

*Ю.В. Быков*

## ПОЛОМКА БИОЛОГИЧЕСКИХ ЧАСОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА

ФГБОУ «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ставрополь, Российская Федерация;  
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ставропольского края «Городская детская клиническая больница имени Г.К. Филлипского»,  
г. Ставрополь, Российская Федерация

**Резюме.** *Цель.* Статья посвящена обзору нарушения биологических часов (БЧ), в качестве возможного патофизиологического механизма при развитии сахарного диабета (СД) 1 и 2 типа. *Материал и методы.* Проведен анализ 69 научных работ с использованием баз данных Cochrane Library, PubMed, eLibrary.ru, Medscape. Период электронного поиска: 2012–2023 гг., использованы комбинации ключевых слов: “diabetes mellitus”, “biological clock”, “melatonin”. *Результаты.* Рассмотрены основные физиологические аспекты функционирования БЧ и их роль в поддержании гомеостаза организма. Освещены вопросы регуляции уровня глюкозы и инсулина под влиянием БЧ. Проведено обоснование поломки биологических часов в патогенезе СД за счет процессов десинхронизации, активации митохондриальной дисфункции и оксидативного стресса. Разобрана проблематика нарушения выработки мелатонина как маркера поломки БЧ и возможного триггера в развитии СД. *Выводы.* Поломка БЧ в патогенезе СД является современной, научно обоснованной теорией, требующей дальнейшего изучения в данном направлении.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, биологические часы, мелатонин

Конфликт интересов отсутствует.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Быков Юрий Витальевич

yubukov@gmail.com

Дата поступления: 31.08.2023

Образец цитирования:

Быков Ю.В. Поломка биологических часов в патогенезе сахарного диабета. [Электронный ресурс] Вестник уральской медицинской академической науки. 2023, Том 20, № 3, с. 5–17, DOI: 10.22138/2500-0918-2023-20-3-5-17

### Введение

Сахарный диабет (СД) является хроническим эндокринологическим заболеванием с высокими темпами роста заболеваемости во всем мире [1-3]. Согласно статистическим данным, распространенность этого заболевания удвоилась за последние 40 лет [4]. По прогнозам к 2030 году СД станет седьмой по значимости причиной летальности среди всех нозологических единиц [1]. Данное заболевание характеризуется устойчивым высоким уровнем глюкозы в крови либо из-за дефицита инсулина, либо из-за резистентности к этому гормону [4-9].

Выделяют два основных вида этого заболевания – СД 1 типа и 2 типа [3, 5, 10]. СД 1 типа чаще начинается в детском и подростковом возрасте, в результате которого происходит аутоиммунная деструкция  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, с последующим дефицитом инсулина [2, 11-13]. В основе СД 2 типа лежит тканевая инсулинорезистентность, несмотря на нормальную концентрацию инсулина в плазме крови [10, 13, 14]. СД 2 типа тесно связан с ожирением и составляет 90% из всех случаев СД [8, 10, 12, 15]. Для СД характерны высокие риски развития диабетических осложнений, что связано с резким снижением качества жизни пациентов и высокими показателями

летальности [1, 16].

Несмотря на увеличение знаний о патофизиологических механизмах, связанных с СД, его распространенность во всем мире продолжает расти, в связи с чем встает вопрос о дополнительных исследованиях в области его этиологии [1]. Помимо этого, существует острая необходимость в разработке новых терапевтических и профилактических стратегий для сдерживания роста распространенности СД [13, 17].

За последние 20 лет растущий объем научных данных демонстрирует возрастающую роль биологических часов (БЧ) в метаболическом гомеостазе, в том числе большое количество доклинических и клинических исследований указывают на связь поломки БЧ с различными аспектами патофизиологии и лечения СД [1, 17-21]. Несмотря на доказательства того, что дисфункция БЧ может играть важную роль в этиологии, течении или прогнозе СД, лежащие в основе поломки БЧ молекулярные механизмы, которые могут приводить к развитию данной эндокринопатии, остаются до конца не выясненными [1, 12, 22].

**Целью** данного обзора явилось освещение вопросов поломки хода БЧ в патофизиологии СД.

### **Физиология биологических часов**

Синхронность биологических процессов живых организмов с сигналами окружающей среды развивалась на протяжении тысячелетий, чтобы контролировать процессы роста, размножения и старения [20]. Жизнь на Земле напрямую зависит от вращения планеты, поэтому у большинства организмов от одноклеточных до человека в процессе эволюции сформировался 24-часовой биологический ритм, который четко синхронизирован с окружающей средой и играет важную роль во многих физиологических процессах организма [23-28]. Термин «БЧ» был введен для обозначения ежедневных изменений, вызванных в первую очередь циклом «день/ночь» и отвечающих за ритмичность клеточных процессов [24, 29]. Согласно современным представлениям, под БЧ подразумевают любые периодические изменения физиологической, биохимической и поведенческой активности организмов при адаптации к периодическим изменениям окружающей среды [28]. БЧ физиологических систем имеют разные периоды (другими словами, БЧ клеток идут с разной скоростью) [28]. То есть скорость хода клеточных БЧ — это видоспецифический признак, который определяется внутренним циркадным ритмом, варьирующим в диапазоне  $24 \pm 4$  часа [30]. В связи с этим БЧ часто называют «циркадным ритмом», который является неотъемлемым адаптивным механизмом в процессе биологической эволюции [23, 26].

Первостепенным стимулом, влияющим на физиологию БЧ, является солнечный свет, так называемый «даритель времени» (от нем. «Zeitgeber») [12, 31]. Солнечный свет может регулировать фазу хода БЧ, а также сбрасывать и синхронизировать БЧ [28]. Согласно модели Ю. Ашоффа, сдвиг хода БЧ от 24 часов зависит от уровня внешней освещенности и у видов с ночным и дневным типом активности изменяется разнонаправлено [30]. Так, у млекопитающих с дневным типом активности солнечный свет ускоряет ход БЧ, а у ночных видов данная закономерность носит противоположный характер [30].

Известно, что БЧ контролируют наиболее важные биологические процессы, включая: цикл сна и бодрствования, секрецию гормонов, регуляцию температуры тела, гомеостаз питания и регуляции энергии, частоту сердечных сокращений и артериального давления [23, 24, 25]. Помимо этого БЧ контролируют активацию внутриклеточных сигнальных путей, пролиферацию клеток, восстановление и ответ на повреждение ДНК, ангиогенез, метаболический и окислительно-восстановительный гомеостаз, воспалительный и иммунный ответ [32].

БЧ состоят из центральных и периферических часов, которые вместе регулируют суточные колебания многих биологических процессов [1, 33]. Центральные БЧ находятся в супрахиазматических ядрах гипоталамуса (СХЯГ), которые получают световой сигнал от светочувствительных ганглиозных клеток сетчатки [1, 24, 25, 34, 35]. Анатомически СХЯГ представляет собой билатеральную структуру, которая содержит более 20 000 нейронов [33]. Помимо водителя ритма в СХЯГ, БЧ также присутствуют в периферических тканях, которые контролируются локально и не зависят от СХЯГ [36, 37]. Эта иерархическая организация БЧ была подтверждена наблюдением, что нарушение хода БЧ в периферических органах запускается при поражении СХЯГ [38]. Периферийные БЧ

присутствуют во многих органах, включая: печень, поджелудочную железу, кишечник, адипоциты, мышцы и др. [38]. В то время, как СХЯГ в основном воспринимает свет, периферические БЧ получают триггерные сигналы от различных веществ, включая Ситруин 1, АМФ-активируемую протеинкиназу, гормоны и нейронные сигналы [38]. Таким образом, периферические БЧ регулируют широкий спектр молекулярных и клеточных процессов практически на всех уровнях регуляции [19].

Очень долгое время структура и механизм действия эндогенных БЧ были неизвестны [17, 31]. Только в 2017 году Нобелевская премия по медицине и физиологии была присуждена С. Холлу, М. Росбашу и М. Янгу за открытие физиологических механизмов, регулирующих БЧ [23, 26, 27]. Эта работа имеет большую теоретическую ценность для понимания природы и взаимодействия жизни с окружающей средой, а также для решения вопросов лечения заболеваний человека, связанных с нарушением хода БЧ [28]. В 1980-х годах будущие Нобелевские лауреаты выделили у *Drosophila melanogaster* ген, регулирующий суточный ритм БЧ [26, 31]. Этот ген был назван ими как белок «Period» (PER), который вырабатывается в дневное время суток, а ночью расщепляется [19, 26]. Ими было показано, что уровни этого белка играют решающую роль в информировании клетки о том, какое световое время происходит в окружающей среде [39]. Такая система связи похожа на то, как термостат регулирует температуру помещения: если температура падает ниже заданной, термостат включает отопление, когда в помещении становится жарко, термостат его выключает [39]. Другими словами, PER кодирует белок, репрессирующий собственную транскрипцию, что и приводит к суточной ритмичности [19].

Открытие ими биологического ритма секреции регулятора транскрипции белка PER способствовало разработке принципиально новой концепции саморегуляции БЧ [27]. На этих наблюдениях была построена модель «саморегулирующейся отрицательной обратной связи» (или «петли обратной связи транскрипции-трансляции») [26, 27]. Основная петля БЧ состоит из двух активаторов транскрипции – CLOCK и BMAL, а также периодических генов-мишеней (PER1, PER2 и PER3) и криптохром (CRY1 и CRY2), которые кодируют экспрессию собственных белков [23, 26, 27, 35, 40, 41]. Таким образом, скорость хода БЧ практически полностью обусловлена генетическим полиморфизмом ключевых генов БЧ (CLOCK и BMAL, PER 1,2,3, CRY 1,2) и ряда подконтрольных им - clock controlled genes (CCG) [19, 30, 41]. CLOCK и BMAL накапливаются в цитоплазме и образуют гетеродимеры, которые транслоцируются в ядро, где связываются с последовательностями E-box генов Period и Cryptochrome, активируя их экспрессию [12, 26, 40].

### **Роль биологических часов в метаболизме глюкозы крови**

Давно известно, что ряд метаболических процессов, включая гомеостаз глюкозы, чувствительность к инсулину, метаболизм липидов и расход энергии, следует ежедневному биологическому ритму [42]. В этом процессе, зависящая от времени суток, активность метаболических гормонов регулируется именно БЧ [43]. С одной стороны эндокринная система играет центральную роль в синхронизации центральных и периферических БЧ [44]. С другой, центральные БЧ, расположенные в СХЯГ, важны для регуляции многих метаболических процессов [31]. Например, БЧ позволяют разделить во времени противоположные метаболические процессы, такие как гликогенолиз и глюконеогенез [31]. Секреция инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы необходима для регуляции различных аспектов энергетического метаболизма, в первую очередь, гомеостаза глюкозы в крови, которая в свою очередь находится под четкой регуляцией БЧ [1, 35]. Показано, что в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы BMAL играет ключевую роль в обеспечении секреции инсулина [45]. В 2010 году Марчева с соавт. продемонстрировали, что островки поджелудочной железы обладают клеточно-автономным циркадным генератором [35].

Уровень глюкозы в крови в организме человека демонстрирует выраженные изменения в суточном цикле, в основном за счет регуляции потребления пищи, расхода энергии и чувствительности к инсулину с помощью центральных БЧ [45]. Кроме того, абсорбция глюкозы, локальная чувствительность к инсулину и секреция инсулина регулируются и периферическими БЧ в кишечнике, мышцах, жировой ткани, печени и поджелудочной железе [43].

### **Поломка биологических часов в патофизиологии СД**

Поломка БЧ происходит, когда циклы внешней среды отклоняются от нормы (т.е. от 24 часов), что

становится все более распространенным явлением в современном обществе [17, 28]. Многие патологические события происходят в определенное время суток, что указывает на то, что поломка хода БЧ может способствовать возникновению различных заболеваний: сердечно-сосудистых, онкологических и психических, а также СД [19, 25, 46].

Современными научными исследованиями особенно подчеркивается роль поломки БЧ в патогенезе эндокринных и метаболических заболеваний [47]. Известно, что поломка БЧ может быть спровоцирована как внешними факторами (воздействием избыточного искусственного освещения в вечернее время, нарушением режима питания, «сна-бодрствования»), так и внутренними, зависящими от индивидуальной организации суточных ритмов [48]. Показано, что у людей, работающих в ночную смену, существует тесная связь между нарушениями хода БЧ и метаболическими параметрами, такими как повышение уровня липидов и глюкозы в плазме крови [49]. Генетические исследования на человеке предоставили доказательства того, что нарушение БЧ у вахтовиков, вызывает возникновение ожирения и СД 2 типа [27, 31]. Другие исследования показали, что изменения в диете или рационе питания могут влиять на циркадный ритм питания/активности; а это, в свою очередь, вызывает нарушения хода БЧ [50].

Несоответствие между различными компонентами системы БЧ и суточными ритмами поведения сна и бодрствования или приема пищи в результате генетических, экологических или поведенческих факторов может быть важным фактором развития резистентности к инсулину [51].

Показано, что БЧ контролируют митохондриальную функцию (МД) и оксидативный стресс (ОС) через влияние на никотинамидадениндинуклеотид (НАД<sup>+</sup>) [52]. НАД<sup>+</sup> впоследствии модулирует активность протеиновой деацетилазы, сиртуина 1, которые контролируют клеточный метаболизм посредством петли обратной связи [52, 53]. Если человеческий организм или клетки испытывают выраженный ОС, их способность регулировать внутренние системы, включая окислительно-восстановительные механизмы и БЧ, может ухудшиться [54]. Несколько исследований показали различия в повреждении ДНК, перекисном окислении липидов и окислении белков в разное время суток, что указывает на поломку БЧ в реакции на ОС [54]. Эти колебания напрямую связаны с суточным ритмом экспрессии антиоксидантов и уровнями активности защитных ферментов [54].

Согласно исследованиям часовых генов и гликемических фенотипов, возможной связью между VMAL и высокими уровнями глюкозы натощак может быть именно МД [55]. МД считается основной причиной недостаточности  $\beta$ -клеток поджелудочной железы в патогенезе СД, а потеря нормальной функции  $\beta$ -клеток является основным фактором нарушения секреции инсулина при данном заболевании [56]. Помимо этого, поломка БЧ в  $\beta$ -клетках приводит к снижению стимулированной глюкозой продукции митохондриального аденозинтрифосфата [12].

Показано нарушение хода БЧ на основании психофизиологического тестирования при помощи программы «Ритм» у детей с СД 1 типа [21]. Эти дети имели достоверно большее укорочение общей продолжительности цикла, а также больший совокупный показатель отклонений от длительности заданных сигналов и пауз по сравнению с контрольной группой, что говорит в пользу выраженности нарушений адаптаций именно при данной эндокринной патологии [21]. Также продемонстрировано наличие нарушения в ходе внутренних БЧ у пациентов с СД 1 типа в стадии ремиссии [57]. Авторами сделан вывод, что сбой в работе БЧ может лежать в основе нарушений функции центральной нервной системы как одного из ведущего осложнения при СД [57].

### **Нарушение секреции мелатонина как ключевой механизм поломки биологических часов при сахарном диабете**

Мелатонин, как и нейротрансмиттер серотонин, представляет собой индоламин, который является неотъемлемой частью гомеостатического механизма в организме [58]. С физиологической точки зрения наиболее известная роль мелатонина заключается в том, что он является хронобиотическим фактором или «zeitgeber», регулирующим синхронизацию или усиливающим колебания БЧ [58]. Биологический ритм мелатонина, выделяемого шишковидной железой, является важным маркером внутреннего времени [59]. Свет модулирует секрецию мелатонина посредством регуляции СХЯГ, при этом пик секреции этого гормона приходится на середину ночи [59]. Учитывая, что места выработки мелатонина широко распространены, его эффекты могут быть как эндокринными, через высвобождение мелатонина из шишковидной железы, так и паракринными/аутокринными,



через высвобождение мелатонина из других тканей [58].

Доказательства, демонстрирующие важность нарушения хода БЧ в промежуточном метаболизме и развитии СД, подняли вопросы о влиянии мелатонина и его рецепторов на этиологию, лечение и профилактику данной эндокринопатии [1, 60]. У млекопитающих и человека действие мелатонина осуществляется посредством активации по меньшей мере двух мембранных рецепторов, связанных с G белками – MT1 и MT2 [61]. Показано, что данные рецепторы мелатонина также присутствуют и на островках поджелудочной железы человека [62]. С момента открытия мелатониновых рецепторов в ткани поджелудочной железы, многочисленные исследования показали потенциальную роль мелатонина во влиянии на метаболизм глюкозы и секрецию инсулина  $\beta$ -клетками [11]. У детей с СД 1 типа, на фоне хронического течения заболевания, могут быть нарушения хода БЧ, за счёт повышения аутоантител (ААТ) к МР1 [11]. Не исключено, что высокие значения ААТ к МР1 блокируют рецепторы к мелатонину, что может сопровождаться снижением этого гормона у данных пациентов [11]. Аномальные уровни ААТ к МР1 могут служить проявлением поломки БЧ, который имеет тенденцию к прогрессированию по ходу течения СД 1 типа в детском возрасте [11].

Показано, что мелатонин способен влиять на секрецию инсулина двумя способами: 1) ингибируя пути циклического аденозинмонофосфата и гуанозинмонофосфата; и 2) увеличивая его путем активации пути фосфолипазы С/инозитолтрифосфата, который мобилизует ионы кальция из органелл, что приводит к активации секреции инсулина [62]. Мелатонин также индуцирует выработку фактора роста инсулина и способствует фосфорилированию тирозина рецептора инсулина, в то время как его добавка ослабляет непереносимость глюкозы и резистентность к инсулину [62]. Также известно, что мелатонин увеличивает пролиферацию и неогенез  $\beta$ -клеток, улучшает чувствительность клеток к инсулину [61].

Некоторые авторы подчеркивают существование функционального антагонизма между мелатонином и секрецией инсулина, представляя связь между развитием СД и выработкой мелатонина [11]. Интересно, что экзогенный мелатонин обладает некоторыми антидиабетическими свойствами, а исследования по пинеалэктомии на животных доказывают, что низкий уровень мелатонина может увеличить предрасположенность к развитию СД [11].

Важно отметить, что добавки мелатонина в доклинических исследованиях доказали свою эффективность в снижении ожирения и ослаблении резистентности к инсулину как в печени, так и в скелетных мышцах за счет прямого усиления клеточного сигнального каскада инсулина [17]. Повышение уровня мелатонина приводит к снижению стимулированной секреции инсулина и наоборот [19]. Уровни мелатонина в плазме крови, а также активность ключевого фермента синтеза мелатонина AA-NAT (арилалкиламин-N-ацетилтрансферазы) в эпифизе, у крыс с СД 2 типа ниже, чем у здоровых животных [19]. Напротив, мРНК мелатонина и пинеальной железы AA-NAT повышены, а мРНК рецептора инсулина снижены у крыс с СД 1 типа, что также указывает на тесную связь между инсулином и мелатонином [19]. В качестве этого объяснения была выдвинута гипотеза, что катехоламины, которые снижают уровень инсулина и стимулируют синтез мелатонина, контролируют взаимодействие инсулина и мелатонина [19]. Это убеждение основано на наблюдении, что катехоламины повышены при СД 1 типа, но снижены при СД 2 типа [19]. В этом контексте еще одно важное направление исследований связано с тем, что мелатонин защищает  $\beta$ -клетки от функциональной перегрузки и, следовательно, препятствует развитию СД 2 типа [19].

Имеется много сообщений о роли мелатонина в секреции инсулина и гомеостазе глюкозы [9]. Исследование, проведенное на роли гомеостаза глюкозы мелатонина у молодых крыс с СД 2 типа и ожирением, показало, что пероральное введение мелатонина приводит к антигипергликемическому эффекту у крыс за счет улучшения функции  $\beta$ -клеток [63]. Исследования показали, что дефицит рецептора мелатонина имеет прямое отношение к уровням гормонов островков поджелудочной железы и переносчиков глюкозы (Glut 1 и Glut 2) [64]. Связь между мелатонином и СД 2 типа основана на обнаружении того факта, что секреция инсулина обратно пропорциональна концентрации мелатонина в плазме [65]. Подавление секреции мелатонина в результате ночного воздействия света может быть жизненно важным параметром в развитии СД 2 типа [66]. В исследовании, опубликованном Najam с соавт. (2022 г.) сообщил о терапевтической эффективности совместного введения инсулина и мелатонина на крысах с диабетическим повреждением почек. Результаты опубликованного исследования показали, что комбинация инсулина и мелатонина может быть достаточно

эффективной для лечения почечных изменений, вызванных СД, что подтверждается биохимическими параметрами сыворотки, противовоспалительными молекулами в сыворотке и изменениями гистоархитектоники в почках [67]. Введение мелатонина модулирует синтез инсулина в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы, а также усиливает оптимистический эффект инсулина [68].

Интересной особенностью мелатонина является его способность действовать как антиоксидант [58]. Антиоксидантный или окислительный эффект мелатонина, снижающий ОС, является одним из преимуществ, которые вызывают повышенный интерес к его возможному использованию для лечения и профилактики СД [1]. Показано, что при СД 2 типа активация передачи сигналов мелатонина ослабляет индукцию ОС и стресса эндоплазматического ретикулума и улучшает стимулированную глюкозой секрецию инсулина и выживаемость  $\beta$ -клеток [69].

### Заключение

Нарушение хода БЧ может рассматриваться в качестве одного из возможных патофизиологических механизмов в развитии СД 1 и 2 типа. В связи с этим, своевременная диагностика поломки БЧ, а также профилактические мероприятия, направленные на стабилизацию хода БЧ, могут минимизировать риски развития данной эндокринопатии как у детей, так и взрослых. Контроль уровня мелатонина и своевременная его коррекция, может способствовать снижению выраженности диабетических осложнений. Необходимы дальнейшие исследования в области нарушения хода БЧ в рамках патогенеза данного заболевания.

### ЛИТЕРАТУРА

1. 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. DOI: 10.4239/wjd.v9.i7.99.
2. Быков Ю.В., Батулин В.А. Когнитивные нарушения при сахарном диабете 1 типа. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023(a);43(1):4–12. DOI: 10.18699/SSMJ20230101.
3. Бунятян Н.Д., Бухтиярова И.П., Дрогвоз С.М., Кононенко А.В., Олефир Ю.В., Прокофьев А.Б., Проскурина И.А., Горячев Д.В. Влияние биоритмов человека на концентрацию глюкозы в крови и эффективность гипогликемических лекарственных препаратов (обзор). *Химико-фармацевтический журнал*. 2017;5:47-50.
4. Jin C.Y., Yu S.W., Yin J.T.; et al. Corresponding risk factors between cognitive impairment and type 1 diabetes mellitus: A narrative review. *Heliyon*. 2022;8(8):e10073. DOI: 10.1016/j.heliyon.2022.e10073.
5. Agrawal M., Agrawal A.K. Pathophysiological Association Between Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease. *Cureus*. 2022;14(9):e29120. DOI: 10.7759/cureus.29120.
6. Gupta M., Pandey S., Rumman M.; et al. Molecular mechanisms underlying hyperglycemia associated cognitive decline. *IBRO Neurosci Rep*. 2022;14:57-63. DOI: 10.1016/j.ibneur.2022.12.006.
7. Vargas-Soria M., García-Alloza M., Corraliza-Gómez M. Effects of diabetes on microglial physiology: a systematic review of in vitro, preclinical and clinical studies. *J Neuroinflammation*. 2023;20(1):57. DOI: 10.1186/s12974-023-02740-x.
8. Быков Ю.В. Оксидативный стресс и диабетическая энцефалопатия: патофизиологические аспекты. *Современные проблемы науки и образования*. 2022; 6-2. DOI: 10.17513/spno.32314.
9. Bhat M.A., Bhat S.A., Ahmad S.B.; et al. Biochemical profile and genetic polymorphism of MTHFR C677T in risk of type 2 diabetes mellitus. *Int J Diabetes Endocrinol*. 2017;2:19–25.
10. Potenza M.A., Sgarra L., Desantis V.; et al. Diabetes and Alzheimer's Disease: Might Mitochondrial Dysfunction Help Deciphering the Common Path? *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(8):1257. DOI: 10.3390/antiox10081257.
11. Быков Ю. В., Батулин В. А. Хронобиологические механизмы в патофизиологии сахарного диабета 1-го типа у детей. *Вестник НовГУ*. 2023 (b);2(131):234-241. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.2(131).234-241.
12. Lee J., Ma K., Moulik M., Yechoo 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. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.02.022.

13. Banday M.Z., Sameer A.S., Nissar S. Pathophysiology of diabetes: An overview. *Avicenna J Med.* 2020;10(4):174–188. DOI: 10.4103/ajm.ajm\_53\_20.
14. Parameswaran G., Ray D.W. Sleep, circadian rhythms, and type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2022; 96(1): 12–20. DOI: 10.1111/cen.14607
15. Petersmann A., Müller-Wieland D., Müller U.A.; et al. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2019;127:S1–S7. DOI: 10.1055/a-1018-9078.
16. Beck J., Greenwood D.A., Blanton L.; et al. (2018). 2017 National standards for diabetes self-management education and support. *The Diabetes Educator*, 44, 35–50. DOI: 10.1177/0145721718754797.
17. Javeed N., Matveyenko A.V. Circadian Etiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Physiology (Bethesda).* 2018;33(2):138-150. DOI: 10.1152/physiol.00003.2018.
18. Li M.D., Li C.M., Wang Z. The role of circadian clocks in metabolic disease. *Yale J Biol Med.* 2012;85:387–401.
19. Allada R., Bass J. Circadian mechanisms in medicine. *The New England Journal of Medicine.* 2021;384(6):550–561. DOI: 10.1056/NEJMra1802337.
20. Sridhar G.R., Sanjana N.S. Sleep, circadian dysrhythmia, obesity and diabetes. *World J Diabetes.* 2016;7(19) 515–522. DOI:10.4239/wjd.v7.i19.515
21. Быков Ю.В., Батулин В.А. Нарушение адаптационных возможностей у детей с инсулинозависимым сахарным диабетом на основе методики оценки временных отрезков Вестник современной клинической медицины. 2021;5:112–116. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(5).112-116.
22. Sankaranarayanan C., Subramanian P. Molecular mechanisms interlinking biological clock and diabetes mellitus: Effective tools for better management. *Diabetes Metab Syndr.* 2022;16(11):102639. DOI: 10.1016/j.dsx.2022.102639.
23. Tian Y., Zhang D. Biological Clock and Inflammatory Bowel Disease Review: From the Standpoint of the Intestinal Barrier. *Gastroenterol Res Pract.* 2022;2022:2939921. DOI: 10.1155/2022/2939921.
24. Giebfried J., Lorentz A. Relationship between the Biological Clock and Inflammatory Bowel Disease. *Clocks Sleep.* 2023;5(2):260-275. DOI: 10.3390/clockssleep5020021.
25. Zee P.C., Attarian H., Videnovic A. Circadian rhythm abnormalities. *Continuum (Minneapolis Minn)* 2013;19:132–147. DOI: 10.1212/01.CON.0000427209.21177.aa.
26. Copertaro A., Bracci M. Working against the biological clock: a review for the Occupational Physician *Ind Health.* 2019;57(5):557-569. DOI: 10.2486/indhealth.2018-0173.
27. Цветкова Е.С., Романцова Т.И., Рунова Г.Е., Беляев Н.С., Гольдшмид А.Е. Влияние сменного графика работы на показатели метаболического здоровья. Ожирение и метаболизм. 2019;3:11-19. DOI: 10.14341/omet10015.
28. Yu Q. Biological clock: the oscillator of gene expression. *Sci China Life Sci.* 2018;61(1):128-130. DOI: 10.1007/s11427-017-9239-6.
29. 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. DOI: 10.1002/jcp.30815.
30. Губин Д.Г., Коломейчук С.Н. Точность биологических часов, хронотип, здоровье и долголетие. *Хрономедицинский журнал.* 2019;2:14-27. DOI: 10.36361/2307-4698-2019-21-2-14-27.
31. Chrościcki P., Usarek M., Bryla J. [The role of biological clock in glucose homeostasis]. [Article in Polish]. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2013;67:569-83. DOI: 10.5604/17322693.1053906.
32. Fagiani F., Di Marino D., Romagnoli A.; et al. Molecular regulations of circadian rhythm and implications for physiology and diseases. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2022;7:41. DOI: 10.1038/s41392-022-00899-y.
33. Ramkisoensing A., Meijer J.H. Synchronization of Biological Clock Neurons by Light and Peripheral Feedback Systems Promotes Circadian Rhythms and Health. *Front Neurol.* 2015;6:128. DOI: 10.3389/fneur.2015.00128.
34. Maiese K. Cognitive impairment with diabetes mellitus and metabolic disease: innovative insights with the mechanistic target of rapamycin and circadian clock gene pathways. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2020;13(1):23-34. DOI: 10.1080/17512433.2020.1698288.
35. Seshadri N., Doucette C.A. Circadian Regulation of the Pancreatic Beta Cell. *Endocrinology.* 2021;162(9):bqab089. DOI: 10.1210/endo/bqab089.
36. Mohawk J.A., Green C.B., Takahashi J.S. Central and peripheral circadian clocks in mammals.



- Annu. Rev. Neurosci. 2012;35:445–462. DOI: 10.1146/annurev-neuro-060909-153128.
37. Coomans C.P., Lucassen E.A., Kooijman S.; et al. Plasticity of circadian clocks and consequences for metabolism. *Diabetes Obes. Metab.* 2015;17((Suppl. S1)):65–75. DOI: 10.1111/dom.12513.
38. Woller A., Gonze D. Circadian Misalignment and Metabolic Disorders: A Story of Twisted Clocks. *Biology (Basel)*. 2021;10(3):207. DOI: 10.3390/biology10030207.
39. Farhud D., Aryan Z. Circadian Rhythm, Lifestyle and Health: A Narrative Review. *Iran J Public Health*. 2018;47(8):1068-1076.
40. Cox K.H., Takahashi J.S. Circadian clock genes and the transcriptional architecture of the clock mechanism. *J. Mol. Endocrinol.* 2019;63:R93–R102. DOI: 10.1530/JME-19-0153.
41. Diallo A.B., Coiffard B., Leone M.; et al. For Whom the Clock Ticks: Clinical Chronobiology for Infectious Diseases. *Front Immunol.* 2020;11:1457. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01457.
42. Barandas R., Landgraf D., McCarthy M., Welsh D. Circadian clocks as modulators of metabolic comorbidity in psychiatric disorders. *Curr Psychiatry Rep.* (2015) 17:98. DOI: 10.1007/s11920-015-0637-2.
43. Yan X., Xu P., Sun X. Circadian rhythm disruptions: A possible link of bipolar disorder and endocrine comorbidities. *Front Psychiatry.* 2022;13:1065754. DOI: 10.3389/fpsy.2022.1065754.
44. Richards J., Gumz M.L. Advances in understanding the peripheral circadian clocks. *FASEB J. Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* 2012;26:3602–3613. DOI: 10.1096/fj.12-203554.
45. Perelis M., Marcheiva B., Ramsey K.M.; et al. Pancreatic beta cell enhancers regulate rhythmic transcription of genes controlling insulin secretion. *Science.* 2015;350(6261):aac4250. DOI: 10.1126/science.aac4250.
46. Fishbein A., Knutson K., Zee P. Circadian disruption and human health. *J Clin Invest.* (2021) 131:e148286. DOI: 10.1172/JCI148286.
47. Panda S. Circadian physiology of metabolism. *Science.* (2016) 354:1008–15. DOI: 10.1126/science.aah4967.
48. Нелаева Ю.В., Рымар О.Д., Петров И.М., Нелаева А.А., Южакова А.Е. Роль индивидуальной организации суточных ритмов в формировании нарушений углеводного обмена. *Сахарный диабет.* 2023;3:224-235. DOI: 10.14341/DM12909.
49. Eckel-Mahan K., Sassone-Corsi P. Metabolism and the circadian clock converge. *Physiol Rev.* 2013;93:107–135. DOI: 10.1152/physrev.00016.2012.
50. Cribbet M.R., Logan R.W., Edwards M.D.; et al. Circadian rhythms and metabolism: from the brain to the gut and back again. *Ann N Y Acad Sci.* 2016;1385:21–40. DOI: 10.1111/nyas.13188.
51. Stenvers D.J., Scheer F.A., Schrauwen P.; et al. Circadian clocks and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(2):75-89. DOI: 10.1038/s41574-018-0122-1.
52. Peek C.B., Affinati A.H., Ramsey K.M.; et al. Circadian clock NAD<sup>+</sup> cycle drives mitochondrial oxidative metabolism in mice. *Science.* 2013;342:1243417. DOI: 10.1126/science.1243417.
53. Ramsey K.M., Yoshino J., Brace C.S.; et al. Circadian clock feedback cycle through NAMPT-mediated NAD<sup>+</sup> biosynthesis. *Science.* 2009;324:651–654. DOI: 10.1126/science.1171641.
54. Wilking M., Ndiaye M., Mukhtar H., Ahmad N. Circadian Rhythm Connections to Oxidative Stress: Implications for Human Health. *Antioxid Redox Signal.* 2013;19(2):192–208. DOI: 10.1089/ars.2012.4889
55. Ye L., Wu H., Xu W. Deletion of Bmal1 impairs pancreatic B-cell function via mitochondrial signaling pathway. *Biomed. Res. Int.* 2020;2020:9803024. DOI: 10.1155/2020/9803024.
56. Gerber P.A., Rutter G.A. The role of oxidative stress and hypoxia in pancreatic beta-cell dysfunction in diabetes mellitus. *Antioxid. Redox Signal.* 2017;26:501–518. DOI: 10.1089/ars.2016.6755.
57. 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. DOI: 10.52485/19986173\_2022\_4\_19.
58. Espino J., Pariente J.A., Rodríguez A.B. Role of melatonin on diabetes-related metabolic disorders *World J Diabetes.* 2011; 2(6): 82–91. DOI: 10.4239/wjd.v2.i6.82.
59. Golombek D.A., Rosenstein R.E. Physiology of circadian entrainment. *Physiol Rev.* 2010;90:1063–1102. DOI: 10.1152/physrev.00009.2009.
60. Costes S, Boss M, Thomas AP, Matveyenko AV. Activation of Melatonin Signaling Promotes



$\beta$ -Cell Survival and Function. Mol Endocrinol. 2015;29:682–692. DOI: 10.1210/me.2014-1293.

61. Ладожская-Гапеенко М.С. Сдвиг суточных ритмов и риск развития сахарного диабета. Forcipe. 2019;1:246.

62. Sharma S., Singh H., Ahmad N; et al. The role of melatonin in diabetes: therapeutic implications. Arch Endocrinol Metab. 2015;59:391–399. DOI: 10.1590/2359-3997000000098.

63. Agil A., Rosado I., Ruiz R.; Melatonin improves glucose homeostasis in young Zucker diabetic fatty rats. J Pineal Res. 2012;52:203–210. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2011.00928.x.

64. Bazwinsky-Wutschke I., Bieseke L., Muhlbauer E., Peschke E. Influence of melatonin receptor signalling on parameters involved in blood glucose regulation. J Pineal Res. 2014;56:82–96. DOI: 10.1111/jpi.12100.

65. Peschke E., Bähr I., Mühlbauer E. Melatonin and pancreatic islets: interrelationships between melatonin, insulin and glucagon. Int J Mol Sci. 2013;14:6981–7015. DOI: 10.3390/ijms14046981.

66. Fonken L.K., Nelson R.J. The effects of light at night on circadian clocks and metabolism. Endocr Rev. 2014;35:648–670. DOI: 10.1210/er.2013-1051.

67. Hajam Y.A., Rai S., Pandi-Perumal S.R.; et al. Coadministration of melatonin and insulin improves diabetes-induced impairment of rat kidney function. Neuroendocrinology. 2022;112:807–822. DOI: 10.1159/000520280.

68. Hajam Y.A., Rai S. Melatonin and insulin modulates the cellular biochemistry, histoarchitecture and receptor expression during hepatic injury in diabetic rats. Life Sci. 2019;239:117046. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.117046.

69. Thomas A.P., Hoang J., Vongbunyong K. et al. Administration of melatonin and metformin prevents deleterious effects of circadian disruption and obesity in male rats. Endocrinology 157: 4720–4731, 2016. DOI: 10.1210/en.2016-1309.

Автор

Быков Юрий Витальевич

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ставропольского края «Городская детская клиническая больница имени Г.К. Филиппского»

Кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии с курсом ДПО, врач анестезиолог-реаниматолог

yubikov@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>

Ставрополь, Российская Федерация

*Yu. V. Bykov*

## ROLE OF BIOLOGICAL CLOCK MALFUNCTION IN THE PATHOGENESIS OF DIABETES MELLITUS

Federal State Budgetary Educational Institution “Stavropol State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Stavropol, Russian Federation; State budgetary healthcare institution of the Stavropol Territory “City Children’s Clinical Hospital named after G.K. Filippovsky», Stavropol, Russian Federation

**Abstract. Purpose.** This paper provides a review of biological clock (BC) malfunction as a possible pathophysiological mechanism underlying the development of type 1 and 2 diabetes mellitus (DM). **Objective of the review.** A total of 69 scientific papers were found using the Cochrane Library, PubMed, eLibrary.ru and Medscape, and analyzed. The search covered the period from 2012 to 2023 and used the combination of the following keywords: “diabetes mellitus”, “biological clock”, “melatonin”. **Results.** It covers the main physiological aspects of BC operation and their contribution to the maintenance of the

body's homeostasis. Also discussed are issues related to BC-mediated regulation of glucose and insulin levels. Arguments are provided to corroborate the involvement of BC malfunction in the development of DM through biological rhythm desynchronization, activation of mitochondrial dysfunction, and oxidative stress. Another point of discussion is disrupted melatonin synthesis as a marker of BC malfunction and as a possible trigger of the development of DM. **Conclusion.** The theory of the involvement of BC malfunction in DM pathogenesis is up-to-date and supported by scientific evidence and therefore needs to be researched and developed further.

**Keywords:** diabetes mellitus, biological clock, melatonin

There is no conflict of interest.

Contact details of the corresponding author:

Yuri V. Bykov

yubykov@gmail.com

Received 31.08.2023

For citation:

Bykov Yu. V. Role of biological clock malfunction in the pathogenesis of diabetes mellitus. [Online] Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2023, Vol. 20, no. 3, pp. 5–17. DOI: 10.22138/2500-0918-2023-20-3-5-17 (In Russ)

## REFERENCES

1. 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.
2. Bykov Yu.V., Baturin V.A. Cognitive impairment in type 1 diabetes mellitus. *Siberian Scientific Medical Journal = Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal*. 2023(a);43(1):4–12. (In Russ.)
3. Bunyatyan N.D., Bukhtiyarova I.P., Drogovoz S.M., Kononenko A.V., Olefir Yu.V., Prokofiev A.B., Proskurina I.A., Goryachev D.V. Influence of human biorhythms on blood glucose concentration and effectiveness of hypoglycemic drugs (review). *Chemical and Pharmaceutical journal = Himiko-farmaceuticheskij zhurnal*. 2017;5:47-50. (In Russ.)
4. Jin C.Y., Yu S.W., Yin J.T.; et al. Corresponding risk factors between cognitive impairment and type 1 diabetes mellitus: A narrative review. *Heliyon*. 2022;8(8):e10073.
5. Agrawal M., Agrawal A.K. Pathophysiological Association Between Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease. *Cureus*. 2022;14(9):e29120.
6. Gupta M., Pandey S., Rumman M.; et al. Molecular mechanisms underlying hyperglycemia associated cognitive decline. *IBRO Neurosci Rep*. 2022;14:57-63.
7. Vargas-Soria M., García-Alloza M., Corraliza-Gómez M. Effects of diabetes on microglial physiology: a systematic review of in vitro, preclinical and clinical studies. *J Neuroinflammation*. 2023;20(1):57.
8. Bykov Yu.V. Oxidative stress and diabetic encephalopathy: pathophysiological aspects. *Modern problems of science and education = Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2022; 6-2. (In Russ.)
9. Bhat M.A., Bhat S.A., Ahmad S.B.; et al. Biochemical profile and genetic polymorphism of MTHFR C677T in risk of type 2 diabetes mellitus. *Int J Diabetes Endocrinol*. 2017;2:19–25.
10. Potenza M.A., Sgarra L., Desantis V.; et al. Diabetes and Alzheimer's Disease: Might Mitochondrial Dysfunction Help Deciphering the Common Path? *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(8):1257.
11. Bykov Yu. V., Baturin V. A. Chronobiological mechanisms in the pathophysiology of type 1 diabetes mellitus in children. *Bulletin of NovSU = Vestnik NovGU*. 2023(b);2(131):234-241. (In Russ.)
12. Lee J., Ma K., Moulik M., Yechoo 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.
13. Banday M.Z., Sameer A.S., Nissar S. Pathophysiology of diabetes: An overview. *Avicenna J Med*. 2020;10(4):174–188.
14. Parameswaran G., Ray D.W. Sleep, circadian rhythms, and type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022; 96(1): 12–20.
15. Petersmann A., Müller-Wieland D., Müller U.A.; et al. Definition, Classification and Diagnosis of

Diabetes Mellitus. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 2019;127:S1–S7.

16. Beck J., Greenwood D.A., Blanton L.; et al. (2018). 2017 National standards for diabetes self-management education and support. *The Diabetes Educator*, 44, 35–50.
17. Javeed N., Matveyenko A.V. Circadian Etiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Physiology (Bethesda)*. 2018;33(2):138-150.
18. Li M.D., Li C.M., Wang Z. The role of circadian clocks in metabolic disease. *Yale J Biol Med*. 2012;85:387–401.
19. Allada R., Bass J. Circadian mechanisms in medicine. *The New England Journal of Medicine*. 2021;384(6):550–561.
20. Sridhar G.R., Sanjana N.S. Sleep, circadian dysrhythmia, obesity and diabetes. *World J Diabetes*. 2016;7(19) 515–522.
21. Bykov Yu.V., Baturin V.A. Violation of adaptive capabilities in children with insulin-dependent diabetes mellitus based on the methodology of assessing time intervals. *Bulletin of modern clinical Medicine = Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny*. 2021;5:112–116. (In Russ.)
22. Sankaranarayanan C., Subramanian P. Molecular mechanisms interlinking biological clock and diabetes mellitus: Effective tools for better management. *Diabetes Metab Syndr*. 2022;16(11):102639.
23. Tian Y., Zhang D. Biological Clock and Inflammatory Bowel Disease Review: From the Standpoint of the Intestinal Barrier. *Gastroenterol Res Pract*. 2022;2022:2939921.
24. Giebfried J., Lorentz A. Relationship between the Biological Clock and Inflammatory Bowel Disease. *Clocks Sleep*. 2023;5(2):260-275.
25. Zee P.C., Attarian H., Videnovic A. Circadian rhythm abnormalities. *Continuum (Minneapolis)* 2013;19:132–147.
26. Copertaro A., Bracci M. Working against the biological clock: a review for the Occupational Physician *Ind Health*. 2019;57(5):557-569.
27. Tsvetkova E.S., Romantsova T.I., Runova G.E., Belyaev N.S., Goldschmidt A.E. Influence of shift work schedule on metabolic health indicators. *Obesity and metabolism = Ozhirenie i metabolizm*. 2019;3:11-19. (In Russ.)
28. Yu Q. Biological clock: the oscillator of gene expression. *Sci China Life Sci*. 2018;61(1):128-130.
29. 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.
30. Gubin D.G., Kolomeychuk S.N. Accuracy of biological clocks, chronotype, health and longevity. *Chronomedical journal = Hronomedicinskij zhurnal*. 2019;2:14-27. (In Russ.)
31. Chrościcki P., Usarek M., Bryla J. [The role of biological clock in glucose homeostasis]. [Article in Polish]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2013;67:569-83..
32. Fagiani F., Di Marino D., Romagnoli A.; et al. Molecular regulations of circadian rhythm and implications for physiology and diseases. *Signal Transduct. Target. Ther*. 2022;7:41.
33. Ramkisoensing A., Meijer J.H. Synchronization of Biological Clock Neurons by Light and Peripheral Feedback Systems Promotes Circadian Rhythms and Health. *Front Neurol*. 2015;6:128.
34. Maiese K. Cognitive impairment with diabetes mellitus and metabolic disease: innovative insights with the mechanistic target of rapamycin and circadian clock gene pathways. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020;13(1):23-34.
35. Seshadri N., Doucette C.A. Circadian Regulation of the Pancreatic Beta Cell. *Endocrinology*. 2021;162(9):bqab089.
36. Mohawk J.A., Green C.B., Takahashi J.S. Central and peripheral circadian clocks in mammals. *Annu. Rev. Neurosci*. 2012;35:445–462.
37. Coomans C.P., Lucassen E.A., Kooijman S.; et al. Plasticity of circadian clocks and consequences for metabolism. *Diabetes Obes. Metab*. 2015;17(Suppl. S1):65–75.
38. Woller A., Gonze D. Circadian Misalignment and Metabolic Disorders: A Story of Twisted Clocks. *Biology (Basel)*. 2021;10(3):207. DOI
39. Farhud D., Aryan Z. Circadian Rhythm, Lifestyle and Health: A Narrative Review. *Iran J Public Health*. 2018;47(8):1068-1076.
40. Cox K.H., Takahashi J.S. Circadian clock genes and the transcriptional architecture of the clock mechanism. *J. Mol. Endocrinol*. 2019;63:R93–R102.

41. Diallo A.B., Coiffard B., Leone M.; et al. For Whom the Clock Ticks: Clinical Chronobiology for Infectious Diseases. *Front Immunol.* 2020;11:1457.
42. Barandas R., Landgraf D., McCarthy M., Welsh D. Circadian clocks as modulators of metabolic comorbidity in psychiatric disorders. *Curr Psychiatry Rep.* (2015) 17:98.
43. Yan X., Xu P., Sun X. Circadian rhythm disruptions: A possible link of bipolar disorder and endocrine comorbidities. *Front Psychiatry.* 2022;13:1065754.
44. Richards J., Gumz M.L. Advances in understanding the peripheral circadian clocks. *FASEB J. Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* 2012;26:3602–3613.
45. Perelis M., Marcheva B., Ramsey K.M.; et al. Pancreatic beta cell enhancers regulate rhythmic transcription of genes controlling insulin secretion. *Science.* 2015;350(6261):aac4250.
46. Fishbein A., Knutson K., Zee P. Circadian disruption and human health. *J Clin Invest.* (2021) 131:e148286.
47. Panda S. Circadian physiology of metabolism. *Science.* (2016) 354:1008–15.
48. Nelaeva Yu.V., Rymar O.D., Petrov I.M., Nelaeva A.A., Yuzhakova A.E. The role of individual organization of circadian rhythms in the formation of carbohydrate metabolism disorders. *Diabetes mellitus = Saharnyj diabet.* 2023;3:224-235. (In Russ.)
49. Eckel-Mahan K., Sassone-Corsi P. Metabolism and the circadian clock converge. *Physiol Rev.* 2013;93:107–135.
50. Cribbet M.R., Logan R.W., Edwards M.D.; et al. Circadian rhythms and metabolism: from the brain to the gut and back again. *Ann N Y Acad Sci.* 2016;1385:21–40.
51. Stenvers D.J., Scheer F.A., Schrauwen P.; et al. Circadian clocks and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(2):75-89.
52. Peek C.B., Affinati A.H., Ramsey K.M.; et al. Circadian clock NAD<sup>+</sup> cycle drives mitochondrial oxidative metabolism in mice. *Science.* 2013;342:1243417.
53. Ramsey K.M., Yoshino J., Brace C.S.; et al. Circadian clock feedback cycle through NAMPT-mediated NAD<sup>+</sup> biosynthesis. *Science.* 2009;324:651–654.
54. Wilking M., Ndiaye M., Mukhtar H., Ahmad N. Circadian Rhythm Connections to Oxidative Stress: Implications for Human Health. *Antioxid Redox Signal.* 2013;19(2):192–208.
55. Ye L., Wu H., Xu W. Deletion of Bmal1 impairs pancreatic B-cell function via mitochondrial signaling pathway. *Biomed. Res. Int.* 2020;2020:9803024.
56. Gerber P.A., Rutter G.A. The role of oxidative stress and hypoxia in pancreatic beta-cell dysfunction in diabetes mellitus. *Antioxid. Redox Signal.* 2017;26:501–518.
57. Bykov Yu.V., Baturin V.A. Violation of the biological clock in adolescents with type 1 diabetes mellitus in remission. *Zabaikalsky Medical Bulletin = Zabajkal'skij medicinskij vestnik.* 2022;4:19-26. (In Russ.)
58. Espino J., Pariente J.A., Rodríguez A.B. Role of melatonin on diabetes-related metabolic disorders *World J Diabetes.* 2011; 2(6): 82–91. DOI: 10.4239/wjd.v2.i6.82.
59. Golombek D.A., Rosenstein R.E. Physiology of circadian entrainment. *Physiol Rev.* 2010;90:1063–1102. DOI: 10.1152/physrev.00009.2009.
60. Costes S, Boss M, Thomas AP, Matveyenko AV. Activation of Melatonin Signaling Promotes  $\beta$ -Cell Survival and Function. *Mol Endocrinol.* 2015;29:682–692. DOI: 10.1210/me.2014-1293.
61. Ladozhskaya-Gapeenko M.S. Shift of circadian rhythms and risk of diabetes mellitus. *Forcipe = Forcipe.* 2019;1:246. (In Russ.)
62. Sharma S., Singh H., Ahmad N; et al. The role of melatonin in diabetes: therapeutic implications. *Arch Endocrinol Metab.* 2015;59:391–399. DOI: 10.1590/2359-3997000000098.
63. Agil A., Rosado I., Ruiz R.; Melatonin improves glucose homeostasis in young Zucker diabetic fatty rats. *J Pineal Res.* 2012;52:203–210. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2011.00928.x.
64. Bazwinsky-Wutschke I., Bieseke L., Mühlbauer E., Peschke E. Influence of melatonin receptor signalling on parameters involved in blood glucose regulation. *J Pineal Res.* 2014;56:82–96. DOI: 10.1111/jpi.12100.
65. Peschke E., Bähr I., Mühlbauer E. Melatonin and pancreatic islets: interrelationships between melatonin, insulin and glucagon. *Int J Mol Sci.* 2013;14:6981–7015. DOI: 10.3390/ijms14046981.
66. Fonken L.K., Nelson R.J. The effects of light at night on circadian clocks and metabolism. *Endocr*



Rev. 2014;35:648–670. DOI: 10.1210/er.2013-1051.

67. Hajam Y.A., Rai S., Pandi-Perumal S.R.; et al. Coadministration of melatonin and insulin improves diabetes-induced impairment of rat kidney function. *Neuroendocrinology*. 2022;112:807–822. DOI: 10.1159/000520280.

68. Hajam Y.A., Rai S. Melatonin and insulin modulates the cellular biochemistry, histoarchitecture and receptor expression during hepatic injury in diabetic rats. *Life Sci*. 2019;239:117046. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.117046.

69. Thomas A.P., Hoang J., Vongbunyong K. et al. Administration of melatonin and metformin prevents deleterious effects of circadian disruption and obesity in male rats. *Endocrinology* 157: 4720–4731, 2016. DOI: 10.1210/en.2016-1309.

Author

Yuri V. Bykov

Federal State Budgetary Educational Institution “Stavropol State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation;

State budgetary healthcare institution of the Stavropol Territory “City Children’s Clinical Hospital named after G.K. Filippsky

Candidate of Medical Sciences, Docent of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with a course of additional professional education, anesthesiologist-reanimatologist

yubykov@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>

Stavropol, Russian Federation