

Циркадная модель регуляции углеводного обмена в норме

В.П.Кицышин, В.В.Салухов[✉], Т.А.Демидова, Р.Т.Сардинов

ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова Минобразования России. 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Выявляемая в норме на протяжении суток вариабельность глюкозы плазмы не является спонтанной. В ее формировании участвуют, без преувеличения, все известные регуляторные механизмы метаболизма углеводов. Эти механизмы иерархически структурированы, их циклическая динамика функциональной активности, тесные взаимосвязи между собой по принципу работы систем управления с обратной связью создают более или менее выраженные флуктуации глюкозы, образующие характерные устойчивые паттерны на определенных временных промежутках. Главенствующая роль в регуляции принадлежит гипоталамусу, в частности, – супрахиазматическому ядру, формирующему суточный ритм динамики глюкозы у здоровых людей. В статье представлены современные представления о циркадных особенностях функционирования систем регуляции углеводного обмена.

Ключевые слова: глюкоза, суточный ритм, гипоталамус, супрахиазматическое ядро, циркадная динамика.

[✉]vlasuluk@yandex.ru

Для цитирования: Кицышин В.П., Салухов В.В., Демидова Т.А., Сардинов Р.Т. Циркадная модель регуляции углеводного обмена в норме. Consilium Medicum. 2016; 18 (4): 38–42.

Circadian model of carbohydrate metabolism regulation in normal

V.P.Kitcushin, V.V.Salukhov[✉], T.A.Demidova, R.T.Sardinov

S.M.Kirov Medical Military Academy of the Ministry of Education of the Russian Federation. 194044, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Akademika Lebedeva, d. 6

The variability of plasma glucose, which is identified as normal during the day, is not spontaneous. All of the known regulatory mechanisms of carbohydrate metabolism, without exaggeration, take part in its formation. These mechanisms are hierarchically structured. Their cyclic dynamics of functional activity, the close relationship between them based on the principle of operation of control systems with inverse connection create more or less obvious fluctuations of glucose. These fluctuations of glucose form typical stable patterns at certain time periods. The hypothalamus plays the most important role in this regulation. In particular, the suprachiasmatic nucleus forms the circadian rhythm of glucose dynamics of healthy people. The article is devoted to modern concepts of circadian functioning of the systems that regulate carbohydrate metabolism.

Key words: glucose, circadian rhythm, hypothalamus, suprachiasmatic nucleus, circadian dynamics.

[✉]vlasuluk@yandex.ru

For citation: Kitcushin V.P., Salukhov V.V., Demidova T.A., Sardinov R.T. Circadian model of carbohydrate metabolism regulation in normal. Consilium Medicum. 2016; 18 (4): 38–42.

Вращение Земли с периодической сменой дня и ночи на протяжении сотен миллионов лет сформировало в живом организме новый структурный компонент, определяющий суточную цикличность в работе органов и систем. Данный феномен реализован в сложносоединенной системе чередования периодов активности и покоя в организме, которая оптимизирует адаптацию человека к циклически меняющимся условиям окружающей среды. Получив название «циркадных (суточных) биологических часов», эта система имеет две фундаментальные черты: наличие эндогенного, независимого от внешних факторов, суточного ритма функционирования и способность к изменению периода цикличности под воздействием таких факторов, как длительность светлого и темного времени суток, физическая активность и покой, сон и бодрствование, время и частота приемов пищи [1].

Необходимость изучения разных аспектов функционирования системы, циклически регулирующей жизнеобеспечение организма, подтверждается многочисленными исследованиями, в которых показано, что нарушения циркадной динамики ведут к расстройствам сна, патологии сердечно-сосудистой системы, нарушению обмена веществ, формированию ожирения, сахарного диабета (СД) типа 2 [2].

Циркадная регуляторная система имеет строго иерархическую структуру с наличием центральных эндогенных часов, расположенных в супрахиазматическом ядре (СХЯ) гипоталамуса, и периферических осцилляторов в органах и тканях, не только подчиняющихся основному регулятору и синхронизирующихся с ним, но и обладающих определенной степенью независимости [3]. СХЯ управляет эндогенными ритмами физиологических процессов организма человека через известные нейрогуморальные механизмы (суточные ритмы секреции мелатонина, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной систем), а также посредством ней-

ронных проводящих путей к ядрам вегетативной нервной системы (ВНС) и периферическим органам и тканям [4]. Последний тип регуляции стал активно изучаться в экспериментах после внедрения в научную практику методов радиоактивного мечення пенетрирующей нейрон разновидности вируса бешенства, способного при репликации внутри клетки осуществлять пассаж через синаптические пути передачи. Данный подход позволил проследить транснейронные афферентно-эфферентные пути не только на разных участках центральной нервной системы (ЦНС), но и от центральных отделов к периферическим органам и тканям, а также их тесные взаимосвязи [5]. За последние десятилетия открыт ряд систем, играющих важную роль в гипоталамической регуляции циркадного ритма пищевого поведения, продукции глюкозы печенью, чувствительности клеток печени, поджелудочной железы (ПЖ), других тканей к инсулину. Они состоят из нейронов, синтезирующих нейропептиды (меланокортин, орексин, активирующий аденилатциклазу гипофиза полипептид, вазоактивный интестинальный полипептид, нейропептид Y, AgRP-пептид), а также рецепторов к ним, расположенных как в ЦНС, так и периферических тканях [6, 7]. Новые данные о структурно-функциональных взаимосвязях в области промежуточного и среднего мозга и их разнонаправленного влияния на симпатические и парасимпатические звенья регуляции функционального состояния разных органов и систем позволяют сделать еще один шаг к формированию целостного представления о характере центральной нервной регуляции углеводного обмена.

Считается, что в норме уровень глюкозы в крови является достаточно устойчивой константой на протяжении суток. У здорового человека, по мнению многих авторов, колебания глюкозы в крови характеризуются «низкой вариабельностью, высокой стабильностью и низкой экспозицией гипергликемии» [8]. Колебания происходят вокруг определенного базального уровня гликемии, а каждое от-

клонение от данного уровня наблюдается преимущественно в ответ на прием пищи. Стабильность глюкозы в крови, как и других биохимических параметров, отражает высокий уровень адаптивных возможностей регуляторных механизмов.

Однако в ряде исследований показано, что базальный уровень глюкозы в течение суток не представляет собой стационарную горизонтальную линию. Например, в ночные часы его средний уровень оказался несколько ниже, чем днем. У здоровых людей в протоколах с единым расписанием дня продемонстрировано, что уровень глюкозы в ночное время, как и концентрация инсулина в плазме крови, остаются постоянными на всем протяжении ночи с умеренным транзитным повышением их уровня за несколько часов до пробуждения [9–12]. В ряде экспериментальных работ выявлен подъем уровня глюкозы в конце периода сна за счет увеличения ее продукции печенью. Активация печеночного глюконеогенеза, по мнению авторов, покрывала обнаруженное ими повышение чувствительности тканей к инсулину и потреблению глюкозы клетками в данный период времени [13, 14]. Это позволило сделать вывод о наличии физиологического феномена, обусловленного эндогенным суточным ритмом изменения чувствительности клеток печени к инсулину и, возможно, наличием эндогенного циркадного ритма базального уровня инсулина.

Какие же механизмы участвуют в формировании циркадной вариабельности гликемии у здоровых людей? Нарушение их функции не является ли триггером в формировании условий для развития нарушений обмена веществ, инсулинорезистентности, феномена «утренней зари» у больных СД типа 2?

Изучение разнонаправленных по активности физиологических процессов, связанных с чередованием ночного и дневного времени суток, позволило выделить такие устойчивые функциональные состояния организма, как «биологическая ночь» и «биологический день», обеспечивающие гомеостаз внутренней среды в эти временные отрезки [15].

Нейрогуморальная регуляция углеводного обмена в период «биологической ночи»

В соответствии с современными представлениями триггерными механизмами формирования «биологической ночи» являются два взаимодействующих между собой процесса: метаболический, или гомеостатический (истощение энергетических запасов к концу светового времени суток на фоне физической и умственной активности), и автономно функционирующий циркадный ритм нейрогуморальной регуляции [16].

В ночное время потребность в глюкозе направлена не только на поддержание жизнедеятельности органов и тканей, но и обеспечение химических процессов обновления. Во время сна, при отсутствии пищи, мышечной релаксации, гипотермии, влияние многих факторов, действующих на инсулин-глюкагоновое регуляторное звено, минимизировано. Общеизвестны тесные паракринные взаимодействия между инсулином, амилином и глюкагоном, обеспечивающие периферический «автономный» уровень регуляции гомеостаза глюкозы, являющийся, по всей видимости, основным в этот период [17]. Экспериментальные исследования показали, что в ночное время контроль над «автономными» процессами углеводного обмена осуществляется преимущественно за счет центральных механизмов регуляции, у которых отчетливо прослеживается суточный ритм активности [18–20]. В ряде экспериментальных исследований отмечено, что при повреждении СХЯ у крыс исчезал суточный ритм содержания глюкозы в крови, что, по мнению исследователей, подтверждает наличие влияния ЦНС на циркадную вариабельность гликемии [20].

«Биологическая ночь» с физиологической точки зрения может быть разделена на определенные фазы. В первые несколько часов сна полностью завершается абсорбтивный процесс. Затем начинается постабсорбтивная фаза, в которую запускается каскад биохимических процессов, направленных на поддержание устойчивого уровня гликемии. Это и распад гликогена печени (гликогенолиз), и синтез глюкозы из предшественников (глюконеогенез), который осуществляется в печени и почках. При этом чем дольше ночное голодание, тем большее значение начинает играть глюконеогенез в обоих органах, поскольку через 48 ч – после исчерпания запасов гликогена – глюконеолиз прекращается. Также установлено, что при увеличении продолжительности ночного голодания все больший вклад в эндогенную продукцию глюкозы определяет глюконеогенез в почках.

В ранние утренние часы выделяют фазу подготовки к периоду активной утренней жизнедеятельности. Отличительной особенностью этих временных отрезков является участие разных регуляторных механизмов в поддержании оптимального уровня глюкозы.

В начале «биологической ночи» снижение афферентной фотостимуляции приводит к уменьшению тормозного влияния нейронов СХЯ на паравентрикулярное ядро (ПВЯ) переднего гипоталамуса. Активность части нейронов этих ядер повышается, что приводит к стимулированию симпатического эфферентного звена регуляции с повышением продукции глюкозы в клетках печени и подавлением секреции инсулина β -клетками ПЖ. Одновременно с этим стимулируется парасимпатическое звено регуляции, которое способствует постепенному увеличению реактивности β -клеток [21].

Данный механизм регуляции углеводного обмена стал известен благодаря экспериментальным работам на животных, показавшим, что в СХЯ присутствуют ГАМК* -продуцирующие нейроны, аксоны которых простираются к центральному симпатическим и парасимпатическим клеточным зонам ПВЯ, от них нейронные волокна, через передаточные звенья, достигают периферических органов [22–25]. Следует отдельно отметить наличие существенной фазовой разобщенности в функционировании клеточных зон ПВЯ. Пик активации процессов глюконеогенеза наблюдался в предутреннее время, а пик реактивности инкреторной функции ПЖ – непосредственно после пробуждения. В дневные часы активность данных клеточных зон блокируется [26].

Начало ночного периода – это время сильной эмоциональной и физической усталости после активного дня и голодание, запускающее постабсорбтивные процессы поддержания адекватной гликемии. Оба фактора считаются триггерами секреции соматотропного гормона (СТГ), который наряду с анаболическим действием стимулирует глюконеогенез и снижает потребление печенью глюкозы. Действительно, непосредственно после засыпания отмечен резко выраженный подъем СТГ с достижением пика около 1 ч ночи и последующим быстрым снижением уровня к исходным значениям в 4 ч. Анализ данных вариабельности СТГ показал, что на колебания данного гормона влияют не эндогенные пейсмейкеры, а наступление сна, во время которого отмечены множественные осцилляторные пики секреции СТГ с периодами около 2 ч [24].

В период с 24 до 4 ч ночи отмечается резкое повышение уровня мелатонина, секреция которого зависит от активности СХЯ [27]. Прямого влияния данного гормона на углеводный обмен не выявлено, однако в ряде экспериментальных исследований показано, что повышение концентрации мелатонина приводит к активации определенной зоны дугообразного ядра гипоталамуса, в которой из прогормона проопиомеланокортина синтезируются подавляющие аппетит нейропептиды: α -меланоцитстимули-

рующий гормон и CART-пептид (cocaine- and amphetamine-regulated transcript) [24]. Мелатонин также является основным нейрогуморальным информационным передаточным механизмом между СХЯ и гипоталамо-гипофизарным звеном регуляции.

При соблюдении нормального 24-часового суточного ритма «сон-бодрствование» показан отчетливый циркадный ритм секреции кортизола, непосредственно участвующего в процессах глюконеогенеза и влияющего на чувствительность тканей к инсулину. Отмечены быстрый подъем уровня данного гормона с середины ночи и достижение максимального пика в утренние часы в период пробуждения [28]. Известно, что СХЯ растормаживает нейроны перивентрикулярной части ПВЯ, секретирующие кортикотропин-релизинг-полипептид. Данный гормон потенцирует секрецию гипофизом адренокортикотропного гормона, который, воздействуя на пучковую зону коры надпочечников, стимулирует высвобождение кортизола (гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковый путь гуморальной регуляции). Также существует и нейрогенный прямой путь от СХЯ через нейроны ПВЯ к парасимпатическим периферическим волокнам коры надпочечников [22]. В то же время в экспериментальных исследованиях показано, что динамика секреции кортизола более пластична под воздействием поведенческих факторов, в отличие от ритма мелатонина [24].

В ряде исследовательских работ показано существование у здорового человека циркадного ритма уровня лептина, гормона насыщения, с повышением его в крови в ночные часы и достижением пика в утреннее время перед пробуждением [29]. В исследованиях на животных также отмечено увеличение секреции лептина ночью, которое было тесно сопряжено с ритмом функциональной активности СХЯ. При повреждении СХЯ в эксперименте суточный ритм лептина исчезал [30].

В настоящее время в большинстве работ не выявлено закономерностей в суточной динамике глюкагона, хотя, исходя из теории регуляции углеводного обмена, в ночные часы при активации гликогенолиза и глюконеогенеза ожидаемым должно быть повышение его уровня, прямо пропорциональное выраженности этих процессов.

Нейрогуморальная регуляция углеводного обмена в период «биологического дня»

Применительно к углеводному обмену «биологическим днем» можно считать период суток, когда гомеостаз глюкозы осуществляется в условиях сложных форм поведенческих процессов (эмоционально-мотивационных, мыслительных), а также локомоторной активности и приемов пищи. «Биологический день» условно может быть разделен на отрезок, считающийся завершением «биологической ночи», непосредственно следующим за пробуждением, и время активной психоэмоциональной и физической деятельности на протяжении светлого времени суток с восполнением энергозатрат за счет калорий, поступающих с пищей.

В утренние часы до еды под контролем СХЯ активируются ряд лимбико-ретикулярных центров (орексин-нейроны, клетки дугообразного ядра), приводящих к появлению чувства голода. Нейромедиаторами этих процессов являются орексин, нейропептид Y, AgRP- пептид, (agouti-related peptide), серотонин и, возможно, грелин [24]. В работе A.Saad и соавт. показано, что у здоровых лиц чувствительность панкреатических β -клеток к глюкозе оказалась на 20% выше перед завтраком по сравнению с другими периодами приема пищи [12]. По мнению исследователей, в норме благодаря циркадной системе регуляции углеводного обмена организм оказывается подготовленным к повышенным тратам глюкозы в утреннее время без поступления извне и поддержанию ее уровня в физиологических

пределах. Это происходит за счет повышения чувствительности клеток к инсулину, реактивности β -клеток ПЖ, некоторого повышения уровня глюкозы вследствие ее эндогенной продукции. Благодаря деятельности гипоталамуса и ВНС в это время суток не развивается гипогликемия и организм готов эффективно нивелировать подъем глюкозы после завтрака [2].

Немаловажная роль в метаболизме углеводов в дневные часы отводится деятельности ВНС. Накопленные научные данные указывают на существование сложных взаимодействий в это время между ее отделами. Степень функциональной активности определяется как процессами пищеварения, так и состоянием психоэмоциональной и физической сфер жизнедеятельности. Именно поэтому внешние модуляторы играют главенствующую роль в формировании дневных колебаний активности автономной нервной системы. Процессы утилизации экзогенной глюкозы обеспечиваются преимущественно парасимпатическим отделом ВНС, и в меньшей степени – симпатическим. Лишь в слюноотделении, начальном периоде пищеварения, прослеживается синергизм их активности. Парасимпатикотония повышает секрецию железистых клеток и усиливает моторику кишечника, стимулирует активность β -клеток ПЖ [31]. В постабсорбтивном периоде активируется симпатический отдел ВНС с повышением секреции ПЖ глюкагона, активацией гликогенолиза и глюконеогенеза. Хотя считается, что гиперсимпатикотония обладает контринсулярным эффектом, показано, что у здоровых людей для обеспечения повышенных энергозатрат в мышечной ткани функциональная гиперинсулинемия сопровождается активацией периферических симпатических нервов [32].

В период психоэмоционального и физического напряжения важная роль отводится катехоламинам, являющимся стрессорными гормонами с основной задачей мобилизации ресурсов (глюкозы и жирных кислот) для обеспечения энергией организма. Они повышают уровень глюкозы в крови за счет подавления секреции инсулина ПЖ, непосредственно стимулируют глюконеогенез в почках, секрецию глюкагона и гликогенолиз в печени и мышцах, активируют гликолиз в тканях и липолиз в жировых клетках. Подавляющее число авторов, изучавших суточный ритм катехоламинов в крови и экскреции адреналина и норадреналина с мочой, представляют его как синусоиду с максимумом в дневные часы и минимумом ночью. Циркадный ритм катехоламинов формируется не только за счет поведенческих особенностей, но и под влиянием эндогенного центрального времязадателя. Это влияние реализуется через прямой симпатический нейрогенный путь из ЦНС к мозговому слою надпочечников с участием ацетилхолина как стимулирующего нейромедиатора их активности. Важным звеном в регуляции суточных колебаний содержания катехоламинов является динамика мелатонина, снижение прямого супрессивного действия которого ведет к повышению синтеза норадреналина и серотонина в гипоталамусе [33]. Аналогично мелатонин влияет и на уровень адипонектина, оказывающего ингибирующее действие на глюконеогенез и повышающего чувствительность периферических тканей к инсулину. Обнаружен отчетливый эндогенный суточный ритм с повышением гормона в дневное время [34].

Поступление пищи запускает каскад макрорегуляторных механизмов мобилизации экзогенной глюкозы. Этот временной промежуток называется абсорбтивным или постпрандиальным периодом. Наступая непосредственно после приема пищи, он характеризуется транзиторным повышением глюкозы в крови. Временной интервал данного периода в норме занимает до 6 ч, из которых первые 3 ч – период относительной гипергликемии и времени потребления преимущественно экзогенной глюкозы для

обеспечения метаболических процессов, остальное время – продолжение гидролиза углеводов в кишечнике, всасывания их в кровь и гликолиза в органах уже при нормальном уровне глюкозы [17].

Вслед за постпрандиальным наступает постабсорбтивный период, обусловленный утилизацией запасов гликогена в печени и направленный на поддержание стабильного уровня глюкозы. При режиме 3-разового питания в день 24-часовой период можно разделить на 3 временных отрезка: абсорбтивный (преобладают процессы мобилизации экзогенной ГК), постабсорбтивный (преобладают процессы эндогенной мобилизации глюкозы) и истинно голодный (время глюконеогенеза). У здоровых людей при таком режиме суммарно абсорбтивный период занимает до 18 ч с учетом времени наложения переходных процессов [35].

Единого мнения об определенных закономерностях в динамике прандиальной глюкозы после приемов пищи в разное время «биологического дня» не существует. В ряде исследований было выявлено более значимое повышение глюкозы после завтрака по сравнению с вечерними часами, тогда как в других, наоборот, после ужина. Обнаружено также достоверное снижение в утренние часы площади под кривой динамики постпрандиальной глюкозы по сравнению с обедом и ужином, при достоверном отсутствии различий по скорости и объему поступления «пищевой» глюкозы [12].

В настоящее время большинство авторов считают, что в вечернее время толерантность тканей к глюкозе у здоровых людей несколько хуже, чем в утренние часы, причем это мнение основано на современных подходах к анализу с тщательным соблюдением одинаковых условий режима в физической, поведенческой и пищевой деятельности, с исследованием динамики «пищевой» и «эндогенно выработанной» глюкозы в крови, чувствительности β -клеток к глюкозе, восприимчивости ткани печени и периферических органов к инсулину, оценке постпрандиальной кривой секреции инсулина и глюкагона. Показано, что в утренние часы перед завтраком инсулинорезистентность периферических тканей была наименее выраженной, тогда как в вечернее время суток наблюдалось снижение чувствительности жировой, мышечной и печеночной ткани к инсулину [36, 37].

В дневное время динамика секреции инсулина, глюкагона, инкретинов, лептина в крови носит выраженный дискретный характер, обусловленный приемом пищи, физической и психоэмоциональной деятельностью. При регулярной кратности питания у человека формируется ритм с периодом в 4–8 ч (ультрадианный, т.е. короткий «досуточный» ритм). Модуляция пищей динамики концентрации инсулина в крови отчетливо прослеживается при проведении исследования на фоне однократной еды в течение суток [22, 29]. Группой авторов в экспериментальных исследованиях на добровольцах и у животных при голодании выявлены повышение уровня грелина перед привычным для них в нормальных условиях временем приема пищи и снижение уровня данного гормона после. Динамика, по мнению авторов, указывает на наличие ультрадианного ритма грелина, обусловленного эндогенным нервно-рефлекторным характером регуляции [38, 39]. Данные же о наличии суточного ритма концентрации грелина в крови у человека и животных не получено [30].

Таким образом, многочисленные экспериментальные исследования на животных и полученные данные при обследовании здоровых людей указывают на существование устойчивых циркадного и ультрадианного ритмов динамики уровня глюкозы, сложившихся как в ходе эволюционного развития, так и под действием особенностей функционирования организма в окружающей среде. Сформировавшаяся в процессе филогенеза цир-

кадная модель нейрогуморальной регуляции углеводного обмена обладает высокой надежностью, поскольку представляет собой многоуровневую и саморегулирующуюся систему. Вместе с тем прогрессирующее увеличение распространенности СД в мире указывает на то, что современный уклад жизни, состояние окружающей среды, генетические мутации являются серьезным вызовом для этой системы, приводящим к ее повреждению и развитию заболевания. Современные представления о патогенезе СД типа 2, как и других обменных заболеваний, свидетельствуют о том, что сбой определенного звена регуляции ведет со временем к каскаду патологических реакций с развитием взаимоотношающихся коморбидных состояний. Это неизбежно отражается на тяжести заболевания и количестве осложнений. Именно поэтому ранее выявление отклонений в регуляторных звеньях способствует индивидуализации подходов к профилактике и лечению СД.

Литература/References

- Eckel-Mahan K, Sassone-Corsi P. Metabolism and the circadian clock converge. *Physiol Rev* 2013; 3 (1): 107–35.
- Kalsbeek A et al. Circadian disruption and SCN control of energy metabolism. *FEBS Lett* 2011; 585 (10): 1412–26.
- Ko CH, Takahashi JS. Molecular components of the mammalian circadian clock. *Hum Mol Gen* 2006; 15: 271–7.
- Шустов С.Б., Яковлев В.А., Халимов Ю.Ш. Хронобиологические аспекты эндокринологии. Хронобиология и хрономедицина. Под ред. Ф.И.Комарова, С.И.Рапопорта. М.: Триада-Х, 2000; с. 356–77. / Shustov S.B., Yakovlev V.A., Khalimov Yu.Sh. Khronobiologicheskie aspekty endokrinologii. Khronobiologiya i khronomeditsina. Pod red. F.I.Komarova, S.I.Rapoporta. M.: Triada-Kh, 2000; s. 356–77. [in Russian]
- Ohara S et al. Untangling neural networks with dual retrograde transsynaptic viral infection. *Front Neurosci* 2009; 3: 344–9.
- Kalsbeek A et al. The hypothalamic clock and its control of glucose homeostasis. *Trends Endocrinol Metab* 2010; 21 (7): 402–10.
- Yi CX, Sun M, Ackermans MT. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide stimulates glucose production through glycogenolysis and via the hepatic sympathetic innervation in rats. *Diabetes* 2010; 59: 1591–600.
- Аметов АС. Физиология метаболизма глюкозы. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. 2-е изд. [глава 2], перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013; с. 17. / Ametov AS. Fiziologiya metabolizma glyukozy. Sakharnyy diabet 2 tipa. Problemy i resheniya. 2-e izd. [glava 2], pererab. i dop. M.: GEOTAR-Media, 2013; s. 17. [in Russian]
- John Service F. Glucose variability. *Diabet* 2013; 62 (5): 1398–440.
- Hill NR, Oliver NS, Choudhary P. Normal Reference Range for Mean Tissue Glucose and Glycemic Variability Derived from Continuous Glucose Monitoring for Subjects Without Diabetes in Different Ethnic Groups. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13 (9): 921–8.
- Merl V et al. Preserved circadian rhythm of serum insulin concentration at low plasma glucose during fasting in lean and overweight humans. *Metabolism* 2004; 53 (11): 1449–53.
- Saad A et al. Diurnal pattern to insulin secretion and insulin action in healthy individuals. *Diabetes* 2012; 61 (11): 2691–700.
- Bolli GB et al. Demonstration of a dawn phenomenon in normal human volunteers. *Diabetes* 1984; 33: 1150–3.
- La Fleur SE. Daily rhythms in glucose metabolism: suprachiasmatic nucleus output to peripheral tissue. *J Neuroendocrinol* 2003; 15: 315–22.
- Wehr TA, Aeschbach D, Jr, Duncan WC. Evidence for a biological dawn and dusk in the human circadian timing system. *J Physiol* 2001; 535 (3): 937–51.
- Borboly AA, Achermann P. Sleep Homeostasis and models of sleep regulation. In: Kryger, MH. Principles and Practice of Sleep Medicine. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2005; p. 405–17.
- Cersosimo E, Triplitt C, Mandarin LJ et al. Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. [Updated 2015 May 28]. In: De L.J.Groot, P.Beck-Peccoz, G.Chrousos et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279115>
- Kohsaka A et al. Integration of metabolic and cardiovascular diurnal rhythms by circadian clock. *Endocr J* 2012; 59 (6): 447–56.
- La Fleur SE et al. Polysynaptic neural pathways between the hypothalamus, including the suprachiasmatic nucleus, and the liver. *Brain Res* 2000; 71: 50–6.

20. Buijs RM et al. Parasympathetic and sympathetic control of the pancreas: a role for the suprachiasmatic nucleus and other hypothalamic centers that are involved in the regulation of food intake. *J Comp Neurol* 2001; 431 (4): 405–23.
21. Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature* 2005; 437 (7063): 1257–63.
22. Kalsbeek A, Fliers E. Daily regulation of hormone profiles. *Handb Exp Pharmacol* 2013; 217: 185–226.
23. Reutrakul S, Van Cauter E. Interactions between sleep, circadian function, and glucose metabolism: implications for risk and severity of diabetes. *Ann NY Acad Sci* 2014; 1311: 151–73.
24. Morris CJ, Aeschbach D, Scheer FA. Circadian system, sleep and endocrinology. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 349 (1): 91–104.
25. Gamble KL et al. Circadian clock control of endocrine factors. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10 (8): 466–75.
26. Kalsbeek A et al. Circadian control of the daily plasma glucose rhythm: an interplay of GABA and glutamate. *PLoS One* 2008; 3: 3194.
27. Gooley JJ et al. Exposure to Room Light before Bedtime Suppresses Melatonin Onset and Shortens Melatonin Duration in Humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 463–72.
28. Scheer FA et al. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106 (11): 4453–8.
29. Shea SA et al. Independent circadian and sleep/wake regulation of adipokines and glucose in humans. *Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (5): 2537–44.
30. Kalsbeek A et al. The suprachiasmatic nucleus generates the diurnal changes in plasma leptin levels. *Endocrinology* 2001; 142: 2677–85.
31. Duttaroy A et al. Muscarinic Stimulation of Pancreatic Insulin and Glucagon Release is Abolished in M3 Muscarinic Acetylcholine Receptor-Deficient Mice. *Diabetes* 2004; 53: 1714–20.
32. Konogaki K. New insights to sympathetic regulation of glucose and fat metabolism. *Diabetologia* 2000; 43: 533–49.
33. Scheer FA et al. Impact of the human circadian system, exercise, and their interaction on cardiovascular function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107 (47): 20541–6.
34. Scheer FA et al. Day/night variations of high-molecular-weight adiponectin and lipocalin-2 in healthy men studied under fed and fasted conditions. *Diabetologia* 2010; 53 (11): 2401–5.
35. Monnier L. Is postprandial glucose a neglected cardiovascular risk factor in type 2 diabetes? *Eur J Clin Invest* 2000; 30 (2): 3–11.
36. Basu R et al. Effects of age and sex on postprandial glucose metabolism: differences in glucose turnover, insulin secretion, insulin action, and hepatic insulin extraction. *Diabetes* 2006; 55: 2001–14.
37. Cobelli C et al. Assessment of beta-cell function in humans, simultaneously with insulin sensitivity and hepatic extraction, from intravenous and oral glucose tests. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293: 1–15.
38. Natalucci G et al. Spontaneous 24-h ghrelin secretion pattern in fasting subjects: maintenance of a meal-related pattern. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 845–50.
39. Drazen DL et al. Effects of a Fixed Meal Pattern on Ghrelin Secretion: Evidence for a Learned Response Independent of Nutrient Status. *Endocrinology* 2006; 147: 23–30.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кицышин Виктор Петрович – д-р мед. наук, проф. 1 каф. (терапии усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВО ВМА им. С.М.Кирова.

Салухов Владимир Владимирович – д-р мед. наук, начальник 1 кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВО ВМА им. С.М.Кирова. E-mail: viasaluk@yandex.ru

Демидова Татьяна Александровна – канд. мед. наук, ассистент 1 каф. (терапии усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВО ВМА им. С.М.Кирова

Сардинов Руслан Тальгатович – канд. мед. наук, преп. 1 каф. (терапии усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВО ВМА им. С.М.Кирова