Perspectives in Health. *Biomolecules*. 2021; 11 (4): 487. DOI: 10.3390/biom11040487
11. Almoosawi S, Vingeliene S, Gachon F, Voortman T, Palla L, Johnston JD, Van Dam RM, Darimont C, Karagounis LG. Chronotype: Implications for Epidemiologic Studies on Chrono-Nutrition and Cardiometabolic Health. *Adv Nutr*. 2019; 10 (1): 30–42. DOI: 10.1093/advances/nmy070
12. Mazzi FH, Manaf ZA, Shahar S, Mat Ludin AF. The Association between Chronotype and Dietary Pattern among Adults: A Scoping Review. *Int J. Environ Res Public Health*. 2019; 17 (1): 68. DOI: 10.3390/ijerph17010068
13. Teixeira GP, Guimarães KC, Soares AGNS, Marquize EC, Moreno CRC, Mota MC, Crispim CA. Role of chronotype in dietary intake, meal timing, and obesity: a systematic review. *Nutr Rev*. 2022; 81 (1): 75–90. DOI: 10.1093/nutrit/nuac044
14. Vetrani C, Barrea L, Verde L, Sarno G, Docimo A, de Alteriis G, Savastano S, Colao A, Muscogiuri G. Evening chronotype is associated with severe NAFLD in obesity. *Int J. Obes (Lond)*. 2022; 46 (9): 1638–1643. DOI: 10.1038/s41366-022-01159-3
15. Андреева Е.Н., Григорян О.Р., Шереметьева Е.В., Абсатарова Ю.С., Фурсенко В.А. Нарушение циркадных ритмов – фактор риска развития ожирения и хронической ановуляции у женщин репродуктивного возраста. *Проблемы репродукции*. 2020; 26 (5): 36–42.
16. Andreeva EN, Grigoryan OR, Sheremet'yeva EV, Absatarova Yu.S, Fursenko VA. Circadian rhythm disturbance is a risk factor for obesity and chronic anovulation in women of reproductive age. *Problemy Reproduktsii (Russian Journal of Human Reproduction)*. 2020; 26 (5): 36–42. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro20202605136>
17. Sam S, Ehrmann DA. Pathogenesis and Consequences of Disordered Sleep in PCOS. *Clin Med Insights Reprod Health*. 2019; 13: 1179558119871269. DOI: 10.1177/1179558119871269
18. Simon SL, McWhirter L, Diniz Behn C, et al. Morning Circadian Misalignment Is Associated with Insulin Resistance in Girls with Obesity and Polycystic Ovarian Syndrome. *J. Clin Endocrinol Metab*. 2019; 104 (8): 3525–3534. DOI: 10.1210/je.2018-02385
19. Fauser B.C., Tarlatzis B.C., Rebar R.W. et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril*. 2012; 97 (1): 28–38. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.024
20. WHO. Body Mass Index. Available online: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi> (accessed on 10 September 2024).
21. CDC. Anthropometry Procedures Manual. Available online: http://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/nhanes_11_12/Anthropometry_Procedures_Manual.pdf (accessed on 10 September 2024).
22. Mach F., Baigent C., Catapano A.L. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020; 41 (1): 111–188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455
23. Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020; 1 (38): 7–40.
24. Kukharchuk V.V., Ezhov M.V., Sergienko I.V. et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. *Russian recommendations vii revision. Atherosclerosis i dislipidemii*. 2020; 1 (38): 7–40. (In Russ.).
25. Muscogiuri G, Barrea L, Aprano S, Framondi L, Di Matteo R, Laudisio D, Pugliese G, Savastano S, Colao A, on Behalf of the Opera Prevention Project. Chronotype and Adherence to the Mediterranean Diet in Obesity: Results from the Opera Prevention Project. *Nutrients*. 2020; 12 (5): 1354. DOI: 10.3390/nu12051354
26. Lotfi S, Pagliai G, Colombini B, Sofi F, Dinu M. Chronotype Differences in Energy Intake, Cardiometabolic Risk Parameters, Cancer, and Depression: A Systematic Review with Meta-Analysis of Observational Studies. *Adv Nutr*. 2022; 13 (1): 269–281. DOI: 10.1093/advances/nmab115
27. Phoi YY, Rogers M, Bonham MP, Dorian J, Coates AM. A scoping review of chronotype and temporal patterns of eating of adults: tools used, findings, and future directions. *Nutr Res Rev*. 2022; 35 (1): 112–135. DOI: 10.1017/S0954422421000123
28. Diamanti-Kandaraki E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev*. 2012; 33 (6): 981–1030. DOI: 10.1210/er.2011-1034
29. Tamura H, Nakamura Y, Korkmaz A, Mancheste LC, Tan DX, Sugino N, Reiter RJ. Melatonin and the ovary: physiological and pathophysiological implications. *Fertil Steril*. 2009; 92 (1): 328–43. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.05.016
30. Tuomi T, Nagorny CLF, Singh P, Bennet H, Yu Q, Alenkvist I, Isomaa B, Östman B, Söderström J, Pesonen AK, Martikainen S, Räikkönen K, Forsén T, Hakaste L, Almgren P, Storm P, Asplund O, Shcherbina L, Fex M, Fadista J, Tengholm A, Wierup N, Groop L, Mulder H. Increased Melatonin Signaling Is a Risk Factor for Type 2 Diabetes. *Cell Metab*. 2016; 23 (6): 1067–1077. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.04.009
31. Corella D, Asensio EM, Caltell O, Sorlí JV, Estruch R, Martínez-González MÁ, Salas-Salvadó J, Castañer O, Arós F, Lapetra J, Serra-Majem L, Gómez-Gracia E, Ortega-Azorín C, Fiol M, Espino JD, Díaz-López A, Fitó M, Ros E, Ordovás JM. 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. *Cardiovasc Diabetol*. 2016; 15: 4. DOI: 10.1186/s12933-015-0327-8
32. Chan S, Debono M. Replication of cortisol circadian rhythm: new advances in hydrocortisone replacement therapy. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2010; 1 (3): 129–38. DOI: 10.1177/2042018810380214
33. Doghramji K. Melatonin and its receptors: a new class of sleep-promoting agents. *J. Clin Sleep Med*. 2007; 3 (5 Suppl): S17–23.
34. Fernandez RC, Moore VM, Van Ryswyk EM, Varcoe TJ, Rodgers RJ, March WA, Moran LJ, Avery JC, McEvoy RD, Davies MJ. Sleep disturbances in women with polycystic ovary syndrome: prevalence, pathophysiology, impact and management strategies. *Nat Sci Sleep*. 2018; 10: 45–64. DOI: 10.2147/NS.S127475
35. Jain P, Jain M, Haldar C, Singh TB, Jain S. Melatonin and its correlation with testosterone in polycystic ovarian syndrome. *J. Hum Reprod Sci*. 2013; 6 (4): 253–8. DOI: 10.4103/0974-1208.126295
36. Shreeve N, Cagampang F, Sadek K, Tolhurst M, Houldey A, Hill CM, Brook N, Macklon N, Cheong Y. Poor sleep in PCOS: is melatonin the culprit? *Hum Reprod*. 2013; 28 (5): 1348–53. DOI: 10.1093/humrep/de0103
37. Son GH, Cha HK, Chung S, Kim K. Multimodal Regulation of Circadian Glucocorticoid Rhythm by Central and Adrenal Clocks. *J Endocr Soc*. 2018 Apr 6; 2 (5): 444–459. DOI: 10.1210/je.2018-00021. PMID: 29713692; PMCID: PMC5915959.
38. Zangeneh FZ, Naghizadeh MM, Bagheri M, Jafarabadi M. Are CRH & NGF as psychoneuroimmune regulators in women with polycystic ovary syndrome? *Gynecol Endocrinol*. 2017; 33 (3): 227–233. DOI: 10.1080/09513590.2016.1250152
39. Welsh DK, Yoo SH, Liu AC, Takahashi JS, Kay SA. Bioluminescence imaging of individual fibroblasts reveals persistent, independently phased circadian rhythms of clock gene expression. *Curr Biol*. 2004; 14 (24): 2289–95. DOI: 10.1016/j.cub.2004.11.057
40. Wang F, Xie N, Wu Y, Zhang Q, Zhu Y, Dai M, Zhou J, Pan J, Tang M, Cheng Q, Shi B, Guo Q, Li X, Xie L, Wang B, Yang D, Weng Q, Guo L, Ye J, Pan M, Zhang S, Zhou H, Zhen C, Liu P, Ning K, Brackenridge L, Hardiman PJ, Qu F. Association between circadian rhythm disruption and polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2021; 115 (3): 771–781. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.08.1425
41. Rudic RD, McNamara P, Curtis AM, et al. BMAL1 and CLOCK, two essential components of the circadian clock, are involved in glucose homeostasis. *PLoS Biol*. 2004; 2 (11): e377. DOI: 10.1371/journal.pbio.0020377
42. Turek FW, Joshu C, Kohsaka A, et al. Obesity and metabolic syndrome in circadian clock mutant mice. *Science*. 2005; 308 (5724): 1043–1045. DOI: 10.1126/science.1108750
43. Shimba S, Ogawa T, Hitosugi S, et al. Deficient of a clock gene, brain and muscle Arnt-like protein-1 (BMAL1), induces dyslipidemia and ectopic fat formation. *PLoS One*. 2011; 6 (9): e25231. DOI: 10.1371/journal.pone.0025231
44. Mukherji A, Bailey SM, Staels B, Baumer TF. The circadian clock and liver function in health and disease. *J. Hepatol*. 2019; 71 (1): 200–211. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.03.020
45. Xu Q, Zhang J, Lu Y, Wu L. Association of metabolic-dysfunction associated steatotic liver disease with polycystic ovary syndrome. *iScience*. 2024; 27 (2): 108783. DOI: 10.1016/j.isci.2024.108783
46. Chu W, Li S, Geng X, Wang D, Zhai J, Lu G, Chan WY, Chen ZJ, Du Y. Long-term environmental exposure of darkness induces hyperandrogenism in PCOS via melatonin receptor 1A and aromatase reduction. *Front Cell Dev Biol*. 2022; 10: 954186. DOI: 10.3389/fcell.2022.954186

Статья поступила / Received 03.02.2025

Получена после рецензирования / Revised 10.02.2025

Принята в печать / Accepted 11.02.2025

Сведения об авторах

Веджишева Элина Руслановна, к.м.н., врач акушер-гинеколог¹.
E-mail: elina_vedzizheva@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4183-1252

Кузнецова Ирина Всеволодовна, д.м.н., проф., президент Международной ассоциации гинекологов, эндокринологов, терапевтов (МАГЭТ), зам. генерального директора по научно-исследовательской работе².
E-mail: ms.smith.ivk@gmail.com. ORCID: 0000-000105541-3767

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева ДЗМ», Москва, Россия

² ООО «Витбиомед+», Москва, Россия

Автор для переписки: Веджишева Элина Руслановна.

E-mail: elina_vedzizheva@mail.ru

About authors

Vedzizheva Elina R., PhD Med, obstetrician-gynaecologist¹.
E-mail: elina_vedzizheva@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4183-1252

Kuznetsova Irina V., DM Sci (habil.), professor, president of the International Association of Gynaecologists, Endocrinologists, Therapists (IAGET), deputy general director for Research². E-mail: ms.smith.ivk@gmail.com.
ORCID: 0000-000105541-3767

¹ F.I. Inozemtsev City Clinical Hospital, Moscow, Russia

² Vitbiomed+ LLC, Moscow, Russia

Corresponding author: Vedzizheva Elina R., elina_vedzizheva@mail.ru

Для цитирования: Веджишева Э.Р., Кузнецова И.В. Циркадные ритмы у женщин с синдромом поликистозных яичников и их роль в определении метаболических нарушений. *Медицинский алфавит*. 2025; (7): 28–35. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-7-28-35>

For citation: Vedzizheva E.R., Kuznetsova I.V. Circadian rhythms in women with polycystic ovarian syndrome and their role in determining metabolic dysfunction. *Medical alphabet*. 2025; (7): 28–35. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-7-28-35>

