

# ПОСЛЕДСТВИЯ ИСКУССТВЕННОГО СВЕТА НОЧЬЮ: НАРУШЕНИЕ ЦИРКАДНОГО РИТМА И МЕТАБОЛИЗМА

**А.Р. Унжаков**

Институт биологии Карельского научного центра РАН, Петрозаводск, Россия

*E-mail: al.unzhakov@yandex.ru*

*Статья поступила в редакцию 21.05.2024; принята к печати 28.06.2024*

Загрязнение среды в ночное время искусственным освещением считается глобальной экологической проблемой. Более 80% населения планеты подвергается световому загрязнению. Из-за широкого использования искусственного освещения в ночное время снижается надежность такого важнейшего фактора жизнедеятельности, как цикла свет/темнота. Клинические исследования выявляют тесную связь между циркадной дисфункцией и таким патологическим состоянием, как циркадный синдром. Этот недавно предложенный термин обозначает комплекс ключевых компонентов метаболического синдрома, включая ожирение, сахарный диабет и сопутствующие заболевания, приводящий к нарушениям сна, депрессии, стеатогепатиту и когнитивным дисфункциям. Световое загрязнение нарушает метаболические процессы у млекопитающих в зависимости от его интенсивности, длины волны, изменений естественного фотопериода и само зависит от вида, пола и рациона. Под воздействием искусственного света в ночное время происходит рассогласование процессов метаболизма из-за нарушений сна и суточного режима приема пищи, изменений уровней гормонов, таких как мелатонин, глюкокортикоиды. Следует подчеркнуть, что метаболические расстройства, вызванные искусственным светом ночью, не являются необратимыми. Предлагаются вполне доступные пути его устранения, такие как восстановление естественного цикла свет/темнота, включение мелатонина в рацион, питание, ограниченное по времени, ношение очков, блокирующих синий свет, терапия ярким утренним светом и т. д. Такие подходы открывают широкие возможности для смягчения последствий светового загрязнения.

*Ключевые слова: световое загрязнение, циркадные ритмы, циркадная дисфункция, метаболизм.*

## CONSEQUENCES OF ARTIFICIAL LIGHT AT NIGHT: DISRUPTION OF CIRCADIAN RHYTHM AND METABOLISM

**A.R. Unzhakov**

Institute of Biology, Karelian Research Centre of RAS, Petrozavodsk, Russia

*al.unzhakov@yandex.ru*

Pollution by artificial light at night is considered a global environmental problem. More than 80% of the world population is exposed to light pollution. Due to the widespread use of artificial lighting at night, the reliability of the most important environmental factor, the light/dark cycle, is reduced. Clinical studies reveal a strong association between circadian dysfunction and pathological conditions such as circadian syndrome. This newly coined term refers to key components of the metabolic syndrome, including obesity, diabetes mellitus, and its major comorbidities: sleep disturbances, depression, steatohepatitis, and cognitive dysfunction. Light pollution disruption of metabolic processes in mammals depends on light intensity, wavelength, changes in the natural photoperiod, and also on species, sex and diet. Under the influence of artificial light at night, a disarrangement in metabolic processes occurs due to sleep disturbances and daily food intake, and changes in the level of hormones such as melatonin and glucocorticoids. It should be emphasized that metabolic disorders caused by artificial light at night are not irreversible. Quite accessible approaches to their elimination are proposed, such as restoring the natural light/dark cycle, including melatonin in the diet, time-restricted eating, wearing blue light blocking glasses, bright morning light therapy, etc. Such approaches offer significant opportunities for mitigating the effects of light pollution.

*Keywords: light pollution, circadian rhythms, circadian dysfunction, metabolism.*

### Введение

Фотопериод является одним из основных экологических сигналов, который регулирует биологические процессы у фоточувствительных организмов [72, 76,

100]. Благодаря регулярной смене дня и ночи биохимическая, физиологическая, клеточная и поведенческая активности синхронизируются с внешними суточными циклами [14, 37, 72, 88, 128]. В ходе длительной

эволюции жизни под влиянием цикла свет/темнота у животных сформировались циркадные (циркадианные) ритмы. Однако широкое внедрение электрического освещения и неразумное использование искусственного света привели к новому виду загрязнения окружающей среды, крупномасштабной проблеме, известной как световое загрязнение. Согласно исследованиям, более 80% населения Земли живет в условиях светового загрязнения неба, и более трети людей не могут видеть Млечный Путь [35]. В статье, опубликованной в 2023 году [67], сообщается, что ночное небо становится ярче с впечатляющей скоростью по всему миру. Основываясь на 51351 наблюдении ученых, которые сравнили свое видение небесных тел с картами звездного неба, авторы работы обнаружили, что с 2011 по 2022 год в среднем ночное небо становилось в год ярче на 9,6%, что эквивалентно удвоению яркости неба каждые 8 лет. Ученые считают, что тенденция к более яркому ночному небу связана с повсеместной установкой светоизлучающих диодов, которые излучают больший поток света, чем лампы накаливания [67]. Доказано, что воздействие искусственного света ночью представляет собой угрозу как для биоразнообразия видов [74, 76, 116], так и для здоровья человека [2, 15, 23, 63, 72, 124]. Исследования показали, что искусственный свет ночью вызывает негативные биологические последствия для насекомых [44, 59, 71], рептилий [128], рыб [6, 66, 90], а также птиц [5, 18, 56]. Кроме того, показано, что искусственное освещение ночью неблагоприятно влияет на гомеостаз ряда млекопитающих – хомяков [7], морских свинок [78], валлаби [110], летучих мышей [80] и др.

Воздействие света в ночное время стало существенной частью образа жизни современного человека [15]. Оно сопровождается серьезными нарушениями метаболизма [36, 134]. Известно, что искусственное ночное освещение вызывает преждевременное старение [2], способствует развитию ожирения [33, 75, 101], сахарного диабета 2-го типа [98, 113], сердечно-сосудистых [28, 122], онкологических [2, 70, 130], аллергических [29] заболеваний. Кроме того, световое загрязнение вызывает неврологические расстройства [50, 62], нарушение сна [20, 136], повреждение сетчатки [127], способствует заражению COVID-19 [4]. В настоящее время многочисленными исследованиями показано, что искусственное освещение оказывает более пагубное воздействие как на окружающую среду, так и на здоровье человека, чем предполагалось ранее [62]. Последствиями являются нарушение регуляции цикла сна-бодрствования, экспрессии генов, реструктуризации нейронов, кровотока, микробиоты кишечника, а также метаболизма.

Известно, что метаболические процессы в организме контролируются эндогенной циркадной системой, которая синхронизирована с внешней средой посред-

ством световой информации [14, 41, 45, 72, 128]. Основным входом, который поддерживает связь циркадной системы с внешним миром, является цикл свет/темнота. Свет окружающей среды передается в супрахиазматическое ядро (СХЯ) гипоталамуса через светочувствительные ганглиозные клетки сетчатки глаза. Через СХЯ осуществляется регуляция центральной циркадной системы, которая управляет многими процессами метаболизма [15, 45, 96]. В свою очередь, воздействие неестественного искусственного света может нарушить функцию циркадной системы и вызвать метаболические расстройства [14, 37, 45, 72, 128]. С учетом роли, которую свет играет в ежесуточных и сезонных физиологических и метаболических процессах, следует ожидать, что регулярное рассогласование цикла свет/темнота может иметь серьезные последствия для метаболизма. В этом обзоре зарубежной литературы рассматривается, как циркадная система координирует метаболические процессы, а также то, как свет управляет циркадным ритмом. Показана роль светового загрязнения в метаболизме млекопитающих и человека. Рассматриваются способы коррекции для предотвращения или смягчения циркадного синдрома, вызванного световым загрязнением.

### **Циркадная система: анатомические структуры мозга и связь с метаболизмом**

В процессе эволюции фоточувствительные растения, животные и человек обрели циркадные ритмы, связанные со сменой дня и ночи. Организмы адаптировались к яркому солнечному свету (~100 000 лк) в течение дня [19] и низкоинтенсивному лунному свету (0,1–0,3 лк) в фазу полнолуния в ясную ночь [68]. Однако в последние годы человек испытывает гораздо более низкую интенсивность освещения (400–600 лк) днем и более высокую освещенность 100–300 лк вечером из-за освещения в офисах и домах [112]. Кроме того, в ночное время используются планшеты, смартфоны, компьютеры, излучающие свет интенсивностью 30–50 лк [112]. Таким образом, циркадные ритмы могут не соответствовать циклам окружающей среды, что может иметь негативные последствия для поведения, физиологии и метаболизма [45, 112].

Известно, что кроме палочек и колбочек, которые используются для формирования изображения, сетчатка млекопитающих содержит третий тип фоторецепторов, так называемые внутренне светочувствительные ганглиозные клетки (англ. Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells – ipRGCs). Эти ipRGCs экспрессируют свой собственный фотопигмент – меланопсин – комплекс опсина с витамином А, который, как показано у грызунов, оптимально чувствителен к свету с длиной волны 484 нм [49, 93]. Считается, что эти светочувствительные ганглиозные клетки не участвуют

в формировании изображения, но именно они играют важную роль в регуляции циркадных ритмов [8]. ipRGCs проецируются в различные области центрального мозга, влияя на многие физиологические функции. Кроме регуляции циркадного ритма, ipRGCs участвуют в сужении зрачка, влияют на метаболические процессы, температуру тела, сон, психическое состояние. К настоящему времени обнаружено шесть основных типов ipRGCs (M1-M6), которые классифицируются в соответствии с их дендритной морфологией, экспрессией меланопсина, экспрессией генов и расположением центральных проекций. Наиболее изученным из ipRGCs является тип M1 [3]. О высокой чувствительности клеток этого типа свидетельствует не только их высокая плотность в сетчатке, но и тот факт, что их дендриты значительно перекрываются (примерно четыре раза), увеличивая максимальную площадь поверхности для захвата квантов света [8]. Палочки и колбочки с пиковой чувствительностью, варьирующейся в диапазоне от 440 до 580 нм, также вносят вклад в функции ipRGC, снижая пороги ответа ipRGC и увеличивая скорость разряда их потенциала действия [37, 93].

Циркадная система включает центральные осцилляторы в СХЯ гипоталамуса и периферические осцилляторы, функционирующие в органах [48, 121]. Периферические часы координируются часами СХЯ гипоталамуса, но также могут регулироваться светом и гормонами независимо от СХЯ [140]. Основным молекулярным механизмом, генерирующим циркадные ритмы у млекопитающих, является петля транскрипционно-трансляционной обратной связи, состоящая из положительных (*bmal1* и *clock*) и отрицательных (*per1*, *per2*, *per3* и *cry1*, *cry2*) элементов [26]; эти компоненты представляют собой ядро молекулярных часов. Белки *CLOCK* и *BMAL1* способствуют транскрипции генов *per* и *cry* и экспрессируются во время световой фазы в центральном осцилляторе. В цитоплазме белки *PER* и *CRY* фосфорилируются киназой 1 и АМФ-активируемой протеинкиназой, что делает их подверженными деградации. Нефосфорилированные *PER* и *CRY* образуют гетеродимеры, которые перемещаются в ядро, взаимодействуют с комплексом *CLOCK-BMAL1* и ингибируют собственную транскрипцию. Цикл от активации до ингибирования транскрипции так называемых часовых генов длится примерно 24 ч. Молекулярные часы также содержат дополнительные петли обратной связи, такие как петля, содержащая ядерные рецепторы *REV-ERB* и связывающие ретиноевую кислоту рецепторы, конкурирующие за ингибирование или активацию транскрипции *bmal1* соответственно [102]. Повреждение циркадианных часов (например, нокаут или гиперэкспрессия часовых генов) [18, 107] и нарушение регуляции циркадных часов (например, сменная рабо-

та и соответствующее нарушение циркадных ритмов) [34, 119] могут отрицательно сказываться на энергетическом обмене. Часовые гены связывают циркадные ритмы метаболизма глюкозы и липидов. Например, *BMAL1* способствует высвобождению инсулина и тем самым повышает толерантность к глюкозе [95]. Многие гены, кодирующие ферменты, которые участвуют в регуляции обмена веществ, также управляются молекулярными часами [121].

Циркадная система задает ритм метаболическим процессам [109]. Потребление и расход энергии варьируют в зависимости от суточных 24-часовых циклов сна/бодрствования, активности/отдыха и голодания/кормления [91]. Кроме того, биологические часы контролируют гормональные сигналы, связанные с энергетическим обменом, такие как передаваемые мелатонином, глюкокортикоидами, гормонами щитовидной железы, эстрогеном и др. [117]. Совместно молекулярные циркадианные часы и гормональные сигналы играют ключевую роль в циркадной системе в управлении метаболизмом и находятся под контролем СХЯ гипоталамуса [45].

Ряд структур мозга, отвечающих за координацию энергетического обмена, регуляции двигательной активности, потребления пищи, расхода энергии, уровней гормонов и метаболических процессов в тканях и органах [37], получают непосредственный входной световой сигнал от ipRGCs [15, 49]. Центральной областью, получающей световую информацию от ipRGC, является супрахиазматическое ядро (СХЯ) гипоталамуса [37, 49] – главные биологические часы. Молекулярный механизм этих биологических часов состоит из отрицательных петель обратной связи транскрипции и трансляции, вызывающих колебания в экспрессии генов и белков с периодом, близким к 24 часам (циркадный ритм) [102]. Ежесуточный цикл смены света и темноты синхронизирует внутренние циркадные часы в нейронах СХЯ с 24-часовым циклом внешней среды. Световая информация, достигающая СХЯ через ipRGC, является наиболее важным синхронизатором или «Zeitgeber» для нейронов СХЯ. В зависимости от времени воздействие света будет усиливать или ослаблять экспрессию определенных часовых генов [102].

СХЯ взаимодействует с аркуатным ядром гипоталамуса, которое регулирует суточные ритмы приема пищи и двигательной активности [21]. Дорсомедиальное ядро гипоталамуса, получая сигнал от СХЯ, участвует в координации суточных ритмов приема пищи и двигательной активности с циклом сна и бодрствования [37, 102]. Кроме того, СХЯ взаимодействует со структурой мозга межколенчатый (интергеникулятный) листок (*intergeniculate leaflet*, IGL), относящейся к латеральному коленчатому телу и расположенной на нижней латеральной стороне подушки таламуса.



IGL получает прямой сигнал от ipRGCs и дополнительно координирует циркадные ритмы [37, 49, 84]. Более того, СХЯ имеет проекции на боковой поводок (латеральная габенула) эпителиума – структуру, участвующую в регуляции уровней серотонина и дофамина, мотивационного поведения, памяти, обучения, настроения и сна. Латеральная габенула также получает афферентную иннервацию из латеральной гипоталамической области, которая регулирует питание и вознаграждение [116].

СХЯ, дорсомедиальное ядро гипоталамуса и ipRGCs также дают проекции в паравентрикулярное ядро гипоталамуса (PVN) и через него передают сигнал о времени суток в другие области мозга и на периферию. PVN, проецируясь на латеральный промежуточный столб спинного мозга, регулирует секрецию мелатонина эпифизом [48, 84]. Кроме того, PVN имеет симпатические проекции к надпочечникам, посредством которых оно модулирует чувствительность коры надпочечников к адренокортикотропному гормону (АКТГ), а также симпатические и парасимпатические проекции на щитовидную железу, поджелудочную железу, печень и белую жировую ткань [37]. Более того, PVN контролирует активность гипоталамо-гипофизарно-щитовидной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой осей посредством высвобождения тиреолиберина и кортиколиберина [52]. Таким образом, благодаря влиянию на вегетативную и нейроэндокринную деятельность гипоталамуса циркадный ритм СХЯ передается в другие области мозга, железы внутренней секреции и периферические ткани [37]. Точно так же сами периферические ткани демонстрируют циркадный ритм в экспрессии часовых генов. Таким образом, механизм молекулярных часов присутствует не только в нейронах СХЯ, но и практически в каждой клетке. Поскольку периферические клетки не могут быть под непосредственным влиянием света, они зависят от СХЯ в синхронизацию своих часов с окружающей средой [37]. Кроме того, было показано, что периферические часы реагируют и на другие синхронизаторы, связанные с регуляцией уровня мелатонина [77], глюкокортикоидов, глюкозы [54], температуры тела [12], ритма физической активности [135], с приемом пищи, микробиомом [118]. В целом, СХЯ имеет широкий спектр воздействия, и, следовательно, эффекты квантов света, вероятно, оказывают влияние на многие периферические ткани [37].

Важной частью циркадной системы являются гормоны, которые действуют как сигналы связи центральных циркадных часов. Циркадные гормоны регулируют многочисленные процессы энергетического обмена [24]. Под контролем синтеза мелатонина эпифизом происходит передача световых сигналов от ipRGCs сетчатки глаза к центральным часам СХЯ, а затем к паравентрикулярному ядру [103]. Синтез ме-

латонина имеет четкий суточный ритм, зависящий от суточного вращения Земли вокруг своей оси [2, 15]. Кроме того, свет определяет функционирование молекулярных часов вентролатерального ядра СХЯ с участием нейромедиатора – вазоактивного интестинального пептида (ВИП), который, в свою очередь, передает сигнал на дорсомедиальную оболочку. Эта структура преобразует ритмические сигналы ВИП в циркадные колебания аргинин-вазопрессина, которые передаются на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, что приводит к устойчивой циркадной секреции глюкокортикоидов [73]. Отсутствие устойчивых сигналов, передаваемых в СХЯ, нарушает циркадный ритм синтеза мелатонина и глюкокортикоидов. Таким образом, гормональная сигнализация находится на стыке циркадной регуляции и метаболических путей [15, 45], и сбой циркадных ритмов может привести к изменению метаболизма.

### **Роль светового загрязнения в нарушении метаболизма**

Загрязнение искусственным освещением в ночное время считается глобальной экологической проблемой. Более 80% населения планеты подвергается световому загрязнению [72]. Эту проблему усугубляет то, что искусственно освещенные открытые площади растут на 2,2% в год, в то время как постоянно освещенные площади становятся ярче каждый год из-за быстрого роста населения и расширяющейся урбанизации. Кроме того, световому загрязнению способствуют рост распространенности работы в ночную смену и использование цифровых устройств [72]. В англоязычной научной литературе для обозначения этого явления широко используются две аббревиатуры: LAN (от англ. Light At Night – свет ночью) или ALAN (от англ. Artificial Light At Night – искусственный свет ночью). Кратко, LAN – это широкое введение искусственного света в ночную среду. В настоящее время наиболее изученным световым загрязнением является LAN, причем слабое (англ.: dim) световое загрязнение (dLAN) является относительно распространенным явлением. dLAN относится к ночному освещению с интенсивностью света около 5 люкс.

Увеличение частоты воздействия ALAN на организм человека совпало с глобальным ростом распространенности ожирения и метаболических нарушений [69, 114]. Данные эпидемиологических исследований подтверждают негативное влияние ALAN на метаболизм. В частности, ночное воздействие света высокой интенсивностью связано с увеличением массы тела, ожирением и сахарным диабетом у человека [98]. Учащение случаев дислипидемии и субклинического атеросклероза в этой связи свидетельствует о том, что ALAN может быть фактором риска развития патологии сердечно-сосудистой системы [37].

Метаболические нарушения, среди которых преобладают ожирение, сахарный диабет 2-го типа (СД2), ассоциированная с метаболизмом жировая болезнь печени (АМЖБП), широко распространены во всем мире. В настоящее время более 1,9 миллиарда человек во всем мире имеют избыточную массу тела. За этими внушительными цифрами, которые продолжают расти, стоят дополнительные затраты на здравоохранение, страдает и экономика [64]. В течение последних нескольких десятилетий огромное внимание уделяется изучению роли двух хорошо известных факторов в возникновении метаболических нарушений: рациона с высоким содержанием липидов и недостаточной физической активности. Несмотря на попытки устранить эти факторы, распространенность метаболических нарушений остается высокой, что требует новых подходов к этой проблеме и поиска эффективных путей коррекции [45]. Так, в последнее время неуклонно растет интерес исследователей к изучению роли светового загрязнения в развитии метаболических нарушений. В исследованиях на животных получены убедительные доказательства того, что LAN вызывает увеличение массы тела, даже если потребление калорий и физическая активность остаются постоянными. Нарушение сна и циркадных ритмов при воздействии искусственного ночного света может быть одним из дополнительных механизмов, способствующих росту ожирения, но он недостаточно изучен у человека. Обследование популяции 528 человек в Японии показало, что пожилые люди (средний возраст 72,8 года), которые спали в более светлых комнатах, имели достоверно более высокий индекс массы тела [98]. По сравнению с группой Dim (освещенность ночью во время сна в среднем <3 люкса;  $n = 383$ ) в группе LAN (в среднем > 3 люкса;  $n = 145$ ) наблюдались значительно более высокие уровни триглицеридов (119,7 против 99,5 мг/дл;  $P < 0,01$ ) и холестерина липопротеинов низкой плотности (128,6 против 99,5 мг/дл;  $P = 0,01$ ).

В исследовании Breakthrough Generations Study изучена с использованием полиномиальной регрессии связь между воздействием LAN и ожирением у 100 000 женщин в возрасте 16 лет и старше, проживавших в Великобритании с 2003 по 2012 год [83]. Вероятность ожирения по индексу массы тела увеличивалась с повышением уровня LAN ( $P < 0,001$ ) даже с поправкой на потенциальные сопутствующие факторы, такие как продолжительность сна, употребление алкоголя, прием пищи, физическая активность и курение. Появляющиеся новые данные указывают на то, что ночное искусственное освещение, по-видимому, является одной из причин глобальных эпидемий нарушений метаболизма – избыточной массы тела, ожирения и АМЖБП [37]. В исследованиях на животных установлено, что воздействие нерегулярного света вызывает увеличение массы тела, даже если по-

требление калорий и физическая активность остаются постоянными [37, 83]. Таким образом, световое загрязнение способствует развитию ожирения и у человека [114], и LAN является важным параметром, который следует учитывать в дополнение к хорошо известным факторам. Однако свет и другие известные факторы не являются независимыми, а взаимодействуют друг с другом. Усиливать эффект воздействия искусственного света ночью могут такие внешние факторы, как неправильный рацион и гиподинамия [45].

### Влияние света ночью на метаболические процессы у животных

Установлена причинно-следственная связь между воздействием света в ночное время и ожирением у самцов мышей [42]. У животных, которых содержали при ярком или при слабом (dLAN) свете ночью, обнаружили значительное увеличение массы тела. У них снизилась и толерантность к глюкозе по сравнению с мышами в стандартном (LD) режиме. Кроме того, сместилось время потребления пищи у мышей при слабом свете ночью, в отличие от особей, содержащихся при обычном режиме LD. Грызуны, ведущие ночной образ жизни, обычно съедают больше корма и более активны ночью; тем не менее, LAN может нарушать нормальный режим питания, не влияя на общее потребление пищи, а сдвигая время приема пищи на неактивное дневное время. Установлено, что мыши при режиме dLAN потребляли 55,5% своей пищи во время светлого времени суток по сравнению с 36,5% у мышей в обычном режиме LD [42]. Обнаружено, что слабый свет в дневное время влияет на массу тела так же, как воздействие слабого ночного света на самцов мышей линий Swiss Webster [87]. Мыши, подвергавшиеся воздействию ярких дней ( $\geq 125$  люкс) и темных ночей (0 люкс), набирали значительно меньшую массу тела, чем те, которые подвергались воздействию ярких дней со слабым светом ночью (5 люкс). Механизмы, опосредующие эти эффекты, остаются невыясненными, но, вероятно, что слабое освещение днем может производить такие же неблагоприятные метаболические эффекты на организм, как и воздействие искусственного света в ночное время [87].

Показано, что у вида птиц, ведущего дневной образ жизни, у зебровой амадины *Taeniopygia guttata*, в условиях dLAN увеличилось время и частота кормления ночью. Предполагается, что режим слабого освещения ночью вынуждает этих птиц потреблять больше корма, прерывая сон, что приводит к увеличению массы тела [6]. Изменения в ежедневном потреблении пищи под воздействием LAN, которые вызывают увеличение потребления пищи во время прерывания сна, являются негативными факторами, способствующими ожирению и метаболическим нарушениям. Этот

феномен у животных похож на синдром ночного приема пищи у человека, при котором повышается риск ожирения, и нарушаются циркадные ритмы [10, 97]. Этот синдром (англ.: Night Eating Syndrome – NES) проявляется в аномальном пищевом поведении, в ночной гиперфагии, когда ночью потребляется более 25% калорий, составляющих суточную норму рациона, что сопровождается ночными пробуждениями при приеме пищи чаще чем 2 раза в неделю [10, 120].

В других исследованиях на мышах также изучали прямое влияние LAN на процессы метаболизма. Показано, что как продолжительное воздействие dLAN, так и прерывистое воздействие LAN (> 4 недель) могут привести к негативным метаболическим последствиям [40]. Даже при относительно коротком периоде (< 2 недель) низкоинтенсивного воздействия LAN (5 лк) произошли изменения в метаболизме у мышей: на фоне увеличения массы тела возросло окисление углеводов по сравнению с жирами, наблюдался сдвиг в суточной динамике температуры тела [11]. Эксперименты у крыс при свете низкой интенсивности (1–2 лк) ночью в течение 5 недель вызвали у животных сбой артериального давления и кардиометаболические расстройства, а также индуцировали инсулинорезистентность [112]. Таким образом, воздействие даже слабого света в ночное время вызывает у животных и у человека метаболические нарушения.

### **Механизмы влияния света в ночное время на метаболизм человека**

Молекулярные, клеточные и физиологические механизмы, задействованные в LAN на уровне метаболизма и энергетического гомеостаза, сложны. LAN нарушает метаболические процессы в основном за счет изменения схемы ежедневного приема пищи/корма, изменения уровня гормонов и непосредственного изменения экспрессии часовых генов.

Искусственный свет ночью изменяет обычную схему приема пищи/корма. Считается, что как калорийность и состав рациона, так и правильно рассчитанная схема приема пищи имеют решающее значение для предотвращения циркадных и метаболических нарушений [1, 19]. Обследования людей, работающих в ночную смену, показало, что изменения времени приема пищи являются определяющим фактором циркадных и метаболических дисбалансов [46, 51, 88].

Свет ночью вызывает физиологические и метаболические нарушения, в том числе сбой работы таких гормонов, как мелатонин, глюкокортикоиды (ГК), эстроген и тиреоидные гормоны (ТГ). Наибольшее влияние свет оказывает на мелатонин – гормон, стимулирующий сон. У человека этот гормон достигает пика своей секреции ночью в темноте, он координирует не только суточные, но и сезонные ритмы различных

организмов [60]. Обнаружено, что воздействие LAN у взрослых людей на торможение синтеза мелатонина зависит от интенсивности освещения. Следует отметить, что дети дошкольного возраста наиболее чувствительны к влиянию света непосредственно перед сном и во время сна. Предполагается, что нарушение светового режима может негативно влиять на циркадную систему и играть ключевую роль в развитии и сохранении проблем со сном с раннего возраста [47].

Глюкокортикоиды являются важными гормонами циркадных ритмов, особенно в стрессовых условиях, поскольку световое загрязнение может интерпретироваться и как стрессор [41]. Чрезмерная секреция ГК (кортикостерон у грызунов, кортизол у человека) может привести к таким метаболическим дисфункциям, как гипергликемия, инсулинорезистентность, АМЖБП, ожирение, диабет [79]. Показано, что под воздействием LAN у птенцов большой синицы *Parus major* повышается концентрация кортикостерона, что отражает проявление физиологического стресса. Авторы считают, что, несмотря на отсутствие влияния на выживаемость, у птенцов, подвергшихся воздействию LAN, повышенные концентрации кортикостерона могут оказать последующее влияние на приспособленность и чувствительность к стрессу на более позднем этапе развития. Высокие концентрации кортизола в светлое время суток также обнаружили у ведущих дневной образ травяных крыс, подвергшихся воздействию dLAN [39].

Кроме того, воздействие LAN влияет на уровень эстрогенов. Сон регулируется гормонами яичников у женщин [130]. Уровень эндогенного эстрогена также связан с качеством сна [92]. Кроме того, LAN влияет на гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную ось. Функция щитовидной железы и тиреоидные гормоны строго регулируются через СХЯ [57]. Искусственный свет ночью может привести к нарушениям метаболизма в щитовидной железе [66]. Изменение статуса работы щитовидной железы после относительно короткого двухнедельного воздействия LAN в условиях ночного интенсивного уличного освещения может иметь серьезные последствия для скорости метаболизма, а также процессов развития и репродуктивных процессов [66]. Взятые вместе, измененные уровни ряда гормонов могут вывести из равновесия метаболический гомеостаз.

### **Влияние режима постоянного света на метаболизм**

В современном обществе воздействие постоянно-го освещения на организм человека неизбежно: ночная сменная работа, резкая смена часовых поясов при трансмеридианных перелётах (джет-лаг) и бессонница. Установлено, что свет (Light) и днем, и ночью (LL) приводит к увеличению массы тела и ожирению [55],



ухудшает толерантность к глюкозе, чувствительность к инсулину и вызывает гиперлипидемию [25], изменяет микробиоту кишечника и способствует прогрессированию МАЖБП [134]. При режиме LL изменяются уровни некоторых гормонов, связанных с метаболизмом; в том числе мелатонина [21], инсулина [61], тиреотропного гормона [81]. Режим постоянного света также нарушает в печени экспрессию часовых генов, влияющих на синтез, транспорт и окисление липидов [55]. Исследованиями на молекулярном уровне обнаружено, что под влиянием режима LL происходят нарушения в экспрессии часовых генов, включая *BMAL1*, *CRY1*, *PER1*, *REV-ERB $\alpha$* , *REV-ERB $\beta$* , *ROR $\alpha$*  и *ROR $\gamma$*  в печени и белой жировой ткани [137]. Установлено, что при режиме LL также значительно повышается экспрессия часовых генов *CLOCK* и *REV-ERB $\alpha$*  в тонком кишечнике [55].

По сравнению с режимом слабого или прерывистого света ночью режим постоянного света вызывает более серьезные нарушения физиологических функций и метаболизма. dLAN и LL в разной степени влияют на циркадные ритмы, что приводит к различным эффектам на периферические ткани, включая печень, жировую ткань и кишечник. Поведенческие последствия LL часто оценивают как нарушение ритмов двигательной активности и даже «расщепление ритма», что может быть связано с нарушением синхронности клеточных циркадианных осцилляторов, локализованных в СХЯ [112]. В целом, как режим LL, так и dLAN усугубляют прогрессирование метаболических нарушений в зависимости от степени воздействия.

### **Степень нарушения метаболических процессов зависит от параметров света**

*Длина волны.* Видимый свет (400–700 нм) состоит из коротковолнового синего света (СС, 400–500 нм), средневолнового зеленого света (ЗС, 500–560 нм) и длинноволнового красного света (КС, 625–700 нм). Свет одинаковой интенсивности, но с разной длиной волны, может оказывать на организмы различное воздействие в зависимости от видовых особенностей чувствительности фоторецепторов [31, 45, 125].

Синий свет имеет самую высокую эффективность возбуждения для меланопсина, который через определенные области мозга модулирует биологические ритмы и энергетический обмен [82]. Этим можно объяснить, почему СС оказывает более сильное влияние на циркадные ритмы, чем свет с другими длинами волн [133]. Например, воздействие монохроматического СС с длиной волны 460 нм в течение 6,5 часа приводит к тому, что задержка фазы циркадного ритма человека в два раза больше, чем при монохроматическом СС с длиной волны 555 нм при той же плотности фотонов [45].

Именно синий свет особенно привлекает внимание исследователей из-за широкого использования светодиодного освещения и электронных устройств с насыщенным синим цветом [45]. Мета-анализ 15 исследований показал, что двухчасовое воздействие синего света (460 нм) вечером подавляет выработку мелатонина у человека [124]. При этом максимальный эффект подавления мелатонина достигается при самых коротких длинах волн (424 нм, фиолетовый оттенок). Следует отметить, что концентрация мелатонина восстанавливалась довольно быстро, в течение 15 минут после прекращения воздействия. Это свидетельствует о кратковременном влиянии света на секрецию мелатонина. Секреция мелатонина и ее подавление уменьшаются с возрастом, но индуцированное светом смещение циркадных фаз с возрастом сохраняется [124].

Негативное воздействие синего света на обменные процессы в основном изучено на метаболизме глюкозы. Показано, что интенсивное воздействие СС утром и вечером влияет на обмен глюкозы у здоровых взрослых добровольцев [22]. Изучено влияние СС на гомеостаз глюкозы у животных. Так, часовое воздействие СС ночью индуцировало более сильное возрастание уровня глюкозы в крови в пероральном тесте на толерантность к глюкозе у самцов травяных крыс *Arvicanthis ansorgei*, ведущих дневной образ жизни, и это сочеталось с заметным снижением уровня инсулина в плазме. У самок этих грызунов СС вызвал повышение уровней как глюкозы натошак, так и кортизола в плазме крови [82]. Воздействие СС интенсивностью 10 люкс на мышей линии C57BL/6J в течение 30 минут приводило к фазовому изменению циркадного ритма, повышению уровня фибриногена и увеличению экспрессии рецептора инсулина в печени [94]. Кроме того, постоянное воздействие СС может усугубить вызванный диетой с высоким содержанием жиров гепатоз у мышей, что может быть связано с изменениями часовых генов в центральных циркадных часах [45]. В других исследованиях, оценивающих стресс-реакции организмов при воздействии на них искусственными источниками освещения, было установлено, что у атлантического лосося *Salmo salar*, подвергшегося трехчасовому воздействию светодиодного СС высокой интенсивности, обнаружили повышенный уровень кортизола [89].

*Фотопериод.* Цикл свет-темнота (light-dark, LD) 12:12 считается «стандартом», отклонение от которого может привести к метаболическим нарушениям. В современном обществе фазовые сдвиги являются обычным явлением из-за смены часовых поясов, сменной работы или нарушения сна (бессонница). При хроническом фазовом сдвиге 24-часового цикла LD (то есть хронический джет-лаг, chronic jet lag, CJL) наблюдается внутренняя десинхронизация во всей циркадной системе [105]. При CJL у мышей обнаруже-

но увеличение массы тела, содержания тиреоидного гормона в плазме крови и размера адипоцитов [17]. Хронический фазовый сдвиг циркадианного ритма у крыс повлиял на метаболизм углеводов: произошло снижение уровней лептина, инсулина и глюкозы в сыворотке крови [53]. В группе C/JL при сравнении с контрольными крысами наблюдалось увеличение экспрессии часового гена BMAL1 в гипоталамусе, белой и бурой жировой тканях и печени [53]. Разница фаз между ритмом эндогенной активности и световым циклом сильно влияет на метаболическую активность гепатоцитов у ночного грызуна – песчанки Тарабула *Gerbillus tarabuli* [30]. Хронические нарушения центрального циркадного ритма, вызванные сдвигом LD, изменяют циркадный фенотип ткани толстой кишки и приводят к потере ее барьерной функции [129]. Изменения фотопериода могут привести к сбою ритма кортизола в плазме крови [99]. Он также регулирует уровни ТГ, которые участвуют в метаболической регуляции в зависимости от ежедневных и сезонных изменений окружающей среды. У млекопитающих в головном мозге и гипофизе существуют сезонные часы, управляемые фотопериодом, который влияет на уровни гипофизарного ТТГ и йодтирониндейодиназы 2 типа (DIO2), повышающие продукцию 3,3',5'-трийодтиронина (Т3). В течение длительного фотопериода более высокие уровни  $\beta$ -субъединицы TSH и DIO2 способствуют превращению тироксина (Т4) в Т3, что увеличивает расход энергии и скорость основного обмена в тканях организма. Более короткий фотопериод способствует доминированию активности DIO3, которая превращает Т4 в неактивный 3,3',5'-трийодтиронин (обратный Т3) и дийодтиронин Т2, что увеличивает потребление пищи и отложение жира [32]. В целом нарушения цикла LD вызывают внутреннюю десинхронизацию центральных циркадных осцилляторов с другими физиологическими и гормональными молекулярными циркадианскими ритмами.

### **Некоторые пути коррекции негативного воздействия искусственного света ночью**

Фундаментальным подходом к решению проблемы метаболических нарушений, вызванных световым загрязнением, является снижение влияния искусственного света ночью. Однако это часто невозможно в современных условиях глобальной индустриализации и урбанизации, при сменной работе или смене часовых поясов. Тем не менее, возможны некоторые решения для ослабления метаболического стресса, вызванного световым загрязнением.

*Использование мелатонина.* Доказано, что экзогенная добавка мелатонина является эффективным средством для устранения метаболических нарушений, вызванных искусственным светом ночью. При посто-

янном свете мелатонин нормализует обмен липидов, микробиоту кишечника, работу циркадных часов печени и кишечника [55], а также снижает степень ожирения у морских свинок, стимулируя сигнальный путь через АМР-активируемую протеинкиназу (АМРК)/PPAR [78]. Иницирование синтеза мелатонина в ночное время у 4-месячных крыс в условиях светоиндуцированного нарушения циркадного ритма снижало возрастные метаболические нарушения [132].

*Питание, ограниченное по времени.* Аббревиатура ПОВ «питание, ограниченное по времени» (англ. time-restricted feeding – TRF) используется для обозначения подкатегории интервального (прерывистого) голодания, когда ежедневное потребление пищи ограничено временным окном 8 часов или менее в течение суток [115]. Считается, что ПОВ представляет новый подход к решению проблемы предотвращения метаболических расстройств при нарушениях потребления и усвоении нутриентов [138]. Исследования показали, что ПОВ может эффективно облегчать или даже обращать вспять дисбаланс метаболизма, вызванный световым загрязнением. Даже в условиях постоянного освещения ПОВ может в той или иной степени восстанавливать ритм, полностью утраченный при воздействии режима LL. ПОВ восстанавливает ритмическую экспрессию генов в печени, белой жировой ткани [137], двенадцатиперстной и толстой кишки [106], нарушенную при режиме LL. В случаях, когда режим LL вызывал сбой передачи сигналов от СХЯ, ПОВ восстанавливало нарушенные ритмы в двенадцатиперстной кишке, печени, толстой кишке [106]. Кроме того, восстановление ритмов периферических часов и синхронизация кормления по времени нормализуют массу тела и метаболизм глюкозы при ожирении у мышей [65]. ПОВ в значительной степени может смягчить световой стресс в зависимости от эффективности восстановления нарушенного циркадного ритма. В печени мышей при нарушении стандартного светового режима ПОВ восстанавливает ритмическую транскрипцию сотен генов, отвечающих за циркадный ритм, и независимо управляет суточной экспрессией генов, опосредующих метаболизм нутриентов [65]. Таким образом, ПОВ смягчает метаболические нарушения, вызванные световым загрязнением, эффективно восстанавливая поврежденные молекулярные циркадные часы.

Эффекты ПОВ исследованы у мышей с дефицитом часовых генов *cry1* и *cry2* на уровне организма или *bmal1* и *Rev-erba*/ $\beta$  только в печени [18]. В этом исследовании ПОВ было эффективно для восстановления устойчивых ритмов в экспрессии генов, продукты которых участвуют в энергетическом метаболизме и использовании питательных веществ в печени, при всех нокаутах, а также в путях передачи сигналов от питательных веществ через АМРК и mTOR. ПОВ так-



же защищало нокаутированных животных от набора массы тела, индуцированного высокожировой диетой, от снижения толерантности к глюкозе, от стеатоза печени и дислипидемии. Это исследование доказывает, что соблюдение суточных ритмов в цикле голодания и кормления может быть достаточным для поддержания метаболического гомеостаза [18].

*Соблюдение стандартного светового режима.* В качестве сигнала от окружающей среды цикл LD 12:12 имеет первостепенное значение, поскольку он всегда был очень стабильным: жизнь на Земле развивалась в условиях «стандартного» LD. Однако за последние несколько десятилетий этот экологический сигнал утратил свою надежность из-за широкого использования искусственного освещения в ночное время [35, 112]. А отклонение от «стандартного» режима LD может привести к метаболическим нарушениям. Интересно отметить, что повторное восстановление режима устраняет метаболические нарушения, вызванные LAN. Показано, что LAN усугубляет метаболические аномалии, вызванные при сахарном диабете 2-го типа у мышей, но их можно устранить после возвращения подопытных животных в режим полной темноты в ночное время суток [113]. У мышей в условиях dLAN в течение 4 недель масса тела выше и снижение толерантности к глюкозе более выражено, чем у мышей, находящихся ночью в темноте. При этом толерантность к глюкозе восстанавливается к исходному уровню, если мыши возвращаются к стандартному режиму LD12:12 [42]. Следовательно, неблагоприятные метаболические эффекты LAN обратимы, а не постоянны.

*Подавление синего света.* С учетом того, что воздействие СС в ночное время может серьезно нарушать циркадные ритмы и тем самым приводить к метаболическим нарушениям в организме, эффективной защитой от них может быть также блокировка СС. Доказано, что у добровольцев, которые в течение 1 месяца по 2–3 часа перед сном пользовались очками, блокирующими синий свет, наблюдались стабилизация уровня глюкозы в плазме натощак, снижение резистентности к инсулину, повышение уровня фибриногена и улучшение качества сна [94]. Кроме того, ношение очков, блокирующих СС, во время вечернего просмотра смартфонов [132] может существенно ослабить подавление синтеза мелатонина, вызванное светодиодным освещением. Таким образом, ношение защитных очков против СС может быть эффективной мерой для блокировки или снижения эффекта СС перед сном. Подавление синего света в ночное время эффективно поддерживает циркадные ритмы и метаболизм [133].

*Снижение интенсивности освещения вечером.* Существенным источником воздействия вечернего света являются дисплеи, которые могут давать дополнительное освещение >60 люкс [13, 94], тем самым

подавляя выработку мелатонина и сдвигая фазы циркадных реакций. Исследования показали, что свет от современных дисплеев достаточен, чтобы уменьшить вечернее повышение уровня мелатонина, ухудшить качество сна и/или повысить тревожность [13, 94]. Следует отметить, что исследования нейроэндокринных, циркадных и тревожных реакций на воздействие света на клетки сетчатки глаза проводились у здоровых молодых людей. Даже среди этой группы результаты экспериментов показывают значительные (более чем десятикратные) меж-индивидуальные различия в чувствительности к подавлению вечернего подъема мелатонина, вызванному синим светом [104]. В другой работе также отмечают индивидуальную вариабельность чувствительности к свету в ночные часы [126]. Физиологические процессы, лежащие в основе этой индивидуальной чувствительности к свету в ночные часы, в настоящее время неизвестны.

*Терапия ярким светом* – это высоко интенсивное искусственное освещение утренним и дневным светом, что является альтернативой воздействию естественного света. Эта немедикаментозная методика успешно используется для предотвращения сбоя циркадного ритма [111]. Показано, что в отличие от dLAN или обычного LL, при терапии ярким светом снижается аппетит у людей с избыточной массой тела [27]. Продолжительное утреннее или дневное воздействие света высокой интенсивности ( $\geq 500$  люкс) снижает риск ожирения, связанный со сбоем циркадных ритмов, улучшает качество сна и повышает уровень ночного мелатонина [27, 98], а также повышает чувствительность к инсулину. Кроме того, терапия ярким светом используется для лечения аффективных расстройств [85]. Так, после 4-недельного курса терапией ярким светом (14000 люкс) значительно снизился показатель депрессии по шкале Гамильтона как у пациентов с болезнью Альцгеймера ( $n = 22$ ), так и у лиц, осуществляющих уход за ними ( $n = 23$ ). Никаких изменений в концентрации амилоида в крови больных после воздействия ярким светом не наблюдалось, а интенсивность дельта- и тета-частот в электроэнцефалограммах у них снизилась [85].

Аналогичные результаты получены на животных, подвергавшихся ежедневному утреннему воздействию электрического света полного спектра 420–780 нм интенсивностью в 3000 люкс [9]. Ведущие в природе дневной образ жизни толстые песчаные крысы *Psammomys obesus*, подвергнутые воздействию яркого утреннего света, продемонстрировали при сравнении с контролем суточные ритмы с большей разницей в двигательной активности, с более высоким уровнем глюкозы в крови и экспрессии гена *per2* в СХЯ, почках и печени. Животные, получавшие светотерапию, также имели нормальный гликемический индекс, более высокую толерантность к глюкозе, меньшую массу

тела и сердца, у них выявили и менее выраженное тревожное поведение [9].

Известно, что экспозиция синему свету от экранов мобильных устройств и компьютеров в вечернее время может сильно ухудшить качество сна [108]. Нарушение сна и циркадных ритмов при воздействии искусственного ночного света может быть одним из механизмов, способствующих росту неврозов и ожирения, поэтому проведено исследование [108] эффектов вечернего просмотра планшета или компьютера на сон после дневного пребывания при ярком освещении. Основным выводом заключается в том, что после постоянного воздействия яркого солнечного света (~569 люкс) в течение 6,5 часа вечернее пребывание перед светящимся экраном в течение двух часов (21:00–23:00) не повлияло на качество сна у 14 молодых здоровых студентов. Результаты исследований явно демонстрируют то, как яркий дневной свет «борется» с воздействием синего экрана смартфонов по вечерам на качество сна. И помогает хорошая освещенность как в офисе, так и вне помещения. Однако исследователи не учитывали, что проверка электронной почты или социальных сетей до отхода ко сну может приводить к эмоциональному возбуждению, что также сказывается на качестве сна, и это является важным фактором, который нужно также брать во внимание.

### Заключение

Световое загрязнение является актуальной экологической проблемой. Чередованием светлого и темного времени суток регулируются метаболические, клеточные и поведенческие ритмы у всех живых организмов, включая животных и человека [14, 26, 45, 67, 72, 76, 102]. Изобретение более ста лет назад электричества и искусственного освещения изменило как световой режим, так и продолжительность воздействия света на организм, позволило человеку самостоятельно выстраивать свой день, независимо от времени суток, а также обеспечило его безопасность. С ростом уровня урбанизации воздействие света в ночное время увеличивается. Это сопровождается множеством физиологических нарушений, вызывает болезни цивилизации, включая циркадный метаболический синдром и рак [2, 50, 70, 87, 88, 130, 139]. Воздействие

искусственного света в ночное время связано с серией деструктивных процессов в системе циркадных ритмов, включая изменение схемы приема пищи, изменения уровней гормонов, индукцию воспалительных реакций и так далее.

Роль светового загрязнения в метаболизме сложна и во многом зависит от интенсивности света, фотопериода и длины волны, а также от вида, пола и рациона. Примечательно, что метаболические нарушения, вызванные световым загрязнением, в какой-то степени обратимы. Многообещающие вмешательства, такие как добавки мелатонина, восстановление стандартного цикла LD, терапия ярким светом, ношение очков, блокирующих синий свет, предлагают пути решения для предотвращения метаболического стресса, вызванного неизбежным световым загрязнением.

В дальнейшем следует продолжить исследования по выяснению особенностей и механизмов метаболических нарушений, вызванных световым загрязнением, предпочтительно специфичных для воздействия определенного светового параметра или типа светового загрязнения. Хотя полное устранение LAN является невыполнимой задачей, существует необходимость в определении максимально допустимого уровня LAN и в выяснении более глубоких механизмов минимизации ущерба окружающей среде и здоровью человека. До сих пор существуют большие пробелы в понимании механизмов влияния светового загрязнения на метаболизм. В дополнение к участию центральных циркадных часов в СХЯ могут существовать неизвестные факторы, независимые от СХЯ или циркадной системы. Предлагаемые потенциальные вмешательства требуют тщательной оценки перед испытаниями на человеке, поскольку большинство экспериментальных исследований выполнено на грызунах, ведущих ночной образ жизни. Также необходимы дополнительные усилия для определения режимов использования осветительных приборов и электронных устройств с целью смягчения риска светового загрязнения.

*Финансирование. Финансовое обеспечение исследований осуществлялось из средств федерального бюджета на выполнение государственного задания [тема FMEN-2022-0003].*

### Литература/References

1. Abay KA, Amare M. Night light intensity and women's body weight: evidence from Nigeria. *Econ Hum Biol.* 2018;31:238-48.
2. Anisimov VN. Light pollution, reproductive function and cancer risk. *Neuroendocrinol Lett.* 2006;27:35-52.

3. Aranda ML, Schmidt TM. Diversity of intrinsically photosensitive retinal ganglion cells: circuits and functions. *Cell Mol Life Sci.* 2021;78:889-907.
4. Argentiero A, Cerqueti R, Maggi M. Outdoor light pollution and COVID-19: the Italian case. *Environ Impact Assess Rev.* 2021;90:106602.
5. Aulsebrook AE, Connelly F, Johnsson RD, Jones TM. White and amber light at night disrupt sleep physiology in birds. *Curr Biol.* 2020;30:3657-63.
6. Batra T, Malik I, Kumar V. Illuminated night alters behavior and negatively affects physiology and metabolism in diurnal zebra finches. *Environ Pollut.* 2019;254:112916.
7. Bedrosian TA, Galan A, Vaughn CA, Weil ZM. Light at night alters daily patterns of cortisol and clock proteins in female Siberian hamsters. *J Neuroendocrinol.* 2013;25:590-6.
8. Berry MH, Moldavan M, Garrett T, Meadows M, Cravetchi O, White E, Leffler J, von Gersdorff H, Wright KM, Allen CN, Sivyver B. A melanopsin ganglion cell subtype forms a dorsal retinal mosaic projecting to the supraoptic nucleus. *Nat Commun.* 2023;14(1):1492.
9. Bilu C, Einat H, Zimmet V, Vishnevskia-Dai V. Beneficial effects of daytime high-intensity light exposure on daily rhythms, metabolic state and affect. *Sci Rep.* 2020;10:19782.
10. Blouchou A, Chamou V, Eleftheriades C, Poulimeneas D. Beat the clock: assessment of night eating syndrome and circadian rhythm in a sample of Greek adults. *Nutrients.* 2024;16(2):187.
11. Borniger JC, Maurya SK, Periasamy M, Nelson RJ. Acute dim light at night increases body mass, alters metabolism, and shifts core body temperature circadian rhythms. *Chronobiol Int.* 2014;31:917-25.
12. Brown SA, Zumbunn G, Fleury-Olela F, Preitner N. Rhythms of mammalian body temperature can sustain peripheral circadian clocks. *Curr Biol.* 2002;12:1574-1583.
13. Brown TM, Brainard GC, Cajochen C, Czeisler CA. Recommendations for daytime, evening, and nighttime indoor light exposure to best support physiology, sleep, and wakefulness in healthy adults. *PLoS Biol.* 2022;20(3):e3001571.
14. Buijs RM, Soto Tinoco EC, Hurtado Alvarado G, Escobar C. The circadian system: from clocks to physiology. *Handb Clin Neurol.* 2021;179:233-47.
15. Bumgarner JR, Nelson RJ. Light at night and disrupted circadian rhythms alter physiology and behavior. *Integr Comp Biol.* 2021;61(3):1160-69.
16. Cabrera-Cruz S, Smolinsky J, Buler J. Light pollution is greatest within migration passage areas for nocturnally-migrating birds around the world. *Sci Rep.* 2018;8(1):4799.
17. Casiraghi LP, Alzamendi A, Giovambattista A, Chiesa JJ. Effects of chronic forced circadian desynchronization on body weight and metabolism in male mice. *Phys Rep.* 2016;4:e12743.
18. Chaix A, Lin T, Le HD, Chang MW, Panda S. Time-restricted feeding prevents obesity and metabolic syndrome in mice lacking a circadian clock. *Cell Metabol.* 2019; 29:303-19.
19. Challet E. The circadian regulation of food intake. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15:393-405.
20. Chang A-M, Aeschbach D, Duffy JF, Czeisler CA. Evening use of light-emitting eReaders negatively affects sleep, circadian timing, and next-morning alertness. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015;112:1232-7.
21. Chen L, Zhou T, Wu N, O'Brien A, Venter J, Ceci L, Kyritsi K, Onori P, Gaudio E, Sybenga A, Xie L, Wu C, Fabris L, Invernizzi P, Zawieja D, Liangpunsakul S, Meng F, Francis H, Alpini G, Huang Q, Glaser S. Pinealectomy or light exposure exacerbates biliary damage and liver fibrosis in cholestatic rats through decreased melatonin synthesis. *BiochimBiophys Acta Mol Basis Dis.* 2019;1865:1525-39.
22. Cheung IN, Zee:C, Shalman D, Malkani RG. Morning and evening blue-enriched light exposure alters metabolic function in normal weight adults. *PLoS One.* 2016;11:e0155601.
23. Cho Y, Ryu S-H, Lee BR, Kim KH, Lee E, Choi J. Effects of artificial light at night on human health: A literature review of observational and experimental studies applied to exposure assessment. *Chronobiol Int.* 2015;32:1-17.
24. Cipolla-Neto J, Amaral FG, Afeche SC, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review. *J Pineal Res.* 2014;56:371-81.
25. Coomans CP, van den Berg SA, Houben T, van Klinken JB. Detrimental effects of constant light exposure and high-fat diet on circadian energy metabolism and insulin sensitivity. *Faseb J.* 2013;27:1721-32.
26. Cox KH, Takahashi JS. Circadian clock genes and the transcriptional architecture of the clock mechanism. *J Mol Endocrinol.* 2019;63:93-102.
27. Danilenko KV, Mustafina SV, Pechenkina EA. Bright light for weight loss: results of a controlled crossover trial. *Obes Facts.* 2013;6:28-38.
28. Davies TW, Smyth T. Why artificial light at night should be a focus for global change research in the 21st century. *Glob Change Biol.* 2018;24:972-82.
29. Deprato A, Maidstone R, Cros AP, Adan A. Influence of light at night on allergic diseases: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2024;22:67.
30. Derbouz Rouibate A, Benhafri N, Ouali-Hassenaoui S, Dekar-Madoui A. The Light/Dark



- cycle disruption affects hepatic function both in metabolic parameters and tissue structure in a nocturnal desert rodent: Gerbillustarabuli. *Folia Histochem Cytobiol.* 2020;58:182-97.
31. Dominoni DM, Kjellberg JJ, de Jong M, Visser ME, Spoelstra K. Artificial light at night, in interaction with spring temperature, modulates timing of reproduction in a passerine bird. *Ecol.* 2020;30:e02062.
  32. Ebling F. Hypothalamic control of seasonal changes in food intake and body weight. *Front Neuroendocrinol.* 2015;37:97-107.
  33. Esaki Y, Obayashi K, Saeki K, Fujita K. Bedroom light exposure at night and obesity in individuals with bipolar disorder: a cross-sectional analysis of the APPLE cohort. *PhysiolBehav.* 2021;230:113281.
  34. Espitia-Bautista E, Velasco-Ramos M, Osnaya-Ramirez I, Angeles-Castellanos M. Social jet-lag potentates obesity and metabolic syndrome when combined with cafeteria diet in rats. *Metabolism.* 2017;72:83-93.
  35. Falchi F, Cinzano V, Duriscoe D, Kyba CC. The new world atlas of artificial night sky brightness. *Sci Adv.* 2016;2:e1600377.
  36. Fan X, Chen D, Wang Y, Tan Y. Light intensity alters the effects of light-induced circadian disruption on glucose and lipid metabolism in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2022;322:1-9.
  37. Fleury G, Masis-Vargas A, Kalsbeek A. Metabolic implications of exposure to light at night: lessons from animal and human studies. *Obesity.* 2020;28:S18-S28.
  38. Fonken LK, Aubrecht TG, Melendez-Fernandez OH, Weil ZM, Nelson RJ. Dim light at night disrupts molecular circadian rhythms and increases body weight. *J Biol Rhythm.* 2013a;28:262-71.
  39. Fonken LK, Haim A, Nelson RJ. Dim light at night increases immune function in Nile grass rats, a diurnal rodent. *Chronobiol Int.* 2012;29:26-34.
  40. Fonken LK, Lieberman RA, Weil ZM, Nelson RJ. Dim light at night exaggerates weight gain and inflammation associated with a high-fat diet in male mice. *Endocrinology.* 2013b;154:3817-25.
  41. Fonken LK, Nelson RJ. The effects of light at night on circadian clocks and metabolism. *Endocr Rev.* 2014;35:648-70.
  42. Fonken LK, Workman JL, Walton JC, Weil ZM. Light at night increases body mass by shifting the time of food intake. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107:18664-69.
  43. Grubisic M, Haim A, Bhusal, Dominoni DM. Light pollution, circadian photoreception, and melatonin in vertebrates. *Sustainability.* 2019;11:6400.
  44. Grubisic M, van Grunsven R, Kyba C, Manfrin A. Insect declines and agroecosystems: Does light pollution matter? *Ann Appl Biol.* 2018;173:180-9.
  45. Guan Q, Wang Z, Cao J, Dong Y. The role of light pollution in mammalian metabolic homeostasis and its potential interventions: A critical review. *Environ Pollut.* 2022;312:120045.
  46. Guerrero-Vargas NN, Espitia-Bautista E, Buijs RM, Escobar C. Shift-work: is time of eating determining metabolic health? Evidence from animal models. *Proc Nutr Soc.* 2018;77:199-215.
  47. Hartstein LE, Behn CD, Akacem LD, Stack N. High sensitivity of melatonin suppression response to evening light in preschool-aged children. *J Pineal Res.* 2022;72:e12780.
  48. Hastings MH, Maywood ES, Brancaccio M. Generation of circadian rhythms in the suprachiasmatic nucleus. *Nat Rev Neurosci.* 2018;19:453-69.
  49. Hattar S, Kumar M, Park A, Tong V. Central projections of melanopsin-expressing retinal ganglion cells in the mouse. *J Comp Neurol.* 2006;497:326-49.
  50. Helbich M, Browning M, Huss A. Outdoor light at night, air pollution and depressive symptoms: a cross-sectional study in The Netherlands. *Sci Total Environ.* 2020;744:140914.
  51. Hemmer A, Mareschal J, Dibner C, Pralong JA. The effects of shift work on cardio-metabolic diseases and eating patterns. *Nutrients.* 2021;22:4178.
  52. Herman JP, McKlveen JM, Ghosal S, Kopp B. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical stress response. *Comp Physiol.* 2016;6:603-21.
  53. Herrero L, Valcarcel L, da Silva CA, Albert N. Altered circadian rhythm and metabolic gene profile in rats subjected to advanced light phase shifts. *PLoS One.* 2015;10:e0122570.
  54. Hirota T, Okano T, Kokame K, Shirotani-Ikejima H. Glucose down-regulates *Per1* and *Per2* mRNA levels and induces circadian gene expression in cultured rat-1 fibroblasts. *J Biol Chem.* 2002;277:44244-51.
  55. Hong F, Pan S, Xu V, Xue T, Melatonin orchestrates lipid homeostasis through the hepatointestinal circadian clock and microbiota during constant light exposure. *Cells.* 2020;9:489.
  56. Hui CK, Chen N, Chakraborty A, Alaasam V. Dim artificial light at night alters immediate early gene expression throughout the avian brain. *Front Neurosci.* 2023;17:1194996.
  57. Ikegami K, Refetoff S, Van Cauter E, Yoshimura T. Interconnection between circadian clocks and thyroid function. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15:590-600.

58. Irachi S, Hall DJ, Fleming MS, Maugars G. Photoperiodic regulation of pituitary thyroid-stimulating hormone and brain deiodinase in Atlantic salmon. *Mol Cell Endocrinol.* 2021;519:111056.
59. Jiang XL, Ren Z, Hai XX, Zhang L, Exposure to artificial light at night mediates the locomotion activity and oviposition capacity of *Dastarcushelophoroides* (Fairmaire). *Front Physiol.* 2023;14:1063601.
60. Kamruzzaman ASM, Hiragaki S, Watari Y, Natsukawa T. Clock-controlled arylalkylamine-N-acetyltransferase (aaNAT) regulates circadian rhythms of locomotor activity in the American cockroach, *Periplaneta americana*, via melatonin/MT2-like receptor. *J Pineal Res.* 2021;71:e12751.
61. Kang X, Jia L, Li Y, Zhang X. Acupuncture attenuates hyperglycaemia and improves ovarian function in female rats subjected to continuous light exposure. *Acupunct Med.* 2017;35:352-59.
62. Karska J, Kowalski S, Gładka A, Brzecka A. Artificial light and neurodegeneration: does light pollution impact the development of Alzheimer's disease? *Geroscience.* 2024;46,(1):87-97.
63. Katabaro M, Yan Y, Hu T, Yu Q. A review of the effects of artificial light at night in urban areas on the ecosystem level and the remedial measures. *Front Public Health.* 2022;10:969945.
64. Koenen M, Hill MA, Cohen V, Sowers JR. Obesity, adipose tissue and vascular dysfunction. *Circ Res.* 2021;128:951-96.
65. Kolbe I, Leinweber B, Brandenburger M, Oster H. Circadian clock network desynchrony promotes weight gain and alters glucose homeostasis in mice. *Mol Metabol.* 2019;30:140-51.
66. Kupprat F, Kloas W, Kruger A, Schmalsch C. Misbalance of thyroid hormones after two weeks of exposure to artificial light at night in Eurasian perch *Perca fluviatilis*. *Conserv Physiol.* 2021;9:coaa124.
67. Kyba CCM, Altıntaş YO, Walker CE, Newhouse M. Citizen scientists report global rapid reductions in the visibility of stars from 2011 to 2022. *Science.* 2023;379:265-68.
68. Kyba CCM, Mohar A, Posch T. How bright is moonlight? *Astron Geophys.* 2017;58:31-2.
69. Lai KY, Sarkar C, Ni MY, Gallacher J. Exposure to light at night (LAN) and risk of obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Environ Res.* 2020;187:109637.
70. Lamphar H, Kocifaj M, Limon-Romero J, Paredes-Tavares J. Light pollution as a factor in breast and prostate cancer. *Sci Total Environ.* 2022;806:150918.
71. Lateef RS, Pokharel B, Shafin TN. Dozing off with drosophila: the effect of disrupted circadian rhythms and sleep disturbance on mortality, mood, and addiction. *Neurosci Insights.* 2023;18:26331055231218698.
72. Lei T, Hua H, Du H, Xia J. Molecular mechanisms of artificial light at night affecting circadian rhythm disturbance. *Arch Toxicol.* 2024;98(2):395-408.
73. Li Y, Androulakis IP. Light entrainment of the SCN circadian clock and implications for personalized alterations of corticosterone rhythms in shift work and jet lag. *Sci Rep.* 2021;11:17929.
74. Liddle TA, Stevenson TJ, Majumdar G, Liddle TA. Photoperiodic regulation of avian physiology: From external coincidence to seasonal reproduction. *J Exp Zool A Ecol Integr Physiol.* 2022;337(9-10):890-901.
75. Lin LZ, Zeng XW, Deb B, Tabet M. Outdoor light at night, overweight, and obesity in school-aged children and adolescents. *Environ Pollut.* 2022;305:119306.
76. Liu JA, Melendez-Fernández OH, Bumgarner JR, Nelson RJ. Effects of light pollution on photoperiod-driven seasonality. *Horm Behav.* 2022;141:105150.
77. Liu L, Wang Z, Cao J, Dong Y. Effect of melatonin on monochromatic light-induced changes in clock gene circadian expression in the chick liver. *J Photochem Photobiol B Biol.* 2019;197:111537.
78. Liu W, Zhang Y, Chen Q, Liu S. Melatonin alleviates glucose and lipid metabolism disorders in Guinea pigs caused by different artificial light rhythms. *J Diabetes Res.* 2020;21:4927403.
79. Magomedova L, Cummins CL. Glucocorticoids and metabolic control. *Handb Exp Pharmacol.* 2016;233:73-93.
80. Mariton L, Kerbirou C, Bas Y, Zanda B. Even low light pollution levels affect the spatial distribution and timing of activity of a light tolerant bat species. *Environ Pollut.* 2022;305:119267.
81. Maroni MJ, Capri KM, Cushman AV, Monteiro De Pina IK. Constant light alters serum hormone levels related to thyroid function in male CD-1 mice. *Chronobiol Int* 2018;35:1456-63.
82. Masis-Vargas A, Hicks D, Kalsbeek A, Mendoza J. Blue light at night acutely impairs glucose tolerance and increases sugar intake in the diurnal rodent *Arvicanthis ansorgei* in a sex-dependent manner. *Phys Rep.* 2019;7:e14257.
83. McFadden E, Jones ME, Schoemaker MJ, Ashworth A. The relationship between obesity and exposure to light at night: cross-sectional analyses of over 100,000 women in the Breakthrough Generations Study. *Am J Epidemiol.* 2014;180:245-50.
84. Merchan MJr, Covenas R, Plaza I, Abecia JA. Anatomy of hypothalamic and diencephalic nuclei involved in seasonal fertility regulation in ewes. *Front Vet Sci.* 2023;10:1101024.

85. Mei X, Zou C, Si Z, Xu T. Antidepressant effect of bright light therapy on patients with Alzheimer's disease and their caregivers. *Front Pharmacol.* 2023;14:1235406.
86. Melendez-Fernandez OH, Liu JA, Nelson RJ. Circadian rhythms disrupted by light at night and mistimed food intake alter hormonal rhythms and metabolism. *Int J Mol Sci.* 2023;24(4):3392.
87. Melendez-Fernandez OH, Walton JC, DeVries AC, Nelson RJ. The role of daylight exposure on body mass in male mice. *Physiol Behav.* 2023a;266:114186.
88. Mentzelou M, Papadopoulou SK, Papandreou D, Spanoudaki M. Evaluating the relationship between circadian rhythms and sleep, metabolic and cardiovascular disorders: current clinical evidence in human studies. *Metabolites.* 2023b;13(3):370.
89. Migaud H, Cowan M, Taylor J, Ferguson HW. The effect of spectral composition and light intensity on melatonin, stress and retinal damage in post-smolt Atlantic salmon, *Salmo salar*. *Aquaculture.* 2007;270:390-404.
90. Mishra I, Knerr RM, Stewart AA, Payette WI. Light at night disrupts diel patterns of cytokine gene expression and endocrine profiles in zebra finch (*Taeniopygia guttata*). *Sci Rep.* 2019;9:15833.
91. Moran-Ramos S, Baez-Ruiz A, Buijs RM, Escobar C. When to eat? The influence of circadian rhythms on metabolic health: are animal studies providing the evidence? *Nutr Res Rev.* 2016;29:180-93.
92. Morssinkhof MWL, van Wylick DW, Priester-Vink S, van der Werf YD. Associations between sex hormones, sleep problems and depression: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020;118:669-80.
93. Mure LS. Intrinsically Photosensitive retinal ganglion cells of the human retina. *Front Neurol.* 2021;12:636330.
94. Nagai N, Ayaki M, Yanagawa T, Hattori A. Suppression of blue light at night ameliorates metabolic abnormalities by controlling circadian rhythms. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019;60:3786-93.
95. Nakata M, Kumari, Kita R, Katsui N. Circadian clock component BMAL1 in the paraventricular nucleus regulates glucose metabolism. *Nutrients.* 2021;13:4487.
96. Nelson RJ, Chbeir S. Dark matters: effects of light at night on metabolism. *Proc Nutr Soc.* 2018;77:223-29.
97. Nolan LJ, Geliebter A. Factor structure of the Night Eating Diagnostic Questionnaire (NEDQ) and an evaluation of the diagnostic criteria of the night eating syndrome. *J Eat Disord.* 2019;7:39.
98. Obayashi K, Yamagami Y, Kurumatani N, Saeki K. Bedroom lighting environment and incident diabetes mellitus: a longitudinal study of the HEIJO-KYO cohort. *Sleep Med.* 2020;65:1-3.
99. Oishi K, Higo-Yamamoto S, Yamamoto S, Yasumoto Y. Disrupted light-dark cycle abolishes circadian expression of peripheral clock genes without inducing behavioral arrhythmicity in mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015;458:256-61.
100. Ouyang JQ, de Jong M, van Grunsven RHA, Matson KD. Restless roosts: Light pollution affects behavior, sleep, and physiology in a free-living songbird. *Glob Chang Biol.* 2017;23:4987-94.
101. Park YM, White AJ, Jackson L, Weinberg CR. Association of exposure to artificial light at night while sleeping with risk of obesity in women. *JAMA Intern Med* 2019;179:1061-71.
102. Patke A, Young MW, Axelrod S. Molecular mechanisms and physiological importance of circadian rhythms. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020;21:67-84.
103. Perreau-Lenz S, Kalsbeek A, Garidou ML, Wortel J. Circadian and metabolic effects of light: implications in weight homeostasis and health. *Front Neurol.* 2017;8:558.
104. Phillips AJK, Vidadar V, Burns AC, McGlashan EM. High sensitivity and interindividual variability in the response of the human circadian system to evening light. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2019;116(24):12019-24.
105. Plano SA, Casiraghi LP, Garcia Moro V, Paladino N. Circadian and metabolic effects of light: implications in weight homeostasis and health. *Front Neurol.* 2017;8:558.
106. Polidarova L, Sladek M, Sotak M, Pacha J. Hepatic, duodenal, and colonic circadian clocks differ in their persistence under conditions of constant light and in their entrainment by restricted feeding. *Chronobiol Int.* 2011;28:204-15.
107. Rakshit K, Matveyenko AV. Induction of core circadian clock transcription factor Bmal1 enhances  $\beta$ -cell function and protects against obesity-induced glucose intolerance. *Diabetes.* 2021;70:143-54.
108. Rantell FH, Ekstrand E, Rapp L, Lagermalm A. Two hours of evening reading on a self-luminous tablet vs. reading a physical book does not alter sleep after daytime bright light exposure. *Sleep Med.* 2016;23:111-18.
109. Reinke H, Asher G. Crosstalk between metabolism and circadian clocks. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2019;20:227-41.



110. Robert KA, Lesku JA, Partecke J., Chambers B. Artificial light at night desynchronizes strictly seasonal reproduction in a wild mammal. *Proc Biol Sci.* 2015;282:20151745.
111. Rogers VE, Mowbray C, Rahmaty Z, Hinds VS. A morning bright light therapy intervention to improve circadian health in adolescent cancer survivors: methods and preliminary feasibility. *J Pediatr Oncol Nurs.* 2021;38:70-81.
112. Rumanova VS, Okuliarova M, Zeman M. Differential effects of constant light and dim light at night on the circadian control of metabolism and behavior. *Int J Mol Sci.* 2020;21:5478.
113. Russart KG, Chbeir SA, Nelson RJ, Magalang UJ. Light at night exacerbates metabolic dysfunction in a polygenic mouse model of type 2 diabetes mellitus. *Life Sci.* 2019;231:116574.
114. Rybnikova NA, Haim A, Portnov BA. Does artificial light-at-night exposure contribute to the worldwide obesity pandemic? *Int J Obes.* 2016;40:815-23.
115. Rynders CA, Thomas EA, Zaman A, Pan Z. Effectiveness of intermittent fasting and time-restricted feeding compared to continuous energy restriction for weight loss. *Nutrients.* 2019;11:2442.
116. Sanders D, Frago E, Kehoe R, Patterson C. A meta-analysis of biological impacts of artificial light at night. *Nat Ecol Evol.* 2021;5:1-8.
117. Sawant OB, Horton AM, Zucaro OF, Chan R. The circadian clock gene *Bmal1* controls thyroid hormone-mediated spectral identity and cone photoreceptor function. *Cell Rep.* 2017;21:692-706.
118. Segers A, Desmet L, Thijs T, Verbeke K. The circadian clock regulates the diurnal levels of microbial short-chain fatty acids and their rhythmic effects on colon contractility in mice. *Acta Physiol.* 2019;225:e13193.
119. Shah A, Turkistani A, Luenam K, Yaqub S. Is shift work sleep disorder a risk factor for metabolic syndrome and its components? A systematic review of cross-sectional studies. *Metab Syndr Relat Disord.* 2022;20:1-10.
120. Shoar S, Naderan M, Mahmoodzadeh H, Shoar N. Night eating syndrome: a psychiatric disease, a sleep disorder, a delayed circadian eating rhythm, and/or a metabolic condition? *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2019;14(5):351-58.
121. Sinturel F, Spaleniak W, Dibner C. Circadian rhythm of lipid metabolism. *Biochem Soc Trans.* 2022;50:1191-204.
122. Sorensen TB, Wilson R, Gregson J, Shankar B. Is night-time light intensity associated with cardiovascular disease risk factors among adults in early-stage urbanisation in South India? A cross-sectional study of the Andhra Pradesh Children and Parents Study. *BMJ Open.* 2020;10:e036213.
123. Stamatakis AM, Van Swieten M, Basiri M, Blair GA. Lateral hypothalamic area glutamatergic neurons and their projections to the lateral habenula regulate feeding and reward. *J Neurosci.* 2016;36:302-11.
124. Tahkamo L, Partonen T, Pesonen A. Systematic review of light exposure impact on human circadian rhythm. *Chronobiol Int.* 2018;36:151-70.
125. Taira H, Kondo S, Kumashiro Y, Mayama S. Differences in dynamic behavior of single diatom cells caused by changing wavelengths. *Micron.* 2018;108:1-5.
126. Touitou Y, Reinberg A, Touitou D. Association between light at night, melatonin secretion, sleep deprivation, and the internal clock: Health impacts and mechanisms of circadian disruption. *Life Sci.* 2017;173:94-106.
127. Touitou Y, Point S. Effects and mechanisms of action of light-emitting diodes on the human retina and internal clock. *Environ Res.* 2020;190:109942.
128. Touzot M, Lefebure T, Lengagne T, Secondi J. Transcriptome-wide deregulation of gene expression by artificial light at night in tadpoles of common toads. *Sci Total Environ.* 2022;818:151734.
129. Tran L, Jochum SB, Shaikh M, Wilber S. Circadian misalignment by environmental light/dark shifting causes circadian disruption in colon. *PLoS One.* 2021;16:e0251604.
130. Urbano T, Vinceti M, Wise LA, Filippini T. Light at night and risk of breast cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Int J Health Geogr.* 2021;20:44.
131. van der Lely S, Frey S, Garbazza C, Wirz-Justice A. Blue blocker glasses as a countermeasure for alerting effects of evening light-emitting diode screen exposure in male teenagers. *J Adolesc Health.* 2015;56:113-19.
132. Vinogradova I, Anisimov V. Melatonin prevents the development of the metabolic syndrome in male rats exposed to different light/dark regimens. *Biogerontology.* 2013;14:401-9.
133. Wahl S, Engelhardt M, Schaupp, Lappe C. The inner clock-Blue light sets the human rhythm. *J Biophot.* 2019;12:e201900102.
134. Wei L, Yue F, Xing L, Wu S. Constant light exposure alters gut microbiota and promotes the progression of steatohepatitis in high fat diet rats. *Front Microbiol.* 2020;11:1975.
135. Wolff G, Esser KA. Scheduled exercise phase shifts the circadian clock in skeletal muscle. *Med Sci Sport Exerc.* 2012;44:1663-70.

136. Xu Y-X, Zhang J-H, Tao F-B, Sun Y. Association between exposure to light at night (LAN) and sleep problems: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Sci Total Environ.* 2023;857:159303.
137. Yamamuro D, Takahashi M, Nagashima S, Wakabayashi T. Peripheral circadian rhythms in the liver and white adipose tissue of mice are attenuated by constant light and restored by time-restricted feeding. *PLoS One.* 2020;15:e0234439.
138. Zeb F, Wu X, Fatima S, Zaman MH. Time-restricted feeding regulates molecular mechanisms with involvement of circadian rhythm to prevent metabolic diseases. *Nutrition.* 2021;89:111244.
139. Zeman M, Okuliarova M, Rumanova VS. Disturbances of hormonal circadian rhythms by light pollution. *Int J Mol Sci.* 2023;24(8):7255.
140. Zhang S, Dai M, Wang X, Jiang SH. Signalling entrains the peripheral circadian clock. *Cell Signal.* 2020;69:109433.

