

ВЛИЯНИЕ ЦИРКАДНЫХ РИТМОВ НА УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН В НОРМЕ И ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ



© И.В. Мисникова, Д.Э. Золоева*

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва

Большинство процессов в организме человека и других живых организмов подчинено биоритмам. Под термином «Биоритмы» понимают периодически повторяющиеся изменения биологических процессов. Биологические ритмы наследственно закреплены и являются важнейшими факторами естественного отбора и адаптации организмов. Циркадные ритмы у человека регулируются центральными и периферическими часами. Центральные часы расположены в супрахиазматическом ядре (СЯГ) переднего гипоталамуса, а периферические часы находятся в различных тканях и органах организма человека, включая мозг, поджелудочную железу, печень, жировую ткань, желудочно-кишечный тракт и мышцы. Внешние и внутренние сигналы находятся в постоянной синхронизации и обеспечивают гомеостаз. Несоответствие внутренних биологических часов с внешними сигналами может приводить к десинхронизации циркадных ритмов. Десинхронизация циркадного ритма может приводить к возникновению метаболически-ассоциированных заболеваний, в том числе к развитию сахарного диабета 2 типа (СД2), ожирению и к худшему контролю гликемии. В этой статье рассматриваются влияние циркадных ритмов на биологические процессы и на секрецию гормонов, также связь между циркадными ритмами и метаболизмом глюкозы у людей с СД2 и нормогликемией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: циркадный ритм; время приема пищи; сахарный диабет; часовой ген.

THE INFLUENCE OF CIRCADIAN RHYTHMS ON CARBOHYDRATE METABOLISM IN HEALTH AND IN DIABETES MELLITUS

© Inna V. Misnikova, Dzerassa E. Zoloeva*

Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky, Moscow, Russia

Most processes in the human body and other living organisms are governed by biorhythms. The term biorhythms refers to periodically recurring changes in biological processes. Biological rhythms are genetically fixed and are crucial factors in natural selection and adaptation of organisms. In humans, circadian rhythms are regulated by central and peripheral clocks. The central clock is located in the suprachiasmatic nucleus (SCN) of the anterior hypothalamus, while peripheral clocks are found in various tissues and organs of the human body, including the brain, pancreas, liver, adipose tissue, gastrointestinal tract, and muscles. External and internal signals are in constant synchronization, ensuring homeostasis. A mismatch between internal biological clocks and external signals can lead to desynchronization of circadian rhythms. Desynchronization of the circadian rhythm may result in the onset of metabolically associated diseases, including the development of type 2 diabetes, obesity, and poorer glycemic control. This article examines the impact of circadian rhythms on biological processes and hormone secretion, as well as the relationship between circadian rhythms and glucose metabolism in individuals with type 2 diabetes and normoglycemia.

KEYWORDS: circadian rhythm; meal timing; diabetes mellitus; clock gene.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 2 типа (СД2) является серьезной социальной медицинской проблемой вследствие высокой распространенности и повышенного риска развития кардио-ренальной патологии. Ожирение и метаболический синдром значительно увеличивают риск развития СД2 [1]. Изучение факторов, лежащих в основе развития ожирения, метаболического синдрома и СД2, является важнейшей задачей современной науки, так как выяснение их роли может раскрыть новые возможности в профилактике и лечении СД2. В последнее время значительный интерес вызывает участие циркадной системы в развитии метаболических нарушений, которая

является основным регулятором большинства физиологических процессов в организме человека. В настоящее время появляется все больше доказательств, связывающих нарушения циркадного ритма не только с ключевыми компонентами метаболического синдрома, но и с его основными сопутствующими заболеваниями, включая нарушения сна, депрессию, стеатогепатит и когнитивную дисфункцию. Исходя из этого, в 2019 г. группа ученых (Zimmet P., Alberti K.G.M.M., Stern N., Bilu C., El-Osta A., Einat H., Kronfeld-Schor N.) предложила переименовать метаболический синдром в «циркадный синдром», обосновывая это важностью нарушений циркадного ритма в качестве этиологического фактора, лежащего в основе метаболического синдрома [2]. Исследование

на китайской популяции показало, что циркадный синдром является лучшим предиктором сердечно-сосудистых заболеваний, чем метаболический [3].

ФИЗИОЛОГИЯ ЦИРКАДНЫХ РИТМОВ

Практически все физиологические процессы в организме подчинены циркадным ритмам, около 24-часовым биологическим колебаниям, которые поддерживают течение физиологических процессов в синхронизации с внешней средой — геофизическим временем [4]. Не являются исключением процессы, обеспечивающие определенный уровень глюкозы крови: глюконеогенез в печени и почках [5].

Организм человека использует экзогенные сигналы — так называемые зейтгеберы, в переводе с немецкого — «дающие время», благодаря которым различные физиологические процессы соотносятся с циркадными ритмами. Степень освещенности является основным, но не единственным зейтгебером. Также к экзогенным стимулам, регулирующим циркадные ритмы, относятся прием пищи, температура окружающей среды, физические упражнения, социальное взаимодействие, медикаментозные препараты и обучение [6, 7]. В нормальных физиологических условиях все зейтгеберы тесно взаимосвязаны. Но существует и эндогенная регуляция — внутренние биологические часы, хорошо скоординированная система обратной связи, поддерживающая циркадную регуляцию. Она включает в себя контроль над экспрессией мРНК, стабильностью белка, состоянием хроматина, а также синтеза и действия метаболитов для соблюдения циркадных ритмов. К центральным биологическим (циркадным) часам относится СЯГ. Это координационный «часовой» центр, который служит для обработки информации от сигналов внешней и внутренней среды, и для оповещения о времени суток для периферических клеток [8]. Свет попадает на сетчатку глаза, где во внутренних слоях находятся светочувствительные ганглиозные клетки сетчатки. Они генерируют сигнал об уровне освещенности, который поступает на вентромедиальную группу нейронов в СЯГ, которое синхронизирует свои собственные нейронные клеточные часы. В СЯГ возникает циркадная ритмичность — эндогенное колебание активности различных функций с почти 24-часовым периодом [9]. Циркадные часы контролируют уровень глюкокортикоидов через гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось (ГГНО), что обуславливает непосредственное влияние на углеводный обмен [10].

На периферии в каждой клетке имеется свой часовой механизм, сопряженный с главными часами в СЯГ. Эти периферические ритмы имеют уникальную фазовую связь с основными часами, которая координируется через нейронные пути, нейропептиды и гормоны [11]. Биологические часы представляют из себя группы молекул в клетках, распределенных по всему организму [12]. Циркадный ритм передается в другие области мозга и на периферию через прямые нейронные связи с другими частями гипоталамуса, а также через симпатическую нервную систему и ряд гормональных сигналов. Периферические часы интегрируют сигналы СЯГ с факторами окружающей среды, образом жизни и собственными автономными ритмами, тем самым

поддерживают циркадный ритм энергетического обмена организма [13]. Центральные часы связаны с периферическими посредством эндокринной системы [14].

ЦИРКАДНЫЙ РИТМ НА МОЛЕКУЛЯРНОМ УРОВНЕ

Циркадная регуляция на молекулярном уровне осуществляется за счет двух петель обратной связи [15], которые находятся под контролем часовых генов. Часовые гены играют определяющую роль в работе как отдельных клеток, так и всего организма. К важным часовым генам относят:

- гены периода (*PER1*, *PER2*, *PER3*);
- гены криптохрома (*CRY1*, *CRY2*);
- ген *TIM* (*TIMELESS*);
- ген мозгового и мышечного аналога ядерного транслокатора ариловых углеводородов brain and muscle aryl hydrocarbon nuclear translocator (*BMAL1* или *ARNTL*);
- ген циркадных локомоторных выходных циклов circadian locomotor output cycles kaput (*CLOCK*);
- гены reverse strand of *ERBA* *REV-ERBa* и β (член суперсемейства ядерных рецепторов лиганд-регулируемых факторов транскрипции);
- ген *ROR* — ретиноид-связанные орфанные рецепторы, участвует в метаболических процессах.

Двумя наиболее изученными белками, продуцируемыми часовыми генами, у млекопитающих являются белки *CLOCK* и *BMAL1*, которые связываются друг с другом, накапливаются в цитоплазме, потом переходят в ядро клетки и там прикрепляются к специальному участку на дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК) под названием *E-box* [16, 17]. К началу темного времени суток их концентрация достигает максимума. Белки *BMAL1* и *CLOCK* активируют транскрипцию и трансляцию генов *PER 1-3*, *CRY*, что происходит рано утром. К полудню образуется максимальное количество белков *PER* и *CRY*. К вечеру белки *PER* и *CRY* транслоцируются в ядро и взаимодействуют с *BMAL1* и *CLOCK*, тем самым подавляя их активность. Потом *PER* и *CRY* постепенно распадаются, высвобождаются молекулы *BMAL1* и *CLOCK*, чтобы начать новый суточный цикл. Это образует первую петлю обратной связи.

Во второй петле обратной связи гены *REV-ERBa* и *REV-ERB β* , *ROR* подавляют *BMAL1* (рис. 1) [18]. *REV-ERBa* участвует в метаболизме липидов и глюкозы, термогенезе, дифференцировке адипоцитов и мышц, а также в биогенезе митохондрий. Недавние исследования в области циркадных ритмов и метаболизма обнаружили, что ген *REV-ERBa* является важным элементом в регуляции циркадных ритмов и метаболизма у животных и у человека. Этот ген отвечает за функции как центральных, так и периферических часовых систем организма. У людей несколько полиморфизмов *REV-ERBa* связаны с увеличением риска ожирения и метаболического синдрома. Особенно важная его роль проявляется в тканях поджелудочной железы, где он регулирует секрецию глюкагона и инсулина, регулирует пролиферацию β -клеток поджелудочной железы и гены, участвующие в метаболизме липидов. Таким образом, *REV-ERBa* играет ключевую роль в нескольких процессах, связанных с физиологией α и β -клеток поджелудочной железы.

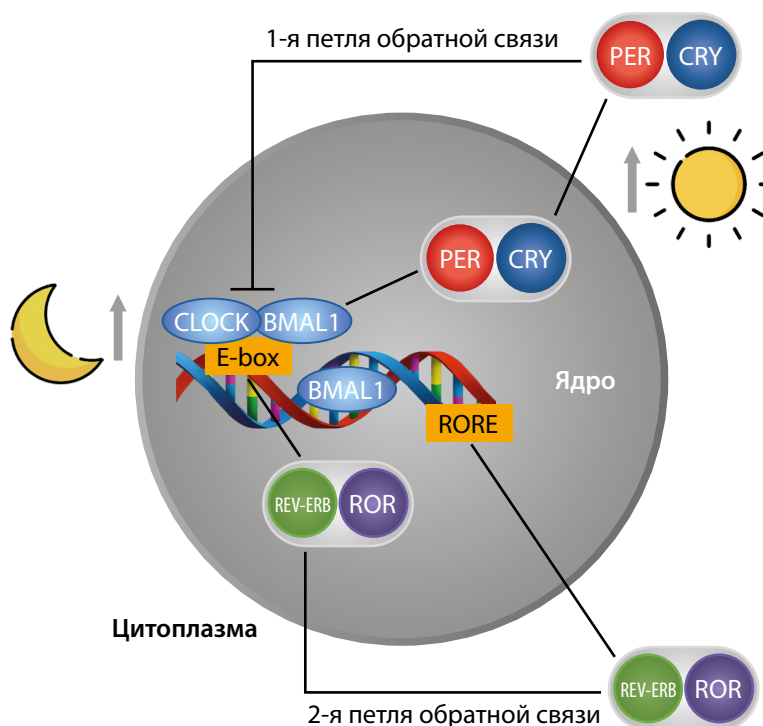


Рисунок 1. Схематическое изображение молекулярной структуры циркадных часов (адаптировано из работы Vieira и соавт., 2015 г.) [18].

Примечание: *CLOCK* — ген циркадных локомоторных выходных циклов circadian locomotor output cycles kaput; *BMAL1* — ген мозгового и мышечного аналога ядерного транслокатора ариловых углеводородов brain and muscle aryl hydrocarbon nuclear translocator; *E-box* — регуляторный участок ДНК; *ROR* — ретиноид-связанные орфанные рецепторы, ген, который участвует в метаболических процессах; *REV-ERB* — член суперсемейства ядерных рецепторов лиганд-регулируемых факторов транскрипции; *PER* — ген периода; *CRY* — ген криптохрома.

1 петля обратной связи показывает, что белки — активаторы *CLOCK* и *BMAL1* прикрепляются к участку *E-box* и активируют транскрипцию и трансляцию генов *PER* и *CRY*, что происходит рано утром. К вечеру эти гены транслируются в ядро и взаимодействуют с *BMAL1* и *CLOCK*, подавляя их активность.

2 петля обратной связи показывает, что *CLOCK* и *BMAL1* связываются с *E-box* и с генами *REV-ERB* и *ROR*. *ROR* способствует активации транскрипции гена *BMAL1* и подавлению *REV-ERB*. *REV-ERB* и *ROR* подавляют *BMAL1*.

ЗАВИСИМОСТЬ МЕТАБОЛИЗМА ГЛЮКОЗЫ ОТ ЦИРКАДНОЙ РЕГУЛЯЦИИ

Циркадные часы влияют на метаболизм глюкозы, холестерина, секрецию инсулина, глюкагона и лептина. Центры в супрахиазматических ядрах гипоталамуса осуществляют циркадную регуляцию через нейроэндокринную и вегетативную систему [19], поэтому секреция многих гормонов и нейромедиаторов подчинена суточным колебаниям (рис. 2).

ЦИРКАДНЫЕ КОЛЕБАНИЯ ГЛЮКОЗЫ У ЛИЦ С НОРМОГЛИКЕМИЕЙ

Толерантность к глюкозе изменяется в течение суток, причем у лиц без нарушений углеводного обмена утром толерантность к глюкозе выше, чем вечером [20]. При нормогликемии постпрандиальный пик после одинакового по составу приема пищи выше в ужин, чем в завтрак, поскольку чувствительность к инсулину достигает макси-

мума в утренние часы [21]. Это отличие не зависит от времени сна и бодрствования [22]. Концентрации инсулина, С-пептида и глюкагона меняются в зависимости от времени суток. Так, инсулин в постпрандиальном периоде ниже в ужин, С-пептид выше после обеда, а глюкагон выше после завтрака [23]. Во многом суточный ритм толерантности к глюкозе определяется изменениями в чувствительности тканей к инсулину и в чувствительности к глюкозе β-клеток поджелудочной железы (то есть глюкозоиндуцированной секреции инсулина поджелудочной железой).

Инсулин и циркадные ритмы влияют друг на друга. Между циркадными часами и циркадными вариациями секреции инсулина существует двунаправленная связь. Благодаря циркадной регуляции секреция инсулина β-клетками поджелудочной железы достигает максимума с полудня до 18:00 и снижается между полночью и 06:00 [24]. Инсулинорезистентность также регулируется циркадными часами. У лиц без сахарного диабета чувствительность к инсулину максимальна в утренние часы и минимальна вечером [20]. Циркадные часы определяют изменения в секреции кортизола, мелатонина и гормона роста, каждый из этих гормонов может оказывать влияние на чувствительность к инсулину. Следовательно, усиление или ослабление их секреции может изменять и степень инсулинорезистентности.

Кортизол влияет на показатели гликемии, липолиз, гликолиз, активность автономной нервной и иммунной систем, сердечно-сосудистую систему, головной мозг, настроение, сон и бодрствование [25]. Кортизол воздействует на сигнальные пути инсулина, ухудшает чувствительность к инсулину в ряде тканей, снижая поглощение

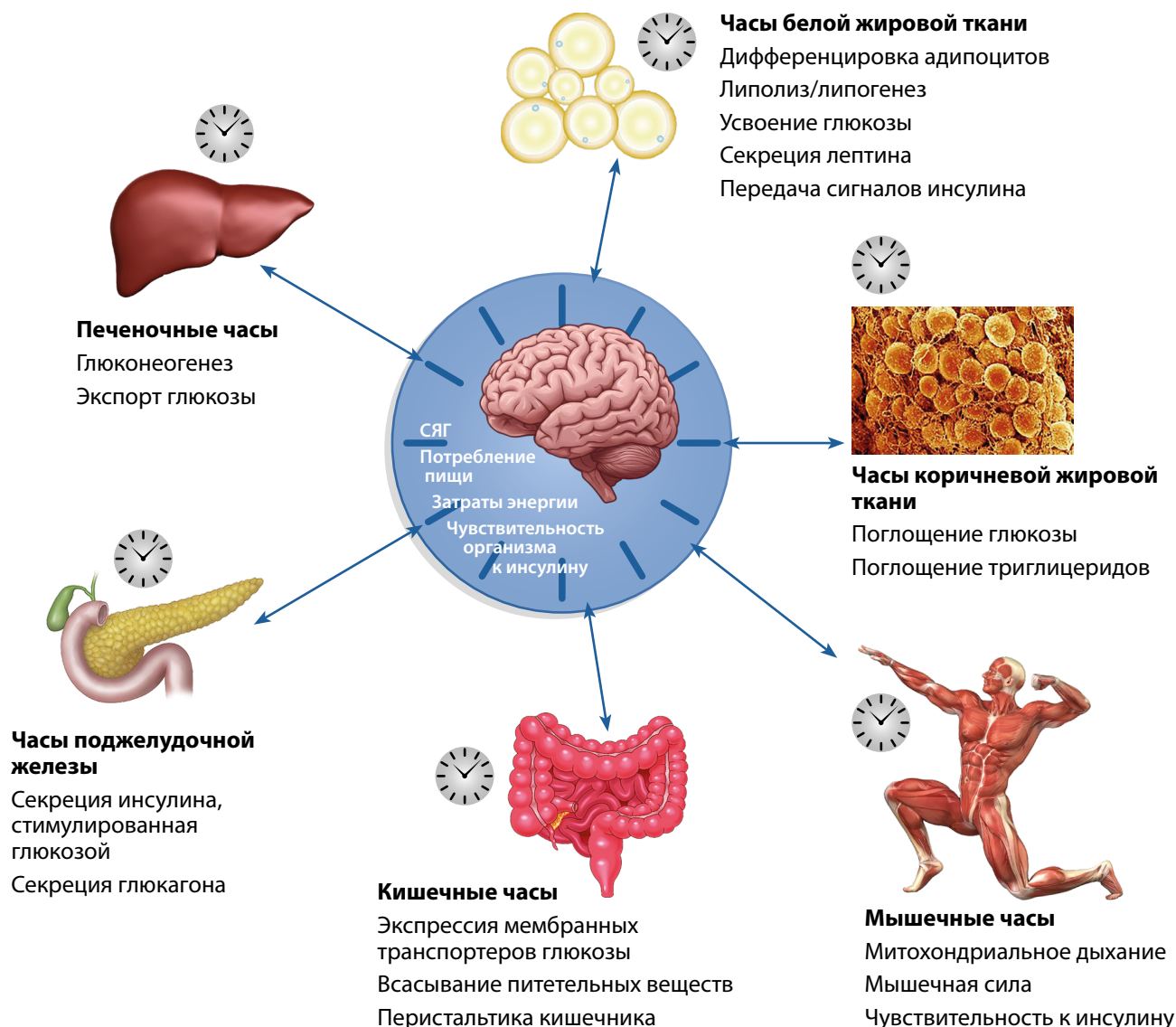


Рисунок 2. Метаболические процессы, подверженные циркадной регуляции (адаптировано из работы Stenvers и соавт., 2019 г.) [20].

СЯГ — супрахиазмальное ядро гипоталамуса

глюкозы и способствуя развитию инсулинорезистентности [26]. Синтез кортизола имеет 24-часовой циркадный ритм. Максимальная концентрация кортизола приходится на ранние утренние часы на 07:00–08:00, более низкие значения кортизола отмечаются в 02:00–04:00. Суточные колебания уровня кортизола стабильны, но изменения окружающей среды могут повлиять на уровень кортизола, например, острый или хронический стресс способствуют повышению его уровня. В свою очередь кортизол выполняет важную роль в регуляции циркадного ритма, он участвует в передаче циркадного сигнала из СЯГ в периферические ткани. Так, концентрация кортизола способна изменять биологические ритмы жировой ткани человека [27]. Нарушения циркадной регуляции кортизола могут повлиять на центральные и периферические часы. Кортизол воздействует на экспрессию часовых генов через рецепторы глюкокортикоидов в цитоплазме клеток-мишеней, активирует неактивное комплексное состояние цитоплазматического рецептора и подвергает его структурным изменениям. Глюкокортикоидный ответ регулирует экспрессию нескольких генов, в том числе *PER1*, *PER2*, *NPAS2* и *REV-ERBβ* [28].

Прием пищи ассоциирован с изменением в уровне кортизола [29]. Ограничение приема пищи, который включает в себя пропуск ужина, может обеспечить лучшее чувство бодрости утром, так как более низкий уровень кортизола ночью может улучшить качество сна, а более высокий утренний кортизол повышает бодрствование [30].

Мелатонин является еще одним гормоном, секреция которого тесно связана с циркадными ритмами. Усиление секреции мелатонина в темное время суток приводит к снижению чувствительности к инсулину. Мелатонин передает сигнал из СЯГ в периферические часы. Основным Zeitgeberом в секреции мелатонина является свет-темнота. На синтез мелатонина влияет как дневной естественный свет, так и искусственное освещение в ночное время. Концентрация мелатонина изменяется от воздействия света, сменной работы, проживания в близости полюсов Земли. Главной функцией этого гормона в организме является стимулирование сна, модуляция гормонов гипофиза и надпочечников, регуляция уровня глюкозы также участвует в иммунном ответе. Мелатонин влияет на качество сна, колебания его концентраций

влияют на состояние бодрствования. Высокая световая волна подавляет мелатонин в крови. Длительное регулярное воздействие света может смещать циркадный ритм мелатонина [31]. Мелатонин имеет рецепторы в СЯГ и в β -клетках поджелудочной железы, способен блокировать секрецию инсулина, которая стимулируется глюкозой [32]. Отсутствие мелатонина у крыс приводило развитию устойчивой резистентности к лептину и развитию избыточной массы тела, а лечение мелатонином снизило потребление пищи, массу тела и ожирение [33].

Гормон роста, секреция которого также подвержена циркадной регуляции через контроль цикла «сон-бодрствование», является контринсулярным гормоном и препятствует действию инсулина в печени и мышцах. Нарушения циркадных механизмов, в частности в ритме BMAL1, могут провоцировать изменения в секреции гормона роста и половых гормонов, что способствует инсулинорезистентности. Депривация сна, поздний хронотип, социальный джетлаг и сменная работа связаны с прогрессированием инсулинорезистентности. Полиморфизмы гена CLOCK также тесно связаны с инсулинорезистентностью. Циркадный ритм концентрации циркулирующего инсулина, в свою очередь, играет важную роль в синхронизирующем действии некоторых часовых генов, в частности *PER1* и *PER2*. Гормон роста секретируется соматотрофами гипофиза. Максимальная концентрация приходится на ночное время и минимальная — перед пробуждением. Суточный ритм гормона роста регулируется СЯГ и соматотрофами. Гормон роста увеличивает липолиз и влияет на толерантность к глюкозе. Повышение гормона роста во время раннего сна может повышать толерантность к глюкозе в середине сна у лиц с нормогликемией, в то время как повышение его до пробуждения может ухудшать толерантность к глюкозе [34].

Синтез **глюкагона** также подвержен циркадным колебаниям: секреция инсулина в ночное время суток снижается, а глюкагона — увеличивается, чтобы стимулировать глюкозу в печени и поддерживать ее уровень. Ежедневные колебания в плазме гормонов поджелудочной железы также могут поддерживаться независимо от поведения при голодании или приеме пищи.

Лептин — еще один важный маркер циркадного ритма. Лептин вырабатывается в адипоцитах и имеет рецепторы в гипоталамусе, пик концентрации достигается в ночное время. Этот гормон регулирует метаболизм, увеличивает термогенез за счет активации тиреоидных гормонов и активизирует симпатическую нервную систему, что приводит к усилению потребления энергии. Лептин ингибирует синтез аденозинтрифосфата (АТФ) в митохондриях, что способствует потреблению энергии в виде тепла. Нарушение циркадного ритма может повлиять на секрецию лептина, термогенез и энергетический гомеостаз [35, 36].

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЦИРКАДНУЮ РЕГУЛЯЦИЮ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Время приема пищи (поздний завтрак и поздний ужин)

Изменения времени приема пищи могут нарушить хорошо построенную координацию и, как следствие, также изменить циркадную ритмичность многих гор-

монов, участвующих в метаболизме, таких как инсулин, глюкагон, адипонектин, кортикостерон, лептин, липокаин и висфатин [37]. По данным исследований, поздний первый прием пищи ассоциирован с развитием СД2 [38], а пропуск ужина связан с более низкими рисками прибавки массы тела и развитием ожирения [23]. Пропуск завтрака и поздний первый прием пищи могут способствовать увеличению уровня глюкозы в течение 24 часов и нарушать реакцию инсулина на глюкозу, что, в свою очередь, увеличивает риск развития СД2 [39].

Прием пищи незадолго до сна может приводить к дополнительному подъему гликемии по сравнению с более ранним приемом пищи. Мелатонин блокирует секрецию инсулина, которая стимулируется глюкозой после приема пищи [40]. Это может провоцировать неадекватный инсулиновый ответ после позднего ужина и постпрандиальную гипергликемию.

Ночной прием пищи может приводить к десинхронизации между периферическими и центральными часами, так как постоянные изменения во времени приема пищи могут нарушить циркадные ритмы, что в свою очередь может привести к неблагоприятным последствиям для здоровья [41].

Западная диета

Рацион является еще одним важным фактором, который влияет на циркадные ритмы. Исследования показали, что диета с высоким содержанием жиров у мышей влияет на их активность, меняя время, когда они наиболее активны. Это также связано с изменениями в работе генов, которые отвечают за циркадные ритмы, а также с ядерными рецепторами, которые регулируют факторы, управляющие этими ритмами. Эти изменения затрагивают гены, участвующие в использовании энергии в гипоталамусе, печени и жировых клетках [42, 29]. Анализ 10 486 взрослых (когорта NHANES), средний возраст которых составил 50 лет, показал практически двукратное возрастание риска циркадного синдрома у приверженных западной диете, и снижение риска его развития на так называемой «разумной» диете [43]. Западный тип питания характеризовался высоким потреблением рафинированных зерен, твердых жиров, сыра, сахаров, копченого мяса, красного мяса, томатов и томатных продуктов, яиц и заменителей яиц, а также белого картофеля. В то же время люди, придерживающиеся «разумной» диеты, потребляли много овощей (красных, оранжевых, темно-зеленых и других), масла, орехи и семена, цельного зерна, фруктов, йогурта, морепродуктов и соевых продуктов. Циркадные нарушения у приверженцев западной диеты могут быть спровоцированы употреблением большого количества жиров. Протекторный эффект «разумной» диеты на циркадную регуляцию можно частично объяснить наличием в продуктах питания мелатонина и его предшественника триптофана, поскольку мелатонин является регулятором циркадных ритмов [44].

Поздний хронотип

Время пика физической и умственной активности в течение дня несколько отличается. И на основании

этих отличий определяется хронотип человека. Также разделение на хронотипы проводят на основании временной точки — середины ночного сна (CHC):

- ✓ поздний (CHC $\geq$ 04:00);
- ✓ средний (CHC от 02:30 до 04:00);
- ✓ ранний (CHC $<$ 02:30).

Люди с поздним хронотипом имеют повышенный риск развития СД2, а также больший вес и окружность талии. J.H.P. van der Velde и его коллеги из Медицинского центра Лейденского университета (Нидерланды) определили хронотип у 5026 человек и оценили риск развития СД2. В течение периода наблюдения в 6,5 года у лиц с поздним хронотипом на 46% чаще развивался СД2, был больший процент висцерального жира и на 14% больше жира в печени [45].

Повышение риска СД2 у лиц с поздним хронотипом может быть вызвано несколькими причинами. Ранний хронотип ассоциируется с более выраженным пиком в секреции кортизола в утренние часы, который менее выражен у лиц с поздним хронотипом [46]. Изменения в ритмах секреции кортизола ведут к нарушениям метаболизма глюкозы, увеличению продукции глюкозы печенью, развитию инсулинорезистентности и могут приводить к СД2 [28].

В силу ряда причин у лиц с утренним и промежуточным хронотипом время приема пищи также может сдвигаться на более поздние часы, что может быть ассоциировано с худшими показателями метаболизма по сравнению с более ранним приемом пищи, соответствующим данным хронотипам [47].

Ночные смены

Образ жизни играет важную роль в поддержании биологических ритмов. Сменная работа способна нарушать биоритм, так как бодрствование в ночные часы смещает пики в уровне мелатонина, кортизола, изменяется работа периферических циркадных генов. Нарушения этих ритмов могут иметь негативные последствия для метаболического здоровья [48]. В исследованиях у людей со сменной работой наблюдали повышенный уровень артериального давления, триглицеридов и глюкозы, низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и висцеральное ожирение [49]. Соответственно, у людей со сменной работой имеются повышенные риски развития СД2 и метаболического синдрома [50]. Эти изменения обусловлены тем, что поздний отход ко сну или сокращение времени сна приводят к повышению уровня грелина, снижению уровня лептина, развитию инсулинорезистентности и к увеличению индекса массы тела [14]. Также есть данные, что длительная сменная работа может приводить к различным изменениям в метилировании ДНК и ускорению старения. Существует ассоциация между длительной сменной работой и изменениями в метилировании ДНК гена ZFNХ3, который кодирует белок, участвующий в циркадных ритмах [51]. Описано исследование, где выявили, что острая потеря сна у здоровых людей приводит к изменениям метилирования ДНК в жировой ткани по всему геному [52].

Мутации часовых генов

Результаты исследования показывают значительную связь между развитием СД2 и нарушениями в «часовых»

генах. [53]. Так, на экспериментальных моделях было показано, что мутации в часовых генах приводили к развитию СД2: мыши с дефицитом или мутацией в генах *BMAL1*, *CLOCK*, *PER2*, *CRY* имели измененный метаболизм глюкозы и инсулина, что приводит к развитию инсулинорезистентности и ожирению [10].

ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ЦИРКАДНЫХ НАРУШЕНИЙ

Немедикаментозные методы

В рамках ограничения калорийности важно учитывать циркадные ритмы, поскольку пропуск завтрака и употребление позднего ужина могут негативно сказаться на метаболическом здоровье даже при условии сокращения суточной калорийности. Прием завтрака способствует снижению общего потребления пищи в течение дня, улучшает постпрандиальную гипергликемию (ППГ), чувствительность к инсулину и секрецию глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) в последующие приемы пищи. Рекомендации по ограничению калорийности должны учитывать не только суточный расход энергии, но и биологические часы приема пищи, а именно употребление раннего завтрака и раннего ужина [54]. Так как толерантность к инсулину подвержена циркадным ритмам, лицам с нормогликемией необходимо рекомендовать не перегружать ужин углеводами в связи с инсулинорезистентностью в вечернее время. Это позволит улучшить показатели постпрандиального ответа глюкозы и лучше скорректировать массу тела [21].

Изменения в циркадной регуляции глюкозы у пациентов с СД2 должны быть учтены при составлении суточного рациона. Лицам с СД2 необходимо рекомендовать увеличивать количество потребляемой клетчатки и белка на завтрак, расширение физической активности после завтрака, подбирать сахароснижающую терапию с учетом больших подъемов ППГ в утреннее время. При этом рекомендуется употребление более калорийной пищи в первой половине дня, что улучшает постпрандиальные реакции глюкозы и показывает лучшее снижение веса у пациентов с СД2, что играет важную роль в предотвращении развития осложнений СД2 [55].

Продукты, содержащие мелатонин и триптофан, могут положительно влиять на цикл «сон-бодрствование». Мелатонин содержится как в продуктах животного, так и в продуктах растительного происхождения. Такие продукты, как яйца, рыба, мясо, молоко, являются источниками мелатонина, причем концентрация мелатонина выше в яйцах и рыбе, чем в мясе. Из растительных продуктов наиболее богаты мелатонином зерновые, такие как кукуруза, бурый и черный рис, пшеница, овес, ячмень, бобовые, орехи (максимальная концентрация в фисташках), фрукты (виноград, вишня, клубника), овощи (помидор, перец), зерновой кофе [56]. Употребление продуктов, обогащенных триптофаном (например, злаков или белковых продуктов, молока), улучшает показатели сна. Однако механизмы, лежащие в основе этих улучшений, требуют дальнейшего изучения [57].

Медикаментозные методы

Циркадная регуляция может явиться новой терапевтической мишенью при СД2. Так, в качестве нового

препарата для лечения СД2 предлагается использовать стабилизаторы криптохрома. TW68 подавляет экспрессию генов *Perck1* и глюкозо-6-фосфатазы, играющих важную роль в глюконеогенезе, путем стабилизации *CRY1/2*, что приводит к снижению уровня глюкозы в крови у мышей, питающихся высокожировой диетой [58].

Интересно, что метформин оказывает влияние на циркадную регуляцию метаболических процессов в печени и мышцах. Прием метформина в вечернее время более эффективен в контроле уровня глюкозы, чем утренний прием. Метформин через активацию аденозин-монофосфат-активированной протеинкиназы (АМПК) приводит к ускорению фазы экспрессии часовых генов и/или метаболических белков в печени и задержке фазы экспрессии в мышцах [59]. Метформин за счет влияния на АМПК может увеличить экспрессию REV-ERBa, который недавно был идентифицирован как внутриклеточный регулятор секреции глюкагона в альфа-клетках [60]. Alex и соавт. исследовали на животных моделях влияние метформина на диабетическую ретинопатию (ДР). Терапия метформином восстанавливала экспрессию часовых генов и *Kir4.1* в сетчатке, которые были снижены при ДР [61].

Агонисты PPAR γ занимают важную роль в регуляции циркадных часов. Они повышают чувствительность к инсулину и используются для лечения СД2, демонстрируют циркадную экспрессию в печени, жировой ткани и кровеносных сосудах мышей. PPAR γ является незаменимым регулятором адипогенеза и может использоваться для лечения метаболических заболеваний. Yang и др. отметили, что пиоглиапон (ПГ) и PPAR γ улучшили физиологические параметры и снижали экспрессию генов циркадных часов в печени у мышей с инсулинорезистентностью без ожирения [62]. У мышей прием пиоглиапона в 19:00 был более эффективным, чем в 07:00 у мышей с обратным питанием. Прием ПГ восстановил профиль экспрессии генов часов, снизил уровень NF- κ B, p-NF- κ B и IL-6, а также увеличил экспрессию Nrf2, Ppar- γ и PPAR- γ . Прием ПГ в 19:00 был более эффективным, чем в 07:00 у мышей с обратным питанием [63].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Циркадные ритмы являются ключевыми компонентами внутреннего хронометра, обеспечивают слаженную работу биологических систем, позволяя организму адаптироваться к изменениям в окружающей среде. Десинхронизация этих ритмов может приводить к различным метаболическим нарушениям, включая СД2 и ожирение, что подчеркивает важность поддержания баланса между экзогенными и эндогенными факторами. Такие факторы, как время приема и состав пищи, продолжительность сна, отход ко сну, характер работы, лекарственные препараты, важны в поддержании гомеостаза глюкозы и метаболических процессов. Для обеспечения лучшего контроля гликемии и оптимальной массы тела необходимо их учитывать.

Традиционные рекомендации лицам с СД2 сосредоточены на количестве и качестве физической активности, потреблении пищи и приеме лекарств, однако экзогенные циркадные факторы, включая время воздействия света, состав и время приема пищи, лекарственных препаратов, режим сна и бодрствования, также могут оказываться важными для профилактики и лечения инсулинорезистентности, ожирения и СД2.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

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

Участие авторов. Мисникова И.В. — существенный вклад в концепцию и дизайн статьи; написание статьи, итоговое редактирование статьи; Золоева Д.Э. — поиск материала, написание статьи, вклад в дизайн исследования, итоговое редактирование 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Lu X, Xie Q, Pan X, et al. Type 2 diabetes mellitus in adults: pathogenesis, prevention and therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 2024;9(1):262. doi: <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01951-9>
2. 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>
3. Shi Z, Tuomilehto J, Kronfeld-Schor N, et al. The circadian syndrome predicts cardiovascular disease better than metabolic syndrome in Chinese adults. *J Intern Med.* 2021;289(6):851-860. doi: <https://doi.org/10.1111/joim.13204>
4. Poggiogalle E, Jamshed H, Peterson CM. Circadian regulation of glucose, lipid, and energy metabolism in humans. *Metabolism.* 2018;84:11-27. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.11.017>
5. Sakai S, Tanaka Y, Tsukamoto Y, et al. d-Alanine Affects the Circadian Clock to Regulate Glucose Metabolism in the Kidney. *Kidney360.* 2024;5(2):237-251. doi: <https://doi.org/10.34067/KID.0000000000000345>
6. Gamble KL, Berry R, Frank SJ, Young ME. Circadian clock control of endocrine factors. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(8):466-475. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.78>
7. Harfmann BD, Schroder EA, Esser KA. Circadian rhythms, the molecular clock, and skeletal muscle. *J Biol Rhythms.* 2015;30(2):84-94. doi: <https://doi.org/10.1177/0748730414561638>
8. Mohawk JA, Green CB, Takahashi JS. Central and peripheral circadian clocks in mammals. *Annu Rev Neurosci.* 2012;35:445-462. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-060909-153128>
9. Takahashi JS, Hong HK, Ko CH, McDearmon EL. The genetics of mammalian circadian order and disorder: implications for physiology and disease. *Nat Rev Genet.* 2008;9(10):764-775. doi: <https://doi.org/10.1038/nrg2430>
10. den Boon FS, Sarabdjitsingh RA. Circadian and ultradian patterns of HPA-axis activity in rodents: Significance for brain functionality. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2017;31(5):445-457. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2017.09.001>
11. Baron KG, Reid KJ. Circadian misalignment and health. *Int Rev Psychiatry.* 2014;26(2):139-154. doi: <https://doi.org/10.3109/09540261.2014.911149>
12. Li W, Wang Z, Cao J, Dong Y, Chen Y. Perfecting the Life Clock: The Journey from PTO to TTFL. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):2402. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24032402>

13. Сорокин М.Ю., Пинхасов Б.Б., Селятицкая В.Г. Циркадный ритм углеводного обмена в норме и при патологии // *Acta Biomedica Scientifica*. — 2023. — Т. 8. — №2. — С. 124-137. [Sorokin MY, Pinkhasov BB, Selyatitskaya VG. Circadian rhythm of carbohydrate metabolism in health and disease. *Acta Biomedica Scientifica*. 2023;8(2):124-137 (In Russ.))] doi: <https://doi.org/10.29413/ABS.2023-8.2.12>
14. Hudec M, Dankova P, Solc R, et al. Epigenetic Regulation of Circadian Rhythm and Its Possible Role in Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8):3005. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21083005>
15. Cheng H, Zhong D, Tan Y, et al. Advancements in research on the association between the biological CLOCK and type 2 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1320605. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1320605>
16. Miyamoto Y, Sancar A. Vitamin B2-based blue-light photoreceptors in the retinohypothalamic tract as the photoactive pigments for setting the circadian clock in mammals. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95(11):6097-6102. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.95.11.6097>
17. Institute of Medicine (US) Committee on Sleep Medicine and Research. *Sleep Disorders and Sleep Deprivation: An Unmet Public Health Problem*. / Ed. by Colten HR, Altevogt BM, editors. National Academies Press (US); Washington (DC): 2006
18. Vieira E, Merino B, Quesada I. Role of the clock gene *Rev-erba* in metabolism and in the endocrine pancreas. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(Suppl 1):106-114. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12522>
19. Walker WH, Hecmarie MF, Becker-Krail O, et al. *Biological Clocks and Immune Function*. In: *Konsman, J.P., Reyes, T.M. (eds) Neuroendocrine-Immune System Interactions. Masterclass in Neuroendocrinology*. 2023;13. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-031-21358-8_11
20. Stenvers DJ, Scheer FAJL, Schrauwen P, et al. Circadian clocks and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(2):75-89. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0122-1>
21. Jakubowicz D, Wainstein J, Tsameret S, Landau Z. Role of High Energy Breakfast «Big Breakfast Diet» in Clock Gene Regulation of Postprandial Hyperglycemia and Weight Loss in Type 2 Diabetes. *Nutrients*. 2021;13(5):1558. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13051558>
22. Morris CJ, Yang JN, Garcia JI, et al. Endogenous circadian system and circadian misalignment impact glucose tolerance via separate mechanisms in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(17):E2225-E2234. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1418955112>
23. Saad A, Dalla Man C, Nandy DK, et al. Diurnal pattern to insulin secretion and insulin action in healthy individuals. *Diabetes*. 2012;61(11):2691-2700. doi: <https://doi.org/10.2337/db11-1478>
24. Boden G, Ruiz J, Urbain JL, Chen X. Evidence for a circadian rhythm of insulin secretion. *Am J Physiol*. 1996;271(2 Pt 1):E246-E252. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1996.271.2.E246>
25. Adam EK, Quinn ME, Tavernier R, et al. Diurnal cortisol slopes and mental and physical health outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2017;83:25-41. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.05.018>
26. Morais JBS, Severo JS, Beserra JB, et al. Association Between Cortisol, Insulin Resistance and Zinc in Obesity: a Mini-Review. *Biol Trace Elem Res*. 2019;191(2):323-330. doi: <https://doi.org/10.1007/s12011-018-1629-y>
27. Gómez-Abellán P, Díez-Noguera A, Madrid JA, Luján JA, Ordovás JM, Garaulet M. Glucocorticoids affect 24 h clock genes expression in human adipose tissue explant cultures. *PLoS One*. 2012;7(12):e50435. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050435>
28. BaHammam AS, Pírzada A. Timing Matters: The Interplay between Early Mealtime, Circadian Rhythms, Gene Expression, Circadian Hormones, and Metabolism-A Narrative Review. *Clocks Sleep*. 2023;5(3):507-535. doi: <https://doi.org/10.3390/clocksleep5030034>
29. Xiao Q, Bauer C, Layne T, Playdon M. The association between overnight fasting and body mass index in older adults: the interaction between duration and timing. *Int J Obes (Lond)*. 2021;45(3):555-564. doi: <https://doi.org/10.1038/s41366-020-00715-z>
30. Chawla S, Beretoulis S, Deere A, Radenkovic D. The Window Matters: A Systematic Review of Time Restricted Eating Strategies in Relation to Cortisol and Melatonin Secretion. *Nutrients*. 2021;13(8):2525. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13082525>
31. Vasey C, McBride J, Penta K. Circadian Rhythm Dysregulation and Restoration: The Role of Melatonin. *Nutrients*. 2021;13(10):3480. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13103480>
32. Hudec M, Dankova P, Solc R, et al. Epigenetic Regulation of Circadian Rhythm and Its Possible Role in Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8):3005. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21083005>
33. Buonfiglio D, Parthimos R, Dantas R, et al. Melatonin Absence Leads to Long-Term Leptin Resistance and Overweight in Rats. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:122. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00122>
34. Peng F, Li X, Xiao F, Zhao R, Sun Z. Circadian clock, diurnal glucose metabolic rhythm, and dawn phenomenon. *Trends Neurosci*. 2022;45(6):471-482. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tins.2022.03.010>
35. Serin Y, Acar Tek N. Effect of Circadian Rhythm on Metabolic Processes and the Regulation of Energy Balance. *Ann Nutr Metab*. 2019;74(4):322-330. doi: <https://doi.org/10.1159/000500071>
36. Davis R, Rogers M, Coates AM, et al. The Impact of Meal Timing on Risk of Weight Gain and Development of Obesity: a Review of the Current Evidence and Opportunities for Dietary Intervention. *Curr Diab Rep*. 2022;22(4):147-155. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-022-01457-0>
37. Garaulet M, Gómez-Abellán P. Timing of food intake and obesity: a novel association. *Physiol Behav*. 2014;134:44-50. doi: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.01.001>
38. Palomar-Cros A, Srouf B, Andreeva VA, et al. Associations of meal timing, number of eating occasions and night-time fasting duration with incidence of type 2 diabetes in the NutriNet-Santé cohort. *Int J Epidemiol*. 2023;52(5):1486-1497. doi: <https://doi.org/10.1093/ije/dyad081>
39. Nas A, Mirza N, Hägele F, et al. Impact of breakfast skipping compared with dinner skipping on regulation of energy balance and metabolic risk. *Am J Clin Nutr*. 2017;105(6):1351-1361. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.151332>
40. Peschke E, Peschke D, Hammer T, Csernus V. Influence of melatonin and serotonin on glucose-stimulated insulin release from perfused rat pancreatic islets in vitro. *J Pineal Res*. 1997;23(3):156-163. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-079x.1997.tb00349.x>
41. Damiola F, Le Minh N, Preitner N, et al. Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus. *Genes Dev*. 2000;14(23):2950-2961. doi: <https://doi.org/10.1101/gad.183500>
42. Kohsaka A, Laposky AD, Ramsey KM, et al. High-fat diet disrupts behavioral and molecular circadian rhythms in mice. *Cell Metab*. 2007;6(5):414-421. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.09.006>
43. Akbar Z, Shi Z. Dietary Patterns and Circadian Syndrome among Adults Attending NHANES 2005-2016. *Nutrients*. 2023;15(15):3396. doi: <https://doi.org/10.3390/nu15153396>
44. Zisapel N. New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. *Br J Pharmacol*. 2018;175(16):3190-3199. doi: <https://doi.org/10.1111/bph.14116>
45. van der Velde JHP, Rutters F, Rosendaal FR, et al. Associations between chronotype waist circumference, visceral fat, liver fat, and incidence of type 2 diabetes. 60th EASD Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes [abstract]. 2024;283:S146. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-024-06226-0>
46. Kudiella BM, Federenko IS, Hellhammer DH, Wüst S. Morningness and eveningness: the free cortisol rise after awakening in «early birds» and «night owls». *Biol Psychol*. 2006;72(2):141-146. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2005.08.003>
47. Нелаева Ю.В., Рымар О.Д., Петров И.М., и др. Роль индивидуальной организации суточных ритмов в формировании нарушений углеводного обмена // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №3. — С. 224-235. [Nelaeva YV, Rymar OD, Petrov IM, et al. The role of individual organization of circadian rhythms in the formation of carbohydrate metabolism disorders. *Diabetes mellitus*. 2023;26(3):224-235. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12909>
48. Karlsson B. Commentary: Metabolic syndrome as a result of shift work exposure?. *Int J Epidemiol*. 2009;38(3):854-855. doi: <https://doi.org/10.1093/ije/dyp190>
49. De Bacquer D, Van Risseghem M, Clays E, et al. Rotating shift work and the metabolic syndrome: a prospective study. *Int J Epidemiol*. 2009;38(3):848-854. doi: <https://doi.org/10.1093/ije/dyn360>
50. Knutsson A. Health disorders of shift workers. *Occup Med (Lond)*. 2003;53(2):103-108. doi: <https://doi.org/10.1093/occmed/kqg048>
51. White AJ, Kresovich JK, Xu Z, et al. Shift work, DNA methylation and epigenetic age. *Int J Epidemiol*. 2019;48(5):1536-1544. doi: <https://doi.org/10.1093/ije/dyz027>

52. Cedernaes J, Schönke M, Westholm JO, et al. Acute sleep loss results in tissue-specific alterations in genome-wide DNA methylation state and metabolic fuel utilization in humans. *Sci Adv.* 2018;4(8):eaar8590. doi: <https://doi.org/10.1126/sciadv.aar8590>
53. Fatima N, Rana S. Metabolic implications of circadian disruption. *Pflugers Arch.* 2020;472(5):513-526. doi: <https://doi.org/10.1007/s00424-020-02381-6>
54. Hariri A, Miran M, Zarrabi A, et al. The circadian rhythm: an influential soundtrack in the diabetes story. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1156757. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1156757>
55. Engin A. Circadian Rhythms in Diet-Induced Obesity. *Adv Exp Med Biol.* 2017;960:19-52. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-319-48382-5_2
56. Meng X, Li Y, Li S, et al. Dietary Sources and Bioactivities of Melatonin. *Nutrients.* 2017;9(4):367. doi: <https://doi.org/10.3390/nu9040367>
57. Sutanto CN, Loh WW, Kim JE. The impact of tryptophan supplementation on sleep quality: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Nutr Rev.* 2022;80(2):306-316. doi: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuab027>
58. Surme S, Ergun C, Gul S, et al. TW68, cryptochromes stabilizer, regulates fasting blood glucose levels in diabetic ob/ob and high fat-diet-induced obese mice. *Biochem Pharmacol.* 2023;218:115896. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115896>
59. Barnea M, Haviv L, Gutman R, et al. Metformin affects the circadian clock and metabolic rhythms in a tissue-specific manner. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1822(11):1796-1806. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2012.08.005>
60. Vieira E, Marroquí L, Figueroa AL, et al. Involvement of the clock gene Rev-erb alpha in the regulation of glucagon secretion in pancreatic alpha-cells. *PLoS One.* 2013;8(7):e69939. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069939>
61. Alex A, Luo Q, Mathew D, Di R, Bhatwadekar AD. Metformin Corrects Abnormal Circadian Rhythm and Kir4.1 Channels in Diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020;61(6):46. doi: <https://doi.org/10.1167/iov.61.6.46>
62. Yang SC, Tseng HL, Shieh KR. Circadian-clock system in mouse liver affected by insulin resistance. *Chronobiol Int.* 2013;30(6):796-810. doi: <https://doi.org/10.3109/07420528.2013.766204>
63. Fedchenko T, Izmailova O, Shynkevych V, et al. PPAR-γ Agonist Pioglitazone Restored Mouse Liver mRNA Expression of Clock Genes and Inflammation-Related Genes Disrupted by Reversed Feeding. *PPAR Res.* 2022;2022:7537210. doi: <https://doi.org/10.1155/2022/7537210>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Золоева Дзерасса Эльбрусовна [Dzerassa E. Zoloeva, MD];** адрес: Россия, 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2 [address: 61/2 Shchepkina street, 129110 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-1680-3236>; eLibrary SPIN: 5685-9761; e-mail: zolodz@mail.ru

Мисникова Инна Владимировна, д.м.н. [Inna V. Misnikova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1668-8711>; ScopusAuthor ID: 559756; eLibrary SPIN: 3614-3011; e-mail: inna-misnikova@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Мисникова И.В., Золоева Д.Э. Влияние циркадных ритмов на углеводный обмен в норме и при сахарном диабете // *Сахарный диабет.* — 2025. — Т. 28. — №4. — С. 367-375. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13241>

TO CITE THIS ARTICLE:

Misnikova IV, Zoloeva DE. The influence of circadian rhythms on carbohydrate metabolism in health and in diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus.* 2025;28(4):367-375. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13241>