

А.С. Аметов

# ОЖИРЕНИЕ

---

## СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПАТОГЕНЕЗ И ТЕРАПИЮ

---

Том  
II

Министерство науки и высшего образования РФ

Рекомендовано Координационным советом по области образования «Здравоохранение и медицинские науки» в качестве учебного пособия для использования в образовательных учреждениях, реализующих основные профессиональные образовательные программы высшего образования подготовки кадров высшей квалификации в системе последишломного образования по специальности «Эндокринология»

Регистрационный номер рецензии 632 от 21 февраля 2019 г.



Москва  
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»  
2021

# ОГЛАВЛЕНИЕ

Авторский коллектив . . . . .	8
Предисловие . . . . .	10
Список сокращений и условных обозначений . . . . .	12
Введение . . . . .	14
<b>Глава 1.</b> Социально-этический феномен ожирения как глобальная проблема. <i>Ю.Н. Саямов.</i> . . . . .	15
<b>Глава 2.</b> Роль циркадной системы в регуляции гомеостаза энергии. <i>А.С. Аметов, А.А. Косян.</i> . . . . .	27
2.1. Система циркадной регуляции организма . . . . .	27
2.2. Циркадная система и метаболические процессы . . . . .	30
2.3. Роль влияния циркадной системы на функции жировой ткани в процессе регуляции энергетического гомеостаза. . . . .	32
2.4. Роль циркадных осцилляторов в дифференцировке адипоцитов . . . . .	33
2.5. Циркадная регуляция функций жировой ткани . . . . .	35
2.6. Циркадная регуляция гормональной функции жировой ткани . . . . .	36
2.7. Нарушение циркадной регуляции жирового обмена . . . . .	41
<b>Глава 3.</b> Гомеостаз глюкозы. Циркадная регуляция функции $\alpha$ - и $\beta$ -клеток панкреатических островков. <i>А.С. Аметов, А.А. Косян, Е.Ю. Пашкова.</i> . . . . .	48
3.1. Отличительные свойства молекулярных часов островковых $\alpha$ - и $\beta$ -клеток . . . . .	50
3.2. Циркадная регуляция функциональной активности транспортных белков и ключевых ферментов обмена глюкозы панкреатических клеток . . . . .	52
3.3. Периферические осцилляторы и углеводный обмен . . . . .	53
<b>Глава 4.</b> Эндоканнабиноидная система: структура, функции, роль в развитии ожирения. <i>В.А. Дударева, И.Г. Дядикова.</i> . . . . .	56
4.1. Эндоканнабиноидная система: структура и функции, история вопроса . . . . .	57
4.2. Классификация каннабиноидных соединений . . . . .	59
4.3. Понятие об эндогенных каннабиноидах. . . . .	60
4.4. Эндоканнабиноидные рецепторы типа 1 и 2 . . . . .	62
4.5. Локализация и роль эндоканнабиноидных рецепторов в эндокринной системе. . . . .	66

4.6. Функции эндоканнабиноидной системы . . . . .	67
4.7. Понятие тонуса эндоканнабиноидной системы . . . . .	68
4.8. Роль эндоканнабиноидной системы в патогенезе ожирения и депрессии. . . . .	69
4.9. Роль антагонистов эндоканнабиноидной системы в лечении ожирения. . . . .	72
<b>Глава 5. Эндоканнабиноидная система и ее роль в развитии ожирения. Пути коррекции. А.С. Аметов . . . . .</b>	<b>78</b>
5.1. Терапия ожирения через модификацию функциональной активности эндоканнабиноидной системы. . . . .	79
5.2. Технологически обработанные (потенцированные) высокие разведения. . . . .	80
5.3. Клиническая эффективность препарата Диетресса*. . . . .	81
<b>Глава 6. Коррекция липотоксичности — базовая опция улучшения метаболического здоровья при оптимизации сахароснижающей терапии. Вклад агонистов рецепторов глюкагонподобного пептида-1. А.С. Аметов, Л.Л. Камынина, В.М. Литвиненко. . . . .</b>	<b>91</b>
<b>Глава 7. Метаболические исходы эмболизации левой желудочной артерии у пациентов с ожирением. А.С. Аметов, А.В. Шабунин, А.В. Араблинский, И.Н. Лебединский, Е.Ю. Пашкова, А.П. Ройтман, З.Д. Рамазанова, М.Н. Дарсигова . . . . .</b>	<b>109</b>
7.1. Оценка антропометрических показателей у пациентов с ожирением до и после проведения эмболизации левой желудочной артерии . . . . .	124
7.2. Оценка показателей метаболического здоровья у пациентов с ожирением на фоне бариатрической эмболизации. . . . .	125
7.3. Оценка результатов биоимпедансного исследования у пациентов с ожирением на фоне проведения эмболизации левой желудочной артерии. . . . .	128
7.4. Влияние эмболизации левой желудочной артерии на углеводный обмен у пациентов с ожирением . . . . .	129
7.5. Разработка критериев безопасности применения эмболизации левой желудочной артерии у пациентов с ожирением . . . . .	130
7.6. Клинический случай № 1 . . . . .	130
7.7. Клинический случай № 2 . . . . .	134

**Глава 8.** Остеопороз и ожирение. Особенности патогенеза.

<i>Е.В. Доскина</i> . . . . .	138
8.1. Роль жировой ткани в патогенезе остеопороза . . . . .	138
8.2. Сахарный диабет 2-го типа и остеопороз. Конечные продукты гликирования . . . . .	144
8.3. Гомоцистеин . . . . .	146

**Глава 9.** Роль и место таурина в метаболической терапии нарушений жирового обмена. *А.С. Аметов, С.В. Туркина* . . . . . 152**Глава 10.** Метформин в терапии сахарного диабета 2-го типа в сочетании с ожирением. *А.С. Аметов, С.П. Гоголева* . . . . . 170

10.1. Роль ожирения и липотоксичности в патогенезе сахарного диабета. . . . .	171
10.2. Метформин в лечении сахарного диабета . . . . .	174
10.3. Клинические эффекты метформина . . . . .	183
10.4. Метформин — лекарство от старости? . . . . .	188
10.5. Перспективы терапии метформином . . . . .	189

**Глава 11.** Современные возможности коррекции инсулинорезистентности у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с ожирением. *А.С. Аметов, Е.В. Доскина* . . . . . 198

11.1. Результаты экспериментальных исследований . . . . .	201
11.2. Клиническая эффективность . . . . .	206
11.3. Клинический случай . . . . .	211

**Глава 12.** Долгосрочное управление метаболическим здоровьем у пациентов с ожирением и ранними нарушениями углеводного обмена *О.П. Пьяных, А.С. Аметов, Д.Г. Гусенбекова* . . . . . 215

12.1. Введение . . . . .	215
12.2. Материал и методы . . . . .	217
12.2. Результаты и обсуждение . . . . .	219
12.3. Заключение . . . . .	225

**Глава 13.** Роль биоимпедансного анализа в определении метаболического здоровья человека *З.Ш. Павлова, О.П. Пьяных, И.И. Голодников* . . . . . 227

13.1. Антропометрические методы . . . . .	228
13.2. Механизм работы биоимпедансного анализатора . . . . .	231
13.3. Модель строения тела человека. Тошная масса тела. . . . .	235
13.4. Активная клеточная масса. . . . .	236

---

13.5. Скелетно-мышечная масса . . . . .	238
13.6. Жировая масса тела . . . . .	240
13.7. Общая жидкость. внутриклеточная и внеклеточная вода . . .	242
13.8. Основной обмен . . . . .	243
13.9. Фазовый угол . . . . .	245
13.10. Заключение . . . . .	254
Предметный указатель . . . . .	260

## Глава 3

# **ГОМЕОСТАЗ ГЛЮКОЗЫ. ЦИРКАДНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ФУНКЦИИ $\alpha$ - И $\beta$ -КЛЕТОК ПАНКРЕАТИЧЕСКИХ ОСТРОВКОВ**

*А.С. Аметов, А.А. Косян, Е.Ю. Пащикова*

Постоянство внутренней среды человеческого организма поддерживается многочисленными механизмами, которые осуществляют регулирование непрерывного расхода и пополнения энергетических и пластических субстратов при самых различных быстроизменяющихся внешних условиях [1].

Одним из важных показателей внутренней среды организма, который ответствен за нормальное функционирование жизненно важных органов, в первую очередь ЦНС, является глюкоза. Применение высокотехнологичных методов с использованием системного непрерывного мониторингования глюкозы в крови позволило сделать еще один шаг к формированию целостного представления о характере регуляции гомеостаза глюкозы в организме [1].

Во многих исследованиях было показано, что уровень глюкозы у здоровых людей в протоколах с единым распорядком дня в течение суток, несмотря на то что не представляет собой стационарную горизонтальную линию (в ночные часы уровень глюкозы был несколько ниже, чем днем, а также наблюдалось умеренное транзитное повышение за несколько часов до пробуждения), не выходит за рамки физиологических границ [1].

Интересное исследование, которое проводили на кафедре эндокринологии РМАНПО МЗ РФ, еще раз доказало, что колебания уровня глюкозы в организме здорового человека в физиологических условиях находятся в очень узком диапазоне, характеризуются низкой вариабельностью, высокой стабильностью и низкой экспозицией гипергликемии.

В этом исследовании в течение 4 дней с использованием системы непрерывного мониторинга глюкозы в слепом режиме была дана оценка колебания гликемии у здоровых добровольцев в различных условиях. Результаты показали, что на фоне различных провокационных проб, предусматривавших увеличение одновременного поступления легкоусвояемых углеводов или же, напротив, энергетический дефицит, а также активацию контринсулярного ответа на фоне растущей потребности в энергии, показатели сахара крови находились в строгом целевом коридоре, диапазон средних значений  $5,09 \pm 0,38$  ммоль/л (минимальный уровень глюкозы —  $3,66 \pm 0,32$ , максимальный уровень глюкозы —  $7,15 \pm 0,95$  ммоль/л), причем *SD*, характеризующая степень разброса значений гликемии, не превышало 1 (табл. 3.1) [1].

**Таблица 3.1.** Вариабельность гликемии у здоровых людей в разных условиях [1]

1	Показатель	Значение
При глюкозотолерантном тесте	Глюкоза натощак, ммоль/л	$5,2 \pm 0,6$
	Глюкоза через 2 ч, ммоль/л	$6,8 \pm 1,1$
	Глюкоза min (ммоль/л)	$4,2 \pm 0,8$
	Глюкоза max (ммоль/л)	$7,0 \pm 1,3$
	Глюкоза ср. (ммоль/л)	$5,6 \pm 0,6$
	SD	$0,6 \pm 0,2$
2	Показатель	Значение
В период голодания (24 ч)	Глюкоза min (ммоль/л)	$4,1 \pm 0,5$
	Глюкоза max (ммоль/л)	$6,5 \pm 0,7$
	Глюкоза ср. (ммоль/л)	$5,0 \pm 0,5$
	SD	$0,6 \pm 0,3$
3	Показатель	Значение
При физической нагрузке	Глюкоза min (ммоль/л)	$4,0 \pm 0,6$
	Глюкоза max (ммоль/л)	$6,6 \pm 0,8$
	Глюкоза ср. (ммоль/л)	$5,1 \pm 0,4$
	SD	$0,7 \pm 0,3$

Полученные данные позволили сделать вывод о наличии физиологического феномена, который обеспечивает гомеостаз внутренней среды, в том числе глюкозы, в разные временные отрезки, где важную роль

играет согласованная работа  $\alpha$ - и  $\beta$ -клеток островков поджелудочной железы.

Основная функция  $\alpha$ - и  $\beta$ -клеток островков поджелудочной железы в организме человека заключается в выработке гормонов, которые поддерживают уровень глюкозы в пределах физиологических границ, несмотря на постоянно меняющиеся количества, а также интенсивность потребления и расходования углеводов. Следовательно, для поддержания гомеостаза глюкозы в организме требуется не только нормальное функционирование  $\alpha$ - и  $\beta$ -клеток островков поджелудочной железы, но и их скоординированная работа в ответ на процессы приема пищи и голодания, отдыха и активности, а также сна и бодрствования [1].

Согласование работы островковых клеток в соответствии с изменяющимися условиями внешней и внутренней среды осуществляется системой циркадной регуляции организма [2].

### **3.1. ОТЛИЧИТЕЛЬНЫЕ СВОЙСТВА МОЛЕКУЛЯРНЫХ ЧАСОВ ОСТРОВКОВЫХ $\alpha$ - И $\beta$ -КЛЕТОК**

Эндокринная часть поджелудочной железы состоит из островков Лангерганса, содержащих несколько типов эндокринных клеток, основными из которых являются  $\beta$ -клетки, секретирующие инсулин, и  $\alpha$ -клетки, секретирующие глюкагон. Эти клетки, как и большинство клеток организма, имеют периферические осцилляторы. Существует предположение, что взаимодействие этих осцилляторов играет важную роль во временной координации секреции инсулина и глюкагона и изучение их функций откроет новые возможности в понимании различных механизмов, которые направлены на поддержание гомеостаза глюкозы [1].

Исследования, направленные на изучение функции циркадных часов различных типов островковых клеток, появились совсем недавно, несмотря на тот факт, что фундаментальные аспекты относительно циркадного контроля транскрипции и функциональной регуляции в контексте интактных островков поджелудочной железы были значительно изучены.

Исследования, которые посвящены изучению молекулярных характеристик и взаимодействия  $\alpha$ - и  $\beta$ -клеточных часов, а также их влияния на транскрипцию генов и секрецию островковых гормонов, представлены в работах Petrenko и соавт. Исследователями были разработаны методы, которые осуществляли одновременный мониторинг циркад-

ных часов не только от островков, но и от отдельных  $\alpha$ - и  $\beta$ -клеток поджелудочной железы [3]. Авторы обнаружили, что профиль экспрессии ключевых генов (*Clock* и *Bmal1*, а также *Cry1*) циркадных осцилляторов, работающих в  $\alpha$ -клетках, обладал ритмическими свойствами, отличающимися от их  $\beta$ -клеточных аналогов, при этом экспрессия генов  $\alpha$ -клеток имела временную задержку по сравнению с аналогами  $\beta$ -клеток [3].

Похожая картина была получена в функциональной активности  $\alpha$ - и  $\beta$ -клеток в процессе секреции глюкагона и инсулина, причем профиль секреции глюкагона имел фазовую задержку по сравнению с инсулином (рис. 3.1, см. цв. вклейку) [3, 5].

Исходя из полученных данных, авторы пришли к выводу, что как между профилем работы периферических осцилляторов  $\alpha$ - и  $\beta$ -клеток, так и между профилем секреции глюкагона и инсулина существует временное разделение. Этот фазовый сдвиг был более выражен в отдельных популяциях  $\alpha$ - и  $\beta$ -клеток, что свидетельствует о дифференциальной автономии циркадной регуляции секреции гормонов в этих клетках [3].

Таким образом, такие отличительные свойства  $\alpha$ - и  $\beta$ -клеточных часов, имеющие циклический характер, обуславливают скоординированную работу этих клеток в процессе секреции инсулина и глюкагона в соответствии с циклами питания—голодания.

По мнению авторов, несмотря на то что периферические осцилляторы имеют свойство ауторегуляции, их скоординированная работа осуществляется под контролем центральных регуляторов.

Роль центральных регуляторов циркадных ритмов была показана в исследованиях, проведенных на животных. В исследовании были изучены профили фаз секреции инсулина и глюкагона в изолированных и смешанных синхронизированных  $\alpha$ - и  $\beta$ -клетках. В этом исследовании было выявлено, что пик секреции глюкагона был отсрочен по сравнению с пиком секреции инсулина примерно на 2 ч в популяции смешанных клеток и примерно на 4 ч в изолированных клетках. В смешанных синхронизированных клетках секреция инсулина и глюкагона являлась циркадной, и ритмические профили глюкагона и инсулина сохранялись даже во время голодания, несмотря на низкий уровень глюкозы [3].

Исходя из этого авторы сделали вывод, что не только секреция глюкагона и инсулина регулируется автономно периферическими циркадными часами, но и сама циркадная система вносит свою коррекцию в работу периферических осцилляторов [4].

Следует подчеркнуть, что, несмотря на отличительные свойства  $\alpha$ - и  $\beta$ -клеток в процессе секреции инсулина и глюкагона, биогенез этих гормонов на основных этапах (выработка гормонов, созревание и образование секреторных гранул, их транспортировка и экзоцитоз) происходит в основном похожим способом [4]. Кроме вышеизложенного, в последнее время появляются доказательства того, что периферические осцилляторы  $\alpha$ - и  $\beta$ -клеток влияют на транскрипцию и секрецию панкреатических гормонов. Доказательством тому является исследование, где было продемонстрировано, что повреждение периферических осцилляторов приводит к нарушению синтеза гормонов островковых клеток и может стать причиной развития СД [6].

### **3.2. ЦИРКАДНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ТРАНСПОРТНЫХ БЕЛКОВ И КЛЮЧЕВЫХ ФЕРМЕНТОВ ОБМЕНА ГЛЮКОЗЫ ПАНКРЕАТИЧЕСКИХ КЛЕТОК**

Влияние циркадных осцилляторов на координацию работы эндокринных островковых клеток осуществляется с помощью дифференциального контроля над функциональной активностью транспортных белков и ключевых ферментов обмена глюкозы, что отражается на характере секреции инсулина и глюкагона. В этом процессе значительную роль играет циклическая экспрессия генов молекулярных часов (*Clock* и *Bmal1*, а также *Cry1*)  $\alpha$ - и  $\beta$ -клеток, с которой связана активность экспрессии генов, кодирующих транспортеры глюкозы, ферменты метаболизма глюкозы (гликолиз, метаболизм пирувата, цикл Кребса), регуляторы транспорта гранул и экзоцитоза островковых гормонов [3, 9]. Экспрессия ключевых генов метаболизма и транспортеров глюкозы в  $\beta$ -клетках отличается от аналогов  $\alpha$ -клеток. Например, высокое поглощение глюкозы в  $\beta$ -клетках обусловлено постоянной активностью транспортера *Glut2*, тогда как активность основных транспортеров глюкозы *Glut1* и *Glut5* в  $\alpha$ -клетках характеризуется ритмичностью. Кроме этого, активность глюкокиназы носит ритмический характер в клетках обоих типов, а ферментная активность метаболизма глюкозы (метаболизм пирувата и цикл Кребса) в  $\beta$ -клетках носит постоянный характер, в отличие от  $\alpha$ -клеток, где активность меняется ритмично. Активность компонентов дыхательной цепи одинаково ритмична в обоих типах клеток.

В процессе секреции панкреатических гормонов функция аденозинтрифосфат-чувствительных  $K^+$  каналов в  $\alpha$ - и  $\beta$ -клетках регулируется циклическим образом, что меняет интенсивность высвобождения этих

гормонов не только в зависимости от уровня глюкозы, но и от работы периферических осцилляторов. Степень активности аденозинтрифосфат-чувствительных  $K^+$  при высокой концентрации глюкозы значительно возрастает, и это приводит к открытию кальциевых каналов в  $\beta$ -клетках, стимулируя высвобождение инсулина, и закрытию кальциевых каналов в  $\alpha$ -клетках, ингибируя секрецию глюкагона. Умеренная активация аденозинтрифосфат-чувствительных  $K^+$   $\alpha$ -клеток при низких концентрациях глюкозы приводит к открытию кальциевых каналов в  $\alpha$ -клетках, стимулируя секрецию глюкагона. Из ионных каналов, ответственных за секрецию инсулина и глюкагона, циркадной регуляции подвергаются кальциевые каналы [5, 6] (рис. 3.2, см. цв. вклейку).

### 3.3. ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ ОСЦИЛЛЯТОРЫ И УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН

Данные о влиянии работы периферических осцилляторов на углеводный обмен были получены в недавних исследованиях. В одном из исследований было продемонстрировано, что дисфункция периферических осцилляторов у экспериментальных животных привела к снижению уровня инсулина и глюкагона в крови по сравнению с животными, у которых периферические осцилляторы функционировали нормально (рис. 3.3, см. цв. вклейку) [3]. Исследователи выявили, что нарушение секреции инсулина и глюкагона может быть обусловлено дефектом экспрессии часовых генов (*Bmal1*), которые связаны с секреторным путем инсулина [5]. Кроме этого, было выявлено, что у экспериментальных животных с нарушенной работой циркадных часов состав пищи может привести к ухудшению нарушения углеводного обмена. Так, в ответ на диету с высоким содержанием жиров у *Bmal1*- и *Clock*-дефицитных мышей нарушается суточный цикл утилизации глюкозы и триглицеридов, вызывая ИР [10]. Важно учесть, что циркадные гены тканеспецифичны и обладают различными эффектами в разных органах. Так, у мышей с дефицитом печеночных генов *Bmal1* развивается гипогликемия, а с дефицитом  $\beta$ -клеточных генов *Bmal1* развивается гипергликемия. Кроме этого, у мышей с дефицитом гена *Bmal1* в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы нарушение углеводного обмена и картина СД развиваются намного раньше, чем у животных с дефицитом гена *Bmal1* во всем организме [11, 12].

Saini и соавт. изучили влияние работы островковых часов на секрецию инсулина и транскрипцию генов в культурах островковых клеток человека. Результаты показали, что нарушение циркадных часов при-

вело к значительному снижению как базальной, так и стимулированной глюкозой секреции инсулина. Кроме того, базальная секреция инсулина островковыми клетками человека, синхронизированными *in vitro*, показала циркадный профиль, который нарушался при разрушении циркадных часов. Авторы пришли к выводу, что для правильной базальной и стимулированной секреции инсулина необходима нормальная работа  $\beta$ -клеточных часов. Более того, разрушение часовых генов *Clock* оказывает отрицательное влияние на транскрипцию генов, участвующих в секреции инсулина [6].

Таким образом, вышеупомянутые исследования являются доказательством того, что периферические циркадные часы имеют решающее значение в циклическом профиле секреции инсулина и глюкагона, а также в интенсивности секреции этих гормонов, и нарушение функции периферических циркадных часов может привести к дефектам функции островков клеток и развитию нарушения гомеостаза глюкозы [8]. Однако на сегодняшний день большинство фактов относительно влияния работы периферических циркадных часов на функции  $\alpha$ - и  $\beta$ -клеток описано лишь в экспериментальных условиях на модели животных. Следовательно, дальнейшие исследования, направленные на изучение роли периферических циркадных часов в процессе регуляции секреции и синтеза гормонов  $\alpha$ - и  $\beta$ -клетками поджелудочной железы человека, а также в процессе регуляции гомеостаза глюкозы, представляют большой интерес.

В заключение можно сказать, что в организме существует сложная многоступенчатая система циркадной регуляции метаболических процессов, работа которой, начиная с уровня периферических звеньев, строго скоординирована на каждом этапе и направлена на поддержание гомеостаза обменных процессов. В этой системе взаимосвязанная работа  $\alpha$ - и  $\beta$ -клеток панкреатических островков находится под строгим контролем циркадных регуляторов, которые, координируя суточные профили секреции инсулина и глюкагона, адаптируют их к изменениям уровня глюкозы в крови, обусловленным циклом питания—голодания. Точная временная координация между работой  $\alpha$ - и  $\beta$ -клеток необходима для адекватной регуляции уровня глюкозы, и нарушение функционального равновесия этих клеток, отрицательно отражаясь на синтезе и секреции гормонов, приводит к нарушению углеводного обмена. Следовательно, управление функцией циркадных часов панкреатических  $\alpha$ - и  $\beta$ -клеток откроет новые перспективы в процессе регуляции механизмов, которые направлены на поддержание гомеостаза глюкозы в организме.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Аметов А.С., Пуговкина Я.В., Черникова Н.А. Гомеостаз глюкозы у здорового человека в различных условиях. Современный взгляд // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2016; 1: 45–55.
2. Partch C.L., Green C.B., Takahashi J.S. Molecular architecture of the mammalian circadian clock. *Trends Cell Biol.* 2014; 24(2): 90–99. doi.org/10.1016/j.tcb.2013.07.002.
3. Petrenko V., Gosmain Y., Dibner C. High-resolution recording of the circadian oscillator in primary mouse alpha- and beta-cell culture. *Front Endocrinol.* 2017; 8: 68. doi.org/10.3389/fendo.2017.00068.
4. Petrenko V., Saini C., Giovannoni L., Gobet C., Sage D., Unser M., Heddad Masson M., Gu G., Bosco D., Gachon F., Philippe J., Dibner C. Pancreatic  $\alpha$ - and  $\beta$ -cellular clocks have distinct molecular properties and impact on islet hormone secretion and gene expression. *Genes & Development.* 2017; 31(4): 383–398. doi: 10.1101/gad.290379.116.
5. Perelis M., Marcheva B., Ramsey K.M. et al. Pancreatic beta cell enhancers regulate rhythmic transcription of genes controlling insulin secretion. *Science.* 2015; 350: (6261): aac4250.
6. Saini C., Petrenko V., Pulimeno P., Giovannoni L., Berney T., Hebrok M., Howald C., Dermitzakis E.T., Dibner C. A functional circadian clock is required for proper insulin secretion by human pancreatic islet cells. *Diabetes Obesity Metab.* 2016; 18(4): 355–365. doi.org/10.1111/dom.12616.
7. Petrenko V., Dibner Ch. Circadian orchestration of insulin and glucagon release. *Cell Cycle.* 2017; 16(12): 1141–1142. doi.org/10.1080/15384101.2017.1326768.
8. Petrenko V., Philippe J., Dibner Ch. Time zones of pancreatic islet metabolism. *Diabetes Obes Metab.* 2018; 20(2): 116–126. doi.org/10.1111/dom.13383.
9. Rakshit K., Hsu T.W., Matveyenko A.V. Bmal1 is required for beta cell compensatory expansion, survival and metabolic adaptation to diet-induced obesity in mice. *Diabetologia.* 2016; 59(4): 734–743. doi.org/10.1007/s00125-015-3859-2.
10. Scott E.M. Circadian clocks, obesity and cardiometabolic function. *Diabetes Obes Metab.* 2015; 17(1): 84–89. doi.org/10.1111/dom.12518.
11. Marcheva B., Ramsey K.M., Buhr E.D. et al. Disruption of the CLOCK components CLOCK and BMAL1 leads to hypoinsulinaemia and diabetes. *Nature.* 2010; 466(7306): 627–631. doi.org/10.1038/nature09253.
12. Lamia K.A., Storch K.F., Weitz C.J. Physiological significance of a peripheral tissue circadian clock. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008; 105(39): 15172–15177. doi.org/10.1073/pnas.0806717105.