

ОБЗОРНЫЕ
И ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ СТАТЬИ

УДК 575.22:575.826

ГЕН *Clock*, МЕЛАТОНИН И ЦИКЛ “СОН–БОДРСТВОВАНИЕ”

© 2021 г. Н. В. Семёнова¹, *, И. М. Мадаева¹, Л. И. Колесникова¹

¹Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, 664003 Россия

*e-mail: natkor_84@mail.ru

Поступила в редакцию 24.04.2020 г.

После доработки 07.08.2020 г.

Принята к публикации 25.08.2020 г.

В обзоре рассмотрена роль гена *Clock* и мелатонина как участников циркадных ритмов человека. Представлены результаты исследований по ассоциации полиморфных вариантов гена *Clock* и цикла “сон–бодрствование”, а также циркадных ритмов секреции мелатонина при разных хронотипах и наличии инсомнических нарушений. Рассмотрена гипотеза о роли полиморфного маркера *3111T/C* гена *Clock* в формировании инсомнии у женщин европеоидной расы, проживающих на территории Восточной Сибири.

Ключевые слова: ген *Clock*, мелатонин, циркадные ритмы, сон, инсомния.

DOI: 10.31857/S0016675821030127

В настоящее время распространенность нарушений цикла “сон–бодрствование” варьирует от 5.6 до 73.8% и зависит от возраста, гендерной и этнической принадлежности [1]. Коморбидность данных нарушений с другими патологическими состояниями и медико-социальные последствия, к которым они приводят [2], требуют разработки эффективных методов их диагностики и коррекции, платформой для чего являются результаты фундаментальных исследований, изучающих молекулярные механизмы циркадных ритмов.

ГЕН *CLOCK* КАК УЧАСТНИК ЦИРКАДНЫХ РИТМОВ У МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Первыми научными исследованиями, показавшими существование генетического механизма циркадных ритмов, стали работы американских ученых, проведенные в 60–70-х гг. XX в. [3]. До настоящего времени интерес к изучению данного вопроса не угасает, а наоборот – возрастает с каждым годом, свидетельством чего является огромное количество исследований. Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что одним из циркадных генов, управляющих значительным рядом метаболических и физиологических функций в организме, в том числе циклом “сон–бодрствование”, является ген *Clock* (*Circadian locomotor output cycles protein kaput*), впервые идентифицированный в 1997 г. J. Takahashi. Участие этого гена в регуляции циркадных ритмов млекопитающих отмечено в петлях обратной связи транскрипции–трансляции и происходит посредством димеризации его белко-

вого продукта с белком BMAL1 (Brain muscle arnt-like) в клеточном ядре [4].

В настоящее время у млекопитающих выявлены три петли обратной связи транскрипции–трансляции. В первой петле белковый гетеродимер CLOCK:BMAL1 активирует транскрипцию генов *Cryptochrome* (*Cry1*, *Cry2*) и *Period* (*Per1*, *Per2*, *Per3*) через связывание с последовательностью E-box генов-мишеней. Результатом этого является постепенная аккумуляция в цитоплазме белков CRY и PER, и при достижении критического уровня последнего к концу дня происходит его димеризация с образованием гетеродимеров PER:PER или PER:CRY. Фосфорилирование белка PER происходит с помощью киназы CK1 (Casein kinase 1 family of kinases) с последующим образованием комплекса CRY:PER:CK1 с максимальным уровнем в ночное время, предотвращающего дальнейшее фосфорилирование и деградацию в цитоплазме белка PER. В данном комплексе фосфорилирование белков PER и CRY осуществляется другими киназами, позволяя комплексу транслоцироваться в ядро и ингибировать эффект позитивных транскрипционных факторов.

Участие гетеродимера CLOCK:BMAL1 во второй петле заключается в его связывании с E-box промоторов генов *Rora* и *Rev-erba*, продукты которых независимо транслоцируются в ядро с последующей конкуренцией за связывание с последовательностью RORE в промоторной области *Bmal1*. Результатом связывания с данной последовательностью RORA, максимальные уровни которого отмечаются на рассвете, является акти-

вазия гена *Bmal1*; при связывании REV-ERB α , пики которого выявлены в сумерках, с последовательностью RORE происходит подавление транскрипции гена.

В третьей петле белковые продукты генов *Dec1* (Differentiated embryonic chondrocyte) и *Dec2* ингибируют транскрипцию гетеродимера CLOCK:BMAL1, усиливая ингибирующее действие комплекса CRY:PER:CK1 [5].

Большинство клеток в организме обладают молекулярными часами и синхронизируются с помощью главного водителя ритма, расположенного в супрахиазматических ядрах гипоталамуса. В настоящее время исследования генетических механизмов циркадных ритмов продолжаются в связи с неясной природой циркадной регуляции генов, не имеющих последовательности E-box, а также в связи с определением роли дополнительных часовых компонентов [6].

ПОЛИМОРФНЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕНА *CLOCK* И ЦИКЛ “СОН–БОДРСТВОВАНИЕ”

К настоящему времени ассоциации полиморфных вариантов гена *Clock* и цикла “сон–бодрствование” рассмотрены по большей части при изучении однонуклеотидной замены в его 3'-нетранслируемой области (*3111T/C*, rs1801260). В научных исследованиях по взаимосвязи полиморфизма *3111T/C* гена *Clock* с хронотипом показана большая распространенность аллеля *3111C* и ассоциация генотипа *3111C/C* у здоровых людей с вечерней активностью в японской популяции [7] и у представителей североамериканской популяции [8, 9]. Однако исследованием на британской популяции эти данные не подтверждены [10, 11]. Более того, не обнаружено данной ассоциации и с синдромом отстающей фазы сна в бразильской популяции [12], а также выявлена более низкая частота аллеля *3111C* при данном синдроме в японской популяции [13].

Результаты проведенного исследования в итальянской популяции показали факт ассоциации аллеля *3111C* с инсомнией только у пациентов с биполярными расстройствами [14, 15], хотя исследованиями в североамериканской [16, 17], румынской [18], австрийской [19], смешанной европейской [20], греческой [21] и корейской [22] популяциях не обнаружено ассоциации полиморфизма *3111T/C* гена *Clock* с когнитивными расстройствами. Результаты исследования N. Антура с соавт. [21] показали, что генотип *3111C/C* в комбинации со стрессом увеличивает уязвимость к нарушению суточного ритма у женщин. Проведенное в американской популяции с участием женщин менопаузального возраста исследование по поиску ассоциации генотипов и аллелей данного полиморфизма с инсомнией показало, что

носительство хотя бы одного из аллелей *3111C* снижает шансы инсомнии в сравнении с носителями, гомозиготными по *3111T*-аллелю, при этом не выявлено ассоциации полиморфизма с ранними пробуждениями. Следует отметить, что группы женщин в данном исследовании не были разделены по этнической принадлежности и включали как белых американцев (более 80%), так и черных [23]. Данная научная проблема с учетом этнической принадлежности была рассмотрена в популяциях европеоидов и монголоидов Восточной Сибири. По результатам исследования оказалось, что только у представительниц европеоидной расы инсомния ассоциирована с генотипом *3111T/T* и аллелем *3111T*. Расчет показателя относительного риска развития инсомнии у носителей аллеля *3111T* гена *Clock* позволил определить его как прогностический в формировании сомнологической патологии у представительниц европеоидной расы [24]. Наравне с этим не было выявлено взаимосвязи между генотипами и аллелями и отдельными жалобами, такими как трудности засыпания, частые ночные пробуждения, трудности ранних утренних пробуждений [25].

В исследовании на большой выборке афроамериканцев были проанализированы связи между продолжительностью и качеством сна на 12 полиморфных маркерах гена *Clock*: rs6820119, rs3792603, rs11932595, rs17085763, rs17085780, rs2070062, rs7684048, rs7657206, rs11726609, rs6853192, rs6820823, rs17721497. Одним из основных результатов была значительная связь между более короткой продолжительностью сна и *T*-аллелем rs2070062 и номинально значимая связь с *T*-аллелем rs6853192 [26].

В исследовании на двух независимых европейских популяциях из Эстонии и Южного Тироля была продемонстрирована номинальная связь rs12649507 и rs11932595 с продолжительностью сна [27]. Повторение этих результатов в большой выборке европейских участников не подтвердило ассоциаций между анализируемыми вариантами гена *Clock* и продолжительностью сна, в том числе и по результатам полисомнографического исследования [28], что свидетельствует о необходимости проведения дополнительных исследований по изучению данного вопроса.

ЦИКЛ “СОН–БОДРСТВОВАНИЕ” И МЕЛАТОНИН

Одним из ключевых элементов циркадного механизма является гормон мелатонин, ритм секреции которого носит четко выраженный циркадный характер с повышением уровня в вечернее время, максимумом в середине ночи и прогрессивным уменьшением к утру [29]. Благодаря результатам огромного массива проведенных научных работ по выявлению взаимосвязей цикла “сон–бодрствование” и уровня мелатонина существование

данных ассоциаций не вызывает сомнений [30]. Через два часа после начала синтеза эндогенного мелатонина появляется вечерняя сонливость и наступает сон [31]. Предполагается, что мелатонин не столько оказывает прямое воздействие на сомногенные структуры, сколько способствует открытию так называемых “ворот сна”, создает “предрасположенность ко сну”, тормозит механизмы бодрствования. При достижении концентрации мелатонина в крови, соответствующей примерно половине максимального “ночного” уровня, происходит резкий подъем “давления сна”, что способствует переходу состояния бодрствования ко сну [32]. Действие ряда факторов, таких как полная слепота, удаление или функциональное разрушение эпифиза, изменение светового режима при сменной работе или трансмеридианных перелетах, приводит к десинхронизации между периодом сна и секрецией мелатонина [33].

В супрахиазматических ядрах гипоталамуса, в гиппокампе, мозжечке, коре больших полушарий и других тканях находятся MT1 и MT2 рецепторы, на которые воздействует мелатонин. Это активирует различные сигнальные системы клетки и приводит к синтезу вторичных посредников: циклического аденозинмонофосфата и изменению концентрации ионов кальция. При связывании мелатонина с цитозольным кальмодулином возможно влияние гормона на кальциевые сигналы посредством взаимодействия с такими энзимами, как аденилатциклаза и фосфодиэстераза, и структурными белками цитоскелета [34]. Экспериментами на мышах было показано увеличение продолжительности медленного сна при нокаутировании рецептора MT1 и, наоборот, ее сокращение при нокаутировании рецептора MT2, что свидетельствует о разнонаправленных ролях рецепторов в процессе сна [35]. В ядрах гипоталамуса, в сетчатке глаза и других тканях обнаружены ядерные рецепторы RZR/ROR α и RZR/ROR β , относящиеся к подклассу семейства орфановых ядерных ретиноидных рецепторов с меньшим сродством к мелатонину. Кроме того, рецепторы мелатонина обнаружены в желудочно-кишечном тракте, однако их функция до сих пор не ясна [36]. Предполагается, что рецепторы, расположенные в супрахиазматических ядрах гипоталамуса, принимают участие в регуляции циркадного ритма, в том числе возможно влияние на экспрессию часовых генов в мозжечке. Результаты недавнего исследования на приматах по оценке экспрессии MT1, MT2 рецепторов, а также PER1, PER2 и кальций-связывающих белков в мозжечке показали не только локализацию PER1, PER2 иммунореактивных клеток в клетках Пуркинье мозжечка, а рецепторов MT1 и MT2 — в клетках Бергмана, но и высокую экспрессию PER и рецепторов мелатонина в дневное время. Вместе с тем были обнаружены дневные/ночные морфологические

изменения кальретинина и кальбиндина, обладающих функцией высвобождения нейротрансмиттеров, и изменение их плотности в коре мозжечка [37].

Результаты проведенных исследований по сравнительной оценке ритмов мелатонина у представителей разных хронотипов показали отсутствие значимых различий между группами людей с вечерней и утренней активностью в период от 0.00 ч до 7.00 ч [38] и повышение в 9.00 ч уровня сывороточного гормона в 2 раза у представителей с вечерней активностью, на основании чего утренний мелатонин предложено рассматривать как биологический маркер для определения хронотипа [39]. Результаты исследования с участием детей в возрасте 30–36 мес., у которых проводили измерение уровня мелатонина в слюне каждый час в период с 18.00 до 21.00 ч, продемонстрировали более раннее начало подъема уровня гормона у детей с утренней активностью [40]. Аналогичные результаты были получены в исследовании на мужчинах 18–45 лет [41]. Исследование взаимосвязи хронотипа и уровня мелатонина у пременопаузальных женщин показало более высокие его значения в суточной моче у представительниц хронотипа “жаворонки” по отношению к группе “сов” [42].

Циркадные ритмы мелатонина были изучены при таких нарушениях цикла “сон–бодрствование” как синдром отсроченного наступления фазы сна и инсомнические расстройства. При синдроме отсроченного наступления фазы сна показано смещение пика секреции гормона на 3–5 ч по сравнению с контролем [43]. Более того, результаты 80-часового эксперимента показали удлинение циркадных ритмов мелатонина при данном нарушении [44].

Инсомнические расстройства сопровождаются не только более низкими уровнями мелатонина [45–48], но и смещением пика секреции гормона, что было продемонстрировано в исследовании с участием женщин климатического периода разной этнической принадлежности [45, 47]. Показано, что смещение пика секреции мелатонина на утренние часы происходит у женщин европеоидной расы как в перименопаузе, так и в постменопаузальном периоде [45]. Задержка пика секреции гормона до утреннего времени может быть связана с наличием менопаузальной депрессии, являющейся причиной более длительной продолжительности сна в качестве компенсации инсомнии [48]. В то же время постменопаузальные женщины без инсомнических расстройств также имели пик мелатонина рано утром [46]. Аналогичные результаты были получены в исследовании по взаимосвязи циркадных ритмов мелатонина с продолжительностью сна у людей как молодого, так и пожилого возраста с отсутствием жалоб на нарушения сна. Было показано, что за-

сыпание у пожилых участников исследования наступало раньше, чем у них был зарегистрирован пик плазменного мелатонина, а пробуждение происходило во время более высоких уровней гормона [49].

К настоящему времени на разных когортах больных проведено достаточное количество клинических испытаний по эффективности применения экзогенного мелатонина в лечении инсомнии, результаты которых являются подтверждением несомненного влияния гормона на цикл “сон–бодрствование” [50–52].

ЦИРКАДНЫЕ РИТМЫ МЕЛАТОНИНА И ГЕН *CLOCK*

Известно, что синтез мелатонина контролируется ферментом арилалкиламин-N-ацетилтрансферазой (AANAT), транскрипция которого активируется гетеродимером CLOCK:BMAL1 через связывание с E-бокс в промоторной области гена *Aanat* [53]. Результаты недавних исследований *in vivo* предположили критическую роль как CLOCK, так и BMAL1 в индуцированной монохроматическим зеленым светом ритмической секреции мелатонина [54, 55]. Другими экспериментальными работами показано, что нокдаун и сверхэкспрессия *Clock* не влияют на циркадные ритмы и уровни секреции гормона [56]. При этом AANAT также поддерживает очевидный циркадный ритм, но его амплитуда меняется в результате нокдауна и избыточной экспрессии *Clock* [57].

Недавнее исследование по вопросу функциональной роли полиморфизма *3111T/C* гена *Clock* показало, что *3111C*-аллель приводит к более высоким уровням мРНК *Clock* и высокой экспрессии *Per2*, являющейся транскрипционной мишенью CLOCK, по сравнению с аллелем *3111T*. Предполагается, что эти изменения могут быть обусловлены рядом различных механизмов, включая сайты связывания микроРНК-182 в 3'-нетранслируемой области гена *Clock* [58]. Данные результаты являются свидетельством возможного влияния данного полиморфизма на циркадные ритмы мелатонина, что было изучено в ходе проведения исследований в ФГБНУ “НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека” на выборке женщин климактерического периода европеоидной и монголоидной рас. Проведенное исследование не показало ассоциации циркадных ритмов мелатонина и изученного полиморфизма у женщин монголоидной расы, что позволило сделать вывод об отсутствии влияния *3111T/C* гена *Clock* на формирование у них нарушений сна. В группе женщин-европеоидов *3111T/T*-генотип был ассоциирован со смещением пика секреции мелатонина на ранние утренние часы. Исследование было проведено на территории Восточной Сибири (Иркутская область, Прибайкалье), и полученные результаты

трактовались с учетом принадлежности монголоидов к коренному населению, а европеоидов — к пришлому. Исследователями выдвинута гипотеза о процессах дизадаптации европеоидов во время смены часовых поясов при изменении территории проживания, проявляющихся сохранением циркадных ритмов, характерных для проживания в западной части, что рассматривается как смещение ритмов мелатонина в условиях настоящего проживания. Учитывая два типа эффектов воздействия окружающей среды на структуру и функции генотипов [59] было высказано предположение о развитии физиологического десинхроноза с достижением качественной адаптации с нормальными значениями мезоров ритма у европеоидов — носителей *3111T*-аллеля, у которых признаки нарушения цикла “сон–бодрствование” отсутствуют [60]. В данном случае возможна реализация первого эффекта, проявляющегося на уровне индивида в виде патологических реакций, а на популяционном уровне в виде адаптации [59].

Наравне с этим большая частота встречаемости минорного аллеля у европеоидов без нарушения цикла “сон–бодрствование” и отсутствие различий по ритмам мелатонина при носительстве данного аллеля позволили выдвинуть предположение о появлении защитной функции у *3111C*-аллеля в ходе эволюционного процесса, учитывая исторические данные о заселении территории Восточной Сибири представителями европеоидной расы [60]. В этом случае можно предположить изменения на генетическом уровне в процессе адаптации к смене часовых поясов, т.е. реализацию второго типа эффектов воздействия факторов окружающей среды на структуру и функцию генотипов [61]. Однако среди носителей минорного аллеля с предполагаемой защитной ролью от развития нарушений цикла “сон–бодрствование” встречаются женщины с нарушениями сна, что может быть рассмотрено как дизадаптационный процесс при наступлении критического периода жизни, а именно климактерия, и не связанного с циркадными ритмами мелатонина (рис. 1). Данная гипотеза представляет значимый интерес, однако для ее подтверждения необходимо проведение дополнительных крупномасштабных исследований в других популяциях мира.

Анализ литературных данных, представленных в данном обзоре, свидетельствует об актуальности дальнейшего изучения молекулярных механизмов циркадных ритмов в связи с имеющимися пробелами в вопросах их генетической регуляции. Наравне с этим большая часть работ по изучению ассоциации хронобиологических ритмов мелатонина и гена *Clock* — это эксперименты на животных с неоднозначными результатами и наличие единичных исследований по данному вопросу на человеке. Дополнительные исследования в данной области

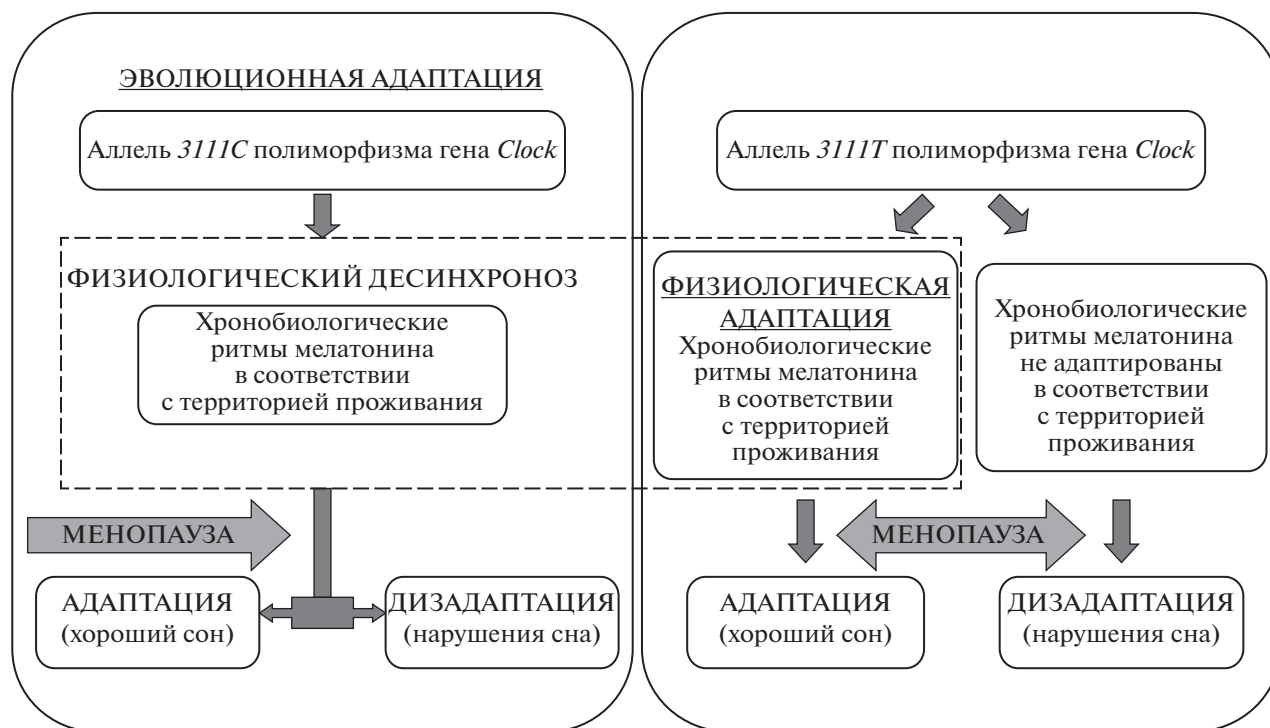


Рис. 1. Гипотетическая схема о роли полиморфного маркера 3111T/C гена *Clock* в формировании нарушений сна у женщин-европеоидов в климактерическом периоде [59].

открывают новые горизонты в изучении цикла “сон–бодрствование” и его нарушений.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с использованием в качестве объекта животных.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием в качестве объекта людей.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zhang Y., Ren R., Lei F. et al. Worldwide and regional prevalence rates of co-occurrence of insomnia and insomnia symptoms with obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis // *Sleep Med. Rev.* 2019. V. 45. P. 1–17. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2019.01.004>
2. Сомнология и медицина сна. Национальное руководство памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина / Под ред. Полуэктова М.Г. М.: Медфорум, 2016. 664 с.
3. Konopka R.J., Benzer S. Clock mutants of *Drosophila melanogaster* // *PNAS USA.* 1971. V. 68. № 9. P. 2112–2116.
4. Takahashi J.S. Molecular architecture of the circadian clock in mammals // *A Time for Metabolism and Hormones.* Cham (CH): Springer, 2016. P. 13–24.
5. Jagannath A., Taylor L., Wakaf Z. et al. The genetics of circadian rhythms, sleep and health // *Hum. Mol. Gene.* 2017. V. 26. № R2. P. R128–R138. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddx240>
6. Zhang S., Dai M., Wang X. et al. Signalling entrains the peripheral circadian clock // *Cell Signal.* 2020. V. 69. P. 109433. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2019.109433>
7. Mishima K., Tozawa T., Satoh K. et al. The 3111T/C polymorphism of hClock is associated with evening preference and delayed sleep timing in a Japanese population sample // *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2005. V. 133B. P. 101–104. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30110>
8. Katzenberg D., Young T., Finn L. et al. A CLOCK polymorphism associated with human diurnal preference // *Sleep.* 1998. V. 21. № 6. P. 569–576.
9. Friedman L., Zeitzer J.M., Kushida C. et al. Scheduled bright light for treatment of insomnia in older adults // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2009. V. 57. № 3. P. 441–452. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.02164.x>
10. Robilliard D.L., Archer S.N., Arendt J. et al. The 3111 Clock gene polymorphism is not associated with sleep and circadian rhythmicity in phenotypically characterized human subjects // *J. Sleep Res.* 2002. V. 11. P. 305–312.
11. Barclay N.L., Eley T.C., Mill J. et al. Sleep quality and diurnal preference in a sample of young adults: associations with 5HTTLPR, PER3, and CLOCK 3111 // *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2011. V. 156B. № 6. P. 681–690. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.31210>

12. *Pedrazzoli M., Louzada F.M., Pereira D.S. et al.* Clock polymorphisms and circadian rhythms phenotypes in a sample of the Brazilian population // *Chronobiol. Int.* 2007. V. 24. P. 1–8.
13. *Iwase T., Kajimura N., Uchiyama M. et al.* Mutation screening of the human Clock gene in circadian rhythm sleep disorders // *Psychiatry Res.* 2002. V. 109. P. 121–128.
14. *Serretti A., Benedetti F., Mandelli L. et al.* Genetic dissection of psychopathological symptoms: insomnia in mood disorders and CLOCK gene polymorphism // *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2003. V. 121B. P. 35–38.
<https://doi.org/10.1002/ajmg.b.20053>
15. *Benedetti F., Dallaspezia S., Fulgosi M.C.* Actimetric evidence that CLOCK 3111T/C SNP influence sleep and activity patterns in patients affected by bipolar depression // *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2007. V. 144B. P. 631–635.
16. *Desan P.H., Oren D.A., Malison R. et al.* Genetic polymorphism at the CLOCK gene locus and major depression // *Am. J. Med. Genet.* 2000. V. 96. P. 418–421.
17. *Shi J., Wittke-Thompson J.K., Badner J.A. et al.* Clock genes may influence bipolar disorder susceptibility and dysfunctional circadian rhythm // *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2008. V. 147B. P. 1047–1055.
<https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30714>
18. *Voinescu B., Thome J., Orasan R.* The rs 1801260 CLOCK polymorphism, links to depression, insomnia and diurnal preference—preliminary findings from a Romanian sample // *HVM Bioflux.* 2009. V. 1. № 2. P. 67–73.
19. *Bailer U., Wiesegger G., Leisch F. et al.* No association of clock gene T3111C polymorphism and affective disorders // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2005. V. 15. № 1. P. 51–55.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2004.05.004>
20. *Johansson C., Willeit M., Smedh C. et al.* Circadian clock-related polymorphisms in seasonal affective disorder and their relevance to diurnal preference // *Neuropsychopharmacology.* 2003. V. 28. P. 734–739.
<https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300121>
21. *Antypa N., Mandelli L., Nearchou F.A. et al.* The 3111T/C polymorphism interacts with stressful life events to influence patterns of sleep in females // *Chronobiol. Int.* 2012. V. 29. № 7. P. 891–897.
<https://doi.org/10.3109/07420528.2012.699380>
22. *Paik J.W., Lee H.J., Kang S.G. et al.* CLOCK gene 3111C/T polymorphism is not associated with seasonal variations in mood and behavior in Korean college students // *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2007. V. 61. P. 124–126.
<https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2007.01621.x>
23. *Ziv-Gal A., Flaws J.A., Mahoney M.M. et al.* Genetic polymorphisms in the aryl hydrocarbon receptor–signaling pathway and sleep disturbances in middle-aged women // *Sleep Med.* 2013. V. 14. № 9. P. 883–887.
<https://doi.org/10.1016/j.sleep.2013.04.007>
24. *Semenova N.V., Madaeva I.M., Bairova T.A. et al.* Association of the melatonin circadian rhythms with clock 3111T/C gene polymorphism in Caucasian and Asian menopausal women with insomnia // *Chronobiol. Int.* 2018. V. 35. № 8. P. 1066–1076.
<https://doi.org/10.1080/07420528.2018.1456447>
25. *Semenova N.V., Madaeva I.M., Bairova T.I. et al.* 3111T/C Clock gene polymorphism in women with insomnia // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2017. V. 163. № 4. P. 461–464.
<https://doi.org/10.1007/s10517-017-3828-5>
26. *Riestra P., Gebreab S.Y., Xu R. et al.* Circadian CLOCK gene polymorphisms in relation to sleep patterns and obesity in African Americans: findings from the Jackson heart study // *BMC Genet.* 2017. V. 18. P. 58.
<https://doi.org/10.1186/s12863-017-0522-6>
27. *Allebrandt K.V., Teder-Laving M., Akyol M. et al.* CLOCK gene variants associate with sleep duration in two independent populations // *Biol. Psychiatry.* 2010. V. 67. № 11. P. 1040–1047.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.12.026>
28. *Lane J.M., Tare A., Cade B.E. et al.* Common variants in CLOCK are not associated with measures of sleep duration in people of European ancestry from the sleep heart health study // *Biol. Psychiatry.* 2013. V. 74. № 12. P. e33–e35.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.06.006>
29. *Zhao D., Yu Y., Shen Y. et al.* Melatonin synthesis and function: evolutionary history in animals and plants // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2019. V. 10. P. 249.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00249>
30. *Pandi-Perumal S.R., Srinivasan V., Spence D.W. et al.* Role of the melatonin system in the control of sleep: therapeutic implications // *CNS Drugs.* 2007. V. 21. № 12. P. 995–1018.
31. *Zhdanova I.V., Tucci V.* Melatonin, circadian rhythms, and sleep // *Curr. Treat. Options Neurol.* 2003. V. 5. № 3. P. 225–229.
32. *Lavie P.* Melatonin: Role in gating nocturnal rise in sleep property // *J. Biol. Rhythms.* 1997. V. 12. P. 657–665.
33. *Ковальзон В.М., Вейн А.М.* Мелатонин и сон // Мелатонин в норме и патологии. М.: Медпрактика-М, 2004. С. 182–197.
34. *Каладзе Н.Н., Соболева Е.М., Скоромная Н.Н.* Итоги и перспективы изучения физиологических, патогенетических и фармакологических эффектов мелатонина // *Здоровье ребенка.* 2010. № 2(23). С. 156–166.
35. *Comai S., Ochoa-Sanchez R., Gobbi G.* Sleep-wake characterization of double MT(1)/MT(2) receptor knockout mice and comparison with MT(1) and MT(2) receptor knockout mice // *Behavior. Brain Research.* 2013. V. 243. P. 231–238.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.01.008>
36. *Мичурина С.В., Васендин Д.В., Ищенко И.Ю.* Физиологические и биологические эффекты мелатонина: некоторые итоги и перспективы изучения // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 2018. Т. 104. № 3. С. 257–271.

37. *Guissoni Campos L.M., Hataka A., Vieira I.Z. et al.* Circadian Clock proteins and melatonin receptors in neurons and glia of the *Sapajus apella cerebellum* // *Front. Physiol.* 2018. V. 9. P. 5.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00005>
38. *Gibertini M., Graham C., Cook M.R.* Self-report of circadian type reflects the phase of the melatonin rhythm // *Biol. Psychol.* 1999. V. 50. P. 19–33.
39. *Morera-Fumero A.L., Abreu-Gonzalez P., Henry-Benitez M. et al.* Chronotype as modulator of morning serum melatonin levels // *Actas Esp. Psychiatr.* 2013. V. 41. № 3. P. 149–153.
40. *Simpkin C.T., Jenni O.G., Carskadon M.A. et al.* Chronotype is associated with the timing of the circadian clock and sleep in toddlers // *J. Sleep Res.* 2014. V. 23. № 4. P. 397–405.
<https://doi.org/10.1111/jsr.12142>
41. *Burgess H.J., Fogg L.F.* Individual differences in the amount and timing of salivary melatonin secretion // *PLoS One.* 2008. V. 3. P. e3055.
42. *Заводнов О.П., Закружная М.А., Боташева Т.Л., Авруцкая В.В.* Особенности мелатонинового обмена у женщин с различной хронофизиологической и стереофункциональной организацией репродуктивной системы и световой депривация в профилактике климактерического синдрома // *Соврем. пробл. науки и образования: электронный науч. журн.* 2012. № 2. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.science-education.ru/102-5487> (дата обращения 08.11.2012).
43. *Micic G., Lovato N., Gradisar M. et al.* Nocturnal melatonin profiles in patients with delayed sleep-wake phase disorder and control sleepers // *J. Biol. Rhythms.* 2015. V. 30. № 5. P. 437–448.
44. *Micic G., Lovato N., Gradisar M. et al.* Circadian melatonin and temperature taus in delayed sleep-wake phase disorder and non-24-hour sleep-wake rhythm disorder patients: an ultradian constant routine study // *J. Biol. Rhythms.* 2016. V. 31. № 4. P. 387–405.
<https://doi.org/10.1177/0748730416650069>
45. *Madaeva I.M., Semenova N.V., Solodova E.I. et al.* Circadian rhythms of melatonin secretion in peri and postmenopausal women with insomnia // *Intern. J. Biomedicine.* 2017. V. 7. № 2. P. 126–130.
[https://doi.org/10.21103/Article7\(2\)_OA8](https://doi.org/10.21103/Article7(2)_OA8)
46. *Meliska C.J., Martinez L.F., Lopez A.M. et al.* Relationship of morningness-eveningness questionnaire score to melatonin and sleep timing, body mass index and atypical depressive symptoms in peri- and postmenopausal women // *Psychiatry Res.* 2011. V. 188. № 1. P. 88–95.
47. *Parry B.L., Meliska C.J., Sorenson D.L. et al.* Increased melatonin and delayed offset in menopausal depression: role of years past menopause, follicle-stimulating hormone, sleep end time, and body mass index // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. V. 93. № 1. P. 54–60.
48. *Xie Z., Chen F., Li W.A. et al.* A review of sleep disorders and melatonin // *Neurol. Res.* 2017. V. 39(6). P. 559–565.
<https://doi.org/10.1080/01616412.2017.1315864>
49. *Duffy J.F., Zeitzer J.M., Rimmer D.W. et al.* Peak of circadian melatonin rhythm occurs later within the sleep of older subjects // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2002. V. 282. № 2. P. E297–E303.
50. *Goldman S.E., Adkins K.W., Calcutt M.W. et al.* Melatonin in children with autism spectrum disorders: endogenous and pharmacokinetic profiles in relation to sleep // *J. Autism Dev. Disord.* 2014. V. 44. P. 2525–2535.
<https://doi.org/10.1007/s10803-014-2123-9>
51. *Holvoet E., Gabriels L.* Disturbed sleep in children with ADHD: is there a place for melatonin as a treatment option? // *Tijdschr. Psychiatr.* 2013. V. 55. P. 349–357.
52. *Мадаева И.М., Данусевич И.Н., Жамбалова Р.М., Колесникова Л.И.* Мелатонин в терапии нарушенный сна при возрастном эстрогендефицитном состоянии // *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017. Т. 117. № 5. С. 81–84.
<https://doi.org/10.17116/jnevro20171175181-84>
53. *Bell-Pedersen D., Cassone V.M., Earnest D.J. et al.* Circadian rhythms from multiple oscillators: lessons from diverse organisms // *Nat. Rev. Genetics.* 2005. V. 6. P. 544–556.
54. *Jiang N., Wang Z., Cao J. et al.* Effect of monochromatic light on circadian rhythmic expression of clock genes in the hypothalamus of chick // *J. Photochem. Photobiol. B.* 2017. V. 173. P. 476–484.
<https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2017.06.027>
55. *Cao J., Bian J., Wang Z. et al.* Effect of monochromatic light on circadian rhythmic expression of clock genes and arylalkylamine N-acetyltransferase in chick retina // *Chronobiol. Int.* 2017. V. 34. P. 1149–1157.
<https://doi.org/10.1080/07420528.2017.1354013>
56. *Ma S., Wang Z., Cao J. et al.* BMAL1 but not CLOCK is associated with monochromatic green light-induced circadian rhythm of melatonin in chick pinealocytes // *Endocr. Connect.* 2019. V. 8(1). P. 57–68.
<https://doi.org/10.1530/EC-18-0377>
57. *DeBruyne J.P., Noton E., Lambert C.M. et al.* A clock shock: mouse CLOCK is not required for circadian oscillator function // *Neuron.* 2006. V. 50. P. 465–477.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.03.041>
58. *Ozburn A.R., Purohit K., Parekh P.K. et al.* Functional implications of the CLOCK 3111T/C single-nucleotide polymorphism // *Front. Psychiatry.* 2016. V. 7. P. 67.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2016.00067>
59. *Бочков Н.П., Пузырев В.П., Смирнихина С.А.* Клиническая генетика. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 592 с.
60. *Колесникова Л.И., Колесников С.И., Мадаева И.М., Семёнова Н.В.* Этногенетические и молекулярно-метаболические аспекты нарушений сна в климактерическом периоде. М.: РАН, 2019. 139 с.
61. *Боринская С.А., Янковский Н.К.* Генетика и геномика человека. Популяции и этносы в пространстве и времени: эволюционные и медицинские аспекты // *Вавиловский журн. генетики и селекции.* 2013. Т. 17. № 4-2. С. 930–942.

***Clock* Gene, Melatonin and the Sleep–Wake Cycle**

N. V. Semenova^{a,*}, I. M. Madaeva^a, and L. I. Kolesnikova^a

^a*Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, 664003 Russia*

^{*}*e-mail: natkor_84@mail.ru*

The review examines the role of the *Clock* gene and melatonin as participants in human circadian rhythms. The results of studies on the association of the *Clock* gene polymorphisms and the sleep-wake cycle, as well as circadian rhythms of melatonin secretion in different chronotypes and insomnia are presented. A hypothesis about the role of the *Clock 3111T/C* gene polymorphism in the formation of insomnia in Caucasian women living in Eastern Siberia is considered.

Keywords: *Clock* gene, melatonin, circadian rhythms, sleep, insomnia.