

РОЛЬ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ СУТОЧНЫХ РИТМОВ В ФОРМИРОВАНИИ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

© Ю.В. Нелаева¹, О.Д. Рымар², И.М. Петров¹, А.А. Нелаева¹, А.Е. Южакова^{3*}

¹Тюменский Государственный медицинский университет, Тюмень

²НИИ терапии и профилактической медицины, Новосибирск

³Многопрофильный консультативно-диагностический центр, Тюмень

ОБОСНОВАНИЕ. В медицинских источниках литературы встречаются данные о взаимосвязи нарушений работы циркадианных ритмов (десинхроноза) с развитием сахарного диабета 2 типа (СД2). Десинхроноз циркадианных ритмов гликемии может быть спровоцирован как внешними факторами (воздействием избыточного искусственного освещения в вечернее время, нарушением режима питания, «сна-бодрствования»), так и внутренними, от индивидуальной организации суточных ритмов (хронотипа). В связи с чем возникает интерес к наиболее детальному изучению влияния индивидуальных особенностей организации суточных ритмов на риск развития СД2.

ЦЕЛЬ. Охарактеризовать индивидуальную организацию суточных ритмов у лиц без нарушений углеводного обмена (НУО), с предиабетом и СД2, с наличием ожирения и индексом массы тела (ИМТ) 30,0–34,9 кг/м².

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Ретроспективно произведен анализ опросников Хорна–Остберга у лиц с ожирением без НУО (n=40), с предиабетом (n=40) и СД2 (n=40). Результаты теста Хорна–Остберга сопоставлялись с анамнестическими, антропометрическими, лабораторными параметрами, дневниками питания, суточными ритмами интегральных физиологических показателей углеводного и энергетического обмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Все участники исследования (n=120) были идентичны по возрасту — 56,7 [52,2; 58,6] года, ИМТ — 31,3 [30,7; 33,9] кг/м², окружности талии у женщин — 96,54±1,35 см, у мужчин — 98,75±2,61 см. Распределение по полу в группах было одинаковым: 73% женщин и 27% мужчин. Лица с утренним хронотипом составили 24% (29 человек), промежуточным — 63% (75 человек) и вечерним — 13% (16 человек). В группах были отмечены позднее время первого завтрака (без НУО 9:45 ч, предиабет 9:31 ч и с СД2 10:00 ч), а у 20% участников — его пропуск (p<0,05). Большой объем суточной энергетической ценности был смещен на вторую половину дня (p<0,05). Во всех группах наблюдался поздний отход ко сну: без НУО — 22.50–00.29 ч, с предиабетом — 22.30–00.29 ч и СД2 — 22.45–00.29 ч с увеличением продолжительности сна в группе предиабета (08.14, 09.00 и 08.38 ч соответственно). Во всех группах утренний и вечерний хронотипы имели взаимосвязи с амплитудой суточного ритма гликемии (r=–0,7; p=0,002 и r=–0,6; p=0,035), базальной температуры тела (r=0,4; p=0,046 и r=–0,5; p<0,0001) и суточной энергетической ценностью (r=–0,6; p=0,041 и r=–0,6; p=0,05), отличаясь лишь силой взаимосвязи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Таким образом, лица с утренним и промежуточным типами, организующие режимы дня и питания, не соответствующие индивидуальным характеристикам данных хронотипов, могут, наряду с людьми вечернего хронотипа, стать уязвимыми в контексте развития СД2.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: циркадианные ритмы; хронотип; ожирение; предиабет; сахарный диабет 2 типа

THE ROLE OF INDIVIDUAL ORGANIZATION OF CIRCADIAN RHYTHMS IN THE FORMATION OF CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS

© Yulia V. Nelaeva¹, Oksana D. Ryamar², Ivan M. Petrov¹, Alsu A. Nelaeva¹, Anna E. Yuzhakova^{3*}

¹Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Tyumen, Russia

²Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russia

³Multiprofile Consultative and Diagnostic Center, Tyumen, Russia

BACKGROUND: In medical literature sources, there are data on the relationship of disorders of circadian rhythms (desynchronosis) with the development of type 2 diabetes mellitus (T2DM). Desynchronosis of circadian rhythms of glycemia can be triggered both by external factors (exposure to excessive artificial lighting in the evening, violation of the diet, «sleep-wake»), and internal — from the individual organization of circadian rhythms (chronotype). In this connection, there is an interest in the most detailed study of the influence of individual characteristics of the organization of circadian rhythms on the risk of developing T2DM.

AIM: To characterize the individual organization of circadian rhythms in persons without carbohydrate metabolism disorders, with prediabetes and T2DM with obesity and BMI = 30.0–34.9 kg/m².

MATERIALS AND METHODS: The Horn-Ostberg questionnaires were analyzed retrospectively in individuals with visceral obesity without carbohydrate metabolism disorders (n=40), with prediabetes (n=40) and T2DM (n=40). The results of the Horn-Ostberg test were compared with anamnestic anthropometric, laboratory parameters, nutrition diaries, daily rhythms of integral physiological indicators of carbohydrate and energy metabolism.

RESULTS: All study participants (n=120) were identical age 56,7 [52,2; 58,6] years, BMI 31.3 [30.7; 33.9] kg/m², waist circumference (OW) in women 96.54 ± 1.35 cm in men 98.75 ± 2.61 cm Sex distribution: 73% women and 27% men. Persons with morning chronotype made up 24% (29 people), intermediate 63% (75 people) and evening 13% (16 people). In the groups, the late time for the first breakfast was noted (without carbohydrate metabolism disorders 9:45h, prediabetes 9:31 and T2DM 10:00h), and 20% of the participants missed it (p<0.05). A larger amount of daily energy value was shifted to the afternoon (p<0.05). Late bedtime was observed in all groups: without carbohydrate metabolism disorders 22.50–00.29h, with prediabetes 22.30–00.29h and T2DM 22.45–00.29h with an increase in sleep duration in the prediabetes group (08.14h, 09.00h and 08.38h, respectively). In all groups, morning and evening chronotypes had correlations with the amplitude of the daily rhythm of glycemia (r=–0.7, p=0.002 and r=–0.6, p=0.035), basal body temperature (r=0.4, p=0.046 and r=–0.5, p<0.0001) and daily energy value (r=–0.6, p=0.041 and r=–0.6, p=0.05), differing only in the strength of the relationship.

CONCLUSION: Thus, people with the morning and intermediate types of the morning chronotype, who organize a daily routine and nutrition that do not correspond to the individual characteristics of this given chronotype, can, along with people of the evening chronotype, become vulnerable in the context of the development of type 2 diabetes.

KEYWORDS: circadian rhythms; chronotype; obesity; prediabetes; type 2 diabetes mellitus

ОБОСНОВАНИЕ

В медицинских источниках литературы все чаще встречаются данные о взаимосвязи нарушений работы циркадианных ритмов с развитием сахарного диабета 2 типа (СД2) [1, 2]. Рассогласование (десинхроноз) циркадианного ритма гликемии может быть спровоцировано современным «стилем жизни» с использованием избыточного источника искусственного света в вечернее время и/или недостаточным естественным освещением в течение дня, а также нарушением режима питания, «сна-бодрствования» [3, 4]. Возникновение внутренней десинхронизации зависит не только от внешних факторов, но и от индивидуальной организации суточных ритмов (хронотипа) [5–7]. Ориентировочная частота распределения хронотипов составляет: 15% — утренний тип, 20% — вечерний и 65% — промежуточный [2, 8]. При этом процент распределения может варьироваться в зависимости от возрастного жизненного периода, широты проживания [8]. Для утреннего хронотипа характерны раннее пробуждение (04:00–06:00), хорошая работоспособность до обеда и ранний отход ко сну (20:00–22:00). Люди промежуточного типа обычно просыпаются на 1–2 ч позже утреннего, проявляют активность весь день, а засыпают около 23:00. Лицам с вечерним типом свойственны поздний подъем (08:00–10:00 и позже) и низкая работоспособность до 12:00 [8]. Следовательно, возможность организма к адаптации зависит от индивидуальных различий между хронотипами и цикличности «сон-бодрствование» [6]. К сожалению, природный цикл «сон-бодрствование» изменился под действием «светового загрязнения» и произвольного выбора людей своей «социальной ниши», которая может не соответствовать хронотипу и способствовать рассогласованию внутренних ритмов с внешними, что ведет к развитию патологии [7]. В ряде публикаций сообщается, что с большей вероятностью лица с вечерним хронотипом подвержены развитию ожирения, предиабета и СД2 [9]. А лиц с промежуточным хронотипом за счет лучшей адаптации во временном пространстве относят к наименее уязвимым [5, 6]. В связи с этим возникает интерес к наиболее детальному изучению влияния индивидуальных особенностей организации суточных ритмов основных трех хронотипов (утреннего, промежуточного, вечернего) на риск развития нарушений углеводного обмена (НУО).

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Охарактеризовать индивидуальную организацию суточных ритмов у лиц без НУО, с предиабетом и СД2 с наличием ожирения и индексом массы тела (ИМТ) 30,0–34,9 кг/м².

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. г. Тюмень, ГАУЗ ТО «Многопрофильный консультативно-диагностический центр», Тюмень, Россия.

Время исследования. 15.10.2021–28.02.2022 гг.

Изучаемые популяции

Изучались 3 группы.

1. С ожирением, без НУО.
2. С ожирением и с наличием предиабета (нарушение гликемии натощак, тест нарушенной толерантности к глюкозе, их сочетание).
3. С ожирением и с наличием СД2.

Критерии включения: возраст 50–65 лет, окружность талии (ОТ) у женщин более 80 см и у мужчин более 94 см, ожирение 1-й степени, длительность предиабета и СД2 не более 5 лет.

Критерии исключения: ишемическая болезнь сердца, острое нарушение мозгового кровообращения, острый и перенесенный инфаркт миокарда, ранние НУО, СД 1 типа, вирусные гепатиты, артериальная гипертензия 2–3 степени, ожирение 2–3 степени.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Произвольный.

Дизайн исследования

Одноцентровое одномоментное неконтролируемое.

Методы

Анализ роли индивидуальной организации суточных ритмов в формировании НУО был проведен в качестве продолжения исследования, описанного в более ранних публикациях [10, 11]. Произведен анализ опросника Хорна–Остберга (n=120) (у лиц с ожирением без НУО, с предиабетом и СД2), который используется для

определения индивидуальной организации суточных ритмов (хронотипов). Тест состоит из 19 уточняющих вопросов, позволяющих понять индивидуальные предпочтения активности и сна тестируемого, определить организацию физиологических функций организма и его способность к адаптации [12]. Так, по количеству набранных баллов в тесте Хорна–Остберга выделяют 3 основных хронотипа: 59–86 баллов — утренний, 42–58 — промежуточный, 16–41 — вечерний. Результаты теста Хорна–Остберга сопоставлялись с анамнестическими данными участников исследования, дневниками питания (с суточной энергетической ценностью рациона; величиной основного обмена (ВОО), вычисленной по формуле Харриса–Бенедикта; кратностью и временем приема пищи, ч/мин), антропометрическими (вес, кг; рост, см; ОТ, см), лабораторными параметрами (уровни лептина, нг/мл; инсулина, пмоль/л; гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), %), а также суточными ритмами гликемии и базальной температуры тела (БТТ), которые с точки зрения хронофизиологии относятся к интегральным физиологическим показателям углеводного и энергетического обмена [10, 11]. Для исследования циркадианных ритмов гликемии применялся глюкометр («Сателлит Экспресс», Россия), соответствующий требованиям Национального стандарта РФ ГОСТ Р ИСО 15197-2015 в части п. 6.3 «Точность системы», БТТ — ртутный термометр AMRUS (TVY-120, США). Измерения осуществлялись в установленное время в течение 1-х суток (08:00, 11:00, 14:00, 17:00, 20:00, 23:00, 03:00, 08:00). Для оценки хроноструктуры гликемии и БТТ использовались параметры: MESOR (Midline Estimating Statistic of Rhythm — статистическая средняя ритма), амплитуда (максимальная величина отклонения показателя в обе стороны от MESOR) и акрофаза (момент времени максимального значения показателей в периоде). Оценка циркадианных ритмов изучаемых параметров для каждого пациента производилась с помощью математической модели косинор-анализа. Внутри групп определяли средние значения и доверительные интервалы. Между группами средние значения сопоставлялись с помощью теста Бингема. В хрономедицине MESOR, амплитуда и акрофаза гликемии и БТТ относятся к «золотому стандарту» оценки энергетического обмена и функционирования эндокринной системы [3, 10, 13, 14]. Биохимические показатели были взяты в пробирку для сыворотки с разделительным гелем, гормональные показатели — в пробирки с ЭДТА. Кровь была центрифугирована в течение 15 минут после взятия и передана в работу. Биохимические показатели крови и уровень инсулина определялись в день взятия крови. Образцы крови для определения уровня лептина подлежали временной заморозке при температуре -80°C . Исследование иммунореактивного инсулина и лептина в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа на аппарате BIOSEN C-line (Германия).

Статистический анализ

Математическая обработка данных осуществлялась в программе SPSS 22.0, Excel 2016. Данные в работе представлены в виде абсолютных чисел, средних значений и доверительного интервала, медианы и 25-го; 75-го про-

центилей, для сравнения выборок использовался дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса. Взаимосвязь признаков изучали с помощью рангового корреляционного анализа Спирмена, однофакторного дисперсионного анализа (Oneway ANOVA-test). Для выявления факторов — предикторов развития НУО использовали многофакторный пошаговый регрессионный анализ (с проведением логарифмирования для параметров, отличных от нормального распределения). Определение чувствительности:

$$\text{ИП}/(\text{ИП}+\text{ЛО})\times 100\%;$$

специфичности:

$$\text{ИО}/(\text{ИО}+\text{ЛП})\times 100\%$$

и предсказующей точности:

$$(\text{ИП}+\text{ИО})/N\times 100\%,$$

где ИП — истинно положительные результаты; ЛО — ложноотрицательные; ИО — истинно отрицательные; ЛП — ложноположительные; N — число наблюдений. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Этическая экспертиза

Локальный этический комитет при ФГБОУ ВО «ТюмГМУ» на основании анализа представленной документации, а также оценки квалификации исследователя и возможностей базы проведения исследования принял положительное решение относительно возможности проведения данного клинического исследования (протокол №101, 13.09.2021 г.). Исследование проводилось после заполнения всеми обследованными информированных согласий на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования ($n=120$): 73% — женщины, 27% — мужчины имели возраст 56,7 [52,2; 58,6] года, ожирение 1-й степени ($\text{ИМТ } 31,3$ [30,7; 33,9] $\text{кг}/\text{м}^2$), ОТ у женщин — $96,54\pm 1,35$, у мужчин — $98,75\pm 2,61$ см, уровень инсулина в группе без НУО — $63,9$ [52,6; 82,9] пмоль/л, с предиабетом — $90,2$ [84,7; 96,4] пмоль/л и СД2 — $149,0$ [132,7; 158,8] пмоль/л, уровень лептина — $11,84$ [8,64; 15,06], $15,78$ [13,09; 18,46] и $9,14$ [7,84; 10,46] нг/мл соответственно, уровень гликированного гемоглобина — $5,57$ [5,42; 5,72], $6,07$ [5,90; 6,24] и $6,9$ [5,7; 7,2]% соответственно, суточную энергетическую ценность рациона — 4792 [4386; 5198], 2522 [1982; 3062] и 2232 [1911; 2553] ккал соответственно, ВОО — $1713,59$ [1314,59; 2112,59], $2005,33$ [1700,83; 2309,83] и $1656,44$ [1458,94; 1853,94]% соответственно. В исследуемых группах MESOR гликемии составил $4,91\pm 0,09$, $5,35\pm 0,10$ и $6,86\pm 0,21$ ммоль/л, амплитуда суточного ритма — $0,95$ [0,37; 1,54], $0,50$ [0,08; 0,97] и $0,73$ [0,05; 0,80], акрофаза — -359 [-316; -30], -310 [-235; -30] и -230 [-190; -300] $^{\circ}$ соответственно. MESOR БТТ — $36,07\pm 0,04$, $36,16\pm 0,06$ и $36,41\pm 0,02$, амплитуда суточного ритма — $0,43$ [0,21; 0,66], $0,36$ [0,23; 0,53] и $0,10$ [0,02; 0,26], акрофаза — 230 [-205; -269], -275 [-229; -295] и -225 [-130; -275] $^{\circ}$. По результатам теста Хорна–Остберга, лица с утренним хронотипом составили 24% (29 человек), промежуточным — 63% (75 человек) и вечерним — 13% (16 человек), что соответствует другим источникам литературы [15]. Распределение соответствующих

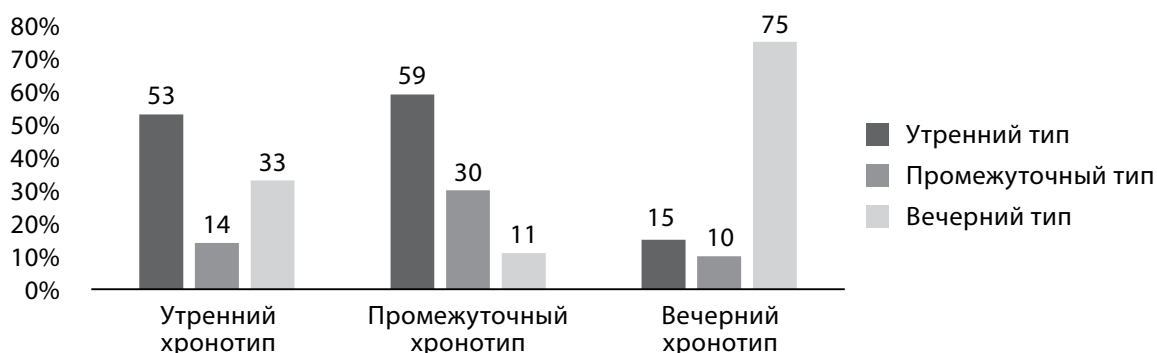


Рисунок 1. Доля лиц с утренним, промежуточным и вечерним типами, ассоциирующих себя и свой ритм жизни с данным хронотипом.

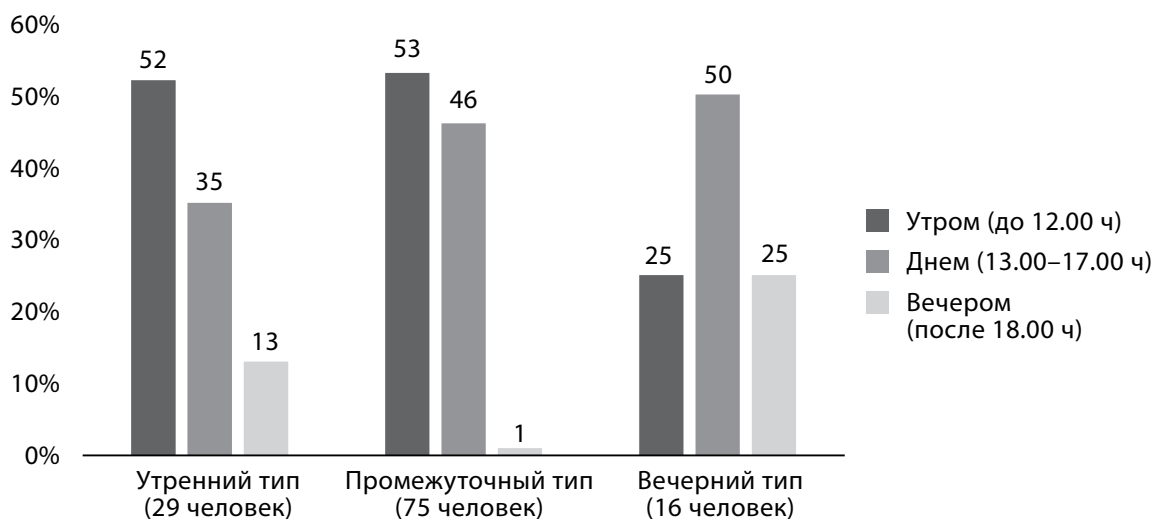


Рисунок 2. Временные интервалы наилучшего самочувствия участников исследования с различными хронотипами.

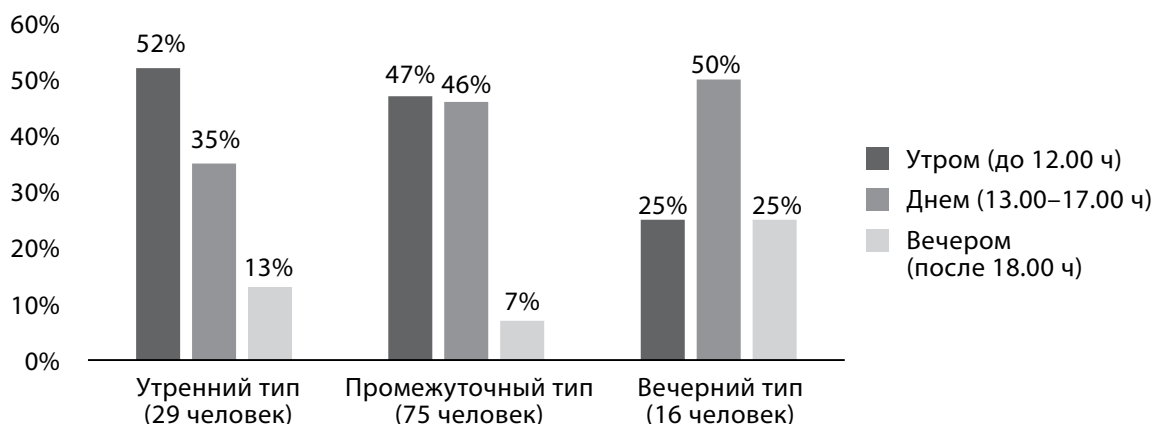


Рисунок 3. Временные интервалы наилучшей работоспособности у участников исследования с различными хронотипами.

хронотипов во всех группах было одинаковым: без НУО 22, 64 и 14%, с предиабетом — 23, 63 и 14%, с СД2 — 26, 62 и 12% соответственно. Интересно, что 47% лиц с утренним, 70% с промежуточным и 25% с вечерним типом не ассоциировали себя с соответствующими хронотипами. Так, при заполнении теста Хорна–Остберга в графе «К какому хронотипу Вы себя относите» 14% пациентов с утренним хронотипом отнесли себя к промежуточному, а 33% — к вечернему типу; 59% пациентов с промежуточным хронотипом отнесли себя к утреннему, а 11% — к вечернему типу; 15% пациентов с вечерним хронотипом ассоциировали себя с утренним

и 10% — с промежуточным типом (рис. 1). Лишь 52% лиц с утренним хронотипом наилучшее самочувствие испытывали до 12.00 часов дня, и только 25% пациентов с вечерним хронотипом отмечали время после 18.00 ч как период наилучшего самочувствия (рис. 2). Такая же тенденция прослеживалась и при характеристике временных интервалов наилучшей работоспособности (рис. 3). По результатам теста только 33% лиц с утренним хронотипом самостоятельно пробуждались без будильника и испытывали бодрость в первые 30 минут после сна. Хороший аппетит после пробуждения был у 34% лиц с утренним, 58% — с промежуточным и 21% —

Таблица 1. Характеристика пробуждения участников исследования по результатам теста Хорна–Остберга

Хронотип/изучаемые параметры	Утренний хронотип (29 человек)	Промежуточный хронотип (75 человек)	Вечерний хронотип (16 человек)
Самостоятельное пробуждение без будильника, %	33	38	25
Чувство бодрости в первые 30 минут после пробуждения, %	33	78	50
Хороший аппетит после пробуждения, %	34	58	21

Данные представлены в виде абсолютных значений, уровень статистической значимости $p < 0,05$.

с вечерним хронотипом (табл. 1). Фактическое время пробуждения было смещено на более поздние часы относительно интервалов, характерных для каждого хронотипа: 10% лиц с утренним и 50% с вечерним хронотипом пробуждались в интервале с 08:00 до 09:00 ч (рис. 4). Время завтрака сдвигалось на более поздние часы (без НУО $9.45 \pm 0,15$, с предиабетом $9.31 \pm 0,15$ и СД2 $10.00 \pm 0,15$), а у 20% участников приводило к его пропу-

ску ($p < 0,05$) (рис. 5). Большой объем суточной энергетической ценности был смещен на вторую половину дня ($p < 0,01$) (рис. 6). Фактическое время отхода ко сну также не всегда соответствовало индивидуальной организации суточных ритмов, так, 30% пациентов с утренним хронотипом ложились спать в интервале 23.00–24.00 ч, 35% лиц с промежуточным хронотипом — после 23.00 ч, что больше характерно для лиц с вечерним

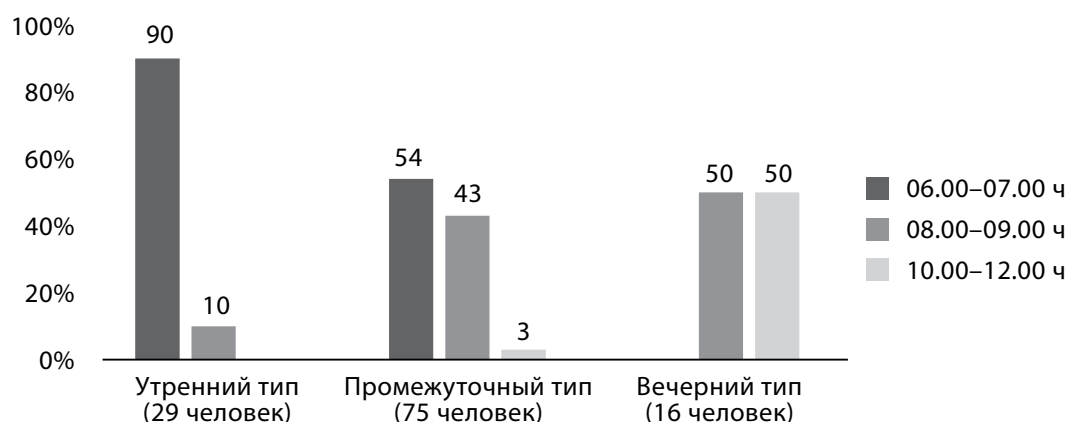


Рисунок 4. Фактическое время пробуждения участников исследования в зависимости от хронотипа.

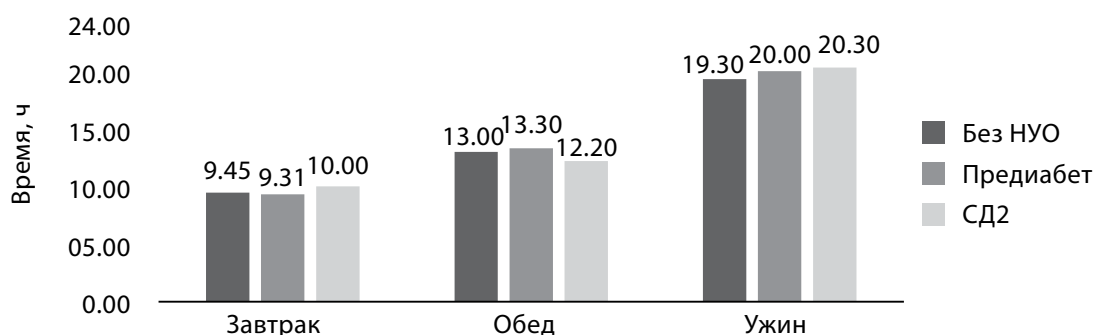


Рисунок 5. Фактическое время приема пищи в исследуемых группах.

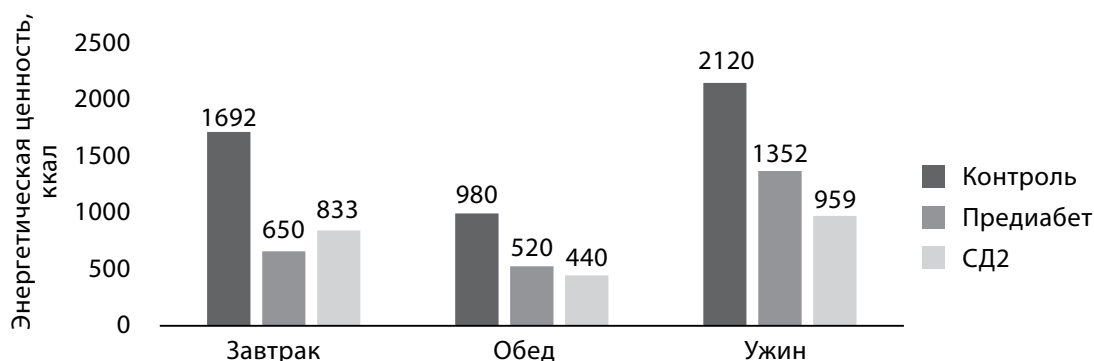


Рисунок 6. Распределение суточной энергетической ценности между основными приемами пищи.

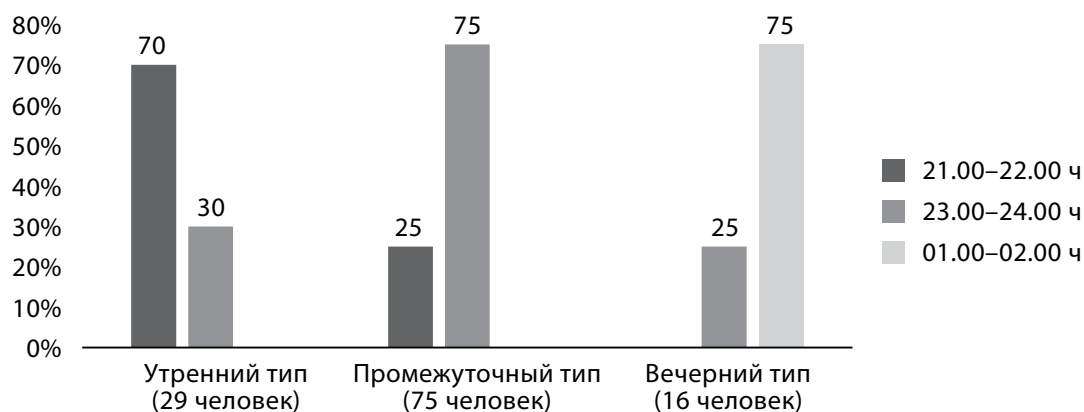


Рисунок 7. Фактическое время отхода ко сну участников исследования в зависимости от хронотипа.

хронотипом (рис. 7). В целом, несмотря на различную принадлежность к хронотипам, во всех группах наблюдался поздний отход ко сну: без НУО — 22.50–00.29 ч, с предиабетом — 22.30–00.29 ч и СД2 — 22.45–00.29 ч с увеличением продолжительности сна в группе предиабета — 08.14, 09.00 и 08.38 ч соответственно.

Исследуемые лица всех групп, вне зависимости от наличия и выраженности НУО, имели взаимосвязь амплитуды суточного ритма гликемии, БТТ и суточной энергетической ценности с количеством баллов опросника Хорна–Остберга, соответствующую трем хронотипам (табл. 2, рис. 8). В группе с предиабетом между БТТ и HbA_{1c} установлена взаимосвязь с количеством баллов, соответствующих вечернему ($r=0,8$; $p=0,004$) и промежуточному ($r=0,5$; $p=0,001$) хронотипам. Аналогичная ситуация для данных хронотипов прослеживалась в силе взаимосвязи ВОО и суточной амплитуды БТТ ($r=-0,6$; $p=0,001$ и $r=-0,8$; $p=0,009$ соответственно).

В группе с СД2 выявлена взаимосвязь HbA_{1c} ($r=0,7$; $p<0,007$), инсулина ($r=-0,4$; $p<0,0009$), а также ОТ у женщин ($r=0,5$; $p<0,001$) и мужчин ($r=0,4$; $p<0,01$), суточной энергетической ценности ($r=0,4$; $p=0,0001$ и $r=0,7$; $p=0,019$) с количеством баллов, характерным для промежуточного и вечернего хронотипов, а также статистически значимая корреляция уровня лептина и среднесуточного уровня гликемии у лиц с количеством баллов, соответствующим вечернему ($r=-0,8$; $p=0,007$) и утреннему ($r=-0,6$; $p=0,002$) хронотипам (рис. 9). Взаимосвязь амплитуды суточного

и промежуточному ($r=0,5$; $p=0,001$) хронотипам. Аналогичная ситуация для данных хронотипов прослеживалась в силе взаимосвязи ВОО и суточной амплитуды БТТ ($r=-0,6$; $p=0,001$ и $r=-0,8$; $p=0,009$ соответственно).

Таблица 2. Взаимосвязь исследуемых параметров с количеством баллов опросника Хорна–Остберга

	Вечерний хронотип (16 человек)	Промежуточный хронотип (75 человек)	Утренний хронотип (29 человек)
24 ч амплитуда гликемии	$r=-0,6$; $p=0,035$	$r=-0,4$; $p=0,004$	$r=-0,7$; $p=0,002$
24 ч амплитуда БТТ	$r=-0,5$; $p<0,0001$	$r=0,5$; $p=0,05$	$r=0,4$; $p=0,046$
Суточная энергетическая ценность	$r=-0,6$; $p=0,05$		$r=-0,6$; $p=0,041$

Примечание. БТТ — базальная температура тела.

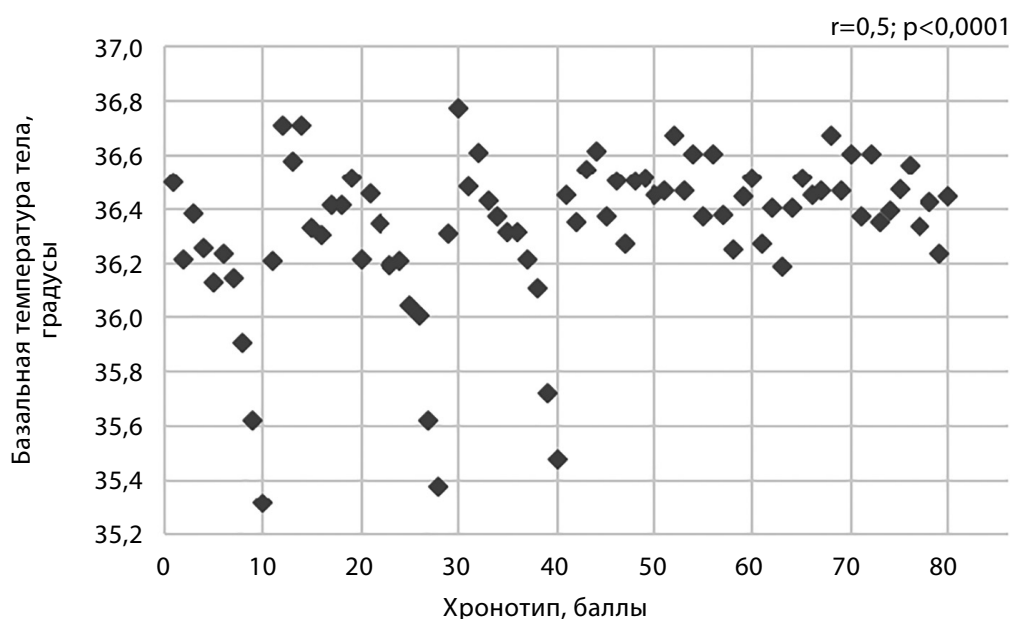


Рисунок 8. Взаимосвязь количества баллов по опроснику Хорна–Остберга и базальной температуры тела в группах ($n=120$).

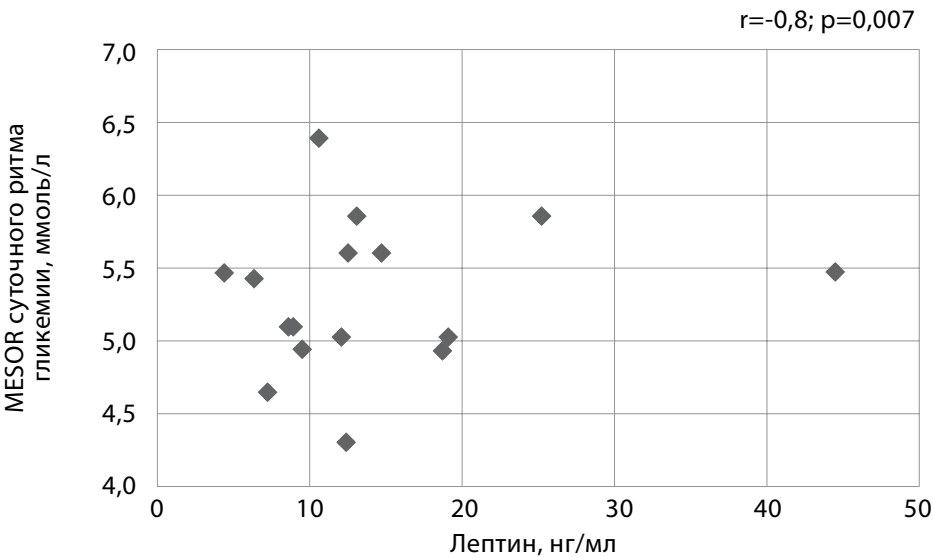


Рисунок 9. Взаимосвязь лептина и MESOR суточного ритма гликемии у лиц с вечерним хронотипом (n=16).

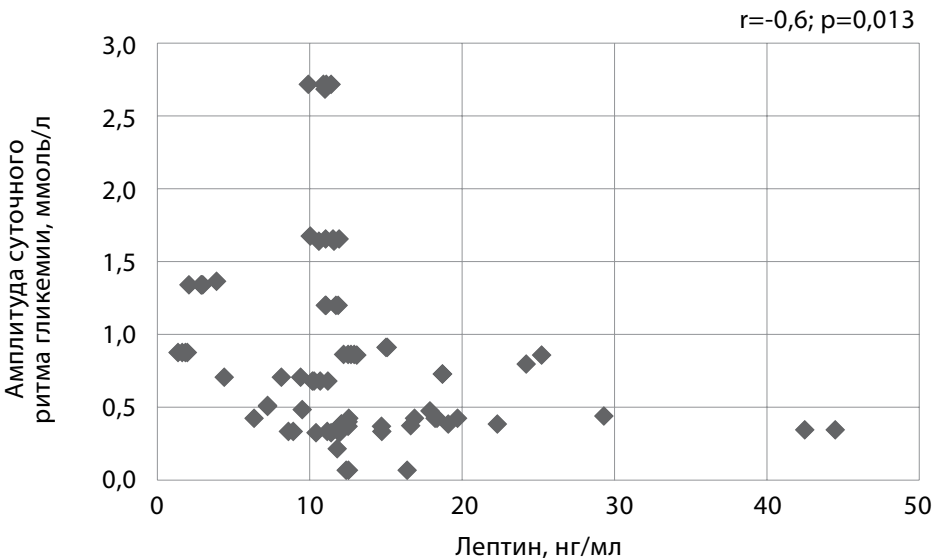


Рисунок 10. Взаимосвязь лептина и амплитуды суточного ритма гликемии у лиц с промежуточным хронотипом (n=75).

ритма гликемии и уровня лептина у лиц с количеством баллов, соответствующим промежуточному хронотипу ($r=-0,6$; $p=0,013$) (рис. 10).

Далее все участники исследования (с ожирением без НУО, предиабетом и СД2) были распределены на подгруппы: 1) с утренним хронотипом (8, 9 и 12 человек соответственно); 2) с промежуточным (26, 25

и 24 человека соответственно) и 3) с вечерним хронотипом (6, 6 и 4 человека соответственно). При таком распределении удалось увидеть, что, в зависимости от принадлежности к хронотипу и выраженности НУО, была различной сила взаимосвязей изучаемых параметров (табл. 3). Так, согласно шкале Чеддока, во всех трех группах обнаружены взаимосвязи между БТТ

Таблица 3. Взаимосвязь изучаемых параметров с количеством баллов опросника Хорна–Остберга в исследуемых группах

	Вечерний хронотип (16 человек)	Промежуточный хронотип (75 человек)	Утренний хронотип (29 человек)
Акрофаза гликемии/БТТ	$r=0,8$; $p=0,027$	$r=0,4$; $p=0,002$	$r=0,8$; $p=0,027$
MESOR БТТ/гликемия	$r=0,8$; $p=0,006$	$r=0,5$; $p=0,0001$	$r=0,7$; $p=0,026$
Акрофаза гликемии/суточная энергетическая ценность	$r=0,9$; $p=0,0001$	$r=0,6$; $p=0,0001$	$r=0,9$; $p=0,0001$

Примечание. БТТ — базальная температура тела.

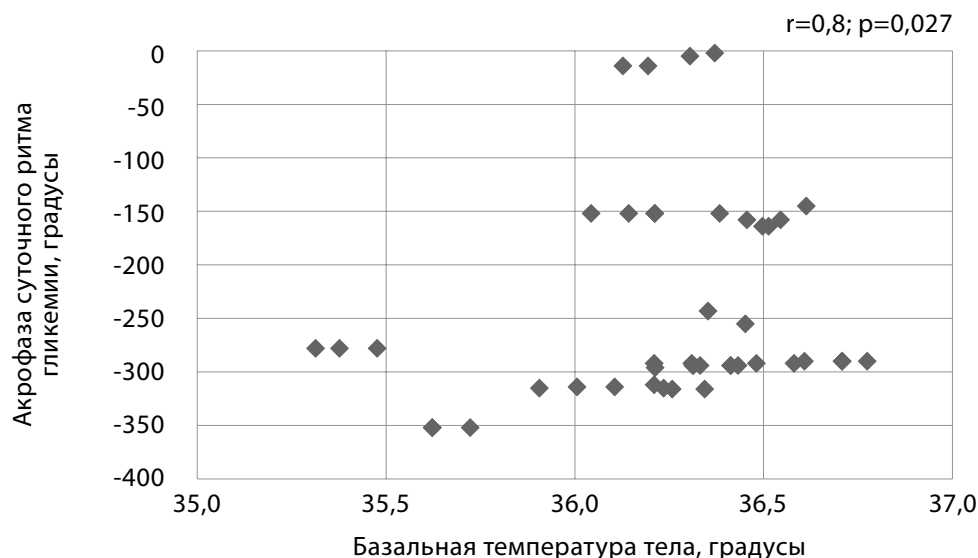


Рисунок 11. Взаимосвязь базальной температуры тела и акрофазы суточного ритма гликемии у лиц с утренним и вечерним хронотипами (n=45).

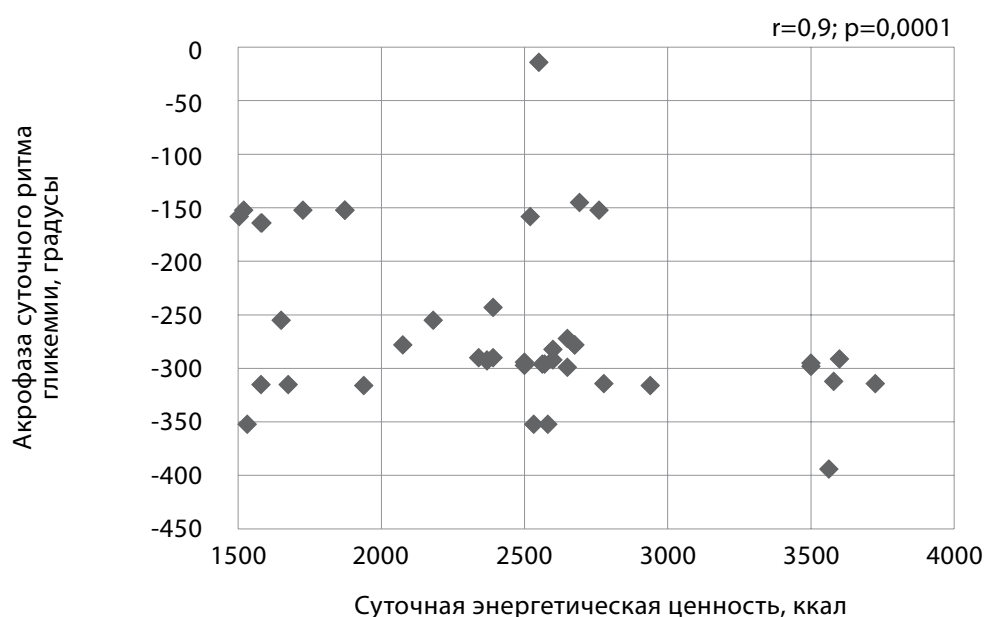


Рисунок 12. Взаимосвязь суточной энергетической ценности и акрофазы суточного ритма гликемии у лиц с утренним и вечерним хронотипами (n=45).

и акрофазой гликемии (рис. 11), среднесуточным уровнем БТТ, акрофазой гликемии и суточной энергетической ценностью (рис. 12).

Однофакторный дисперсионный анализ показал статистически значимые факторы, способные оказывать влияние на развитие НУО: время отхода ко сну 23.34 ± 0.21 ч ($p=0,001$), поздний завтрак 9.38 ± 0.11 ч и поздний ужин 20.05 ± 0.30 ч ($p=0,0001$), уровень энергетической ценности 3657 ± 473 ккал ($p=0,0001$), уровень БТТ $36,16 \pm 0,06^\circ$ ($p=0,05$). Далее мы провели множественный пошаговый регрессионный анализ, который показал, что время отхода ко сну ($R=0,805$; $R^2=0,648$; $\beta=0,298$; ANOVA $F=11,021$; $p=0,001$) и время приема пищи ($R=0,750$; $R^2=0,652$; $\beta=0,262$; ANOVA $F=18,025$; $p=0,0001$), не соответствующие индивидуальным особенностям хронотипа, действительно могут быть выделены в качестве факторов, оказывающих влияние на развитие НУО (чувствительность 89,3%, специфичность 78,8%, прогностическая значимость 81,5%).

Нежелательных явлений в ходе проводимого исследования зафиксировано не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

Набор лиц, принявших участие в исследовании, осуществлялся в городских поликлиниках города Тюмени. Полученные данные можно экстраполировать на популяцию возрастного диапазона от 50 до 65 лет с наличием ожирения (ИМТ, соответствующим 1-й степени ожирения) и/или НУО, при условии отсутствия ночных смен в графике работы (т.к. данное исследование у данной категории людей не проводилось).

Сопоставление с другими публикациями

Согласно данным ряда авторов, Глуткина С.В. (2017), Прохоровой Э.М. (2010), Путилова А.А. (2003), утренний хронотип характеризуется ранним пробуждением (04:00–06:00 ч), хорошей работоспособностью до обеда

и ранним отходом ко сну (20:00–22:00 ч). В то время как промежуточный тип отличается пробуждением на 1–2 ч позже утреннего типа, активностью в течение всего дня и отходом ко сну около 23:00 ч. А людям вечернего типа, если позволяют условия, свойственно позднее пробуждение (08:00–10:00 ч и более), часто малая работоспособность до 12:00 ч, с возрастанием активности после 16:00 ч и продуктивной работоспособностью до 24:00–2:00 ч и позже [15]. В нашем исследовании не у всех участников временной интервал наилучшего самочувствия и работоспособности совпадал с характеристиками для каждого хронотипа ($p < 0,001$). Такая же тенденция прослеживалась и при характеристике временных интервалов наилучшей работоспособности, что, возможно, связано со снижением адаптационных возможностей организма на фоне несоблюдения режимов сна и бодрствования, вразрез эволюционно заложенным индивидуальным особенностям хронотипов [15–17]. Учитывая, что 90% из них просыпались в интервале 06:00–07:00 ч, что на 2 ч позднее, чем время, описываемое в литературе для данного хронотипа [15], можно предположить, что такой низкий процент самостоятельных пробуждений без будильника был связан либо с поздним отходом ко сну, либо с наличием среди данной группы лиц с эволюционно обусловленным другим хронотипом. При этом необходимо отметить, что среди тестируемых не было лиц со сменным/ночным графиком работы. В совокупности эти данные могут косвенно указывать на наличие десинхроноза. Следует напомнить, что для поддержания согласованности ритмов постоянно происходит корректирование фазы циркадианного ритма по отношению к внешнему режиму «день-ночь» путем воздействия источника света на сетчатку глаза. Наиболее благоприятным временем для синхронизации биологических ритмов являются утренние часы (после пробуждения). У участников нашего исследования фактическое время пробуждения было смещено на более поздние часы относительно интервалов, характерных для каждого хронотипа, что могло повлиять на смещение «подстройки» фазы циркадианного ритма. Позднее пробуждение сдвигало время завтрака и ужина на более поздние часы. Как следствие, распределение суточной энергетической ценности было смещено на вторую половину дня, что могло повлиять на уровень гликемии в группах с предиабетом и СД2 [18]. Таким образом, по результатам теста Хорна–Остберга, не всем лицам удавалось соответствовать режиму сна и бодрствования, характерному для каждого отдельно взятого хронотипа, что может быть обусловлено современным «ритмом жизни», навязывающим временную организацию активности и отдыха без учета индивидуальных потребностей организма. Данное несоответствие влечет за собой не только перманентное нарушение режимов сна и бодрствования, но и отражается на пищевом поведении (поздний завтрак или его пропуск, поздний ужин), что играет роль в усилении эффекта инсулинорезистентности (ИР) с прогрессированием НУО [5, 6, 19], что удалось выявить с помощью проведенного корреляционного анализа. Так, учитывая гормональную активность жировой ткани и роль лептина как хрономодулятора суточной вариации уровня глюкозы крови, зависящей от времени потребления пищи [19–20], не вызывает сомнений, что полученные нами корреляции (рис. 8–12) подтверждают факт тесной связи состояния

инсулино- и лептинорезистентности с нарушением в работе циркадиантных ритмов, что, в свою очередь, может способствовать прогрессированию НУО [11, 21]. Нерациональное распределение суточной энергетической ценности со смещением на вторую половину дня большего объема пищи способствует развитию и прогрессированию висцерального ожирения и компрометирует гомеостаз глюкозы не только в ночные часы, но и на следующие сутки [19, 22]. Известно, что у здоровых лиц циркадиантные ритмы глюкозы и инсулина имеют четкую суточную периодичность, с устойчивой базальной концентрацией в течение суток. Максимальные концентрации глюкозы и инсулина в крови отмечаются днем, а минимальная — ночью (во время сна), при этом акрофаза циркадианного ритма инсулина (с 12 до 20 ч или -180 – 300°) предшествует акрофазе суточного ритма глюкозы (с 16 до 20 ч или -230 – 300°). В вечерние часы характерно снижение толерантности к глюкозе с усилением чувствительности тканей к инсулину в период с 18.00 до 24.00 ч [23]. При смещении суточного ритма отхода ко сну, с одной стороны, происходит смещение пика секреции мелатонина и кортизола, с другой — нарастание ИР за счет влияния на 1 фазу секреции инсулина, изменения в работе печени, инкретиновой и адсорбционной возможности желудочно-кишечного тракта [24]. Таким образом, запускается циркадианное рассогласование в органах и системах, регулирующих гомеостаз глюкозы. Необходимо подчеркнуть, что сон в источниках литературы рассматривается как модулятор метаболического гомеостаза. А детерминантой развития ИР, наряду с уровнем физической активности, является продолжительность сна и пищевое поведение [22, 23]. Следовательно, возникающие и сохраняющиеся метаболические изменения при нарушении продолжительности сна могут способствовать возникновению или ухудшению течения СД2 [24]. Кроме того, по мнению K.L. Knutson и соавт., позднее время отхода ко сну также оказывает влияние на состояние ИР как у лиц с СД2, так и без него [19]. Опираясь на литературные данные, мы предположили, что наличие позднего отхода ко сну и увеличение продолжительности сна у лиц всех трех хронотипов в группах с ожирением без НУО, с предиабетом и СД2 может не только провоцировать рассогласование ритмов, но и усугублять НУО.

Полученные корреляции, с одной стороны, подтверждают данные ряда авторов (C.J. Morris (2015), P. Zimmet и соавт., 2019) о возможности изменения циркадианного ритма гликемии в условиях ИР еще до постановки диагноза СД2 [24, 25], с другой стороны, наводят на мысль, что предрасположенность к развитию НУО характерна не только для лиц с вечерним хронотипом, как предполагалось ранее [9, 15]. Учитывая силу взаимосвязей, лица с утренним хронотипом, ведущие «вечерний» образ жизни, могут, наряду с людьми вечернего хронотипа, стать уязвимыми в контексте развития НУО.

В связи с полученными корреляциями мы предположили, что несоблюдение временной организации режима сна и приема пищи, наряду с другими факторами, может оказывать влияние не только на развитие изменений в работе циркадиантных ритмов, но и на нарушение гомеостаза углеводного обмена [26, 27]. Для подтверждения сказанного нами был проведен однофакторный дисперсионный анализ, который показал статистически

значимые факторы, способные оказывать влияние на развитие СД2. А множественный пошаговый регрессионный анализ установил, что время отхода ко сну ($p=0,001$) и время приема пищи ($p=0,0001$), не соответствующие индивидуальным особенностям хронотипа, действительно могут быть выделены в качестве факторов, оказывающих влияние на развитие СД2 (чувствительность 89,3%, специфичность 78,8%, прогностическая значимость 81,5%).

Клиническая значимость результатов

Врачам отделений медицинской профилактики и центров здоровья учреждений здравоохранения в рамках персонализированного подхода к терапии лиц с факторами риска развития НУО может быть рекомендовано проведение углубленного профилактического консультирования по вопросам модификации фактического питания, режимов сна и бодрствования, с учетом индивидуальных особенностей хронотипа, с целью минимизации риска развития циркадианных нарушений и СД2.

Ограничения исследования

Ограничением данного исследования может являться некорректное заполнение участниками дневников питания, теста Хорна–Остберга. Необходимы дальнейшие проспективные исследования для анализа ассоциации и влияния хронотипов на развитие НУО.

Направления дальнейших исследований

Целесообразно дальнейшее исследование индивидуальной организации суточных ритмов в формировании НУО на более крупной выборке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Принимая во внимание, что адаптация организма определяет риск развития заболеваний, игнорирование индивидуальных особенностей суточного ритма в орга-

низации режима питания и ритма «сон-бодрствование» делает возможной предрасположенность к развитию НУО не только у лиц с вечерним хронотипом. Рационально организованный режим сна и бодрствования, а также питания, с учетом индивидуальных особенностей хронотипа, может не только обеспечить лучшую приспособленность организма к современному ритму жизни, но и быть применен как инструмент профилактики НУО. Полученные данные вызывают особый интерес и после более детального изучения на большей популяции могут быть рекомендованы для внедрения в клиническую практику отделений профилактики и специализированных центров здоровья.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено при финансовом и инструментальном обеспечении ФГБОУ ВО «ТюмГМУ» Минздрава России.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Нелаева Ю.В. — дизайн исследования, концепция, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Южакова А.Е. — получение и интерпретация результатов, написание статьи; Нелаева А.А. — концепция, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Петров И.М. — внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Рымар О.Д. — внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Благодарности. Авторы выражают благодарность д.м.н. Д.Г. Губину, профессору кафедры биологии ФГБОУ ВО «ТюмГМУ» Минздрава России за консультирование в вопросах интерпретации полученных результатов с точки зрения хронобиологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Анисимов В.Н. Роль циркадианных ритмов и часовых генов в старении и развитии ассоциированной с возрастом патологии / Под ред. Анисимова В.Н., Губаревой Е.А., Панченко А.В. В кн.: *Хронобиология и хрономедицина*. — М.: РУДН; 2018. — С. 207–219. [Anisimov VN. *Rol cirkadiannih ritmov i chasovih genov v starenii i razvitiu associirovannoi s vozrastom patologii*. Ed. by Anisimov VN, Gubareva EA, Panchenko AV. In *Hronobiologiya i hronomedicina*. Moscow: RUDN; 2018. P. 207–219. (In Russ.)].
2. Montaruli A, Castelli L, Mulè A, et al. Biological rhythm and chronotype: New perspectives in health. *Biomolecules*. 2021;11(4):487. doi: <https://doi.org/10.3390/biom11040487>
3. *Хронобиология и хрономедицина: монография* / Под ред. Чибисова С.М., Рапопорта С.И., Благодравова М.Л. — М.: РУДН; 2018. — 828 с. [*Hronobiologiya i hronomedicina: monografiya* Ed. by Chibisov SM, Rapoport SI, Blagoravova ML. Moscow: RUDN; 2018. 828 p. (In Russ.)].
4. Комаров Ф.И. Факторы внешней среды как возможная причина десинхронизации / Под ред. Комарова Ф.И., Рапопорта С.И., Бреус Т.К., Чибисова С.М. В кн.: *Хронобиология и хрономедицина*. — М.: РУДН; 2018. — 80 с. [Komarov FI. *Faktori vneshnei sredi kak vozmojnaya prichina desinhronizatsii*. Ed. by Komarov FI, Rapoport SI, Breus TK, Chibisov SM. In *Hronobiologiya i hronomedicina*. Moscow: RUDN; 2018. 80 h. (In Russ.)].
5. Lane JM, Vlasac I, Anderson SG, et al. Genome-wide association analysis identifies novel loci for chronotype in 100,420 individuals from the UK Biobank. *Nat Commun*. 2016;7(1):10889. doi: <https://doi.org/10.1038/ncomms10889>
6. Levandovski R, Sasso E, Hidalgo MP. Chronotype: a review of the advances, limits and applicability of the main instruments used in the literature to assess human phenotype. *Trends Psychiatry Psychother*. 2013;35(1):3–11. doi: <https://doi.org/10.1590/S2237-60892013000100002>
7. Цветкова Е.С., Романцова Т.И., Полуэктов М.Г., и др. Значение мелатонина в регуляции метаболизма, пищевого поведения, сна и перспективы его применения при экзогенно-конституциональном ожирении // *Ожирение и метаболизм*. — 2021. — Т. 18. — №2. — С. 112–124. [Tsvetkova ES, Romantsova TI, Poluektov MG, et al. The importance of melatonin in the regulation of metabolism, eating behavior, sleep, and the prospects for the use of melatonin drugs for obesity treatment. *Obesity and metabolism*. 2021;18(2):112–124. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12279>
8. Глуткин С.В., Чернышева Ю.Н., Зинчук В.В., и др. Физиологическая характеристика лиц с различными хронотипами // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. — 2017. — Т. 16. — №2. — С. 48–58. [Glutkin SV, Chernisheva YuN, Zinchuk VV, et al. Fiziologicheskaya harakteristika lic s razlichnymi hronotipami. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi medicinskoj akademii*. 2017;16(2):48–58. (In Russ.)].

9. Струева Н.В., Мельниченко Г.А., Полуэктов М.Г., и др. Особенности сна у больных с ожирением // *Ожирение и метаболизм*. — 2014. — Т. 11. — №3. — С. 23–30. [Strueva NV, Melnichenko GA, Poluektov MG, et al. Sleep in obese patients. *Obesity and metabolism*. 2014;11(3):23–30. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet2014323-30>
10. Южакова А.Е., Нелаева А.А., Нелаева Ю.В., Губин Д.Г. Использование амплитудно-фазовых параметров циркадианных ритмов в качестве диагностических маркеров нарушений углеводного обмена // *Ожирение и метаболизм*. — 2022. — Т. 19. — №1. — С. 83–91. [Yuzhakova AE, Nelaeva AA, Nelaeva YuV, Gubin DG. Using amplitude-phase parameters of circadian rhythms as diagnostic markers of carbohydrate metabolism disorders. *Obesity and metabolism*. 2022;19(1):83–91. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12781>
11. Южакова А.Е., Нелаева А.А., Хасанова Ю.В., Медведева И.В. Факторы риска нарушений углеводного обмена с позиций хронобиологии // *Вопросы питания*. — 2020. — Т. 89. — №6. — С. 23–30. [Yuzhakova AE, Nelaeva AA, Hasanova YuV, Medvedeva I.V. Risk factors for carbohydrate metabolism disorders from a chronobiological position. *Voprosy pitaniya*. 2020;89(6):23–30. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10075>
12. *Время — деньги* / Под ред. Хорна Д., Остберга О. — М.: Эксмо; 2004. — 352 с. [Vremya — dengi. Ed. by Horn D, Ostberg O. Moscow: Eksmo; 2004. 352 p. (In Russ.)].
13. Губин Д.Г. Хронодиагностика и хронотерапия — основа персонализированной медицины // *Тюменский медицинский журнал*. — 2019. — Т. 21. — №1. — С. 20–40. [Gubin DG. Chronodiagnosics and chronotherapy — frontiers for personalized clinical medicine. *Tyumen Med J*. 2019;21(1):20–40. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.36361/2307-4698-2019-21-1-20-40>
14. Knutson KL, Wu D, Patel SR, et al. Association between sleep timing, obesity, diabetes: The Hispanic Community Health Study/ Study of Latinos (HCHS/SOL) cohort study. *Sleep*. 2017;40(4):15–24. doi: <https://doi.org/10.1093/sleep/zsx014>
15. Прохорова Э.М. Биологические ритмы и здоровье // *Сервис plus*. — 2010. — №3. — С. 20–26. [Prohorova EM. Biologicheskie ritmi i zdorove. *Servis plus*. 2010;(3):20–26. (In Russ.)].
16. «Совы», «жаворонки» и другие люди. О влиянии наших внутренних часов на здоровье и характер / Под ред. Путилова А.А. — Новосибирск: Сибирское университетское издательство; 2003. — 608 с. [«Sovi» «javoronki» i drugie lyudi. O vliyaniy nashih vnutrennih chasov na zdorove i harakter. Ed. by Putilov A.A. Novosibirsk: Sibirskoe universitetskoe izdatelstvo; 2003. 608 p. (In Russ.)].
17. Kalmbach DA, Schneider LD, Cheung J, et al. Genetic basis of chronotype in humans: insights from three landmark GWAS. *Sleep*. 2017;40(2):20–40. doi: <https://doi.org/10.1093/sleep/zsw048>
18. McHill AW, Wright KP. Role of sleep and circadian disruption on energy expenditure and in metabolic predisposition to human obesity and metabolic disease. *Obes Rev*. 2017;18(2):15–24. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.12503>
19. Rocha LS da, de Matos RJ, de Souza JA, et al. Daytime increase in caloric intake without change in total 24-h caloric intake can increase adiposity but not total bodyweight in rats with inverted feeding pattern. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2017;42(9):931–940. doi: <https://doi.org/10.1139/apnm-2016-0536>
20. Южакова А.Е., Нелаева А.А., Хасанова Ю.В. Роль жировой ткани в поддержании гомеостаза углеводного обмена // *Эффективная фармакотерапия*. — 2019. — Т. 1. — №5. — С. 12–16. [Yuzhakova AE, Nelaeva AA, Hasanova YuV. Rol jirovoi tkani v podderzhanii gomeostaza uglevodnogo obmena. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2019;1(5):12–16. (In Russ.)].
21. Смирнова О.М. Эффективность сна как детерминанта чувствительности к инсулину / Сборник тезисов IV (XXVII) Национального конгресса эндокринологов «Инновационные технологии в эндокринологии». — М.; 2021. — С. 118. [Smirnova OM. *Effektivnost sna kak determinanta chuvstvitelnosti k insulinu* / Sbornik tezisov IV (XXVII) Nacionalnogo kongressa endokrinologov «Innovacionnie tehnologii v endokrinologii». Moscow; 2021. P. 118. (In Russ.)].
22. *Биоритмы гормонов. Монография для врачей* / Под ред. Дедова И.И., Дедова И.В. — М.: Изд-во Медицина; 1992. [Bioritmi hormonov. *Monografiya dlya vrachei*. Ed. by Dedov I, Dedov I.V. Moscow: Izd-vo Medicina; 1992. (In Russ.)].
23. Мисникова И.В., Ковалева Ю.А. Сон и нарушения метаболизма // *ПМЖ*. — 2017. — №22. — С. 1641–1645. [Misnikova IV, Kovaleva YuA. Son i narusheniya metabolizma. *PMJ*. 2017;22:1641–1645. (In Russ.)].
24. Zimmet P, Alberti KGMM, Stern N, et al. The circadian syndrome: is the metabolic syndrome and much more! *J Intern Med*. 2019;286(2):181–191. doi: <https://doi.org/10.1111/joim.12924>
25. Morris CJ, Yang JN, Garcia JL, et al. Endogenous circadian system and circadian misalignment impact glucose tolerance via separate mechanisms in humans. *Proc Natl Acad Sci*. 2015;112(17):181–191. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1418955112>
26. Валова А.Я., Сетко Н.П., Булычева Е.В., Сетко И.М. Особенности режима дня современных гимназистов начальной школы и при переходе к предметному обучению // *Оренбургский медицинский вестник*. — 2017. — Т. V. — №2 (18). — С. 63–67. [Valova AY, Setko NP, Bulicheva EV, Setko IM. Osobennosti rejima dnya sovremennih gimnazistov nachalnoi shkoli i pri perehode k predmetnomu obucheniyu. *Orenburgskii medicinskii vestnik*. 2017;(2(18)):63–67. (In Russ.)].
27. Дракина С.А., Перевощикова Н.К. Значимость биологических ритмов в построении режима дня // *Мать и Дитя в Кузбассе*. — 2021. — Т. 2. — №85. — С. 12–19. [Drakina SA, Perevoschikova NK. Znachimost biologicheskikh ritmov v postroenii rejima dnya. *Mat' i Ditja v Kuzbasse*. 2021;2(85):12–19. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.24411/2686-7338-2021-10017>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Южакова Анна Евгеньевна [Anna E. Yuzhakova, MD]**; адрес: Россия, 625000, Тюмень, ул. Мельникайте, д. 117 [address: 117 Melnikait street, 625000 Tyumen, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9790-6885>; e-mail: agamzina@yandex.ru

Нелаева Юлия Валерьевна, к.м.н. [Yulia V. Nelaeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9885-8029>; Scopus Author ID: 660841; eLibrary SPIN-код: 1243-2550; e-mail: khasanova76@mail.ru

Рымар Оксана Дмитриевна, д.м.н. [Oksana D. Rymar, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4095-0169>; Researcher ID: P-9647-2017; Scopus Author ID: 24339174300; e-mail: orymar23@gmail.com

Петров Иван Михайлович, д.м.н. [Ivan M. Petrov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7766-1745>; Scopus Author ID: 7101601614; Researcher ID: D-7613-2015; e-mail: priem@tyumsmu.ru

Нелаева Алсу Асатовна, д.м.н., профессор [Alsu A. Nelaeva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0823-2538>; Scopus Author ID: 726697; eLibrary SPIN-код: 3005-6200; e-mail: alsu.nelayeva@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Нелаева Ю.В., Рымар О.Д., Петров И.М., Нелаева А.А., Южакова А.Е. Роль индивидуальной организации суточных ритмов в формировании нарушений углеводного обмена // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №3. — С. 224–235. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12909>

TO CITE THIS ARTICLE:

Nelaeva YV, Rymar OD, Petrov IM, Nelaeva AA, Yuzhakova AE. The role of individual organization of circadian rhythms in the formation of carbohydrate metabolism disorders. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(3):224-235. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12909>