

ОБЗОР

©Соловьёв, Голубев

ХРОНОБИОТИКИ: КЛАССИФИКАЦИИ СУЩЕСТВУЮЩИХ МОДУЛЯТОРОВ ЦИРКАДНЫХ РИТМОВ, ПЕРСПЕКТИВЫ НА БУДУЩЕЕ

И.А. Соловьёв, Д.А. Голубев*

Сыктывкарский государственный университет имени Питирима Сорокина, Медицинский институт, научно-исследовательская лаборатория “Трансляционная биоинформатика и системная биология”, 167001, Республика Коми, Сыктывкар, Октябрьский пр-т, 55; *эл. почта: i@ilyasolovev.ru

В обзоре рассматриваются последние достижения фармакологии в контексте перспективы использования хронобиотиков для контроля циркадных ритмов с учётом механизмов действия, классификации и влияния на биологические часы клетки. Хронобиотики выделяются как разнородная группа соединений, способных восстанавливать циркадные ритмы, нарушенные, например, в результате посменной работы или воздействия искусственного света, либо старения организма. В обзоре приведены классификации хронобиотиков по их фармакологическим эффектам, молекулярным мишеням и химической структуре, подчёркивается способность хронобиотиков усиливать или ингибировать ключевые компоненты циркадных часов, такие как белки CLOCK, BMAL1, PER и CRY. Особое внимание уделяется терапевтическому применению хронобиотиков, включая их потенциал для лечения нарушений сна, метаболических и возрастных десинхронозов. Обладая высокой чувствительностью и специфичностью, эти соединения являются перспективными инструментами поддержания физиологических ритмов, обеспечивающими здоровое старение и персонализированный подход к пациенту с нарушениями сна. Учитывая широкий потенциал для репозиционирования соединений, хронобиотики — перспективное направление, в том числе для внедрения экспериментальных соединений-корректоров циркадных ритмов в клиническую практику.

Ключевые слова: хронобиотики; циркадные часы; циркадные ритмы; классификация; терапевтические перспективы; десинхроноз

DOI: 10.18097/PBMC20247006381

ВВЕДЕНИЕ

Фармакология хронобиотиков — это развивающаяся область исследований, изучающая влияние экзогенных соединений на биологические ритмы, с особым вниманием к их способности перенастраивать циркадные часы. Область исследований имеет огромный потенциал для решения широкого спектра проблем здравоохранения, включая нарушения сна, метаболическую дисрегуляцию и психические расстройства. Понимая механизмы, посредством которых хронобиотики взаимодействуют с циркадной системой, мы стремимся разработать новые терапевтические стратегии для продвижения оптимального подхода к здоровьесбережению и повышению качества жизни. В этом обзоре исследуется текущее состояние области фармакологии, посвященной хронобиотикам, их молекулярные механизмы действия, терапевтические приложения и будущие направления исследований.

Циркадные часы — сложный молекулярный механизм, функционирующий внутри клеток, он регулирует циклические колебания различных физиологических процессов, включая циклы сна и бодрствования, секрецию гормонов и метаболическую активность. Циркадные ритмы эволюционно синхронизированы с 24-часовым циклом свет-тьма, обеспечивая надлежащую адаптацию к окружающей среде. Нарушения циркадных ритмов, часто вызванные такими факторами, как сменная работа, джетлаг или воздействие искусственного света, могут иметь глубокие негативные эффекты на здоровье, увеличивая риск хронических заболеваний [1].

Хронобиотики, как гетерогенная группа соединений, способных влиять на циркадные часы, позволяют применить комплексный фармакологический подход к восстановлению и коррекции циркадных ритмов, включая возрастное снижение устойчивости ритма. Прежде чем классифицировать эти соединения по отдельным категориям, важно сначала описать циркадную систему.

1. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ЦИРКАДНЫЕ ЧАСЫ

Жизнь, во всей своей сложности, с её внутренней ритмикой, организована замечательным внутренним хронометром — циркадными часами. Данная эндогенная осциллирующая система, присутствующая практически во всех живых организмах, управляет циклическими колебаниями различных физиологических показателей, обеспечивая гармоничное взаимодействие между внутренними биологическими процессами и внешней средой. У млекопитающих циркадные часы представляют собой сложную молекулярную сеть (гены, транскрипты, белки, регуляторные малые молекулы), находящуюся внутри клеток и управляемую взаимодействием генов, транскриптов и белков, тонко настроенную естественным отбором за миллионы лет [2]. Этот обзор — экскурс не только в фармакологию, но и в архитектуру клеточного осциллятора, его ключевых компонентов и их сложных взаимодействий, лежащих в основе циркадных ритмов млекопитающих (рис. 1).

Основой циркадных часов млекопитающих является самоподдерживающаяся транскрипционно-трансляционная петля обратной связи, включающая

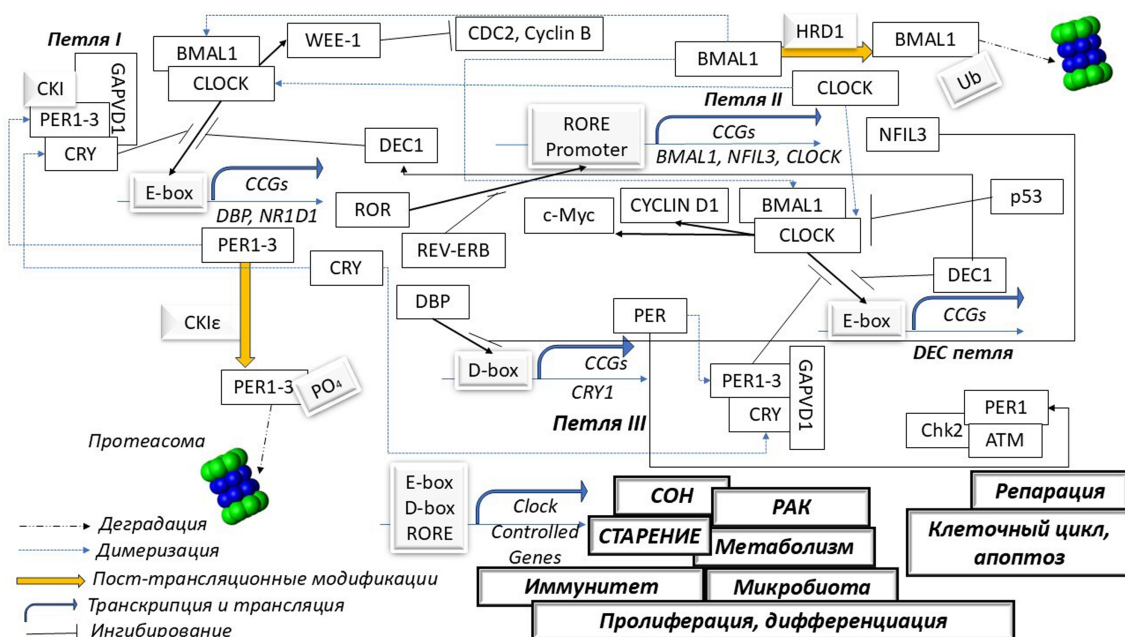


Рисунок 1. Молекулярный осциллятор млекопитающих.

основной набор “часовых” генов и их белковых продуктов. Эта сложная сеть обнаруживается в каждой клетке тела, имеющей ядро, однако, главный водитель ритма (пейсмейкер), расположен в супрахиазматическом ядре гипоталамуса, и действует как центр управления, координируя ритмическую активность всего организма. В “ядре” этого молекулярного механизма находятся два ключевых транскрипционных фактора, CLOCK (бэкроним *circadian locomotor output cycles kaput*, англ.) и BMAL1 (*Basic helix-loop-helix ARNT-like protein 1* или же *aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like protein 1* (ARNTL), или *brain and muscle ARNT-like 1*, англ.), они формируют гетеродимер, который связывается с определёнными ДНК-последовательностями, известными как “E-box”, расположенными в промоторах целевых генов (генов подконтрольных часам, CCGs — *clock controlled genes*, англ.). Это связывание инициирует транскрипцию нижестоящих иерархии “часовых” генов, а именно *Period (Per)* и *Cryptochrome (Cry)* [3]. Белки PER и CRY, после трансляции, формируют комплексы, которые транслоцируются обратно в ядро, где ингибируют активность комплекса CLOCK/BMAL1. Эта отрицательная обратная связь, через серию сложных белковых взаимодействий, регулирует циклическую экспрессию часовых генов, в конечном итоге, генерируя ритм с 24-часовым периодом. Помимо ключевой петли, другие механизмы обратной связи способствуют устойчивости и исключительной точности “хода” циркадных часов. Одна из таких петель включает ядерный рецептор REV-ERB α (продукт гена *Nr1d1*), который связывается с элементами RORE в промоторе *BMAL1*, подавляя транскрипцию гена. Другой уровень регуляции обеспечивается положительной обратной связью, включающей ROR α (*RAR-related orphan receptor alpha*, англ.), который активирует транскрипцию *BMAL1*. Сложное взаимодействие этих молекулярных

компонентов, в сочетании с посттрансляционными модификациями, такими как фосфорилирование и убиквитинирование, обеспечивает робастный (устойчивый, высокоамплитудный) циркадный ритм, именно робастность является ключевым атрибутом биоритма в контексте здоровья человека [4].

Данный обзор закладывает фундамент понимания молекулярных основ фармакологии циркадных часов, подготавливая почву для исследования влияния медикаментозных вмешательств на их функцию. В следующем разделе более подробно рассматривается тема фармакологического контроля циркадных ритмов в контексте различных патогенезов и потенциальных терапевтических подходов к контролю биоритмов.

2. КЛАССИФИКАЦИИ ХРОНОБИОТИКОВ

Хронобиотики можно классифицировать различными способами, в зависимости от их структуры, функции и фармакологических мишеней (рис. 2).

Функциональная классификация основана на эффектах и требует частого пересмотра; хронобиотики могут быть модуляторами циркадных ритмов или хронотоксикантами (нарушающими их в раковых клетках, что сказывается на выживаемости последних). Хронобиотики могут восстанавливать ритмику колебаний различных показателей, защищая от десинхроноза, или просто изменять период или вызывать фазовый сдвиг колебаний. Наибольший интерес в научном сообществе вызывает поиск гармонизирующих хронобиотических соединений, которые восстанавливают циркадные ритмы у пожилых людей.

Дополнительной, необязательной и наиболее разнообразной категорией является класс, основанный на источнике в системе перепрофилированных хронобиотиков. Эта функциональная классификация особенно актуальна, когда неизвестна связанная

Классификации хронобиотиков

<p>По фармакологическому классу внутри группы хронобиотиков:</p> <ul style="list-style-type: none"> Агонисты: Молекулы, активирующие компоненты циркадных часов, такие как агонисты рецепторов мелатонина (например, рамелтеон), которые способствуют сну, имитируя естественный подъем мелатонина в вечернее время. Антагонисты: Соединения, такие как антагонисты рецепторов орексина, которые блокируют пути, способствующие бодрствованию, используемые для лечения бессонницы. Модуляторы генов: К ним относятся агенты, влияющие на экспрессию циркадных генов, такие как те, которые модулируют функцию PER или BMAL1.
<p>По мишеням:</p> <ul style="list-style-type: none"> Белки осциллятора (BMAL1, CLOCK, PER, CRY, ROR, REV-ERB, CK и т. д.) Гормональные и другие рецепторы, такие как рецепторы мелатонина (MT1 и MT2) и рецепторы орексина (ORX1 и ORX2), которые имеют решающее значение для регуляции сна и бодрствования.
<p>По структуре:</p> <ul style="list-style-type: none"> Малые молекулы, такие как мелатонин и синтетические аналоги. Пептиды (олигопептиды), полипептиды (антитела и другие небольшие белки), включая аналоги гормонов или сигнальные молекулы. Нуклеиновые кислоты, такие как препараты на основе РНК, нацеленные на экспрессию циркадных генов или вирусную генную терапию.
<p>По функции, функциональному воздействию на циркадные ритмы:</p> <ul style="list-style-type: none"> Корректоры фазы циркадного ритма Стимуляторы сна: агенты, которые способствуют наступлению, седативные. Регуляторы метаболизма: хронобиотики, которые влияют на метаболические ритмы, потенциально полезные при таких состояниях, как ожирение и диабет 2 типа.

Рисунок 2. Классификации хронобиотиков.

с циркадными часами мишень некоторых лекарств. Данная классификация может быть ценна для клиницистов, поскольку включает такие препараты, как антибиотики, некоторые иммунодепрессанты, дезинфицирующие средства, фунгициды и анестетики, которые могут модулировать циркадные ритмы из-за их внецелевой активности или неблагоприятного воздействия на циркадные часы, с другой стороны — это категоризация по фармакологическим группам препаратов у которых есть побочный хронобиотический эффект [5].

Хронобиотики могут быть классифицированы несколькими способами на основе их фармакологической группы, молекулярных мишеней, химической структуры и функциональных эффектов. Введение этих классификаций поможет категоризировать разнородный диапазон фармакологических веществ, которые могут быть использованы для коррекции циркадных ритмов, в зависимости от их терапевтического потенциала или биологического механизма действия.

2.1. Классификация по фармакологическому классу

Хронобиотики могут быть сгруппированы на основе их фармакологического взаимодействия с циркадной системой. Эти вещества могут быть классифицированы на основе типа их фармакологического взаимодействия с циркадными часами, в частности, как агонисты, антагонисты или генные модуляторы.

2.1.1. Агонисты

Агонисты — это соединения, которые активируют биологические часы, усиливая экспрессию основных белков, регулирующих циркадные ритмы. Например, агонисты мелатониновых рецепторов, такие как рамелтеон, связываются с мелатониновыми рецепторами (MT1, MT2), имитируя естественное повышение уровня мелатонина в вечернее время

и способствуют сну [6]. Другим примером являются некоторые малые молекулы, действующие как агонисты криптохрома (CRY), ключевого компонента в регуляции циркадных ритмов. К примечательным примерам относятся соединения типа KL001 (одни из самых многочисленных по данным литературы), которые продемонстрировали потенциал в увеличении продолжительности жизни и улучшении циркадных ритмов у модельных организмов [7].

2.1.2. Антагонисты

Хронобиотики антагонисты блокируют активность путей, способствующих бодрствованию. Ключевым примером являются антагонисты рецепторов орексина, такие как суворексан, которые ингибируют сигнализацию орексина и используются в лечении бессонницы, способствуя началу и поддержанию сна [8]. Двойные антагонисты рецепторов орексина (DORA), такие как DORA-22, работают, блокируя активность орексиновых пептидов, способствующих возбуждению, помогая вызвать сон без изменения его нормальной архитектуры [9].

2.1.3. Модуляторы экспрессии генов

Класс модуляторов экспрессии генов — это соединения, влияющие на экспрессию генов-детерминант циркадных ритмов. Эти вещества нацелены либо на основные “часовые” белки, такие как PER (Period) или BMAL1, которые играют важную роль в регуляции циркадных ритмов или на транскрипционные факторы, связывающиеся с E-box, D-box, RORE промоторными последовательностями. Например, ингибиторы CK1δ предотвращают деградацию PER-белков, влияя таким образом на продолжительность периода циркадного ритма [10]. Эти модуляторы могут включать микроРНК, так *miR-25-3p* был идентифицирован как новый регулятор гена *Per2*, способный подавлять его экспрессию через посттранскрипционные модификации [11].

2.2. Классификация по мишени

Хронобиотики также могут быть классифицированы в соответствии с их молекулярными мишенями, с особым вниманием к ключевым элементам циркадных часов и связанных с ними путей, однако, у большинства малых молекул имеется значительное количество мишеней и следует считать данный подход к классификации полезным только в рамках полифармакологии.

2.2.1. Ключевые “часовые” белки как мишени хронобиотиков

Данная группа полипептидов формирует основной транскрипционно-трансляционный механизм циркадных часов, включая PER, CRY, BMAL1 и CLOCK. Хронобиотики, нацеленные на эти белки, непосредственно влияют на ключевые процессы регуляции циркадного ритма. PF-670462 — это селективный ингибитор казеиновой киназы 1 эпсилон (CK1 ϵ) и дельта (CK1 δ), в первую очередь нацеленный на деградацию PER-белков, которые необходимы для поддержания циркадных ритмов. Ингибируя CK1 δ , PF-670462 способствует удержанию белка PER2 в ядре клетки, тем самым удлиняя циркадный период [10, 12].

2.2.2. Гормональные и другие рецепторы

Важные рецепторы, участвующие в регуляции циркадного ритма, включают мелатониновые рецепторы (MT1 и MT2) и рецепторы орексина (ORX1 и ORX2). Хронобиотики, такие как мелатонин или антагонисты орексина, непосредственно взаимодействуют с этими рецепторами в целях контроля циклов сна и бодрствования и других процессов, под управлением циркадных часов. Одним из ключевых гормонов является мелатонин, производимый эпифизом. Уровень мелатонина повышается ночью и падает днём, помогая регулировать цикл сна-бодрствования. Он также оказывает влияние на метаболические процессы, нарушения ритмов продукции мелатонина связаны с такими состояниями, как ожирение и инсулинорезистентность [13, 14]. Другой важный гормон — кортизол, часто называемый гормоном стресса, подчиняется устойчивому циркадному ритму, достигая пика ранним утром и постепенно снижаясь в течение дня. Он необходим для регулирования метаболизма и иммунных ответов, а нарушения ритмов кортизола могут привести к проблемам со здоровьем, таким как метаболический синдром, хронобиотики могут стать эффективным средством предотвращения подобных неблагоприятных последствий [15, 16].

2.3. Классификация по структуре

Хронобиотики также могут быть сгруппированы по их химической структуре, которая влияет на то, как они абсорбируются, распределяются и метаболизируются в организме.

2.3.1. Низкомолекулярные соединения-хронобиотики

Низкомолекулярные соединения-хронобиотики — это вещества с низкой молекулярной массой, способные вмешиваться в организацию циркадных

ритмов. Благодаря достижениям в дизайне лекарств на основе структуры мишени, использование низкомолекулярных соединений в качестве хронобиотиков расширяется. Например, KL001 и KS15 были исследованы наиболее детально, был обнаружен их потенциал для увеличения продолжительности жизни и изменения циркадных ритмов у модельных организмов, таких как *Drosophila melanogaster* [17]. Другое низкомолекулярное соединение, нобилетин, усиливало циркадные ритмы, одновременно продемонстрировав защитные свойства относительно метаболического синдрома, что подчёркивает терапевтический потенциал низкомолекулярных соединений в регуляции циркадных ритмов [18].

2.3.2. Пептиды и полипептиды, нуклеиновые кислоты с хронобиотическими свойствами

Препараты на основе РНК могут непосредственно влиять на транскрипцию циркадных генов, которые критически важны для поддержания “хода” внутренних часов организма. Эти препараты могут контролировать уровень экспрессии ключевых регуляторных белков и РНК-связывающих белков (RBP), которые влияют на стабильность и трансляцию циркадных мРНК. Например, исследования продемонстрировали, что RBP, такие как Ctrbp и Rbm3, играют важную роль в регулировании амплитуды экспрессии циркадных генов через процессы альтернативного сплайсинга (APA) [19, 20]. Такая регуляция позволяет точно настраивать циркадные ритмы, предлагая потенциальные терапевтические стратегии для нарушений, связанных с циркадными ритмами в различных отраслях клинической медицины.

2.4. Классификация по функции

Хронобиотики также могут быть классифицированы по их функциональной роли, с акцентом на конкретные физиологические эффекты, которые они формируют, оказывая влияние на циркадную систему.

2.4.1. Вещества фазокорректоры

Фазокорректорные вещества, в первую очередь, работают, влияя на циркадные часы через различные механизмы. Мелатонин является одним из наиболее признанных клинически хронобиотиков, известных своей способностью сдвигать фазу циркадного ритма. Он особенно полезен при перезапуске циклов сна-бодрствования [21, 22].

2.4.2. Индукторы сна, снотворные

Индукторы сна — соединения способствуют началу сна или увеличивают его продолжительность, играя критическую роль в лечении бессонницы и других нарушений сна. Седативные гипнотики, такие как бензодиазепины и небензодиазепиновые гипнотики, относятся к этой категории, помогая регулировать циклы сна-бодрствования путём угнетения активности центральной нервной системы [23, 24].

2.4.3. Метаболические модуляторы

Некоторые хронобиотики влияют на метаболические ритмы, которые тесно связаны с циркадной регуляцией. Вещества этой категории

могут помочь в лечении метаболических нарушений, таких как ожирение или сахарный диабет 2 типа, путём перенастройки подконтрольных циркадным часам метаболических путей. Например, REV-ERB α играет ключевую роль в циркадных часах, помогая регулировать суточные метаболические ритмы. Он обеспечивает, чтобы метаболические процессы были согласованы с внутренними часами организма, оптимизируя использование энергии в периоды активности и отдыха. Когда эти ритмы нарушены, это может привести к метаболическим дисбалансам и связанным с этим проблемам со здоровьем [25].

В следующем разделе мы уделим внимание основным элементам циркадных часов, которые известны как ключевые мишени для точной модуляции хронобиотиками.

3. КЛЮЧЕВЫЕ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МИШЕНИ ХРОНОБИОТИКОВ

Настоящий обзор разделяет ядро циркадных часов на четыре основных контура (петли), отвечающих за функционирование циркадной системы организма; каждый из этих контуров связан со своими собственными малыми молекулами и макромолекулами, которые могут рассматриваться как хронобиотики.

3.1. Положительная петля обратной связи CLOCK(NPAS2)/BMAL1(ARNTL)

Понимание молекулярных механизмов, управляющих циркадными часами, открыло пути для разработки прецизионных фармакологических вмешательств. Модуляторы можно в целом разделить на активаторы CLOCK и NPAS2, направленные на усиление активности CLOCK и NPAS2, потенциально способствующие транскрипции генов, контролируемых часами, и восстановлению нарушенных циркадных ритмов. Некоторые потенциальные примеры включают синтетические лиганды, связывающиеся с CLOCK или NPAS2, способствуя их активации и усилению их транскрипционной активности [26]. Малые молекулы ингибируют активность PER и CRY, тем самым увеличивая доступность свободных комплексов CLOCK/BMAL1 и способствуя транскрипции нижестоящих генов [27]. Активаторы BMAL1/ARNTL предлагают многообещающий подход к восстановлению циркадной ритмичности. К ним могут относиться агонисты малых молекул, напрямую активирующие экспрессию *BMAL1*, усиливающие его транскрипционную активность и способствующие экспрессии генов, контролируемых часами, такие как 1A-116 или птеростильбен (лиганд ROR, индуцирующий транскрипцию *BMAL1*) [28, 29].

Стратегии генной терапии направлены на увеличение экспрессии BMAL1 или ARNTL путём введения экзогенных *BMAL1* (*ARNTL*) в целевые клетки [30]. Ингибиторы CLOCK и NPAS2 функционируют иначе — ингибирование активности CLOCK или NPAS2 может быть полезным в определённых контекстах, особенно, при заболеваниях, в патогенезе которых

отмечена чрезмерная активность CLOCK/BMAL1. Низкомолекулярный антагонист, такой как CLK8, напрямую связывается с CLOCK, предотвращая активацию и снижая транскрипционную активность этого фактора и его димера [30].

Разработка фармакологических модуляторов, нацеленных на основные “часовые” белки, открывает широчайшие перспективы для лечения различных заболеваний. Однако, остаётся несколько проблем, гарантирующих, что специфическое нацеливание на CLOCK, NPAS2 или BMAL1/ARNTL имеет решающее значение для минимизации нецелевых эффектов на других сигнальных путях. CLOCK/BMAL1-димер имеет широкий спектр целевых промоторов, вызывающих побочные эффекты при активации, а как повысить специфичность связывания по-прежнему остаётся загадкой. Разработка соединений, которые могут эффективно достигать целевых тканей и сохранять свою эффективность в течение длительного времени, остаётся серьёзной проблемой хронофармакологии. Сложная природа циркадных часов и их разнообразные функции требуют строгих клинических испытаний для оценки безопасности и эффективности этих будущих и существующих модуляторов.

Несмотря на эти проблемы, терапевтический потенциал связывания основных белков циркадных часов неоспорим. Текущие исследовательские усилия сосредоточены на разработке новых, безопасных и эффективных фармакологических веществ, прокладывая путь к разработке персонализированных методов лечения широкого спектра заболеваний, связанных с нарушением циркадной регуляции.

3.2. Отрицательная петля PER/CRY

3.2.1. Молекулярная структура комплекса Period/Cryptochrome

Белки Per (включая Per1, Per2 и Per3) и Cry (включая Cry1 и Cry2) являются неотъемлемыми компонентами петли обратной связи циркадного осциллятора. Белки Per и Cry синтезируются в ответ на активность комплекса CLOCK/BMAL1, который является движущей силой транскрипции генов *Per* и *Cry* [31, 32]. После экспрессии белки PER и CRY олигомеризуются и транслоцируются в ядро, где они ингибируют активность комплекса CLOCK/BMAL1, блокируя тем самым петлю обратной связи. Ритмичная экспрессия этих белков обеспечивает цикличность клеточной активности в соответствии с внешним фоторежимом, что является критически важным для синхронизации физиологических процессов. Учитывая их центральную роль в циркадной регуляции, белки Per и Cry представляют собой перспективные мишени для фармакологического вмешательства с целью восстановления циркадного баланса и решения связанных с этим расстройств [33].

3.2.2. Фармакологические модуляторы белков Period

Фармакологические модуляторы, нацеленные на белки Per, могут быть разделены на активаторы и ингибиторы, каждый из которых играет определённую роль в модуляции циркадных ритмов.

3.2.3. Активаторы белков *Period*

Некоторые малые молекулы были идентифицированы как усиливающие экспрессию и стабильность белков *Per*. Например, такие соединения, как SR9009 и его аналоги, активируют путь *Rev-Erb*, приводя к увеличению транскрипции генов *Per*. Усиливая экспрессию *Per*, эти соединения могут потенциально помочь пациентам с нарушенными циркадными ритмами, а также при состояниях, характеризующихся циркадной дисрегуляцией, не являющихся болезнями [34–36].

Использование генной терапии для усиления экспрессии *Per* через доставку вирусных векторов также имеет перспективы. Эта стратегия может восстановить нормальную функцию белков *Per* в тканях, где циркадные ритмы нарушены, прокладывая путь для инновационных вариантов лечения огромного количества неврологических недугов. Подход к индукции сверхэксперсии, помещением дополнительных копий гена *per* в геном, обеспечивает продление жизни у модельного организма *Drosophila melanogaster* [37].

3.2.4. Ингибиторы белков *Period*

В некоторых случаях может потребоваться ингибирование белков *Per*. Такой подход может быть полезен в ситуациях, когда чрезмерная активность *Per* способствует развитию патологий, например, при некоторых психических расстройствах или опухолевом росте [38].

На данный момент не идентифицированы низкомолекулярные антагонисты, которые избирательно ингибируют функцию белков *PER*, что позволило бы усилить активность комплекса *CLOCK/BMAL1*. Например, низкомолекулярные соединения, способные нарушить взаимодействие комплекса *PER-CRY*, могут усилить транскрипционную активность *CLOCK/BMAL1*, способствуя, таким образом, экспрессии генов-мишеней, затронутых циркадными нарушениями [39].

3.2.5. Искусственные модуляторы протеннов как хронобиотики

Ключевой белок часов *PER* подвергается фосфорилированию естественным образом. Один из многообещающих подходов к модуляции этого процесса искусственным путём взят из опыта геронтологических исследований α -синуклеина, а именно, из статей по гидролизу гиперфосфорилированного α -синуклеина [40]. Вмешательство в посттрансляционные модификации *PER* может стабилизировать этот репрессорный элемент и повысить устойчивость колебаний, экспрессии генов, генерируемых циркадным осциллятором. Эффекты этой группы соединений остаются неизвестными в хронобиологии, за исключением LH846 [41].

3.3. Фармакологические модуляторы белков криптохромов

Подобно белкам *Per*, белки *Cry* служат важными регуляторами циркадных часов, и их модуляция привлекает внимание в фармакологических исследованиях.

3.3.1. Активаторы белков криптохромов

Активация белков *Cry* может обеспечить механизм усиления отрицательной обратной связи на активность комплекса *CLOCK/BMAL1*, тем самым укрепляя циркадную регуляцию. Некоторые природные соединения усиливали активность *Cry* или активировали его, такие как KL001 [42]. Ресвератрол, полифенол, содержащийся в красном вине, увеличивает экспрессию *Cry*, потенциально предлагая терапевтические преимущества при расстройствах, возникающих из-за циркадного дисбаланса [43]. Разработка синтетических агонистов малых молекул, нацеленных на белки *Cry*, является областью достаточно активных исследований. Такие соединения могут повышать стабильность белков *Cry*, продлевая их репрессивные эффекты на активность *CLOCK* и, в конечном итоге, приводя к лучшей циркадной синхронизации [43].

3.3.2. Ингибиторы криптохромов

Хотя усиление функции *Cry* полезно во многих контекстах, ингибирование активности *Cry* также имеет терапевтическое обоснование, особенно при определённых патологических состояниях. Исследования привели к появлению ингибиторов малых молекул, таких как KS15 и SR8278, способных нарушать функцию *Cry* и способствовать активности комплекса *CLOCK/BMAL1* [44].

Например, соединения, которые нарушают взаимодействие между *CRY* и *PER*, могут привести к реактивации комплекса *CLOCK/BMAL1*, служа потенциальной стратегией лечения циркадных расстройств, где чрезмерная репрессия является проблематичной [45]. Класс лигандов *CRY* является крупнейшим среди хронобиотиков; он включает более 150 соединений, которые в основном являются производными KL001 и KS15.

У растений небольшие белки, известные как *BIC1* и *BIC2*, ингибируют функции криптохромов, предотвращая димеризацию в ответ на облучение видимым светом. Это ингибирование изменяет критические характеристики организмов, такие как рост растений и цветение. Белки *BIC* устанавливают механизм обратной связи, который снижает активность *CRY* при постоянном освещении, указывая на их роль в адаптации реакций растений к изменениям окружающей среды. По-видимому, этот естественный механизм ингибирования *CRY* поможет ускорить открытие новых полипептидных лекарств [46, 47].

3.4. Перспективы, связанные с нацеливанием хронотерапии на комплекс *PER/CRY*

Недавно полученные данные включают комплекс *NRON* (*CSNK1E*, *GSK3B* и *DYRK1A*) в список потенциальных мишеней, успешно влияющих на ядерную транслокацию *PER/CRY*. Это открытие открывает альтернативный путь для контроля активности димера *PER/CRY*; хронобиотические эффекты генетического нацеливания на комплекс задокументированы, однако фармакологические вмешательства пока нет [33].

3.5. Стабилизирующий контур REV-ERB/ROR

Дополнительный стабилизирующий контур, включающий ядерные рецепторы REV-ERB и ROR, тонко настраивает этот основной осциллятор.

REV-ERB (α и β) действуют как транскрипционные репрессоры, связываясь с ROR-ответными элементами (RORE) для ингибирования экспрессии *Bmal1*. ROR (α , β и γ) являются транскрипционными активаторами, конкурирующими с REV-ERB за связывание с RORE, способствуя транскрипции *Bmal1*. Этот механизм REV-ERB/ROR стабилизирует основные часы и регулирует многие гены, контролируемые часами.

Фармакологическое нацеливание на REV-ERB и ROR достаточно развито. Разработано несколько малых молекул для модуляции активности REV-ERB и ROR: агонисты REV-ERB, такие как SR9009 и SR9011, могут удлинять циркадный период и имеют терапевтический потенциал для метаболических расстройств [48].

Агонисты ROR, такие как нобилетин и CGP52608, усиливают циркадные ритмы и защищают от метаболического синдрома у мышей. Обратные агонисты ROR, такие как SR3335 и T0901317, могут нарушать циркадные ритмы [48].

Нацеливаясь на стабилизирующий контур RORE, эти малые молекулы могут существенно модулировать циркадные ритмы и физиологию. KK-S6 действует через механизм, зависимый от RORE, усиливая активность REV-ERB α [49]. Дальнейшие исследования необходимы для разработки клинически полезных хронотерапевтических средств.

3.6. Стабилизирующий контур DEC1

DEC1, ключевой компонент системы циркадных часов, функционирует как транскрипционный репрессор, активируя активность CLOCK и BMAL1. Основной механизм действия DEC1 включает связывание с E-box в промоторах генов-мишеней, ингибируя транскрипцию, опосредованную CLOCK/BMAL1, что важно для поддержания правильного времени и фазы циркадных ритмов. Исследования показывают, что сверхэкспрессия DEC1 задерживает фазу колебаний экспрессии генов циркадных ритмов, тогда как его дефицит ускоряет их фазу, подчеркивая его критическую роль в тонкой настройке циркадных часов [50].

DEC1, транскрипционный фактор со спирально-петлевым мотивом, является новой мишенью гена-супрессора опухоли p53 и медиатором преждевременного старения, зависящего от p53. DEC1 индуцируется семейством p53 и повреждением ДНК в зависимости от p53 [50]. Белки p53 связываются и активируют промотор гена *DEC1*. Сверхэкспрессия DEC1 вызывает остановку в фазе G1 и способствует старению. Нацеливание на эндогенный DEC1 ослабляет преждевременное старение, опосредованное p53. Избыточная экспрессия DEC1 вызывает старение в клетках с нокаутом p53, хотя и в меньшей степени. Старение, индуцированное DEC1, не зависит от p21.

Эти данные определяют DEC1 как ключевой нижележащий эффектор в каскаде p53 в условиях преждевременного старения. Знание биологии DEC1 обеспечивает более глубокое понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе подавления роста опухолей через клеточное старение [50]. Вероятно, наибольший интерес для хронотерапии будет представлять вектор, несущий дополнительные копии *DEC1*, не встраивающиеся в геном.

Хотя хронобиотики, ориентированные на DEC1, пока не известны, потенциальные терапевтические последствия контроля физических взаимодействий и экспрессии DEC1 вызывают интерес в контексте создания соединений, нацеленных на этот критический регулятор циркадных ритмов, открывая возможности для новых методов лечения различных патологий, включая фиброз лёгких и связанные с ним состояния.

4. ГОРМОНЫ КАК СИСТЕМНЫЕ МОДУЛЯТОРЫ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ЦИРКАДНЫХ ЧАСОВ

Мелатонин является ключевым регулятором циркадных ритмов, его уровни повышаются вечером и снижаются утром. Мелатонин действует на два основных подтипа рецепторов — MT1 и MT2, каждый из которых участвует в различных аспектах регуляции сна [51]. Рецепторы MT1 в первую очередь ответственны за привязку циркадных ритмов и, по-видимому, являются основной мишенью для эффектов мелатонина. Рецепторы MT2 модулируют фазы быстрого сна и участвуют в регуляции тревоги и настроения. Агонисты мелатониновых рецепторов, такие как рамелтеон и агомелатин, могут использоваться для лечения бессонницы, способствуя началу сна [52]. Однако селективные агонисты MT1 или MT2 могут быть более эффективными, чем неселективные соединения, для нацеливания на конкретные нарушения сна [52].

Система орексин/гипокретин является ключевым регулятором бодрствования и активности. Орексин действует на два связанных с G-белком рецептора, OX1R и OX2R, которые участвуют в различных аспектах регуляции цикла сна-бодрствования: OX2R является основным рецептором, опосредующим эффекты орексина на возбуждение и способствующим бодрствованию [53]. OX1R также способствует возбуждению, но, по-видимому, играет более модулирующую роль. Двойные антагонисты орексиновых рецепторов (DORA), такие как суворексант и лемборексант, представляют собой новый класс снотворных препаратов, которые способствуют сну, блокируя как OX1R, так и OX2R. Эти вещества показали эффективность в лечении бессонницы с благоприятным профилем безопасности [53].

4.1. Стероиды и циркадные ритмы

Прогестерон, ДГЭА (дегидроэпиандростерон), ципротерон и дроспиренон — это нейростероиды, которые способны влиять на циркадные ритмы и циклы сна-бодрствования, хотя их точные механизмы действия пока не до конца изучены. Прогестерон,

например, взаимодействует с ДГЭА-рецепторами и может способствовать улучшению сна, оказывая успокаивающий эффект [54]. ДГЭА оказывает сложное воздействие на настроение, когнитивные функции и сон, вероятно, через различные рецепторные системы. Ципротерон — это прогестаген с антиандрогенными свойствами, который применяется для лечения таких состояний, как гирсутизм и акне [55]. Необходимы дополнительные исследования для определения точных ролей этих нейростероидов в регуляции сна и циркадных ритмов. Вероятно, их эффекты включают сложные взаимодействия с нейротрансмиттерными системами и другими нейромодуляторами, такими как мелатонин и орексин. В целом, мелатонин, орексин и нейростероиды играют важную роль в регуляции циркадных ритмов и циклов сна-бодрствования, что имеет терапевтические последствия для лечения бессонницы и других нарушений сна. Селективное воздействие на мелатониновые и орексиновые рецепторы может обеспечить более эффективные и точные варианты лечения в будущем [54, 55].

5. МАКРОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ХРОНОБИОТИКИ И ХРОНОБИОТИЧЕСКИЕ СУБСТАНЦИИ (БИОПРЕПАРАТЫ)

Термин “макромолекулярные хронобиотики” охватывает широкую группу биоорганических молекул, таких как белки, нуклеиновые кислоты и сложные соединения, способные модулировать или влиять на циркадные ритмы организма. Антитела (наноантитела) могут напрямую связываться с циркадными белками, такими как PER, CRY, CLOCK и BMAL1, ингибируя их функцию. Например, антитело, нацеленное на белки PER, может предотвращать их накопление в ядре или препятствовать взаимодействию с другими компонентами циркадных часов, нарушая отрицательную обратную связь, необходимую для поддержания циркадного ритма [55]. Reischl и соавт. продемонстрировали, что деградация PER2, опосредованная β -TrCP1, необходима для поддержания осцилляций, предполагая, что вмешательство в этот процесс может корректировать циркадные ритмы [56].

Другой механизм включает модуляцию стабильности белков. Стабильность и деградация белков циркадного ритма критически важны для хрономедицины [57]. Антитела могут влиять на стабильность этих белков, вмешиваясь в их пути деградации. Например, антитела против E3 убиквитинлигазы β -TrCP, которая нацелена на деградацию белков PER и CRY, могут стабилизировать эти белки, приводя к изменениям циркадного ритма [57, 58]. Стабилизируя белки PER, антитела могут удлинять циркадный период, потенциально облегчая течение расстройств, характеризующихся укороченным периодом циркадного ритма, например, некоторых деменций.

В решении задачи надежной оценки циркадных белков из-за нехватки специфических и валидированных антител исследователи занялись

созданием и характеристикой антител против ключевых циркадных белков: PER1, PER2, BMAL1 и CLOCK. Используя мышей и хомяков в качестве модельных организмов, Le Sauter и соавт. сфокусировались на супрахиазматическом ядре (СХЯ), области мозга, ответственной за генерацию суточных ритмов в поведении и физиологии [59]. Изучая экспрессию белков в пиковые моменты времени и используя мышей с целенаправленно внесёнными изменениями работы генов, они подтвердили специфичность и эффективность антител. Эти усилия позволили идентифицировать антитела, которые надёжно маркируют циркадные белки в СХЯ с использованием иммуноцитохимии. Антитела как ингибиторы представляют собой новый и перспективный класс макромолекулярных хронобиотиков с потенциалом контроля циркадных ритмов на молекулярном уровне.

5.1. РНК и антисмысловые олигонуклеотиды против циркадных генов

РНК-терапия представляет собой революционный подход в современной медицине, использующий молекулы рибонуклеиновой кислоты (РНК) для лечения различных заболеваний. Эта инновационная область включает несколько типов РНК-терапий, таких как основанные на матричной РНК (мРНК), малых интерферирующих РНК (миРНК) и антисмысловых олигонуклеотидах (АСО), каждая из которых разработана для манипуляции экспрессией генов и синтезом белков в клетках [60]. Например, подавление экспрессии миРНК-128а непосредственно в хряще приводит к нормализации экспрессии генов циркадных часов и значительному снижению тяжести течения остеоартрита [61]. В отношении синдрома Ангельмана, тяжёлого наследственного неврологического расстройства, характеризующегося умственной отсталостью, задержкой развития, судорогами и специфическими поведенческими особенностями [62], существует терапевтический подход, заключающийся в реактивации отцовской аллели гена *UBE3A*. Синдром возникает из-за мутации с потерей функции материнской аллели гена *UBE3A*, который кодирует убиквитин-протеинлигазу E3A. Отцовский ген *UBE3A*, а точнее его основной транскрипт, обычно подавляется в нейронах антисмысловым транскриптом *UBE3A-ATS*, а перспективная генотерапия включает подавление *UBE3A-ATS* для реактивации отцовской аллели. Исследования показывают, что максимальная эффективность данного подхода достигается при раннем вмешательстве, что также может помочь восстановить циркадную активность у мышей с этим синдромом [63]. Недавние исследования показывают, что микроРНК играют значительную роль в регуляции циркадных часов, особенно, у *Drosophila*, но также были найдены данные о влиянии на людей и модельных животных. Контроль экспрессии генов, регулируемых циркадными часами, остаётся в центре внимания этой области, так как наше текущее понимание роли микроРНК в регуляции биологических часов всё ещё ограничено [64, 65].

5.2. Пробиотики

В последние годы растёт интерес к пробиотикам из-за их потенциальных антиоксидантных и противовоспалительных свойств. Исследования показывают [66], что микробиота кишечника играет важную роль в регуляции циркадных ритмов, и пробиотики рассматриваются как потенциальные хронобиотики, благодаря их способности влиять на сложную сеть взаимодействий между кишечником, его «собственной нервной системой» и мозгом. Некоторые штаммы пробиотиков могут влиять на внутренние часы организма, регулируя циркадную организацию метаболизма, иммунной функции и даже настроения. Например, определённые штаммы *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* способны воздействовать на экспрессию циркадных генов в органах, таких как печень и кишечник, что, в свою очередь, оказывает влияние на центральные циркадные часы в мозге [67].

Пробиотики могут быть полезны в решении проблем с циркадным ритмом, вызванных такими факторами, как сменная работа или хронический стресс [68, 69]. Благодаря своей способности стабилизировать циркадные ритмы, они также могут поддерживать общий уровень метаболического и иммунного здоровья [70, 71]. Пробиотические бактерии обладают потенциалом действовать как новый класс клеточных хронобиотиков, регулируя микробиом кишечника и, таким образом, поддерживая внутренние циркадные механизмы организма.

5.3. Пребиотики

Недавние исследования показали, что пребиотики могут изменять состав микробиоты кишечника, приводя к значительным изменениям в циркадном поведении. В одном исследовании [72] крысы линии Sprague Dawley, получавшие пребиотическую диету, демонстрировали улучшенные способности к восстановлению ритмов сна-бодрствования и температуры тела после индукции хронического десинхроноза. Эффект исследователи связали с увеличением количества полезных бактерий кишечника, таких как *Ruminiclostridium 5* и *Parabacteroides distasonis*. В другом исследовании Coskun и соавт. изучали влияние пребиотиков на течение стеатогепатоза; крысам линии Wistar Albino давали диету с высоким содержанием фруктозы в сочетании с пребиотической добавкой, содержащей экстракт виноградных косточек. Результаты показали, что пребиотики значительно снижали уровень глюкозы и аланинаминотрансферазы, улучшали структуру печени за счёт уменьшения ожирения, а также увеличивали экспрессию генов циркадных часов, таких как *Bmal1* и *Clock* [73]. В целом, пребиотики представляют собой перспективный класс хронобиотиков, способных восстанавливать циркадные ритмы благодаря их влиянию на кишечную микробиоту и связанные с ней метаболические пути. Исследования подтверждают, что пребиотики могут стать важной частью диетических стратегий для улучшения здоровья посредством оказания целенаправленного воздействия на циркадные ритмы.

6. ХРОНОБИОТИКИ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ГЕРОПРОТЕКТОРЫ

Хронобиотики, такие как мелатонин и его синтетические аналоги, демонстрируют потенциал в качестве геропротекторных соединений, восстанавливая циркадные ритмы, которые нарушаются с возрастом. Возрастные изменения циркадных ритмов, такие как уменьшение амплитуды ритмов, фазовые сдвиги и нарушение экспрессии генов, способствуют ухудшению физиологического состояния, включая нарушения сна, метаболические расстройства и когнитивные нарушения [7, 74–76]. Добавление мелатонина улучшает сон, нивелирует нарушения циркадных ритмов и обладает нейропротекторными и антиоксидантными свойствами [77–79]. Агонисты REV-ERB α и предшественники NAD⁺ воздействуют на метаболические пути, которые регулируются циркадными ритмами, что способствует повышению чувствительности к инсулину, снижению воспаления и улучшению общего состояния организма [35, 80–84]. Хронобиотики могут также поддерживать иммунную функцию, подавляя воспаление и укрепляя защиту организма от возрастных заболеваний [85, 86].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Классификации хронобиотиков были обрывочно упомянуты в различных обзорах; в настоящем исследовании предпринята попытка объединить их все для улучшения навигации в этой области. Узкая и недостаточно изученная область фармакологии хронобиотиков имеет огромные перспективы для решения широкого спектра медицинских проблем, связанных с нарушением циркадных ритмов. В настоящем обзоре были подчеркнуты значительные достижения в понимании молекулярных механизмов, лежащих в основе циркадной ритмичности, и терапевтический потенциал хронобиотических вмешательств, связанных с многочисленными мишенями различного происхождения. Особенно, стоит отметить разработку новых хронобиотиков и классов этих препаратов, нацеленных на специфические группы мишеней внутри циркадных часов и в их ближайшем (в смысле сети белковых взаимодействий) окружении, что предлагает целенаправленный подход к восстановлению нарушенных ритмов и облегчению связанных с этим состояний здоровья. Однако, больший акцент на надёжных доклинических и клинических исследованиях необходим для преобразования этого обещания в новацию; более 70 препаратов, одобренных FDA, были перепрофилированы/репозиционированы недавно как хронобиотики [5].

Будущие исследования должны отдавать приоритет разработке персонализированных хронобиотических терапий (включая темпорально-организованные хронотерапии, генотерапии), учитывая индивидуальные вариации в хронотипе и чувствительности к специфическим вмешательствам. Более того, долгосрочная безопасность и эффективность хронобиотиков всех классов должны

быть тщательно оценены, обеспечена должна быть и интеграция перспективных терапевтических веществ в клиническую практику и включение их в новые рекомендации. В конечном счёте, интеграция хронобиотических (хронотерапевтических) стратегий в более широкий целостный подход к управлению здоровьем и старением, охватывающий целиком образ жизни, поведенческие вмешательства и индивидуализированные фармакологические терапии, является ключом к раскрытию широчайшего потенциала хронобиотиков в оптимизации человеческого здоровья и достижения высокого качества жизни.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского Научного Фонда “Создание первой в мире фармакологической базы данных модуляторов циркадных ритмов (ChronobioticsDB) и организация доступа к ней” (Проект № 24-75-00108).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или с использованием животных в качестве объектов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Vandenberghe A., Lefranc M., Furlan A. (2022) An overview of the circadian clock in the frame of chronotherapy: From bench to bedside. *Pharmaceutics*, **14**(7), 1424. DOI: 10.3390/pharmaceutics14071424
- Chawla S., Oster H., Duffield G.E., Maronde E., Guido M.E., Chabot C., Dkhissi-Benyahya O., Provencio I., Goel N., Youngstedt S.D., Mak N.Z.-C., Caba M., Nikhat A., Chakrabarti S., Wang L., Davis S.J. (2024) Reflections on several landmark advances in circadian biology. *J. Circadian Rhythms*, **22**(1), 1. DOI: 10.5334/jcr.236
- de Assis L.V.M., Oster H. (2021) The circadian clock and metabolic homeostasis: Entangled networks. *Cell. Mol. Life Sci.*, **78**(10), 4563–4587. DOI: 10.1007/s00018-021-03800-2
- Cao X., Wang L., Selby C.P., Lindsey-Boltz L.A., Sancar A. (2023) Analysis of mammalian circadian clock protein complexes over a circadian cycle. *J. Biol. Chem.*, **299**(3), 102929. DOI: 10.1016/j.jbc.2023.102929
- Tamai T.K., Nakane Y., Ota W., Kobayashi A., Ishiguro M., Kadofusa N., Ikegami K., Yagita K., Shigeyoshi Y., Sudo M., Nishiwaki-Ohkawa T., Sato A., Yoshimura T. (2018) Identification of circadian clock modulators from existing drugs. *EMBO Mol. Med.*, **10**(5), e8724. DOI: 10.15252/emmm.201708724
- Devi V., Shankar P.K. (2008) Ramelteon: A melatonin receptor agonist for the treatment of insomnia. *J. Postgrad. Med.*, **54**(1), 45–48. DOI: 10.4103/0022-3859.39193
- Gul S., Akyel Y.K., Gul Z.M., Isin S., Ozcan O., Korkmaz T., Selvi S., Danis I., Ipek O.S., Aygenli F., Taskin A.C., Akarlar B.A., Ozlu N., Ozturk N., Ozturk N., Ünal D.Ö., Guzel M., Turkay M., Okyar A., Kavakli I.H. (2022) Discovery of a small molecule that selectively destabilizes Cryptochrome 1 and enhances life span in p53 knockout mice. *Nat. Commun.*, **13**(1), 6742. DOI: 10.1038/s41467-022-34582-1
- Han A.H., Burroughs C.R., Falgout E.P., Hasoon J., Hunt G., Kakazu J., Lee T., Kaye A.M., Kaye A.D., Ganti L. (2022) Suvorexant, a novel dual orexin receptor antagonist, for the management of insomnia. *Health Psychol. Res.*, **10**(5), 67898. DOI: 10.52965/001c.67898
- Gotter A.L., Winrow C.J., Brunner J., Garson S.L., Fox S.V., Binns J., Harrell C.M., Cui D., Yee K.L., Stiteler M., Stevens J., Savitz A., Tannenbaum P.L., Tye S.J., McDonald T., Yao L., Kuduk S.D., Uslaner J., Coleman P.J., Renger J.J. (2013) The duration of sleep promoting efficacy by dual orexin receptor antagonists is dependent upon receptor occupancy threshold. *BMC Neuroscience*, **14**(1), 90. DOI: 10.1186/1471-2202-14-90
- Meng Q.J., Maywood E.S., Bechtold D.A., Lu W.Q., Li J., Gibbs J.E., Dupré S.M., Chesham J.E., Rajamohan F., Knafels J., Sneed B., Zawadzke L.E., Ohren J.F., Walton K.M., Wager T.T., Hastings M.H., Loudon A.S. (2010) Entrainment of disrupted circadian behavior through inhibition of casein kinase 1 (CK1) enzymes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **107**(34), 15240–15245. DOI: 10.1073/pnas.1005101107
- Park I., Kim D., Kim J., Jang S., Choi M., Choe H.K., Choe Y., Kim K. (2020) microRNA-25 as a novel modulator of circadian Period2 gene oscillation. *Exp. Mol. Med.*, **52**(9), 1614–1626. DOI: 10.1038/s12276-020-00496-5
- Mahoney H., Peterson E., Justin H., Gonzalez D., Cardona C., Sevanovic K., Faulkner J., Yunus A., Portugues A., Henriksen A., Burns C., McNeill C., Gamsby J., Gulick D. (2021) Inhibition of casein kinase 1 δ/ϵ improves cognitive performance in adult C57BL/6J mice. *Sci. Rep.*, **11**(1), 4746. DOI: 10.1038/s41598-021-83957-9
- Kim T.W., Jeong J.-H., Hong S.-C. (2015) The impact of sleep and circadian disturbance on hormones and metabolism. *Int. J. Endocrinol.*, **2015**, 591729. DOI: 10.1155/2015/591729
- Ding M., Zhou H., Li Y.-M., Zheng Y.-W. (2024) Molecular pathways regulating circadian rhythm and associated diseases. *Front Biosci. (Landmark Ed)*, **29**(6), 206. DOI: 10.31083/j.fbl2906206
- Androulakis I.P. (2021) Circadian rhythms and the HPA axis: A systems view. *WIREs Mech. Dis.*, **13**(4), 1518. DOI: 10.1002/wsbm.1518
- Kennaway D.J. (2005) The role of circadian rhythmicity in reproduction. *Hum. Reprod. Update*, **11**(1), 91–101. DOI: 10.1093/humupd/dmh054
- Solovev I.A., Shaposhnikov M.V., Moskalev A.A. (2021) Chronobiotics KL001 and KS15 extend lifespan and modify circadian rhythms of *Drosophila melanogaster*. *Clocks Sleep*, **3**(3), 429–441. DOI: 10.3390/clockssleep3030030
- Dufoo-Hurtado E., Wall-Medrano A., Campos-Vega R. (2022) Molecular Mechanisms Of Chronobiotics As Functional Foods. In: *Molecular Mechanisms Of Functional Food* (Campos-Vega R., Oomaheds B.D., eds.). John Wiley & Sons Ltd., pp. 57–86. DOI: 10.1002/9781119804055.ch3
- Unruh B.A., Weidemann D.E., Kojima S. (2023) Coordination of rhythmic RNA synthesis and degradation orchestrates 24-hour and 12-hour RNA expression patterns in mouse fibroblasts. *bioRxiv (Preprint)*, **2023**, DOI: 10.1101/2023.07.26.550672

20. Liu Y., Hu W., Murakawa Y., Yin J., Wang G., Landthaler M., Yan J. (2013) Cold-induced RNA-binding proteins regulate circadian gene expression by controlling alternative polyadenylation. *Sci. Rep.*, **3**(1), 2054. DOI: 10.1038/srep02054
21. Max C. (1977) Cytological investigation of embryos in low-dose X-irradiated young and old female inbred mice. *Hereditas*, **85**(2), 199–206. DOI: 10.1111/j.1601-5223.1977.tb00966.x
22. Cardinali D.P., Furio A.M., Reyes M.P., Brusco L.I. (2006) The use of chronobiotics in the resynchronization of the sleep-wake cycle. *Cancer Causes Control*, **17**(4), 601–609. DOI: 10.1007/s10552-005-9009-2
23. Heesch C.B. (2014) The long-term use of sedative hypnotics in chronic insomnia. *Mental Health Clinician*, **4**(2), 78–81. DOI: 10.9740/mhc.n190097
24. McMillan J.M., Aitken E., Holroyd-Leduc J.M. (2013) Management of insomnia and long-term use of sedative-hypnotic drugs in older patients. *Can. Med. Assoc. J.*, **185**(17), 1499–1505. DOI: 10.1503/cmaj.130025
25. Wolff S.E.C., Wang X.-L., Jiao H., Sun J., Kalsbeek A., Yi C.-X., Gao Y. (2020) The effect of Rev-erba agonist SR9011 on the immune response and cell metabolism of microglia. *Front. Immunol.*, **11**, 550145. DOI: 10.3389/fimmu.2020.550145
26. Freeman S.L., Kwon H., Portolano N., Parkin G., Venkatraman Girija U., Basran J., Fielding A.J., Fairall L., Svistunenko D.A., Moody P.C.E., Schwabe J.W.R., Kyriacou C.P., Raven E.L. (2019) Heme binding to human CLOCK affects interactions with the E-box. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **116**(40), 19911–19916. DOI: 10.1073/pnas.1905216116
27. Menet J.S., Pescatore S., Rosbash M. (2014) CLOCK:BMAL1 is a pioneer-like transcription factor. *Genes Dev.*, **28**(1), 8–13. DOI: 10.1101/gad.228536.113
28. Trebucq L.L., Cardama G.A., Lorenzano Menna P., Golombek D.A., Chiesa J.J., Marpegan L. (2021) Timing of novel drug 1A-116 to circadian rhythms improves therapeutic effects against glioblastoma. *Pharmaceutics*, **13**(7), 1091. DOI: 10.3390/pharmaceutics13071091
29. Zhang J., Chang M., Wang X., Zhou X., Bai Q., Lang H., Zhang Q., Yi L., Mi M., Chen K. (2024) Pterostilbene targets the molecular oscillator ROR γ to restore circadian rhythm oscillation and protect against sleep restriction induced metabolic disorders. *Phytomedicine*, **125**(2024), 155327. DOI: 10.1016/j.phymed.2023.155327
30. Feigl B., Lewis S.J.G., Rawashdeh O. (2024) Targeting sleep and the circadian system as a novel treatment strategy for Parkinson's disease. *J. Neurol.*, **271**(3), 1483–1491. DOI: 10.1007/s00415-023-12073-7
31. Doruk Y.U., Yarpasvar D., Akyel Y.K., Gul S., Taskin A.C., Yilmaz F., Baris I., Ozturk N., Turkay M., Ozturk N., Okyar A., Kavakli I.H. (2020) A CLOCK-binding small molecule disrupts the interaction between CLOCK and BMAL1 and enhances circadian rhythm amplitude. *J. Biol. Chem.*, **295**(11), 3518–3531. DOI: 10.1074/jbc.RA119.011332
32. Pett J.P., Korenčič A., Wesener F., Kramer A., Herzel H. (2016) Feedback loops of the mammalian circadian clock constitute repressilator. *PLOS Comput. Biol.*, **12**(12), 1005266. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1005266
33. Lee Y., Shen Y., Francey L.J., Ramanathan C., Sehgal A., Liu A.C., Hogenesch J.B. (2019) The NRON complex controls circadian clock function through regulated PER and CRY nuclear translocation. *Sci. Rep.*, **9**(1), 11883. DOI: 10.1038/s41598-019-48341-8
34. Banerjee S., Wang Y., Solt L.A., Griffett K., Kazantzis M., Amador A., El-Gendy B.M., Huitron-Resendiz S., Roberts A.J., Shin Y., Kamenecka T.M., Burris T.P. (2014) Pharmacological targeting of the mammalian clock regulates sleep architecture and emotional behaviour. *Nat. Commun.*, **5**, 5759. DOI: 10.1038/ncomms6759
35. Solt L.A., Wang Y., Banerjee S., Hughes T., Kojetin D.J., Lundasen T., Shin Y., Liu J., Cameron M.D., Noel R., Yoo S.-H., Takahashi J.S., Butler A.A., Kamenecka T.M., Burris T.P. (2012) Regulation of circadian behaviour and metabolism by synthetic REV-ERB agonists. *Nature*, **485**(7396), 62–68. DOI: 10.1038/nature11030
36. Woldt E., Sebt Y., Solt L.A., Duhem C., Lancel S., Eeckhoutte J., Hesselink M.K., Paquet C., Delhay S., Shin Y., Kamenecka T.M., Schaart G., Lefebvre P., Nevière R., Burris T.P., Schrauwen P., Staels B., Duez H. (2013) Rev-erb- α modulates skeletal muscle oxidative capacity by regulating mitochondrial biogenesis and autophagy. *Nat. Med.*, **19**(8), 1039–1046. DOI: 10.1038/nm.3213
37. Solovev I., Dobrovolskaya E., Shaposhnikov M., Sheptyakov M., Moskalev A. (2019) Neuron-specific overexpression of core clock genes improves stress-resistance and extends lifespan of *Drosophila melanogaster*. *Exp. Gerontol.*, **117**, 61–71. DOI: 10.1016/j.exger.2018.11.005
38. Kondratova A.A., Kondratov R.V. (2012) The circadian clock and pathology of the ageing brain. *Nat. Rev. Neurosci.*, **13**(5), 325–335. DOI: 10.1038/nrn3208
39. Schrader L.A., Ronnekleiv-Kelly S.M., Hogenesch J.B., Bradfield C.A., Malecki K.M.C. (2024) Circadian disruption, clock genes, and metabolic health. *J. Clin. Invest.*, **134**(14), 170998. DOI: 10.1172/JCI170998
40. Lin P., Zhang B., Yang H., Yang S., Xue P., Chen Y., Yu S., Zhang J., Zhang Y., Chen L., Fan C., Li F., Ling D. (2024) An artificial protein modulator reprogramming neuronal protein functions. *Nat. Commun.*, **15**(1), 2039. DOI: 10.1038/s41467-024-46308-6
41. Lee J.W., Hirota T., Peters E.C., Garcia M., Gonzalez R., Cho C.Y., Wu X., Schultz P.G., Kay S.A. (2011) A small molecule modulates circadian rhythms through phosphorylation of the period protein. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **50**(45), 10608–10611. DOI: 10.1002/anie.201103915
42. Hirota T., Lee J.W., St John P.C., Sawa M., Iwasako K., Noguchi T., Pongsawakul P.Y., Sonntag T., Welsh D.K., Brenner D.A., Doyle F.J. 3rd, Schultz P.G., Kay S.A. (2012) Identification of small molecule activators of cryptochrome. *Science*, **337**(6098), 1094–1097. DOI: 10.1126/science.1223710
43. Giovannini L., Migliori M., Longoni B.M., Das D.K., Bertelli A.A., Panichi V., Filippi C., Bertelli A. (2001) Resveratrol, a polyphenol found in wine, reduces ischemia reperfusion injury in rat kidneys. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **37**(3), 262–270. DOI: 10.1097/00005344-200103000-00004
44. Anabtawi N., Cvammen W., Kemp M.G. (2021) Pharmacological inhibition of cryptochrome and REV-ERB promotes DNA repair and cell cycle arrest in cisplatin-treated human cells. *Sci. Rep.*, **11**(1), 17997. DOI: 10.1038/s41598-021-97603-x
45. Steele T.A., St Louis E.K., Videnovic A., Auger R.R. (2021) Circadian rhythm sleep-wake disorders: A contemporary review of neurobiology, treatment, and dysregulation in neurodegenerative disease. *Neurotherapeutics*, **18**(1), 53–74. DOI: 10.1007/s13311-021-01031-8
46. Kruusvee V., Toft A.M., Aguida B., Ahmad M., Wenkel S. (2022) Stop CRYing! Inhibition of cryptochrome function by small proteins. *Biochem. Soc. Trans.*, **50**(2), 773–782. DOI: 10.1042/bst20190062
47. Wang Y., Wang W., Jia Q., Tian H., Wang X., Li Y., Hussain S., Hussain H., Wang T., Wang S. (2023) BIC2, a cryptochrome

- function inhibitor, is involved in the regulation of ABA responses in *Arabidopsis*. *Plants*, **12**(11), 2220. DOI: 10.3390/plants12112220
48. Ribeiro R.F.N., Cavadas C., Silva M.M.C. (2021) Small-molecule modulators of the circadian clock: Pharmacological potentials in circadian-related diseases. *Drug Discov. Today*, **26**(7), 1620–1641. DOI: 10.1016/j.drudis.2021.03.015
49. Lee J., Lee S., Chung S., Park N., Son G.H., An H., Jang J., Chang D.-J., Suh Y.-G., Kim K. (2016) Identification of a novel circadian clock modulator controlling BMAL1 expression through a ROR/REV-ERB-response element-dependent mechanism. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **469**(3), 580–586. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.12.030
50. Qian Y., Zhang J., Yan B., Chen X. (2008) DEC1, a basic helix-loop-helix transcription factor and a novel target gene of the p53 family, mediates p53-dependent premature senescence. *J. Biol. Chem.*, **283**(5), 2896–2905. DOI: 10.1074/jbc.M708624200
51. Burke C.A., Nitti V.W., Stothers L. (2024) Melatonin and melatonin receptor agonists in the treatment of nocturia: A systematic review. *Neurourology Urodynamics*, **43**(4), 826–839. DOI: 10.1002/nau.25443
52. Liu J., Clough S.J., Hutchinson A.J., Adamah-Biassi E.B., Popovska-Gorevski M., Dubocovich M.L. (2016) MT1 and MT2 melatonin receptors: A therapeutic perspective. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **56**, 361–383. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010814-124742
53. Mieda M. (2017) The roles of orexins in sleep/wake regulation. *Neurosci. Res.*, **118**, 56–65. DOI: 10.1016/j.neures.2017.03.015
54. Maguire J.L., Mennerick S. (2024) Neurosteroids: Mechanistic considerations and clinical prospects. *Neuropsychopharmacology*, **49**(1), 73–82. DOI: 10.1038/s41386-023-01626-z
55. Izumi Y., Ishikawa M., Nakazawa T., Kunikata H., Sato K., Covey D.F., Zorumski C.F. (2023) Neurosteroids as stress modulators and neurotherapeutics: Lessons from the retina. *Neural Regen. Res.*, **18**(5), 1004–1008. DOI: 10.4103/1673-5374.355752
56. Reischl S., Vanselow K., Westermarck P.O., Thierfelder N., Maier B., Herzel H., Kramer A. (2007) β -TrCP1-mediated degradation of PERIOD2 is essential for circadian dynamics. *J. Biol. Rhythms*, **22**(5), 375–386. DOI: 10.1177/0748730407303926
57. d'Alessandro M., Beesley S., Kim J.K., Jones Z., Chen R., Wi J., Kyle K., Vera D., Pagano M., Nowakowski R., Lee C. (2017) Stability of wake-sleep cycles requires robust degradation of the period protein. *Curr. Biol.*, **27**(22), 3454–3467.e8. DOI: 10.1016/j.cub.2017.10.014
58. Yoo S.-H., Mohawk J.A., Slepka S.M., Shan Y., Huh S.K., Hong H.-K., Kornblum I., Kumar V., Koike N., Xu M., Nussbaum J., Liu X., Chen Z., Chen Z.J., Green C.B., Takahashi J.S. (2013) Competing E3 ubiquitin ligases govern circadian periodicity by degradation of CRY in nucleus and cytoplasm. *Cell*, **152**(5), 1091–1105. DOI: 10.1016/j.cell.2013.01.055
59. le Sauter J., Lambert C.M., Robotham M.R., Model Z., Silver R., Weaver D.R. (2012) Antibodies for assessing circadian clock proteins in the rodent suprachiasmatic nucleus. *PLOS ONE*, **7**(4), 35938. DOI: 10.1371/journal.pone.0035938
60. Uriu K., Hernandez-Sanchez J.P., Kojima S. (2024) Impacts of the feedback loop between sense-antisense RNAs in regulating circadian rhythms. *bioRxiv* (Preprint), **2024**, DOI: 10.1101/2024.04.28.591560
61. Ko J.-Y., Wang F.-S., Lian W.-S., Fang H.-C., Kuo S.-J. (2024) Cartilage-specific knockout of miRNA-128a expression normalizes the expression of circadian clock genes (CCGs) and mitigates the severity of osteoarthritis. *Biomedical J.*, **47**(2), 100629. DOI: 10.1016/j.bj.2023.100629
62. Micheletti S., Palestro F., Martelli P., Accorsi P., Galli J., Giordano L., Trebeschi V., Fazzi E. (2016) Neurodevelopmental profile in Angelman syndrome: More than low intelligence quotient. *Ital. J. Pediatr.*, **42**(1), 91. DOI: 10.1186/s13052-016-0301-4
63. Lee D., Chen W., Kaku H.N., Zhuo X., Chao E.S., Soriano A., Kuncheria A., Flores S., Kim J.H., Rivera A., Rigo F., Jafar-Nejad P., Beaudet A.L., Caudill M.S., Xue M. (2023) Antisense oligonucleotide therapy rescues disturbed brain rhythms and sleep in juvenile and adult mouse models of Angelman syndrome. *eLife*, **12**, 81892. DOI: 10.7554/eLife.81892
64. Ma Q., Mo G., Tan Y. (2020) Micro RNAs and the biological clock: A target for diseases associated with a loss of circadian regulation. *Afr. Health. Sci.*, **20**(4), 1887–1894. DOI: 10.4314/ahs.v20i4.46
65. Xue Z., Ye Q., Anson S.R., Yang J., Xiao G., Kowbel D., Glass N.L., Crosthwaite S.K., Liu Y. (2014) Transcriptional interference by antisense RNA is required for circadian clock function. *Nature*, **514**(7524), 650–653. DOI: 10.1038/nature13671
66. Duetz H., Staels B. (2009) Rev-erb- α : An integrator of circadian rhythms and metabolism. *J. Appl. Physiol.*, **107**(6), 1972–1980. DOI: 10.1152/jappphysiol.00570.2009
67. Zhang Y., Li Y., Barber A.F., Noya S.B., Williams J.A., Li F., Daniel S.G., Bittinger K., Fang J., Sehgal A. (2023) The microbiome stabilizes circadian rhythms in the gut. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **120**(5), 2217532120. DOI: 10.1073/pnas.2217532120
68. West N.P., Hughes L., Ramsey R., Zhang P., Martoni C.J., Leyer G.J., Cripps A.W., Cox A.J. (2020) Probiotics, anticipation stress, and the acute immune response to night shift. *Front. Immunol.*, **11**, 599547. DOI: 10.3389/fimmu.2020.599547
69. Bishehsari F., Voigt R.M., Keshavarzian A. (2020) Circadian rhythms and the gut microbiota: From the metabolic syndrome to cancer. *Nat. Rev. Endocrinol.*, **16**(12), 731–739. DOI: 10.1038/s41574-020-00427-4
70. Ganeshan K., Chawla A. (2014) Metabolic regulation of immune responses. *Annu. Rev. Immunol.*, **32**, 609–634. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032713-120236
71. Haspel J.A., Anafi R., Brown M.K., Cermakian N., Depner C., Desplats P., Gelman A.E., Haack M., Jelic S., Kim B.S., Laposky A.D., Lee Y.C., Mongodin E., Prather A.A., Prendergast B.J., Reardon C., Shaw A.C., Sengupta S., Szentirmai É., Thakkar M., Walker W.E., Solt L.A. (2020) Perfect timing: Circadian rhythms, sleep, and immunity — an NIH workshop summary. *JCI Insight*, **5**(1), e131487. DOI: 10.1172/jci.insight.131487
72. Thompson R.S., Gaffney M., Hopkins S., Kelley T., Gonzalez A., Bowers S.J., Vitaterna M.H., Turek F.W., Fox C.L., Lowry C.A., Vargas F., Dorrestein P.C., Wright K.P. Jr, Knight R., Flesher M. (2021) *Ruminiclostridium 5*, *Parabacteroides distasonis*, and bile acid profile are modulated by prebiotic diet and associate with facilitated sleep/clock realignment after chronic disruption of rhythms. *Brain. Behav. Immun.*, **97**, 150–166. DOI: 10.1016/j.bbi.2021.07.006
73. Beyaz Coşkun A., Turkoglu S., Sağdıçoğlu Celep A.G., Özeran İ.H., Korkmaz E. (2024) Effect of probiotic, prebiotic, and synbiotic supplementation on circadian clock

- in rats with fructose-induced non-alcoholic fatty liver. *Egyptian Liver J.*, **14**(1), 65. DOI: 10.1186/s43066-024-00370-3
74. Boivin D.B., Boudreau P., Kosmadopoulos A. (2022) Disturbance of the circadian system in shift work and its health impact. *J. Biol. Rhythms*, **37**(1), 3–28. DOI: 10.1177/07487304211064218
 75. Dagan Y., Borodkin K. (2005) Behavioral and psychiatric consequences of sleep-wake schedule disorders. *Dialogues Clin. Neurosci.*, **7**(4), 357–365. DOI: 10.31887/DCNS.2005.7.4/ydagan
 76. Hood S., Amir S. (2017) The aging clock: Circadian rhythms and later life. *J. Clin. Invest.*, **127**(2), 437–446. DOI: 10.1172/jci90328
 77. Fatemeh G., Sajjad M., Niloufar R., Neda S., Leila S., Khadijeh M. (2022) Effect of melatonin supplementation on sleep quality: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Neurol.*, **269**(1), 205–216. DOI: 10.1007/s00415-020-10381-w
 78. Singer C., Tractenberg R.E., Kaye J., Schafer K., Gamst A., Grundman M., Thomas R., Thal L.J. (2003) A multicenter, placebo-controlled trial of melatonin for sleep disturbance in Alzheimer's disease. *Sleep*, **26**(7), 893–901. DOI: 10.1093/sleep/26.7.893
 79. Duffy J.F., Wang W., Ronda J.M., Czeisler C.A. (2022) High dose melatonin increases sleep duration during nighttime and daytime sleep episodes in older adults. *J. Pineal Res.*, **73**(1), 12801. DOI: 10.1111/jpi.12801
 80. Yang Q., Vijayakumar A., Kahn B.B. (2018) Metabolites as regulators of insulin sensitivity and metabolism. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, **19**(10), 654–672. DOI: 10.1038/s41580-018-0044-8
 81. Delezie J., Dumont S., Dardente H., Oudart H., Gréchez-Cassiau A., Klosen P., Teboul M., Delaunay F., Pévet P., Challet E. (2012) The nuclear receptor REV-ERB α is required for the daily balance of carbohydrate and lipid metabolism. *FASEB J.*, **26**(8), 3321–3335. DOI: 10.1096/fj.12-208751
 82. Vieira E., Marroqui L., Figueroa A.L., Merino B., Fernandez-Ruiz R., Nadal A., Burris T.P., Gomis R., Quesada I. (2013) Involvement of the clock gene *Rev-erb alpha* in the regulation of glucagon secretion in pancreatic alpha-cells. *PLOS ONE*, **8**(7), 69939. DOI: 10.1371/journal.pone.0069939
 83. Wang S., Li F., Lin Y., Wu B. (2020) Targeting REV-ERB α for therapeutic purposes: Promises and challenges. *Theranostics*, **10**(9), 4168. DOI: 10.7150/thno.43834
 84. Bushana P.N., Schmidt M.A., Rempe M.J., Sorg B.A., Wisor J.P. (2023) Chronic dietary supplementation with nicotinamide riboside reduces sleep need in the laboratory mouse. *Sleep Adv.*, **4**(1), 044. DOI: 10.1093/sleepadvances/zpad044
 85. Carrillo-Vico A., Lardone P.J., Alvarez-Sánchez N., Rodríguez-Rodríguez A., Guerrero J.M. (2013) Melatonin: Buffering the immune system. *Int. J. Mol. Sci.*, **14**(4), 8638–8683. DOI: 10.3390/ijms14048638
 86. Kireev R.A., Tresguerres A.C., Garcia C., Ariznavarreta C., Vara E., Tresguerres J.A. (2008) Melatonin is able to prevent the liver of old castrated female rats from oxidative and pro-inflammatory damage. *J. Pineal Res.*, **45**(4), 394–402. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2008.00606.x

Поступила в редакцию: 27. 10. 2024.
После доработки: 03. 12. 2024.
Принята к печати: 05. 12. 2024.

CHRONOBOTICS: CLASSIFICATIONS OF EXISTING CIRCADIAN CLOCK MODULATORS, FUTURE PERSPECTIVES

I.A. Solovev*, D.A. Golubev

Pitirim Sorokin Syktyvkar State University, Medical Institute,
Laboratory of Translational bioinformatics and systems biology,
55 Oktyabrsky ave., Syktyvkar, Komi Republic, 167001 Russia; *e-mail: i@ilyasolovev.ru

The review summarizes recent achievements and future prospects in the use of chronobiotics for regulating circadian rhythms regulation. Special attention is paid to the mechanisms' action, their classification, and the impact of chemical interventions on the biological clock. Chronobiotics defined as a diverse group of compounds capable of restoring disrupted circadian functions, addressing challenges such as irregular work schedules, artificial light exposure or ageing. The review categorizes these compounds by their pharmacological effects, molecular targets, and chemical structures, underlining their ability to enhance or inhibit key circadian components like CLOCK, BMAL1, PER, and CRY. A particular focus is placed on the therapeutic applications of chronobiotics, including their potential for treating sleep disorders, metabolic issues, and age-related rhythm disturbances, underscoring their wide-ranging applicability in health care. Chronobiotic compounds have promising roles in maintaining physiological rhythms, supporting healthy aging, and enhancing personalised health care. Given their diverse therapeutic potential, chronobiotics are positioned as a significant avenue for further clinical application, marking them as a crucial area of ongoing research and innovation.

The whole English version is available at <http://pbmc.ibmc.msk.ru>.

Key words: chronobiotics; circadian clock; circadian rhythms; classification; therapeutic perspectives, desynchronization

Funding. This work was funded by the Russian Science Foundation Grant “Design of the world's first pharmacological database of circadian rhythm modulators (ChronobioticsDB) and organisation of the access to it” (Project no. 24-75-00108).

Received: 27.10.2024; revised: 03.12.2024; accepted: 05.12.2024.