

ЧАСТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ «РЕАВИЗ»

На правах рукописи

Грибанов Игорь Андреевич

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА
НА ФОНЕ НАРУШЕНИЯ ОКОЛОСУТОЧНЫХ РИТМОВ

3.1.18 – Внутренние болезни

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Зарубина Елена Григорьевна

Самара – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1 Метаболический синдром	10
1.2 Основные причины нарушения околосуточных ритмов	16
1.3 Анализ взаимосвязи метаболического синдрома и нарушения околосуточных ритмов	23
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	26
2.1 Дизайн исследования	26
2.2 Характеристика групп исследования	29
2.3 Методы исследования.....	32
ГЛАВА 3 ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА НА ФОНЕ НАРУШЕНИЯ ОКОЛОСУТОЧНЫХ РИТМОВ	40
3.1 Нарушение околосуточных ритмов при метаболическом синдроме.....	40
3.2 Влияние нарушения околосуточных ритмов на клиническую картину метаболического синдрома	57
3.3 Функциональные изменения, вызванные нарушением околосуточных ритмов, у пациентов с метаболическим синдромом	80
3.4 Особенности микроциркуляции при нарушении околосуточных ритмов.....	89
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	101
ВЫВОДЫ	118
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	120
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	121
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	122
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	124
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА	145

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Метаболический синдром (МС) в XXI веке все больше приобретает черты пандемии, а тяжесть его течения возрастает на фоне неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды [93; 42]. В наши дни, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ожирением в развитых странах страдает около 30 % населения [64]. Ожирение, как один из компонентов МС, признано ВОЗ наиболее значимой проблемой общественного здоровья во всем мире [43].

Артериальная гипертензия (АГ), также являющаяся компонентом метаболического синдрома, – один из важнейших факторов смертности от сердечно-сосудистых осложнений [19; 27]. С ростом распространенности МС, популяция лиц, страдающих АГ, может достигнуть 1,5 миллиарда человек к 2025 году [24]. Необходимо отметить, что метаболический синдром повышает риск возникновения целого ряда заболеваний, в частности, увеличивает вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний и повышает смертность в этой группе пациентов из-за развития инфарктов, инсультов, сердечной недостаточности [30; 41; 149]. Изучаются особенности клинической картины фибрилляции предсердий при метаболическом синдроме [21].

Одним из начальных проявлений МС могут являться микроциркуляторные нарушения, которые выявляются у 30 % пациентов [180]. МС многократно увеличивает риски развития сахарного диабета (СД) 2 типа, и также обсуждается его роль в развитии желудочно-кишечной патологии и онкологии [26; 150; 189].

И если еще 20–30 лет назад причиной МС считали преимущественно нарушение режима и качества питания, то в настоящее время эта проблема начинает оцениваться более всесторонне, в том числе с социально-экономических, генетических, геофизических и других позиций [23].

В наши дни сложность и полиэтиологичность МС уже не вызывает сомнения [93].

В последние годы стали появляться данные о влиянии на развитие МС нарушений метаболизма, связанных с изменением биоритмов населения под

воздействием внешних факторов [102]. В связи с этим все острее встает вопрос не только ранней диагностики и профилактики развития данного синдрома, но и вопросы, связанные с более подробным изучением особенностей его течения [130].

На протяжении всей эволюции человечество жило и развивалось в соответствии со своими биологическими ритмами, которые обеспечивали приспособление организма к факторам внешней и внутренней среды, обеспечивая нормальную синхронность функционирования всех его составляющих [79].

Однако в последнее столетие из-за бурного развития промышленности, появления новых технологий, требующих круглосуточных производственных процессов, освоения ранее неиспользованных земель на Крайнем Севере, в заполярных областях, появилась достаточно значимая часть населения, которая работает в условиях нарушения естественных биоритмов: при круглосуточной искусственной освещенности, в районах полярных дней и ночей, когда возможно формирование нарушения регуляции биологических ритмов, связанного с внешним воздействием [37; 54]. Это приводит к вынужденному отсутствию сна в темное время суток. Сон является важной составляющей жизни человека, необходимой для восстановления физических и психических сил [16]. Отсутствие сна оказывает выраженное негативное влияние на организм человека [39].

В этих условиях все чаще речь идет о формировании новых форм заболеваний, которые многие ученые относят к условной группе болезней цивилизации [67]. Одной из них в настоящее время является проблема, связанная с увеличением веса и развитием метаболического синдрома.

Важной задачей в этих условиях является детальное изучение характера влияния современных негативных факторов на организм пациентов, а также выявление особенности течения уже сформированной патологии под их воздействием.

Степень разработанности темы

В настоящее время установлено, что метаболический синдром – полиэтиологическое патологическое состояние, способствующее развитию многих заболеваний, являющихся основной причиной инвалидизации и высокой смертности населения. Проблемы диагностики и лечения метаболического синдрома активно

дискутируются. Рост заболеваемости требует улучшения подходов в профилактике, диагностике, и немедикаментозном лечении данного патологического состояния. В научной литературе большее внимание уделено изучению соматической составляющей метаболического синдрома, тогда как внешние факторы остаются без должного внимания, что снижает эффективность лечения и профилактики. К таким факторам относится и работа в ночное время. По данным, полученным рядом ученых, МС может быть ассоциирован с нарушением околосуточных ритмов и быть одной из причин нарушения обмена веществ [138].

Целью исследования является определение особенностей течения метаболического синдрома и его компонентов на фоне нарушения околосуточных ритмов.

Задачи исследования:

1. Выявить у пациентов с метаболическим синдромом основные показатели нарушения околосуточных ритмов.

2. Определить уровень мелатонина в сыворотке крови у пациентов с разной длительностью нарушений околосуточных ритмов.

3. Изучить связь между компонентами метаболического синдрома и уровнем мелатонина в крови, параметрами сосудистого тонуса, показателями циркадного ритма, вегетативными проявлениями.

4. Оценить течение метаболического синдрома и его компонентов в зависимости от длительности нарушения околосуточных ритмов.

5. Установить влияние нарушений околосуточных ритмов на особенности течения метаболического синдрома и определить медицинские ограничения для работы в ночную смену у пациентов с метаболическим синдромом.

Научная новизна исследования

Определена выраженность нарушений околосуточных ритмов у пациентов с метаболическим синдромом в зависимости от уровня мелатонина на протяжении периода наблюдения длительностью до 10 лет.

Установлено негативное влияние нарушений циркадианных ритмов на течение метаболического синдрома, характеризующееся большей частотой артериальной гипертензии, сахарного диабета, ишемической болезни сердца, дислипидемии, инсомнии.

Выявлены механизмы формирования нарушений циркадианных ритмов у лиц с различными компонентами метаболического синдрома в зависимости от длительности их воздействия.

Уточнены механизмы, влияющие на особенности течения метаболического синдрома на фоне нарушения циркадианных ритмов.

Теоретическая и практическая значимость

Определены параметры нарушения околосуточных ритмов у пациентов с метаболическим синдромом.

Подтверждена связь между уровнем мелатонина в сыворотке крови и выраженностью проявлений метаболического синдрома, а также такими нарушениями, как субдепрессивное состояние по шкале Цунга и инсомния на фоне нарушения околосуточных ритмов.

Определены медицинские ограничения для работы в ночную смену лиц с метаболическим синдромом с перспективой разработки дальнейшей реабилитации пациентов.

В результате проведенной научной работы автором получен патент № 2778003 «Способ прогнозирования риска развития метаболического синдрома у лиц мужского пола молодого возраста 18–44 лет, работающих в ночное время».

Основные положения, выносимые на защиту

1. Основными параметрами, характеризующими нарушение околосуточных ритмов у пациентов с метаболическим синдромом, являются снижение уровня мелатонина в течение суток, нарушение ритма и качества сна, наличие субдепрессивного состояния по самоопроснику Цунга, снижение концентрации внимания и циркадианного индекса.

2. Особенности течения метаболического синдрома на фоне нарушения околосуточных ритмов зависят от степени и длительности снижения уровня

мелатонина и проявляются усилением симпатических влияний, повышением уровня кортизола, активизацией перекисного окисления липидов, формированием эндотелиальных и микроциркуляторных нарушений, что ухудшает течение ишемической болезни сердца, гипертонической болезни и сахарного диабета 2 типа.

3. Установлена связь между длительностью метаболического синдрома, уровнем мелатонина и частотой развития артериальной гипертензии, дислипидемии IIb типа, ишемической болезни сердца, нарушений углеводного обмена и формированием сахарного диабета. Определены факторы, диктующие необходимость исключения работы в ночное время у лиц с метаболическим синдромом, которые работают в ночную смену.

Личный вклад автора

Личное участие автора заключалось в том, что им был спланирован дизайн исследования, сформулированы цель и задачи данного исследования, произведен обзор современной тематической литературы. В ходе сбора материала участвовал в обследовании и наблюдении пациентов, включенных в исследование. Провел анализ полученных в ходе исследования данных с использованием статистических методов обработки. Выводы и практические рекомендации были сформированы и разработаны автором. Основные положения диссертации также были опубликованы автором проведенного исследования.

Методология и методы исследования

Методическая основа исследования поставлена в соответствии с целью и задачами. В работе использовались системный научный подход, научные принципы объективности, принцип единства теории и практики, принципы доказательной медицины, практической реализуемости, принципы контролируемого исследования и статистического анализа.

Внедрение результатов исследования

Способ прогнозирования риска развития метаболического синдрома у лиц мужского пола молодого возраста 18–44 лет, работающих в ночное время, внедрен в практику терапевтической помощи многопрофильной клиники Медицинского университета «Реавиз». Результаты работы внедрены в работу поликлинического

отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Самарской области «Самарская городская больница №4».

Результаты исследования используются в преподавании на кафедре внутренних болезней Медицинского университета «Реавиз» при освоении дисциплин «Факультетская терапия», «Госпитальная терапия», используются в преподавании по программам дополнительного профессионального образования и переподготовки врачей-терапевтов, кардиологов, врачей общей практики на курсах повышения квалификации в рамках непрерывного медицинского образования, на факультете непрерывного образования в рамках программ: «Болезни сердечно-сосудистой системы», «Инновационные технологии в кардиологии».

Степень достоверности и апробация работы

Статистическая обработка данных была выполнена с применением пакета прикладных программ Statistica for Windows 6.0. В соответствии с поставленными задачами исследования выполнялся расчет частотных таблиц, как одномерных, так и многоуровневых и расчет элементарных статистик: среднее значение (M), ошибки средних (m), расчет долей (%); сравнительный анализ качественных параметров в исследуемых группах с применением непараметрического метода коэффициента корреляции квадратов Пирсона (χ^2), где r – коэффициент корреляции. Корреляционная связь считалась сильной при коэффициенте корреляции $r > 0,7$. При сравнении показателей использовался критерий Стьюдента. Различие считалось достоверным при $p < 0,05$.

Материалы исследования были представлены на: X межвузовской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием (Самара, 2020), XI межвузовской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием (Самара, 2021), межрегиональной научно-практической конференции «Реабилитация – медико-социальная проблема XXI века» (Самара, 2022), XII межвузовской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием (Самара, 2022), межрегиональной научно-практической конференции

«Организация диагностики, лечения и реабилитации коронавирусной инфекции и ее осложнений у ветеранов войны и труда» (Самара, 2022).

Публикации

Результаты работы представлены в 6 публикациях, 4 из которых – статьи в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки РФ (в том числе одна публикация в журнале, входящем в базу цитирования SCOPUS), один патент на изобретение.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 148 страницах машинописного текста, иллюстрирована 17 рисунками и 41 таблицей; состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Список литературы содержит 220 литературных источников, из них 44 отечественных и 176 зарубежных.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Метаболический синдром

В настоящее время значительный интерес как для исследователей, так и для практических врачей разных специальностей, представляет метаболический синдром, характеризующийся наличием у пациента ряда компонентов: абдоминального ожирения, первичной АГ, снижения эффективности воздействия гормона инсулина на периферические ткани – инсулинорезистентности (ИР), нарастания концентрации инсулина в крови – гиперинсулинемии (ГИ), нарушения толерантности к глюкозе (НТГ), нарушения липидного обмена и повышения концентрации уратов в крови [27; 154].

Чрезмерное потребление пищи и снижение физической активности, характерные для современного образа жизни, привели к резкому увеличению распространенности ожирения [29; 119], что сопровождается повышенной частотой других метаболических нарушений, в том числе, помимо прочих, метаболического синдрома, сахарного диабета 2 типа (СД2), сердечно-сосудистых заболеваний и некоторых видов рака [130; 164].

Метаболический синдром – это синдром, при развитии которого характерно повышение количества адипоцитов в висцеральном анатомическом пространстве, снижение чувствительности периферических тканей к действию гормона инсулина и увеличение концентрации инсулина в крови, которые в комплексе приводят к развитию нарушений таких видов обмена как: углеводный, липидный, пуриновый и к артериальной гипертензии [93].

Критериями метаболического синдрома по классификации ВОЗ (1998 г.) служат: наличие уровня глюкозы сыворотки крови более 6,1 ммоль/л во время произвольного определения и/или уровня глюкозы крови через 2 ч, в рамках перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) – более 7,8 ммоль/л наряду с двумя или более дополнительными критериями из следующих:

1. Уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови менее 0,9 ммоль/л у лиц мужского пола, менее 1,0 ммоль/л – у женского пола.
2. Триглицериды > 1,7 ммоль/л.
3. Соотношение окружности талии (ОТ) и окружности бедер (ОБ): для мужчин > 0,9; для женщин > 0,85, индекс массы тела (ИМТ) > 30 кг/м².
4. Уровень артериального давления > 140/90 мм рт. ст.

Эксперты ВОЗ охарактеризовали метаболический синдром как «пандемию XXI века» [186]. В академической среде нет единого мнения о критериях диагностики метаболического синдрома. В настоящий момент существует три наиболее распространенных набора диагностических критериев (таблица 1.1) [85].

Таблица 1.1 – Критерии диагностики метаболического синдрома

Параметры	Критерии диагностики		
	ВОЗ [154] (1998)	NCEP АТРИИ [91] (2005)	IDF [122] (2005)
Глюкоза, ммоль/л	ИР (СД2, НТГ, гипергликемия натощак)	≥ 6,1	≥ 5,6
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	≤ 0,9 (муж.) < 1,0 (жен.)	< 1,0 (муж.) < 1,3 (жен.)	< 1,03 (муж.) < 1,29 (жен.)
Триглицериды, ммоль/л	≥ 1,7	≥ 1,79	≥ 1,7
Ожирение	ОТ/ОБ > 0,9 (муж.) ОТ/ОБ > 0,85 (жен.) ИМТ ≥ 30	ОТ ≥ 102 (муж.) ОТ ≥ 88 (жен.)	ОТ ≥ 94 (муж.) ОТ ≥ 80 (жен.)
Артериальное давление, мм рт. ст.	≥ 140/90	≥ 130/85	≥ 130/85

В связи с отсутствием единого мнения в мировом сообществе касательно диагностических критериев метаболического синдрома, по совокупности отдельных исследований трудно судить о его распространенности [186].

По данным международного исследования INTERHEART, метаболический синдром присущ в среднем 26 % мирового взрослого населения [94]. Эпидемиологические исследования показали, что распространенность метаболического синдрома продолжает расти в большинстве развитых и

развивающихся стран, захватывая 20–30 % взрослого населения. Хотя не все люди с ожирением страдают этим синдромом, основной движущей силой распространенности метаболического синдрома является фактическая эпидемия ожирения [68].

Проблема избыточного веса вместе с несколькими метаболическими нарушениями и/или заболеваниями нередко является предметом исследований. Согласно ВОЗ в 2015 году свыше 1,9 миллиарда человек от 18 лет и более имели избыточный вес, причем среди них свыше 600 миллионов имели ожирение. Доля мужчин с ожирением достигла 11 %, а женщин – 15 % [74]. По прогнозам к 2030 году почти 2/3 населения мира или 3,3 миллиарда человек будут иметь избыточный вес (2,2 миллиарда) и ожирение (1,1 миллиарда) в случае, если продлятся имеющиеся тренды числа людей с ожирением [49]. В Российской Федерации крупным эпидемиологическим исследованием ожирения, как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний, служит «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации» (ЭССЭ-РФ). По данным на 2017 год ожирение по индексу массы тела регистрировалось у 27,9 % мужчин и 31,8 % женщин [40].

За прошедшее десятилетие ученые стали рассматривать многие метаболические нарушения и/или заболевания, связанные с ожирением, в совокупности и выдвигать предположения об общем характере таких состояний. Соответственно, был сформирован единый взгляд на такую острую медико-социальную проблему, как метаболический синдром. На данном этапе метаболический синдром обобщает в себе совокупность метаболических нарушений или заболеваний, которые могут стать причинами преждевременного развития атеросклероза и его комплексных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Часть авторов считает необходимым расширить границы такого понятия как метаболический синдром и включить в него, кроме упомянутых заболеваний и состояний, ранний атеросклероз/ишемическую болезнь сердца; нарушения гемостаза; стеатоз печени и синдром обструктивного апноэ во сне, микроальбуминурию и др. [58; 70].

Степень распространенности метаболического синдрома стала такой значительной, что по мнению экспертов ВОЗ стала приобретать черты глобальной эпидемии [186]. Согласно многим серьезным эпидемиологическим исследованиям распространенность МС колеблется от 20 % в странах Западной Европы до 45 % в Индии [117; 51].

Одним из самых информативных исследований по распространенности МС в популяции были данные недавнего метаанализа 69 исследований, проведенных в Иране. Была получена информация о том, что общая распространенность метаболического синдрома составила 30,4 % (95 % доверительный интервал (ДИ): 28,3–32,6) без существенной гетерогенности по диагностическим критериям. Значительная тенденция к увеличению ($p < 0,001$) наблюдалась в разных возрастных группах, поскольку метаболический синдром увеличился с 12,1 % (95 % ДИ: 9,37–15,6) в возрастной группе 20–29 лет до 51,7 % (95 % ДИ: 47,4–56,4) в возрастной группе старше 60 лет [177].

В недавнем исследовании, проведенном в Узбекистане, производилась оценка распространенности МС у пациентов, скончавшихся от сердечно-сосудистых осложнений или внезапной сердечной смерти, оценивались данные 1639 пациентов с использованием критериев ВОЗ 1999 года. Распространенность МС составила 59,4 %, статистически достоверных различий в распространенности МС у мужчин и женщин выявлено не было ($p < 0,05$) [20].

По данным исследования 2022 года, изучающего распространенность и частоту встречаемости метаболического синдрома у жителей Магаданской области Российской Федерации, согласно критериям АТР III, NCEP и IDF, метаболический синдром чаще встречается среди пожилых людей – 47 % в сравнении с рабочим возрастом (21 %) и юношами (3 %). Была обнаружена более высокая частота как основных, так и дополнительных факторов метаболического синдрома среди пожилых [1].

В исследовании, проведенном в Казахстане, участниками которого были ученики двух школ г. Семей, было выявлено, что компоненты метаболического

синдрома имели место в 16,8 % (331) случаев [32]. Это показывает высокую распространенность компонентов у детей и подростков.

Причиной роста распространенности МС является урбанизация, чрезмерное питание и развитие ожирения, наравне с гиподинамией [68; 158].

Тем не менее, важность МС не сводится лишь к его большой распространенности. По некоторым данным, среди пациентов с МС возрастают риски основных сердечно-сосудистых событий: инсульта, инфаркта миокарда, внезапной сердечной смерти [57; 114].

Процесс усиления сердечно-сосудистых заболеваний, вызванных атеросклерозом, в первую очередь ИБС, оказывается подобен цепи событий от сердечно-сосудистых факторов риска, в т.ч. сахарного диабета, дислипидемии, АГ, курения и висцерального ожирения, ведущих к прогрессированию атеросклероза, появлению ИБС, инфаркта миокарда, гипертрофии и дилатации левого желудочка, что в конце концов ведет к нарушению диастолической и/или систолической функции левого желудочка, хронической сердечной недостаточности и смерти [2; 31; 36].

Состояние органов желудочно-кишечного тракта оказывает непосредственное влияние на развитие МС, а также они являются органами-мишенями при данном кластере неблагоприятных факторов. Неправильное пищевое поведение, гормональный сбой пищеварительного тракта, особенности деятельности поджелудочной железы, печени, дисбаланс микробиоценоза толстой кишки – основные патогенетические причины, ведущие к возникновению МС [205]. Найдена взаимосвязь нарушений липидного и углеводного обмена, вызванных ИР, с рядом заболеваний, таких как язвенная болезнь, хронический гастродуоденит, панкреатит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, синдром раздраженного кишечника, желчнокаменная болезнь [9; 18; 153]. Некоторые исследователи предлагают формировать группы заболеваний желудочно-кишечного тракта, которые они называют «метаболической триадой» [154]. Эти группы включают нарушения функции пищевода, которые проявляются в основном частыми внепищеводными симптомами и не обнаруживаются при эндоскопии, нарушения функции кардии и грыжи пищеводного отверстия

диафрагмы. Кроме того, эти группы включают заболевания печени и желчного тракта, такие как неалкогольный стеатогепатит, холестероз желчного пузыря и желчнокаменная болезнь, а также заболевания толстой кишки, такие как дивертикулез, гипомоторная дискинезия и полипы [152].

При МС растет риск появления неалкогольной жировой болезни печени [22; 65]. Внутреннее поражение токсинами, продуцируемыми микробиотой, у пациентов с дисбиозом кишечника ведет к проблемам со стороны ретикулоэндотелиальной системы, ослаблению антиоксидантной защиты организма, увеличению содержания модифицированных липопротеинов в крови [88; 110]. Итогом таких изменений становится снижение синтеза желчных кислот и переключение метаболизма печени на синтез холестерина (ХС). В результате возникает «порочный круг»: нарушение кишечной микрофлоры, постепенное увеличение уровня эндотоксинов – нарушенная циркуляция желчных кислот – постепенно нарастающая дисфункция печени – нарастающие нарушения липидного обмена – нарушение гистологической структуры печени – развитие жировой инфильтрации, фиброза – нарушение обмена липидов – поддержание нарушенной кишечной микрофлоры [128].

Избыточный вес и ожирение при МС существенно увеличивают риск остеоартроза суставов. У женщин он возникает чаще, даже при небольшом избытке массы тела [155].

В 90-х гг. XX века возникла теория о коморбидности МС и мочекаменной болезни (МКБ). В работе NHANES III, проводимой в США с 1988 по 1994 гг., была показана четкая связь между МС и случаями МКБ. Ученые обнаружили, что присутствие одновременно более 4-х составляющих МС, выявленного по критериям NCEP, повышает риск МКБ вдвое [151; 165]. В работах некоторых авторов отмечается, что ожирение сопровождается изменением биохимического состава мочи, в т.ч. фосфатов, оксалатов, мочевой кислоты и цитрата. Такие биохимические нарушения указывают на связь между МС и МКБ [207].

Принимая во внимание описанное выше, становится очевидно, что ранее проблемы МС изучались в первую очередь эндокринологами, терапевтами и

кардиологами. На настоящий момент и врачи-гинекологи начинают сталкиваться с проблемой МС. Причиной этого послужило то, что у лиц женского пола МС является часто встречающейся причиной возникновения синдрома поликистозных яичников, ановуляторного бесплодия, внутриутробной смерти плода, гиперплазии эндометрия, рака эндометрия, заболеваний молочных желез [135; 148; 166].

Следовательно, необходимо признать МС актуальной проблемой современной медицинской науки, что подтверждается его широким распространением, постепенным «омоложением», а также коморбидным характером. Этот факт позволяет расценивать метаболический синдром как мультидисциплинарную проблему, так как с ней приходится сталкиваться различным специалистам: эндокринологам, терапевтам, кардиологам, нефрологам, гинекологам, гастроэнтерологам и т.д. Сложность проблемы определяется недостаточно изученными причинами и механизмами развития метаболического синдрома.

1.2 Основные причины нарушения околосуточных ритмов

Здоровый организм человека представляет собой хорошо скоординированную, саморегулирующуюся, сложную комплексную систему осцилляторов, при взаимодействии которых, благодаря широко разветвленной системе, достигается синхронизированная координация многих биологических процессов во времени [37; 175; 219]. Такое взаимодействие достигается благодаря работе всех органов и систем человеческого организма по сложно организованной циркадианной программе, где место центрального источника биологического ритма является гипоталамус, а именно его супрахиазматическое ядро (СХЯ) [168]. Адаптация жизнедеятельности организма к условиям постоянно меняющейся внешней среды становится достижимой благодаря циркадианной программе [37; 159].

Важные структурно-функциональные отличительные черты системы контроля циркадных ритмов можно охарактеризовать следующими положениями:

- центральную позицию занимает супрахиазматическое ядро гипоталамуса, оно является основным источником биоритма. СХЯ генерирует циркадные ритмы

для других отделов центральной нервной системы и всего организма, это применимо в тех случаях, когда внутренняя цикличность составляет около двадцати четырех часов [60];

- в ядре каждой клетки человеческого организма имеется биологический механизм циркадной периодической активации генов, который синхронизирует ритм своей работы с СХЯ [171];

- эффективная работа биологических часов возможна только при постоянном получении внешних сигналов, получаемых СХЯ через такие каналы как:

- а) ретино-гипоталамический тракт – является прямым путем передачи;

- б) латеральное коленчатое тело – является косвенным путем передачи.

Синхронизация СХЯ с солнечным циклом протекает посредством нервных импульсов, которые поступают от богатых меланопсином ганглионарных клеток сетчатки глаза [46].

СХЯ доставляет свои сигналы следующими способами:

- серотонинергическими путями от мозгового шва;

- секрецией мелатонина шишковидной железой [48].

Серотонинергические проводящие пути от ядер шва мозга ведут несветовые сигналы к СХЯ. Социальные источники ритма (периодичность труда или учебных занятий) имеют прямое или не прямое влияние на СХЯ, так как они задают момент приема пищи, отхода ко сну, физических нагрузок и промежутки действия солнечного света [201; 211]. Центральный источник циркадных ритмов включен в прямые и обратные связи с центрами контроля сна;

- сигналы из СХЯ передаются в гормональную и вегетативную регуляцию периферических органов преимущественно через перивентрикулярное ядро гипоталамуса, образуя связь циркадных ритмов и нейрогуморальных механизмов контроля организма [132].

Причины, которые определяют ритм биологических реакций, происходящих в человеческом организме, именуется синхронизаторами. Важнейшим из них

является цикл смены света и темноты, продолжительность периода солнечного астрономического дня [203; 212].

Фотоны света улавливаются рецепторами клеток сетчатки, в состав которых входит пигмент меланопсин [140]. Далее импульс следует по ретиногипоталамическому тракту до СХЯ, расположенному в гипоталамусе [173]. В дальнейшем импульс следует в шишковидную железу (эпифиз) [187]. При стимуляции эпифиза начинает производиться гормон мелатонин [181]. Ритм выделения мелатонина имеет циклическую природу [107]. Фотоны света, попадая на сетчатку, снижают выделение мелатонина, поэтому ночью его выделяется значительно больше, чем при дневном освещении [211]. Шишковидная железа синхронизирует работу периферических органов и тканей посредством уровня мелатонина в крови [124].

Кроме названного, возможным фактором синхронизации следует признать нейропептиды: вазоактивный кишечный полипептид (VIP), гастрин-рилизинг пептид (GRP) [167]. Более того, в работу по синхронизации внутри СХЯ включены сигналы, использующие субъединицу G-белка G_i/o [213]. Рядом авторов предложена концепция взаимной связи, когда нейромедиатор производится с циркадным ритмом и действует через обратную связь на «внутренние часы» [24; 72; 120]. В двух недавних работах описывались последствия целенаправленного изменения генов, кодирующих VIP или его рецептор VPAC2 [168; 206]. В обоих случаях утрачена синхронность между нейронами СХЯ, а также многие иные нейроны оказались аритмичными. Аналогично, ингибирование натриевых каналов тетродотоксином рассинхронизирует и уменьшает колебательную активность в тактовых нейронах. Электрическое воздействие на тактовые нейроны в экспериментальной модели (на примере дрозофилы) тормозит их свободную активность. Следовательно, активность на мембране нейронов, возможно, имеет особую роль в синхронизации внутриклеточных ритмов [172].

Система контроля циркадных ритмов организма нацелена на синхронизацию работы важнейших физиологических механизмов: циклы «сон–бодрствование», терморегуляция, эндокринная, иммунная, сердечно-сосудистая системы и

процессы обмена веществ, клеточный цикл, гормональная секреция и др. [89; 92; 115]. В настоящее время бесспорен факт, что механизмы биологических ритмов точно определяют эффективность работы всего организма [188]. Важная адаптационная роль изменения ритма и интенсивности работы биологических систем организма заключается в том, что высокую работоспособность необходимо поддерживать в светлое время суток, в то время как в темное время суток работоспособность снижается. Очень важным становится синхронность работы центральных и периферических механизмов задания циркадной ритмичности, имеющими связь со средовыми (социальными) факторами ритма [69; 73; 197].

Таким образом, механизмы контроля циркадных ритмов исследованы достаточно подробно. Выявлена молекулярная структура «биологических часов» и важнейшие факторы, влияющие на их работу. В частности, значительная роль присуща дневному свету и синтезу мелатонина.

Наиболее распространенными видами ритмов являются околосуточные (циркадианные) ритмы [4]. Они синхронизированы с вращением Земли, регулярной сменой дня и ночи [38; 44]. Гормональная секреция в большинстве случаев имеет свой циркадианный ритм, что характерно, в частности, для мелатонина [34; 113].

Приступая к обсуждению нарушений циркадных ритмов, следует отметить, что в настоящее время отсутствует его общепринятое определение. Многими авторами этот процесс представляется в виде комплексного нарушения координации физиологических процессов во времени между друг другом, а также с внешними и внутренними организаторами временных ритмов [106; 216].

Было доказано, что нарушение регуляции циркадных ритмов с условиями окружающей среды может быть основой для появления патологических нарушений в организме [15; 55; 102]. Причин развития подобных нарушений может быть множество, однако большинство авторов выделяют следующие:

- синдром смены часовых поясов «Jet lag» – нарушение биологических ритмов, связанное с быстрым пересечением нескольких часовых поясов [50; 76];
- использование искусственных источников освещения в темное время суток [71; 124];

- употребление пищи в темное время суток – бодрствование в темное время суток приводит к необходимости поддержания необходимого уровня метаболизма, что приводит к употреблению пищи [111; 218].

Как отмечает большое количество исследователей, такие меры как «объединение часовых поясов», замена часовых поясов на «летние» и «зимние» варианты времени, быстрая смена множества часовых поясов вследствие перелета приводят к расстройству биоритмов человеческого организма и проявлению так называемого синдрома «Jet lag» [2].

Одним из ведущих факторов возникновения синдрома смены часовых поясов «Jet lag» может стать частое путешествие на значительные расстояния при перелетах воздушным транспортом, которое приводит к возникновению данного синдрома [125]. Некоторые исследователи считают, что под воздействием такого явления как синдром «Jet lag» находятся до 90 % авиапассажиров, сменяющих три и более часовых пояса [182]. Симптомы при быстрой смене часовых поясов чаще всего проявляются через 1–2 дня после путешествия. Они включают в себя снижение качества и продолжительности сна, раннее пробуждение, снижение умственной и физической работоспособности, усталость, головные боли и раздражительность [109; 193]. Ввиду не до конца изученного патогенеза данных нарушений и индивидуальных особенностей каждого человека наличие тех или иных симптомов и степень их тяжести индивидуальна [15; 199].

При воздействии синдрома «Jet lag» возникают многочисленные нарушения, некоторые из которых могут сопровождаться такими явлениями как расстройство качества и продолжительности сна, снижение работоспособности, вплоть до полной утраты способности к сложному аналитическому умственному труду, снижение фиксированности внимания, временное ухудшение когнитивных функций, изменчивость настроения и снижение скорости реакций [81]. Единовременное пересечение множества часовых поясов при использовании в качестве транспортного средства самолета способствует развитию новых и усугублению тяжести имеющихся аффективных расстройств, что, в свою очередь, может приводить к развитию психических заболеваний, вплоть до развития

клинической депрессии [217]. Вероятностные изменения гомеостаза при совершении перемещения с использованием воздушного транспорта, вероятнее всего, вызываются нарушением цикличности секреции и снижением количества вырабатываемого мелатонина [76].

Секреция гормона эпифиза мелатонина, одного из важнейших гормонов, регулирующих биологические ритмы, является циклической и зависит от освещенности окружающей среды [34]. Свет, особенно низкочастотный (< 555 нм), в темное время суток выражено снижает секрецию мелатонина [5]. В последнее время шире используют высокотехнологичные галогеновые, ксеноновые, диодные средства освещения, работа которых влияет на функционирование человеческого организма отличающимся образом от других источников света. Работы американских исследователей выявили, что свет, источники которого имеют искусственную природу, длительно идущий на пигментный слой сетчатки человеческого глаза, провоцирует многие негативные биологические и поведенческие эффекты: изменение выработки мелатонина и кортизола, нарушение циркадианных ритмов, поражение клеток эпителия сетчатки [103; 185]. Многие группы современных ученых уделяют большое внимание изучению последствий смещения естественных биологических ритмов, развивающихся вследствие изменения фотопериода, т.е. перемены цикла свет–темнота из-за работы искусственных источников освещения [55; 102]. Авторы полагают, что сегодня такие изменения развиваются из-за все большего распространения дополнительных искусственных источников освещения [67; 195]. Было отмечено, что посменный труд может служить причиной нарушения регуляции биологических ритмов. Ночное бодрствование невозможно восполнить ни отдыхом в светлое время суток, ни диетическими изменениями, ни применением медикаментозных средств [69]. Главным образом данный факт относится к профессиям операторов, работающих в ночные смены. В России, в странах ЕС и США доля занятых при разных типах сменного труда составляет почти 20 % от количества трудящихся, включая сотрудников органов правопорядка, работников сферы здравоохранения,

работников торговли и др. [147; 191; 202]. Также важно заметить, что сейчас все большее число трудящихся переходит на сменный режим труда.

Сон является важным регулятором энергетического обмена, обмена глюкозы и регуляции аппетита [154]. Изменения биологических ритмов влияют на переваривание и усвоение пищи, а также на уровень потребления организмом энергии [75]. Употребление пищи в ночное время суток приводит к увеличению риска развития ожирения [92; 218]. Снижение продолжительности ночного сна связано с повышенным потреблением пищи и избыточной массой тела [96].

Эндогенные факторы, такие как комплексные процессы старения, играют важную роль в нарушении регуляции циркадных ритмов. Эти процессы вызывают дисбаланс в циркадианной системе и могут способствовать развитию метаболических нарушений [5; 112; 184]. Старение является многофакторным и комплексным физиологическим процессом, который связан с развитием нарушений сна, ухудшением когнитивных способностей, снижением внимания [86; 108; 156]. Но, в то же время, возрастные изменения биологических ритмов у здоровых людей могут быть обусловлены комплексными нарушениями, развивающимися на фоне сбоя во взаимодействии центрального осциллятора и периферических органов и тканей [69].

Таким образом, нарушение регуляции циркадных ритмов является состоянием, отличающимся рассогласованием биоритмов из-за ряда внешних и внутренних причин. Основные факторы – это посменная работа, влияние искусственных источников освещения, быстрые перемещения между световыми зонами, старение организма и др. Частыми синдромами смещения биологических ритмов выступают астеноневротический, нейродистрофический, а также синдромы вегетативных и эндокринных расстройств.

1.3 Анализ взаимосвязи метаболического синдрома и нарушения околосуточных ритмов

В настоящее время опубликовано несколько исследований, в которых убедительно обосновывается, что нарушение циркадианных ритмов может служить первопричиной возникновения заболеваний нервной, сердечно-сосудистой, репродуктивной и эндокринной систем [8; 17; 52].

В настоящий момент исследуется влияние циркадианных ритмов на изменение чувствительности к инсулину [134; 169]. Имеются сведения, что ритмическая секреция мелатонина способна воздействовать на синтез инсулина, происходящий в поджелудочной железе [66; 77]. Была отмечена способность мелатонина снижать концентрацию инсулина в крови, снижать секреторную способность β -клеток поджелудочной железы и увеличивать секрецию контринсулярного гормона глюкагона посредством стимуляции α -клеток, расположенных в поджелудочной железе, а также способность воздействовать на пищевое поведение [127]. Выявлена способность гормона мелатонина осуществлять протективный эффект в отношении β -клеток поджелудочной железы [90; 196]. Также было отмечено, что гормон мелатонин обладает свойствами по протекции эндотелия: мелатонин способен увеличивать биологическую доступность оксида азота, способен выступать как антиоксидант и увеличивать эффективность других антиоксидантов, способствует достижению нормальных показателей липидного обмена, систолического и диастолического артериального давления [24; 72; 107]. Однако смена ритма и уровня выделения мелатонина становится пусковым моментом, ведущим на начальных этапах к появлению функциональных нарушений, затем возникает органическая патология [113]. Перечисленные изменения приводят к возникновению метаболического синдрома при смещении циркадианных ритмов.

Например, экспериментально было показано, что с изменениями клеточной ритмичности появляется ожирение и метаболический синдром, что указывает на наличие связи между циркадными часами и метаболическим гомеостазом [146].

Более того, продолжительное нахождение в условиях искусственно затемненного помещения полностью устраняет описанные нарушения у крыс с моделью алиментарного ожирения. Сходные данные предоставлены Н.П. Степаненко с соавт., установившими, что индукция экспериментального нарушения естественных биологических ритмов с применением искусственного света у крыс провоцирует гормонально-метаболические отклонения, характерные для алиментарного ожирения [7]. Однако при продолжительном нахождении в условиях искусственного освещения в случае диет-индуцированного ожирения отклонения показателей липидного обмена, гормональной регуляции и системы иммунитета незначительны.

В доступной литературе мало информации о клинических исследованиях, подтверждающих взаимосвязь между нарушением биологических ритмов и развитием метаболического синдрома. В некоторых исследованиях продемонстрировано, что рабочий режим со сменами, протекающими в ночное время, вне зависимости от такого явления как недосыпание, может служить одним из факторов риска нарушений углеводного обмена, вплоть до развития сахарного диабета 2 типа и метаболического синдрома [47; 59].

Ф.М. Zuraikat совместно с группой исследователей выяснили, что изменчивость привычных программ, отвечающих за такое явление, как ночной сон, приводит к выраженному изменению циркадианного ритма и к повышению кардиометаболического риска [194]. Исследователями был собран большой массив информации, в который включены материалы опубликованных статей по проблеме изменчивости цикла сна и бодрствования, а также связи данных отклонений с развитием нарушений углеводного обмена, метаболическим синдромом, ожирением и СД2. Проведенный анализ литературы показал, что имеется выраженная прямая связь между нарушением естественных биологических ритмов и отрицательным кардиометаболическим исходом.

В современной литературе имеется ряд публикаций, в которых указывается на взаимосвязь между нарушением регуляции биологических ритмов и некоторыми составляющими метаболического синдрома.

Было отмечено, что у работающих с применением посменного труда значительно чаще, чем популяции, выявляются ожирение и СД2 [45; 129].

Изменение секреции мелатонина было также отмечено при СД2. Помимо этого, «обнаружена мутация гена MTNR1B», при помощи которого происходит кодировка аминокислотной последовательности для рецепторов тропных к гормону мелатонину, а также выраженный рост концентрации глюкозы в плазме крови при голодании [127].

В ходе ряда исследований была обнаружена прямая связь между снижением продолжительности сна ниже рекомендуемой и риском развития ожирения [89; 147]. Проведенный анализ 7 исследований, в ходе которых была проанализирована взаимосвязь между длительностью ночного сна и индексом массы тела, показал, что увеличение длительности ночного сна на 60 минут ассоциировано со снижением ИМТ на 0,35 кг/м² [123]. Аналогичные данные были получены и другими авторами при анализе исследований, в которых подтвердилось, что у людей с коротким периодом ночного сна повышен риск развития ожирения при сравнении их с людьми с длительностью ночного сна в 7–8 астрономических часов в сутки [192; 209].

Таким образом, к настоящему времени накоплено достаточно данных, указывающих на наличие ассоциации между нарушением циркадианных ритмов и метаболическим синдромом и его отдельными составляющими. Однако авторы многих исследований указывают на необходимость дальнейшего изучения этой проблемы, так как пока не все ее аспекты очевидны. Между тем, новые данные о взаимосвязи между нарушением регуляции биологических ритмов и метаболическим синдромом могут открыть новые направления в профилактике и лечении данного синдрома.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

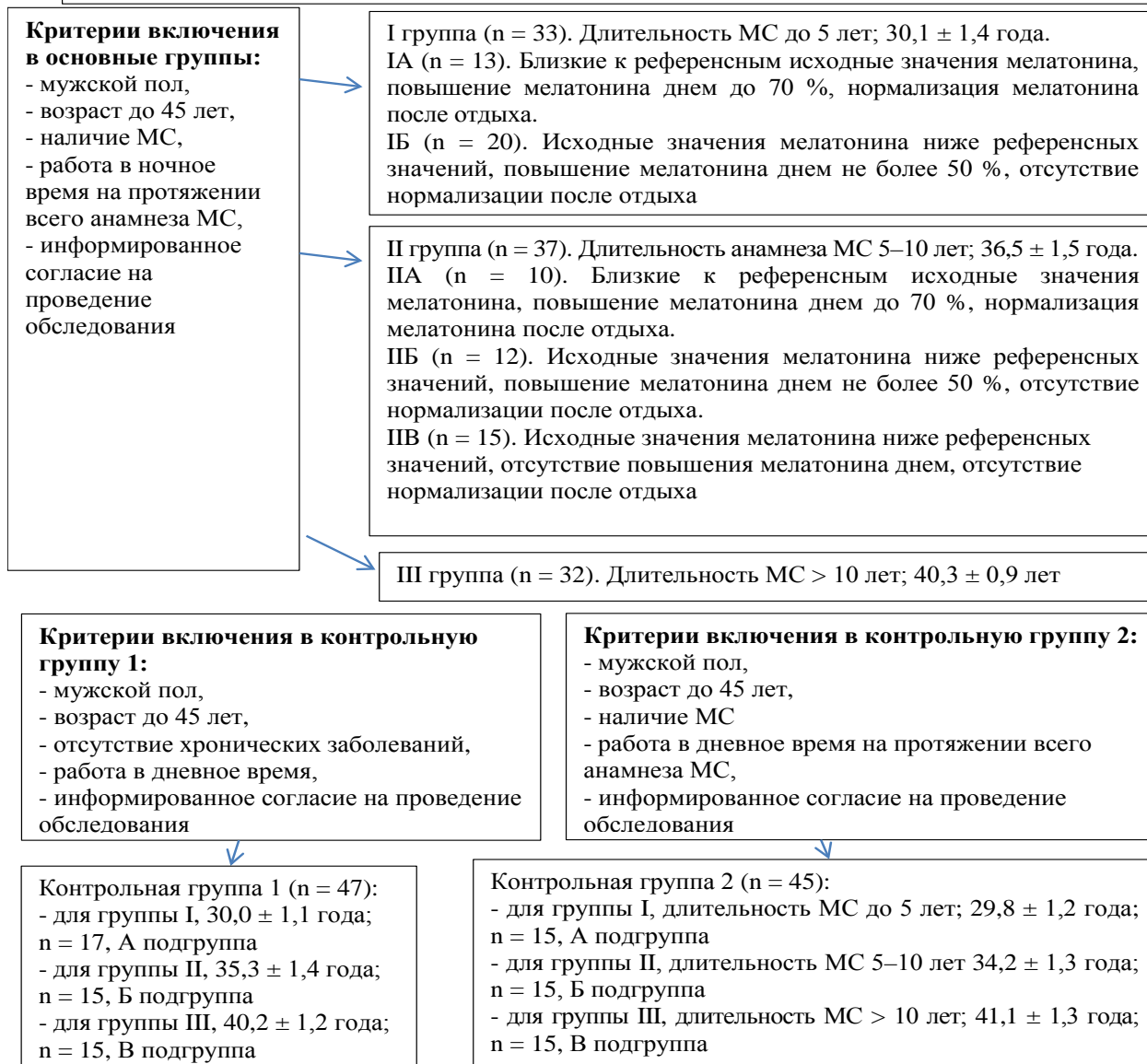
Дизайн исследования включал в себя несколько этапов (рисунок 2.1).

На первом этапе исследования было отобрано 102 пациента с МС, которых разделили на три основные группы (критерии формирования групп даны на рисунке 2.1). Все пациенты основных групп отбирались случайным методом (по амбулаторным картам) в поликлиниках г. Самары, с дальнейшим дообследованием в многопрофильной клинике «Реавиз», после чего включались в исследование только при наличии критериев МС: основного – окружность талии (ОТ) более 94 сантиметров для мужчин, а так же не менее двух дополнительных (в соответствии с клиническими рекомендациями по ведению больных с метаболическим синдромом, 2013), и работы в ночное время [33]. Длительность анамнеза МС согласно данным медицинских карт составляла $4,2 \pm 0,7$ года, $8,9 \pm 1,2$ года и $14,6 \pm 1,1$ года соответственно.

У отобранных 102 пациентов, работающих в ночное время и имеющих МС, выявлялись риск-ассоциированные заболевания: сахарный диабет 2 типа – у 14 человек, стабильная стенокардия – у 10 пациентов, АГ регистрировалась у 58 лиц, ожирение различной степени – у 43 обследованных. Кроме этого, в качестве фоновой патологии выявлялись хронический гастрит, хронический бронхит, хронический тонзиллит. До 30 % обследованных курили (индекс пачек/лет не превышал 10).

Были сформированы также две группы контроля. Контрольную группу 1 составили 45 пациентов практически здоровых лиц, работающих в дневное время. Контрольная группа 2 включала 47 пациентов с МС также работающих в дневное время. Обе группы были сопоставимы с основными группами по возрасту и спектру сопутствующих патологий.

Первый этап исследования: формирование групп исследования, сравнительное изучение состояния околосуточных ритмов у пациентов, включенных в исследование. Все исследования проводились на протяжении одного климатического периода в стандартизированных условиях



Второй этап исследования: сравнительное изучение симптомов метаболического синдрома у пациентов, имеющих разную длительность нарушения околосуточных ритмов на фоне снижения уровня мелатонина, и пациентов с МС, у которых не было зарегистрировано симптомов нарушения циркадных ритмов; изучение спектра и степени тяжести риск-ассоциированной патологии.

Третий этап исследования: оценивались возможные механизмы формирования и прогрессирования метаболических нарушений, выявленных ранее, формулировались выводы.

Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

Наличие 1-й группы контроля объясняется тем, что нет единых референсных значений для некоторых из изучаемых параметров (например, уровень мелатонина,

уровень микроциркуляции), данные параметры значительно изменяются в зависимости от возраста пациента, а на уровень мелатонина оказывает также влияние время года и место проживания человека. В связи с этим референсные значения этих показателей должны определяться в группах контроля статистически сопоставимых по возрасту с основными группами, в один климатический период и среди жителей одной местности. Группа контроля 2 (лица с МС без нарушения околосуточных ритмов тех же возрастных групп) необходима для выявления характера влияния нарушения околосуточных ритмов на клинические проявления МС.

В связи с этим референсные значения этих показателей определялись в группах контроля статистически сопоставимых по возрасту с основными группами (для чего в них были созданы возрастные подгруппы, аналогичные возрастам основных групп, см. рисунок 2.1), в один климатический период и среди жителей одной местности. Контрольная группа 2 (лица с МС без нарушения околосуточных ритмов тех же возрастных групп) необходима для выявления характера влияния нарушения околосуточных ритмов на клинические проявления МС.

После определения уровня и динамики снижения мелатонина в первых двух основных группах были выделены ряд подгрупп, которые в дальнейшем использовались для анализа влияния изменения суточной секреции мелатонина (нарушение околосуточных ритмов) на особенности клиники МС. Так в I группе были выделены IA и IB подгруппы, а в II группе – IIA, IIB и IIV подгруппы. В A подгруппах I и II групп уровень мелатонина в день дежурства был близок к референсным значениям с подъемом в дневное время более чем 70 % в первые сутки после дежурства и нормализацией к последнему дню отдыха. В B подгруппах I и II групп уровень мелатонина в день дежурства был ниже референсных значений с подъемом в дневное время не более чем на 50 % в первые сутки после дежурства и отсутствием нормализации к последнему дню отдыха. Во IIV подгруппе отмечалось значительное снижение мелатонина у всех пациентов, независимо от времени наблюдения. В III группе уровень мелатонина был значительно снижен у всех пациентов, что позволило не выделять подгруппы.

Критериями невключения в группы были:

- все, что не соответствовало критериям включения (для каждой группы), наличие: гипотиреоза, тиреотоксикоза, онкологической патологии, острых воспалительных заболеваний, заболеваний крови, острого инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, туберкулеза, высокого риска нарушения дыхания во сне по данным шкалы NoSAS (2016 год) [210].

На втором этапе исследования проводилось сравнительное изучение особенностей проявлений МС у пациентов с нарушенными циркадианными ритмами и у пациентов с МС без нарушения последних, уточнялась также зависимость между длительностью нарушения околосуточных ритмов и выраженностью проявлений МС.

На третьем этапе исследования оценивались возможные механизмы формирования проявлений МС на фоне нарушений околосуточных ритмов, для чего оценивались микроциркуляторные характеристики, состояние сосудистого тонуса и эндотелиальные нарушения, активность перекисного окисления липидов (ПОЛ), баланс парасимпатической и симпатической нервной систем, уровень стресса (по уровню кортизола), формировались выводы и практические рекомендации.

2.2 Характеристика групп исследования

В состав основных групп исследования было включено три группы мужчин, средний возраст которых составлял в I группе $30,1 \pm 1,4$ года, во II группе – $36,5 \pm 1,5$ года и в III группе – $40,3 \pm 0,9$ года. У всех пациентов с МС регистрировались риск-ассоциированные заболевания и состояния, такие как нарушенная толерантность к глюкозе – повышенный уровень глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки 75 г безводной глюкозы при ПГТТ $\geq 7,8$ и $< 11,1$ ммоль/л, при условии, что уровень глюкозы плазмы натощак составляет $< 7,0$ ммоль/л, а так же нарушенная гликемия натощак (НГН) – повышенный уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 6,1$ и $< 7,0$ ммоль/л, при условии, что глюкоза плазмы через 2 ч при ПГТТ составляет $< 7,8$ ммоль/л (таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Структура патологии у пациентов с метаболическим синдромом

Группы	I группа, n = 33	II группа, n = 37	III группа, n = 32	Группа контроля 2, n = 45
	% (абс.)	% (абс.)	% (абс.)	% (абс.)
АГ	45,5 (15)	56,8 (21)	68,8 (22)	35,6 (16)
Ожирение	–	40,5 (15)	87,5 (28)	8,9 (4)
Дислипидемия IIb	75,8 (25)	86,5 (32)	100 (32)	42,2 (19)
СД2	6,1 (2)	8,1 (3)	28,1 (9)	2,2 (1)
Стабильная стенокардия напряжения I функциональный класс	0 (0)	2,7 (1)	3,1 (1)	0 (0)
Стабильная стенокардия напряжения II функциональный класс	0 (0)	5,4 (2)	18,8 (6)	0 (0)
НТГ	54,5 (13)	37,8 (14)	15,6 (5)	53,3 (24)
НГН	36,4 (8)	40,5 (15)	40,6 (13)	40,0 (18)

Анализ медицинских карт и дополнительных обследований пациентов (для подтверждения у них наличия МС, включая антропометрические данные), включенных в исследование, выявил также наличие коморбидной патологии, так, например, среди пациентов I группы у 2 (6,0 %) пациентов было выявлено наличие АГ и СД2 в сочетании с дислипидемией IIb типа, у 13 (39,4 %) пациентов АГ протекала на фоне НТГ в сочетании с дислипидемией IIb типа, у 5 (15,1 %) пациентов было выявлено НТГ в сочетании с дислипидемией IIb типа.

В группе II дислипидемия IIb типа, совместно с АГ в сочетании с СД2 встречались у 3 (8,2 %) пациентов у 2 (5,4 %) было зарегистрировано комбинированное нарушение НГН/НТГ на фоне дислипидемии IIb типа, у 3 пациентов на фоне АГ типа была зарегистрирована стабильная стенокардия напряжения, на фоне дислипидемии IIb типа на фоне нарушенной гликемии натощак: у 1 (3,1 %) пациента – I функционального класса, у 2 (5,4 %) – II функционального класса. У 13 (35,1 %) пациентов была зарегистрирована дислипидемия IIb типа на фоне НГН, у 2 (5,4 %) дислипидемия IIb на фоне АГ совместно с НГН.

Среди пациентов группы III также имелась сочетанная патология. Например, сочетание АГ с СД2 было выявлено у 6,3 % включенных в группу, отмечалось

наличие сразу 3-х заболеваний у 15,6 % пациентов: АГ, СД2 и стабильная стенокардия напряжения I функционального класса у 3,1 %, АГ, СД2 и стабильная стенокардия напряжения II функционального класса – у 12,5 % пациентов. Также, как и в предыдущих группах, АГ часто протекала на фоне НТГ – у 15,6 % обследованных. Дислипидемия IIb встречалась у 100 % обследованных группы III.

В качестве контрольной группы 1 (47 человек) для выявления нормального уровня мелатонина был произведен анализ группы пациентов (мужчин), не имеющих по результатам предварительного обследования нарушения околосуточных ритмов и хронических заболеваний (группа условно здоровых пациентов), статистически сопоставимая с основными группами по возрасту. Поскольку уровень мелатонина в разных возрастных группах меняется, эта группа была также использована для получения референсных значений показателей, изменяющихся с возрастом (уровень мелатонина, показатели микроциркуляции и т.п.). Контрольная группа 1 включала 3 подгруппы: в А подгруппу вошли 17 пациентов, средний возраст которых составлял $30,0 \pm 1,1$ года, в Б подгруппу были отнесены 15 человек (средний возраст – $35,3 \pm 1,4$ года) и В подгруппу составили 15 обследованных в возрасте $40,2 \pm 1,2$ года.

В контрольную группу 2 было отнесено 45 пациентов с различной длительностью МС, которые не имели признаков нарушения околосуточных ритмов. Данная группа была сформирована для оценки влияния нарушения околосуточных ритмов на течение и тяжесть МС. Она также формировалась с учетом возрастных особенностей обследованных и состояла из 3 подгрупп: в подгруппу А группы контроля 2 вошли 15 пациентов, средний возраст которых составлял $29,8 \pm 1,2$ года при длительности заболевания $4,4 \pm 0,5$ года; в подгруппу Б группы контроля 2 были отнесены 15 человек (средний возраст – $34,2 \pm 1,3$ года) с длительностью МС $8,6 \pm 1,4$ года и подгруппу В группы контроля 2 составили 15 обследованных в возрасте $41,1 \pm 1,3$ года, у которых МС был диагностирован $13,7 \pm 1,3$ года назад.

Все пациенты группы контроля 2 не имели признаков расстройств околосуточных ритмов по результатам предварительного обследования.

Изучение медицинских документов, включенных в обследование пациентов, позволило сопоставить их по наличию фоновой патологии (за исключением симптомов и синдромов, которые можно было отнести к имеющемуся метаболическому синдрому). Среди отмеченной в группах фоновой патологии чаще встречалась хроническая патология органов желудочно-кишечного тракта в виде хронического гастрита (K29.6 по МКБ-10), хроническая патология органов носоглотки в виде хронического тонзиллита (J35.0 по МКБ-10), а также остеохондроз позвоночника (M42.1 по МКБ-10).

Поскольку курение является мощным негативным фактором воздействия на организм человека, при формировании групп соблюдалось одинаковое соотношение курящих и некурящих пациентов для уравнивания этого воздействия на обследованных всех групп.

2.3 Методы исследования

Основным методом в ходе проведенного исследования послужил метод клинического анализа.

В исследовании ориентировались, в первую очередь, на такой объективный показатель, как уровень мелатонина в сыворотке крови, который в настоящее время считается маркером нарушений циркадианных ритмов.

В качестве дополнительных параметров были исследованы показатели работы сердечно-сосудистой и нервной систем, физиологическая связь с которыми в настоящее время установлена для мелатонина.

Для этого использовались следующие методы:

Концентрация гормона шишковидной железы – мелатонина в сыворотке венозной крови осуществлялась с применением метода иммуноферментного анализа набора Melatonin ELISA (IBL, Германия). Измерение показателей проводилось с использованием фотометра для проведения иммуноферментного анализа PR-2100 (Sanofi Diagnostics Pasteur, Франция).

Изучение уровня мелатонина в сыворотке крови проводилось у всех участников исследования. При заборе крови на исследование применялся ряд правил: за сутки (минимум за 10–12 часов) до забора крови исключался прием лекарств, алкогольных напитков, крепкого чая и кофе, последний прием пищи разрешался не позднее 1 часа до проведения анализа. Уровень мелатонина в сыворотке крови определялся в 2:00 ч, 7:00 ч и 14:00 ч в ночь дежурства, на 1-й и 2-й дни отдыха.

В группах контроля уровень мелатонина определялся в течение 1-х суток в аналогичные временные промежутки.

Круглосуточное определение показателей АД проводилось с использованием аппарата Холтер-ДМС (Передовые технологии, Россия) [14]. Помимо регистрации уровня АД определялось также соотношение между различными профилями АД в группах пациентов, включенных в исследование:

- dipper – $10 \% \leq$ степень снижения ночного давления $< 20 \%$;
- non-dipper – $0 \% \leq$ степень снижения ночного давления $< 10 \%$;
- over-dipper – степень снижения ночного давления $\geq 20 \%$;
- night-peaker – повышение АД в ночное время.

Сбор исследовательских данных о показателях АД у обследуемых в течение суток производился с использованием осциллометрического метода с интервалом в 15 мин в дневное время, в то время как в ночной период интервал измерения составлял 30 мин. Одновременно с регистрацией АД производилась и регистрация частоты сердечных сокращений. Используя полученные в ходе суточных измерений данные об АД и ЧСС участников оценивался циркадианный индекс (ЦИ).

Циркадианный индекс по методу Ф. Халберга [78].

Опросники:

- шкала самооценки депрессии Цунга [215];
- анкета нарушения качества сна [54],
- шкала сонливости (шкала Эпворта) [83];
- тест на концентрацию внимания (тест Бурдона) [208].

Для оценки нарушений качества сна использовалась анкета нарушений качества сна (таблица 2.2).

Таблица 2.2 – Анкета нарушений качества сна в баллах [54]

Скорость засыпания	1	2	3	4	5
Продолжительность сна	1	2	3	4	5
Глубина сна	1	2	3	4	5
Самочувствие после утреннего пробуждения	1	2	3	4	5

Оценка производилась по 5-балльной шкале, где 1 балл – плохо, 5 баллов – отлично. Интерпретация баллов проводилась по сумме набранных баллов: если сумма баллов ≥ 16 – нарушений качества сна нет, если сумма баллов ≥ 12 , но < 16 – имеются легкие, невыраженные нарушения сна; сумма баллов < 12 свидетельствует о выраженных нарушениях качества сна. Сензитивность теста – 90,2 %. Специфичность теста – 95,2 %.

Нарушение ритмики сна оценивалось с помощью шкалы сонливости, представленной в таблице 2.3.

Таблица 2.3 – Шкала сонливости Эпворта [83]

Ситуация	Вероятность заснуть
Чтение сидя	1 2 3
Просмотр ТВ	1 2 3
Сидя в общественном месте без проявления активности	1 2 3
При вождении автомобиля во время остановки на светофоре	1 2 3
В качестве пассажира при непрерывной езде более 1 часа без перерыва	1 2 3
В тихое послеобеденное время (без приема алкоголя)	1 2 3
Во время отдыха в лежачем положении во второй половине дня	1 2 3
Сидя и разговаривая с кем-либо	1 2 3

Результаты оценивали по следующим критериям:

20 баллов и более – резкая дневная сонливость;

15–20 баллов – значительная дневная сонливость;

10–15 баллов – умеренная дневная сонливость;

менее 10 баллов – нет признаков избыточной дневной сонливости.

Использовался также тест на концентрацию внимания (тест Бурдона).

Оценка теста проводилась по следующим критериям: 0–2 балла – очень высокая устойчивость внимания, 3–4 балла – высокая устойчивость, 5–6 – средняя устойчивость внимания, 7–8 – низкая устойчивость внимания, 9–10 – очень низкая устойчивость.

Оценка питания участников исследования проводилась методом 24-часового воспроизведения питания [28].

При выявлении метаболического синдрома применялись рекомендации, разработанные по поручению Минздрава России и утвержденные Российским медицинским обществом по артериальной гипертонии и профильной комиссией по кардиологии в 2013 году (Клинические рекомендации по ведению пациентов с метаболическим синдромом) [33]. Все больные с МС проходили обследование в рамках рекомендованного клиническими рекомендациями диагностического минимума для пациента с МС: общий анализ крови, мочи, определение ИМТ, измерение ОТ, ПГТТ, определение в крови показателей липидного обмена (общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП, триглицеридов).

Для выявления метаболического синдрома использовали:

- критерии МС,
- уровень АД (Холтер-ДМС, Передовые технологии, Россия).

Кроме этого, для комплексного изучения таких процессов как метаболический синдром и нарушение суточных ритмов определяли также особенности микроциркуляции, уровень стрессовой нагрузки, состояние вегетативной нервной системы, а также сосудодвигательную функцию и активность процессов перекисного окисления липидов на фоне нарушения суточных ритмов.

Исследование микроциркуляции проводилось с использованием «ЛАКК-М» («ЛАЗМА», РФ) [14; 35].

Оценивались такие параметры, как:

- перфузия крови через ткани за единицу времени (показатель микроциркуляции – ПМ), перф. ед.;
- уровень содержания кислорода в капиллярной (смешанной) крови (SO_2 , %);
- количество эритроцитов в заданном объеме (Vr , %);
- уровень содержания кислорода в артериальном кровотоке (SpO_2 , %);
- индексный показатель концентрации кислорода в микрокровотоке, усл. ед.:

$$SO_m = SO_2/ПМ; \quad (1)$$

- удельное потребление кислорода в тканях, усл. ед.:

$$U = SpO_2/SO_2; \quad (2)$$

- показатель эффективности кислородного обмена (ЭКО), отн. ед. [14]:

$$ЭКО = M \times U \times ФПК, \quad (3)$$

где M – среднее значение перфузии, U – индекс удельного потребления кислорода, $ФПК$ – флуоресцентный показатель потребления кислорода.

- флуоресцентный уровень потребления кислорода (ФПК), отн. ед.:

$$ФПК = АНАДН/Афлавины, \quad (4)$$

где АНАДН – амплитуда регистрируемого светового спектра кофермента никотинамидадениндинуклеотида после процесса восстановления; Афлавины – амплитуда регистрируемого светового спектра окисленных флавопротеидов.

При совместном использовании показателей, полученных с применением методов лазерной доплеровской флуометрии (ЛДФ), оптической тканевой оксиметрии (ОТО) и лазерной флуоресцентной спектроскопии (ЛФС), были рассчитаны такие показатели микрокровотока, как эффективность кислородного обмена и флуоресцентный показатель потребления кислорода. Измерение проводилось на длинах волн от 480 до 490 нм, а также при длине волны в 520 нм.

Для изучения активности ПОЛ на фоне нарушения околосуточных ритмов так же использовался многофункциональный комплекс ЛАКК-М [35]. Определялись следующие маркеры.

- Определение липофусцина производилось согласно отраженному от ткани ответному излучению, а также проведения зондирования лазерным излучением с применением длины волны 608 нм с целью проведения способности ткани к

флуоресценции, определяемой с помощью коэффициента флуоресцентной контрастности биологических тканей. Расчёты производились по формуле:

$$K_f = 1 + (I_f - I_l) / (I_f + I_l), \quad (5)$$

где I_f – максимум (пик) интенсивности в линии флуоресценции фермента; I_l – максимум в интенсивности пика в лазерной линии. Все показатели, полученные с применением аппарата ЛАКК-М, были зафиксированы в автоматическом режиме.

- Связанную (NAD⁺) и восстановленную (NADH) формы кофермента никотинамидадениндинуклеотида определяли с максимумами спектра флуоресценции на длинах волн 440 и 490 нм соответственно.

Уровень кортизола, как показатель стресса, определяли с помощью автоматизированной системы для гетерогенного иммунохимического анализа с непрерывной загрузкой образцов Elecsys (Hoffmann-La Roche, Швейцария). Нормой концентрации кортизола в сыворотке крови в утренние часы считался показатель от 171 до 536 нмоль/л. Чувствительность используемого метода составляла 0,5 нмоль/л.

При определении концентрации кортизола в сыворотке крови соблюдались следующие ограничения: согласно собранным анамнестическим данным все участники исследования не использовали к моменту забора крови в течение пяти дней до процедуры ни салицилаты, ни β -блокаторы. Пациенты на протяжении 24 часов до забора крови не подвергались тяжелой физической нагрузке, не употребляли алкогольных напитков, спиртовых лекарственных настоек, витаминов группы В, не употребляли в пищу бананы, не пили кофе и иные кофеин содержащие напитки.

При определении баланса симпатической и парасимпатической частей вегетативной нервной системы применялась **ортостатическая проба Шеллонга** [105].

Данная проба проводится с применением следующего алгоритма. Перед первым измерением АД объекту исследования необходимо находиться в горизонтальном положении на протяжении 10–15 минут. В это время на плече наложена сдавливающая манжета тонометра. Манжета не снимается с плеча до

конечного этапа пробы. Измерение показателей АД и пульса осуществляют от 5 до 15 раз с интервалом от 60 до 120 секунд. При осуществлении каждого измерения компрессионная манжета от воздуха должна быть освобождена полностью. В случае, как минимум двух раз, одинаковых значений они принимаются за исходные показатели. На следующем этапе пробы испытуемый осуществляет переход в положение стоя на полу. Положение стоп проецируется на ширину плеч, активных движений корпусом и поясом верхних конечностей не допускается. В таком положении испытуемый проводит период в 10 минут. От момента принятия вертикального положения, а также через каждые 60 секунд проводят измерение АД и частоты пульса. Помимо этого, проводится опрос с целью выявления индивидуальных дискомфортных ощущений участника теста.

При выявлении в ходе проведенной пробы таких признаков централизации кровообращения как: снижение интенсивности тока крови в конечностях, учащение сердцебиения, увеличение диастолического АД и выраженное повышение общего периферического сосудистого сопротивления, снижение показателей систолического и пульсового АД, устанавливается недостаточность адаптационной тонической реакции.

Также на основе полученной информации проводилось вычисление вегетативного индекса Кердо [6] по представленной ниже формуле:

$$\text{ВИ} = (1 - \text{Д} / \text{ЧСС}) \times 100. \quad (6)$$

где ВИ – вегетативный индекс Кердо, Д – уровень диастолического артериального давления; ЧСС – общее число сердечных сокращений за 60 секунд.

В случае функционального баланса симпатической и парасимпатической вегетативной нервной системы, в их совместном влиянии на деятельность сердечно-сосудистой системы, показатель ВИ будет равен нулю. В случае доминирования симпатических воздействий полученный коэффициент будет принимать положительные значения. В случае преобладания парасимпатических влияний на сердечно-сосудистую систему вычисленный индекс будет принимать отрицательные значения.

Для исследования сосудодвигательной функции эндотелия применялся **ультразвуковой метод** с использованием аппарата ACUSON-128XP (Acuson, США) посредством линейного датчика с частотой от 5,5 до 7,5 МГц. Исследование проводилось по методике механической стимуляции эндотелия повышенным кровотоком, описанной Celermajer D.S. и соавт. [162]. Тесты проводились в период с 9:00 до 10:00 ч. Испытуемые воздерживались от приема пищи за 12 часов до проведения диагностических мероприятий.

Исследование осуществлялось в горизонтальном положении пациента после пребывания в состоянии покоя лежа в течение 15-минутного интервала времени. После этого у пациента фиксировался уровень АД (систолическое). Затем в манжете тонометра на плече пациента нагнеталось давление, превышающее уровень систолического АД на 50 мм рт. ст. (предварительно измеренное), и удерживалось на этом уровне на протяжении 5 мин (под контролем УЗИ, подтверждающем прекращение кровотока по плечевой артерии).

Ультразвуковое исследование диаметра плечевой артерии проводилось до проведения диагностической пробы, сразу после декомпрессии, в интервалы 30, 60, 120, 180, 240 с, а также по прошествии 5 мин (при необходимости и дольше, до нормализации диаметра сосуда).

ГЛАВА 3 ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА НА ФОНЕ НАРУШЕНИЯ ОКОЛОСУТОЧНЫХ РИТМОВ

3.1 Нарушение околосуточных ритмов при метаболическом синдроме

Поскольку в современном мире существует множество производственных процессов, требующих круглосуточного участия человека, возникает необходимость детального изучения влияния нарушений ритма труда и бодрствования как на здоровый организм, так и, особенно, на лиц, уже имеющих соматическую патологию.

Для подтверждения гипотезы о влиянии нарушения околосуточных ритмов на особенности течения у людей метаболического синдрома было обследовано 102 пациента работоспособного возраста (молодого возраста по критериям ВОЗ), которых разделили на 3 группы по критерию «длительность работы в ночное время». В группу I было отнесено 33 человека с МС (средний возраст $30,1 \pm 1,4$ года), чей стаж работы в ночное время не превышал 5 лет. В группу II были отнесены 37 человек с МС (средний возраст $36,5 \pm 1,5$ года), имеющие опыт работы в ночные смены на протяжении 5–10 лет. В группу III было включено 32 пациента с МС (со средним возрастом $40,3 \pm 0,9$ года) со стажем работы в ночное время превышающим 10 лет [14]. В ходе исследования уровень мелатонина в сыворотке крови применялся как объективный показатель для выявления нарушения циркадианных ритмов.

Для установления референсных значений уровня мелатонина при обычном ритме труда и отдыха была обследована статистически однородная с основной контрольная группа условно здоровых людей и группа больных с МС, работающих в дневное время. Поскольку в настоящее время доказано, что с возрастом естественный уровень мелатонина в организме снижается, в контрольные группы были включены пациенты тех же возрастных групп, что и в основную группу. Результаты изучения уровня мелатонина у них представлены в таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Динамика уровня мелатонина у пациентов групп контроля

Группа контроля	Уровень мелатонина, пг/мл		
	2:00 ч	7:00 ч	14:00 ч
Группа контроля 1, n = 47. Из них: Группа контроля А подгруппа, n = 17 (возраст 30 лет)	137,3 ± 1,3	19,7 ± 0,2	6,6 ± 0,1
Группа контроля Б подгруппа, n = 15 (возраст 35 лет)	132,6 ± 1,1	19,0 ± 0,1	6,4 ± 0,1
Группа контроля В подгруппа, n = 15 (возраст 40 лет)	128,6 ± 0,9	18,5 ± 0,1	6,0 ± 0,1
Среднее значение по группе	133,02 ± 1,2	19,1 ± 0,1	6,3 ± 0,1
Группа контроля 2, n = 45. Из них: Группа контроля А подгруппа, n = 15 (возраст 30 лет)	136,7 ± 1,1	19,5 ± 0,3	6,7 ± 0,3
Группа контроля Б подгруппа, n = 15 (возраст 35 лет)	133,4 ± 1,2	19,1 ± 0,1	6,4 ± 0,2
Группа контроля В подгруппа, n = 15 (возраст 40 лет)	127,2 ± 0,6	18,6 ± 0,2	5,9 ± 0,2
Среднее значение по группе	132,43 ± 1,1	19,1 ± 0,2	6,3 ± 0,2

Как видно из представленных данных, показатели содержания уровня мелатонина в обеих контрольных группах статистически не различаются, что позволило, при изучении показателей мелатонина в основных группах, сравнивать их с показателями контрольной группы 1.

Обследование пациентов, работающих в ночное время, показало наличие более низкий уровень мелатонина по сравнению с группой контроля (таблица 3.2). При этом было установлено, что при длительности анамнеза работы в ночное время до 5 лет уровень мелатонина приблизительно у 40% пациентов снижался во время ночного дежурства и даже в пиковые часы его выброса (2 ч) в первый день отдыха.

При этом в дневные часы в период отдыха уровень мелатонина даже повышался по сравнению с группой контроля, что, по-видимому, носило компенсаторный характер (таблица 3.2) и отражало нарушение суточных ритмов его выброса. К 3-м суткам (выход на новое дежурство) у пациентов данной подгруппы уровень мелатонина практически приближался к показателям контрольной группы 1.

Таблица 3.2 – Уровень мелатонина у пациентов с метаболическим синдромом обследованных групп, имеющих нарушения околосуточных ритмов

Группа	Уровень мелатонина, пг/мл																	
	Ночь дежурства		1-й день отдыха				2-й день отдыха				3-й день отдыха (далее с 19:00–20:00 ночь дежурства)							
	2:00 ч	7:00 ч	14:00 ч	2:00 ч	7:00 ч	14:00 ч	2:00 ч	7:00 ч	14:00 ч	2:00 ч	7:00 ч	14:00 ч						
I группа, n = 33 Из них: IA подгруппа, n = 13 IB подгруппа, n = 20	129,7 ± 5,6	18,0 ± 2,2 ^x	11,3 ± 1,0 ^y	119,9 ± 1,9*	21,5 ± 1,1 ^x	7,9 ± 0,6 ^x	130,6 ± 3,5 ^x	19,7 ± 1,6 ^x	6,9 ± 0,3 ^x	97,1 ± 3,8*	9,8 ± 1,3 ^{yz}	10,4 ± 0,5	113,0 ± 1,2 ^{yz}	14,5 ± 1,3 ^{**x}	7,7 ± 0,4 ^x	117,7 ± 2,9 ^{yz}	18,8 ± 1,6 ^x	6,4 ± 0,4 ^x
II группа, n = 37 Из них: IIA подгруппа, n = 10 IIB подгруппа, n = 12 IIV подгруппа, n = 15	125,6 ± 2,1	14,6 ± 1,3 ^x	8,7 ± 0,2 ^x	112,7 ± 1,1 ^x	19,3 ± 0,3 ^x	7,3 ± 0,3 ^x	130,1 ± 3,0 ^x	18,9 ± 0,2 ^x	6,3 ± 0,5 ^x	92,3 ± 1,9*	10,2 ± 1,2 ^{xy}	5,4 ± 0,8*	101,7 ± 1,0 ^{**x}	15,1 ± 0,2 ^{**x}	4,9 ± 0,3 ^{**x}	115,2 ± 3,3 ^{yz}	17,8 ± 0,1 ^{**x}	6,0 ± 0,1 ^x
III группа, n = 32	60,6 ± 1,8	5,5 ± 0,4 ^x	1,8 ± 0,1 ^x	79,4 ± 3,5 ^x	7,9 ± 1,3 ^x	2,2 ± 0,4 ^x	96,7 ± 0,72 ^x	10,3 ± 1,3 ^x	2,9 ± 0,5 ^x	73,3 ± 2,2*	7,5 ± 0,6 ^x	2,5 ± 0,2 ^x	86,3 ± 1,3 ^{**x}	10,8 ± 0,3 ^{**x}	3,8 ± 0,2 ^{yz}	109,3 ± 3,7 ^x	12,3 ± 0,5 ^{**x}	3,7 ± 0,3 ^{**x}

Примечание: *p < 0,001 по сравнению с аналогичным показателем предыдущей подгруппы, того же времени определения; ^xp < 0,001 по сравнению с показателем той же подгруппы предыдущего времени определения; ^yp < 0,05 по сравнению с показателем той же подгруппы предыдущего времени определения; ^zp < 0,01 по сравнению с показателями предыдущей подгруппы, того же времени определения.

Еще почти у 60 % пациентов с длительностью анамнеза работы в ночное время до 5 лет компенсаторная реакция была выражена слабее, что приводило к меньшему подъему уровня мелатонина в первые сутки (171,2 % в IA подгруппе и 157,6 % в IB подгруппе, $p < 0,05$), а в 2:00 ночи первого дня отдыха уровень мелатонина даже снижался. К концу отдыха до нормальных значений уровень мелатонина в IB подгруппе не поднимался (см. таблицу 3.2). Через 2-е суток отдыха пациенты данной группы снова выходили на дежурство, что приводило к повторному изменению уровня мелатонина. Таким образом, профиль содержания мелатонина у данной группы пациентов носил волнообразный характер (рисунок 3.1).

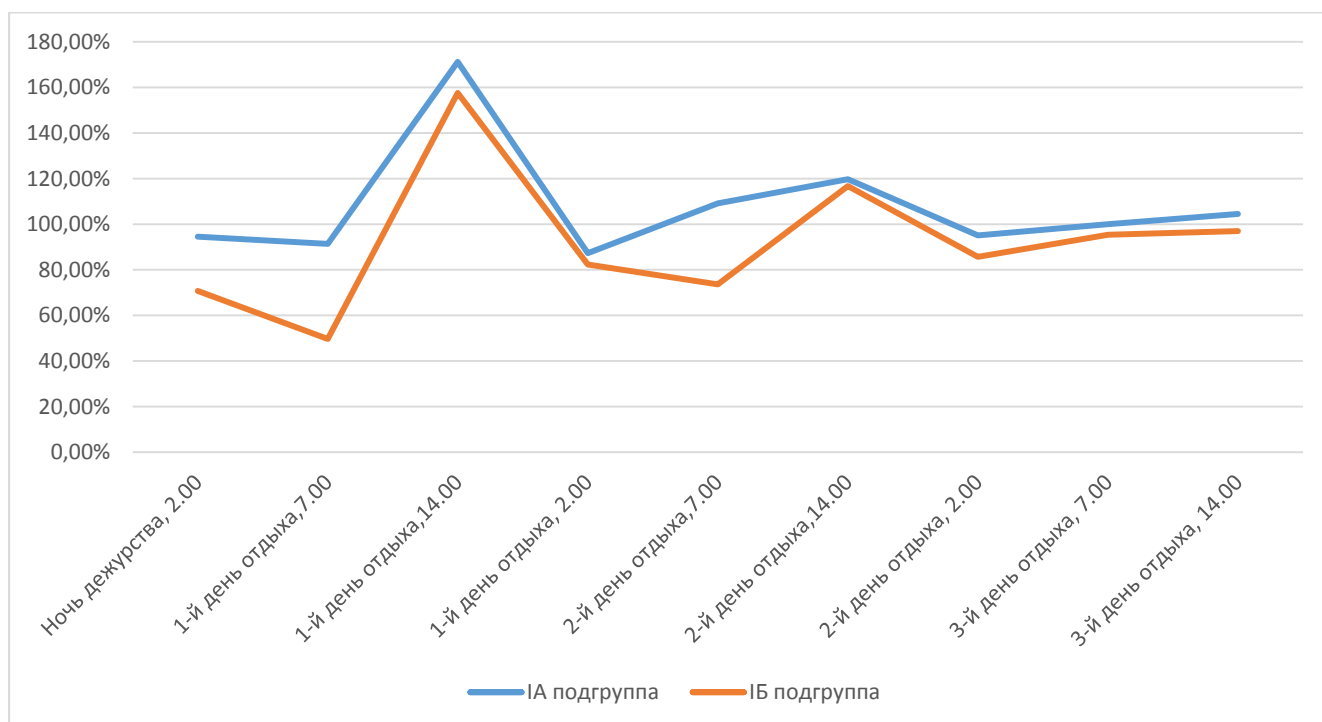


Рисунок 3.1 – Динамика уровня мелатонина у пациентов различных подгрупп первой группы (стаж работы в ночное время до 5 лет) по сравнению со средними значениями по группе, %

Анализ уровня мелатонина у пациентов с длительностью анамнеза работы в ночное время от 5 до 10 лет показал, что у всех из них в период дежурства уровень мелатонина был ниже, чем в группе контроля 1. Однако у 27 % из них (IIA подгруппа) уровень мелатонина имел аналогичную динамику, как и в IA

подгруппе, хотя компенсаторный подъем мелатонина был менее выраженным и возникал преимущественно в дневное время, однако к концу отдыха уровень мелатонина практически нормализовался. Еще у 32,4 % (ИБ подгруппа) после дежурства на протяжении 2-х дней отдыха наблюдалось снижение уровня мелатонина в пределах 20–30 % от контрольных цифр с тенденцией к нормализации в дневные часы перед дежурством. Во ИВ подгруппе отмечалось значительное снижение мелатонина у всех пациентов, независимо от времени наблюдения что, возможно, было связано с истощением компенсаторных механизмов ($r = 0,5$ $p < 0,05$) (рисунок 3.2).

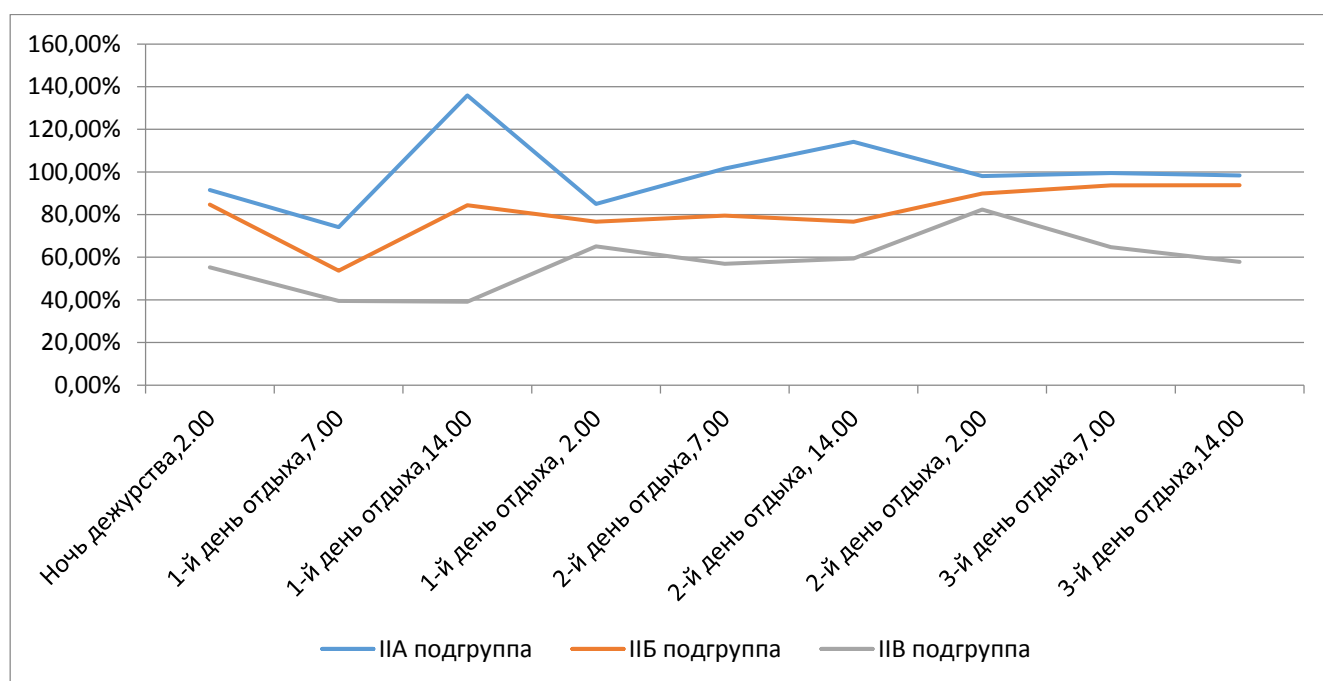


Рисунок 3.2 – Динамика уровня мелатонина у пациентов II группы (стаж работы в ночное время от 5 до 10 лет), %

В группе III у всех пациентов отмечались стабильно низкие уровни мелатонина независимо от времени наблюдения.

Анализ динамики средних значений мелатонина в основных группах наблюдения (в 2:00 часа, когда имелся максимально высокий уровень мелатонина в соответствии с ритмом его выброса) после 2-х дней отдыха приведен в таблице 3.3. Для пациентов, имеющих опыт работы в ночное время, средние показатели уровня

мелатонина, определенного в 2:00 ч, составили: для группы I – $122,8 \pm 0,35$ пг/мл, для группы II $116,8 \pm 0,41$ пг/мл, для группы III $96,7 \pm 0,72$ пг/мл. По сравнению со значениями группы контроля 1 показатели группы I были ниже на 7,7 % ($p < 0,001$), группы II – ниже на 12,2 % ($p < 0,001$), группы III – ниже на 27,3 % ($p < 0,001$). При сравнении с результатами, полученными в группе контроля 2, показатели группы I были ниже на 7,3 % ($p < 0,001$), группы II – ниже на 11,8 % ($p < 0,001$), группы III – ниже на 27,0 % ($p < 0,001$).

Таблица 3.3 – Сравнение уровня мелатонина в 2:00 (после 2-х дней отдыха)

Группа	Среднее значение уровня мелатонина в группе в 2:00 часа, пг/мл	Динамика показателя по сравнению с данными группы контроля 1	Динамика показателя по сравнению с данными группы контроля 2
I группа, n = 33	$122,8 \pm 0,35^{*X}$	-7,7 %	-7,3 %
II группа, n = 37	$116,8 \pm 0,41^{*X}$	-12,2 %	-11,8 %
III группа, n = 32	$96,7 \pm 0,72^{*X}$	-27,3 %	-27,0 %
Группа контроля 1, n = 47	$133,1 \pm 0,62$	–	–
Группа контроля 2, n = 45	$132,4 \pm 0,58$	–	–

Примечание: $*p < 0,001$ по сравнению с аналогичным показателем группы контроля 1; $^Xp < 0,001$ по сравнению с аналогичным показателем группы контроля 2.

Принимая во внимание, что уровень мелатонина является объективным маркером нарушения околосуточных ритмов, полученные данные подтверждают наличие их нарушения. При МС и работе в ночное время степень выраженности нарастает по мере увеличения длительности работы в ночное время.

Нарушение околосуточных ритмов приводило также к нарушениям со стороны центральной нервной системы. Так, по сравнению с лицами из групп контроля у всех обследованных первых трех групп распространенность депрессии при использовании шкалы самооценки Цунга превышала показатели контрольных групп, при этом даже при работе до 5 лет в ночное время почти четверть всех обследованных (24,3 %) отметили у себя симптомы, соответствующие легкой форме депрессии, что было выше, чем в группе контроля почти в 2,5 раза ($p < 0,001$), а у 18,1% была выявлена депрессия умеренной степени выраженности, чего не было выявлено в группах контроля (таблица 3.4).

Таблица 3.4 – Структура уровней самооценки депрессии по шкале Цунга у пациентов с метаболическим синдромом из различных групп по сравнению с показателями групп контроля

Группы наблюдения	Количество баллов по шкале Цунга			
	25–49 баллов (нет признаков депрессии)	50–59 баллов (легкая депрессия)	60–69 баллов (умеренная депрессия)	70 баллов и более (тяжелая депрессия)
	% (абс.)	% (абс.)	% (абс.)	% (абс.)
Группа I, n = 33	57,6 (19)*	24,3 (8) ^w	18,1 (6) ^z	–
Группа II, n = 37	45,9 (17) ^x	32,4 (12) ^y	21,7 (8) ^z	–
Группа III, n = 32	31,3 (10) ^w	43,7 (14) ^y	25,0 (8) ^z	–
Группа контроля 1, n = 47	89,4 (42)	10,6 (5)	–	–
Группа контроля 2, n = 45	88,9 (40)	11,1 (5)	–	–

Примечание: * $p \leq 0,001$ по сравнению с аналогичным показателем группы контроля 1; ^w $p < 0,01$ по сравнению с аналогичным показателем группы контроля 1; ^x $p < 0,001$ по сравнению с аналогичным показателем группы контроля 2; ^y $p < 0,05$ по сравнению с аналогичным показателем группы контроля 2; ^z $p < 0,05$ по сравнению с предыдущим показателем той же группы.

Возможно, одной из дополнительных причин развития МС у лиц, работающих в ночное время, было нарушение пищевого рациона и ритмики питания, связанного с характером питания. Сбор пищевого анамнеза показал, что пациенты с наличием симптомов депрессии, а также с нарушением качества сна, чаще прибегали к перекусам как в дневное, так и в вечернее и ночное время, что приводило к увеличению общего объема и калоража питания. Анализ пищевого рациона в ккал у пациентов различных групп за неделю (в пересчете на 1 день) представлен в таблице 3.5.

Помимо появления признаков депрессии, большинство пациентов с метаболическим синдромом из основных групп предъявляли жалобы на нарушение качества и ритмики сна (таблица 3.6, таблица 3.7). По мере увеличения длительности работы до 10 лет в ночное время у пациентов с метаболическим синдромом увеличивалось количество жалоб на низкое качество сна (трудное засыпание на фоне ощущения усталости, частые пробуждения, отсутствие чувства отдыха после сна и т.п.) при одновременном повышении сонливости в дневное время.

Таблица 3.5 – Приблизительная пищевая ценность рациона питания (ккал/сут.) у пациентов различных групп при наличии и отсутствии депрессии

Группы наблюдения	Нет депрессии	Признаки депрессии есть
Группа I, n = 33	2767,4 ± 214,6	3695,7 ± 195,3*
Группа II, n = 37	2859,7 ± 211,9	3858,9 ± 205,3*
Группа III, n = 32	2884,8 ± 215,1	4293,3 ± 213,5**
Группа контроля 1, n = 47	2462,7 ± 221,1	3205,7 ± 209,2*
Группа контроля 2, n = 45	2513,2 ± 198,3	3313,7 ± 232,1*

Примечание: *p < 0,05 по сравнению с аналогичным показателем той же группы, **p < 0,001 по сравнению с аналогичным показателем той же группы.

Таблица 3.6 – Частота встречаемости нарушений качества сна у пациентов с метаболическим синдромом из различных групп (%)

Группы наблюдения	Количество баллов по шкале качества сна		
	Более 16 баллов (нет значительных расстройств сна)	От 12 до 16 баллов (невывраженный характер нарушения качества сна)	Менее 12 (выраженные нарушения качества сна)
	% (абс.)	% (абс.)	% (абс.)
Группа I, n = 33	54,6 (18)	45,4 (15)	–
Группа II, n = 37	18,9 (7)	35,1 (13)	46,0 (15)
Группа III, n = 32	–	15,6 (5)	84,4 (27)
Группа контроля 1, n = 47	89,4 (42)	10,6 (5)	–
Группа контроля 2, n = 45	88,9 (40)	11,1 (7)	–

Таблица 3.7 – Частота встречаемости нарушений ритмики сна у пациентов с метаболическим синдромом различных групп (%)

Анкетирование качества сна	Группа I, n = 33	Группа II, n = 37	Группа III, n = 32	Группа контроля 1, n = 47	Группа контроля 2, n = 45
	% (абс.)	% (абс.)	% (абс.)	% (абс.)	% (абс.)
До 6 баллов (нет признаков избыточной дневной сонливости)	33,3 (11)	16,2 (6)	6,3 (2)	85,1 (40)	57,8 (26)
От 6 до 12 баллов (умеренная дневная сонливость)	48,5 (16)	29,8 (11)	28,1 (9)	14,9 (7)	42,2 (19)
12–17 баллов (значительная дневная сонливость)	18,2(6)	27,0 (10)	24,9 (8)	–	–
17 баллов и более (резкая дневная сонливость)	–	27,0 (10)	34,4 (11)	–	–
Затрудняюсь ответить	–	–	6,3 (2)	–	–
Итого:					
- не имели нарушений качества сна	33,3 (11)	16,2 (6)	6,3 (2)	85,1 (40)	57,8 (26)
- имели нарушения качества сна	66,7 (22)	83,8 (31)	87,4 (28)	14,9 (7)	42,2 (19)

Поскольку группы I, II и III включали пациентов с нарушением околосуточных ритмов (подтверждалось сниженным уровнем мелатонина), а обе контрольные группы включали пациентов без подобных нарушений, были проведены расчеты по критерию «хи» квадрат для определения статистической значимости влияния фактора нарушения околосуточных ритмов и снижением уровня мелатонина на частоту случаев развития нарушений качества сна по таблицам, составленным на основе представленных выше данных. Полученные данные представлены в таблице 3.8.

Таблица 3.8 – Взаимосвязь нарушений сна с различной длительностью нарушений околосуточных ритмов по критерию хи-квадрат

Группы	Группа контроля 1, n = 47	Значение p в соответствии с критическим значением критерия хи-квадрата Пирсона	Группа контроля 2, n = 45	Значение p в соответствии с критическим значением критерия хи-квадрата Пирсона
Группа I, n = 33	22,3	< 0,001	4,9	< 0,05
Группа II, n = 37	41,1	< 0,001	14,6	< 0,001
Группа III, n = 32	46,1	< 0,001	45,5	< 0,001

У пациентов с длительностью метаболического синдрома и нарушениями околосуточных ритмов более 10 лет отмечались выраженные изменения качества сна в виде упорных бессонниц, при этом большинство из них отмечало, что даже при ощущении сильной усталости и потребности сна, заснуть было очень трудно, что, возможно, объяснялось низким уровнем мелатонина на протяжении всех суток. В связи с этим, при анкетировании о повышенной сонливости в дневное время большинство больных затруднялось с ответом об интерпретации своего состояния.

Выявленные нарушения в качестве и ритмике сна не могли не влиять на возможности пациентов с метаболическим синдромом к концентрации внимания при решении поставленных задач, что было подтверждено при прохождении теста Бурдона (таблица 3.9).

Таблица 3.9 – Результаты теста Бурдона у пациентов с метаболическим синдромом и обследованных из групп контроля

Анкетирование устойчивости внимания	Группа I, n = 33	Группа II, n = 37	Группа III, n = 32	Группа контроля 1, n = 47	Группа контроля 2, n = 45
	% (абс.)	% (абс.)	% (абс.)	% (абс.)	% (абс.)
0–2 балла (очень высокая устойчивость)	9,1(3)	3,0(1)	–	23,4(11)	20,0(9)
3–4 балла (высокая устойчивость)	24,3(8)	21,2(7)	–	51,0 (24)	48,9 (22)
5–6 (средняя устойчивость внимания)	63,6(21)	51,4(17)	37,5(12)	25,6(12)	31,1(14)
7–8 (низкая устойчивость внимания)	3,0(1)	32,4(12)	37,5(12)	–	–
9–10 (очень низкая устойчивость)	–	–	25,0(8)	–	–
Итого:					
- очень высокая/высокая устойчивость	33,4(11)	24,2(8)	0(0)	74,4(35)	68,9(31)
- средняя устойчивость и ниже	66,6(22)	75,8(29)	100,0(32)	25,6(12)	31,1(14)

Расчеты по критерию «хи»-квадрат для определения статистической значимости влияния фактора нарушения околосуточных ритмов на результаты теста Бурдона по таблицам, составленным на основе представленных выше данных представлены в таблице 3.10.

Таблица 3.10 – Взаимосвязь результатов теста Бурдона с различной длительностью нарушений околосуточных ритмов по критерию хи-квадрат

Группы	Группа контроля 1, n = 47	Значение p в соответствии с критическим значением критерия хи-квадрата Пирсона	Группа контроля 2, n = 45	Значение p в соответствии с критическим значением критерия хи-квадрата Пирсона
Группа I, n = 33	13,4	< 0,001	9,6	< 0,01
Группа II, n = 37	23,0	< 0,001	18,2	< 0,001
Группа III, n = 32	45,7	< 0,001	37,7	< 0,001

Как видно из представленных данных, по мере увеличения длительности анамнеза нарушения суточных ритмов сокращается количество пациентов с очень

высокой и высокой концентрацией внимания, при одновременном увеличении доли пациентов со средней и низкой устойчивостью внимания по сравнению с результатами группы контроля. При этом, даже в первой группе этот показатель составляет 9,1 % и 24,3 % соответственно, что практически в 2–3 раза ниже, чем в группе контроля 2 ($p < 0,001$). Уже через 10 лет работы в ночное время среди пациентов с метаболическим синдромом полностью исчезают лица с очень устойчивым и высоко устойчивым вниманием, при возрастании доли лиц с низкой и очень низкой устойчивостью внимания до 37,5 % и 25,0 % соответственно, чего не было зафиксировано в группе контроля. Это, возможно, связано с выявленными ранее признаками нарушений качества и ритмики сна, которые приводят к хроническому переутомлению и невозможности полного восстановления.

Секреция мелатонина в норме принимает участие в регуляции кровообращения у человека. Доказательством этому служит наличие регулярных суточных колебаний показателей артериального и центрального венозного давления, а также частоты сердечных сокращений [173].

Для изучения влияния на сердечно-сосудистую систему больных с МС выявленных колебаний концентрации мелатонина в крови на фоне ночного характера труда проводился анализ взаимосвязи между изменениями уровня мелатонина и особенностями функционирования сердечно-сосудистой системы, для чего оценивался циркадианный индекс (ЦИ) по результатам холтеровского мониторирования. ЦИ рассчитывался как средние дневные показатели ЧСС, разделенные на средние ночные показатели ЧСС. Нормальными значениями ЦИ считается диапазон от 1,24 до 1,44 [78].

В контрольных группах ЦИ изменялся по-разному. В контрольной группе 1 у 100 % пациентов ЦИ не выходил за пределы физиологической нормы. В контрольной группе 2 не у всех пациентов значение ЦИ укладывалось в нормальные значения (таблица 3.11), у 22,2 % отмечалось стойкое снижение показателя, хотя и в значительно меньшей степени, по сравнению с основными группами, где стойкое снижение ЦИ в день дежурства было выявлено у 77,5 %

($p < 0,001$), а на третий день отдыха – почти у 53,9 % ($p < 0,001$) обследованных МС (среди основных групп, длительно работающих в ночное время) [14].

Таблица 3.11 – Значение циркадианного индекса в контрольных группах

Показатель	Группа контроля 1, n = 47	Группа контроля 2, n = 45, из них:	
		n = 10	n = 35
Значение ЦИ (усл. ед.)	$1,42 \pm 0,09$	$1,21 \pm 0,06$	$1,39 \pm 0,09$
Референсные значения ЦИ (усл. ед.)	1,24–1,44		

Результаты изучения ЦИ по методу, предложенному Ф. Халбергом, у пациентов основных групп приведены на рисунке 3.3.

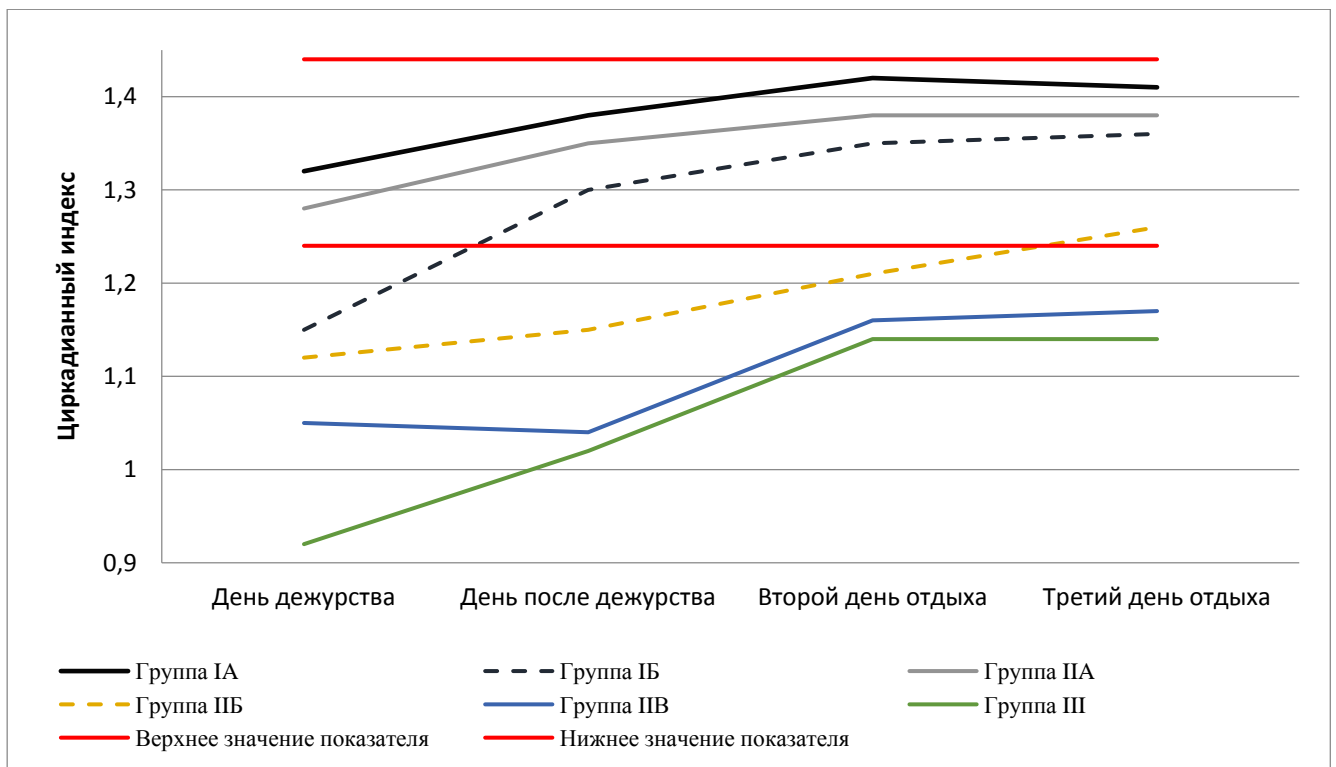


Рисунок 3.3 – Изменение циркадианного индекса у пациентов с метаболическим синдромом различных групп в динамике

Как видно из приведенных данных, у части пациентов, независимо от срока работы в ночное время, колебания ЦИ во время дежурства не выходили за пределы референсных значений, которые приводятся в литературе. Это пациенты IA, ПА

подгрупп, у которых, несмотря на кратковременное компенсаторное повышение уровня мелатонина, не происходило увеличения значений ЦИ, что было, по-видимому, связано с одновременным изменением уровня мелатонина как в ночное, так и в дневное время ($r = 0,96, p < 0,001$).

У большинства пациентов с МС из ИБ и ПБ подгрупп динамика ЦИ соответствовала динамике уровня мелатонина: ЦИ снижался на фоне снижения уровня мелатонина (рисунок 3.3) и возвращался к норме, начиная со второго дня отдыха ($r = 0,94, p < 0,001$). У пациентов с МС и низким уровнем мелатонина (ПВ подгруппа и III группа) даже на 3-й день отдыха после ночного дежурства было зарегистрировано выраженное снижение ЦИ по сравнению с группой контроля ($r = 0,97, p < 0,001$). Таким образом, при увеличении продолжительности периода циркадианных нарушений среди пациентов с метаболическим синдромом увеличивалось число лиц с неблагоприятным снижением уровня ЦИ. Если в группе I было зафиксировано лишь кратковременное снижение уровня ЦИ у 13 (39,4 %) из 33 обследованных пациентов с МС, то в группе II количество пациентов с нормальным уровнем ЦИ уменьшается до 27,0 % ($p < 0,05$), при этом появлялось значительное количество лиц со стойким снижением ЦИ (ПВ подгруппа) – 40,5 % ($p < 0,05$), в III группе у 100,0 % ($p < 0,001$) обследованных ЦИ был снижен.

Помимо отрицательной динамики ЦИ у обследованной группы лиц с метаболическим синдромом было выявлено изменение суточного профиля АД на фоне длительного периода работы в ночное время. Выявленные особенности суточных профилей артериального давления характеризуют компенсаторные реакции сосудистого тонуса на фоне изменения ритмов сна и бодрствования (рисунок 3.4), а также в сравнении с пациентами группы контроля 2 (страдающих МС, но работающих в дневное время, рисунок 3.5).

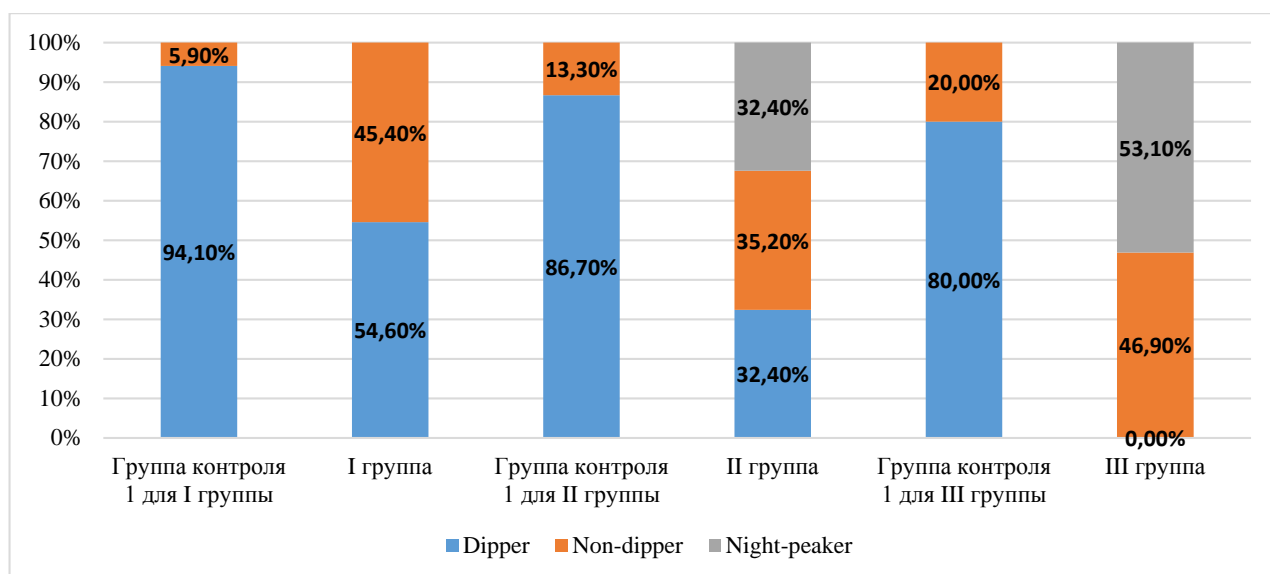


Рисунок 3.4 – Характер распределения суточных профилей АД у пациентов с метаболическим синдромом и лиц групп контроля 1

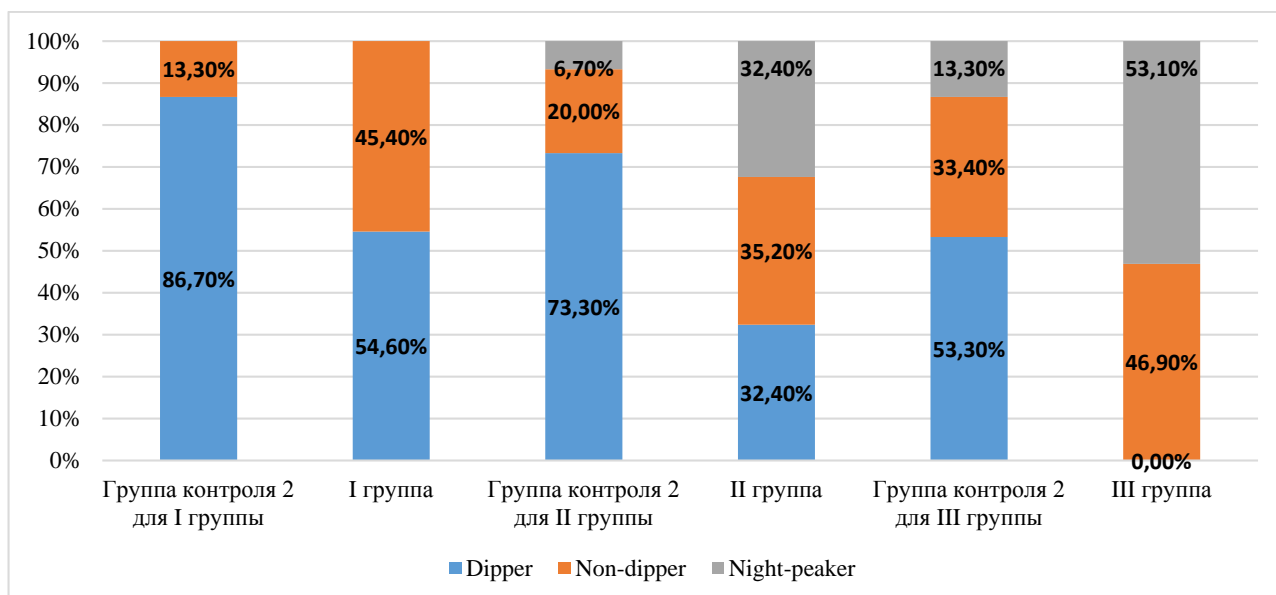


Рисунок 3.5 – Характер распределения суточных профилей АД у пациентов с метаболическим синдромом и лиц групп контроля 2

В ходе изучения результатов мониторингования АД включенных в исследование лиц было установлено, что по мере увеличения стажа работы в ночное время у пациентов с МС происходит значительное изменение тонуса сосудистой системы, что находит отражение в увеличении в структуре суточной динамики АД таких неблагоприятных профилей как Non-dipper и Night-peaker, особенно среди лиц группы III, где количество пациентов с профилем Night-peaker

доходит до 53,1 % ($p < 0,001$ по сравнению с группой контроля 1 и группой контроля 2) [14]. При этом, среди лиц из группы контроля 1 (условно здоровые люди), сопоставимых по возрастно-половым особенностям, подобных неблагоприятных профилей АД зарегистрировано не было. В группе контроля 2 анализ соотношений между уровнем мелатонина и характером суточного профиля АД у пациентов с метаболическим синдромом из различных групп представлен в таблице ниже (таблица 3.12).

Таблица 3.12 – Взаимосвязь суточных профилей АД и уровня мелатонина у пациентов с метаболическим синдромом в разных группах

Группы	Уровень мелатонина по сравнению с уровнем группы контроля, %	Структура профилей АД, %			Общее количество неблагоприятных профилей АД, %	Динамика неблагоприятных профилей АД при изменении уровня мелатонина, %
		Dipper	Non-dipper	Night-peaker		
Группа I, n = 33	92,3	54,6	45,4	–	45,4	+57,1
Группа II, n = 37	87,8	32,4	35,2	32,4	67,6	+133,9
Группа III, n = 32	72,7	–	46,9	53,1	100,0	+246,0
Группа контроля 2, n = 45	100,0	71,1	22,2	6,7	28,9	–

Как видно из приведенных в таблице данных, у пациентов с МС, работающих в ночное время, чаще, чем у пациентов с МС, но не имеющих подобного опыта работы, развиваются нарушения околосуточных ритмов тонуса сосудов ($p < 0,001$).

Изучение связи динамики снижения уровня мелатонина в основных группах (группы I, II и III) с распространенностью выбранных дополнительных параметров нарушения околосуточных ритмов приведены в таблице 3.13.

Коэффициенты корреляции между снижением уровня мелатонина и распространенностью указанных показателей представлены в таблице 3.14.

Таблица 3.13 – Различия распространенности дополнительных параметров нарушения околосуточных ритмов при снижении уровня мелатонина по сравнению с группой контроля 2

Группы	Показатели основных групп по сравнению с группой контроля 2, %									
	Уровень мелатонина	Количество пациентов с профилями АД Non-dipper Night-reaker	Количество пациентов с увеличением калорийности пищевого рациона		Количество пациентов с умеренной депрессией (шкала самооценки Цунга)	Количество пациентов со сниженным ЦИ		Количество пациентов с выраженными нарушениями качества/ритмики сна (значительная и резкая дневная сонливость) сна	Количество пациентов с низкой устойчивостью вни-мания	Количество пациентов с низкой устойчивостью вни-мания
			У пациентов без депрессии	У пациентов на фоне депрессии		В день дежурства	На 3-й день отдыха			
Группа I, n = 33	-7,3	+16,7	+10,1	+11,5	+18,1	+38,4	-	-/+14,2	+3,0	
Группа II, n = 37	-11,8	+38,8	+13,8	+16,4	+21,7	+50,7	+18,3	+46,0/+54,0	+32,4	
Группа III, n = 32	-27,0	+71,2	+14,8	+29,3	+25,0	+71,8	+71,8	+84,4/+59,3	+62,5	

Таблица 3.14 – Коэффициенты корреляции (r) между уровнем мелатонина и распространенностью дополнительных параметров нарушения оклосуточных ритмов

Группы	Среднее значение уровня мелатонина в группе в 2:00 часа, после двух дней отдыха, пг/мл	Коэффициент корреляции между уровнем мелатонина и неблагоприятным профилем АД Non-dipper Night-peaker		Коэффициент корреляции мелатонина с увеличением калорийности пищевого рациона		Коэффициент корреляции между уровнем мелатонина и умеренной депрессией (шкала самооценки Цунга)		Коэффициент корреляции между уровнем мелатонина и снижением ЦИ		Коэффициент корреляции между уровнем мелатонина и выраженными нарушениями качества/ритмики сна (значительная и резкая дневная сонливость)	Коэффициент корреляции между уровнем мелатонина и выраженной депрессией (шкала самооценки Цунга)	Коэффициент корреляции между уровнем мелатонина и снижением ЦИ	Коэффициент корреляции между уровнем мелатонина и выраженными нарушениями качества/ритмики сна (значительная и резкая дневная сонливость)	Коэффициент корреляции между уровнем мелатонина и выраженными нарушениями качества/ритмики сна (значительная и резкая дневная сонливость)	Коэффициент корреляции между уровнем мелатонина и выраженными нарушениями качества/ритмики сна (значительная и резкая дневная сонливость)
		У пациентов без депрессии	У пациентов на фоне депрессии	У пациентов без депрессии	У пациентов на фоне депрессии	В день дежурства	На 3-й день отдыха								
Группа I, n = 33	122,8 ± 0,35	r = -0,74, p < 0,001	r = -0,60, p < 0,001	r = -0,62, p < 0,001	r = -0,78, p < 0,001	r = -0,83, p < 0,001	-	-/r = -0,71, p < 0,001	r = -0,48, p < 0,05						
Группа II, n = 37	116,8 ± 0,41	r = -0,82, p < 0,001	r = -0,65, p < 0,001	r = -0,73, p < 0,001	r = -0,81, p < 0,001	r = -0,90, p < 0,001	r = -0,76, p < 0,001	r = -0,89, p < 0,001/ r = -0,91, p < 0,001	r = -0,84, p < 0,001						
Группа III, n = 32	96,7 ± 0,72	r = -0,93, p < 0,001	r = -0,70, p < 0,001	r = -0,87, p < 0,001	r = -0,85, p < 0,001	r = -0,93, p < 0,001	r = -0,94, p < 0,001	r = -0,95, p < 0,001/ r = -0,90, p < 0,001	r = -0,92, p < 0,001						

Из представленных данных следует, что выбранные в качестве дополнительных параметров нарушения околосуточных ритмов имеют среднюю (при длительности работы с нарушением ночного сна менее 5 лет), высокую и очень высокую корреляцию с уровнем мелатонина в сыворотке крови пациентов основных групп (см. таблицу 3.14), что связано с возрастанием количества пациентов с измененными параметрами (см. таблицу 3.13). Наиболее значимые корреляционные взаимодействия отмечены у пациентов группы III, что обусловлено, по-видимому, стойким снижением уровня мелатонина (на 27,0 %, $p < 0,001$) у 100,0 % обследованных этой группы.

Таким образом, на основе полученных данных можно полагать, что у пациентов с МС, включенных в исследование, имеются признаки, свидетельствующие о наличии нарушения околосуточных ритмов, а выбранные дополнительные параметры, характеризующие эти нарушения, коррелируют с уровнем мелатонина, – основного маркера нарушения околосуточных ритмов. При этом выраженность нарушений связана с длительностью периода работы в ночное время и характеризует, по-видимому, степень срыва адаптационных механизмов у данной категории больных.

3.2 Влияние нарушения околосуточных ритмов на клиническую картину метаболического синдрома

При выявлении метаболического синдрома применялись рекомендации, разработанные по поручению Минздрава России и утвержденные Российским медицинским обществом по артериальной гипертензии и профильной комиссией по кардиологии в 2013 году (Клинические рекомендации по ведению пациентов с метаболическим синдромом) [33].

Было установлено, что основным признаком МС – абдоминальный тип ожирения (окружность талии равная или более 80 см у женщин и равная или более 94 см у мужчин) выявлен у 100 % пациентов основных и контрольной группы 2 наблюдения. Выявлено, что выраженность абдоминального ожирения сочетается с увеличением индекса массы тела и имеет тенденцию к большим значениям у пациентов в основных группах, по сравнению с больными из контрольной группы 2 (таблица 3.15). При этом между обоими показателями и уровнем мелатонина существует отрицательные корреляционные связи.

Таблица 3.15 – Распределение значения индекса массы тела, окружности талии у пациентов с метаболическим синдромом с различным уровнем мелатонина

Группы	Подгруппы в зависимости от динамики уровня мелатонина	Окружность талии, см	ИМТ в норме, %	ИМТ выше нормы, %			
				Избыточная масса тела	Ожирение I ст., %	Ожирение II ст., %	Ожирение III ст., %
Группа I, n = 33	IA подгруппа (n = 13)	96,7 ± 1,5	84,6	15,4	–	–	–
	IB подгруппа (n = 20)	98,4 ± 1,1	70,0	30,0	–	–	–
Среднее значение по группе I		98,1 ± 1,3*	78,1	21,9			
Группа II, n = 37	IIA подгруппа (n = 10)	98,7 ± 1,3	70,0	20,0	10,0	–	–
	IIБ подгруппа (n = 12)	104,8 ± 1,3	41,7	16,7	41,6	–	–
	IIВ подгруппа (n = 15)	112,8 ± 1,5	26,7	13,3	13,3	40,0	6,7
Среднее значение по группе II		107,8 ± 1,4* **	43,2	56,8			
Группа III, n = 32		115,3 ± 1,1	12,5	12,5	28,1	43,8	15,6
Среднее значение по группе III		115,3 ± 1,1**	12,5	87,5			
Группа контроля 2, n = 45	A подгруппа (n = 15)	94,9 ± 0,8	93,3	6,7	–	–	–
	Б подгруппа (n = 15)	97,5 ± 1,2	80,0	20,0	–	–	–
	В подгруппа (n = 15)	102,2 ± 1,3	73,3	6,7	20,0	–	–
Среднее значение по группе контроля 2		98,2 ± 1,1	82,2	17,8			

Примечание: *p < 0,001 по сравнению с аналогичным показателем следующей группы, **p < 0,001 по сравнению с аналогичным показателем группы контроля 2.

В контрольной группе 2 было отмечено, что у пациентов старшего возраста окружность талии и ИМТ были выше, чем в более молодом возрасте.

Сравнение показателей основных групп со средними показателями пациентов контрольной группы 2 показало, что при наличии околосуточных ритмов абдоминальное ожирение выражено более значительно, особенно у пациентов группы III. Если принять средние показатели группы контроля за 100 %, то группа III имеет показатель в 117,4 %. В группе III ожирение первой степени встречалось в 28,1 %, второй степени – в 43,8 % и третьей степени – в 15,6 %, чего не отмечалось в группе контроля 2. Для подтверждения взаимосвязи между ИМТ и нарушением околосуточных ритмов (снижением уровня мелатонина) у пациентов основных групп рассчитывался хи-квадрат. Результаты приведены в таблице 3.16.

Таблица 3.16 – Взаимосвязь ИМТ с различной длительностью нарушений околосуточных ритмов по критерию хи-квадрат

Группы	Группа контроля 2, n = 45	Значение p в соответствии с критическим значением критерия хи-квадрата Пирсона
Группа I, n = 33	0,5	< 0,05
Группа II, n = 37	13,4	< 0,001
Группа III, n = 32	36,2	< 0,001

Как видно из представленных данных, за исключением пациентов первой группы, у остальных обследованных имеется четкая взаимосвязь с изменением массы тела. Подобные изменения антропометрических данных (увеличение массы тела, более быстрый набор абдоминального жира) могут быть связаны с изменением уровня мелатонина, поскольку он тесно связан с жировым обменом и обменом лептина.

К набору веса может приводить и работа в ночное время (дополнительные перекусы), и наличие депрессии «эмоциональное переедание» [131].

Для оценки распространенности дополнительных критериев МС результаты обследования пациентов с абдоминальной формой ожирения, направленные на выявление дополнительных критериев МС в таблице 3.17, средние значения показателей представлены в таблице 3.18.

Таблица 3.17 – Распространенность дополнительных критериев МС у пациентов различных групп с абдоминальным ожирением и в группах контроля

Дополнительные критерии МС, имевшиеся при установке диагноза МС	Группа I, n = 33	Группа II, n = 37	Группа III, n = 32	Группа контроля 2, n = 45
	% (абс.)	% (абс.)	% (абс.)	% (абс.)
Уровень АД > 140 и 90 мм рт. ст. или лечение АГ препаратами	45,4 (15)	56,7 (21)	68,8 (22)	35,6 (16)
Повышение уровня триглицеридов ($\geq 1,7$ ммоль/л)	100,0 (33)	86,5 (32)	100,0 (32)	42,2 (19)
Снижение уровня ХС ЛПВП ($< 1,0$ ммоль/л у мужчин; $< 1,2$ ммоль/л у женщин)	45,5 (15)	75,6 (28)	90,6 (29)	42,2 (19)
Повышение уровня ХС ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л	75,6 (25)	86,5 (32)	100,0 (32)	42,2 (19)
Нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) – повышенный уровень глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки 75 г безводной глюкозы при ПГТТ $\geq 7,8$ и $< 11,1$ ммоль/л, при условии, что уровень глюкозы плазмы натощак составляет $< 7,0$ ммоль/л	54,5 (13)	37,8 (14)	15,6 (5)	53,3 (24)
Нарушенная гликемия натощак (НГН) – повышенный уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 6,1$ и $< 7,0$ ммоль/л, при условии, что глюкоза плазмы через 2 ч при ПГТТ составляет менее 7,8 ммоль/л	36,4 (8)	40,5 (15)	28,1 (9)	40,0 (18)
Комбинированное нарушение НГН/НТГ – повышенный уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л в сочетании с глюкозой плазмы через 2 ч при ПГТТ $\geq 7,8$ и $< 11,1$ ммоль/л	–	5,4 (2)	28,1 (9)	2,2 (1)
Итого, имеют более 2 дополнительных критериев МС	60,6 (20)	86,5 (32)	100,0 (32)	44,4 (20)
Имели установленный диагноз сахарного диабета 2 типа (по данным медицинской документации) на момент обследования: повышенный уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л в сочетании с глюкозой плазмы через 2 ч при ПГТТ или при случайном определении $\geq 11,1$ ммоль/л	6,1 (2)	8,1 (3)	28,1 (9)	2,2 (1)

Таблица 3.18 – Средние значения показателей, являющихся дополнительными критериями МС у пациентов различных групп с абдоминальным ожирением

Показатели дополнительных критериев МС, имевшиеся при установке диагноза МС	Группа I, n = 33	Группа II, n = 37	Группа III, n = 32	Группа контроля 2, n = 45
	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m
Уровень триглицеридов (ммоль/л)	2,1 ± 0,2	2,4 ± 0,3	2,6 ± 0,3	1,9 ± 0,2
Уровень ЛПВП (ммоль/л)	0,9 ± 0,05	0,8 ± 0,04	0,7 ± 0,05**	0,9 ± 0,04
Уровень ЛПНП (ммоль/л)	3,0 ± 0,35	3,1 ± 0,21	3,8 ± 0,37*	2,8 ± 0,31
Уровень глюкозы плазмы через 2 часа после нагрузки, интерпретированный в ходе ПГТГ как нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ)	8,3 ± 0,4	9,3 ± 0,3***	10,2 ± 0,5***	8,1 ± 0,2
Повышенный уровень глюкозы плазмы натощак ≥ 6,1 и < 7,0 ммоль/л, интерпретированный в ходе ПГТГ нарушенная гликемия натощак (НГН)	6,3 ± 0,1	6,6 ± 0,2	6,8 ± 0,1*	6,3 ± 0,2

Примечание: * p < 0,05 по сравнению с группой контроля; ** p < 0,01 по сравнению с группой контроля; ***p < 0,001 по сравнению с группой контроля.

На основании полученных данных установлено, что в основных группах, по сравнению с группой контроля 2, отмечались более разнообразные и выраженные симптомы МС, что подтверждалось количеством случаев с выявлением более 2-х дополнительных симптомов МС у 1 пациента (см. таблицу 3.17). Доля таких пациентов в основных группах, возрастала от 60,6 % в группе I до 100 % в группе III, в то время как в группе контроля 2 таких пациентов было не более 42,2 % ($p < 0,001$).

Полученные данные о наличии абдоминального ожирения и дополнительных критериев МС у лиц основных и контрольной группы 2 позволяют утверждать, что все пациенты, включенные в эти группы, страдали МС на момент начала исследования. При этом выраженность МС была в основных группах выше, чем в соответствующей группе контроля.

Подробный анализ анамнеза включенных в исследование пациентов, их амбулаторных карт, показал, что среди пациентов с МС имелись лица с сахарным диабетом 2 типа, чему способствовали имеющиеся у них факторы риска: абдоминальное ожирение, которое служит основным фактором риска СД, нарушение гликемии натощак или нарушенная толерантность к глюкозе в анамнезе, артериальная гипертензия, избыточная масса тела. Все диагнозы СД были верифицированы у пациентов в соответствии с критериями, рекомендованными клиническими рекомендациями «Сахарный диабет 2 типа у взрослых» (РФ, 2020). Пациенты находились под наблюдением эндокринолога и получали лечение согласно тем же клиническим рекомендациям, у всех пациентов был достигнут индивидуальный целевой уровень гликированного гемоглобина. Так, например, диагноз «инсулиннезависимый сахарный диабет без осложнений» (E11.9 по МКБ-10) был установлен у двух представителей группы I (6,1 %), а также у одного пациента из группы контроля 2 (2,2 %). Структура данной патологии у пациентов с МС представлена в таблице 3.19.

Таблица 3.19 – Формы сахарного диабета 2 типа у пациентов различных групп

Формы сахарного диабета согласно МКБ 10	Группа I, n = 33	Группа II, n = 37	Группа III, n = 32	Группа контроля 2, n = 45
	% (абс.)	% (абс.)	% (абс.)	% (абс.)
E11.3 – Инсулиннезависимый сахарный диабет с поражениями глаз	–	5,4 (2)	9,4 (3)	–
E11.9 – Инсулиннезависимый сахарный диабет без осложнений	6,1 (2)	–	–	2,2 (1)
E11.5 – Инсулиннезависимый сахарный диабет с нарушениями периферического кровоснабжения	–	2,7 (1)	15,6 (5)	–
E11.2 – Инсулиннезависимый сахарный диабет с поражением почек	–	–	3,1 (1)	–
Итого:	6,1 (2)	8,1 (3)	28,1 (9)	2,2 (1)

Анализ взаимосвязи между снижением уровня мелатонина в основных группах и частотой развития СД по сравнению с показателями группы контроля 2 показал, что при снижении уровня мелатонина на 7,3 % (в I группе) частота возникновения СД увеличивается в 2,8 раза, при снижении уровня мелатонина на 11,8 % (во II группе) – увеличивается в 3,7 раза, а при падении на 27 % (в III группе) – риск развития СД возрастает в 12,8 раза).

Поскольку основной причиной смерти пациентов с СД2 в настоящее время считают сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), распространенность которых, по данным современных исследований, среди пациентов с СД2 в 2–4 раза превышает таковую среди лиц без СД, учитывалась распространенности сердечно-сосудистой патологии среди пациентов, включенных в исследование на основе анализа их медицинских карт.

Анализ анамнеза и амбулаторных медицинских карт пациентов показал, что у части пациентов II и III групп, несмотря на молодой возраст, была диагностирована ИБС. Диагноз «стабильная стенокардия напряжения I функциональный класс» (I20.8 по МКБ-10) был установлен у одного представителя группы II (2,7 %) и у одного представителя группы III (3,1 %). Диагноз «стабильная стенокардия напряжения II функциональный класс» был установлен у двух пациентов из группы II (5,4 %), у шести представителей группы

III (18,8 %). В группе контроля 2, несмотря на наличие МС, ни у одного пациента ИБС не было. Выявленное количество пациентов с ИБС и общее количество пациентов, включенных в исследование, к сожалению, не позволяют с достаточной долей вероятности распространить полученные данные на всех пациентов с МС. Однако продемонстрированная в данном исследовании тенденция к большей распространенности ИБС у пациентов с МС на фоне увеличения сроков работы в ночное время, косвенно позволяет предположить негативное влияние снижения уровня мелатонина на появления ИБС. По полученным данным снижение уровня мелатонина от 8 % до 27 % от референсных значений, привело к увеличению количества пациентов с ИБС в основных группах с 2,7 % до 18,8 % от общего количества обследованных. Однако данное предположение требует дальнейшего изучения на больших выборках пациентов.

Развитию ИБС у пациентов с МС в основных группах, возможно, способствовало наличие модифицируемых и немодифицируемых факторов риска ИБС, которые были, в большей степени, выявлены именно у пациентов основных групп. К их числу можно отнести дислипидемию, АГ, СД, курение, низкую физическую активность, ожирение, стресс, тревогу (которые у пациентов основных групп были подтверждены высоким уровнем кортизола, наличием депрессии и превалированием симпатической нервной системы) и мужской пол включенных в исследование пациентов.

Развитию как ИБС, так и СД (повышению риска развития сердечно-сосудистых осложнений на его фоне) способствовало наличие дислипидемий.

Обращает на себя внимание тот факт, что у пациентов первых трех основных групп было отмечено повышение уровня ЛПНП ($> 3,0$ ммоль/л) – у 75,6 %, 86,5 % и 100,0 % при снижении уровня ЛПВП ($< 1,0$ ммоль/л) у 45,5 %, 75,6 % и 90,6 % соответственно. При этом в группе контроля 2 аналогичные изменения были выявлены лишь у 42,2 % обследованных. Кроме этого, у пациентов с МС было отмечено повышение триглицеридов и уровня липопротеинов низкой плотности (по данным амбулаторных карт и дополнительного обследования), что говорит о том, что у пациентов основных групп в 75,6 %, 86,5 % и 100,0 % случаев

присутствовала дислипидемия IIb типа, у пациентов контрольной группы 2 она имела лишь у 42,2 % обследованных ($p < 0,01$, $p < 0,001$, $p < 0,001$) по классификации дислипидемий (ВОЗ, адаптировано из классификации Fredrickson). Этот тип дислипидемий считается атерогенным, что может объяснять раннее появление ИБС у пациентов с МС.

Нарушение околосуточных ритмов способствовало у пациентов с МС более быстрому и выраженному снижению ЦИ (как показано выше), что считается неблагоприятным прогнозом для летальности от кардиологических причин, появлению повышенного ночного тонуса сосудов и, как следствие этого, ускорению развития АГ.

Артериальная гипертензия – одно из часто встречающихся нарушений при МС. В настоящее время в ее генезе большая роль отводится гиперактивации симпатической нервной системы. По-видимому, именно снижение уровня мелатонина приводило к постепенному повышению тонуса симпато-адреналовой системы, что объясняло более частое повышение уровня АД у пациентов, работающих в ночное время (таблица 3.20) [12].

Таблица 3.20 – Распространенность артериальной гипертензии среди пациентов разных групп

Уровни АД *	Группа I, n = 33		Группа II, n = 37		Группа III, n = 32		Группа контроля 1, n = 47		Группа контроля 2, n = 45	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Нормальное АД	13	39,4	6	16,2	1	3,1	47	100,0	22	48,9
Высокое нормальное АД	5	15,2	10	27,1	9	28,1			7	15,6
АГ 1 степени	11	33,3	15	40,5	5	15,6			11	24,4
АГ 2 степени	4	12,1	6	16,2	15	46,9	–	–	5	11,1
АГ 3 степени	–	–	–	–	2	6,3	–	–		
Итого:	33	100,0	37	100,0	35	100,0	47	100,0	45	100,0

Примечание: *согласно клиническим рекомендациям «Артериальная гипертензия у взрослых» (РФ 2020) [3].

Как видно из приведенных данных, в группе контроля 1 все пациенты имели нормальные цифры АД (группа условно здоровых людей). В группе контроля 2 –

пациенты с МС – у 35,5 % обследованных отмечалась АГ 1–2 степени, и еще у 15,6 % было выявлено высокое нормальное АД. При наличии нарушения околосуточных ритмов длительностью до 5 лет у пациентов с МС количество больных с АГ 1–2 степени составило 45,4 %, при сохранении числа лиц с повышенным нормальным АД на уровне 15,2 %. При увеличении длительности нарушения околосуточных ритмов до 10 лет этот показатель был 56,7 %, а в группе III – до 62,5 %, при этом была выявлена АГ 3 степени у 6,3 % обследованных. Все показатели приведены от общего количества обследованных в каждой группе. Отмечалось и увеличение количества пациентов с АГ 2 степени в ряду I группа – II группа – III группа с 12,1 % ($p < 0,05$) до 16,2 % ($p < 0,05$) и 46,9 % ($p < 0,001$) соответственно, при этом в контрольной группе 2 АГ 2 степени была зарегистрирована лишь у 11,1 % обследованных с МС. Так как основные группы включали пациентов с разным уровнем мелатонина, была изучена связь между этими уровнями (группами пациентов) и рисками развития у них АГ по сравнению с пациентами, не имеющими и имеющими МС по критерию хи-квадрат. Результаты представлены в таблице 3.21.

Таблица 3.21 – Влияние снижения уровня мелатонина у пациентов основных групп на развитие артериальной гипертензии по критерию хи-квадрат

Группы	Группа контроля 1, n = 47	Значение p в соответствии с критическим значением критерия хи-квадрата Пирсона	Группа контроля 2, n = 45	Значение p в соответствии с критическим значением критерия хи-квадрата Пирсона
Группа I, n = 33	26,2	< 0,001	0,8	> 0,05
Группа II, n = 37	35,4	< 0,001	3,9	< 0,05
Группа III, n = 32	44,9	< 0,001	8,2	< 0,01

У всех пациентов с артериальной гипертензией, согласно медицинской документации, были достигнуты целевые уровни АД на фоне корректирующей медикаментозной терапии. Целевыми уровнями АД считали показанные Клиническими рекомендациями «Артериальная гипертензия у взрослых» (РФ 2020) уровни, которые обладали доказанными преимуществами в плане снижения

риска сердечно-сосудистых осложнений. Случаев резистентной АГ ни у одного из пациентов выявлено не было.

Анализ степеней АГ и рисков сердечно-сосудистых осложнений в основных группах показал, что он выше, чем у пациентов группы контроля 2. Среди представителей группы I наиболее распространенной формой артериальной гипертензии была АГ первой степени высокого риска. Она встречалась у 11 (33,3 %) представителей группы. Среди группы II наиболее распространена была АГ первой степени высокого риска. Данная патология встречалась у 15 (40,5 %) представителей группы. В ходе изучения данных группы III наиболее распространенной формой также была АГ второй степени высокого риска, встречающаяся у 15 пациентов (46,9 %). В группе контроля 2 наиболее распространенной формой артериальной гипертензии была АГ первой степени умеренного риска, выявленная у 11 (24,4 %) представителей группы.

Взаимосвязь между степенью снижения уровня мелатонина и частотой развития АГ первой и второй степени представлена на рисунке ниже (рисунок 3.6).

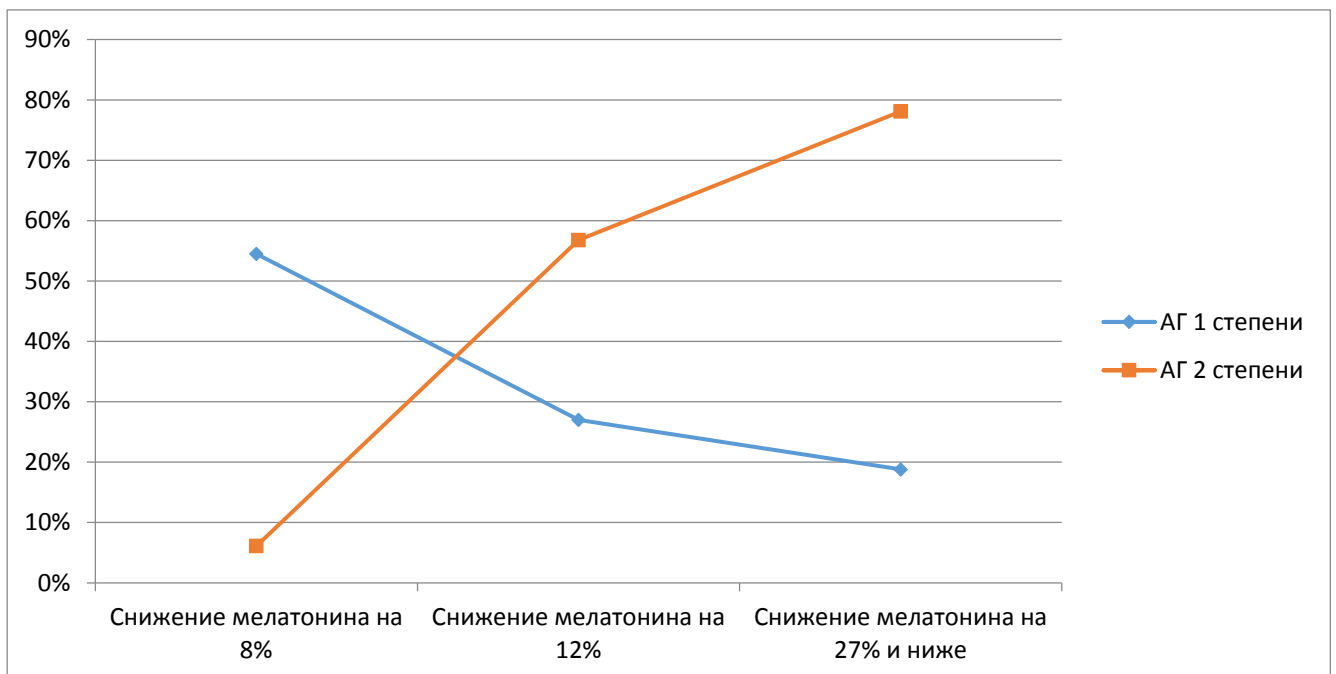


Рисунок 3.6 – Частота АГ 1 и 2 степени в зависимости от уровня снижения мелатонина

Возможно, что в связи с тем, что в мышечном слое и эндотелии сосудов присутствуют рецепторы к мелатонину, колебания его уровня могут способствовать формированию эндотелиальной дисфункции на фоне нарушения околосуточных ритмов, которая, в свою очередь, способствует развитию и поддержанию АГ, а также ускоряет поражение органов мишеней, что повышает у этой группы больных риски сердечно-сосудистых осложнений, даже по сравнению с пациентами с аналогичным по длительности течения МС, но без нарушения околосуточных ритмов.

Анализ информации, полученной в процессе проведенной научной работы, позволяет прийти к выводу о том, что расстройства физиологических ритмов сна и бодрствования приводят к постепенному развитию комплексных нарушений на фоне нарушения выработки мелатонина в организме человека [14]. Статистически значимые изменения регистрируются у большинства людей в интервале от 5 до 10 лет работы в ночное время и в дальнейшем быстро прогрессируют. Нарушение выработки мелатонина сочетается с нарушениями метаболических процессов (в первую очередь жирового обмена) и повышением активности симпатической нервной системы и уровня АД, что связано, по-видимому, с ростом чувствительности рецепторного аппарата сосудов к вазоконстрикторным агентам.

Как показали проведенные исследования, на фоне нарушения циркадианных ритмов учащалось развитие МС, преимущественными проявлениями которого при клиническом обследовании являлись абдоминальное ожирение, АГ, нарушения жирового обмена и повышение уровня глюкозы в крови. Однако для формирования такого обширного симптомокомплекса нарушений, по-видимому, не достаточно только изменения уровня мелатонина у лиц, работающих в ночное время. На фоне циркадианных расстройств, поскольку рецепторы мелатонина находят в настоящее время во многих органах и тканях, а мелатонин синтезируется помимо эпифиза в желудочно-кишечном тракте, надпочечниках, щитовидной железе, мочеполовой системе, почках и др. органах, происходят, вероятнее всего, нарушения морфофункционального характера, которые способствуют прогрессированию выявленных нарушений.

Для понимания вклада каждого из проявлений метаболического синдрома в клиническую картину в зависимости от длительности МС и сроков работы в ночное время был проведен многофакторный корреляционный анализ.

По итогам расчета статистики «хи-квадрат» были отобраны для каждой группы те показатели, которые при уровне значимости 5 % имели большие значения, чем критические значения таблицы «хи-квадрат» для соответствующих степеней свободы, то есть те показатели, которые значимо отличались от имеющихся опорных показателей (значение нормы). После отбора факторов и оценки исходной информации (оценка отобранных показателей с точки зрения их клинической значимости) было проведено моделирование связи между факторными и результативными показателями, т.е. подбор соответствующего уравнения, которое наилучшим образом описывает изучаемые зависимости. Поскольку связь всех факторных показателей с результативным носила прямолинейный характер, то для записи этих зависимостей использовалась функция линейной регрессии:

$$Y_x = a + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + \dots + b_nx_n. \quad (7)$$

Сравнивая результаты на каждом шаге, можно сделать вывод о том, что наиболее полно ($R = 0,92$) описывает зависимости между изучаемыми показателями для пациентов с МС группы 1 (с длительностью МС 5 лет, работающие в ночную смену, $n = 33$) и соответствующей ей части пациентов группы контроля 2 (с длительностью МС 5 лет, работающие в дневную смену, $n = 15$) пятифакторная модель (таблица 3.22). Коэффициенты уравнения показывают количественное воздействие каждого фактора на результативный показатель при неизменности других.

Как видно из представленной таблицы, между пациентами 1 группы и пациентами группы контроля 2 имеется одно различие: в качестве основного критерия в первом случае был отобран показатель неблагоприятного профиля АД, во втором – нормальный профиль АД.

Таблица 3.22 – Наиболее значимые параметры, характеризующие МС, и их весовые коэффициенты для пациентов группы I

I группа, n = 33			Группа контроля 2 для I группы, n = 15		
Обозначение показателя	Показатель	К	Обозначение показателя	Показатель	k
x ₁	Триглицериды > 1,7	24,35	x ₁	Триглицериды > 1,7	14,93
x ₂	НТГ	26,44	x ₂	НТГ	4,51
x ₃	НГН	24,75	x ₃	НГН	6,18
x ₄	Уровень АД > 140	15,67	x ₄	Уровень АД > 140	4,23
x ₅	Non-dipper	15,71	x ₅	Dipper	38,35

В результате регрессионное уравнение связи для группы I пациентов с МС имеет вид:

$$МС = 0,45 + 24,35 \cdot x_1 + 26,44 \cdot x_2 + 24,75 \cdot x_3 + 15,67 \cdot x_4 + 15,71 \cdot x_5. \quad (8)$$

Регрессионное уравнение связи для группы пациентов с длительностью МС до 5 лет, работающие в дневную смену (n = 15) представлено в виде:

$$МС = 0,36 + 14,93 \cdot x_1 + 4,51 \cdot x_2 + 6,18 \cdot x_3 + 4,23 \cdot x_4 + 38,35 \cdot x_5. \quad (9)$$

Коэффициенты уравнения показывают количественное воздействие каждого фактора на результативный показатель при неизменности других для пациентов группы II и соответствующим им пациентам группы контроля 2 для II группы (таблица 3.23).

Таблица 3.23 – Наиболее значимые параметры, характеризующие МС, и их весовые коэффициенты для пациентов группы II

II группа, n = 37			Группа контроля 2 для II группы, n = 15		
Обозначение показателя	Показатель	К	Обозначение показателя	Показатель	k
x ₁	Сахарный диабет	15,82	x ₁	Высокое нормальное АД	8,10
x ₂	АГ 1 степени	22,73	x ₂	АГ 1 степени	10,62
x ₃	АГ 2 степени	11,10	x ₃	АГ 2 степени	3,17
x ₄	Триглицериды > 1,7	46,50	x ₄	Триглицериды > 1,7	18,47
x ₅	НТГ	26,44	x ₅	НТГ	4,51
x ₆	Снижение уровня ХС ЛПВП	21,03	x ₆	НГН	7,34
x ₇	НГН	17,21	x ₇	Уровень АД > 140	12,23
x ₈	Повышение уровня ХС ЛПНП	20,18	x ₈	Высокое нормальное АД	8,10
x ₉	Уровень АД > 140	22,51	x ₉	Dipper	35,11
x ₁₀	Неблагоприятные профили АД	26,72	x ₁₀	Non-dipper	16,72

Как видно из представленных данных, для характеристики особенностей МС для пациентов группы II пришлось выбрать уже 10 параметров, что, по-видимому было связано с учащением числа случаев МС, в клинической картине которого присутствовало одновременно более 2-х дополнительных критериев, что подтверждалось расчетом «хи-квадрат» (таблица 3.24).

В этом случае регрессионное уравнение связи для группы II пациентов с МС имеет вид:

$$МС = 0,49 + 15,82 \cdot x_1 + 22,73 \cdot x_2 + 11,10 \cdot x_3 + 46,50 \cdot x_4 + 26,44 \cdot x_5 + 21,03 \cdot x_6 + 17,21 \cdot x_7 + 20,18 \cdot x_8 + 22,51 \cdot x_9 + 26,72 \cdot x_{10}. \quad (10)$$

Таблица 3.24 – Показатель «хи-квадрат» для пациентов различных групп

Критерий	Значение «хи-квадрат»			
	I группа, n = 33	II группа, n = 37	III группа, n = 32	Группа контроля 2, n = 45
Более 2 критериев МС	76,08	88,24	99,60	22,99
Критические значения для теста «хи-квадрат» при степенях свободы n – 1 и уровне значимости 5 %:				
32	46,194			
36		50,998		
31			44,985	
44				60,481

Регрессионное уравнение связи для группы пациентов с длительностью МС от 5 до 10 лет, работающие в дневную смену (n = 15) представлено в виде:

$$МС = 0,41 + 8,10 \cdot x_1 + 10,62 \cdot x_2 + 3,17 \cdot x_3 + 18,47 \cdot x_4 + 4,51 \cdot x_5 + 7,34 \cdot x_6 + 12,23 \cdot x_7 + 8,10 \cdot x_8 + 35,11 \cdot x_9 + 16,72 \cdot x_{10}. \quad (11)$$

В соответствии с высчитанной значимостью критериев МС наиболее полно (R – 0,92) описывает зависимости между изучаемыми показателями для пациентов с МС группы III (с длительностью МС более 10 лет, работающие в ночную смену, n = 32) и соответствующей ей части пациентов группы контроля 2 (с длительностью МС более 10 лет, работающие в дневную смену, n = 15) одиннадцати-факторная модель (таблица 3.25).

Таблица 3.25 – Наиболее значимые параметры, характеризующие МС, и их весовые коэффициенты для пациентов группы III

III группа, n = 32			Группа контроля 2 для III группы, n = 15		
Обозначение показателя	Показатель	К	Обозначение показателя	Показатель	k
x ₁	Сахарный диабет	34,91	x ₁	Сахарный диабет	8,99
x ₂	АГ 1 степени	19,17	x ₂	АГ 1 степени	11,37
x ₃	АГ 2 степени	115,46	x ₃	АГ 2 степени	6,24
x ₄	Триглицериды > 1,7	79,17	x ₄	Триглицериды > 1,7	25,93
x ₅	НТГ	55,51	x ₅	НТГ	3,88
x ₆	Снижение уровня ХС ЛПВП	19,08	x ₆	Снижение уровня ХС ЛПВП	14,62
x ₇	НГН	24,3	x ₇	НГН	7,23
x ₈	Повышение уровня ХС ЛПНП	121,23	x ₈	Повышение уровня ХС ЛПНП	12,45
x ₉	Уровень АД > 140	62,33	x ₉	Уровень АД > 140	21,47
x ₁₀	Неблагоприятные профили АД	77,48	x ₁₀	Неблагоприятные профили АД	20,12
x ₁₁	Ожирение I-II	14,99	x ₁₁	Избыточная масса тела	5,20

В этом случае регрессионное уравнение связи для группы III пациентов с МС имеет вид:

$$МС = 0,56 + 34,91 \cdot x_1 + 19,17 \cdot x_2 + 115,46 \cdot x_3 + 79,17 \cdot x_4 + 55,51 \cdot x_5 + 19,08 \cdot x_6 + 24,3 \cdot x_7 + 121,23 \cdot x_8 + 62,33 \cdot x_9 + 77,48 \cdot x_{10} + 14,99 \cdot x_{11}. \quad (12)$$

Регрессионное уравнение связи для лиц с длительностью МС более 10 лет, работающих в дневную смену, (n = 15) представлено в виде:

$$МС = 0,46 + 8,99 \cdot x_1 + 11,37 \cdot x_2 + 6,24 \cdot x_3 + 25,93 \cdot x_4 + 3,88 \cdot x_5 + 14,62 \cdot x_6 + 7,23 \cdot x_7 + 12,45 \cdot x_8 + 21,47 \cdot x_9 + 20,12 \cdot x_{10} + 5,20 \cdot x_{11}. \quad (13)$$

Таким образом, на основе проведенной статистической обработки полученных данных, с достаточной долей вероятности можно утверждать, что у пациентов основных групп по мере увеличения длительности МС и срока работы в ночное время увеличивается вероятность возникновения МС с большим количеством дополнительных критериев, например, повышение уровня ХС ЛПНП, уровень триглицеридов и т.д., чего не наблюдалось в группе контроля 2. Кроме этого в

ряду I-II-III группы возрастает значимость, по сравнению с группой контроля 2 таких критериев как сахарный диабет, АГ 2 степени, ожирение I-II ст., что позволяет считать, что работа в ночное время оказывает негативное влияние на течение МС.

Для иллюстрации данных об особенностях течения метаболического синдрома приводим следующие клинические примеры.

Пациент С., 37 лет.

Диагноз. Гипертоническая болезнь (ГБ) II стадии. Контролируемая АГ. Ожирение I степени. Дислипидемия (IIb). Нарушение толерантности к глюкозе, риск 3 (высокий). Целевое АД < 130 / < 80 мм рт. ст.

Жалобы на прибавку массы тела, увеличение окружности талии, периодически возникающее ощущение сухости во рту и жажды, головные боли и повышение АД, особенно в вечернее и ночное время.

Семейный анамнез без особенностей.

Объективно: Общее состояние удовлетворительное. ИМТ 29,8 кг/м². Окружность талии составляет 103 см. АД (без приема препаратов) составляло 150/95 мм рт. ст. На фоне антигипертензивной терапии достигнуты целевые уровни АД (120/75 мм рт. ст.).

Лабораторное исследование:

Общий анализ крови: эритроциты – $4,6 \times 10^{12}/л$, лейкоциты – $7,2 \times 10^9/л$, гемоглобин – 142,3 г/л, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 8 мм/ч; лейкоцитарная формула (таблица 3.26):

Таблица 3.26 – Лейкоцитарная формула пациента С., 37 лет

Виды лейкоцитов	Относительное количество (%) лейкоцитов	Абсолютное количество ($10^9/л$) лейкоцитов
Нейтрофилы палочкоядерные	5	0,36
Нейтрофилы сегментоядерные	57	4,1
Эозинофилы	1	0,072
Базофилы	0	0
Лимфоциты	31	2,23
Моноциты	6	0,43

Общий анализ мочи:

Прозрачная, слабо кислая, уд. вес 1022, сахар, ацетон, белок, желчные пигменты – отрицательно, лейкоциты – 0–1 в п/з, бактерии – отрицательно.

Биохимическое исследование крови (до начала лечения):

Липидограмма: общий холестерин – 6,4 ммоль/л; ЛПНП – 3,3 ммоль/л; ЛПВП – 0,9 ммоль/л; триглицериды (ТГ) – 2,3 ммоль/л (до начала лечения).

Мочевая кислота – 395 ммоль/л.

Глюкоза: уровень глюкозы плазмы натощак – 6,9 ммоль/л, уровень глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки 75 г безводной глюкозы при ПГТТ – 10,9 ммоль/л; гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) – 6,4%.

Общий билирубин – 10,2 мкмоль/л: прямой билирубин – 1,2 мкмоль/л, непрямой билирубин – 8,7 мкмоль/л.

Мочевина – 4,1 ммоль/л.

Креатинин – 99 мкмоль/л.

Инструментальные и функциональные методы исследования:

Мониторирование АД в течение суток показало, что пациент относится к лицам с суточным профилем АД – Non-dipper.

Электрокардиография (ЭКГ) – ЭКГ признаки гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) (амплитуда зубца R в отведении aVL – 13 мм). Эхокардиография (ЭХО-КГ) – признаки гипертрофии левого желудочка – индекс массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) 139 г/м². Лодыжечно-плечевой индекс 0,95.

Дополнительные лабораторные исследования:

Уровень интерлейкина 6 в сыворотке крови (IL6) – 4,2 пг/мл (референсные значения < 4,1 пг/мл).

С-реактивный белок (СРБ) – 4,8 мг/л.

Кортизол – 698,2 нмоль/л (референсные значения 138–635 нмоль/л).

Мелатонин – 92,3 пг/мл на 2:00 ч. (72,7% от показателей пациентов с МС без нарушения околосуточных ритмов).

Дополнительные исследования:

Результаты самооценки (шкала Цунга) – 62 балла – умеренная депрессия.

Качество сна – 11 баллов – выраженные нарушения качества сна.

Ритмика сна – 15 баллов – значительная дневная сонливость.

Внимание (тест Бурдона) – 7 баллов – низкая устойчивость внимания.

ЦИ – 1,14 усл. ед.

Тест Шеллонга – симпатическое преобладание (индекс Кердо +0,05).

Показатели микроциркуляции:

- показатель микроциркуляции (перф.ед.) – 8,9 (87,3 % от показателей пациентов с МС без нарушения околосуточных ритмов);

- индекс перфузионной сатурации кислорода в микрокровотоке (усл.ед.) – 6,55 (161,3 % от показателей пациентов с МС без нарушения околосуточных ритмов);

- индекс удельного потребления кислорода тканью (усл.ед.) – 1,65 (71,1 % от показателей пациентов с МС без нарушения околосуточных ритмов);

- эффективность кислородного обмена (усл.ед.) – 26,1 (57,2 % от показателей пациентов с МС без нарушения околосуточных ритмов).

Коэффициента флуоресцентной контрастности липофусцина (усл.ед.) – 0,976 (274,2 % от показателей пациентов с МС без нарушения околосуточных ритмов).

Проба на наличие эндотелиальных нарушений:

- максимальное уменьшение диаметра сосуда после пробы – 16,9 % (121,6 % от показателей пациентов с МС без нарушения околосуточных ритмов);

- время ишемии – 4 мин (200,0 % от показателей пациентов с МС без нарушения околосуточных ритмов);

- прирост диаметра сосуда – 5,2 % (37,2 % от показателей пациентов с МС без нарушения околосуточных ритмов).

Обоснование диагноза метаболического синдрома: МС поставлен на основании наличия абдоминального ожирения (основной критерий), АГ, дислипидемии, нарушения толерантности к глюкозе (дополнительные критерии).

Пациент Н., 41 год.

Диагноз. Сахарный диабет 2 типа, непролиферативная диабетическая ретинопатия OD и OS, целевой уровень гликированного гемоглобина $\leq 7,0\%$. ИБС. Стенокардия напряжения стабильная. ФК I. Гипертоническая болезнь III стадии. Контролируемая АГ. Дислипидемия (IIb), риск 4 (очень высокий). Ожирение II степени. Гиперурикемия.

Жалобы на прибавку массы тела, увеличение окружности талии, периодически возникающее ощущение сухости во рту и жажды, головные боли при повышении АД, особенно в ночное время, снижение остроты зрения. В последнее время стал отмечать боли давящего характера в области сердца с иррадиацией в левую ключицу при значительных физических нагрузках (перемещение тяжестей, работа на даче).

Семейный анамнез без особенностей.

Объективно: Общее состояние удовлетворительное. ИМТ 33,4 кг/м². Окружность талии составляет 109 см. АД (без приема препаратов) составляло 185/110 мм рт. ст. На фоне антигипертензивной терапии достигнуты целевые уровни АД (130/80 мм рт. ст.).

Лабораторное исследование:

Общий анализ крови: эритроциты – $4,4 \times 10^{12}/л$, лейкоциты – $7,0 \times 10^9/л$, гемоглобин – 146,3 г/л, СОЭ – 6 мм/ч; лейкоцитарная формула (таблица 3.27).

Таблица 3.27 – Лейкоцитарная формула пациента Н., 41 год

Виды лейкоцитов	Относительное количество (%) лейкоцитов	Абсолютное количество ($10^9/л$) лейкоцитов
Нейтрофилы палочкоядерные	6	0,42
Нейтрофилы сегментоядерные	58	4,06
Эозинофилы	1	0,07
Базофилы	0	0
Лимфоциты	30	2,1
Моноциты	5	0,35

Общий анализ мочи:

Прозрачная, слабо кислая, уд. вес 1023, сахар, ацетон, белок, желчные пигменты – отр., лейкоциты – 0–1 в п/з, бактерии – отр.

Биохимическое исследование крови:

Липидограмма: общий холестерин – 6,7 ммоль/л; ЛПНП – 3,6 ммоль/л; ЛПВП – 0,8 ммоль/л; ТГ – 2,5 ммоль/л (до начала лечения).

Мочевая кислота – 434 ммоль/л.

Глюкоза: уровень глюкозы плазмы натощак – 7,9 ммоль/л, уровень глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки 75 г безводной глюкозы при ПГТТ – 12,3 ммоль/л; HbA_{1c} – 6,9%.

Общий билирубин – 10,3 мкмоль/л: прямой билирубин – 1,1 мкмоль/л, непрямой билирубин – 8,9 мкмоль/л.

Мочевина – 4,2 ммоль/л.

Креатинин – 105 мкмоль/л.

Инструментальные и функциональные методы исследования:

Мониторирование АД в течение суток показало, что пациент относится к лицам с суточным профилем АД – Non-dippers.

ЭКГ – ЭКГ признаки ГЛЖ (амплитуда зубца R в отведении aVL – 13 мм). ЭХО КГ – признаки гипертрофии левого желудочка – индекс массы миокарда ЛЖ 141 г/м². Лодыжечно-плечевой индекс 0,94.

Осмотр глазного дна: имеются мелкие интратретиальные кровоизлияния, «мягкие» («ватные») экссудативные проявления, микроаневризмы.

Зафиксировано падение остроты зрения на оба глаза на 1D (за 12 месяцев).

Мультиспиральная компьютерная коронарография, визуализация коронарных артерий с расположенными в них бляшками пациента Н., представлена на рисунке 3.7.

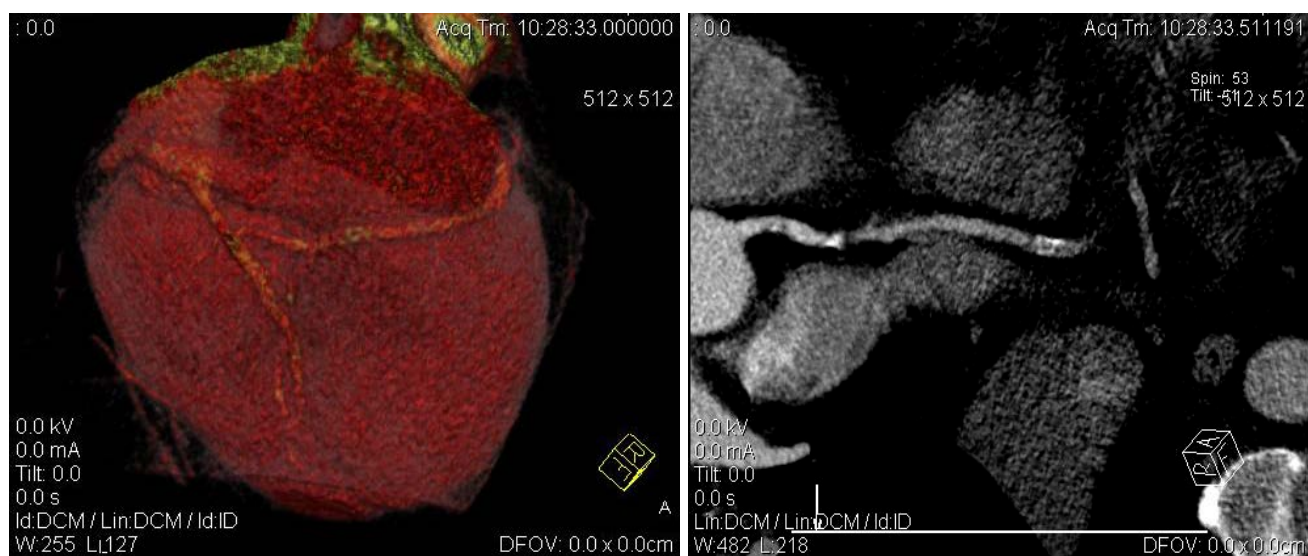


Рисунок 3.7 – Компьютерная коронарография пациента Н., 41 год

Количество бляшек в каждой артерии, содержание в них фосфата кальция (мг) по методу Н. Уооп и соавт. пациента Н. представлены в таблице 3.28.

Таблица 3.28 – Количество бляшек в коронарной артерии и содержание в них фосфата кальция (мг) пациента Н., 41 год

Артерия	Количество бляшек	Содержание кальция, мг	Степень повышения уровня фосфата Ca^{2+}	Риск сердечно-сосудистой патологии (по сравнению с людьми с нулевым уровнем кальция)
Левая коронарная	1	42,60		
Левая передняя нисходящая	3	34,51		
Огибающая	3	12,35		
Правая коронарная	2	3,46		
Всего	9	92,9	II	80–399 мг (риск 8:1)

Дополнительные лабораторные исследования:

IL6 – 4,6 пг/мл (референсные значения < 4,1 пг/мл).

СРБ – 5,5 мг/л.

Кортизол – 875,2 нмоль/л (референсные значения 138–635 нмоль/л).

Мелатонин – 60,3 пг/мл на 2.00 ч (47,4% от показателей пациентов с МС без нарушения околосуточных ритмов).

Дополнительные исследования:

Результаты самооценки (шкала Цунга) – 65 баллов – умеренная депрессия.

Качество сна – 10 баллов – выраженные нарушения качества сна.

Ритмика сна – 18 баллов – резкая дневная сонливость.

Внимание (тест Бурдона) – 10 баллов – очень низкая устойчивость внимания.

ЦИ – 1,10 усл. ед. (норма от 1,24 до 1,44).

Тест Шеллонга – симпатическое преобладание (индекс Кердо +0,05).

Показатели микроциркуляции:

- показатель микроциркуляции (перф. ед.) – 8,0 (78,4 % от показателей пациентов с МС без нарушения околосуточных ритмов);

- индекс перфузионной сатурации кислорода в микрокровотоке (усл. ед.) – 8,95 (220,5 % от показателей пациентов с МС без нарушения околосуточных ритмов);

- индекс удельного потребления кислорода тканью (усл. ед.) – 1,31 (56,5 % от показателей пациентов с МС без нарушения околосуточных ритмов);

- эффективность кислородного обмена (усл. ед.) – 10,1 (23,0 % от показателей пациентов с МС без нарушения околосуточных ритмов).

Коэффициента флуоресцентной контрастности липофусцина (усл. ед.) – 1,465 (411,5 % от показателей пациентов с МС без нарушения околосуточных ритмов).

Проба на наличие эндотелиальных нарушений:

- максимальное уменьшение диаметра сосуда после пробы – 19,9 % (143,2 % от показателей пациентов с МС без нарушения околосуточных ритмов);

- время ишемии – 5 мин (250,0 % от показателей пациентов с МС без нарушения околосуточных ритмов), имелась вторая волна ишемии;

- прирост диаметра сосуда – 4,5 % (32,4 % от показателей пациентов с МС без нарушения околосуточных ритмов).

Обоснование диагноза метаболического синдрома: МС поставлен на основании наличия абдоминального ожирения (основной критерий), АГ, дислипидемии, СД 2 типа (дополнительные критерии).

3.3 Функциональные изменения, вызванные нарушением околосуточных ритмов, у пациентов с метаболическим синдромом

В настоящее время пребывание в ночное время суток в ярко освещенных помещениях стало настолько обыденным явлением, что на него зачастую не обращают внимание. Однако свет является одним из мощнейших факторов окружающей среды, влияющих на гомеостаз любого живого организма, включая человека. Естественно, что длительное пребывание на свету в ночное время может стать стрессовым фактором.

Как было показано в предыдущих главах, на фоне длительной работы в ночное время у большей части обследованных пациентов отмечается снижение уровня мелатонина. В настоящее время обмен мелатонина в организме человека и его химическое строение исследованы достаточно подробно. Установлено, что мелатонин является биогенным амином и относится к классу индолов. Он угнетает выброс адренокортикотропного гормона (уменьшая в результате концентрацию кортизола), оказывает седативное и умеренно снотворное действие, снижает чувство тревожности, что приводит к лучшей переносимости стрессовых нагрузок и позволяет считать мелатонин веществом, обеспечивающим повышение стрессоустойчивости.

Возможно, именно со снижением уровня мелатонина было связано увеличение у обследованных пациентов симптомов депрессии по результатам самооценки по шкале Цунга.

Результаты изучения уровня кортизола – глюкокортикостероидного гормона коркового слоя надпочечников – в крови обследованных пациентов с выявленными ранее различиями уровня мелатонина представлены в таблице 3.29 [13].

Как видно из представленных данных, между уровнем мелатонина и уровнем кортизола имеется сильная обратная корреляционная связь ($r = -0,96$, $p < 0,001$), то есть у лиц с более низким содержанием мелатонина в крови отмечается повышенный уровень кортизола, что говорит о наличии хронического стресса.

Таблица 3.29 – Колебания уровня кортизола у пациентов с различным уровнем мелатонина в крови

Группа	Уровень мелатонина, пг/мл		Уровень общего кортизола в крови, нмоль/л	
	после дежурства 7:00 ч	на 3-й день отдыха, 7:00 ч	после дежурства 7:00 ч	на 3-й день отдыха, 7:00 ч
Основные группы наблюдения				
I группа, n = 33 Из них: IA подгруппа, n = 13 IB подгруппа, n = 20	18,0 ± 2,2 9,8 ± 1,3***	19,7 ± 1,6 18,8 ± 1,6	729,2 ± 42,2 897,8 ± 46,9***	616,9 ± 50,2 789,5 ± 51,1**
II группа, n = 37 Из них: IIA подгруппа, n = 10 IIB подгруппа, n = 12 IIC подгруппа, n = 15	14,6 ± 1,3** 10,2 ± 1,2*** 7,5 ± 0,6***	18,9 ± 0,2 17,8 ± 0,1*** 12,3 ± 0,5***	785,6 ± 49,1* 911,1 ± 51,9*** 1073,6 ± 52,3***	734,6 ± 51,3 822,7 ± 50,2** 917,5 ± 50,6***
III группа, n = 32	5,5 ± 0,4***	10,3 ± 1,3 ***	1261,4 ± 50,8***	995,3 ± 50,2***
Группа контроля 2				
Группа контроля 2, n = 45	Уровень мелатонина, пг/мл		Уровень общего кортизола в крови, нмоль/л,	
	в 7:00		в 7:00	
А подгруппа, n = 15	19,5 ± 0,3		596,9 ± 52,3	
Б подгруппа, n = 15	19,1 ± 0,1		604,9 ± 41,6	
В подгруппа, n = 15	18,6 ± 0,2		610,9 ± 48,1	

Примечание: *p < 0,05 по сравнению с аналогичным показателем группы контроля 2, **p < 0,01 по сравнению с аналогичным показателем группы контроля 2, ***p < 0,001 по сравнению с аналогичным показателем группы контроля 2.

Подобное увеличение концентрации глюкокортикостероидов в крови может приводить, по-видимому, к росту интенсивности катаболизма в организме, в связи с чем усиливается распад мышечной ткани с одновременным более интенсивным накоплением триглицеридов (у всех обследованных пациентов с МС было зарегистрировано повышение уровня триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л), которые под действием глюкокортикостероидов, как следует из проведенных исследований других авторов, могут несимметрично распределяться в подкожном пространстве и становиться причиной абдоминального ожирения.

Кроме этого, мелатонин является также важным гормоном-регулятором активности вегетативной нервной системы. Для оценки баланса между

симпатической и парасимпатической нервной системами при обследовании пациентов использовался тест Шеллонга (рисунки 3.8, 3.9).

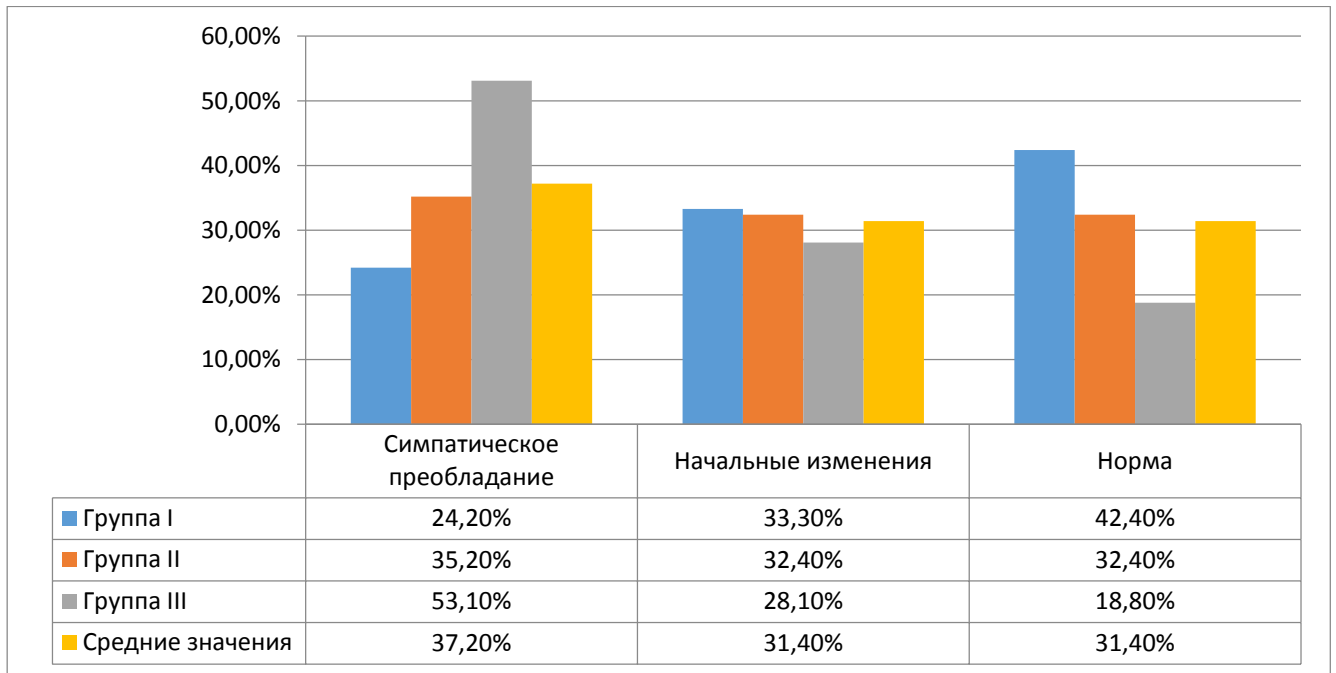


Рисунок 3.8 – Преобладание симпатической иннервации по Шеллону у обследованных лиц, $p < 0,05$

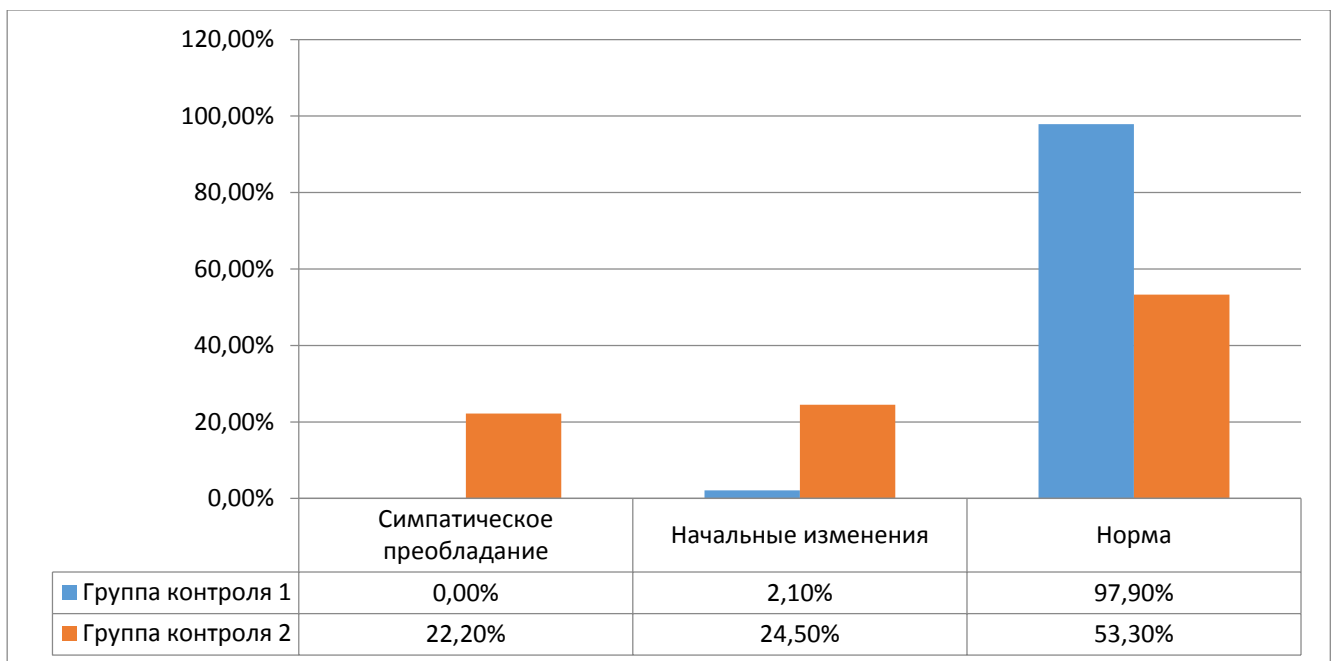


Рисунок 3.9 – Состояние баланса вегетативной системы у лиц контрольных групп по Шеллону, $p < 0,05$

Были выявлены достоверные различия среди лиц исследуемых групп. Наибольшая частота симпатических преобладаний встречалась у пациентов группы III – 51,4 % ($p < 0,001$), по сравнению с 35,2 % ($p < 0,001$) и 24,2 % ($p < 0,05$) для пациентов группы I и II соответственно.

Анализ данных, предоставленных на рисунке 3.9, позволяет сделать вывод о том, что по мере увеличения периода работы в ночное время происходит смещение баланса между парасимпатической и симпатической нервными системами в сторону последней, что связано, по-видимому, с нарушением регулирующей функции мелатонина. В настоящее время некоторыми учеными рассматривается возможность применения мелатонина для нормализации баланса вегетативной нервной системы [143]. Полученные данные могут свидетельствовать о дезадаптации у обследованных пациентов, особенно из группы III, с выраженным преобладанием симпатических влияний. Подобное повышение тонуса симпатической нервной системы являлось, по-видимому, одной из главных причин формирования стойкого повышения АД у пациентов, работающих в ночное время, а также нарушало суточные ритмы АД, приводя к развитию неблагоприятного профиля АД. Сравнение усредненных показателей состояния вегетативной нервной системы основных и контрольной группы 2 представлены в таблице 3.30.

Таблица 3.30 – Сравнительные данные о состоянии вегетативной нервной системы у пациентов основных и контрольной группы 2 по результатам ортостатической пробы Шеллонга

Состояние вегетативной нервной системы по Шеллонгу	Средние значения по основным группам, n = 102	Средние значения группы контроля 2, n = 45	Изменение показателя по сравнению с группой контроля 2
Симпатическое преобладание	37,2 %	22,2 %	+ 67,6 %, $p < 0,01$
Начальные изменения	31,4 %	24,5 %	+28,1 %, $p < 0,05$
Норма	31,4 %	53,3 %	-41,1 %, $p < 0,01$

Примечание: за 100 % приняты данные группы контроля 2.

Как видно из представленных данных, у пациентов с МС на фоне нарушения околосуточных ритмов в 68,6 % случаев возникают симпатическое преобладание активности вегетативной нервной системы различной степени выраженности, в то время как у пациентов без нарушения околосуточных ритмов с наличием МС подобные состояния регистрируются в 46,7 % случаев, что объясняет более частое и тяжелое течение АГ у лиц основных групп. Определение статистической значимости влияния фактора снижения уровня мелатонина в основных группах на частоту случаев симпатических преобладаний по критерию хи-квадрат выявило, что такое взаимодействие имеется с вероятностью $p < 0,05$ при значении хи-квадрат 4,8 (по таблице критическое значение критерия хи-квадрат Пирсона, которое при уровне значимости $p = 0,05$ и числе степеней свободы 1 составляет 3,841).

Помимо антистрессового воздействия мелатонин обладает, по данным экспериментальных исследований, мощными антиоксидантными свойствами. Проведенные с использованием лабораторных животных исследования показали, что при недостаточной эффективности гормона мелатонина у подопытных животных накапливались свободные радикалы в клетках [145]. Механизм антиоксидантного действия мелатонина, по мнению большинства исследователей, связан с его способностью к связыванию свободных радикалов, образовавшихся, в первую очередь, как продукт перекисного окисления липидов, помимо этого мелатонин способен стимулировать важный фактор антиоксидантной защиты организма – глутатионпероксидазу [113]. Главной целью антиоксидантной защиты является защита генетического аппарата клетки, ее белковой структуры и целостности мембран.

Как известно, при повышении интенсивности свободнорадикальных реакций, которые могут приводить к повреждению клеток гидроперекисями, в клетках начинают накапливаться гранулы липофусцина. Этот процесс связывают, в большинстве случаев, со старением тканей, однако липофусцин признается также на современном этапе развития науки достоверным маркером интенсивности ПОЛ [10].

Изучение спектра флуоресценции липофусцина у пациентов основных и контрольной групп представлено в таблице 3.31.

Таблица 3.31 – Сравнительные значения коэффициента флуоресцентной контрастности липофусцина у лиц основных и контрольных групп (отн. ед.)

Группа	K _f	L, нм	Изменения показателя по сравнению с группами контроля, %	
			С 1-й	Со 2-й
Группа контроля 1, n = 47	0,206 ± 0,020	608	С 1-й	Со 2-й
Группа контроля 2, n = 45		608		
Из них:				
А подгруппа, n = 15	0,276 ± 0,015*		+34,0	
Б подгруппа, n = 15	0,319 ± 0,019 ^u		+54,9	
В подгруппа, n = 15	0,356 ± 0,020 ^u		+72,8	
Группа I, n = 33		608		
Из них:				
IA подгруппа, n = 13	0,336 ± 0,021 ^{uv}		+63,1	+21,7
IB подгруппа, n = 20	0,378 ± 0,023 ^{uv}		+83,5	+37,0
Группа II, n = 37		608		
Из них:				
IIA подгруппа, n = 10	0,398 ± 0,020 ^{uvx}		+93,2	+24,8
IIБ подгруппа, n = 12	0,517 ± 0,024 ^{uvw}		+151,0	+62,1
IIВ подгруппа, n = 15	1,309 ± 0,023 ^{uvw}		+ 535,4	+ 310,3
Группа III, n = 32	1,545 ± 0,022 ^{uvwz}	608	+ 650,0	+ 334,0

Примечание: *p < 0,05 по сравнению с аналогичным показателем группы контроля 1; ^up < 0,001 по сравнению с аналогичным показателем группы контроля 1; ^vp < 0,05 по сравнению с аналогичным показателем группы контроля 2; ^wp < 0,001 по сравнению с аналогичным показателем группы контроля 2; ^xp < 0,05 по сравнению с аналогичным показателем I основной группы; ^yp < 0,001 по сравнению с аналогичным показателем I основной группы; ^zp < 0,001 по сравнению с аналогичным показателем II основной группы.

Как видно из приведенных в таблице 3.31 данных, по мере увеличения длительности нарушения околосуточных ритмов коэффициент флуоресценции липофусцина в тканях по сравнению с группами контроля увеличивается у 100 % обследованных, наиболее значительно среди лиц с низким содержанием мелатонина (подгруппы В и группа III), что может косвенно свидетельствовать об активности протекающих процессов свободнорадикального окисления. Обращает на себя внимание и достоверная разница в аналогичных показателях у лиц основных групп и обследованных из контрольной группы 2, при этом по мере увеличения анамнеза нарушения околосуточных ритмов эта разница увеличивается, достигая в группе III 334,0 % (p < 0,05), что свидетельствует о влиянии нарушения околосуточных ритмов на антиоксидантную защиту

организма. На рисунках 3.10 и 3.11 приведены результаты измерения значений коэффициента флуоресценции липофусцина у пациентов с нарушением выработки мелатонина и при нормальном его содержании.

Активизация ПОЛ, как одна из причин накопления липофусцина в клетках достаточно молодых людей, возможно, связана с нарушением у данной группы лиц процессов клеточного дыхания и обменных процессов в митохондриях, что подтверждается изменениями соотношения NAD^+ и $NADH$ на фоне нарушения регуляции обменных функций со стороны мелатонина. В нормально функционирующей клетке окисленная форма NAD^+ всегда преобладает над восстановленной, поскольку NAD -зависимые дегидрогеназы участвуют, преимущественно, в катаболических процессах (например, в процессе клеточного дыхания).

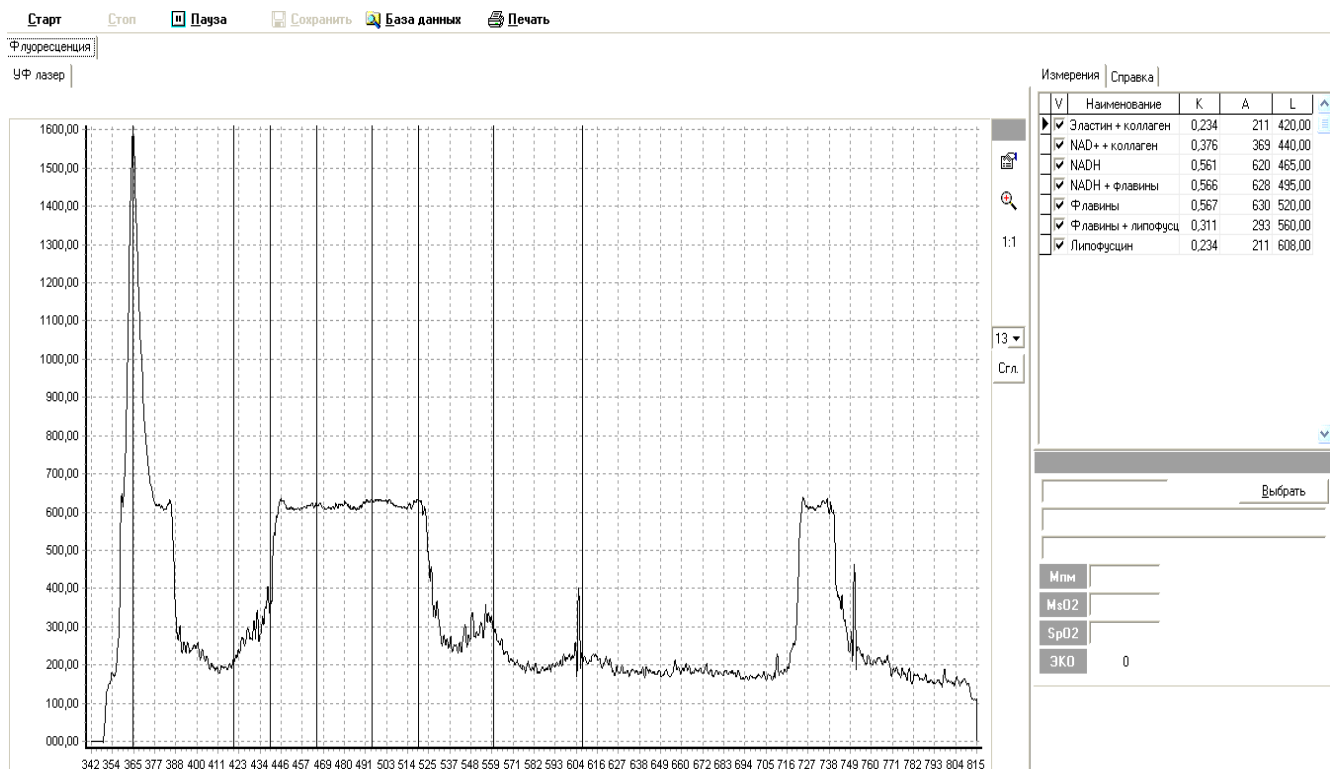


Рисунок 3.10 – Результаты изучения коэффициентов флуоресцентной контрастности биоткани пациента С. (IIА подгруппа): K_f липофусцин = 0,234; (K) $NADH$ = 0,561; (K) NAD = 0,376

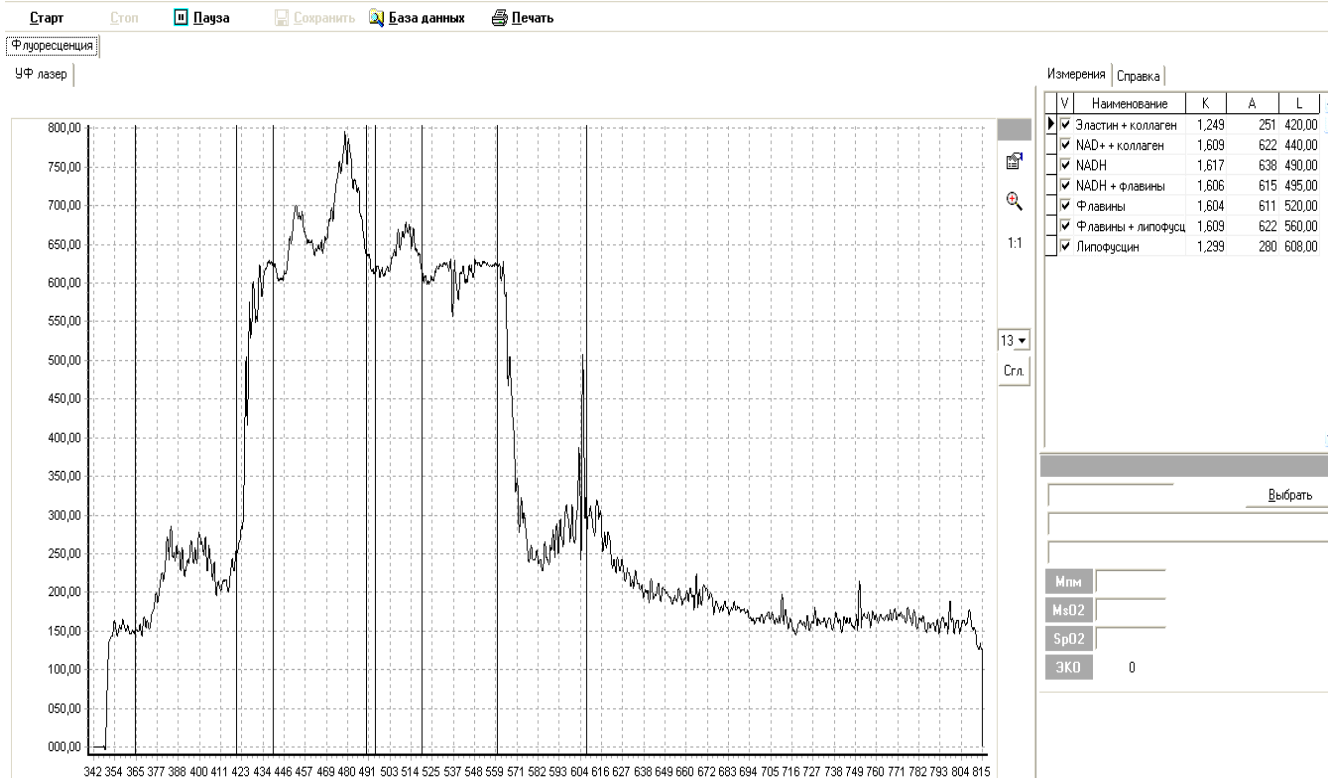


Рисунок 3.11 – Результаты изучения коэффициентов флуоресцентной контрастности биоткани пациента К. (IIВ подгруппа): K_f липофусцин = 1,299; (К) NADH = 1,617; (К) NAD = 1,609

При этом окисление молекулы NADH в дыхательной цепи позволяет накопить в процессе дыхательного фосфорилирования три молекулы аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ). Нарушение клеточного дыхания всегда приводит к гипоксии и активизации ПОЛ. Кроме этого, в окислительно-восстановительной паре $NAD^+/NADH$ NADH восстанавливает другие молекулы, окисляясь до NAD^+ , то есть является сильным восстановителем.

Было отмечено, что практически у всех пациентов с МС отмечалось преобладание (К) NADH по сравнению с (К) NAD^+ , что отражало два процесса: повышение антиоксидантного потенциала и снижение активности клеточного метаболизма, что свидетельствует о том, что в организме активизируется антиоксидантная защита при одновременном угнетении клеточного дыхания (пациенты с нарушением околосуточных ритмов и длительностью метаболического синдрома от 5 до 10 лет). Однако обращает на себя внимание и

тот факт, что у лиц с длительным низким содержанием мелатонина активность противоперекисной защиты снижалась, особенно у лиц с длительностью метаболического синдрома и нарушением околосуточных ритмов свыше 10 лет, что свидетельствует о стадийности процессов декомпенсации на фоне нарушения околосуточных ритмов (таблица 3.32).

Таблица 3.32 – Коэффициенты флуоресцентной контрастности биоткани пациентов различных групп

Группа	(К) NAD ⁺	(К) NADH	L, нм	(К) NAD ⁺ / (К) NADH
Группа контроля 1, n = 47	0,406 ± 0,024	0,312 ± 0,023	440/490	1,4
Группа контроля 2, n = 45				
Из них:				
А подгруппа, n = 15	0,405 ± 0,020	0,325 ± 0,021	440/490	1,3
Б подгруппа, n = 15	0,385 ± 0,019	0,368 ± 0,022		1,1
В подгруппа, n = 15	0,342 ± 0,021	0,388 ± 0,022		0,9
I группа, n = 33				
Из них:				
IA подгруппа, n = 13	0,401 ± 0,028	0,546 ± 0,025 *	440/490	0,7
IB подгруппа, n = 20	0,378 ± 0,023	0,598 ± 0,026*		0,6
II группа, n = 37				
Из них:				
IIA подгруппа, n = 10	0,398 ± 0,021	0,551 ± 0,027*	440/490	0,7
IIБ подгруппа, n = 12	1,011 ± 0,029*	1,597 ± 0,028*		0,6
IIВ подгруппа, n = 15	1,611 ± 0,024*	1,629 ± 0,029*		1,0
III группа, n = 32	0,588 ± 0,026*	1,095 ± 0,034*	440/490	0,5

Примечание: *p < 0,001 по сравнению с показателями группы контроля 2.

Так, у лиц с анамнезом нарушения околосуточных ритмов до 5 лет механизмы адаптации, по-видимому, «справляются» с измененным фоном мелатонина, при увеличении анамнеза до 10 лет и значительном снижении уровня мелатонина происходит активизация антиоксидантной защиты, что постепенно приводит к ее истощению и дисбалансу в ее работе. Подобных нарушений у пациентов с аналогичным по длительности МС, но не имеющих нарушений околосуточных ритмов отмечено не было.

Такая динамика процесса вполне объяснима, поскольку в окислительно-восстановительной паре NAD⁺/NADH NADH, восстанавливая другие молекулы, подвергается окислению до NAD⁺. В результате чего кофермент способен в течение

длительного времени осуществлять переход из окисленного состояния в восстановленное и обратно, но его суммарное количество остается неизменным.

Таким образом, изменение содержания этих соединений в зоне сканирования косвенно подтверждает наличие изменений, характерных для активизации ПОЛ у лиц с МС, имеющих нарушения околосуточных ритмов, в большей степени, чем у лиц без нарушения околосуточных ритмов и наличием МС, коррелирующее с длительностью.

3.4 Особенности микроциркуляции при нарушении околосуточных ритмов

Поскольку, как было указано выше, выявлена взаимосвязь между снижением уровня мелатонина и уровнем АД, проводилось изучение макро- и микроциркуляторного кровотока у пациентов с МС при различной давности анамнеза нарушения околосуточных ритмов по сравнению с лицами группы контроля 2.

Нарушения в системе микрокровоотока выявлялись с использованием диагностического комплекса «ЛАКК-М» («ЛАЗМА», РФ) [11; 35]. Исследуемые показатели указаны в пункте 2.3 настоящей работы.

Было отмечено, что у пациентов группы контроля 2 имеются достоверные отличия от показателей практически здоровых лиц по таким параметрам, как SO_m и U ($p < 0,05$), что свидетельствует о том, что при МС имеются нарушения микрокровоотока, связанные с патогенезом самого заболевания.

Полученные в ходе исследования данные представлены в таблице 3.33.

Анализ показателей микрокровоотока у пациентов контрольных групп 1 и 2, проведенного в сравнительном аспекте с учетом возраста пациентов, не выявил достоверных отличий по сравнению с усредненным показателем по группе в целом и позволил установить показатели «условной нормы». Отсутствие различий в показателях микрокровоотока в изучаемом возрастном диапазоне внутри групп позволило нам использовать для оценки динамики изменения показателей микрокровоотока у пациентов с разными сроками работы в ночное время, усредненные показатели микроциркуляции группы контроля 2 (таблица 3.34).

Таблица 3.33 – Показатели микроциркуляции в группах контроля

Показатели	Показатель микроциркуляции, перфузионные единицы	Сатурация капиллярной крови, %	Сатурация артериальной крови, %	Относительный объем фракции эритроцитов, мм ³	Индекс перфузионной сатурации кислорода в микроцировотоке	Индекс удельного потребления кислорода в ткани, усл. ед.
Группа контроля 1, А подгруппа, n = 17	10,6 ± 0,2*	37,6 ± 1,2*	99,0 ± 0,02*	11,5 ± 0,2*	3,55 ± 0,1*	2,64 ± 0,1
Группа контроля 1, Б подгруппа, n = 15	10,3 ± 0,3*	37,9 ± 1,0*	98,9 ± 0,02	11,4 ± 0,3*	3,68 ± 0,08*	2,61 ± 0,1
Группа контроля 1, В подгруппа, n = 15	10,1 ± 0,4*	38,3 ± 1,1*	98,9 ± 0,01*	11,3 ± 0,4*	3,78 ± 0,1*	2,60 ± 0,1
Средние значения по группе контроля 1	10,3 ± 0,3	38,0 ± 1,1	98,9 ± 0,02	11,4 ± 0,3	3,67 ± 0,09	2,62 ± 0,1
Группа контроля 2, А подгруппа, n = 15	10,5 ± 0,3*	40,4 ± 1,2*	97,5 ± 0,1*	11,6 ± 0,3*	3,85 ± 0,1*	2,41 ± 0,1*
Группа контроля 2, Б подгруппа, n = 15	10,2 ± 0,2*	41,9 ± 1,0*	97,3 ± 0,3*	11,3 ± 0,4*	4,11 ± 0,08*	2,32 ± 0,2*
Группа контроля 2, В подгруппа, n = 15	10,2 ± 0,4*	43,3 ± 1,1*	97,0 ± 0,2*	11,1 ± 0,4*	4,24 ± 0,1*	2,24 ± 0,1
Средние значения по группе контроля 2	10,2 ± 0,3	42,0 ± 1,1	97,3 ± 0,2	11,3 ± 0,3	4,06 ± 0,09**	2,32 ± 0,1**

Примечание: *p < 0,05 по сравнению с усредненным аналогичным средним показателем своей группы; **p < 0,05 по сравнению с аналогичным усредненным показателем группы контроля 1.

Таблица 3.34 – Показатели микроциркуляции у пациентов с метаболическим синдромом

Показатель микроциркуляции, перфузионные единицы	Сатурация капиллярной крови, %	Сатурация артериальной крови, %	Относительный объем фракции эритроцитов, мм ³	Индекс перфузионной сатурации кислорода в микрокровотоке, усл. ед.	Индекс удельного потребления кислорода в ткани, усл. ед.
Группа контроля 2, n = 45					
Средние значения по группе контроля					
10,2 ± 0,3	42,0 ± 1,1	97,3 ± 0,2	11,3 ± 0,3	4,06 ± 0,09	2,32 ± 0,1
IA подгруппа, n = 13					
10,0 ± 0,3	45,5 ± 1,1*	98,0 ± 0,1**	11,2 ± 0,2	4,55 ± 0,08****	2,15 ± 0,03****
IB подгруппа, n = 20					
9,8 ± 0,2	52,5 ± 1,3****	97,8 ± 0,2	10,8 ± 0,3	5,35 ± 0,08****	1,86 ± 0,05****
IIA подгруппа, n = 10					
9,1 ± 0,1***	46,6 ± 1,2**	97,5 ± 0,2	10,1 ± 0,2***	5,12 ± 0,03**** +	2,09 ± 0,04****
IIB подгруппа, n = 12					
8,8 ± 0,1***	57,9 ± 1,1**** +	97,3 ± 0,2	10,0 ± 0,3**	6,58 ± 0,10**** +	1,68 ± 0,03**** +
IIB подгруппа, n = 15					
8,6 ± 0,2****	64,1 ± 0,9****	97,2 ± 0,3	9,8 ± 0,1****	7,45 ± 0,09****	1,52 ± 0,01****
III группа, n = 32					
8,2 ± 0,4****	74,1 ± 1,0**** +	96,8 ± 0,3	9,2 ± 0,3****	9,04 ± 0,2**** +	1,31 ± 0,04**** +

Примечание: *p < 0,05 по сравнению с аналогичным усредненным показателем группы контроля 2; **p < 0,01 по сравнению с аналогичным усредненным показателем группы контроля 2; ***p < 0,001 по сравнению с аналогичным усредненным показателем группы контроля 2; +p < 0,001 по сравнению с аналогичным показателем предыдущей подгруппы.

Из представленных показателей видно, что у пациентов основных групп изменяются как количественные показатели (например, объемный кровоток, который отражает показатель микроциркуляции), так и показатели, отражающие эффективность микрокровотока. Сравнительное графическое изображение объемного микрокровотока у пациентов группы контроля 2, пациентов IA подгруппы и пациентов III группы представлено на рисунке 3.12.

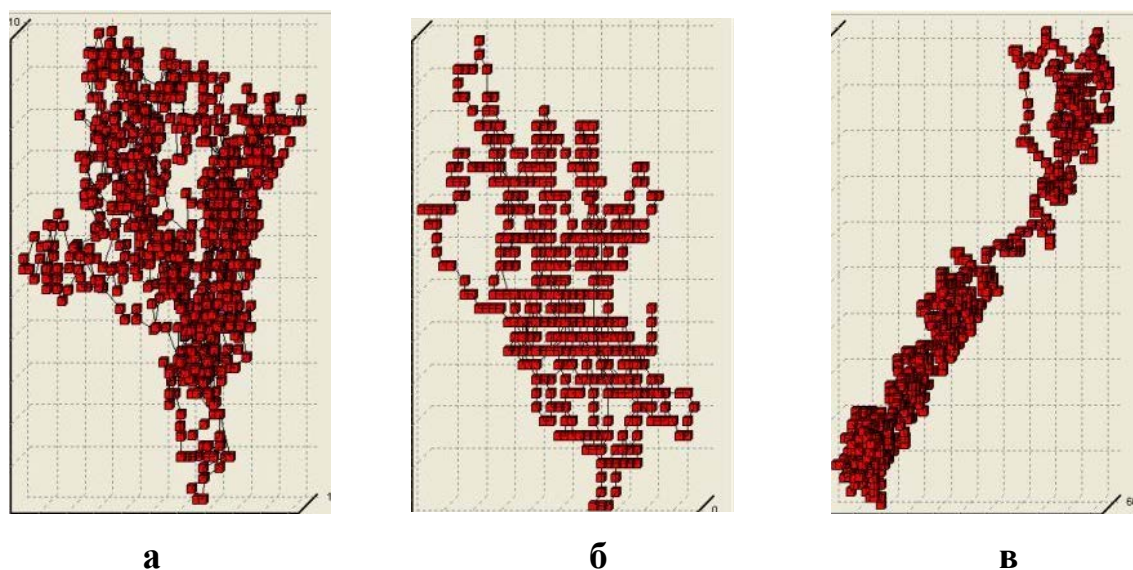


Рисунок 3.12 – Графическое изображение объемного микрокровотока:
 а – у пациента из группы контроля 2; б – у пациента IA подгруппы,
 в – у пациента III группы

Из представленных данных видно, что эффективность работы микроциркуляторного русла у пациентов с МС основных групп ухудшается по мере увеличения длительности нарушения околосуточных ритмов и снижения уровня мелатонина в ряду I-II-III группы. При этом отмечено, что даже внутри одной и той же группы (одинаковая длительность МС) показатель, характеризующий уровень мелатонина, коррелирует с уровнем мелатонина ($r = 0,95$, $p < 0,001$), чего не было отмечено ни в одной из групп контроля, даже при наличии МС, поскольку у них уровень мелатонина соответствовал физиологической норме. По мере увеличения длительности нарушения

околосуточных ритмов и снижения уровня мелатонина особенно значительно в негативную сторону изменяются такие параметры, как сатурация капиллярной крови (SO_2), индекс перфузионной сатурации кислорода в микрокровотоке (SO_m) и индекс удельного потребления кислорода в ткани (U). Так, например, в группе II, в подгруппах А, Б и В, отличающихся друг от друга по возрастным критериям, SO_m составляла $5,12 \pm 0,03$; $6,58 \pm 0,10$ и $7,45 \pm 0,09$ усл. ед. соответственно, что соответствует приросту показателя в подгруппах Б и В по отношению к значению подгруппы А на 28,5% и 45,5% соответственно ($p < 0,001$).

Примеры ЛДФ-грамм пациентов IA и IB подгрупп приведены на рисунках 3.13 и 3.14.

При совместном использовании методов ЛДФ, ОТО и ЛФС производился расчёт таких показателей микроциркуляции, как флуоресцентный показатель потребления кислорода и эффективность кислородного обмена. Измерение проводилось на длинах волн от 480 до 490 нм, а также при длине волны в 520 нм.

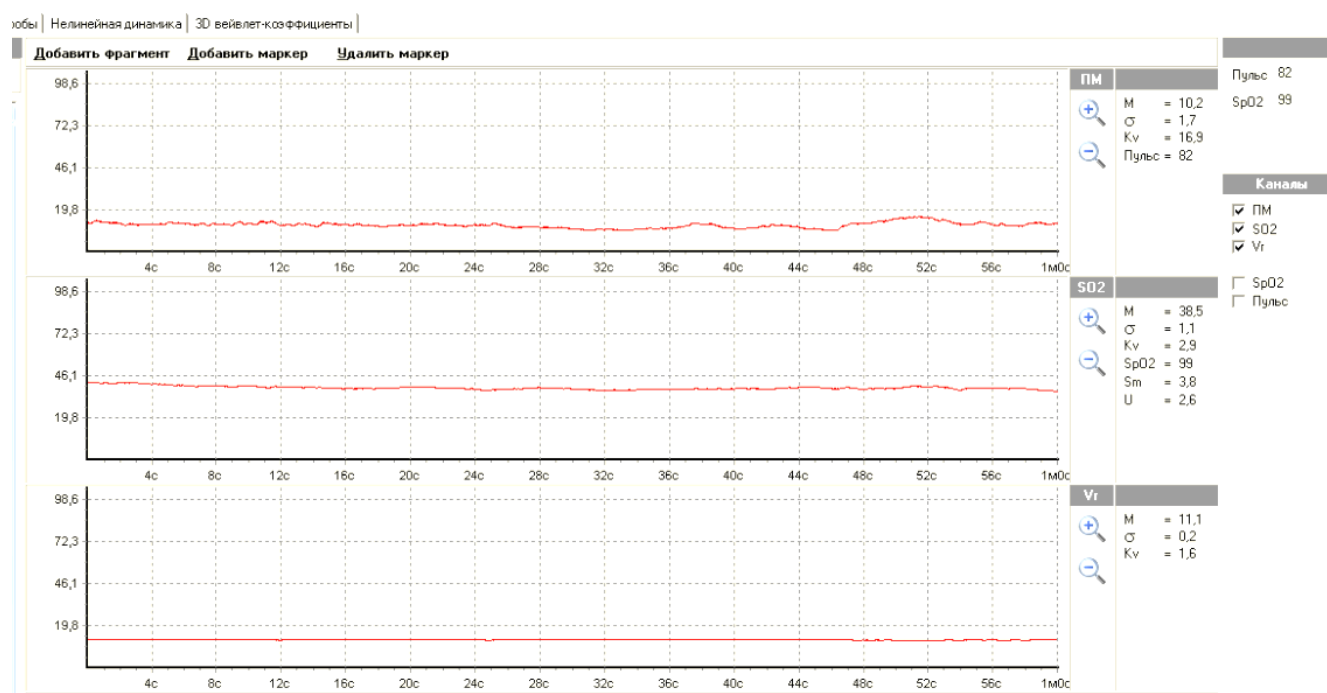


Рисунок 3.13 – Микроциркуляция у пациента из IA подгруппы

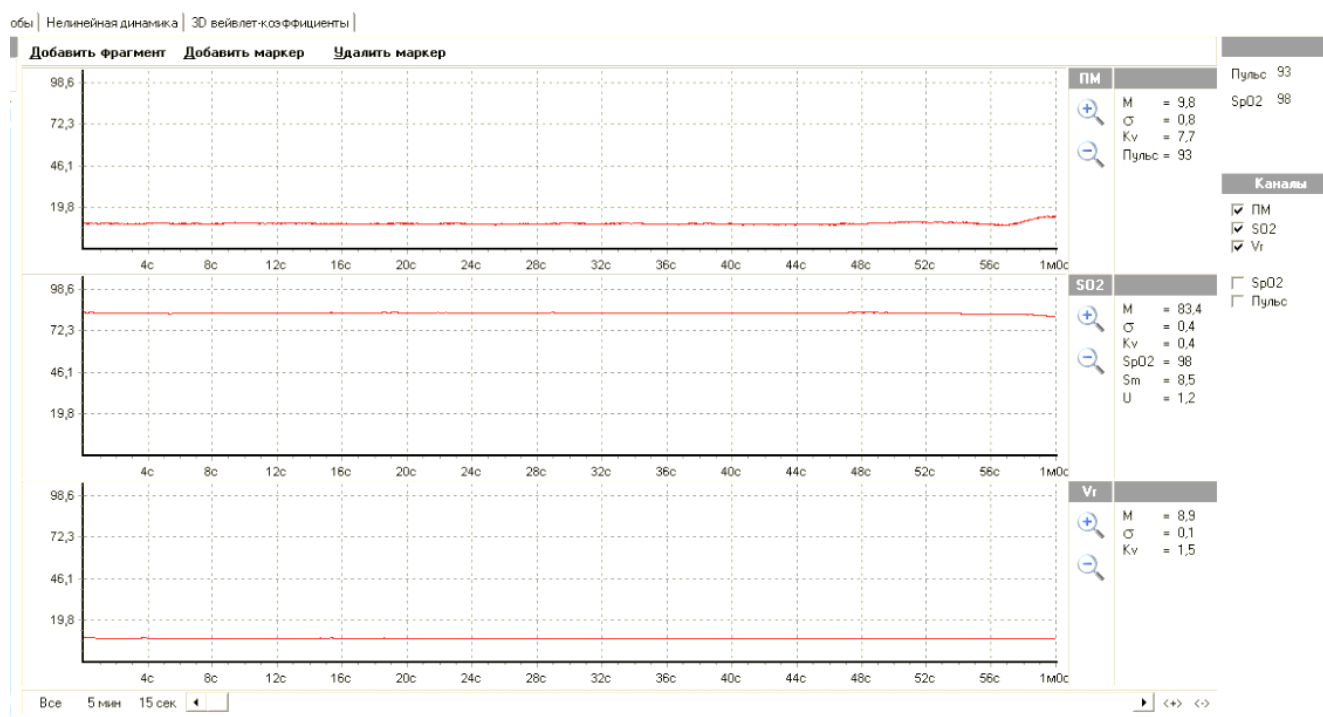


Рисунок 3.14 – Показатели микроциркуляции у пациента из IB подгруппы

В результате проведенных вычислений было выявлено, что у каждого участника, имеющего опыт работы в ночное время, происходило снижение абсолютных значений ФПК и ЭКО по сравнению с группой контроля 2. Стоит отметить, что для обследованных из группы III его разница была самой выраженной и была ниже значений ФПК группы контроля 2 на 51,3 % и ЭКО на 77,7 %, что может быть объяснено значительными изменениями клеточного метаболизма (таблица 3.35).

Более низкие значения такого показателя, как индекс потребления кислорода, у пациентов с МС на фоне нарушения околосуточных ритмов могли послужить причиной стимуляции процессов анаэробного окисления и привести к развитию изменений в механизмах клеточного метаболизма, что стало причиной увеличения диапазона колебания флуоресценции формы NAD, подвергшейся окислению и уменьшению диапазона колебания флуоресценции формы NADH, подвергшейся процессу восстановления. Это указывало на крайне выраженное снижение антиоксидантных свойств клеток.

Таблица 3.35 – Сравнительная эффективность средних значений кислородного обмена у пациентов различных групп

Группы	Флуоресцентный показатель потребления кислорода	ПМ – среднее значение перфузии для группы пациентов определенного возраста	Индекс удельного потребления кислорода в ткани (U), усл.ед.	Эффективность кислородного обмена
Группа контроля 1, n = 47	1,71 ± 0,06	10,3 ± 0,3	2,62 ± 0,2	46,2 ± 0,7
Группа контроля 2, n = 45	1,85 ± 0,03*	10,2 ± 0,3	2,32 ± 0,1	44,0 ± 0,2**
IA подгруппа, n = 13	1,65 ± 0,05 ^x	10,0 ± 0,3	2,56 ± 0,03 ^{xx}	42,2 ± 0,4 ^x
IB подгруппа, n = 20	1,45 ± 0,06 ^x	9,8 ± 0,2	1,86 ± 0,05 ^{xz}	26,4 ± 0,3 ^{xz}
IIA подгруппа, n = 10	1,62 ± 0,05 ^x	9,1 ± 0,1 ^x	2,09 ± 0,04 ^{xx}	30,8 ± 0,3 ^{xz}
IIB подгруппа, n = 12	1,31 ± 0,03 ^{xz}	8,8 ± 0,1 ^x	1,68 ± 0,03 ^{xz}	19,4 ± 0,2 ^{xz}
IIIB подгруппа, n = 15	1,22 ± 0,04 ^x	8,6 ± 0,2 ^x	1,52 ± 0,01 ^{xz}	15,9 ± 0,2 ^{xz}
III группа, n = 32	0,92 ± 0,04 ^{xz}	8,2 ± 0,4 ^x	1,31 ± 0,04 ^{xz}	9,8 ± 0,4 ^{xz}

Примечание: *p < 0,5 по сравнению с показателями группы контроля 1, **p < 0,01 по сравнению с показателями группы контроля 1, ^xp < 0,001 по сравнению с показателями группы контроля 2, ^{xx}p < 0,05 по сравнению с показателями группы контроля 2, ^zp < 0,001 по сравнению с аналогичным показателем предыдущей подгруппы,

Наряду с этим было отмечено снижение ФПК в ряду I-II-III группы. Это подтверждает ранее полученные данные, свидетельствовавшие о развитии в тканях гипоксических явлений. Комплексно описанные изменения приводят к резкому уменьшению эффективности кислородного обмена (ЭКО), даже по сравнению с показателями группы контроля 2.

Микроциркуляторные изменения, приводящие к гипоксии тканей и активизации ПОЛ, сказывались на состоянии эндотелия сосудов. Для подтверждения у обследованной группы лиц наличия эндотелиальных нарушений, которые могли способствовать развитию артериальной гипертензии, проводилась механическая стимуляция эндотелия плечевой артерии повышенным кровотоком [162].

Было установлено, что у пациентов группы контроля 1 после сдавливания плечевой артерии происходило кратковременное ее сужение (не превышающее 10 % от первоначального диаметра) с последующим компенсаторным расширением более чем на 18 % от первоначального диаметра. Восстановление исходного просвета артерии происходило к концу 5-й минуты после снятия манжеты (таблица 3.36).

Таблица 3.36 – Результаты механической стимуляции эндотелия плечевой артерии у лиц контрольных групп

Сроки измерения	Диаметр артерии, мм	Min, %	Max, %
Группа контроля 1, n = 47			
До начала пробы	4,3 ± 0,10		
После механической стимуляции			
Через 30 с	3,9 ± 0,12***	-9,3	
Через 1 мин	5,1 ± 0,10*		+18,6
Через 2 мин	5,0 ± 0,06*		
Через 3 мин	5,0 ± 0,07*		
Через 4 мин	4,7 ± 0,08**		
Через 5 мин	4,3 ± 0,09		
Группа контроля 2, n = 45			
До начала пробы	4,3 ± 0,10		
После механической стимуляции			
Через 30 с	3,7 ± 0,07*	-13,9	
Через 1 мин	3,9 ± 0,05*	-9,3	
Через 2 мин	4,6 ± 0,07**		+6,9
Через 3 мин	4,9 ± 0,06*		+14
Через 4 мин	4,5 ± 0,08		
Через 5 мин	4,4 ± 0,11		

Примечание: *p < 0,001 по сравнению с исходным диаметром артерии; **p < 0,05 по сравнению с исходным диаметром артерии; ***p < 0,01 по сравнению с исходным диаметром артерии.

Подобная сосудодвигательная реакция свидетельствовала о полном отсутствии эндотелиальной дисфункции у обследованных из группы контроля и была взята в данном исследовании за условную норму для пациентов обследованных групп.

В группе контроля 2 у всех 100 % обследованных, независимо от давности существования МС, была выявлена эндотелиальная дисфункция, степень которой возрастала по мере увеличения длительности существования МС, что дало возможность объединить группу с усредненными показателями. Динамика реакции сосудистого русла практически не отличалась во всех подгруппах контрольной группы 2. В отличие от контрольной группы 1, у пациентов контрольной группы 2 после пробы с механической стимуляцией эндотелия плечевой артерии возникала спастическая реакция, продолжавшаяся в среднем 1,5 минуты (диаметр артерии уменьшался в среднем на 13,9 % от исходного), максимальное расширение артерии (которое не превышало 14 % от исходного) возникало на 3-й минуте, а первоначальный просвет восстанавливался к 5-й минуте проведения пробы.

Пример нормальной сосудодвигательной реакции у пациента из группы контроля 1 приведен на рисунке 3.15.

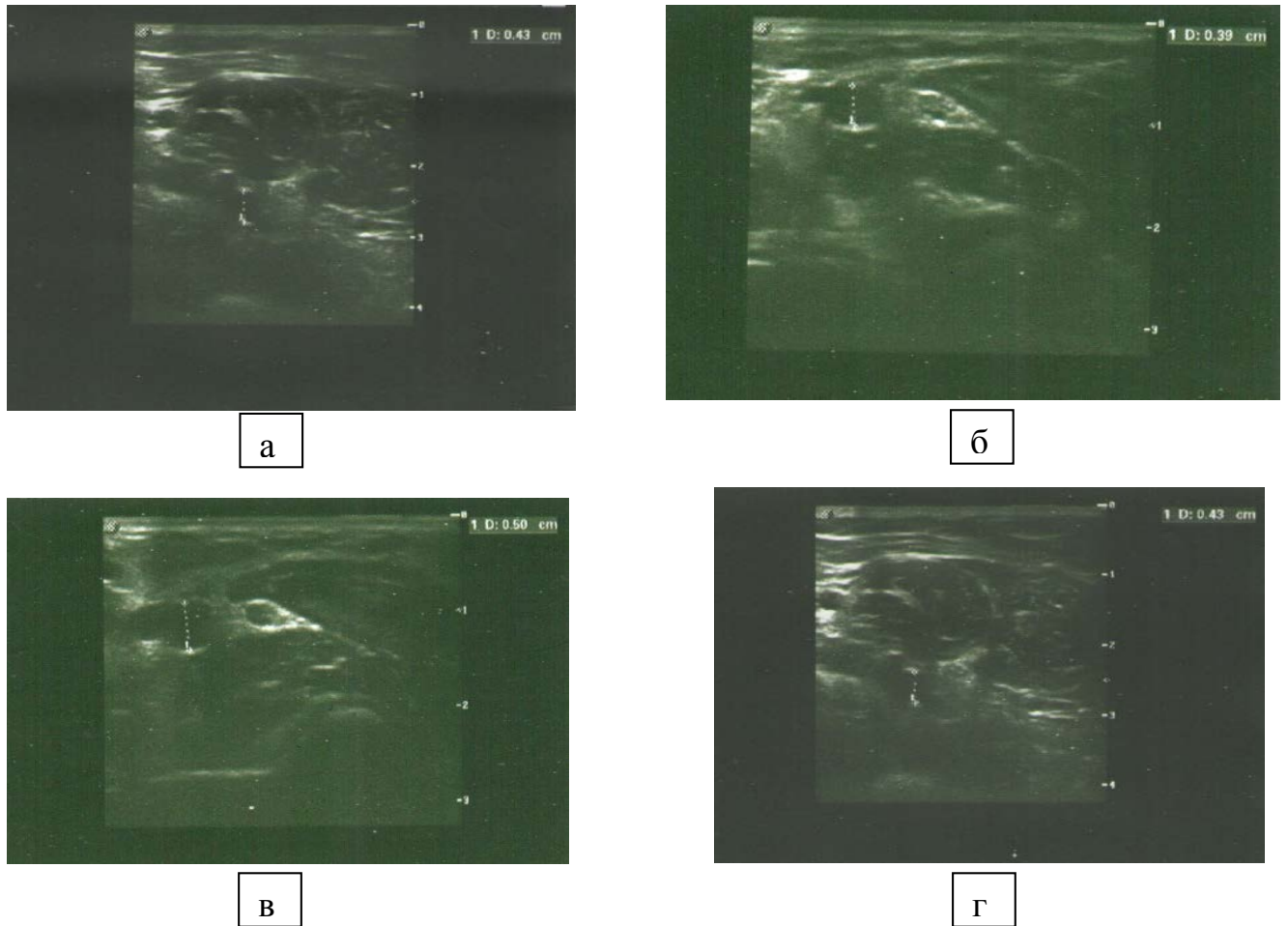


Рисунок 3.15 – Изменение диаметра артерии под действием механической стимуляции эндотелия повышенным кровотоком: а – до момента проведения пробы, б – через 30 секунд после пробы, в – через 2 минуты после пробы, г – через 5 минут после пробы

У пациентов с МС и наличием нарушений околосуточных ритмов также определялись показатели микроциркуляции в ответ на проведение стимуляции эндотелия повышенным кровотоком и ишемию. Результаты представлены в таблице 3.37.

Таблица 3.37 – Результаты механической стимуляции эндотелия повышенным кровотоком у лиц основных групп

Диаметр артерии, мм	I группа, n = 33		II группа, n = 37			III группа, n = 32
	IA подгруппа, n = 13	IB подгруппа, n = 20	IIA подгруппа, n = 10	IIB подгруппа, n = 12	IIВ подгруппа, n = 15	
Исходно	4,4 ± 0,10	4,3 ± 0,10	4,3 ± 0,15	4,2 ± 0,16	4,2 ± 0,17	4,0 ± 0,12
Через 30 с	3,9 ± 0,07*	3,8 ± 0,09***	3,8 ± 0,09**	3,5 ± 0,08*	3,4 ± 0,05*	3,3 ± 0,10*
Через 1 мин	3,6 ± 0,07*	3,8 ± 0,08***	3,8 ± 0,11**	3,5 ± 0,09*	3,4 ± 0,07*	2,6 ± 0,06*
Через 2 мин	4,8 ± 0,06***	3,9 ± 0,07**	3,9 ± 0,09**	3,6 ± 0,09**	3,5 ± 0,07*	3,2 ± 0,07*
Через 3 мин	4,9 ± 0,07***	4,8 ± 0,06***	5,0 ± 0,06***	3,9 ± 0,08	3,5 ± 0,05*	4,4 ± 0,06
Через 4 мин	4,4 ± 0,08	4,3 ± 0,09	4,7 ± 0,08**	4,5 ± 0,08	3,9 ± 0,06	3,9 ± 0,10
Через 5 мин	4,4 ± 0,09	4,3 ± 0,09	4,3 ± 0,07	4,2 ± 0,09	4,4 ± 0,08	3,3 ± 0,06*
Через 6 мин	–	–	–	–	4,2 ± 0,08	3,2 ± 0,05*
Через 7 мин	–	–	–	–	–	4,0 ± 0,12

Примечание: *p < 0,001 по сравнению с исходным диаметром артерии; **p < 0,05 по сравнению с исходным диаметром артерии; ***p < 0,01 по сравнению с исходным диаметром артерии.

Как видно из представленных данных, у всех пациентов I группы в ответ на ишемию просвет артерии сокращался на 11,4–11,6 % от исходного размера, что свидетельствует о том, что у всех из обследованных имелась дисфункция эндотелия. Анализ динамики сосудодвигательной функции показал, что у 39,4 % из обследованных (А подгруппа) в дальнейшем на второй минуте возникла реакция дилатации с максимальным приростом диаметра артерии на третьей минуте (+11,4 % от исходного) и к четвертой минуте наблюдения диаметр артерии возвращался к исходным значениям. У остальных пациентов этой группы период дилатации сокращался до 1 минуты (+11,6 % от исходного на 3-й минуте).

У пациентов с десятилетним анамнезом нарушения околосуточных ритмов также в 100 % случаев отмечалось наличие сосудодвигательной дисфункции (максимальное уменьшение диаметра плечевой артерии после пробы в ряду А–Б–В подгрупп составляло 11,6 % (p < 0,01), 16,7 % (p < 0,05) и 19,0 % (p < 0,001) соответственно). В ряду А–Б–В подгрупп время ишемии закономерно возрастало и

составляло 2–3–4 минуты соответственно, а увеличение диаметра артерии длилось менее 1 минуты и составляло 11,6 % ($p < 0,01$), 7,2 % ($p < 0,05$) и 4,8 % ($p < 0,001$) соответственно. Нормализация тонуса артерии у пациентов подгруппы В произошла только на 6 минуте после механической стимуляции эндотелия повышенным кровотоком.

У пациентов группы III максимальное сужение артерии составляло 35% от исходного диаметра. При этом сосудодвигательная реакция продолжалась первые 3 минуты после пробы, затем диаметр артерии увеличился в течение 1 минуты (+10,0%), а затем еще на 2 минуты наступал период ишемии. Нормализация диаметра артерии произошла только на 7-й минуте после пробы. Пример реакции сосудистого русла пациента III группы приведен на рисунке 3.16.

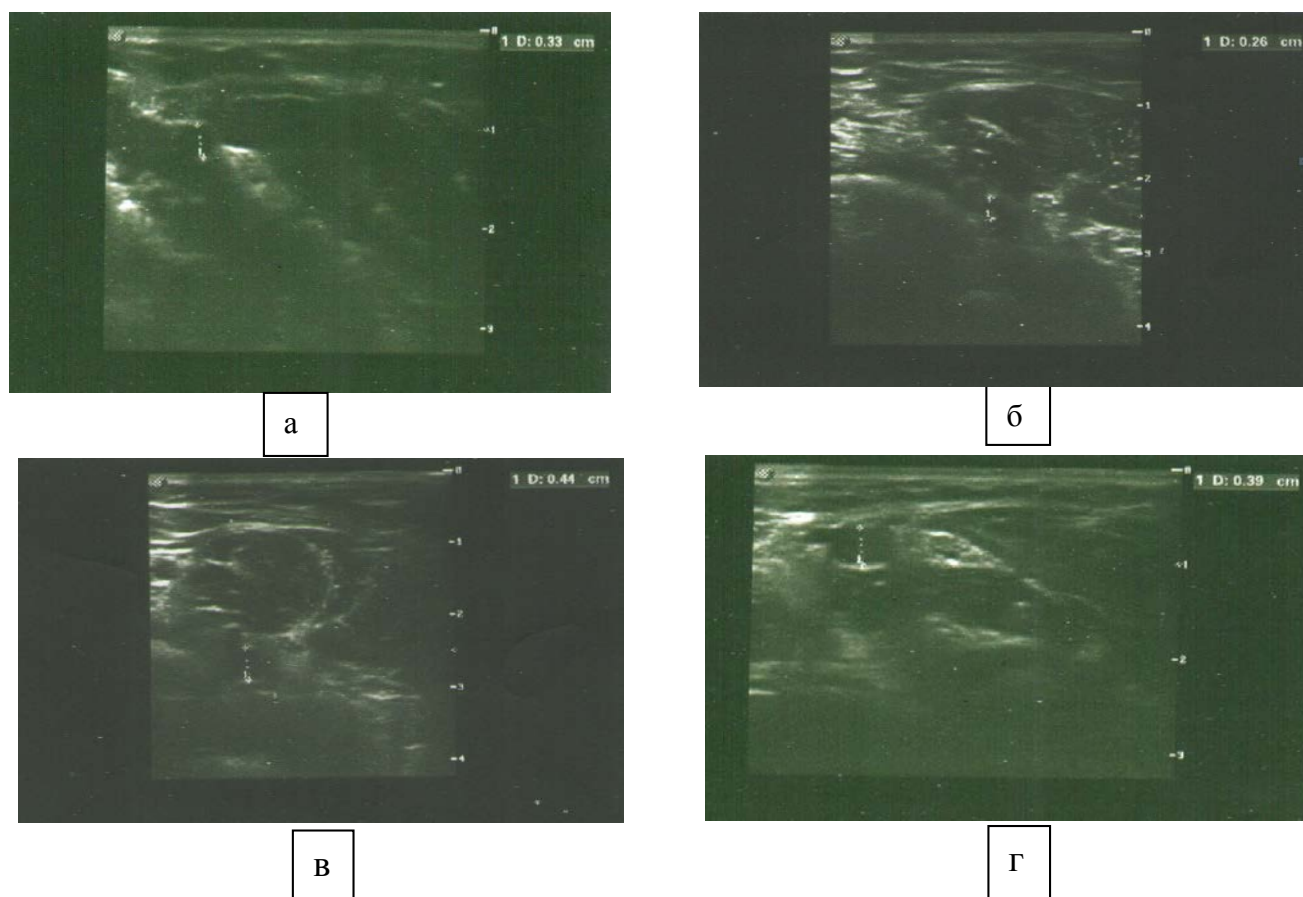


Рисунок 3.16 – Изменение диаметра артерии под действием механической стимуляции эндотелия повышенным кровотоком: а – через 30 секунд после пробы, б – через 1 минуту после пробы, в – через 3 минуты после пробы, г – через 4 минуты после пробы

Таким образом, при нарушении околосуточных ритмов происходит увеличение риска тяжести течения МС, особенно у лиц, имеющих анамнез коморбидной патологии 10 и более лет (МС и нарушение околосуточных ритмов, сопровождающееся снижением уровня мелатонина), что связано с формированием целого ряда патофизиологических механизмов на фоне снижения выработки мелатонина. К числу наиболее значимых можно отнести формирование оксидативного стресса, активизацию гормонов стресса и повышение к ним чувствительности рецепторного аппарата сосудистого русла, изменения в жировом и углеводном обмене, появление эндотелиальных нарушений, а также изменения со стороны симпатической и центральной нервной систем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фактором, влияющим на развитие и тяжесть клинической картины МС, является, как установлено проведенным исследованием, наличие нарушения околосуточных ритмов.

Общепринятых параметров диагностики нарушений околосуточных ритмов в доступной литературе не выявлено, хотя имеется достаточное количество работ, посвященных описанию различных симптомов этих нарушений у лиц, имеющих сменную работу. Как правило, для диагностики нарушений околосуточных ритмов большинство авторов предлагают оценивать различные параметры изменения ритма сердечных сокращений и показателей дыхания, в том числе изменения их амплитуды и различные фазовые сдвиги, поскольку именно сердечно-сосудистая и дыхательная система, наряду с центральной нервной системой, в наибольшей степени подвержены влиянию околосуточных ритмов. Вместе с тем, в настоящее время не вызывает сомнения и тот факт, что основным метаболическим субстратом-регулятором ритмов в организме человека является мелатонин.

Для подтверждения наличия нарушения со стороны околосуточных ритмов у пациентов с МС из основных групп была предложена оценка следующих параметров нарушения околосуточных ритмов:

- уровень мелатонина (пг/мл) в 2:00, 7:00 и 14:00 ч как показатель нарушения околосуточного ритма;
- динамика суточного изменения ЧСС (циркадианный индекс);
- динамика суточного изменения уровня АД (профиль АД);
- нарушение ритмики и качества сна (шкалы сонливости, модификация теста Т. Мюллера; анкета нарушений качества сна).

В качестве дополнительных параметров, связанных с развитием нарушения циркадианных ритмов, оценивались:

- возможность концентрации внимания (тест Бурдона);
- наличие депрессии (шкала самооценки Цунга).

Было установлено, что у условно здоровых людей (группа контроля 1) уровень мелатонина после 30 лет на каждые последующие 5 лет снижается не больше, чем на 3–4%. У пациентов с МС, не имеющих в анамнезе нарушений со стороны околосуточных ритмов (группа контроля 2), это снижение может составлять до 5%, несмотря на разную длительность МС от 5 до 10 лет и выше, что соответствует возрастной физиологической динамике мелатонина.

У пациентов с МС, статистически однородных с группой контроля 2 по возрастно-половым критериям, фоновой патологии и длительности МС, но имеющих нарушение околосуточных ритмов, уровень мелатонина в тех же возрастных группах был снижен и степень снижения зависела от длительности нарушений циркадианных ритмов.

При сравнении средних значений уровня мелатонина в сыворотке крови для пациентов с метаболическим синдромом и нарушением околосуточных ритмов в период до 5 лет значения в группе контроля 1 были ниже на 7,7 % ($p < 0,001$), от 5 до 10 лет – ниже на 12,2 % ($p < 0,001$) и свыше 10 лет – ниже на 27,3 % ($p < 0,001$). При сравнении с результатами в группе контроля 2 показатели группы с метаболическим синдромом и нарушениями околосуточных ритмов до 5 лет были ниже на 7,3 % ($p < 0,001$), от 5 до 10 лет – ниже на 11,8 % ($p < 0,001$), группы свыше 10 лет – ниже на 27,0 % ($p < 0,001$).

Синтез мелатонина происходит в пинеалоцитах эпифиза. Информация, полученная в результате попадания фотонов света на клетки сетчатки, посредством ответвления зрительного нерва достигает супрахиазматических ядер гипоталамуса и через цепочку передачи нервного импульса достигают эпифиза. Наступление темноты является сигналом, запускающим синтез и секрецию мелатонина из эпифиза. В связи с этим работа в ночное время суток при ярком освещении приводит к снижению секреции мелатонина. В норме днем в эпифизе вырабатывается серотонин, который является основой для выработки мелатонина. Это осуществляется только при солнечном свете с трансформацией триптофана. Поэтому, когда люди после ночной смены приходят домой днем, закрывают шторы и ложатся спать в светлое время суток, то выработка серотонина также снижается,

что замыкает патологический круг и приводит к тому, что выработка мелатонина в последующие ночи снижается уже на фоне недостатка субстрата для его синтеза.

Таким образом, полученные данные позволяют сделать вывод о том, что нарушение естественных околосуточных ритмов у обследованных пациентов с МС приводит к стойкому снижению выработки мелатонина, особенно если период этих нарушений превышает 10 лет.

Принято считать, что мелатонин может оказать существенное влияние на циклы сна и бодрствования. Недостаток мелатонина может проявляться симптомами трудного засыпания и даже приводить к развитию бессонницы. В свою очередь, бессонница может сопровождаться быстрой утомляемостью, пониженной стрессоустойчивостью и снижением концентрации внимания.

Отсутствие признаков избыточной дневной сонливости встречалось у 85,1 % пациентов группы контроля 1 и у 57,8 % пациентов группы контроля 2 ($p < 0,05$). Умеренная дневная сонливость встречалась у 14,9 % пациентов группы контроля 1 и у 42,2 % пациентов группы контроля 2 ($p < 0,05$). У обследованных групп пациентов распространенность нарушений ритмики сна различной степени тяжести встречается у 66,7 % лиц группы I, почти у 83,8 % ($p < 0,01$) участников группы II и более чем у 93,7 % ($p < 0,01$) у лиц группы III. Однако, выраженность этих нарушений была не одинакова в разных группах. Так, например, резкая дневная сонливость отсутствовала у пациентов группы I и в обеих группах контроля, тогда как в группе II и группе III она составляла 27,0 % и 34,4 % при сравнении с группой II ($p < 0,01$). При этом страдало и качество сна, если в группе I на качество сна жаловалось 45,4 % обследованных, то в группах II и III их количество повышалось до 81,1 % ($p < 0,01$) и 100,0 % ($p < 0,01$) соответственно.

Нарушение качества и ритмики сна неизбежно приводило к снижению работоспособности лиц с МС со сниженным уровнем мелатонина в крови в большей степени, чем среди лиц с МС без нарушения околосуточных ритмов. При прохождении теста Бурдона концентрация внимания снижалась особенно резко у пациентов III основной группы. Количество лиц с низкой и очень низкой устойчивостью внимания возрастало от I к III группе с 3,0 % до 62,5 % ($p < 0,001$),

пациентов с очень высокой и высокой устойчивостью внимания в группе III не было. В группе контроля 2 подобной динамики не наблюдалось. До 20,0 % обследованных сохраняли очень высокую устойчивость и 48,9 % демонстрировали высокую устойчивость при прохождении теста Бурдона. В группе контроля 2 отсутствовали лица с низкой и очень низкой устойчивостью внимания.

Кроме влияния на сон мелатонин стабилизирует психическую деятельность и обладает противотревожной активностью. Многими исследованиями доказано влияние шишковидной железы на возникновение клинически выраженной депрессии, а также на развитие сезонных аффективных расстройств. Однако, несмотря на то, что о роли мелатонинергической системы в возникновении клинических депрессий на текущий момент собрано достаточное количество данных [142], сведения о влиянии мелатонина и колебаний его уровня у пациентов с депрессиями остаются достаточно противоречивыми. Имеются данные как о повышении уровня мелатонина [80], так и о значительном снижении его концентрации в крови у пациентов с депрессиями [160].

Было установлено, что по самооценке пациентов (шкала Цунга) легкие и умеренные признаки депрессии выявлялись более чем у 40 % пациентов с нарушением околосуточных ритмов и метаболическим синдромом до 5 лет, и у почти 55 % и 70 % пациентов с нарушениями околосуточных ритмов и метаболическим синдромом от 5 до 10 лет и свыше 10 лет соответственно. При этом, в группах контроля 1 и 2 этот показатель не превышал 10,6 % и 11,1 %, что было меньше, чем значения группы I почти в 4 раза ($p < 0,001$).

Мелатонин является также важным регулятором активности вегетативной нервной системы. Для оценки баланса между симпатической и парасимпатической нервной системами при обследовании пациентов использовался тест Шеллонга.

Были выявлены достоверные различия среди лиц исследуемых групп. Наибольшая частота симпатических преобладаний встречалась у пациентов группы III – 51,4 % ($p < 0,001$), по сравнению с 34,3 % ($p < 0,001$) и 5,8 % ($p < 0,05$) для пациентов группы I и II соответственно. В то же время даже в контрольной группе 2, где также были пациенты с МС различной длительности, симпатическое

преобладание было выявлено не более чем у 22,2 % обследованных ($p < 0,001$), что свидетельствует о большей стабильности в работе вегетативной нервной системы при сохранности физиологического уровня мелатонина.

В свою очередь, именно гиперреактивность симпатической нервной системы в настоящее время рассматривается как один из ведущих факторов развития АГ. По полученным данным, при длительности нарушения околосуточных ритмов и МС до 5 лет количество пациентов с АГ 1 степени по сравнению с контрольными показателями группы 2 увеличивалось в 1,4 раза ($p < 0,001$), при увеличении до 10 лет этот показатель возрастал почти в 2 раза ($p < 0,001$), а в группе пациентов с нарушениями околосуточных ритмов и анамнезом МС свыше 10 лет – в 4 раза ($p < 0,001$) по сравнению с показателями группы контроля 2 увеличивалось количество пациентов с АГ 2 степени, и у 6,3% из них была выявлена АГ 3 степени. Подобные данные свидетельствуют о негативном влиянии на течение МС нарушений со стороны околосуточных ритмов, ответственных за уровень мелатонина в организме человека.

Мелатонин также оказывает влияние на уровень АД, что подтверждается наличием околосуточного колебания уровня артериального давления, центрального венозного давления, ЧСС у людей в норме. Помимо этого, отмечено наличие рецепторов к мелатонину в сосудистом русле.

Способность мелатонина к снижению тонуса артериальной стенки *in vitro* и *in vivo* была продемонстрирована большим числом исследований на животных в условиях повышенного тонуса артерий, тогда как фармакологические дозировки мелатонина оказывали значимый сосудорасширяющий эффект [61].

О возможном участии снижения уровня мелатонина в развитии АГ у обследованных говорят экспериментальные данные, полученные в модельных экспериментах на крысах. В ходе проведенных исследований было выяснено, что при эпифизэктомии развивается стойкое повышение уровня артериального давления, однако при введении перорально препаратов мелатонина показатели артериального давления достигают исходных значений [198]. Снижение продукции мелатонина у пациентов с артериальной гипертензией было

зарегистрировано, однако авторы не смогли установить первичность или вторичность этого снижения у данной группы больных [142].

В исследовании, помимо более значительного повышения АД на уровне снижения мелатонина, было зарегистрировано и более частое, по сравнению с группой контроля 2, возникновение таких неблагоприятных профилей АД, как Non-dipper и Night-peaker, особенно среди лиц с нарушением околосуточных ритмов и анамнезом метаболического синдрома более 10 лет, где количество пациентов с профилем Night-peaker доходит до 53,1 % ($p < 0,001$ по сравнению с группой контроля 1 и группой контроля 2).

Регуляция показателей артериального давления осуществляется посредством разнообразных механизмов. В экспериментальном исследовании, проведенном под руководством Tobeiha M., был выяснен вазодилатирующий эффект мелатонина [104]. Способность мелатонина к расширению сосудов отмечается как в сосудах, имеющих эндотелий, так и в сосудах предварительно лишенных эндотелиального слоя, что указывает на то, что влияние мелатонина осуществляется как через его прямое воздействие на мышечные клетки сосудов, так и посредством эндотелиальных клеток [61]. В более поздних исследованиях было также установлено, что мелатонин способен активировать NO-синтазу эндотелия сосудов (при отсутствии эндотелиальной дисфункции), а также угнетать синтез вазопрессина и норадреналина [220]. Кроме этого, имеются данные о снижении ЧСС под влиянием мелатонина [190].

К активации симпатической нервной системы могла приводить и гиперинсулинемия, характерная для лиц с МС. Многие ученые придерживаются мнения, что такое явление, как гиперинсулинемия, может быть интегративным звеном между абдоминальным ожирением, артериальной гипертензией, нарушением толерантности к глюкозе [136]. Доказано, что пациенты, имеющие диагноз «артериальная гипертензия», расходуют глюкозы на 40 % меньше по сравнению с людьми, не страдающими данной патологией [133]. В многочисленных исследованиях были установлены данные о том, что до 64 % пациентов, страдающих артериальной гипертензией, имели

инсулинорезистентность, и у 50 % наблюдаемых были выявлены клинически значимые нарушения углеводного обмена [183]. Кроме этого, гиперинсулинемия способна увеличивать реабсорбцию натрия, это ведет к нарастанию объема циркулирующей крови и общего периферического сосудистого сопротивления [204]. Повышение активности натрий-калиевой аденозинтрифосфатазы под влиянием гормона инсулина способно приводить к нарастанию концентрации внутриклеточного натрия и кальция [200]. А это, в свою очередь, может приводить к сокращению гладкой мускулатуры артериол. В то же время, происходит усиление влияния адреналина и ангиотензина на сосуды. На фоне снижения синтеза мелатонина и его вазодилатирующих эффектов это может еще больше ускорить развитие АГ [104]. Помимо этого, усиление симпатической стимуляции почек может привести к активизации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что увеличивает риск развития АГ.

Развитию АГ может способствовать и наличие хронического стресса, к которому приводит работа в условиях нарушения околосуточных ритмов. Поскольку мелатонин способствует снижению секреции адренокортикотропного гормона, косвенно уменьшая концентрацию гормона кортизола, и уменьшает степень выраженности тревожных реакций, его в настоящее время принято относить к веществам, обеспечивающим повышение стрессоустойчивости [112].

Результаты изучения уровня кортизола в крови обследованных пациентов показали, что между уровнем мелатонина и уровнем кортизола имеется сильная обратная корреляционная связь ($r = -0,96$, $p < 0,001$), то есть у лиц с более низким содержанием мелатонина в крови отмечается повышенный уровень кортизола, что говорит о наличии хронического стресса [220]. Некоторыми группами ученых выдвигается мнение о наличии у пациентов с метаболическим синдромом явлений гиперкортицизма [82]. Проведенный в 2018 году мета-анализ 21 исследования, включающего 11808 участников, не выявил повышения базального уровня кортизола у пациентов с метаболическим синдромом [62].

В свою очередь, увеличение уровня глюкокортикостероидов в крови, увеличивая интенсивность катаболизма мышечной ткани в организме, приводит к

накоплению триглицеридов (у всех обследованных пациентов с МС было зарегистрировано повышение уровня триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л), которые под действием глюкокортикостероидов могут несимметрично распределяться в подкожном пространстве и становятся причиной абдоминального ожирения, характерного для МС.

В свою очередь ожирение абдоминального типа играет важную роль в развитии АГ, так как в жировых клетках брыжейки и большого сальника происходит выработка биологически активных веществ, снижающих синтез эндогенного NO, тем самым стимулируя сужение сосудов.

По полученным данным, у лиц, работающих в условиях нарушения околосуточных ритмов от 5 до 10 лет, такой показатель, как окружность талии, по сравнению с лицами из группы контроля 2, был больше в среднем на 4,0–10,0 % ($p < 0,05$), при сравнении лиц со стажем работы свыше 10 лет – больше на 13,3 % ($p < 0,05$), что подтверждало данные о большей выраженности симптомов МС у пациентов на фоне нарушения околосуточных ритмов.

Развитию ожирения способствовало также увеличение общей калорийности питания у лиц основных групп, в связи с увеличением потребления пищи в ночное время. Это неизбежно приводило к дополнительным выбросам инсулина. Относительное увеличение уровня инсулина в крови также способно активизировать часть вегетативной нервной системы – симпатическую нервную систему, что приводит к увеличению сердечного выброса и сужению периферических артерий и артериол, кроме этого длительно существующая гиперинсулинемия может приводить к инсулинорезистентности и развитию в дальнейшем сахарного диабета второго типа, также очень характерного для симптомокомплекса МС. В некоторых научных работах было показано, что 64 % пациентов с артериальной гипертензией имели инсулинорезистентность, и только у 50 % обследованных она сопровождалась клинически выраженными нарушениями углеводного обмена [183].

Мелатонин также принимает активное участие в углеводном обмене. Результаты работ, выполненных с участием экспериментальных животных и в

клинике, показывают неоднозначность его влияния на представителей разных видов животных и человека. Так, введение мелатонина коровам приводило к повышению уровня триглицеридов и холестерина, а уровень глюкозы и глюкагона менялся не существенно [97]. В то же время у пожилых людей введение мелатонина приводило к снижению уровня триглицеридов и снижению толерантности к глюкозе, одновременно восстанавливая чувствительность тканей к инсулину [178]. Причиной этого может послужить показанная в ходе проведения экспериментальных лабораторных исследований сахарного диабета 2 типа способность мелатонина стимулировать рост бета-клеток поджелудочной железы, увеличение сродства периферических тканей к инсулину, а также способность снижать интенсивность окислительного стресса [144].

Положительное влияние мелатонина на углеводный обмен подтверждается и полученными в ходе исследования данными. В ряду групп с нарушениями околосуточных ритмов и метаболическим синдромом до 5 лет, от 5 до 10 лет и свыше 10 лет зафиксированы следующие нарушения углеводного обмена. В ряду I-II-III групп НТГ была выявлена у 54,5 %, 37,8 %, 15,6 % обследованных соответственно; НГН – у 36,4 %, 40,5 %, 28,1 % пациентов; комбинированное нарушение НТГ/НГН – в 5,4 % случаев у пациентов группы II и в 28,1 % у пациентов группы III. СД 2 типа встречался в ряду I-II-III групп в 6,1 %, 8,1 % и 28,1 % случаев. У пациентов с метаболическим синдромом, но без нарушения околосуточных ритмов, структура нарушений углеводного обмена составляла 53,3 % для НТГ, 40,0 % для НГН, 2,2 % для комбинированного нарушения НТГ/НГН и 2,2 % для СД2.

В мета-анализе четырех проспективных эпидемиологических исследований (Фремингемское, MRFIT, Coronary Primary Prevention Trial, Lipid Research Clinic) показано, что повышение триглицеридов сыворотки крови на 1 ммоль/л ассоциировано с ростом случаев ИБС на 32 % у мужчин и на 76 % у женщин. Было показано, что у пациентов с ТГ более 2,3 ммоль/л и одновременно ЛПВП менее 0,8 ммоль/л, риск сердечно-сосудистых осложнений увеличивается в 10 раз по сравнению с пациентами с нормальными значениями ТГ и ЛПВП [101].

В эксперименте на животных было показано, что введение мелатонина приводит к увеличению липолиза в белой жировой ткани, снижению потребления пищи и уменьшению ожирения [98]. Такое действие мелатонина может быть опосредовано прямой стимуляцией дифференциации преадипоцитов и трансдифференцировкой белых адипоцитов в бурые, что может способствовать контролю за массой тела [99]. Кроме того, как считается в настоящее время, мелатонин влияет на синтез и секрецию двух основных адипокинов, участвующих в энергетическом обмене, – лептина и адипонектина, что также может негативно отражаться на жировом обмене при дефиците мелатонина [138].

При обследовании пациентов, имеющих МС из числа работающих в условиях нарушения околосуточных ритмов, отмечалось повышение ЛПНП в 75,6 %, 86,5 % и 100 % случаев соответственно в ряду групп с нарушениями околосуточных ритмов и метаболическим синдромом до 5 лет, от 5 до 10 лет и свыше 10 лет, снижение уровня ХС ЛПВП у 45,5 %, 75,6 % и 90,6 % обследованных (в группе контроля 2 эти показатели составляли в среднем 42,2 % для указанных показателей), что говорит о наличии более выраженной дислипидемии у пациентов с нарушением циркадианных ритмов, а также подтверждает наличие МС как в основных, так и в группе контроля 2. В основных группах пациентов с МС, по сравнению с пациентами группы контроля 2, чаще встречаются пациенты, у которых имеется более 2-х дополнительных критериев МС, т.е. клинические проявления МС в основных группах являются более разнообразными, а заболевание протекает тяжелее. Так, доля пациентов, имеющих более 2-х дополнительных критериев МС, в основных группах составляла 60,6 %, 86,5 % и 100 % соответственно, в то время как среди пациентов контрольной группы 2 этот показатель не превышал 44,4 %.

Причин для развития более выраженной дислипидемии у лиц основных групп может быть несколько. Во-первых, было установлено, что у большинства пациентов имелись более выраженные нарушения углеводного обмена, а, следовательно, более частое развитие и большая выраженность инсулинорезистентности. В свою очередь, инсулинорезистентность достаточно

часто провоцирует развитие дислипидемий (в 88 % случаев) [130]. Гиперинсулинемия также связана с изменениями в структуре и функциональном состоянии липопротеинов: уменьшением показателей расчетного индекса ЛПНП/Алипопротеин В, увеличением содержания аполипопротеина АІ в составе липопротеинов [90]. Именно такое соотношение в большинстве исследований считается наиболее атерогенным, исключением служат только врожденные дислипидемии. Механизмы развития нарушений липидного обмена при инсулинорезистентности комплексны, сложны и не до конца изучены [114].

У лиц основных групп нарушения околосуточных ритмов, связанные с особенностями их рабочего графика, приводили к развитию хронического стресса, что подтверждалось наличием повышенных уровней кортизола. Снижение уровня мелатонина способствовало уменьшению стрессоустойчивости за счет снижения его действия как фактора, тормозящего выработку кортикотропина [107]. Стресс провоцирует повышение в плазме неэтерифицированных жирных кислот, что является мощнейшим стимулом к образованию ЛПНП [137]. Кроме этого, из-за снижения мелатонина активизируются процессы перекисного окисления липидов, что приводит к ингибированию фермента катаболизма ХС-альфагидроксилазы в печени [141]. Таким образом, целый комплекс причин приводит к развитию дислипидемий, характерных для МС.

Важным аспектом в развитии МС на фоне нарушений околосуточных ритмов является, по полученным данным, появление эндотелиальной дисфункции – универсального механизма возникновения патологических изменений сердечно-сосудистой, эндокринной и других систем [100; 170]. Как показано в исследованиях прошедшего десятилетия, дисфункция эндотелия играет одну из ведущих ролей в комплексе метаболических расстройств, обуславливающих развитие артериальной гипертензии [118]. Эндотелиальная дисфункция принимает участие в развитии инсулинорезистентности, способствует гиперреактивности сосудов и последующему прогрессированию артериальной гипертензии [53].

Уменьшение объема выделяемых эндотелием сосудов вазодилатирующих факторов и одновременное увеличение выделения вазоконстрикторных

биологически активных веществ именуется эндотелиальной дисфункцией [161]. Нарушение работы эндотелия сосудов является важным звеном в комплексе нарушений возникновения хронического атеросклероза сосудов [100]. В современном научном сообществе есть два подхода к этой проблеме.

Первый подход заключается в том, что нарушение физиологической работы клеток эндотелия происходит в результате уже присутствующей резистентности периферических тканей к действию инсулина, являясь закономерным итогом развития комплексного нарушения липидного обмена, артериальной гипертензии и повышения уровня глюкозы в сыворотке крови [53].

Второй подход основан на том, что эндотелиальная дисфункция является не вторичной по своей причине, а первичной по своему генезу по отношению к развитию резистентности периферических тканей к действию инсулина и комплекса ассоциированных с ней состояний, ухудшая прохождение инсулина через сосудистую стенку [84]. Значительная роль дисфункции эндотелия в комплексе изменений, приводящих к развитию метаболического синдрома, не вызывает сомнений на данный момент [100].

Наличие эндотелиальных нарушений было доказано результатами механической стимуляции эндотелия плечевой артерии повышенным кровотоком [162], основанной на оценке возможностей эндотелия сосудов вырабатывать сосудорасширяющие факторы, в ответ на механическое раздражение и изменение скорости кровотока. По мере увеличения длительности нарушения околосуточных ритмов в ряду I-II-III группы увеличивалась вазоспастическая реакция в ответ на обтурационную ишемию с 11,4 % ($p < 0,01$) и 11,6 % ($p < 0,01$) от исходного диаметра артерии в группе I (в А и Б подгруппах) до 11,6 % ($p < 0,01$), 16,7 % ($p < 0,05$) и 19,0 % ($p < 0,001$) соответственно (в А-Б-В подгруппах) в группе II и до 20 % в группе III. При этом в группе контроля 2 среднее уменьшение диаметра артерии не превышало 13,9 % от исходного и уже через 1,5 минуты сменялось вазодилатацией (+14,0 % от исходного диаметра). В основных группах спазм артерии продолжался значительно дольше (до 3–4-х минут, например, в группе II, а в группе III наблюдалось 2 волны вазодилатации), а прирост диаметра наступал

гораздо позже, чем в группе контроля 2 и был менее выраженным (например, в группе II (в А-Б-В подгруппах) составлял 11,6 % ($p < 0,01$), 7,2 % ($p < 0,05$) и 4,8 % ($p < 0,001$) соответственно). Эти данные позволяют сделать вывод о том, что у пациентов с МС на фоне нарушения околосуточных ритмов формирование и прогрессирование эндотелиальных нарушений происходит быстрее, чем у пациентов с метаболическим синдромом без нарушений околосуточных ритмов.

Поскольку в настоящее время уже доказана значимая роль эндотелиальных нарушений в генезе артериальной гипертензии, сахарного диабета второго типа и других сердечно-сосудистых заболеваний, наличие ее у пациентов обследованных групп является провоцирующим и фактором особенности течения МС у лиц, длительно работающих в условиях нарушения околосуточных ритмов.

Динамика нарастания выраженности эндотелиальных нарушений совпадала с динамикой изменения уровня мелатонина в крови обследованных. Появление более выраженных эндотелиальных нарушений у пациентов основных групп, возможно, было связано с наличием более значимых уровней гиперинсулинемии на фоне нарушения околосуточных ритмов, поскольку гиперинсулинемия стимулирует синтез липидов в сосудистой стенке и рост гладкомышечной составляющей стенки кровеносных сосудов [163]. Кроме этого, на фоне гипергликемии, как было показано в экспериментальных условиях, ускоряется формирование свободных радикалов, которые непосредственно повреждают эндотелиоциты и инактивируют NO, способствуя развитию и прогрессированию эндотелиальных нарушений и, возможно, наряду с активацией симпатической нервной системы, хроническим стрессом и низким уровнем мелатонина, поддерживали развитие и прогрессирование АГ у данной группы больных [139]. Кроме этого, эндотелиальные нарушения, по-видимому, провоцируются активизацией ПОЛ на фоне снижения антиоксидантной защиты мелатонина.

Наличие у лиц основных групп признаков активизации ПОЛ оценивалось, в том числе, по уровню липофусцина в тканях обследованных (кожа). Многие исследователи полагают, что по причине того, что липидные пигменты, в том числе и пигмент липофусцин, имеют причиной своего образования аутоокисление

жирных кислот и последующую полимеризацию продуктов окисления с конечным образованием гидроперекисей [139]. В ходе экспериментальных исследований на животных было показано, что в этом процессе задействованы и белки, а основной причиной образования липофусцина служит повреждение мембран клеточных органелл, вызываемое ПОЛ [174]. В конце прошлого века на основании нахождения в составе липофусциновых гранул каратиноидов была выдвинута гипотеза, что каратиноиды при взаимодействии с миоглобином осуществляют депонирование кислорода внутри клетки, а липофусциновые гранулы, из-за наличия в них дыхательных ферментов, способны к эффективному производству энергии в условиях гипоксии, и поэтому увеличение количества гранул липофусцина может считаться адаптацией организма к условиям тканевой гипоксии [157]. Таким образом, липофусцин можно считать маркером активизации ПОЛ на фоне снижения поступления кислорода в клетки организма.

Изучение спектра флуоресценции липофусцина у пациентов основных и контрольной группы 2 показало, что при увеличении длительности МС на фоне нарушения околосуточных ритмов коэффициент флуоресценции липофусцина в тканях по сравнению с группой контроля 2 увеличивался у 100 % обследованных, наиболее значительно среди лиц с низким содержанием мелатонина.

У лиц группы I (стаж работы в условиях нарушения околосуточных ритмов и анамнез МС до 5 лет) это повышение было 21,7 % ($p < 0,05$) и 37 % ($p < 0,05$), в группе II – 24,8 % ($p < 0,05$), 62,1 % ($p < 0,01$), 310,3 % ($p < 0,001$), а в группе III уровень липофусцина по сравнению с показателями группы контроля 2 был выше на 334 % ($p < 0,001$). Показатели группы контроля 2 отличались от показателей группы контроля 1 (условно здоровые люди) при той же длительности анамнеза МС на 34,0 % ($p < 0,05$), 54,9 % ($p < 0,001$) и 72,8 % ($p < 0,001$), что свидетельствует о том, что сочетанная патология приводит к большей активации ПОЛ.

Подтверждением большей активизации процессов ПОЛ у лиц, работающих в условиях использования искусственных источников света, является изменение соотношения NAD^+ и $NADH$ на фоне нарушения регуляции обменных функций со стороны мелатонина. В нормально функционирующей клетке окисленная форма

NAD^+ всегда преобладает над восстановленной, поскольку NAD -зависимые дегидрогеназы участвуют преимущественно в катаболических процессах (например, в процессе клеточного дыхания) [121]. При этом окисление молекулы NADH в дыхательной цепи позволяют накопить в процессе дыхательного фосфорилирования три молекулы АТФ. Нарушение клеточного дыхания всегда приводит к гипоксии и активизации ПОЛ [214]. Кроме этого, в окислительно-восстановительной паре $\text{NAD}^+/\text{NADH} - \text{NADH}$ восстанавливает другие молекулы окисляясь до NAD^+ , то есть является сильным восстановителем [179].

Было показано, что у каждого обследованного, включенного в основные группы, отмечалось увеличение проокислительного потенциала ($K_{\text{NADH}} > K_{\text{NAD}^+}$), что соответствует повышению антиоксидантной защиты при одновременном угнетении клеточного дыхания. У лиц с низким содержанием мелатонина активность противоперекисной защиты снижалась в большей степени, особенно у лиц III группы (с 1,3–0,9 в группе контроля 2 до 0,5 в группе III).

Нарушение циркадианных ритмов у пациентов с метаболическим синдромом до 5 лет, от 5 до 10 лет и свыше 10 лет сопровождается повышением уровня кортизола в сыворотке крови. Если в норме уровень кортизола в утренние часы колеблется в пределах от 171 нмоль/л до 536 нмоль/л, то у обследованных из группы с продолжительностью метаболического синдрома и нарушением околосуточных ритмов до 5 лет в 7:00 после дежурства этот показатель по сравнению с группой контроля 2 был больше на 22,2 % и 50,4 % ($p < 0,001$) (соответственно в подгруппах А и Б), на 3-й день отдыха – на 3,4 % и 32,3 % ($p < 0,01$) соответственно. У пациентов с нарушением околосуточных ритмов и продолжительностью метаболического синдрома свыше 10 лет эти показатели были еще выше и составляли 66,8 % ($p < 0,001$) и 47,2 % ($p < 0,001$) соответственно.

Роль подобного увеличения уровня «гормона стресса» кортизола в генезе наблюдаемых расстройств, приводящих к утяжелению течения МС у лиц основных групп, заключается в том, что длительное увеличение его уровня в крови приводит к снижению в мышцах расхода глюкозы при активном заимствовании ее из других

органов, что неизбежно увеличивает риски возникновения абдоминального ожирения и сахарного диабета 2 типа [152].

Некоторыми учеными выдвигается термин «эмоциональное переедание» – увеличение потребления высококалорийных продуктов в ответ на стресс. Такое поведение рассматривается как один из механизмов, связывающих депрессию и развитие ожирения [131]. У пациентов основных групп среднесуточный калораж был выше, особенно если сочетался с наличием депрессии, – на 10,1–14,8 % (по сравнению с калорийностью пищи у обследованных без депрессии) и на 11,5–29,6 % (в зависимости от группы при наличии депрессии).

Отклонение концентрации гормона от нормы в сторону его повышения может нарушить водно-минеральный баланс, вызвав гипернатриемию [56]. Смещение водно-солевого равновесия, в свою очередь, связано с задержкой воды в организме и гипертензией [126].

Кортизол – глюкокортикостероидный гормон приводит также к снижению чувствительности тканей к инсулину и развитию стероидного сахарного диабета [63]. Длительное действие глюкокортикоидов увеличивает вероятность возникновения не только абдоминального ожирения, остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний, но и способно проявлять нейротоксический эффект [116]. В первую очередь повреждаются нейроны гиппокампа, вследствие чего в них происходит утрата глюкокортикоидных рецепторов и увеличение кортикостероидной стимуляции, тем самым увеличивается риск формирования депрессии, замыкая порочные круги патогенеза [176].

Изучались не только особенности макроциркуляции, но и особенности микроциркуляции в основных и контрольной группах обследованных.

Под микроциркуляторным кровотоком понималось кровообращение в мельчайших сосудах, к числу которых относятся артериолы, прекапилляры, капилляры, посткапилляры и вены [87].

Было установлено, что по мере увеличения длительности работы в ночное время у большинства пациентов с низким уровнем мелатонина параметры функционирования микроциркуляторного русла значительно изменялись.

Так, было выявлено, что по мере увеличения длительности нарушения околосуточных ритмов и снижения уровня мелатонина сатурация капиллярной крови (SO_2) в ряду I-II-III группы значительно повышалась – с 45,5 % ($p < 0,05$) до 74,1 % ($p < 0,001$) (в группе контроля 2 этот показатель несмотря на длительность анамнеза МС оставался в пределах 42,2 %), на фоне повышения индекса перфузионной сатурации кислорода (в ряду I-II-III группы на 98,7 % ($p < 0,001$)) в микрокровоотоке (SO_m) и снижения индекса удельного потребления кислорода в ткани (U) по сравнению с группой контроля 2 – на 9,06 % ($p < 0,001$) для группы I, на 25,86 % ($p < 0,001$) для группы II, на 43,54 % ($p < 0,001$) для группы III.

Параллельно с этим были обнаружены меньшие значения показателя ЭКО в ряду групп I-II-III по сравнению с группой контроля 2. Так, например, у пациентов группы I ЭКО по сравнению со средними показателями по группе контроля 2 было меньше на 4,1 % ($p < 0,001$) и 40,4 % ($p < 0,001$) в А и Б подгруппах, в группе II – меньше на 30,0 % ($p < 0,001$) и 55,1 % ($p < 0,001$) в А и В подгруппах, а в группе III ЭКО было ниже чем в группе контроля 2 на 77,7 % ($p < 0,001$).

Изменения в микроциркуляторном русле, приводящие к гипоксии тканей и активизации ПОЛ, сочетаясь с выраженными эндотелиальными нарушениями, могли способствовать развитию артериальной гипертензии, утяжелению течения МС на фоне нарушения околосуточных ритмов.

Таким образом, у пациентов, работающих в условиях нарушения околосуточных ритмов тяжесть течения МС была обусловлена целым рядом патофизиологических механизмов, формирующихся на фоне снижения уровня мелатонина из-за нарушения циркадианных ритмов сна и отдыха.

При этом, у большинства пациентов стойкие нарушения уровня мелатонина возникают после 5 лет нарушения околосуточных ритмов и значительно усиливаются после 10 лет нарушений околосуточных ритмов.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с метаболическим синдромом основным показателем нарушения околосуточных ритмов является уменьшение уровня мелатонина в сыворотке крови в течение суток ($r = 0,97$, $p < 0,001$), который коррелирует со снижением циркадианного индекса, ритма и качества сна, концентрации внимания и субдепрессивного состояния по самоопроснику Цунга, что свидетельствует об ухудшении функционирования центральной нервной системы и сердечно-сосудистой системы.

2. У пациентов с метаболическим синдромом и нарушениями околосуточных ритмов длительностью до 5 лет, в течение 5–10 лет и более 10 лет отмечается снижение уровня мелатонина в сыворотке крови на 7,3 % ($p < 0,001$), 11,8 % ($p < 0,001$) и 27,0 % ($p < 0,001$) соответственно по сравнению с пациентами с метаболическим синдромом, не имеющими нарушений циркадианных ритмов.

3. Среди пациентов с метаболическим синдромом при нарушении циркадианных ритмов и секреции мелатонина, по сравнению с пациентами с отсутствием нарушения секреции мелатонина, повышается число лиц с артериальной гипертензией (на 21,4 %, $p < 0,001$), неблагоприятными профилями артериального давления (на 41,6 %, $p < 0,001$) на фоне доминирования симпатической нервной системы, выше процент нарушений качества (на 37,2 %, $p < 0,001$) и ритмики сна (на 57,9 %, $p < 0,001$), снижения устойчивости внимания (на 50,3 %, $p < 0,001$), развития субдепрессивного состояния по самоопроснику Цунга (на 55,6 %, $p < 0,001$), степень выраженности которых коррелирует с длительностью нарушения циркадианных ритмов.

4. Метаболический синдром на фоне нарушения околосуточных ритмов характеризуется более частым (на 30 %) развитием артериальной гипертензии 2-й и 3-й степени, а также снижением показателя микроциркуляции до 19,6 % ($p < 0,001$) и эффективности кислородного обмена до 77,7 % ($p < 0,001$), по сравнению с лицами без нарушения околосуточных ритмов.

5. Нарушения околосуточных ритмов, проявляющиеся снижением выработки мелатонина, у лиц с метаболическим синдромом ассоциированы с формированием дислипидемии IIb типа, повышением уровня кортизола ($p < 0,001$), активизацией процессов перекисного окисления липидов, что подтверждалось более высокими значениями коэффициента флуоресцентной контрастности липофусцина ($p < 0,001$).

6. Сочетание ассоциированных заболеваний и низкого уровня мелатонина (ниже 92 % от референсных значений) у пациентов с метаболическим синдромом, работающих в ночное время, связано с неблагоприятным течением заболевания при работе в ночное время.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Врачам, проводящим медицинские осмотры при приеме на работу с ночным графиком труда лиц с метаболическим синдромом, необходимо ставить в известность кандидатов на эти должности о том, что у них высока вероятность риска развития/прогрессирования АГ, сахарного диабета, ИБС и рекомендовать динамическое наблюдение для раннего выявления заболеваний.

2. Лицам, работающим в ночное время, имеющим прибавку массы тела или повышение уровня артериального давления выше 130/85 мм рт. ст. с момента последнего профилактического осмотра, независимо от стажа работы, рекомендовано определять уровень мелатонина в сыворотке крови до и после ночного дежурства, а при его значениях ниже референсных – проводить дополнительное обследование (пробу Шеллонга, тест Бурдона и циркадианный индекс) для исключения нарушения околосуточных ритмов, а также суточное мониторирование артериального давления для исключения неблагоприятных профилей АД.

3. Лицам с выявленным метаболическим синдромом (при наличии 3-х и более дополнительных критериев, наличии ассоциированных заболеваний) и снижением уровня мелатонина на 8 % и более от референсных значений, рекомендовать переход на дневной характер работы.

4. Длительные нарушения околосуточных ритмов у больных с метаболическим синдромом отрицательно влияют на работоспособность пациента, работающего в ночную смену, что позволяет прогнозировать его трудовые возможности в длительной перспективе.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Изучение генетической предрасположенности к развитию метаболического синдрома и генетической устойчивости к нарушениям околосуточных ритмов.
2. Разработка профилактических мероприятий для пациентов с метаболическим синдромом, работающих в условиях нарушения околосуточных ритмов, в зависимости от уровня мелатонина в сыворотке крови.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
АНАДН	амплитуда регистрируемого светового спектра кофермента никотинамидадениндинуклеотида после процесса восстановления
АПФ	ангиотензинпревращающий фермент
АТФ	аденозинтрифосфорная кислота
ВИ	вегетативный индекс Кердо
ВОЗ	всемирная организация здравоохранения
ГБ	гипертоническая болезнь
ГИ	гиперинсулинемия
ГЛЖ	гипертрофия левого желудочка
ДИ	доверительный интервал
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИМТ	индекс массы тела
ИР	тканевая инсулинорезистентность
ЛДФ	лазерная доплеровская флуометрия
ЛЖ	левый желудочек
ЛПВП	липопротеины высокой плотности
ЛПНП	липопротеины низкой плотности
ЛФС	лазерная флуоресцентная спектроскопия
МКБ	мочекаменная болезнь
МС	метаболический синдром
НТГ	нарушение толерантности к глюкозе
НГН	нарушение гликемия натощак
ОБ	окружность бедер
ОТ	окружность талии
ОТО	оптическая тканевая оксиметрия
ПГТТ	пероральный глюкозотолерантный тест
ПМ	показатель микроциркуляции
ПОЛ	перекисное окисление липидов
СД	сахарный диабет
СД2	сахарный диабет второго типа
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
СРБ	с-реактивный белок
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
СХЯ	супрахиазматическое ядро
ТГ	триглицериды

ФПК	флуоресцентный показатель потребления кислорода
ХС	холестерин
ЦИ	циркадианный индекс
ЦНС	центральная нервная система
ЧД	частота дыхания
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭКГ	электрокардиография
ЭКО	показатель эффективности кислородного обмена
ЭХО-КГ	эхокардиография
АТР III	группа по лечению взрослых
GRP	гастрин-релизинг пептид
HbA _{1c}	гликированный гемоглобин
IDF	Международная федерация диабета
I _f	максимум (пик) интенсивности в линии флуоресценции фермента
I _l	максимум (пик) интенсивности в лазерной линии
IL6	интерлейкин 6
K _f	коэффициент флуоресцентной контрастности биоткани для липофусцина
(K) NAD ⁺	коэффициент флуоресцентной контрастности биоткани для связанной формы никотинамидадениндинуклеотида
(K) NADH	коэффициент флуоресцентной контрастности биоткани для восстановленной формы никотинамидадениндинуклеотида
NAD ⁺	связанная форма никотинамидадениндинуклеотида
NADH	восстановленная форма никотинамидадениндинуклеотида
NCEP	национальная образовательная программа по холестерину
SO _m	индексный показатель концентрации кислорода в микрокровотоке
SpO ₂	содержание кислорода в артериальном кровотоке
SO ₂	уровень содержания кислорода в капиллярной крови
U	удельное потребление кислорода в тканях
VIP	вазоактивный кишечный полипептид
V _r	количество эритроцитов в заданном объеме

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверьянова, И.В. Распространенность и частота встречаемости компонентов метаболического синдрома у жителей-северян / И.В. Аверьянова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2022. – № 8. – С. 444–450.
2. Анисимов, В.Н. Световой десинхроноз и здоровье / В.Н. Анисимов // Светотехника. – 2019. – № 1. – С. 30–38.
3. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 / Ж.Д. Кобалава [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Вып. 25 (3). – С. 149–218.
4. Биологические ритмы организма млекопитающих и человека / Х.М. Галимзянов [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2018. – № 2. – С. 54–64.
5. Булгакова, С.В. Сон и старение: эндокринные и эпигенетические аспекты / С.В. Булгакова, Н.П. Романчук // Бюллетень науки и практики. – 2020. – № 8. – С. 65–96.
6. Вагин, Ю.Е. Вегетативный индекс Кердо: роль исходных параметров, области и ограничения применения / Ю.Е. Вагин, С.М. Деунежева, А.А. Хлытина // Физиология человека. – 2021. – № 1. – С. 31–42.
7. Влияние десинхроноза на течение ожирения (клинико-экспериментальные данные) / Н.П. Степаненко [и др.] // Вопросы детской диетологии. – 2018. – Вып. 16 (5). – С. 23–31.
8. Влияние сменного графика работы на показатели метаболического здоровья / Е.С. Цветкова [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2019. – № 19 (3). – С. 11–19.
9. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пациентов с метаболическим синдромом / Ю.А. Фоминых [и др.] // Медицинский алфавит. – 2018. – № 20 (357). – С. 48–51.

10. Грибанов, И.А. Анализ интенсивности перекисного окисления липидов у пациентов с опытом работы в ночное время более 10 лет / И.А. Грибанов, Е.Г. Зарубина // Актуальные проблемы медицины. – 2021. – № 2. – С. 154–161.

11. Грибанов, И.А. Анализ микроциркуляторных нарушений у мужчин с опытом работы в ночное время более 10 лет / И.А. Грибанов, Е.Г. Зарубина // Казанский мед. ж. – 2021. – Т. 102, № 4. – С. 474–478.

12. Грибанов, И.А. Влияние нарушений околосуточных ритмов на клиническую картину заболевания у пациентов с метаболическим синдромом / И.А. Грибанов, Е.Г. Зарубина // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье. – 2023. – № 1. – С. 44–50.

13. Грибанов, И.А. Нарушение регуляторных механизмов как фактор стресса для пациентов с метаболическим синдромом / И.А. Грибанов, Е.Г. Зарубина // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье. – 2022. – № 6. – С. 48–55.

14. Грибанов, И.А. Работа в ночное время как фактор риска развития сердечно-сосудистой патологии / И.А. Грибанов, Е.Г. Зарубина // Анализ риска здоровью – 2020 совместно с международной встречей по окружающей среде и здоровью Rise-2020 и круглым столом по безопасности питания: материалы X Всероссийской научно-практической конференции с международным участием: в 2 т. / под ред. проф. А.Ю. Поповой, акад. РАН Н.В. Зайцевой. – Пермь: Изд-во Перм. нац. исслед. политехн. ун-та, 2020. – Т. 2. – С. 67–71.

15. Губин, Д.Г. Хронодиагностика и хронотерапия – основа персонализированной медицины / Д.Г. Губин // Тюменский медицинский журнал. – 2019. – № 1. – С. 20–40.

16. Давыдкин, И.Л. Некоторые аспекты функционирования мозга во сне в старших возрастных группах / А.Н. Волобуев, П.И. Романчук, И.Л. Давыдкин // Врач. – 2021. – № 6. – С. 13–16.

17. Дракина, С.А. Значимость биологических ритмов в построении режима дня / С.А. Дракина, Н.К. Перевощикова // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2021. – № 2 (85). – С. 12–19.

18. Желчнокаменная болезнь как клинический маркер метаболического синдрома / А.А. Свистунов [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2018. – № 3. – С. 3–8.
19. Золотовская, И.А. Концептуальные аспекты лечения артериальной гипертензии / И.А. Золотовская, Д.В. Дупляков // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2019. – № 4. – С. 36–43.
20. Изучение и анализ распространенности метаболического синдрома у лиц, умерших от сердечно-сосудистых осложнений / А.Х. Туйчиев [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. – 2019. – № 1. – С. 71–72.
21. Ионин, В.А. Фибрилляция предсердий и метаболический синдром: от механизмов развития к персонализированной терапии [Электронный ресурс] / В.А. Ионин, Н.Д. Гапонов, В.А. Павлова // Вестник терапевта. – 2022. – № 2 (53). – Режим доступа: <https://therapyedu.ru/statyi/fibrilljacija-predserdij-i-metabolicheskij-sindrom-ot-mehanizmov-razvitiya-k-personalizirovannoj-terapii/> (дата обращения: 20.11.2023).
22. Коморбидность при метаболическом синдроме: решенные и нерешенные вопросы / Ю.А. Фоминых [и др.] // University Therapeutic Journal. – 2019. – № 1. – С. 84–101.
23. Лутай, Ю.А. Десинхронизация гемодинамических процессов у пожилых пациентов с инфарктом миокарда / Ю.А. Лутай // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2020. – № 2. – С. 27–35.
24. Маянская, С.Д. Сравнительная оценка показателей суточного мониторирования в динамике лечения фиксированными комбинациями антигипертензивных препаратов / С.Д. Маянская, Е.В. Малышева, М.В. Потапова // Практическая медицина. – 2023. – Т. 21, № 2. – С. 99–106.
25. Мелатонин и сердечно-сосудистая патология: от механизмов действия к возможностям клинического применения (обзор литературы) / О.М. Драпкина [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 8. – С. 106–113.
26. Метаболический синдром как фактор риска онкогенеза / М.А. Осадчук [и др.] // Профилактическая медицина. – 2023. – № 1. – С. 70–79.

27. Метаболический синдром: развитие идей Д.Д. Плетнева и Г.Ф. Ланга / Ю.Ш. Халимов [и др.] // Пульмонология. – 2022. – № 32. – С. 13–21.
28. Методические рекомендации по оценке количества потребляемой пищи методом 24-часового (суточного) воспроизведения питания / А.Н. Мартинчик, А.К. Батурич, А.И. Феоктисова, И.В. Свяховская: Утв. зам. главного госуд. санитарного врача РФ Г.Г. Онищенко 26 февраля 1996 г. № СИ-19/14-17. М.: Минздрав РФ, 1996.
29. Ожирение: перспективные патогенетические направления лечения ожирения (обзор литературы) / И.А. Вейцман [и др.] // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2020. – № 1. – С. 168–171.
30. Особенности сердечного ремоделирования и дисфункции миокарда при метаболическом синдроме / Е.А. Бодрова [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. – 2020. – № 4 (11). – С. 52–59.
31. Патологические основы прогрессирования метаболических нарушений и атеросклероза у молодых мужчин с различными типами абдоминального ожирения / Д.Ю. Сердюков [и др.] // Российские биомедицинские исследования. – 2022. – № 2. – С. 3–12.
32. Ранняя диагностика метаболического синдрома у детей и подростков города Семей / А.А. Дюсупова [и др.] // Наука и Здравоохранение. – 2018. – № 2. – С. 42–53.
33. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом [Электронный ресурс] : клинические рекомендации. – М., 2013. – 43 с. – Режим доступа: https://doc-way.ru/sites/default/files/2022-09/cr_18_0.pdf (дата обращения: 12.02.2023).
34. Романчук, Н.П. Мелатонин: нейрофизиологические и нейроэндокринные аспекты / Н.П. Романчук, В.Ф. Пятин // Бюллетень науки и практики. – 2019. – № 7. – С. 71–85.
35. Руководство по эксплуатации комплекса многофункционального лазерного диагностического «ЛАКК-М» : научно-производственное предприятие «ЛАЗМА»: ИАБЖ 9442.004.00 РЭ, 2009. – С. 4.

36. Соколов, Д.А. Прогрессирование метаболических расстройств и атеросклероза у мужчин молодого возраста с различными метаболическими типами ожирения / Д.А. Соколов, Д.Ю. Сердюков // Известия Российской военно-медицинской академии. – 2022. – № 2. – С. 397–401.

37. Хронобиология и хрономедицина : монография / коллектив авторов; под ред. С.М. Чибисова, С.И. Рапопорта, М.Л. Благоднравова. – М.: РУДН, 2018. – 828 с.

38. Циркадианные ритмы и хроническое нарушение сознания / М.М. Канарский [и др.] // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. – 2021. – № 4. – С. 340–347.

39. Циркадианный стресс Homo sapiens: новые нейрофизиологические, нейроэндокринные и психонейроимунные механизмы / В.Ф. Пятин [и др.] // Бюллетень науки и практики. – 2020. – Т. 6, № 6. – С. 115–135.

40. Шальнова, С.А. Значение исследования ЭССЕ-РФ для развития профилактики в России / С.А. Шальнова, О.М. Драпкина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – № 19 (3). – С. 2602.

41. Шишкова, В.Н. Клинико-патогенетические особенности кардиомиопатии и сердечной недостаточности при инсулинорезистентности, ожирении и сахарном диабете 2-го типа / В.Н. Шишкова, А.И. Мартынов // Лечебное дело. – 2020. – № 2. – С. 147–156.

42. Шишкова, В.Н. Современные возможности терапии метаболической кардиомиопатии и сердечной недостаточности / В.Н. Шишкова, А.И. Мартынов // Терапия. – 2020. – № 6 (40). – С. 139–149.

43. Эффективность нового комплекса медицинской реабилитации в коррекции дефицита мышечной силы и двигательных нарушений у пациентов с ожирением / В.А. Васильева [и др.] // Вестник восстановительной медицины. – 2020. – Т. 20, № 4. – С. 115–125.

44. Якина, М.А. Хронобиология, роль фактора времени в существовании и развитии биологических систем / М.А. Якина, К.С. Филатенкова // Развитие профессионализма. – 2019. – № 1. – С. 12–14.

45. A Delayed Morning and Earlier Evening Time-Restricted Feeding Protocol for Improving Glycemic Control and Dietary Adherence in Men with Overweight/Obesity: A Randomized Controlled Trial / E.B. Parr [et al.] // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12, N 2. – P. 505.
46. A melanopsin ganglion cell subtype forms a dorsal retinal mosaic projecting to the supraoptic nucleus / M.H. Berry [et al.] // *Nature Communications*. – 2023. – Vol. 14, N 1. – P. 1492.
47. A systematic review and meta-analysis of the association between shift work and metabolic syndrome: The roles of sleep, gender, and type of shift work / M. Khosravipour [et al.] // *Sleep Medicine Reviews*. – 2021. – Vol. 57. – P. 101427.
48. Amaral, F.G. do. A brief review about melatonin, a pineal hormone / F.G. do Amaral, J. Cipolla-Neto // *Archives of endocrinology and metabolism*. – 2018. – Vol. 62, N 4. – P. 472–479.
49. Andolfi, C. Epidemiology of Obesity and Associated Comorbidities / C. Andolfi, P.M. Fisichella // *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques*. – 2018. – Vol. 8, N 8. – P. 919–924.
50. Arendt, J. Approaches to the pharmacological management of jet lag / J. Arendt // *Drugs*. – 2018. – Vol. 78. – P. 1419–1431.
51. Association Between Anthropometric Risk Factors and Metabolic Syndrome Among Adults in India: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies / Y. Krishnamoorthy [et al.] // *Prev Chronic Dis*. – 2022. – Vol. 19. – P. E24.
52. Association between circadian rhythm disruption and polycystic ovary syndrome / F. Wang [et al.] // *Fertil Steril*. – 2021. – Vol. 115, N 3. – P. 771–781.
53. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease / V. Ormazabal [et al.] // *Cardiovasc Diabetol*. – 2018. – Vol. 17 (1). – P. 122.
54. Association between night-shift work, sleep quality and metabolic syndrome / Y.C. Lim [et al.] // *Occupational and environmental medicine*. – 2018. – Vol. 75, N 10. – P. 716–723.

55. Association of circadian rhythms with brain disorder incidents: a prospective cohort study of 72242 participants / S.J. Chen [et al.] // *Translational Psychiatry*. – 2022. – Vol. 12, N 1. – P. 514.
56. Association of corticosteroid treatment with outcomes in adult patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis / F. Fang [et al.] // *JAMA Intern Med*. – 2019. – Vol. 179, N 2. – P. 213–223.
57. Association of metabolic syndrome and its components with risk of stroke recurrence and mortality: a meta-analysis / F. Zhang [et al.] // *Neurology*. – 2021. – Vol. 97, N 7. – P. e695–e705.
58. Association of microalbuminuria with metabolic syndrome: a cross-sectional study in Bangladesh / M.M. Saadi [et al.] // *BMC Endocr Disord*. – 2020. – Vol. 20, N 1. – P. 153.
59. Association of social jetlag with metabolic syndrome among Japanese working population: the Furukawa Nutrition and Health Study / Z. Islam [et al.] // *Sleep Med*. – 2018. – Vol. 51. – P. 53–58.
60. Ayyar, V.S. Circadian rhythms: influence on physiology, pharmacology, and therapeutic interventions / V.S. Ayyar, S. Sukumaran // *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. – 2021. – Vol. 48, N 3. – P. 321–338.
61. Baker, J. Role of melatonin in blood pressure regulation: An adjunct anti-hypertensive agent / J. Baker, K. Kimpinski // *Clin Exp Pharmacol Physiol*. – 2018. – Vol. 45, N 8. – P. 755–766.
62. Basal cortisol levels and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of observational studies / A. Garcez [et al.] // *Psychoneuroendocrinology*. – 2018. – Vol. 95. – P. 50–62.
63. Bastin, M. Corticosteroid-induced diabetes: Novelities in pathophysiology and management / M. Bastin, F. Andrelli // *Rev Med Interne*. – 2020. – Vol. 41, N. 9. – P. 607–616.
64. Belladelli, F. Metabolic syndrome, obesity and cancer risk / F. Belladelli, F. Montorsi, A. Martini. // *Current opinion in urology*. – 2022. – Vol. 32, N 6. – P. 594–597.

65. Bence, K.K. Metabolic drivers of non-alcoholic fatty liver disease / K.K. Bence, M.J. Birnbaum // *Mol Metab.* – 2021. – Vol. 50. – P. 101143.
66. Benefits and Risks of Melatonin in Hepatic and Pancreatic Disorders; A Review of Clinical Evidences / S. Abdi [et al.] // *Iran J Pharm Res.* – 2021. – Vol. 20, N 3. – P. 102–109.
67. Biological Rhythm and Chronotype: New Perspectives in Health / A. Montaruli [et al.] // *Biomolecules.* – 2021. – Vol. 11, N 4. – P. 487.
68. Blüher, M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis / M. Blüher // *Nature reviews. Endocrinology.* – 2019. – Vol. 15, N 5. – P. 288–298.
69. Boivin, D.B. Disturbance of the Circadian System in Shift Work and Its Health Impact / D.B. Boivin, P. Boudreau, A. Kosmadopoulos // *Journal of Biological Rhythms.* – 2022. – Vol. 37, N 1. – P. 3–28.
70. Borel, A.L. Sleep Apnea and Sleep Habits: Relationships with Metabolic Syndrome / A.L. Borel // *Nutrients.* – 2019. – Vol. 11, N 11. – P. 2628.
71. Bumgarner, J.R. Light at Night and Disrupted Circadian Rhythms Alter Physiology and Behavior / J.R. Bumgarner, R.J. Nelson // *Integr. Comp. Biol.* – 2021. – Vol. 61, N 3. – P. 1160–1169.
72. Cardinali, D.P. Melatonin and healthy aging / D.P. Cardinali // *Vitam Horm.* – 2021. – Vol. 115. – P. 67–88.
73. Cardiometabolic function in retired night shift workers and retired day workers / B.N. Chin [et al.] // *Scientific reports.* – 2023. – Vol. 13, N 1. – P. 5204.
74. Chooi, Y.C. The epidemiology of obesity / Y.C. Chooi, C. Ding, F. Magkos // *Metabolism.* – 2019. – Vol. 92. – P. 6–10.
75. Chrono-nutrition: From molecular and neuronal mechanisms to human epidemiology and timed feeding patterns / A. Flanagan [et al.] // *J. Neurochem.* – 2021. – Vol. 157, N 1. – P. 53–72.
76. Cingi, C. Jetlag related sleep problems and their management: A review / C. Cingi, I.E. Emre, N.B. Muluk // *Travel Medicine and Infectious Disease.* – 2018. – Vol. 24. – P. 59–64.

77. Circadian Clock Desynchronization and Insulin Resistance / F. Catalano [et al.] // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2023. – Vol. 20, N 1. – P. 29.

78. Circadian heart rate and blood pressure variability considered for research and patient care / G. Cornélissen [et al.] // Int J Cardiol. – 2003. – Vol. 87, N 1. – P. 9–28.

79. Circadian rhythm and disease: Relationship, new insights, and future perspectives / A.R. Neves [et al.] // Journal of cellular physiology. – 2022. – Vol. 237, N 8. – P. 3239–3256.

80. Circadian Rhythm and Melatonin in the Treatment of Depression / S.K. Satyanarayanan [et al.] // Curr Pharm Des. – 2018. – Vol. 24, N 22. – P. 2549–2555.

81. Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders: a Contemporary Review of Neurobiology, Treatment, and Dysregulation in Neurodegenerative Disease / T.A. Steele [et al.] // Neurotherapeutics. – 2021. – Vol. 18, N 1. – P. 53–74.

82. Clinical review: The pathogenetic role of cortisol in the metabolic syndrome: a hypothesis / P. Anagnostis [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2009. – Vol. 94, N 8. – P. 2692–2701.

83. Clinical utility of the Epworth sleepiness scale / N.A. Walker [et al.] // Sleep Breath. – 2020. – Vol. 24, N 4. – P. 1759–1765.

84. Clyne, A.M. Endothelial response to glucose: dysfunction, metabolism, and transport / A.M. Clyne // Biochem Soc Trans. – 2021. – Vol. 49. – P. 313–325.

85. Concordance among diagnostic criteria for metabolic syndrome is inconsistent in Spanish adolescents / Á. Fernández-Aparicio [et al.] // European Journal of Clinical Investigation. – 2021. – Vol. 51, N 2. – P. e13384.

86. Connections Between Insomnia and Cognitive Aging / C.E. Sexton [et al.] // Neurosci Bull. – 2020. – Vol. 36, N 1. – P. 77–84.

87. Cracowski, J.L. Human Skin Microcirculation / J.L. Cracowski, M. Roustit // Compr Physiol. – 2020. – Vol. 10, N 3. – P. 1105–1154.

88. Dabke, K. The gut microbiome and metabolic syndrome / K. Dabke, G. Hendrick, S. Devkota // J Clin Invest. – 2019. – Vol. 129, N 10. – P. 4050–4057.

89. De Assis, L.V.M. The circadian clock and metabolic homeostasis: entangled networks / L.V.M. de Assis, H. Oster // *Cell Mol Life Sci.* – 2021. – Vol. 78, N 10. – P. 4563–4587.
90. Diabetes mellitus and melatonin: Where are we? / R. Patel [et al.] // *Biochimie.* – 2022. – Vol. 202. – P. 2–14.
91. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association / National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement / S.M. Grundy [et al.] // *Circulation.* – 2005. – Vol. 112. – P. 2735–2752.
92. Douma, L.G. Circadian clock-mediated regulation of blood pressure / L.G. Douma, M.L. Gumz // *Free Radic Biol Med.* – 2018. – Vol. 119. – P. 108–114.
93. Early-Life Origins of Metabolic Syndrome: Mechanisms and Preventive Aspects / C.N. Hsu [et al.] // *International Journal Molecular Science.* – 2021. – Vol. 22, N 21. – P. 11872.
94. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study / S. Yusuf [et al.] // *The Lancet.* – 2004. – Vol. 364. – P. 937–952.
95. Effects of circadian restricted feeding on parameters of metabolic syndrome among healthy subjects / R.B. Singh [et al.] // *Chronobiology international.* – 2020. – Vol. 37, N 3. – P. 395–402.
96. Effects of Diet on Sleep: A Narrative Review / H.E. Binks [et al.] // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 27, N 12. – P. 936.
97. Effects of Melatonin on Dairy Herd Improvement (DHI) of Holstein Cow with High SCS / H. Wu [et al.] // *Molecules.* – 2021. – Vol. 26, N 4. – P. 834.
98. Effect of melatonin on visceral fat deposition, lipid metabolism and hepatic lipo-metabolic gene expression in male rats / L. Wang [et al.] // *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl).* – 2021. – Vol. 105, N 4. – P. 787–796.
99. Elucidating the Regulatory Role of Melatonin in Brown, White, and Beige Adipocytes / Z. Xu [et al.] // *Adv Nutr.* – 2020. – Vol. 11, N 2. – P. 447–460.

100. Endothelial Dysfunction in Atherosclerotic Cardiovascular Diseases and Beyond: From Mechanism to Pharmacotherapies / S. Xu [et al.] // *Pharmacol Rev.* – 2021. – Vol. 73. – P. 924–967.
101. Esan, O. Triglycerides and cardiovascular disease / O. Esan, A.S. Wierzbicki // *Curr Opin Cardiol.* – 2021. – Vol. 36, N 4. – P. 469–477.
102. Evaluating the Relationship between Circadian Rhythms and Sleep, Metabolic and Cardiovascular Disorders: Current Clinical Evidence in Human Studies / M. Mentzelou [et al.] // *Metabolites.* – 2023. – Vol. 13, N 3. – P. 370.
103. Evaluation of xenon, light-emitting diode (LED) and halogen light toxicity on cultured retinal pigment epithelial cells / T. Sezer [et al.] // *Cutan Ocul Toxicol.* – 2019. – Vol. 38, N 2. – P. 125–130.
104. Evidence for the Benefits of Melatonin in Cardiovascular Disease / M. Tobeiha [et al.] // *Front Cardiovasc Med.* – 2022. – Vol. 9. – P. 888319.
105. Fanciulli, A. The Schellong test: detecting orthostatic blood pressure and heart rate changes in German-speaking countries / A. Fanciulli, N. Campese, G.K. Wenning // *Clin Auton Res.* – 2019. – Vol. 29, N 4. – P. 363–366.
106. Fishbein, A.B. Circadian disruption and human health / A.B. Fishbein, K.L. Knutson, P.C. Zee // *J Clin Invest.* – 2021. – Vol. 131, N 19. – P. e148286.
107. Foster, R.G. Melatonin / R.G. Foster // *Curr Biol.* – 2021. – Vol. 31, N 22. – P. R1456–R1458.
108. Fung, H.H. Aging and attention: Meaningfulness may be more important than valence / H.H. Fung, M. Lu, D.M. Isaacowitz // *Psychol Aging.* – 2019. – Vol. 34, N 1. – P. 85–90.
109. Goldbeter, A. From circadian clock mechanism to sleep disorders and jet lag: Insights from a computational approach / A. Goldbeter, J.C. Leloup // *Biochem Pharmacol.* – 2021. – Vol. 191. – P. 114482.
110. Gut microbiota and metabolic syndrome / P.X. Wang [et al.] // *Chin Med J (Engl).* – 2020. – Vol. 133, N 7. – P. 808–816.

111. Ha, K. Associations of Meal Timing and Frequency with Obesity and Metabolic Syndrome among Korean Adults / K. Ha, Y. Song. // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11, N 10. – P. 2437.
112. Hardeland, R. Aging, Melatonin, and the Pro- and Anti-Inflammatory Networks / R. Hardeland // *Int J Mol Sci*. – 2019. – Vol. 20, N 5. – P. 1223.
113. Hardeland, R. Redox Biology of Melatonin: Discriminating Between Circadian and Noncircadian Functions / R. Hardeland // *Antioxid Redox Signal*. – 2022. – Vol. 37. – P. 704–725.
114. Hasebe, T. Impact of risk factors related to metabolic syndrome on acute myocardial infarction in younger patients / T. Hasebe, N. Hasebe // *Hypertens Res*. – 2022. – Vol. 45, N 9. – P. 1447–1458.
115. Hergenhan, S. Molecular Interactions Between Components of the Circadian Clock and the Immune System / S. Hergenhan, S. Holtkamp, C. Scheiermann // *J Mol Biol*. – 2020. – Vol. 432, N 12. – P. 3700–3713.
116. Herman, J.P. The neuroendocrinology of stress: Glucocorticoid signaling mechanisms / J.P. Herman [et al.] // *Psychoneuroendocrinology*. – 2022. – Vol. 137. – P. 105641.
117. Hirode, G. Trends in the Prevalence of Metabolic Syndrome in the United States, 2011–2016 / G. Hirode, R.J. Wong // *JAMA*. – 2020. – Vol. 323, N 24. – P. 2526–2528.
118. Huynh, D.T.N. Therapeutic targets for endothelial dysfunction in vascular diseases / D.T.N. Huynh, K.S. Heo // *Arch Pharm Res*. – 2019. – Vol. 42, N. 10. – P. 848–861.
119. Identification of Biomarkers Related to Metabolically Unhealthy Obesity in Korean Obese Adolescents: A Cross-Sectional Study / S. Jeong [et al.] // *Children (Basel, Switzerland)*. – 2023. – Vol. 10, N 2. – P. 322.
120. Is Melatonin the Cornucopia of the 21st Century? / N. Ferlazzo [et al.] // *Antioxidants (Basel)*. – 2020. – Vol. 9, N 11. – P. 1088.
121. Increased demand for NAD⁺ relative to ATP drives aerobic glycolysis / A. Luengo [et al.] // *Mol Cell*. – 2021. – Vol. 81, N 4. – P. 691–707.

122. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome [Electronic resource]. – Available from: http://www.idf.org/webdata/docs/MetSyndrome_FINAL.pdf (date of application: 20.11.2022).

123. Is shift work associated with a higher risk of overweight or obesity? A systematic review of observational studies with meta-analysis / Q. Liu [et al.] // *Int J Epidemiol.* – 2018. – Vol. 47, N 6. – P. 1956–1971.

124. Ishihara, A. The Complex Effects of Light on Metabolism in Humans / A. Ishihara, A.B. Courville, K.Y. Chen // *Nutrients.* – 2023. – Vol. 15, N 6. – P. 1391.

125. Jet-Lag Countermeasures Used by International Business Travelers / G. Rigney [et al.] // *Aerosp Med Hum Perform.* – 2021. – Vol. 92, N 10. – P. 825–830.

126. Kapugi, M. Corticosteroids / M. Kapugi, K. Cunningham // *Orthop Nurs.* – 2019. – Vol. 38, N 5. – P. 336–339.

127. Karamitri, A. Melatonin in type 2 diabetes mellitus and obesity / A. Karamitri, R. Jockers // *Nature reviews. Endocrinology.* – 2019. – Vol. 15, N 2. – P. 105–125.

128. Kc, D. Gut microbiota and health / D. Kc, R. Sumner, S. Lippmann // *Postgrad Med.* – 2020. – Vol. 132, N 3. – P. 274.

129. Kervezee, L. Metabolic and cardiovascular consequences of shift work: The role of circadian disruption and sleep disturbances / L. Kervezee, A. Kosmadopoulos, D.B. Boivin // *European Journal of Neuroscience.* – 2020. – Vol. 51, N 1. – P. 396–412.

130. Koliaki, C. Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship / C. Koliaki, S. Liatis, A. Kokkinos // *Metabolism: Clinical and Experimental.* – 2019. – Vol. 92. – P. 98–107.

131. Konttinen, H. Emotional eating and obesity in adults: the role of depression, sleep and genes / H. Konttinen // *Proc Nutr Soc.* – 2020. – Vol. 79, N 3. – P. 283–289.

132. Koronowski, K.B. Communicating clocks shape circadian homeostasis / K.B. Koronowski, P. Sassone-Corsi // *Science.* – 2021. – Vol. 371, N 6530. – P. eabd0951.

133. Kuwabara, M. The Relationship Between Fasting Blood Glucose and Hypertension / M. Kuwabara, I. Hisatome // *Am J Hypertens.* – 2019. – Vol. 32, N. 12. – P. 1143–1145.
134. Lemmer, B. The Role of Circadian Rhythms in the Hypertension of Diabetes Mellitus and the Metabolic Syndrome / B. Lemmer, H. Oster // *Current Hypertension Reports.* – 2018. – Vol. 20, N 5. – P. 43.
135. Lim, S.S. Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review, meta-analysis and meta-regression / S.S. Lim, N.S. Kakoly, J.W.J. Tan // *Obes Rev.* – 2019. – Vol. 20, N 2. – P. 339–352.
136. Limberg, J.K. Role of the Autonomic Nervous System in the Hemodynamic Response to Hyperinsulinemia-Implications for Obesity and Insulin Resistance / J.K. Limberg, R.N. Soares, J. Padilla // *Curr Diab Rep.* – 2022. – Vol. 22, N 4. – P. 169–175.
137. Marais, A.D. Apolipoprotein E in lipoprotein metabolism, health and cardiovascular disease / A.D. Marais // *Pathology.* – 2019. – Vol. 5, N 12. – P. 165–176.
138. Mechanisms of Melatonin in Obesity: A Review / Q. Guan [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol. 23, N 1. – P. 218.
139. Mechanistic Insight into Oxidative Stress-Triggered Signaling Pathways and Type 2 Diabetes / A. Singh [et al.] // *Molecules.* – 2022. – Vol. 27, N 3. – P. 950.
140. Melanopsin phototransduction: beyond canonical cascades / E. Contreras [et al.] // *The Journal of experimental biology.* – 2021. – Vol. 224, N 23. – P. jeb226522.
141. Melatonin and circadian rhythms in liver diseases: Functional roles and potential therapies / K. Sato [et al.] // *J Pineal Res.* – 2020. – Vol. 68, N 3. – P. e12639.
142. Melatonin and Health: Insights of Melatonin Action, Biological Functions, and Associated Disorders / S.B. Ahmad [et al.] // *Cellular and Molecular Neurobiology.* – 2023. – Vol. 8. – P. 1–22.
143. Melatonin as a Potential Approach to Anxiety Treatment / K. Repova [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2022. – Vol. 23, N 24. – P. 16187.
144. Melatonin protects the heart and pancreas by improving glucose homeostasis, oxidative stress, inflammation and apoptosis in T2DM-induced rats / D.A. Abdulwahab [et al.] // *Heliyon.* – 2021. – Vol. 7, N. 3 – P. e06474.

145. Melatonin prevents oxidative stress, inflammatory activity, and DNA damage in cirrhotic rats / J.R. Colares [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2022. – Vol. 28, N 3. – P. 348–364.

146. Meléndez-Fernández, O.H. Circadian Rhythms Disrupted by Light at Night and Mistimed Food Intake Alter Hormonal Rhythms and Metabolism / O.H. Meléndez-Fernández, J.A. Liu, R.J. Nelson // *Int J Mol Sci.* – 2023. – Vol. 24, N 4. – P. 3392.

147. Meta-analysis on shift work and risks of specific obesity types / M. Sun [et al.] // *Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity.* – 2018. – Vol. 19, N 1. – P. 28–40.

148. Metabolic dysfunction and obesity-related cancer: Beyond obesity and metabolic syndrome / P. Karra [et al.] // *Obesity (Silver Spring).* – 2022. – Vol. 30, N 7. – P. 1323–1334.

149. Metabolic syndrome and cardiovascular diseases: Going beyond traditional risk factors / J.L. Silveira Rossi [et al.] // *Diabetes Metabolism Research and Reviews.* – 2022. – Vol. 38, N 3. – P. e3502.

150. Metabolic syndrome and metastatic prostate cancer correlation study, a real-world study in a prostate cancer clinical research center, Xinjiang, China / H. An [et al.] // *Frontiers in endocrinology.* – 2022. – Vol. 13. – P. 1090763.

151. Metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: insulin resistance in focus / L. Spatola [et al.] // *Metabolism.* – 2018. – Vol. 83. – P. 225–233.

152. Metabolic syndrome. Etiology and pathogenesis / I. Diemiszczyk [et al.] // *Wiad Lek.* – 2021. – Vol. 74. – P. 2510–2515.

153. Metabolic syndrome is associated with higher rate of gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis / S. Fu [et al.] // *Neurogastroenterol Motil.* – 2022. – Vol. 34, N 5. – P. e14234.

154. Metabolic syndrome; Definition, Pathogenesis, Elements, and the Effects of medicinal plants on it's elements / M. Ahmed [et al.] // *J Diabetes Metab Disord.* – 2022. – Vol. 21 (1). – P. 1011–1022.

155. Midgley, J. Osteoarthritis and obesity; conservative management, multi-morbidity, surgery and the implications of restricted access to knee or hip replacement: a literature review / J. Midgley // *Int J Orthop Trauma Nurs.* – 2021. – Vol. 40. – P. 100840.

156. Miner, B. Sleep in the Aging Population / B. Miner, M.H. Kryger // *Sleep Med Clin.* – 2020. – Vol. 15, N 2. – P. 311–318.

157. Mini-Review on Lipofuscin and Aging: Focusing on The Molecular Interface, The Biological Recycling Mechanism, Oxidative Stress, and The Gut-Brain Axis Functionality / O.D. Ilie [et al.] // *Medicina (Kaunas).* – 2020. – Vol. 56, N 11. – P. 626.

158. Myers, J. Physical Activity, Cardiorespiratory Fitness, and the Metabolic Syndrome / J. Myers, P. Kokkinos, E. Nyelin // *Nutrients.* – 2019. – Vol. 11, N 7. – P. 1652.

159. New Insights Into the Circadian Rhythm and Its Related Diseases / Y. Xie [et al.] // *Frontiers in physiology.* – 2019. – Vol. 25, N 10. – P. 682.

160. Night shift hormone: How does melatonin affect depression? / G. Kholghi [et al.] // *Physiol Behav.* – 2022. – Vol. 252. – P. 113835.

161. Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction / A.R. Cyr [et al.] // *Crit Care Clin.* – 2020. – Vol. 36, N 2. – P. 307–321.

162. Non invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celermajer [et al.] // *Lancet.* – 1992. – Vol. 340. – P. 1111–1115.

163. Obesity, Adipose Tissue and Vascular Dysfunction / M. Koenen [et al.] // *Circ Res.* – 2021. – Vol. 128, N 7. – P. 951–968.

164. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association / T.M. Powell-Wile [et al.] // *Circulation.* – 2021. – Vol. 143, N 21. – P. E984–E1010.

165. Obesity and kidney stone disease: a systematic review / A. Carbone [et al.] // *Minerva Urol Nefrol.* – 2018. – Vol. 70, N 4. – P. 393–400.

166. Obesity, metabolic syndrome, and cancer: pathophysiological and therapeutic associations / N. Mili [et al.] // *Endocrine.* – 2021. – Vol. 74, N 3. – P. 478–497.

167. Ono, D. Corrigendum: Roles of Neuropeptides, VIP and AVP, in the Mammalian Central Circadian Clock / D. Ono, K.I. Honma, S. Honma // *Front Neurosci.* – 2021. – Vol. 7, N 15. – P. 810796.

168. Ono, D. GABAergic mechanisms in the suprachiasmatic nucleus that influence circadian rhythm / D. Ono, K.I. Honma, S. Honma // *J Neurochem.* – 2021. – Vol. 157, N 1. – P. 31–41.

169. Oosterman, J.E. The circadian clock, shift work, and tissue-specific insulin resistance / J.E. Oosterman, S. Wopereis, A. Kalsbeek // *Endocrinology (United States).* – 2020. – Vol. 161, N 12. – P. 180.

170. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases / M.A. Incalza [et al.] // *Vascul Pharmacol.* – 2018. – Vol. 100. – P. 1–19.

171. Patke, A. Molecular mechanisms and physiological importance of circadian rhythms / A. Patke, M.W. Young, S. Axelrod // *Nat Rev Mol Cell Biol.* – 2020. – Vol. 21, N 2. – P. 67–84.

172. Paul, J.R. Circadian regulation of membrane physiology in neural oscillators throughout the brain / J.R. Paul [et al.] // *Eur J Neurosci.* – 2020. – Vol. 51, N 1. – P. 109–138.

173. Pfeffer, M. Synchronizing effects of melatonin on diurnal and circadian rhythms / M. Pfeffer, H.W. Korf, H. Wicht // *General and comparative endocrinology.* – 2018. – Vol. 258. – P. 215–221.

174. Photobiology of lipofuscin granules in the retinal pigment epithelium cells of the eye: norm, pathology, age / T.B. Feldman [et al.] // *Biophys Rev.* – 2022. – Vol. 14, N 4. – P. 1051–1065.

175. Pilonis, V. The role of the circadian clock system in physiology / V. Pilonis, C. Helfrich-Förster, H. Oster // *Pflügers Archiv European Journal of Physiology.* – 2018. – Vol. 470, N 2. – P. 227–239.

176. Podgorny, O.V. Glucocorticoid-mediated mechanisms of hippocampal damage: Contribution of subgranular neurogenesis / O.V. Podgorny, N.V. Gulyaeva // *J Neurochem.* – 2021. – Vol. 157, N 3. – P. 370–392.

177. Prevalence of metabolic syndrome in Iran: A meta-analysis of 69 studies / K. Kalan Farmanfarma [et al.] // *Diabetes Metab Syndr.* – 2019. – Vol. 13, N 1. – P. 792–799.

178. Ramirez, A.V.G. Melatonin and its Relationships with Diabetes and Obesity: A Literature Review / A.V.G. Ramirez, D.R. Filho, L.B.P.C. de Sá // *Curr Diabetes Rev.* – 2021. – Vol. 17, N 7. – P. e072620184137.

179. Recent Progress and Perspectives on Electrochemical Regeneration of Reduced Nicotinamide Adenine Dinucleotide (NADH) / S. Immanuel [et al.] // *Chem Asian J.* – 2020. – Vol. 15, N 24. – P. 4256–4270.

180. Reduced microvascular reactivity in patients with diabetic neuropathy / K.A. Kresnulina [et al.] // *Clin Hemorheol Microcirc.* – 2021. – Vol. 79, N 2. – P. 335–346.

181. Revisiting the pineal gland: a review of calcification, masses, precocious puberty, and melatonin functions / S. Patel [et al.] // *Int J Neurosci.* – 2020. – Vol. 130, N 5. – P. 464–475.

182. Roach, G.D. Interventions to Minimize Jet Lag After Westward and Eastward Flight / G.D. Roach, C. Sargent // *Front Physiol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 927.

183. Role of Hyperinsulinemia and Insulin Resistance in Hypertension: Metabolic Syndrome Revisited / A.A. da Silva [et al.] // *Can J Cardiol.* – 2020. – Vol. 36, N 5. – P. 671–682.

184. Role of Melatonin in Angiotensin and Aging / A.O. Sehirli [et al.] // *Molecules.* – 2021. – Vol. 26, N 15. – P. 4666.

185. Russart, K.L.G. Light at night as an environmental endocrine disruptor / K.L.G. Russart, R.J. Nelson // *Physiol Behav.* – 2018. – Vol. 190. – P. 82–89.

186. Saklayen, M.G. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome / M.G. Saklayen // *Current Hypertension Reports.* – 2018. – Vol. 20, N 2. – P. 12.

187. Samanta, S. Physiological and pharmacological perspectives of melatonin / S. Samanta // *Archives of Physiology and Biochemistry.* – 2022. – Vol. 128, N 5. – P. 1346–1367.

188. Sato, T. Nutrition, metabolism, and epigenetics: pathways of circadian reprogramming / T. Sato, P. Sassone-Corsi // *EMBO Rep.* – 2022. – Vol. 23, N 5. – P. e52412.

189. Scherübl, H. Metabolisches Syndrom und Krebsrisiko [Metabolic syndrome and cancer risk] / H. Scherübl // *Dtsch Med Wochenschr.* – 2022. – Vol. 147, N 16. – P. 1068–1077.

190. Segovia-Roldan, M. Melatonin to Rescue the Aged Heart: Antiarrhythmic and Antioxidant Benefits / M. Segovia-Roldan, E.R. Diez, E. Pueyo // *Oxid Med Cell Longev.* – 2021. – Vol. 13, N 2021. – P. 8876792.

191. Shift Work Adaptation Among Police Officers: The BCOPS Study / T.L. Nevels [et al.] // *Chronobiol Int.* – 2021. – Vol. 38, N 6. – P. 907–923.

192. Sleep duration and obesity in adulthood: An updated systematic review and meta-analysis / V. Bacaro [et al.] // *Obes Res Clin Pract.* – 2020. – Vol. 14, N 4. – P. 301–309.

193. Sleep Hygiene for Optimizing Recovery in Athletes: Review and Recommendations / K.C Vitale [et al.] // *Int J Sports Med.* – 2019. – Vol. 40, N 8. – P. 535–543.

194. Sleep Regularity and Cardiometabolic Health: Is Variability in Sleep Patterns a Risk Factor for Excess Adiposity and Glycemic Dysregulation? / F.M. Zuraikat [et al.] // *Curr Diab Rep.* – 2020. – Vol. 20, N 8. – P. 38–44.

195. Social jet lag and (changes in) glycemic and metabolic control in people with type 2 diabetes / E.J. Bouman [et al.] // *Obesity (Silver Spring).* – 2023. – Vol. 31, N 4. – P. 945–954.

196. Stanford, S.C. Recent developments in research of melatonin and its potential therapeutic applications / S.C. Stanford // *British Journal of Pharmacology.* – 2018. – Vol. 175, N 16. – P. 3187–3189.

197. Stewart, N.H. The Impact of Sleep and Circadian Disorders on Physician Burnout / N.H. Stewart, V.M. Arora // *Chest.* – 2019. – Vol. 156, N 5. – P. 1022–1030.

198. Studies with pinealectomized rats / H. Karppanen [et al.] // *Pharmacology.* – 1970. – Vol. 3, N 2. – P. 76–84.

199. Sun, S.Y. Treatment of Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders / S.Y. Sun, G.H. Chen // *Curr. Neuropharmacol.* – 2022. – Vol. 20, N 6. – P. 1022–1034.

200. Sweeney, G. Mechanisms and consequences of Na⁺, K⁺-pump regulation by insulin and leptin / G. Sweeney, A. Klip // *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. – 2021. – Vol. 47, N 2. – P. 363–372.
201. Świątkiewicz, I. Time-restricted eating and metabolic syndrome: Current status and future perspectives / I. Świątkiewicz, A. Woźniak, P.R. Taub // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13, N 1. – P. 1–24.
202. Systematic review of shift work and nurses' health / D. Rosa [et al.] // *Occup Med (Lond)*. – 2019. – Vol. 69, N 4. – P. 237–243.
203. Tähkämö, L. Systematic review of light exposure impact on human circadian rhythm / L. Tähkämö, T. Partonen, A.K. Pesonen // *Chronobiol Int*. – 2019. – Vol. 36, N 2. – P. 151–170.
204. Tanaka, M. Improving obesity and blood pressure / M. Tanaka // *Hypertens Res*. – 2020. – Vol. 43, N 2. – P. 79–89.
205. The association between metabolic syndrome and erosive esophagitis: A systematic review and meta-analysis / M. Azami [et al.] // *EXCLI Journal*. – 2021. – Vol. 20. – P. 1532–1543.
206. The Cell-Autonomous Clock of VIP Receptor VPAC2 Cells Regulates Period and Coherence of Circadian Behavior / R. Hamnett [et al.] // *J Neurosci*. – 2021. – Vol. 41, N 3. – P. 502–512.
207. The influence of metabolic syndrome and its components on the development of nephrolithiasis / C. Boyd [et al.] // *Asian J Urol*. – 2018. – Vol. 5, N 4. – P. 215–222.
208. The influence of sensory processing tools on attention and arithmetic performance in Dutch primary school children / I. van der Wurff [et al.] // *J Exp Child Psychol*. – 2021. – Vol. 209. – P. 105143.
209. The links between sleep duration, obesity and type 2 diabetes mellitus / C. Antza [et al.] // *J Endocrinol*. – 2021. – Vol. 252, N 2. – P. 125–141.
210. The NoSAS score for screening of sleep-disordered breathing: a derivation and validation study / H. Marti-Soler [et al.] // *Lancet Respir Med*. – 2016. – Vol. 4, N 9. – P. 742–748.

211. The Role of Daylight for Humans: Gaps in Current Knowledge / M. Münch [et al.] // *Clocks and Sleep*. – 2020. – Vol. 2, N 1. – P. 61–85.
212. The Role of Light Sensitivity and Intrinsic Circadian Period in Predicting Individual Circadian Timing / J.E. Stone [et al.] // *Journal of biological rhythms*. – 2020. – Vol. 35, N 6. – P. 628–640.
213. Time-Restricted G-Protein Signaling Pathways via GPR176, G_z, and RGS16 Set the Pace of the Master Circadian Clock in the Suprachiasmatic Nucleus / S. Nakagawa [et al.] // *Int J Mol Sci*. – 2020. – Vol. 21, N 14. – P. 5055.
214. Ursini, F. Lipid peroxidation and ferroptosis: The role of GSH and GPx4 / F. Ursini, M. Maiorino // *Free Radic Biol Med*. – 2020. – Vol. 20, N 152. – P. 175–185.
215. Validation of the Zung self-rating depression scale (SDS) in older adults / J. Jokelainen [et al.] // *Scand J Prim Health Care*. – 2019. – Vol. 37, N 3. – P. 353–357.
216. Vasey, C. Circadian Rhythm Dysregulation and Restoration: The Role of Melatonin / C. Vasey, J. McBride, K. Penta // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13, N 10. – P. 3480.
217. Walker, W.H. 2nd. Disrupted circadian rhythms and mental health / W.H. Walker 2nd, J.C. Walton, R.J. Nelson // *Handb Clin Neurol*. – 2021. – Vol. 179. – P. 259–270.
218. Xiao, Q. Meal timing and obesity: interactions with macronutrient intake and chronotype / Q. Xiao, M. Garaulet, F.A.J.L. Scheer // *Int. J. Obes. (Lond.)*. – 2019 Sep. – Vol. 43, N 9. – P. 1701–1711.
219. Yu, Q. Biological clock: the oscillator of gene expression / Q. Yu // *Sci China Life Sci*. – 2018. – Vol. 61, N 1. – P. 128–130.
220. Zefferino, R. Molecular links between endocrine, nervous and immune system during chronic stress / R. Zefferino, S. Di Gioia, M. Conese // *Brain and Behavior*. – 2021. – Vol. 11, N 2. – P. e01960.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Таблица 1.1 – Критерии диагностики метаболического синдрома.....	11
Рисунок 2.1 – Дизайн исследования.....	27
Таблица 2.1 – Структура патологии у пациентов с метаболическим синдромом.....	30
Таблица 2.2 – Анкета нарушений качества сна в баллах [54]	34
Таблица 2.3 – Шкала сонливости Эпворта [83]	34
Таблица 3.1 – Динамика уровня мелатонина у пациентов групп контроля.....	41
Таблица 3.2 – Уровень мелатонина у пациентов с метаболическим синдромом обследованных групп, имеющих нарушения околосуточных ритмов	42
Рисунок 3.1 – Динамика уровня мелатонина у пациентов различных подгрупп первой группы (стаж работы в ночное время до 5 лет) по сравнению со средними значениями по группе, %	43
Рисунок 3.2 – Динамика уровня мелатонина у пациентов II группы (стаж работы в ночное время от 5 до 10 лет), %.....	44
Таблица 3.3 – Сравнение уровня мелатонина в 2:00 (после 2-х дней отдыха).....	45
Таблица 3.4 – Структура уровней самооценки депрессии по шкале Цунга у пациентов с метаболическим синдромом из различных групп по сравнению с показателями групп контроля	46
Таблица 3.5 – Приблизительная пищевая ценность рациона питания (ккал/сут.) у пациентов различных групп при наличии и отсутствии депрессии	47
Таблица 3.6 – Частота встречаемости нарушений качества сна у пациентов с метаболическим синдромом из различных групп (%)	47
Таблица 3.7 – Частота встречаемости нарушений ритмики сна у пациентов с метаболическим синдромом различных групп (%)	47
Таблица 3.8 – Взаимосвязь нарушений сна с различной длительностью нарушений околосуточных ритмов по критерию хи-квадрат	48
Таблица 3.9 – Результаты теста Бурдона у пациентов с метаболическим синдромом и обследованных из групп контроля.....	49
Таблица 3.10 – Взаимосвязь результатов теста Бурдона с различной длительностью нарушений околосуточных ритмов по критерию хи-квадрат	49
Таблица 3.11 – Значение циркадианного индекса у представителей контрольных групп.....	51

Рисунок 3.3 – Изменение циркадианного индекса у пациентов с метаболическим синдромом различных групп в динамике.....	51
Рисунок 3.4 – Характер распределения суточных профилей АД у обследованных пациентов с метаболическим синдромом и лиц групп контроля 1	53
Рисунок 3.5 – Характер распределения суточных профилей АД у обследованных пациентов с метаболическим синдромом и лиц групп контроля 2	53
Таблица 3.12 – Взаимосвязь суточных профилей АД и уровня мелатонина у пациентов с метаболическим синдромом в разных группах.....	54
Таблица 3.13 – Различие распространенности дополнительных параметров нарушения околосуточных ритмов при снижении уровня мелатонина по сравнению с группой контроля 2.....	55
Таблица 3.14 – Коэффициенты корреляции (r) между уровнем мелатонина и распространенностью дополнительных параметров нарушения околосуточных ритмов	56
Таблица 3.15 – Распределение значения индекса массы тела, окружности талии у пациентов с метаболическим синдромом с различным уровнем мелатонина	58
Таблица 3.16 – Взаимосвязь ИМТ с различной длительностью нарушений околосуточных ритмов по критерию хи-квадрат.....	59
Таблица 3.17 – Распространенность дополнительных критериев МС у пациентов различных групп с абдоминальным ожирением и в группах контроля.....	60
Таблица 3.18 – Средние значения показателей, являющихся дополнительными критериями МС у пациентов различных групп с абдоминальным ожирением	61
Таблица 3.19 – Формы сахарного диабета 2 типа у пациентов различных групп.....	63
Таблица 3.20 – Распространенность артериальной гипертензии среди пациентов разных групп	65
Таблица 3.21 – Влияние снижения уровня мелатонина у пациентов основных групп на развитие артериальной гипертензии по критерию хи-квадрат.....	66
Рисунок 3.6 – Частота АГ 1 и 2 степени в зависимости от уровня снижения мелатонина.....	67
Таблица 3.22 – Наиболее значимые параметры, характеризующие МС, и их весовые коэффициенты для пациентов группы I	69
Таблица 3.23 – Наиболее значимые параметры, характеризующие МС, и их весовые коэффициенты для пациентов группы II.....	70
Таблица 3.24 – Показатель «хи-квадрат» для пациентов различных групп	71

Таблица 3.25 – Наиболее значимые параметры, характеризующие МС, и их весовые коэффициенты для пациентов группы III.....	72
Таблица 3.26 – Лейкоцитарная формула пациента С., 37 лет	73
Таблица 3.27 – Лейкоцитарная формула пациента Н., 41 год.....	76
Рисунок 3.7 – Компьютерная коронарография пациента Н., 41 год.....	78
Таблица 3.28 – Количество бляшек в коронарной артерии и содержание в них фосфата кальция (мг) пациента Н., 41 год.....	78
Таблица 3.29 – Колебания уровня кортизола у пациентов с различным уровнем мелатонина в крови	80
Рисунок 3.8 – Преобладание симпатической иннервации по Шеллонгу у обследованных лиц, $p < 0,05$	82
Рисунок 3.9 – Состояние баланса вегетативной системы у лиц контрольных групп по Шеллонгу, $p < 0,05$	82
Таблица 3.30 – Сравнительные данные о состоянии вегетативной нервной системы у пациентов основных и контрольной группы 2 по результатам ортостатической пробы Шеллонга	83
Таблица 3.31 – Сравнительные значения коэффициента флуоресцентной контрастности липофусцина у лиц основных и контрольных групп (отн. ед.).....	85
Рисунок 3.10 – Результаты изучения коэффициентов флуоресцентной контрастности биоткани пациента С. (IIА подгруппа): K_f липофусцин = 0,234; (К) NADH = 0,561; (К) NAD = 0,376	86
Рисунок 3.11 – Результаты изучения коэффициентов флуоресцентной контрастности биоткани пациента К. (IIВ подгруппа): K_f липофусцин = 1,299; (К) NADH = 1,617; (К) NAD = 1,609	87
Таблица 3.32 – Коэффициенты флуоресцентной контрастности биоткани пациентов различных групп.....	88
Таблица 3.33 – Показатели микроциркуляции в группах контроля	90
Таблица 3.34 – Показатели микроциркуляции у пациентов с метаболическим синдромом.....	91
Рисунок 3.12 – Графическое изображение объемного микрокровотока: а – у пациента из группы контроля 2; б – у пациента IA подгруппы, в – у пациента III группы.....	92
Рисунок 3.13 – Микроциркуляция у пациента из IA подгруппы	93
Рисунок 3.14 – Показатели микроциркуляции у пациента из IB подгруппы.....	94

Таблица 3.35 – Сравнительная эффективность средних значений кислородного обмена у пациентов различных групп.....	95
Таблица 3.36 – Результаты механической стимуляции эндотелия плечевой артерии у лиц контрольных групп.....	96
Рисунок 3.15 – Изменение диаметра артерии под действием механической стимуляции эндотелия повышенным кровотоком: а – до момента проведения пробы, б – через 30 секунд после пробы, в – через 2 минуты после пробы, г – через 5 минут после пробы.....	97
Таблица 3.37 – Результаты механической стимуляции эндотелия повышенным кровотоком у лиц основных групп.....	98
Рисунок 3.16 – Изменение диаметра артерии под действием механической стимуляции эндотелия повышенным кровотоком: а – через 30 секунд после пробы, б – через 1 минуту после пробы, в – через 3 минуты после пробы, г – через 4 минуты после пробы.....	99