

УДК 612:616.379-008.64

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-3-124-130>

# НАРУШЕНИЕ ЦИРКАДНОЙ РИТМИКИ В ПАТОФИЗИОЛОГИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

БЫКОВ Ю.В.<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ставрополь, Россия

<sup>2</sup>ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. Г. К. Филиппского», г. Ставрополь, Россия

## Резюме

Сахарный диабет (СД) – ведущая эндокринопатия с неуклонным ростом заболеваемости, имеющая большое количество диабетических осложнений и высокие затраты со стороны здравоохранения. Патопфизиологические механизмы развития СД до конца не выяснены. Нарушение циркадных ритмов (ЦР) рассматривается как возможное звено в патогенезе данного заболевания. ЦР – автономная система нейроэндокринных сигналов и факторов клеточной транскрипции, которые координируют основные физиологические процессы с суточным циклом. Циркадные часы (ЦЧ) подразделяются на центральные (расположенные в супрахиазматических ядрах гипоталамуса) и периферические (расположенные в органах и клетках). ЦЧ обеспечивают ежедневные циркадные колебания клеток, в том числе и β-клетках поджелудочной железы. Поломка в работе ЦЧ лежит в основе циркадного десинхроноза (ЦД). Метаболизм глюкозы и выработка инсулина имеют чёткий ЦР, нарушение которого может быть одним из триггеров развития СД. Выработка гормона мелатонина (МТ) как важного регулятора ЦР может быть нарушена при СД, что является ещё одним доказательством вовлечённости ЦД в патопфизиологию данной эндокринопатии.

Для СД характерен низкий уровень МТ. МТ обладает антиоксидантной активностью, что может играть важную роль в предотвращении диабетических осложнений при СД. ЦД – самостоятельный патологический синдром, причинами которого могут быть: смена часовых поясов, нарушение режима дня и питания. На данный момент ЦД рассматривается как важная причина, приводящая к СД. Патопфизиологические механизмы, приводящие к СД на фоне ЦД, до конца не выяснены. В первую очередь рассматривается генетическая гипотеза поломки биологических часов в β-клетках поджелудочной железы. Важную роль в развитии СД на фоне ЦД может играть окислительный стресс. Своевременная диагностика и специфическое лечение ЦД на фоне СД могут предотвратить развитие и тяжесть диабетических осложнений.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, циркадные ритмы, циркадный десинхроноз, мелатонин

## Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## Источник финансирования

Работа не имела спонсорской поддержки.

## Для цитирования:

Быков Ю.В. Нарушение циркадной ритмики в патопфизиологии сахарного диабета. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8(3): 124-130. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-3-124-130>

## \*Корреспонденцию адресовать:

Быков Юрий Витальевич, 355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310, e-mail: yubykov@gmail.com  
© Быков Ю. В.

## REVIEW ARTICLE

# CIRCADIAN DISRUPTION IN PATHOPHYSIOLOGY OF DIABETES MELLITUS

YURI V. BYKOV<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation<sup>2</sup>City Clinical Children's Hospital, Stavropol, Russian Federation

## Abstract

Diabetes mellitus is a leading endocrine disease with a steadily increasing incidence, and its complications impose a heavy burden on the healthcare. Although pathophysiology of diabetes mellitus has been extensively investigated through the recent decades, the role of circadian rhythms in this regard was vaguely described. Circadian rhythms comprise an autonomous system of neuroendocrine signals and transcription factors that enfold key physiological processes into a daily cycle. Circadian clocks are subdivided into central (located in the suprachiasmatic nuclei of the hypothalamus) and peripheral oscillators (located in organs and cells) which produce circadian variations in the activity of virtually all cells within the human body, including the  $\beta$  cells of the pancreas. Circadian rhythm disruption causes circadian desynchronization which is associated with impaired glucose metabolism and insulin secretion, thereby being considered as one of the trig-

gers of diabetes mellitus. Production of melatonin, a master regulator of circadian rhythms and a potent antioxidant, is significantly reduced in patients with diabetes mellitus. Circadian desynchronization may be triggered by a jetlag or an eating disorder. At present, circadian disruption is viewed as an important cause for the development of diabetes mellitus, although the mechanisms of such link have not been fully elucidated hitherto and might include genetic predisposition and increased oxidative stress. Timely diagnosis and appropriate treatment of circadian disruption in patients with diabetes mellitus may ameliorate the severity or prevent diabetes complications.

**Keywords:** diabetes mellitus, circadian rhythms, circadian desynchronization, melatonin.

### Conflict of Interest

None declared.

### Funding

There was no funding for this project.

◀ English

### For citation:

Yuri V. Bykov. Circadian disruption in pathophysiology of diabetes mellitus. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.).2023;8(3): 124-130. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-3-124-130>

### \*Corresponding author:

Dr. Yuri V. Bykov, 310 Mira Street, Stavropol, 355017, Russian Federation, E-mail: yubykov@gmail.com

© Yuri V. Bykov

Сахарный диабет (СД) – ведущее эндокринное заболевание в мире с существенным ростом заболеваемости, приближающейся к масштабам эпидемии [1, 2, 3]. По прогнозам, к 2030 году СД станет седьмой по значимости причиной смерти среди всех нозологических единиц [1]. В 2019 году СД был диагностирован у 463 миллионов пациентов [4, 5], при этом на СД 2-го типа приходится около 90% пациентов, а на СД 1-го типа – всего 10% [6]. Ожидается, что заболеваемость СД будет расти, и к 2050 году заболевание будет диагностироваться почти у каждого третьего человека [7].

СД может привести к микрососудистым и макрососудистым диабетическим осложнениям, которые могут существенно снизить качество жизни пациентов [8]. Лечение СД и связанных с ним осложнений создаёт весомую нагрузку на систему здравоохранения, в связи с чем возникает острая необходимость во внедрении новых стратегий профилактики и лечения СД [9]. Разработка и понимание новых патофизиологических ме-

ханизмов, лежащих в основе СД, является важной задачей современной эндокринологии [10].

Циркадные ритмы (ЦР) — это биологические механизмы синхронизации, которые генерируют 24-часовые физиологические и поведенческие ритмы, представленные циклами сна/бодрствования, выбросом гормонов и метаболизмом [11]. Термин «биологические часы» (БЧ) был введён для обозначения ежедневных изменений, вызванных непрерывными изменениями окружающей среды [12]. БЧ контролируют активацию внутриклеточных сигнальных путей, пролиферацию клеток, ангиогенез, метаболический и окислительно-восстановительный гомеостаз, воспалительный и иммунный ответы [13].

Открытие за последние два десятилетия циркадных часов (ЦЧ), находящихся практически во всех тканях организма, представило доказательства в поддержку теории циркадной регуляции, тесно связанной с развитием СД [3]. Сегодня имеется большое количество данных, связывающих циркадную систему и её нарушения с раз-

личными аспектами патофизиологии СД [7, 14, 15]. Современные данные экспериментальных и контролируемых исследований показали, что нарушения ЦР могут напрямую вызывать метаболическую дисфункцию, приводящую к развитию СД [16]. Однако точный механизм, с помощью которого эти процессы способствуют резистентности к инсулину, остаётся недостаточно изученным, в связи с чем рассмотрение данной проблематики является актуальным направлением современной эндокринологии [16].

## Цель исследования

Обобщить и проанализировать имеющиеся современные литературные данные о ЦР и ЦД в патофизиологии СД, осветить основные патофизиологические механизмы, приводящие к развитию данной эндокринопатии на фоне поломки ЦЧ и БЧ. Проанализировано 64 научные работы, найденные при помощи баз данных Cochrane Library, PubMed, eLibrary.ru, Medscape. Период электронного поиска: 2016–2023 гг.

### Циркадная система: общие данные

ЦР называют «биологическими или циркадными часами», которые относят к поведенческим, физиологическим и молекулярным изменениям с продолжительностью цикла примерно в 24 часа [17, 18, 19, 20]. ЦЧ – это система колеблющихся нейроэндокринных сигналов и факторов клеточной транскрипции, которые координируют основные физиологические процессы с суточным циклом день/ночь [21, 22]. К таким процессам относят: секрецию гормонов, частоту сердечных сокращений, почечный кровоток, цикл сон/бодрствование и др. [21].

ЦЧ подразделяют на два вида: центральные и периферические [21]. Центральные часы находятся в СХЯ, которые отвечают за генерацию ЦР и синхронизируют работу ЦР на периферии [16, 23]. СХЯ связываются с периферическими ЦЧ в головном мозге, сердце, печени, ПЖ и активизируют их работу под суточный ритм [24]. Периферические ЦЧ не только интегрируют сигналы от центральных ЦЧ, но также зависят от факторов окружающей среды и поведения, таких как свет и сон [25], физическая активность и питание [26].

На молекулярном уровне ЦЧ состоят из группы белков, образующих «транскрипционно-трансляционную петлю обратной связи» (TTFL), которая обеспечивает ежедневные циркадные колебания клеток [27]. В TTFL часть транскрипции состоит из «циркадных локомоторных выходных циклов»

(CLOCK) и «мозгового и мышечного арнт-подобного белка-1» (BMAL1), которые запускают транскрипцию широкого спектра генов, контролируемых ЦЧ [29, 30, 31]. Островки ПЖ обладают самоподдерживающимися циркадными колебаниями генов и содержат белки факторов транскрипции CLOCK и BMAL1 [32].

### Нарушение циркадной ритмики метаболизма глюкозы и выработки инсулина в патофизиологии сахарного диабета

Выявляемая в норме и на протяжении суток вариативность глюкозы плазмы не является спонтанной [33]. Метаболизм глюкозы у людей – это чёткий ЦР, который достигает своего пика в дневные часы и снижается ночью [34]. Первостепенная роль в регуляции уровня гликемии принадлежит гипоталамусу, в первую очередь СХЯ, которые и формируют суточный ритм уровня глюкозы [33]. Помимо этого, периферические ЦЧ способствуют циркадному контролю глюкозы за счёт генерации тканеспецифичной ритмической экспрессии генов [35]. К основным механизмам нарушения циркадной ритмики метаболизма глюкозы относят экзогенные и эндогенные факторы, такие как: сменная работа, нарушение искусственного и естественного освещения, смена часовых поясов, инсомнические нарушения [36]. В связи с этим существует большая разница в суточных ритмах метаболизма глюкозы между здоровыми людьми и пациентами с СД [37].

Учитывая чёткую циркадную регуляцию метаболизма глюкозы, неудивительно, что нарушение циркадной системы оказывает неблагоприятное воздействие на выработку инсулина [35]. Ритмы метаболизма глюкозы обусловлены суточными вариациями многих метаболических путей, включая периферическую чувствительность к инсулину, реактивность  $\beta$ -клеток и клиренс инсулина [38]. Циркадная регуляция секреции инсулина играет ключевую роль в правильном функционировании  $\beta$ -клеток ПЖ и их выживании [3]. Этот процесс опосредован ЦЧ посредством стимулирования инсулином переносчиков глюкозы 4-го типа (GLUT4) на клеточную мембрану, что обеспечивает успешное поглощение глюкозы скелетными мышцами [3]. Также подтверждено наличие расположенного в островках ПЖ автономного циркадианного осциллятора, который регулирует высвобождение инсулина [3]. Чётко доказано, что нарушение ЦР в метаболизме выработки инсулина приводит к возникновению и развитию СД [37, 39].

Нарушение выработки мелатонина как возможный триггер развития сахарного диабета

МТ – гормон пинеальной железы, классический регулятор суточной ритмики, необходим для управления ЦР [40]. С момента открытия рецепторов МТ в ткани ПЖ доказано потенциальное влияние этого гормона на метаболизм глюкозы и секрецию инсулина [30]. Современные исследования предполагают прямую связь между секрецией инсулина  $\beta$ -клетками ПЖ, уровнем глюкозы и секрецией МТ [41]. МТ играет важную роль в контроле уровня глюкозы в крови [42]. Показано, что уровень экспрессии гена переносчика глюкозы 4-го типа (GLUT4) снижен у животных, подвергшихся пинеалэктомии, что приводит к гипергликемии и резистентности к инсулину, которые нивелируются при введении дополнительного экзогенного МТ [43].

Некоторыми авторами подчеркивается существование функционального агонизма между МТ и секрецией инсулина [44]. Считается, что МТ может усиливать выработку инсулина посредством купирования окислительного стресса и модуляции антиоксидантных или прооксидантных ферментов в  $\beta$ -клетках ПЖ [45]. Доказано, что более низкая ночная секреция МТ связана с повышенной инсулинорезистентностью [46]. В связи с тем, что воспаление играет важную роль в развитии инсулинорезистентности [47], МТ может повышать содержание инсулина за счет уменьшения воспалительной реакции. Помимо этого, в доклинических исследованиях показано, что назначение МТ усиливает секрецию инсулина [48]. Можно сделать вывод, что низкие концентрации МТ могут лежать в патогенезе инсулиновой недостаточности на фоне СД [42].

Непосредственно сам уровень МТ изменяется при СД, например, низкий уровень этого гормона зафиксирован при СД 2-го типа [30]. Таким образом, МТ как мощный антиоксидант и противовоспалительный агент может играть важную роль в развитии СД и предотвращении диабетических осложнений [49, 50].

#### **Циркадный десинхронизм как важное звено в патофизиологии сахарного диабета**

Показана четкая положительная корреляция между ЦД (из-за урбанизации и/или сменной работы) и увеличением распространенности важных патологических состояний: сердечно-сосудистых заболеваний, онкологической патологии, воспалительных заболеваний, в том числе и СД [51, 52]. Доказана важная роль ЦД в повышенном риске развития СД [38, 53, 54, 55]. Острое или хроническое воздействие ЦД приводит к нарушению регуляции метаболизма глюкозы со сни-

жением секреции и действия инсулина [56, 57]. У больных СД часто наблюдаются проявления ЦД, в том числе из-за нарушения ЦР сон/бодрствование, артериального давления, частоты сердечных сокращений и температуры тела [58]. ЦД у людей связаны не только с СД, но и с его многочисленными осложнениями [59, 60].

К ведущим факторам, приводящим к ЦД при СД, относят: вахтовую и ночную работу, смену часовых поясов [10]. У вахтовиков и ночных работников распространенность СД гораздо выше по сравнению с лицами, имеющими стандартный 8-часовой рабочий день [61, 62, 63]. Нарушение ЦР, связанное с нерегулярным графиком питания, также повышает риск СД 2-го типа [64].

Хотя нарушение ЦР уже четко связывают с СД, патофизиологические механизмы этого процесса еще не совсем понятны [30]. Генетическое нарушение часовых генов, особенно в  $\beta$ -клетках ПЖ у мышей, продемонстрировало важность внутренних часов  $\beta$ -клеток в регуляции функции выработки инсулина и возникновения риска СД [10]. У мышей с мутациями BMAL1 и CLOCK развивается «диабетический фенотип», специфическое нарушение ЦЧ  $\beta$ -клеток ПЖ, которое приводит к СД [27]. Крупномасштабные исследования показали, что полиморфизмы многих часовых генов, таких как CLOCK, BMAL1 и CRY, увеличивают риск развития СД 2-го типа у людей [55].

ЦД приводит к выраженной митохондриальной дисфункции, нарушению везикулярного транспорта, окислительному стрессу в  $\beta$ -клетках ПЖ, нарушению стимулированной глюкозой секреции инсулина и возникновению СД [11]. BMAL1 регулирует суточные колебания воспалительных моноцитов Ly6C и экспрессию провоспалительных цитокинов, которые также задействованы в патофизиологии СД [30].

## **Заключение**

Нарушение ЦР в патофизиологии СД может рассматриваться как важное звено в развитии данной эндокринопатии. Своевременная диагностика нарушения хода биологических часов при СД может предотвратить развитие многих диабетических осложнений и уменьшить тяжесть течения этого заболевания. Терапия, основанная на хронобиологических подходах и направленная на коррекцию ЦР, может быть важной дополнительной составляющей к стандартному лечению СД. Предупреждение поломки ЦЧ имеет важное значение в предупреждении развития СД.

## Литература:

- Onaolapo A.Y., Onaolapo O.J. Circadian dysrhythmia-linked diabetes mellitus: Examining melatonin's roles in prophylaxis and management. *World J. Diabetes*. 2018;9(7):99-114. <https://doi.org/10.4239/wjd.v9.i7.99>
- Zheng Y., Ley S.H., Hu F.B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018;14(2):88-98. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.151>
- Wajid F., Poolacherla R., Mim F.K., Bangash A., Rutkowsky I.H. Therapeutic potential of melatonin as a chronobiotic and cytoprotective agent in diabetes mellitus. *J. Diabetes Metab. Disord.* 2020;19(2):1797-1825. <https://doi.org/10.1007/s40200-020-00585-2>
- Henry C.J., Kaur B., Quek R.Y.C. Chrononutrition in the management of diabetes. *Nutr. Diabetes*. 2020;10(1):6. <https://doi.org/10.1038/s41387-020-0109-6>
- Zimmer P., Alberti K.G., Magliano D.J., Bennett P.H. Diabetes mellitus statistics on prevalence and mortality: facts and fallacies. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2016;12:616-622. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.105>
- Saeedi P., Petersohn I., Salpea P., Malanda B., Karuranga S., Unwin N., Colagiuri S., Guariguata L., Motala A.A., Ogurtsova K., Shaw J.E., Bright D., Williams R. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the international diabetes federation diabetes atlas, 9(th) edition. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2019;157:107843. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
- Javed N., Matveyenko A.V. Circadian Etiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Physiology (Bethesda)*. 2018;33(2):138-150. <https://doi.org/10.1152/physiol.00003.2018>
- Papathodorou K., Banach M., Bekiari E., Rizzo M., Edmonds M. Complications of diabetes 2017. *J. Diabetes Res.* 2018;3086167. <https://doi.org/10.1155/2018/3086167>
- Khan M.A.B., Hashim M.J., King J.K., Govender R.D., Mustafa H., Al Kaabi J. Epidemiology of type 2 diabetes - global burden of disease and forecasted trends. *J. Epidemiol. Glob. Health.* 2020;10(1):107-111. <https://doi.org/10.2991/jegh.k.191028.001>
- Lee J., Ma K., Moulik M., Yechoor V. Untimely oxidative stress in  $\beta$ -cells leads to diabetes - Role of circadian clock in  $\beta$ -cell function. *Free Radic. Biol. Med.* 2018;119:69-74. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.02.022>
- Lee Y., Field J.M., Sehgal A. Circadian Rhythms, Disease and Chronotherapy. *J. Biol. Rhythms*. 2021;36(6):503-531. <https://doi.org/10.1177/07487304211044301>
- Neves A.R., Albuquerque T., Quintela T., Costa D. Circadian rhythm and disease: Relationship, new insights, and future perspectives. *J. Cell Physiol.* 2022;237:3239-3256. <https://doi.org/10.1002/jcp.30815>
- Faggiani F., Di Marino D., Romagnoli A., Travelli C., Voltan D., Di Cesare Mannelli L., Racchi M., Govoni S., Lann C. Molecular regulations of circadian rhythm and implications for physiology and diseases. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2022;7:41. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00899-y>
- Быков Ю.В., Батурич В.А. Нарушение хода биологических часов у подростков с сахарным диабетом 1 типа в стадии ремиссии. *Забайкальский медицинский вестник*. 2022;4:19-26. [https://doi.org/10.52485/19986173\\_2022\\_4\\_19](https://doi.org/10.52485/19986173_2022_4_19)
- Быков Ю.В., Батурич В.А. Нарушение адаптационных возможностей у детей с инсулинозависимым сахарным диабетом на основе методики временных отрезков. *Вестник современной клинической медицины*. 2021;14(5):112-116. [https://doi.org/10.20969/VSKM.2021.14\(5\).112-116](https://doi.org/10.20969/VSKM.2021.14(5).112-116)
- Parameswaran G., Ray D.W. Sleep, circadian rhythms, and type 2 diabetes mellitus. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2022;96(1):12-20. <https://doi.org/10.1111/cen.14607>
- Akinci E., Orhan F.Ö. Sirkadiyen ritim uyku bozuklukları. *Psikiyatriye Guncel Yaklasimlar - Current Approaches in Psychiatry*. 2016;8(2):178-189. <https://doi.org/10.18863/pgy.81775>
- 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. <https://doi.org/10.1159/000500071>
- Peng X., Fan R., Xie L., Shi X., Dong K., Zhang S., Tao J., Xu W., Ma D., Chen J., Yang Y. A Growing Link between Circadian Rhythms, Type 2 Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(1):504. <https://doi.org/10.3390/ijms23010504>
- Kuang Z., Wang Y., Li Y., Ye C., Ruhn K.A., Behrendt C.L., Olson E.N., Hooper L.V. The intestinal microbiota programs diurnal rhythms in host metabolism through histone deacetylase 3. *Science*. 2019;365(6460):1428-1434. <https://doi.org/10.1126/science.aaw3134>
- Liu F., Chang H.C. Physiological links of circadian clock and biological clock of aging. *Protein. Cell.* 2017;8(7):477-488. <https://doi.org/10.1007/s13238-016-0366-2>
- Bass J., Lazar M.A. Circadian time signatures of fitness and disease. *Science*. 2016;354(6315):994-999. <https://doi.org/10.1126/science.aah4965>
- Güldür T., Ötlü H.G. Circadian rhythm in mammals: time to eat time to sleep. *Biol. Rhythm. Res.* 2017;48(2):243-261. <https://doi.org/10.1080/09291016.2016.1251968>
- Sato F., Kohsaka A., Bhawal U.K., Muragaki Y. Potential roles of Dec and Bmal1 Genes in interconnecting circadian clock and energy metabolism. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(3):E781. <https://doi.org/10.3390/ijms19030781>
- Yadlapalli S., Jiang C., Bahle A., Reddy P., Meyhofer E., Shafer O.T. Circadian clock neurons constantly monitor environmental temperature to set sleep timing. *Nature*. 2018;555(7694):98-102. <https://doi.org/10.1038/nature25740>
- Ikeda Y., Kamagata M., Hirao M., Yasuda S., Iwami S., Sasaki H., Tsubosaka M., Hattori Y., Todoh A., Tamura K., Shiga K., Ohtsu T., Shibata S. Glucagon and/or IGF-1 production regulates resetting of the liver circadian clock in response to a protein or amino acid-only diet. *EBioMedicine*. 2018;28:210-224. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.01.012>
- Olaoye O.A., Masten S.H., Mohandas R., Gumz M.L. Circadian Clock Genes in Diabetic Kidney Disease (DKD). *Curr. Diab. Rep.* 2019;19(7):42. <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1156-z>
- Atger F., Mauvoisin D., Weger B., Gobet C., Gachon F. Regulation of Mammalian Physiology by Interconnected Circadian and Feeding Rhythms. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2017;8:42. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00042>
- Herzog E.D., Hermansteyn T., Smyllie N.J., Hastings M.H. Regulating the suprachiasmatic nucleus (SCN) circadian clockwork: interplay between cell-autonomous and circuit-level mechanisms. *Cold. Spring. Harb. Perspect. Biol.* 2017;99(1):027706. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a027706>
- Angelousi A., Kassi E., Nasiri-Ansari N., Weickert M.O., Randevara H., Kallias G. Clock genes alterations and endocrine disorders. *Eur. J. Clin. Invest.* 2018;48(6):12927. <https://doi.org/10.1111/eci.12927>
- Machicao F., Peter A., Machann J., Königsrainer I., Böhm A., Lutz S.Z., Heni M., Fritsche A., Schick F., Königsrainer A., Stefan N., Häring H.U., Staiger H. Glucose-Raising Polymorphisms in the Human Clock Gene Cryptochrome 2 (CRY2) Affect Hepatic Lipid Content. *PLoS One*. 2016;11(1):0145563. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145563>
- Pivovarov O., Gögebakan Ö., Sucher S., Groth J., Murahovschi V., Kessler K., Osterhoff M., Rudovich N., Kramer A., Pfeiffer A.F. Regulation of the clock gene expression in human adipose tissue by weight loss. *Int. J. Obes. (Lond)*. 2016;40(6):899-906. <https://doi.org/10.1038/ijo.2016.34>
- Кицшин В.П., Салухов В.В., Демидова Т.А., Сардинов Р.Т. Циркадная модель регуляции углеводного обмена в норме. *Consilium Medicum*. 2016;4:38-42. [https://doi.org/10.26442/2075-1753\\_2016.4.38-42](https://doi.org/10.26442/2075-1753_2016.4.38-42)
- Kuehn B.M. Resetting the circadian clock might boost metabolic health. *JAMA*. 2017;317(13):1303-1305. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.0653>
- Qian J., Scheer F.A. Circadian system and glucose metabolism: implications for physiology and disease. *Trends. Endocrinol. Metab.* 2016;27(5):282-293. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2016.03.005>
- Сорокин М.Ю., Пинхасов Б.Б., Селятицкий В.Г. Циркадный ритм углеводного обмена в норме и при патологии. *Acta Biomedica Scientifica*. 2023;8:124-137. <https://doi.org/10.29413/ABS.2023-8.2.12>
- Mason I.C., Qian J., Adler G.K., Scheer F.A.J.L. Impact of circadian disruption on glucose metabolism: implications for type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2020;63(3):462-472. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-05059-6>
- Poggiogalle E., Peterson C.M. Circadian Regulation of Glucose, Lipid, and Energy Metabolism in Humans. *Metabolism*. 2018;84:11-27. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.11.017>
- Harada N., Inagaki N. Role of clock genes in insulin secretion. *J. Diabetes. Investig.* 2016;7(6):822-823. <https://doi.org/10.1111/jdi.12517>
- Shen S., Liao Q., Wong Y.K., Chen X., Yang C., Xu C., Sun J., Wang J. The role of melatonin in the treatment of type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease. *Int. J. Biol. Sci.* 2022;18(3):983-994. <https://doi.org/10.7150/ijbs.66871>
- Yapıslar H., Hacıosmanoglu E., Sarioğlu T., Degirmencioglu S., Sogut I., Poteser M., Ekmekcioglu C. Anti-Inflammatory Effects of Melatonin in Rats with Induced Type 2 Diabetes Mellitus. *Life (Basel)*. 2022;12(4):574. <https://doi.org/10.3390/life12040574>
- Pourhanif M.H., Hosseinzadeh A., Dehdashtian E., Hemati K., Mehrzadi S. Melatonin: new insights on its therapeutic properties in diabetic complications. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2020;12:30. <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00537-z>
- Sun H., Wang X., Chen J., Gusdon A.M., Song K., Li L. Melatonin treatment improves insulin resistance and pigmentation in obese patients with acanthosis nigricans. *Int. J. Endocrinol.* 2018;2018:2304746. <https://doi.org/10.1155/2018/2304746>
- Owino S., Sánchez-Bretaña A., Tchao C., Cecon E., Karamitri A., Dam J., Jockers R., Piccione G., Noh H.L., Kim T., Kim J.K., Baba K., Tosini G. Nocturnal activation of melatonin receptor type 1 signaling modulates diurnal insulin sensitivity via regulation of PI3K activity. *J. Pineal. Res.* 2018;64(3):10.1111/jpi.12462. <https://doi.org/10.1111/jpi.12462>
- Simões D., Riva P., Pelicciari-Garcia R.A., Cruzat V.F., Graciano M.F., Munhoz A.C., Taneda M., Cipolla-Neto J., Carpinelli A.R. Melatonin modifies basal and stimulated insulin secretion via NADPH oxidase. *J. Endocrinol.* 2016;231(3):235-244. <https://doi.org/10.1530/JOE-16-0259>
- Ulhoa M.A., Marqueze E.C., Burgos L.G., Moreno C.R. Shift work and endocrine disorders. *Int. J. Endocrinol.* 2015;2015:826249. <https://doi.org/10.1155/2015/826249>
- Breasson L., Becattini B., Sardi C., Molinaro A., Zani F., Marone R., Botindari F., Bousquenaud M., Ruegg C., Wymann M.P., Solinas G. PI3Kgamma activity in leukocytes promotes adipose tissue inflammation and early-onset insulin resistance during obesity. *Sci. Signal.*

- 2017;10(488):eaa2969. <https://doi.org/10.1126/scisignal.aaf2969>
48. Garaulet M., Qian J., Florez J.C., Arendt J., Saxena R., Scheer F.A. Melatonin Effects on Glucose Metabolism: Time To Unlock the Controversy. *Trends. Endocrinol. Metab.* 2020;31(3):192-204. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2019.11.011>
49. Balmik A.A., Chinnathambi S. Multi-Faceted Role of Melatonin in Neuroprotection and Amelioration of Tau Aggregates in Alzheimer's Disease. *J. Alzheimers. Dis.* 2018;62(4):1481-1493. <https://doi.org/10.3233/JAD-170900>
50. Cardinali D.P. Melatonin: clinical perspectives in neurodegeneration. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2019;10:480. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00480>
51. García-Serrano C., Pujol Salud J., Aran-Solé L., Sol J., Ortiz-Congost S., Artigues-Barberà E., Ortega-Bravo M. Enhancing Night and Day Circadian Contrast through Sleep Education in Prediabetes and Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Trial. *Biology (Basel)*. 2022;11(6):893. <https://doi.org/10.3390/biology11060893>
52. Harder L., Oster H. Zirkadiane Rhythmen – Wie beeinflussen sie unser Leben? [Circadian rhythms - how do they influence our lives?]. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2019;144(15):1014-1017. <https://doi.org/10.1055/a-0662-1950>
53. Vetter C., Dashti H.S., Lane J.M., Anderson S.G., Schemhammer E.S., Rutter M.K., Saxena R., Scheer FAJL. Night Shift Work, Genetic Risk, and Type 2 Diabetes in the UK Biobank. *Diabetes Care*. 2018;41(4):762-769. <https://doi.org/10.2337/dc17-1933>
54. Luo Q., Xiao Y., Alex A., Cummins T.R., Bhatwadekar A.D. The diurnal rhythm of insulin receptor substrate-1 (IRS-1) and Kir4.1 in diabetes: implications for a clock gene Bmal1. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2019;60(6):1928-1936. <https://doi.org/10.1167/iovs.18-26045>
55. Stenvers D.J., Scheer F.A.J.L., Schrauwen P., Fleur S.E., Kalsbeek A. Circadian clocks and insulin resistance. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2019;15(2):75-89. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0122-1>
56. Kelly R.M., Healy U., Sreenan S., McDermott J., Coogan A.N. An exploratory study of associations between sleep timing variability and cardiometabolic health in middle-aged adults with type 2 diabetes mellitus. *Chronobiol. Int.* 2022;39(4):569-578. <https://doi.org/10.1080/07420528.2021.2005083>
57. Schipper S.B.J., Van Veen M.M., Elders P.J.M., van Straten A., Van Der Werf Y.D., Knutson K.L., Rutters F. Sleep disorders in people with type 2 diabetes and associated health outcomes: a review of the literature. *Diabetologia*. 2021;64(11):2367-2377. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05541-0>
58. Sakimura K., Maekawa T., Kume S.I., Ohta T. Spontaneously Diabetic Torii (SDT) Fatty Rat, a Novel Animal Model of Type 2 Diabetes Mellitus, Shows Blunted Circadian Rhythms and Melatonin Secretion. *Int. J. Endocrinol.* 2018;2018:9065690. <https://doi.org/10.1155/2018/9065690>
59. Hergenhan S., Holtkamp S., Scheiermann C. Molecular interactions between components of the circadian clock and the immune system. *J. Mol. Biol.* 2020;432(12):3700-3713. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.12.044>
60. Bhatwadekar A.D., Beli E., Diao Y., Chen J., Luo Q., Alex A., Caballero S., Dominguez J.M., Salazar T.E., Busik J.V., Segal M.S., Grant M.B. Conditional deletion of Bmal1 accentuates microvascular and macrovascular injury. *Am. J. Pathol.* 2017;187(6):1426-1435. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2017.02.014>
61. Molzof H.E., Wirth M.D., Burch J.B., Shivappa N., Hebert J.R., Johnson R.L., Gamble K.L. The impact of meal timing on cardiometabolic syndrome indicators in shift workers. *Chronobiol. Int.* 2017;34(3):337-348. <https://doi.org/10.1080/07420528.2016.1259242>
62. Strohmaier S., Devore E.E., Zhang Y., Schemhammer E.S. A Review of Data of Findings on Night Shift Work and the Development of DM and CVD Events: a Synthesis of the Proposed Molecular Mechanisms. *Curr. Diab. Rep.* 2018;18(12):132. <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1102-5>
63. Gao Y.Y., Gan T., Jiang L.L., Tang D., Wang Y., Li X., Ding G. Association between shift work and risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies. *Chronobiol. Int.* 2020;37(1):29-46. <https://doi.org/10.1080/07420528.2019.168357>
64. Sharma A., Laurenti M.C., Dalla Man C., Varghese R.T., Cobelli C., Rizza R.A., Matveyenko A., Vella A. Glucose metabolism during rotational shift-work in healthcare workers. *Diabetologia*. 2017;60(8):1483-1490. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4317-0>

## References

1. Onaolapo AY, Onaolapo OJ. Circadian dysrhythmia-linked diabetes mellitus: Examining melatonin's roles in prophylaxis and management. *World J Diabetes*. 2018;9(7):99-114. <https://doi.org/10.4239/wjd.v9.i7.99>
2. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(2):88-98. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.151>
3. Wajid F, Poolacherla R, Mim FK, Bangash A, Rutkowsky IH. Therapeutic potential of melatonin as a chronobiotic and cytoprotective agent in diabetes mellitus. *J Diabetes Metab Disord.* 2020;19(2):1797-1825. <https://doi.org/10.1007/s40200-020-00585-2>
4. Henry CJ, Kaur B, Quek RYC. Chrononutrition in the management of diabetes. *Nutr Diabetes.* 2020;10(1):6. <https://doi.org/10.1038/s41387-020-0109-6>
5. Zimmet P, Alberti KG, Magliano DJ, Bennett PH. Diabetes mellitus statistics on prevalence and mortality: facts and fallacies. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12:616-622. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.105>
6. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, Colagiuri S, Guariguata L, Motala AA, Ogurtsova K, Shaw JE, Bright D, Williams R. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the international diabetes federation diabetes atlas, 9(th) edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157:107843. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
7. Javed N, Matveyenko AV. Circadian Etiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Physiology (Bethesda)*. 2018;33(2):138-150. <https://doi.org/10.1152/physiol.00003.2018>
8. Papatheodorou K, Banach M, Bekiari E, Rizzo M, Edmonds M. Complications of diabetes 2017. *J Diabetes Res.* 2018;3086167. <https://doi.org/10.1155/2018/3086167>
9. Khan MAB, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Al Kaabi J. Epidemiology of type 2 diabetes - global burden of disease and forecasted trends. *J Epidemiol Glob Health.* 2020;10(1):107-111. <https://doi.org/10.2991/jegh.k.191028.001>
10. Lee J, Ma K, Moulik M, Yechoor V. Untimely oxidative stress in  $\beta$ -cells leads to diabetes - Role of circadian clock in  $\beta$ -cell function. *Free Radic Biol Med.* 2018;119:69-74. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.02.022>
11. Lee Y, Field JM, Sehgal A. Circadian Rhythms, Disease and Chronotherapy. *J Biol Rhythms.* 2021;36(6):503-531. <https://doi.org/10.1177/07487304211044301>
12. Neves AR, Albuquerque T, Quintela T, Costa D. Circadian rhythm and disease: Relationship, new insights, and future perspectives. *J Cell Physiol.* 2022;237:3239-3256. <https://doi.org/10.1002/jcp.30815>
13. Fagiani F, Di Marino D, Romagnoli A, Travelli C, Voltan D, Di Cesare Mannelli L, Racchi M, Govoni S, Lann C. Molecular regulations of circadian rhythm and implications for physiology and diseases. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2022;7:41. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00899-y>
14. Bykov YuV, Baturin VA. Disruption of the biological clock in adolescents with type 2 diabetes mellitus in remission. *Transbaikal medical bulletin.* 2022;4:19-26. (In Russ.) [https://doi.org/10.52485/19986173\\_2022\\_4\\_19](https://doi.org/10.52485/19986173_2022_4_19)
15. Bykov YuV, Baturin VA. Adaptive capacity impairment in children with insulin-dependent diabetes mellitus as shown by time interval assessment. *Bulletin of Contemporary Clinical Medicine.* 2021;14(5):112-116. (In Russ.) [https://doi.org/10.20969/VSKM.2021.14\(5\).112-116](https://doi.org/10.20969/VSKM.2021.14(5).112-116)
16. Parameswaran G, Ray DW. Sleep, circadian rhythms, and type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2022;96(1):12-20. <https://doi.org/10.1111/cen.14607>
17. Akinci E, Orhan FÖ. Sirkadiyen ritim uyku bozuklukları. *Psikiyatride Guncel Yaklasimler - Current Approaches in Psychiatry.* 2016;8(2):178-189. <https://doi.org/10.18863/pgy.81775>
18. 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. <https://doi.org/10.1159/000500071>
19. Peng X, Fan R, Xie L, Shi X, Dong K, Zhang S, Tao J, Xu W, Ma D, Chen J, Yang Y. A Growing Link between Circadian Rhythms, Type 2 Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 2022;23(1):504. <https://doi.org/10.3390/ijms23010504>
20. Kuang Z, Wang Y, Li Y, Ye C, Ruhn KA, Behrendt CL, Olson EN, Hooper LV. The intestinal microbiota programs diurnal rhythms in host metabolism through histone deacetylase 3. *Science.* 2019;365(6460):1428-1434. <https://doi.org/10.1126/science.aaw3134>
21. Liu F, Chang HC. Physiological links of circadian clock and biological clock of aging. *Protein Cell.* 2017;8(7):477-488. <https://doi.org/10.1007/s13238-016-0366-2>
22. Bass J, Lazar MA. Circadian time signatures of fitness and disease. *Science.* 2016;354(6315):994-999. <https://doi.org/10.1126/science.aah4965>
23. Güldür T, Otlı HG. Circadian rhythm in mammals: time to eat time to sleep. *Biol Rhythm Res.* 2017;48(2):243-261. <https://doi.org/10.1080/09291016.2016.1251968>
24. Sato F, Kohsaka A, Bhawal UK, Muragaki Y. Potential roles of Dec and Bmal1 Genes in interconnecting circadian clock and energy metabolism. *Int J Mol Sci.* 2018;19(3):E781. <https://doi.org/10.3390/ijms19030781>
25. Yadlapalli S, Jiang C, Bahle A, Reddy P, Meyhofer E, Shafer OT. Circadian clock neurons constantly monitor environmental temperature to set sleep timing. *Nature.* 2018;555(7694):98-102. <https://doi.org/10.1038/nature25740>
26. Ikeda Y, Kamagata M, Hirao M, Yasuda S, Iwami S, Sasaki H, Tsubosaka M, Hattori Y, Todoh A, Tamura K, Shiga K, Ohtsu T, Shibata S. Glucagon and/or IGF-1 production regulates resetting of the liver circadian clock in response to a protein or amino acid-only diet. *EBioMedicine.* 2018;28:210-224. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.01.012>
27. Olaoye OA, Masten SH, Mohandas R, Gumz ML. Circadian Clock Genes in Diabetic Kidney Disease (DKD). *Curr Diab Rep.* 2019;19(7):42. <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1156-z>

28. Atger F, Mauvoisin D, Weger B, Gobet C, Gachon F. Regulation of Mammalian Physiology by Interconnected Circadian and Feeding Rhythms. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:42. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00042>
29. Herzog ED, Hermansteyne T, Smyllie NJ, Hastings MH. Regulating the suprachiasmatic nucleus (SCN) circadian clockwork: interplay between cell-autonomous and circuit-level mechanisms. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2017;9(1):027706. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a027706>
30. Angelousi A, Kassi E, Nasiri-Ansari N, Weickert MO, Randeva H, Katsas G. Clock genes alterations and endocrine disorders. *Eur J Clin Invest*. 2018;48(6):12927. <https://doi.org/10.1111/eci.12927>
31. Machicao F, Peter A, Machann J, Königsrainer I, Böhm A, Lutz SZ, Heni M, Fritsche A, Schick F, Königsrainer A, Stefan N, Häring HU, Staiger H. Glucose-Raising Polymorphisms in the Human Clock Gene Cryptochrome 2 (CRY2) Affect Hepatic Lipid Content. *PLoS One*. 2016;11(1):0145563. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145563>
32. Pivovarov O, Gögebakan Ö, Sucher S, Groth J, Murahovschi V, Kessler K, Osterhoff M, Rudovich N, Kramer A, Pfeiffer AF. Regulation of the clock gene expression in human adipose tissue by weight loss. *Int J Obes (Lond)*. 2016;40(6):899-906. <https://doi.org/10.1038/ijo.2016.34>
33. Kitayshin VP, Salukhov VV, Demidova TA, Sardinov RT. Circadian model of carbohydrate metabolism regulation in normal. *Consilium Medicum*. 2016;18(4):38-42. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/2075-1753.2016.4.38-42>
34. Kuehn BM. Resetting the circadian clock might boost metabolic health. *JAMA*. 2017;317(13):1303-1305. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.0653>
35. Qian J, Scheer FA. Circadian system and glucose metabolism: implications for physiology and disease. *Trends Endocrinol Metab*. 2016;27(5):282-293. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2016.03.005>
36. Sorokin MYu, Pinkhasov BB, Selyatitskaya VG. Circadian rhythm of carbohydrate metabolism in health and disease. *Acta Biomedica Scientifica*. 2023;8(2):124-137. (In Russ.) <https://doi.org/10.29413/ABS.2023-8.2.12>
37. Mason IC, Qian J, Adler GK, Scheer FAJL. Impact of circadian disruption on glucose metabolism: implications for type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2020;63(3):462-472. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-05059-6>
38. Poggiogalle E, Peterson CM. Circadian Regulation of Glucose, Lipid, and Energy Metabolism in Humans. *Metabolism*. 2018;84:11-27. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.11.017>
39. Harada N, Inagaki N. Role of clock genes in insulin secretion. *J Diabetes Investig*. 2016;7(6):822-823. <https://doi.org/10.1111/jdi.12517>
40. Shen S, Liao Q, Wong YK, Chen X, Yang C, Xu C, Sun J, Wang J. The role of melatonin in the treatment of type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease. *Int J Biol Sci*. 2022;18(3):983-994. <https://doi.org/10.7150/ijbs.66871>
41. Yapislar H, Haciosmanoglu E, Sarioglu T, Degirmencioglu S, Sogut I, Poteser M, Ekmekcioglu C. Anti-Inflammatory Effects of Melatonin in Rats with Induced Type 2 Diabetes Mellitus. *Life (Basel)*. 2022;12(4):574. <https://doi.org/10.3390/life12040574>
42. Pourhanifteh MH, Hosseinzadeh A, Dehdashtian E, Hemati K, Mehrzadi S. Melatonin: new insights on its therapeutic properties in diabetic complications. *Diabetol Metab Syndr*. 2020;12:30. <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00537-z>
43. Sun H, Wang X, Chen J, Gusdon AM, Song K, Li L. Melatonin treatment improves insulin resistance and pigmentation in obese patients with acanthosis nigricans. *Int J Endocrinol*. 2018;2018:2304746. <https://doi.org/10.1155/2018/2304746>
44. Owino S, Sánchez-Bretaña A, Tchic C, Cecon E, Karamitri A, Dam J, Jockers R, Piccione G, Noh HL, Kim T, Kim JK, Baba K, Tosini G. Nocturnal activation of melatonin receptor type 1 signaling modulates diurnal insulin sensitivity via regulation of PI3K activity. *J Pineal Res*. 2018;64(3):10.1111/jpi.12462. <https://doi.org/10.1111/jpi.12462>
45. Simões D, Riva P, Pelicciari-Garcia RA, Cruzat VF, Graciano MF, Munhoz AC, Taneda M, Cipolla-Neto J, Carpinelli AR. Melatonin modifies basal and stimulated insulin secretion via NADPH oxidase. *J Endocrinol*. 2016;231(3):235-244. <https://doi.org/10.1530/JOE-16-0259>
46. Ulh a MA, Marqueze EC, Burgos LG, Moreno CR. Shift work and endocrine disorders. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:826249. <https://doi.org/10.1016/j.2015/826249>
47. Breasson L, Becattini B, Sardi C, Molinaro A, Zani F, Marone R, Botindari F, Bousquenaud M, Ruegg C, Wymann MP, Solinas G. PI3Kgamma activity in leukocytes promotes adipose tissue inflammation and early-onset insulin resistance during obesity. *Sci Signal*. 2017;10(488):eaaf2969. <https://doi.org/10.1126/scisignal.aaf2969>
48. Garaulet M, Qian J, Florez JC, Arendt J, Saxena R, Scheer FA. Melatonin Effects on Glucose Metabolism: Time To Unlock the Controversy. *Trends Endocrinol Metab*. 2020;31(3):192-204. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2019.11.011>
49. Balmik AA, Chinnathambi S. Multi-Faceted Role of Melatonin in Neuroprotection and Amelioration of Tau Aggregates in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2018;62(4):1481-1493. <https://doi.org/10.3233/JAD-170900>
50. Cardinali DP. Melatonin: clinical perspectives in neurodegeneration. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:480. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00480>
51. Garc a-Serrano C, Pujol Salud J, Aran-Sol   L, Sol J, Ortiz-Congost S, Artigues-Barber   E, Ortega-Bravo M. Enhancing Night and Day Circadian Contrast through Sleep Education in Prediabetes and Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Trial. *Biology (Basel)*. 2022;11(6):893. <https://doi.org/10.3390/biology11060893>
52. Harder L, Oster H. Zirkadiane Rhythmen – Wie beeinflussen sie unser Leben? [Circadian rhythms – how do they influence our lives?]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2019;144(15):1014-1017. <https://doi.org/10.1055/a-0662-1950>
53. Vetter C, Dashti HS, Lane JM, Anderson SG, Schernhammer ES, Rutter MK, Saxena R, Scheer FAJL. Night Shift Work, Genetic Risk, and Type 2 Diabetes in the UK Biobank. *Diabetes Care*. 2018;41(4):762-769. <https://doi.org/10.2337/dc17-1933>
54. Luo Q, Xiao Y, Alex A, Cummins TR, Bhatwadekar AD. The diurnal rhythm of insulin receptor substrate-1 (IRS-1) and Kir4.1 in diabetes: implications for a clock gene Bmal1. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019;60(6):1928-1936. <https://doi.org/10.1167/iov.18-26045>
55. Stenvers DJ, Scheer FAJL, Schrauwen P, Fleur SE, Kalsbeek A. Circadian clocks and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(2):75-89. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0122-1>
56. Kelly RM, Healy U, Sreenan S, McDermott J, Coogan AN. An exploratory study of associations between sleep timing variability and cardiometabolic health in middle-aged adults with type 2 diabetes mellitus. *Chronobiol Int*. 2022;39(4):569-578. <https://doi.org/10.1080/07420528.2021.2005083>
57. Schipper SBJ, Van Veen MM, Elders PJM, van Straten A, Van Der Werf YD, Knutson KL, Rutters F. Sleep disorders in people with type 2 diabetes and associated health outcomes: a review of the literature. *Diabetologia*. 2021;64(11):2367-2377. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05541-0>
58. Sakimura K, Maekawa T, Kume SI, Ohta T. Spontaneously Diabetic Torii (SDT) Fatty Rat, a Novel Animal Model of Type 2 Diabetes Mellitus, Shows Blunted Circadian Rhythms and Melatonin Secretion. *Int J Endocrinol*. 2018;2018:9065690. <https://doi.org/10.1155/2018/9065690>
59. Hergenhan S, Holtkamp S, Scheiermann C. Molecular interactions between components of the circadian clock and the immune system. *J Mol Biol*. 2020;432(12):3700-3713. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.12.044>
60. Bhatwadekar AD, Beli E, Diao Y, Chen J, Luo Q, Alex A, Caballero S, Dominguez 2nd JM, Salazar TE, Busik JV, Segal MS, Grant MB. Conditional deletion of Bmal1 accentuates microvascular and macrovascular injury. *Am J Pathol*. 2017;187(6):1426-1435. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2017.02.014>
61. Molzof HE, Wirth MD, Burch JB, Shivappa N, Hebert JR, Johnson RL, Gamble KL. The impact of meal timing on cardiometabolic syndrome indicators in shift workers. *Chronobiol Int*. 2017;34(3):337-348. <https://doi.org/10.1080/07420528.2016.1259242>
62. Strohmaier S, Devore EE, Zhang Y, Schernhammer ES. A Review of Data of Findings on Night Shift Work and the Development of DM and CVD Events: a Synthesis of the Proposed Molecular Mechanisms. *Curr Diab Rep*. 2018;18(12):132. <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1102-5>
63. Gao YY, Gan T, Jiang LL, Tang D, Wang Y, Li X, Ding G. Association between shift work and risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies. *Chronobiol Int*. 2020;37(1):29-46. <https://doi.org/10.1080/07420528.2019.168357>
64. Sharma A, Laurenti MC, Dalla Man C, Varghese RT, Cobelli C, Rizza RA, Matveyenko A, Vella A. Glucose metabolism during rotational shift-work in healthcare workers. *Diabetologia*. 2017;60(8):1483-1490. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4317-0>

## Сведения об авторе

**Быков Юрий Витальевич**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310).  
**ORCID:** 0000-0003-4705-3823

Статья поступила: 18.01.2023 г.

Принята в печать: 30.08.2023 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## Author

**Dr. Yuri V. Bykov, MD, PhD**, Assistant Professor, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Emergency Medicine, Stavropol State Medical University (310, Mira Street, Stavropol, 355017, Russian Federation).

**ORCID:** 0000-0003-4705-3823

Received: 18.01.2023

Accepted: 30.08.2023

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.