

doi : 10.52485/19986173_2022_4_19

УДК:616-008.62

Быков Ю.В., Батурин В.А.

НАРУШЕНИЕ ХОДА БИОЛОГИЧЕСКИХ ЧАСОВ У ПОДРОСТКОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА В СТАДИИ РЕМИССИИ

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310*

Цель исследования. Провести анализ хода биологических часов (восприятие течения времени) у подростков с сахарным диабетом (СД) 1 типа в стадии ремиссии.

Материалы и методы. В исследование были включены 50 подростков в возрасте от 13 до 18 лет. Группу исследования составили 25 подростков с диагнозом СД 1 типа (общая продолжительность заболевания у подростков варьировала от 2-х до 10 лет). Подростки из группы исследования получали плановую инсулинотерапию и были госпитализированы в стадии ремиссии (в плановом порядке). В группу сравнения вошли 25 пациентов, без сопутствующей патологии (условно здоровые дети). Для диагностики нарушений биологических часов была использована оригинальная программа «Ритм» (эталонная последовательность звуковых сигналов и пауз между ними), при помощи которой диагностировали нарушения восприятия времени. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты. Подростки из группы сравнения (условно здоровые дети) в целом справились с выполнением задания. Подростки с СД были склонны сильно укорачивать общую продолжительность цикла, кроме этого, такие пациенты достоверно больше недооценивали среднюю длительность сигнала и воспроизведение сигналов при схеме № 1 и 2, а также выдерживание пауз между воспроизведенными сигналами имели максимальное отклонение от «эталонной нормы». Таким образом, пациенты с СД 1 типа справились с выполнением задания гораздо хуже, по сравнению с условно здоровыми детьми ($p \leq 0,01$).

Заключение. Показано наличие нарушения в ходе внутренних биологических часов у пациентов с СД 1 типа в стадии ремиссии. Сбой в работе биологических часов может лежать в основе нарушений функции центральной нервной системы (ЦНС), как одного из ведущего осложнения при СД. Поломка в работе внутренних биологических часов, может быть одним из триггеров развития СД 1 типа. Своевременная диагностика в сбое работы биологических часов может послужить сигналом для своевременного лечения дисфункции ЦНС на фоне СД 1 типа в детском и подростковом возрасте.

Ключевые слова: сахарный диабет, ремиссия, биологические часы, центральная нервная система, подростки.

Bykov Yu.V., Baturin V.A.

DISRUPTION OF THE BIOLOGICAL CLOCK IN ADOLESCENTS WITH TYPE I DIABETES MELLITUS IN REMISSION

Stavropol State Medical University, 355017, Stavropol, Russia, Mira str., 310

The aim of the research. To analyze the operation of the biological clock (perceived passage of time) in adolescents with type 1 diabetes mellitus (DM) in remission.

Materials and methods. The study involved 50 adolescents aged 13 to 18 years. The investigational group consisted of 25 adolescents with a diagnosis of type 1 DM (with a total duration of disease in these adolescents ranging from 2 to 10 years). Adolescents from the investigational group were receiving their prescribed insulin therapy and underwent hospitalization while in remission (scheduled hospitalization). The comparison group consisted of 25 patients without concomitant pathology (conditionally healthy children). Biological clock disruption was assessed using Ritm, a purpose-designed software (relying on a reference sequence of sound signals and inter-signal pauses) that was used to detect mistakes in time perception. The critical significance level for statistical hypothesis testing was specified as $p \leq 0.05$.

Results. Adolescents from the comparison group (conditionally healthy children) were overall successful in completing the task. Adolescents with DM tended to greatly decrease the total duration of the time cycle, furthermore, these patients significantly more often underestimated the mean duration of a signal and the

sequence of signals produced under schemes No. 1 and 2. Moreover, the pauses held between produced signals in this group deviated to the highest extent from the "specified standard". Therefore, patients with type 1 DM fared much worse at the task than conditionally healthy children ($p \leq 0.01$).

Conclusion. The study has revealed the presence of biological clock disruption in patients with type 1 DM in remission. Biological clock disruption may represent an underlying cause of disruptions in the activity of the central nervous system (CNS), which comprise one of the key complications in DM. A fault in the operation of the internal biological clock may serve as one of the triggers that lead to the development of type 1 DM. Timely diagnosis of biological clock disruption may provide a signal for timely initiation of treatment of CNS dysfunction in pediatric and adolescent patients with type 1 DM.

Keywords: diabetes mellitus, remission, biological clock, central nervous system, adolescents

Сахарный диабет (СД) 1 типа это хроническое аутоиммунное заболевание, которое приводит к повышению уровня глюкозы в крови из-за разрушения инсулин-продуцирующих β -клеток поджелудочной железы [1]. Эта патология достаточно часто встречается именно у детей и подростков с пиковой заболеваемостью от 10 до 19 лет [2]. В глобальном масштабе распространенность СД 1 типа среди детей и подростков в настоящее время составляет более 1 миллиона человек [2]. Хроническое и изнуряющее течение СД в детском возрасте вызывает много осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, почек, центральной и периферической нервной системы [3].

Патофизиологические механизмы СД 1 типа у детей и подростков остаются серьезной проблемой современной эндокринологии в связи с нерешенностью многих аспектов в этом направлении [4]. Недавние исследования начинают связывать десинхронизацию биологических ритмов с нарушением промежуточного метаболизма, с доказательствами того, что дисфункция биологического ритма (его «поломка») может играть важную роль в этиологии, течении или прогнозе при СД [4; 5]. В последние годы появляется все больше доказательств того, что система биологических часов может также взаимодействовать с эндокринной системой, в том числе и влиять на выработку глюкозы [6]. Существование биологических часов также позволяет распределять во времени противоположные метаболические процессы, такие как гликогенолиз и глюконеогенез [7]. Таким образом, десинхронизация («поломка») хода биологических часов сегодня рассматривается как один из возможных патофизиологических механизмов развития СД, в том числе и в детском возрасте [8]. Имеются единичные зарубежные исследования 15-летней давности, которые показывают, что нарушения, лежащие в основе системы биологических часов, могут служить дополнительным триггером у подростков в развитии СД 2 типа [9]. Современных научных исследований на тему диагностики десинхронизации биологических часов при СД в детском возрасте ни в нашей стране, ни за рубежом на данный момент практически нет. В связи с этим нам было интересным попытаться провести анализ восприятия течения времени, как оценку хода эндогенных биологических часов у подростков с СД 1 типа.

Цель исследования: провести анализ хода биологических часов (восприятие течения времени) у подростков с СД 1 типа в стадии ремиссии.

Материал и методы. Данное исследование было проведено на базе детской городской больницы им. Г.К. Филиппского (г. Ставрополь). В исследование были включены 50 подростков в возрасте от 13 до 18 лет (средний возраст $16,19 \pm 1,22$; здесь и далее: $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – ошибка средней), среди них 27 девочек и 23 мальчика. Группу исследования составили 25 подростков (13 девочек и 12 мальчиков) больные СД 1 типа (хроническое течение). Общая продолжительность заболевания у подростков варьировала от 2-х до 10 лет, при этом средняя продолжительность составила $5,3 \pm 0,67$ лет. В группе исследования средние показатели гликированного гемоглобина (HbA1c) составили – $8,09 \pm 0,91\%$; глюкозы плазмы натощак (ГПН) – $8,51 \pm 0,73$ ммоль/л; постпрандиального уровня глюкозы (ППГ) $12,3 \pm 1,12$ ммоль/л. Все подростки из группы исследования получали плановую инсулинотерапию: инсулины ультракороткого действия – Хумалог лизпро или Аспарт + инсулины пролонгированного действия – Гларгин и Детемир. Дозы препаратов инсулина и схема введения для подростков подбирались индивидуально для каждого пациента

исходя из возраста, профиля действия инсулина, индивидуальной переносимости, а также на основании данных гликемического контроля (показателей уровней гликемии и HbA1c). Суммарная среднесуточная доза экзогенного инсулина составляла от 20 до 60 ЕД. На момент исследования подростки были госпитализированы в эндокринологическое отделение в стадии ремиссии («медовый месяц») в плановом порядке, с целью коррекции дозировки инсулиносодержащих препаратов. В качестве осложнений СД 1 типа у подростков были диагностированы: диабетическая ретинопатия – 3 подростка (12%) (у 2-х подростков непролиферативная форма, у одного – препролиферативная форма); диабетическая нейропатия – 3 подростка (12%) (у всех 3-х подростков была диагностирована хроническая сенсомоторная (дистальная) полинейропатия); нефропатия (стадия микроальбуминурии) – 1 подросток (2,5%). В группу сравнения вошли 25 пациентов (14 девочек и 11 мальчиков), которые были госпитализированы в стационар для планового оперативного лечения: тонзиллэктомия (то есть условно здоровые дети).

Критерии включения в группу исследования:

- Диагноз СД 1 типа, подтвержденный клинико-лабораторными критериями.
- Возраст пациентов от 13 до 18 лет.
- Компенсированная стадия СД 1 типа (стадия ремиссии). Под ремиссией СД 1 типа понимали минимальную потребность в экзогенном инсулине (период «медового месяца»), при которой среднесуточная доза инсулина не превышала 1-1,5 ЕД/кг массы тела.
- Длительность заболевания от 2-х лет.

Критерии исключения из группы исследования:

- Декомпенсация по основному заболеванию (СД 1-го типа), с проявлениями кетоацидоза и неконтролируемой гипергликемии.
- Подростки, имеющие сопутствующую психическую или неврологическую патологию (эпилепсия, ДЦП, депрессивные расстройства и др).
- Возраст младше 13 лет и длительность заболевания СД менее 2-х лет.

Критерии включения в контрольную группу:

- Отсутствие сопутствующих хронических соматических, психических, неврологических и эндокринных (в том числе СД) заболеваний.
- Возраст подростков от 13 до 18 лет.

Критерии исключения из контрольной группы:

- Подростки, имеющие сопутствующую психическую или неврологическую патологию (эпилепсия, ДЦП, депрессивные расстройства и др).
- Возраст младше 13 лет.

Для диагностики нарушений биологических ритмов была использована оригинальная программа «Ритм» [10], при помощи которой возможна диагностика «восприятия времени», как одного из методов оценки хода биологических часов. Используемая программа демонстрировала подросткам эталонную последовательность звуковых сигналов и пауз между ними, затем пациенты должны были выполнить тест (нажимая на клавишу персонального компьютера и параллельно прослушивая генерируемый ими самими звуковой сигнал). Были использованы две различные схемы (№ 1 и 2) сигналов и пауз, но с одинаковой частотой (1200 Гц), отличавшиеся друг от друга полным зеркальным отображением звуковых сигналов (табл. 1). При этом переоценка сигналов отмечена нами со знаком «-», а недооценка со знаком «+».

Таблица 1

Схемы сигналов и пауз при проведении тестирования

№ схемы	Последовательность и длительность (мс) сигналов и пауз	Частота Гц
1	K4-Ч1200-С2000-П500-С500-П300-С500-П1000-С500	1200
2	K4-Ч1200-С500-П1000-С500-П300-С500-П500-С2000	1200

Затем ответ записывался программой и статистически обрабатывался. Статистическую значимость отличий суммарного показателя отклонений от заданного эталона, а также

суммарные показатели между группами рассчитывали при помощи t-критерия Стьюдента (статистически значимыми считались значения при $p \leq 0,01$).

Все подростки и их родители давали информированное согласие на участие в исследовании. Статистический анализ полученных результатов измерений проводили при помощи программ STATISTICA (StatSoftInc., США). Нормальность распределения между группами пациентов определяли при помощи критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова, после чего использовали критерий Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез считали достоверными при $p \leq 0,01$.

Результаты и обсуждение. Анализ выполнения теста на воспроизведение серии эталонных временных сигналов и интервалов продемонстрировал, что подростки из группы сравнения справились с выполнением задания. При этом совокупный показатель средней длительности заданных сигналов и пауз у условно здоровых детей при выполнении первой схемы составил $3937,91 \pm 69,837$ мс, при выполнении второй схемы – $4011,546 \pm 65,255$ мс (табл. 2). Таким образом, условно здоровые дети достаточно точно выполнили задание на воспроизведение серии временных сигналов и пауз (схема № 1 и 2) и эти значения были близки к показателям «эталонной нормы» – 6500 мс. Пациенты с СД из группы исследования, в свою очередь, были склонны сильно укорачивать общую продолжительность цикла (эталон 6500 мс, воспроизведение пациентами при схеме № 1 – $2320,75 \pm 124,657$ мс, а при схеме № 2 – $2079,8 \pm 80,238$ мс), что достоверно отличалось от общей продолжительности у детей из группы сравнения ($p \leq 0,01$).

Таблица 2

Сравнительная характеристика суммарных показателей сигналов у подростков с СД 1-го типа и условно здоровых детей.

Характеристика сигнала	Группа исследования (СД 1 типа, стадия ремиссии, n=25)		Группа сравнения (Условно здоровые дети, n=25)	
	Схема № 1	Схема № 2	Схема № 1	Схема № 2
Общая длительность сигнала	$+2320,75 \pm 124,657$ мс**	$+2079,8 \pm 80,238$ мс**	$+3937,91 \pm 69,837$ мс	$+4011,546 \pm 65,255$ мс
Недооценка сигнала	$+12865,08 \pm 424,945$ мс	$+13033,96 \pm 295,491$ мс	$+7835,92 \pm 224,927$ мс	$+7153,8 \pm 146,28$ мс
Переоценка сигнала	$-935,4 \pm 236,77$ мс	$-153,16 \pm 69,77$ мс	$+3937,91 \pm 69,837$ мс	$+4011,55 \pm 65,25$ мс

Примечание: (-) – переоценка сигнала; (+) – недооценка сигнала; ** – $p \leq 0,01$; * – $p \leq 0,05$.

Если говорить о группе сравнения (условно здоровые подростки), то при анализе схемы № 1 установлено, что, длительность первого, самого продолжительного сигнала (2000 мс), была воспроизведена условно здоровыми детьми с большой переоценкой и составила 518 ± 341 мс (таблица № 3). Три последующие, одинаковые по длительности звуковые сигналы (500 мс) были воспроизведены условно здоровыми детьми уже с недооценкой также, как и детьми с СД 1 типа, однако результаты у детей из группы были сравнения более близки к «эталонной звуковой норме» и составили $+152 \pm 102$ мс; $+143 \pm 201$ мс и $+677 \pm 634$ мс соответственно (таблица 3). Выдерживание пауз между воспроизведенными сигналами в группе сравнения также недооценивалась, как и пациентами с СД 1 типа. Однако недооценка первой эталонной паузы (500 мс) была меньше и составила $+242 \pm 178$ мс, вторая эталонная пауза (300 мс) воспроизводилась более точно, и была близка к норме (длительность $+76 \pm 713$ мс). Третья пауза (1000 мс), по сравнению с подростками с СД 1-го типа, наоборот, достаточно сильно переоценивалась условно здоровыми детьми, и длительность переоценки составила 551 ± 302 мс (табл. № 3).

Таблица 3

Отклонения в длительности сигналов и пауз среди подростков
с СД 1-го типа и условно здоровых детей

Ритмическая сессия	Группа исследования (СД 1 типа, стадия ремиссии, n=25)	Группа сравнения (Условно здоровые дети, n=25)
Схема № 1		
<i>Отклонения в длительности сигналов</i>		
Сигнал 1	-2,41±54,27мс	-518±341 мс
Сигнал 2	193±462 мс	152±102 мс
Сигнал 3	244±342 мс	143±201 мс
Сигнал 4	1446±843 мс**	677±634 мс
<i>Отклонения в длительности пауз</i>		
Пауза 1	757±251 мс*	242±178 мс
Пауза 2	73±395 мс	76±723 мс
Пауза 3	273±372 мс	551±302 мс
Схема № 2		
<i>Отклонения в длительности сигналов</i>		
Сигнал 1	1124±661 мс	650±355 мс
Сигнал 2	275±223 мс	136±173 мс
Сигнал 3	317±124 мс	125±146 мс
Сигнал 4	301±318 мс	-479±561 мс
<i>Отклонения в длительности пауз</i>		
Пауза 1	259±272 мс	733±161 мс
Пауза 2	128±114 мс	72±534 мс
Пауза 3	813±202 мс**	128±291 мс

Примечание: (-) – переоценка сигнала; (+) – недооценка сигнала; ** – $p \leq 0,01$; * – $p \leq 0,05$.

Анализ схемы № 2 (зеркальное расположение сигналов и пауз по сравнению со схемой № 1) показал, что у условно здоровых пациентов недооценка для первого, второго и третьего сигнала была менее выражена по сравнению с подростками с СД 1-го типа и была ближе к «эталонной норме» (+650±355 мс; +136±173 мс и +125±146 мс соответственно). Максимальное отклонение от эталона в сторону переоценки фиксировалось именно в четвертом сигнале, который оставил -479±561 мс (эталон 500 мс). Длительность пауз также была недооценена, однако не настолько сильно, как это наблюдалось у пациентов с СД 1 типа. Так, например, первая пауза (эталон 1000 мс) была недооценена максимально и составила +733±161 мс, вторая была практически близка к эталонной норме (+72±534 мс), а третья переоценена и составила -551±301 мс.

При анализе схемы № 1 было выявлено, что первый сигнал большой продолжительности – 2000 мс был воспроизведен с пациентами с СД 1 типа достаточно точно, с переоценкой -2,41±54,27 мс (таблица № 3). Однако при воспроизведении трех последующих сигналов одинаковой продолжительности (500 мс), точность воспроизведения постепенно ухудшалась в сторону уменьшения длительности сигналов. Так, недооценка второго сигнала составила +193±462 мс, третьего +244±342 мс, и четвертого +1446±843 мс, то есть воспроизведение четвертого сигнала было менее точным, ($p \leq 0,01$). Выдерживание пауз между воспроизведенными сигналами в группе исследования при анализе схемы № 2, также отличалось от их эталонной длительности и в целом недооценивалась. Так, недооценка первой паузы (эталон 500 мс) была максимальной и составила +757±251 мс ($p \leq 0,05$), недооценка второй паузы (эталон 300 мс) была минимальной и составила +73±395 мс, а недооценка третьей паузы (1000 мс) составила +273±372 мс (табл. № 3).

Анализ схемы № 2 (зеркальное расположение сигналов и пауз, по сравнению со схемой № 1) показал максимальное отклонение от эталона в сторону недооценки именно в первом сигнале, который оставил +1124±661 мс (эталон 500 мс). Недооценка для второго, третьего и

четвертого сигнала была менее выражена и составила соответственно: $+275 \pm 223$ мс; $+3174 \pm 12$ мс и $+301 \pm 318$ мс. Недооценка для первой паузы составила $+259 \pm 272$ мс, а для второй $+128 \pm 114$ с. Интересно, что недооценка третьей паузы (500 мс) имела самые максимальные значения $+813 \pm 208$ мс ($p \leq 0,01$) в зеркальном расположении схемы № 1, мы наблюдали максимальную недооценку у этой же паузы.

Можно сделать вывод, что по сравнению с условно здоровыми детьми, подростки с СД 1 типа, согласно обработке по программе «Ритм», имели явные нарушения в ходе биологических часов. Во-первых, подростки с СД были склонны сильно укорачивать общую продолжительность цикла, во-вторых, такие пациенты достоверно больше недооценивали среднюю длительность сигнала, и в-третьих, воспроизведение сигналов при схеме № 1 и 2, а также выдерживание пауз между воспроизведенными сигналами имели максимальное отклонение от «эталонной нормы». Следовательно, пациенты с СД 1 типа справились с выполнением задания гораздо хуже по сравнению с условно здоровыми детьми. Таким образом, нами диагностировано нарушение хода биологических часов (восприятие течения времени) у подростков с СД 1 типа в стадии ремиссии.

Можно предположить, что патологическая (ускоренная) работа биологических часов, выявленная у пациентов с СД 1 типа, может являться как следствием, так и триггером дисфункции ЦНС на фоне данного заболевания (в связи с тем, что восприятие времени – это важный диагностический показатель нарушения в работе ЦНС). Полученные нами данные, подтверждают ранее представленные результаты о том, что нарушения в ходе работы биологических часов могут быть как следствием, так и причиной патологических процессов при различных заболеваниях, в том числе и при патологиях ЦНС [11].

Полученные результаты демонстрируют наличие нарушения в ходе внутренних биологических часов у пациентов с СД 1 типа в стадии ремиссии. Этот факт подтверждается выявленным нарушением «восприятия времени», который является важным критерием адаптационных возможностей и «поломки» биологических часов [10]. Диагностируемое нами укорочение общей продолжительности цикла, недооценка средней длительности сигнала, воспроизведение сигналов и выдерживание пауз между сигналами имели максимальное отклонение от «эталонной нормы», что может говорить о сбое хода биологических часов у пациентов с СД 1 типа в сторону их ускорения. Наши данные подтверждают гипотезу о том, что сбой в работе биологических часов может лежать в основе нарушений функции ЦНС, как одного из ведущего осложнения при СД [12]. Возможно, что «поломка» в работе внутренних биологических часов может быть не только следствием протекающего заболевания, но и одним из триггеров развития СД 1 типа. Можно предположить, что своевременная диагностика в сбое работы биологических часов на фоне течения данного заболевания может послужить сигналом для своевременного (возможно и профилактического) лечения дисфункции ЦНС на фоне СД 1 типа в детском и подростковом возрасте. Выводы исследования имеют предварительный характер. Данная работа имела определенные ограничения: открытый дизайн исследования, отсутствия методик рандомизации и ослепления. Необходимы дальнейшие исследования в данной области с применением более строгих критериев доказательной медицины.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Сведения о вкладе каждого автора в работу:

Быков Ю. В. (80%) – разработка дизайна исследования, литературный поиск и анализ по заявленной теме, сбор материала, оценка соответствия критериям включения/исключения, статистическая обработка материала, написание текста статьи.

Батурин В. А. (20%) – коррекция дизайна исследования, дополнения по выводам, утверждение окончательного варианта.

Список литературы:

1. Atkinson M.A., Eisenbarth G.S., Michels A.W. Type 1 diabetes. *The Lancet*. 2014. 383(9911). 69–82. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60591-7.
2. Brew-Sam N., Chhabra M., Parkinson A., Hannan K., Brown E., Pedley L., Brown K., Wright K., Pedley E., Nolan C.J., Phillips C., Suominen H., Tricoli A., Desborough J. Experiences of Young People and Their Caregivers of Using Technology to Manage Type 1 Diabetes Mellitus: Systematic Literature Review and Narrative Synthesis. *JMIR Diabetes*. 2021. 6(1). e20973. DOI: 10.2196/20973.
3. Ziegler R., Neu A. Diabetes in Childhood and Adolescence. *Dtsch Arztebl Int*. 2018. 115(9). 146–156. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0146.
4. 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.
5. Sridhar G.R., Sanjana N.S.N. Sleep, circadian dysrhythmia, obesity and diabetes. *World J Diabetes*. 2016. 7(19). 515–522. DOI: 10.4239/wjd.v7.i19.515.
6. Henry C.J., Kaur B., Quek R.Y. Chrononutrition in the management of diabetes. *Nutr Diabetes*. 2020. 10(1). 6. DOI: 10.1038/s41387-020-0109-6.
7. Kalsbeek A., Yi C.X., La Fleur S.E., Fliers E. The hypothalamic clock and its control of glucose homeostasis. *Trends Endocrinol. Metab*. 2010(21).02–410. DOI: 10.1016/j.tem.2010.02.005.
8. Pilon N.J., Loos R.J.F., Marshall S.M., Zierath J.R. Metabolic consequences of obesity and type 2 diabetes: Balancing genes and environment for personalized care. *Cell*. 2021. 184(6). 1530–1544. DOI: 10.1016/j.cell.2021.02.012
9. Kreier F., Kalsbeek A., Sauerwein H.P., Fliers E., Romijn J.A., Buijs R.M. "Diabetes of the elderly" and type 2 diabetes in younger patients: possible role of the biological clock. *Exp Gerontol*. 2007. 42(1-2). 22–27. DOI: 10.1016/j.exger.2006.07.004.
10. Батурин В.А., Губарева Л.И., Вороненко И.Н., Батурин М.В. Метод компьютерной оценки ритмического воспроизведения заданных временных отрезков. Методические рекомендации. Ставрополь, Изд.: СтГМА. 2005. 8.
11. Roenneberg T., Merrow M. The Circadian Clock and Human Health. *Curr Biol*. 2016. 26(10). R432–43. DOI: 10.1016/j.cub.2016.04.011.
12. Gaikwad S. The biological clock: future of neurological disorders therapy. *Neural Regen Res*. 2018. 13(3). 567–568. DOI: 10.4103/1673-5374.228764

References:

1. Atkinson M.A., Eisenbarth G.S., Michels A.W. Type 1 diabetes. *The Lancet*. 2014. 383(9911). 69–82. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60591-7.
2. Brew-Sam N., Chhabra M., Parkinson A., Hannan K., Brown E., Pedley L., Brown K., Wright K., Pedley E., Nolan C.J., Phillips C., Suominen H., Tricoli A., Desborough J. Experiences of Young People and Their Caregivers of Using Technology to Manage Type 1 Diabetes Mellitus: Systematic Literature Review and Narrative Synthesis. *JMIR Diabetes*. 2021. 6(1). e20973. DOI: 10.2196/20973.
3. Ziegler R., Neu A. Diabetes in Childhood and Adolescence. *Dtsch Arztebl Int*. 2018. 115(9). 146–156. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0146.
4. 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.
5. Sridhar G.R., Sanjana N.S.N. Sleep, circadian dysrhythmia, obesity and diabetes. *World J Diabetes*. 2016. 7(19). 515–522. DOI: 10.4239/wjd.v7.i19.515.
6. Henry C.J., Kaur B., Quek R.Y. Chrononutrition in the management of diabetes. *Nutr Diabetes*. 2020. 10(1). 6. DOI: 10.1038/s41387-020-0109-6.
7. Kalsbeek A., Yi C.X., La Fleur S.E., Fliers E. The hypothalamic clock and its control of glucose homeostasis. *Trends Endocrinol. Metab*. 2010(21).02–410. DOI: 10.1016/j.tem.2010.02.005.

8. Pilon N.J., Loos R.J.F., Marshall S.M., Zierath J.R. Metabolic consequences of obesity and type 2 diabetes: Balancing genes and environment for personalized care. *Cell*. 2021. 184(6). 1530-1544. DOI: 10.1016/j.cell.2021.02.012.
9. Kreier F., Kalsbeek A., Sauerwein H.P., Fliers E., Romijn J.A., Buijs R.M. "Diabetes of the elderly" and type 2 diabetes in younger patients: possible role of the biological clock. *Exp Gerontol*. 2007. 42(1-2). 22-27. DOI: 10.1016/j.exger.2006.07.004
10. Baturin V.A., Gubareva L.I., Voronenko I.N., Baturin M.V. Method for computer evaluation of rhythmic reproduction of given time intervals. Guidelines. Stavropol', Izd.: StGMA. 2005. 8. in Russian.
11. Roenneberg T., Merrow M. The Circadian Clock and Human Health. *Curr Biol*. 2016. 26(10). R432-43. DOI: 10.1016/j.cub.2016.04.011.
12. Gaikwad S. The biological clock: future of neurological disorders therapy. *Neural Regen Res*. 2018. 13(3). 567–568. DOI: 10.4103/1673-5374.228764.